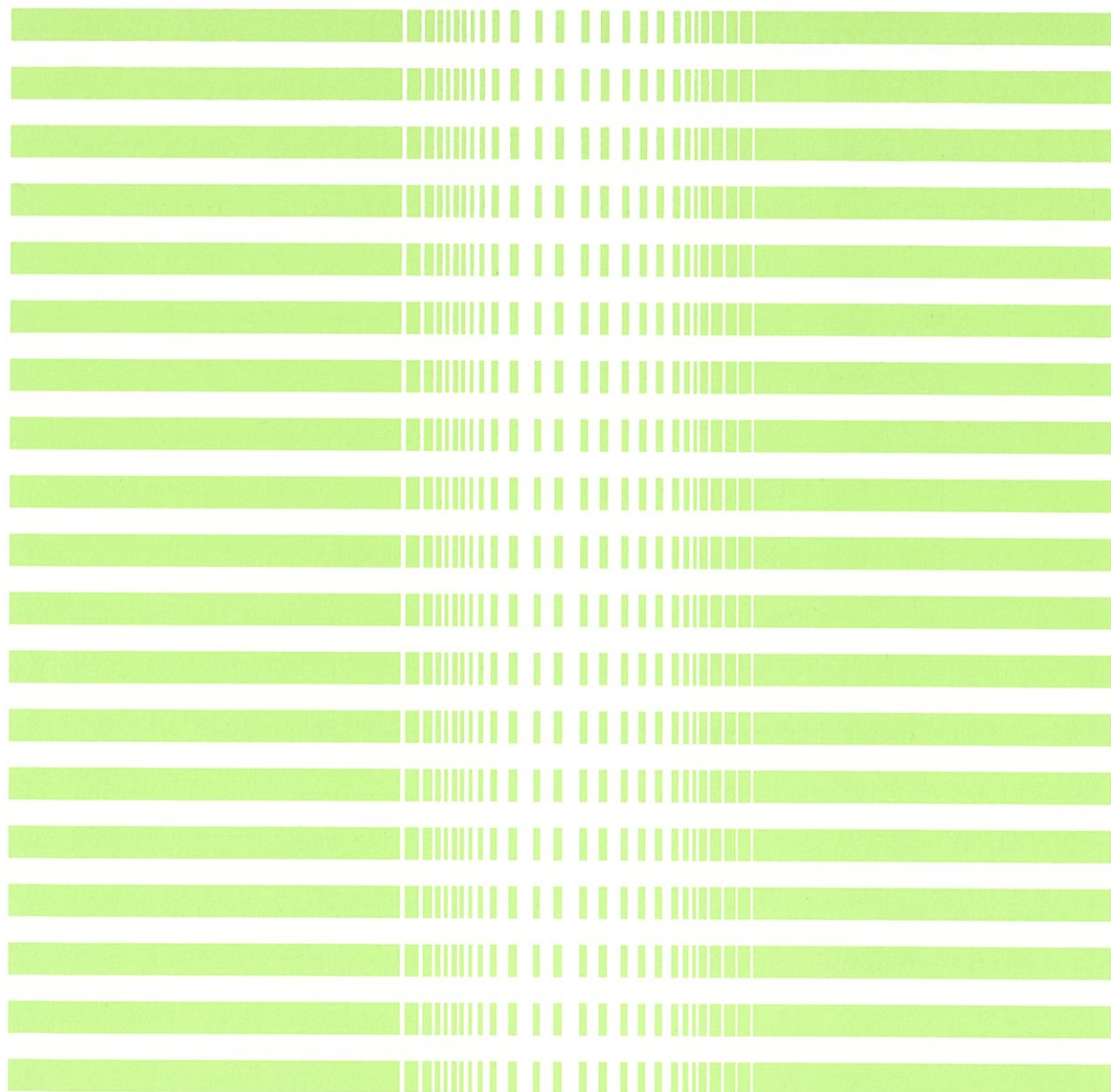


ISSN: 0037-3796



神経化学

Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry
Vol.56 (No.1), 2017



平成 29 年 3 月

目 次

日本神経化学会優秀賞・奨励賞候補者募集のお知らせ	1
理事会からのお知らせ	7
国際神経化学会パリ大会 (2017 ISN-ESN) と ISN 及び APSN の入会方法について	
輝け次代の担い手たち	
「不飽和脂肪酸による情動調節機構の探索」	9
山田 大輔 (国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第四部)	
「レット症候群の病態における NF- κ B シグナル伝達系の関与」	15
岸 憲幸 (国立研究開発法人理化学研究所脳科学総合研究センター、 マーマセット神経構造研究チーム)	
「アルツハイマー病における脳糖尿病仮説の実証 ～メマンチンは脳インスリンシグナルを改善する～」	22
森口 茂樹 (東北大学大学院薬学研究科薬理学分野)	
研究室紹介	
近畿大学東洋医学研究所分子脳科学研究部門	30
宮田 信吾	
横浜市立大学大学院生命医科学研究科生体機能医科学研究室	33
竹居光太郎	
愛知医科大学医学部生物学 (大学院・細胞生物学)	35
武内 恒成	
名古屋大学環境医学研究所神経系分野 I	37
竹本さやか	
海外留学先から	
「留学体験記」	39
坂本 雅行 (東京大学医学系研究科)	
「米国から日本を眺めて思うこと～ NIH より」	42
佐藤 祐哉 (米国国立衛生研究所・国立心肺血液研究所)	
学会参加レポート	
Wu Meng-Ya (名古屋大学大学院医学系研究科神経情報薬理学講座)	48
張 心健 (名古屋大学大学院医学系研究科神経情報薬理学)	50
國澤 和生 (生理学研究所分子神経生理研究部門)	52
Dilina Tuerde (Master Student, Molecular Neuroscience Laboratory, Department of Biological Sciences, Tokyo Metropolitan University)	54
次期大会のご案内	56
学会会則等	58
賛助会員一覧	66
「神経化学」投稿規定	67
複写をご希望の方へ	69
編集後記	70

日本神経化学会優秀賞・奨励賞候補者募集のお知らせ

日本神経化学会では神経化学分野で活躍する優秀な研究者を対象に、日本神経化学会優秀賞・奨励賞候補者を募集致します。下記の事項を注意深くお読みいただき、奮ってご応募ください。

なお、2017年度の受賞者の発表と授賞式は第60回日本神経化学会大会（宮城県仙台市）の会期中に行います。各受賞者は「神経化学」誌にご自身が書かれた総説を掲載することができます。優秀賞受賞者には副賞が贈られ、第60回日本神経化学会大会で研究成果を発表していただくとともに、次年度の大会でシンポジウムの企画をしていただくことができます。

(1) 候補者の対象

本会の会員歴3年以上（応募締切までに3年満了以上）、研究歴3年以上、2017年4月1日現在、優秀賞は満45歳未満の方で特に神経化学の進歩に寄与する顕著な研究を発表した方に、また、奨励賞は原則として満35歳未満の方で日本神経化学会の将来を担うと期待される若手の方に授与されます。なお、一度に2つの賞への応募はできません。

(2) 応募方法

原則的に自薦とします。申請希望者は以下の書類を下記事務局へ必ず簡易書留（宅配便も可）にて送付して下さい。応募に際しては、様式1-3を当学会のホームページからダウンロードしたものをご使用ください。スペースが足りない場合は、適宜枠を拡張してご使用ください。なお、応募書類は返却しません。

1) 研究の概要

申請研究の概要を、下記項目別にA4用紙3枚以内に記入して下さい。

ア) 研究題目（和英両方のタイトルをつけて下さい）

イ) 背景・目的

ウ) 結果

エ) 学術的意義・特色・独創的な点

オ) 下記4)の主要論文におけるご自身の役割

カ) 自己アピール（優秀賞応募の方）または発展性、将来への展望（奨励賞応募の方）

2) 申請者の履歴

大学卒業からの履歴を記載して下さい。学位取得者はその種類、取得年月日、取得機関も明示して下さい。また、過去5年程度の日本神経化学会大会における発表歴を記載して下さい。なお、他の受賞歴がある場合にはその詳細も記載して下さい。

3) 業績目録

英文原著、英文総説、和文原著、和文総説に分けて、全著者名、発表年、タイトル、雑誌名、巻、開始および終了ページを記入して下さい。申請者名は下線を引いて下さい。学会の抄録や要旨、Proceedingsなどは含めず、業績目録の書式は“Journal of Neurochemistry”の投稿規定に準じるようにして下さい。

4) 選考に関連する主要論文の別刷り

別刷り（3編以内）を8部ずつ添付して下さい。

5) 奨励賞応募者で、対象年齢を超過する者は、出産・育児休暇あるいは医師の臨床研修期間等を証明

する書類を提出して下さい。

(3) 選考方法

選考委員会による書類審査で、原則として1名の優秀賞受賞者、若干名の奨励賞受賞者を選考委員会において選出します。

本年度選考委員は以下の通りです。

道川 誠（委員長/名古屋市立大学）

井上 猛（東京医科大学）

上野 修一（愛媛大学）

上口 裕之（理化学研究所）

佐藤 真（大阪大学）

竹林 浩秀（新潟大学）

新田 淳美（富山大学）

*「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（優秀賞・奨励賞内規6.）」と定められております。

(4) 応募締切

2017年5月31日（水）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

一般財団法人国際医学情報センター内

日本神経化学会 優秀賞・奨励賞選考委員会

TEL：03-5361-7107 FAX：03-5361-7091

(様式 1)

応募する賞 () に○	() 優秀賞、() 奨励賞
-----------------	-----------------

履 歴 書

ふりがな 氏 名				男・女	顔写真
生年月日	西暦 年 月 日生	2017 年 4 月 1 日 時点での年齢	歳		
現勤務先	所属機関名： 〒 電話： E-mail： FAX：				
学歴・研究歴 (大学卒業以降)					
学位（種類、取得 年月日、取得機関）					
日本神経化学会入 会年月日	年 月	入会日から応募締 切り日までの期間	年 月		
日本神経化学会へ の貢献 1) 過去 5 年程度 の日本神経化学会 における発表歴					
2) その他の貢献					
本学会、その他の 学会等での受賞歴 (学会名、年月日、 受賞タイトル)					
上記の通り相違ありません					
氏 名	西暦 年 月 日				自署または印

(様式 2)

研究の概要

研究題目：
和文：
英文：
背景と目的(A4 用紙半ページ程度)：
結果(A4 用紙 1 ページ程度)：
学術的意義、特色、独創的な点(A4 用紙半ページ程度)：
別刷り論文（提出した主要論文）におけるご自身の役割(A4 用紙半ページ程度)：
下記（ ）のいずれかに○を記入（A4 用紙半ページ程度） （ ） 優秀賞：自己アピールを記載 （ ） 奨励賞：発展性、将来への展望を記載

(様式 3)

業績目録

1) 英文原著

2) 英文総説

3) 和文原著

4) 和文総説

理事会からのお知らせ

国際神経化学会パリ大会（2017 ISN-ESN）と ISN 及び APSN の入会方法について

国際対応委員会 委員長 久永 眞市

第 26 回国際神経化学会大会（2017 ISN-ESN）が 2017 年 8 月 20-24 日にフランスのパリで開催されます。事前参加登録は既に始まっています。演題登録締め切りは 2017 年 3 月 15 日で、事前参加登録の締め切りは 2017 年 5 月 8 日です。大会の詳しい内容につきましては、2017 ISN-ESN の HP、以下を御覧ください。<https://www.neurochemistry.org/biennial-meeting/isn-2017-biennial-meeting.html>

参加を考えておられる方は、ISN または APSN の会員になることをお勧めします。2017 ISN-ESN 大会の非会員参加費は ISN または APSN の年会費と会員参加費を合わせた額より高額だからです。特に APSN の年会費は ISN のそれよりも安く、APSN の会員になると自動的に ISN の会員にもなります（注、ISN 会員は自動的に APSN の会員とはなりません）。ISN の会員には、大会参加費の割引がある以外にも、Journal of Neurochemistry にオンラインアクセスができるなど特典があります（次ページの ISN 入会案内参照）。ISN または APSN の会員資格を更新、或いはそれらの新会員になろうと考えている方は以下を御覧ください。

Asian Pacific Society for Neurochemistry (APSN) への入会方法

1) これまでに一度でも APSN 或いは ISN の通常会員であった、或いは現在会員である方：

手続きとしては APSN の会計担当理事である Dr. Woong Sun (sunwoong.APSN@gmail.com) に Membership を更新したいというメールを送って下さい（英語で）。この際にお名前、所属、出来れば APSN 或いは ISN の会員番号を明記して下さい（分からなければ結構です）。これに対して会費支払い用のクレジットカード支払いのページの URL アドレスが送られてきますので、そこから年会費（日本の場合は 40US ドル）を支払っていただきます。これで APSN と ISN の両方の会員となります（2017 年の一年間）。

2) 新たに APSN、ISN の通常会員になりたい方：

手続きとしては、応募書類（JSN の HP の ISN/APSN の項にあります）に必要事項を記入していただいて Dr. Woong Sun (sunwoong.APSN@gmail.com) に添付して送っていただきます。この書類の中の Referee ですが、これは APSN 或いは ISN の会員でなくても構いません。これに対して 1) と同じように会費支払いの案内が送られてきます。

3) APSN、ISN の学生会員になりたい方、或いは既に学生会員で更新したい方：

手続きとしては応募書類（JSN の HP の ISN/APSN の項にあります）に必要事項を記入して Dr. Woong Sun (sunwoong.APSN@gmail.com) に送っていただくのですが、学生会員の場合は学生であることを

証明するもの（学生証をスキャンした画像等）と一緒に添付して下さい。Referee は指導教員など2名の情報で、APSN、ISN の会員でなくても構いません。学生会員は無料です（ISN は入会年は無料ですが、2年目以降は有料になります）。学部学生も会員として登録可能です。

不明な点があれば APSN 理事長 和中明生先生 (spacy100hon@gmail.com) まで御連絡下さい。

International Society for Neurochemistry (ISN) 会員についてもお知らせします。

1. 入会資格

- 1) PhD、MD を持つ者。または、同等の学位を持つ者
- 2) 神経化学および関連する研究分野に貢献した者
- 3) 神経化学関連の査読システムのある雑誌に論文を発表している者
- 4) 神経化学関連の活動に将来にわたって参加できる者

上記のうち一つでも満たせば入会可能です。

2. 会費

一般会員は年間 60 US ドル（2 年一括払いで 100 US ドル、3 年一括払いで 150 US ドル、など複数年一括払いの場合は会費の割引があります）、学生会員は年間 15 US ドルですが、入会した年は無料です。学位をとって 5 年以内であれば、ポスドク会員として登録できます。ポスドク会員は年間 30US ドルですが、入会した年は無料です。上記しましたように、APSN の会員は自動的に ISN の会員になります。

3. 入会方法

ISN の HP (<http://neurochemistry.org/membership/>) でアカウント (My ISN Account) を作成してから、入会申込をして下さい。ID が送られてきて、様々な情報をみることが出来ますが、入会が完了するまでには2ヶ月程かかることがあります。

4. 会員であることのメリット

- 1) ISN 関連の国際会議の参加登録料が安くなります。
- 2) ISN が提供するグラントやトラベルアワードに申請できます。
- 3) Journal of Neurochemistry にオンラインでアクセスできます。
- 4) 会員検索が出来ます。
- 5) Journal of Neurochemistry への掲載において、オープンアクセスでの出版料が安くなります。

輝け次代の担い手たち

不飽和脂肪酸による情動調節機構の探索

山田 大輔

(国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第四部)

はじめに

恐怖とその脳内神経回路の制御不全は、特定の不安症の病態と関わる可能性が考えられている¹⁾²⁾。したがって、恐怖を制御する仕組みを理解することは、不安症の病態解明や治療・予防に資すると考えられる。また近年、ヒトとげっ歯類における恐怖神経回路の理解が進み、その類似性についても議論が可能となってきた。この観点から、筆者らは恐怖神経回路を制御する生体システムを理解することを目指してげっ歯類を対象に研究を行っており、最近、栄養素のひとつである不飽和脂肪酸がマウス恐怖神経回路を修飾することを見出した。本稿では、不飽和脂肪酸と恐怖・不安情動の関連についての研究動向と、我々の研究概要について紹介する。

脂肪酸についての概説

脂肪酸は細胞膜の脂質二重層を構成するリン脂質の成分として重要な栄養素である。大きく分けて、脂肪酸には飽和脂肪酸と不飽和脂肪酸が存在し、不飽和脂肪酸はさらに、分子内にひとつの二重結合(不飽和結合)を含む一価不飽和脂肪酸と、複数の二重結合を含む多価不飽和脂肪酸(polyunsaturated-fatty acid, PUFA)に分けられる。そして二重結合の数が多い(=不飽和度が高い)リン脂質を多く含むほど、脂質二重層の流動性が高まることが知られている³⁾⁴⁾。

PUFAは、分子内炭素鎖における二重結合の存在位置によって、主に ω 3系(またはn-3系とも呼

ぶ)と ω 6系(またはn-6系)の二種類に分類される。脳においてはドコサヘキサエン酸(DHA)が主たる ω 3 PUFAであり、アラキドン酸(ARA)が主たる ω 6 PUFAであるが、ほ乳類は両者を一から合成することができないため、食物から直接摂取するか、それぞれの前駆物質である α -リノレン酸、リノール酸を摂取し、これらをもとに炭素鎖伸長および不飽和化反応を経て生合成する必要がある。そして、細胞膜中の脂肪酸組成は、食事から摂取する脂肪酸の組成に応じて変化することが知られている⁵⁾。

情動性とPUFAの関わり

この摂取量を反映した細胞膜脂肪酸組成の変動は、神経細胞においても例外ではなく、実際PUFAが脳機能に影響する例は多く報告されている。ここでは紙面の都合上、恐怖や不安との関わりに限って紹介する。まず、げっ歯類では、 ω 3 PUFAを含まない欠乏食を与えて飼育することによって、動物の不安様行動やストレス感受性が亢進することが知られている^{6)~8)}。

ヒトを対象とした研究では、 ω 3 PUFAサプリメント摂取が、健常者の不安レベルを低下させる⁹⁾、ストレス状況下での攻撃性を低下させる¹⁰⁾という報告のほか、交通事故に遭遇した入院患者や東日本大震災後の救助活動に参加した女性医療スタッフにおいて、心的外傷後ストレス障害(PTSD)の発症率を有意に低下させることが報告されている¹¹⁾¹²⁾。

さらに、不安症と細胞膜リン脂質の脂肪酸組成

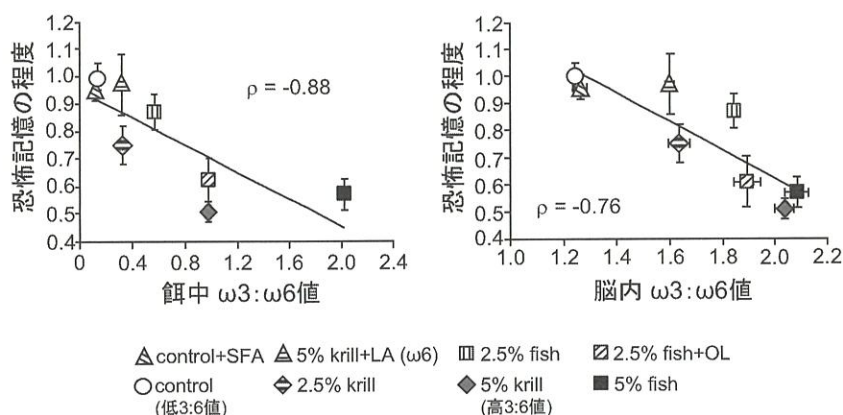


図1 餌中および大脳皮質内の $\omega 3 : \omega 6$ 値と恐怖記憶の相関関係
 ρ : スピアマンの相関係数。文献15) から改変して転載。

との間に相関があるとする「リン脂質仮説」を支持する結果も報告されている。すなわち、社交不安障害患者の赤血球膜における $\omega 3$ PUFAの量と臨床スコア間に負の相関関係があるとするもの¹³⁾、女性不安症患者の臨床スコアとDHA摂取量が逆相関するというものである¹⁴⁾。

このように、PUFAと恐怖・不安の関連については多くの研究が存在するのであるが、特に動物研究では、 $\omega 3$ PUFAの摂取量が少ないという欧米の食習慣を背景として、世代を超える長期にわたって $\omega 3$ PUFAの欠乏餌やサプリメントを与える例が多く、世代を超えない比較的短期間のサプリメントによる影響については検討の余地が残されている。さらに、 $\omega 3$ PUFAがどのような分子メカニズムを介して情動性に影響を与えているのかについては、実はまだまだ不明な点が多く、よくわかっていないのが現状である。

恐怖情動と不飽和脂肪酸

我々はこれまで、パブロフの条件づけを基礎とする恐怖条件づけの手法を用いて、条件性恐怖記憶とその消長を制御する生体システムについて、薬物応答性や特定遺伝子の関与などを明らかにしてきた。近年は、栄養素による情動性修飾を実現するシステムを明らかにするため、 $\omega 3$ PUFAを

一世代の間に与えて飼育した動物での恐怖記憶とその神経回路について研究を行っている。

まず、 $\omega 3$ PUFAを多く含む餌(対照餌に含まれる油脂の一部を $\omega 3$ PUFAが豊富な油脂で置換した餌、総脂質量は対照餌と同じ)を6週間与えたマウスでは、対照餌を与えたマウスに比べて文脈性・聴覚性恐怖記憶とも有意に低下することを見出した¹⁵⁾¹⁶⁾。餌中の脂肪酸組成を調べてみると、 $\omega 3$ PUFA量を増やしたことによって、 $\omega 6$ PUFAの量は減少していた。そこで、各餌中に含まれる $\omega 3$ PUFAと $\omega 6$ PUFAの量比(以下3:6値と呼ぶ)と、文脈性恐怖記憶の程度をプロットしてみたところ、図1に示すような興味深い負の相関関係が見られた。また、大脳皮質中の脂肪酸組成についても同様な相関関係が認められた(図1)。つまり恐怖記憶の制御では、単純に $\omega 3$ PUFAの摂取量でなく、摂取した脂肪酸組成を反映した脳内の3:6値が重要な役割を果たしている可能性が示唆されたのである。

メカニズム①—カンナビノイドの関与—

上記の結果を説明するメカニズム候補として、筆者らは脂質由来の生理活性物質カンナビノイドのシステムに注目した。カンナビノイドシステムは脳内における過剰なシナプス伝達のフィード

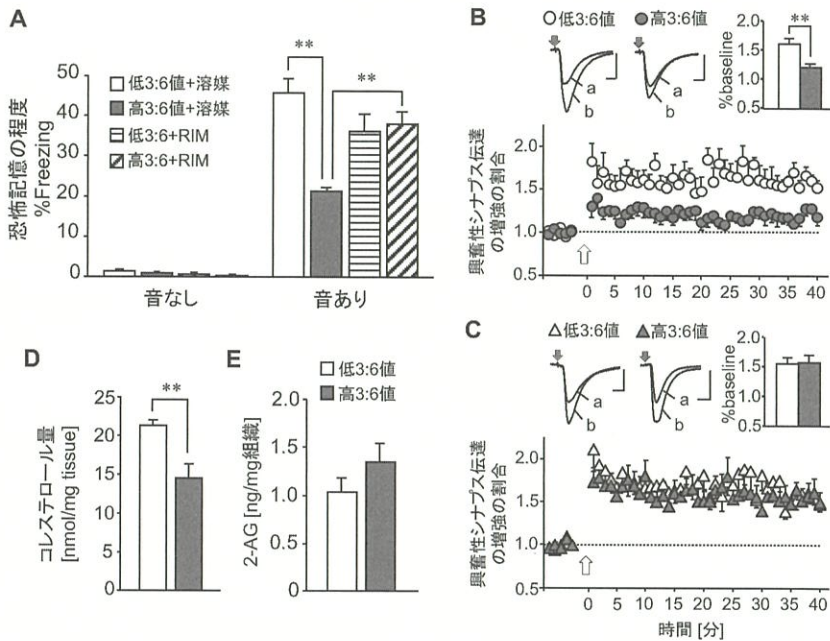


図2 高3:6値餌摂取による恐怖記憶低下とカンナビノイドシステムの関与。(A) 聴覚性恐怖条件づけ試験。(B、C) 聴覚皮質→扁桃体外側核間の興奮性シナプス伝達の長期増強。aCSF中(B)、CB₁受容体アンタゴニスト中(C)。(D) 扁桃体内のコレステロール量。(E) 扁桃体内の2-AG量。RIM: リモナパン、CB₁受容体アンタゴニスト。****P* < 0.01、ANOVA & Bonferroniの多重比較。↓: 光刺激。↑: LTP誘導刺激。文献16)から改変して転載。

バック抑制機構として知られ、主にプレシナプス部位に存在するCB₁受容体を介して機能すると考えられている¹⁷⁾。CB₁受容体は各種の神経伝達物質を含むシナプスに広く存在することが報告されているが、総じて活性化されると神経伝達物質の放出を抑制したり、シナプス可塑性を調節することが報告されている¹⁷⁾。上記の我々の実験では、3:6値=1.0の餌(高3:6値餌、図1の5% krill)による恐怖記憶の低下は、脳内における主なカンナビノイド受容体であるCB₁受容体のアンタゴニストを投与することによって消失した(図2A)。このことから、高3:6値餌摂取によって脳内CB₁受容体の活性が高まることで、恐怖記憶を抑制する仕組みが存在する可能性が強く示唆された。なお、対照餌は3:6値=0.14(図1のcontrol)であった。CB₁活性化によって恐怖記憶が低下することは、行動薬理学的な先行研究においても示されている^{18)~20)}。

メカニズム②—シナプス可塑性の変化—

条件性恐怖記憶においては、無条件刺激(電気ショックなどの嫌悪刺激)の情報と条件刺激(音など本来は無害な刺激)の情報が、恐怖記憶の処理中枢として知られる扁桃体に入力され、扁桃体内シナプスにおいて両者の連合(シナプス伝達の可塑的变化: 長期増強=LTP)が生じることが記憶形成の基礎過程と考えられている²¹⁾。そこで筆者らは、条件刺激である音の情報を発する聴覚皮質(ACx)から、その情報を受け取る扁桃体外側核(LA)への投射シナプスにおけるシナプス伝達の性質を、オプトジェネティクスを用いて調べることにした。光感受性陽イオンチャネルであるチャネルロドプシン2(ChR2)を、アデノ随伴ウィルスを使ってACx内に発現させ、脳スライスを作製する²²⁾。投射先のLAを含む脳スライス内の錐体細胞からパッチクランプ記録し、光刺激する

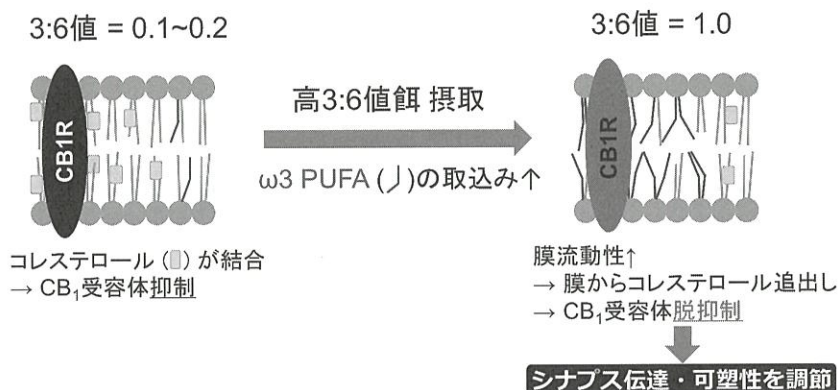


図3 高3:6値餌摂取による CB_1 受容体活性調節のコレステロール仮説

ことで、恐怖記憶と関連すると考えられる特定の神経回路のシナプス伝達を誘発・解析することが可能となる。

その結果、高3:6値餌摂取マウスのLAでは、対照餌摂取マウスに比べ、興奮性シナプス後電流の長期増強が CB_1 受容体依存的に起こりにくくなっていることが明らかとなった¹⁶⁾(図2B, C)。さらに、同シナプス伝達に対する CB_1 受容体アゴニストの作用は、高3:6値餌摂取マウスの方が対照餌摂取マウスに比べ増強していた¹⁶⁾。このことは、高3:6値餌摂取により CB_1 受容体の活性化がおり、長期増強を抑制している可能性を示唆する結果といえる。

前述のとおり、PUFAと情動行動をつなぐメカニズムについては不明な点が多いが、シナプス伝達の可塑的变化との関連についてはひとつ報告がある⁶⁾。2世代に渡って $\omega 3$ PUFAを含まない餌を与えて飼育した動物では不安様行動が亢進するが、これと並行して情動行動に関与する内側前頭前野と側坐核において、 CB_1 受容体依存的に興奮性シナプス伝達の長期抑圧が弱まるという。このことは、「 $\omega 3$ PUFA欠乏により興奮性シナプス伝達の抑制が弱まる→興奮性が強まる」ことを意味しており、我々の結果とも矛盾しない。すなわち、「 $\omega 3$ PUFAサプリによって興奮性シナプス伝達のLTPが弱まる→興奮性が弱まる」と考えられる。これらのことから、 $\omega 3$ PUFAによる情動行動の修飾に CB_1 受容体の活性変化を介したシナプス

可塑性の変化が関与することは、他の行動/神経回路についても適用可能な一般性のあるメカニズムなのかもしれない。

膜脂肪酸組成と CB_1 受容体活性の関連—コレステロールと膜流動性仮説—

次に問題となるのは、膜の脂肪酸組成変化と CB_1 受容体活性の変化はどのように関連しているのかということである。一つの候補は細胞膜中に存在するコレステロールである。メカニズムの仮説について模式図を示した(図3)。 CB_1 受容体は細胞膜の中でもコレステロールが多く含まれるラフト構造に存在し、普段はコレステロールが結合した不活性状態にあることが知られている²³⁾。そこへDHAなどの多価不飽和脂肪酸が膜に取り込まれると、前述の通り細胞膜の流動性が高まり²⁴⁾、 CB_1 受容体付近に存在していたコレステロールが流れ出した結果、 CB_1 受容体は脱抑制されるという筋書きである^{23/25)}。また3:6値が影響する理由としては、 $\omega 3$ PUFAであるDHAは、PUFAの中で最も不飽和度が高く、 $\omega 6$ PUFA(不飽和度最大はARA)が含まれる場合よりも膜流動性を高める効果がより強いことが考えられる。

筆者らは、この仮説の妥当性を示す以下のような結果を得ている。扁桃体を含む脳スライスをコレステロール除去薬物で処理し、前述の興奮性シナプス伝達に対する CB_1 受容体アゴニストの作用

を検討したところ、対照動物ではコレステロールを除去した場合、CB₁受容体アゴニストに対する感受性が10倍程度高まるが、高3:6値餌を食べた動物では、このような変化はおこらなかった¹⁵⁾。つまり、高3:6値餌摂取動物の扁桃体でコレステロールが減少している可能性が考えられた。

そこで、扁桃体を主に含む脳サンプルを採取し、その中に含まれるコレステロール量を調べたところ、高3:6値餌摂取マウスで有意な減少が認められた(図2D)¹⁶⁾。また、シナプスの活性化に伴って生成される主要な内因性カンナビノイドのひとつ、2-Arachidonoylglycerol (2-AG) の脳内含量(図2E)やCB₁受容体 mRNA 発現量には有意な変化は認められなかった¹⁵⁾¹⁶⁾。以上、シナプス部位に限局した解析なしに結論付けることはできないが、高3:6値餌摂取は内因性カンナビノイド量やCB₁受容体の発現量を変化させるのではなく、CB₁受容体の活性を調節することでシナプス伝達とその可塑性を修飾する可能性が示唆される。

おわりに

ここに紹介した筆者らの結果は、PUFAの摂取バランスによって恐怖神経回路が修飾されるメカニズムにCB₁受容体を介したシナプス伝達の調節が関与する可能性を強く示唆するものではあるが、恐怖記憶の変化とシナプス可塑性の変化が直接的な因果関係を持つかどうかについては示すことはできていない。恐怖記憶に関係するシナプス可塑性はここで示したACx→LAシナプス以外にも存在するからである。また、他のPUFAの有効性が報告されている情動性行動(たとえばうつ様行動など)についても同様なメカニズムが働いているのか、神経回路による作用の特異性があるのかなど、さらなる研究の発展が望まれる。

謝 辞

本研究を行うにあたり、所属研究室の関口正幸先生、和田圭司先生およびその他多くの方々にご指導・

ご協力をいただきましたこと、深く感謝申し上げます。またこのような執筆の機会を与えていただきました澤本和延先生、株田智弘先生、神経化学会の編集部の皆様に感謝いたします。

文 献

- 1) Cuthbert BN, Lang PJ, Strauss C, Drobos D, Patrick CJ, Bradley MM. The Psychophysiology of anxiety disorder: fear memory imagery. *Psychophysiology*, 40, 407-422 (2003).
- 2) Rauch SL, Shin LM, Phelps EA. Neurocircuitry models of post-traumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research-past, present, and future. *Biol Psychiatry*, 60 (4), 376-382 (2006).
- 3) Yang X, Sheng W, Sun GY, Lee JC. Effects of fatty acid unsaturation numbers on membrane fluidity and α -secretase-dependent amyloid precursor protein processing. *Neurochem Int*, 58 (3), 321-329 (2011).
- 4) Salem N Jr, Niebylski CD. The nervous system has an absolute molecular species requirement for proper function. *Mol Membr Biol*, 12 (1), 131-134 (1995).
- 5) Youdim KA, Martin A, Joseph JA. Essential fatty acids and the brain: possible health implications. *Int J Dev Neurosci*, 18 (4-5), 383-399 (2000).
- 6) Lafourcade M, Larrieu T, Mato S, Duffaud A, Sepers M, Matias I, et al. Nutritional omega-3 deficiency abolishes endocannabinoid-mediated neuronal functions. *Nat Neurosci*, 14, 345-350 (2011).
- 7) Larrieu T, Madore C, Joffre C, Layé S. Nutritional n-3 polyunsaturated fatty acids deficiency alters cannabinoid receptor signaling pathway in the brain and associated anxiety-like behavior in mice. *J Physiol Biochem*, 68, 671-681 (2012).
- 8) Takeuchi T, Iwanaga M, Harada E. Possible regulatory mechanism of DHA-induced anti-stress reaction in rats. *Brain Res*, 964, 136-143

- (2003).
- 9) Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI. Mixture of essential fatty acids lowers test anxiety. *Nutr Neurosci*, 8 (4), 265-267 (2005).
 - 10) Hamazaki T, Sawazaki S, Itomura M, Asaoka E, Nagao Y, Nishimura N, Yazawa K, Kuwamori T, Kobayashi M. The effect of docosahexaenoic acid on aggression in young adults. A placebo-controlled double-blind study. *J Clin Invest*, 97 (4), 1129-1133 (1996).
 - 11) Matsuoka Y, Nishi D, Yonemoto N, Hamazaki K. Omega-3 fatty acids for secondary prevention of posttraumatic stress disorder after accidental injury: an open-label pilot study. *J Clin Psychopharmacol*, 30, 217-219 (2010).
 - 12) Nishi D, Koido Y, Nakaya N, Sone T, Noguchi H, Hamazaki K, Hamazaki T, Matsuoka Y. Fish oil for attenuating posttraumatic stress symptoms among rescue workers after the great east Japan earthquake: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom*, 81, 315-317 (2012).
 - 13) Green P, Hermesh H, Monselise A, Marom S, Presburger G, Weizman A. Red cell membrane omega-3 fatty acids are decreased in non-depressed patients with social anxiety disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 16, 107-113 (2006).
 - 14) Jacka FN, Pasco JA, Williams LJ, Meyer BJ, Digger R, Berk M. Dietary intake of fish and PUFA, and clinical depressive and anxiety disorders in women. *Br J Nutr*, 109, 2059-2066 (2013).
 - 15) Yamada D, Takeo J, Koppensteiner P, Wada K, Sekiguchi M. Modulation of fear memory by dietary polyunsaturated fatty acids via cannabinoid receptors. *Neuropsychopharmacology*, 39, 1852-1860 (2014).
 - 16) Yamada D, Wada K, Sekiguchi M. Modulation of long-term potentiation of cortico-amygdala synaptic responses and auditory fear memory by dietary polyunsaturated fatty acid. *Front Behav Neurosci*, 10, 164 (2016).
 - 17) Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimoto-dani Y, Uchigashima M, Watanabe M. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol Rev*, 89, 309-380 (2009).
 - 18) Mackowiak M, Chocyk A, Dudys D, Wedzony K. Activation of CB₁ cannabinoid receptors impairs memory consolidation and hippocampal polysialylated neural cell adhesion molecule expression in contextual fear conditioning. *Neuroscience*, 158, 1708-1716 (2009).
 - 19) Pamplona FA, Takahashi RN. WIN55,212-2 impairs contextual fear conditioning through the activation of CB₁ cannabinoid receptors. *Neurosci Lett*, 397, 88-92 (2006).
 - 20) Resstel LB, Lisboa SF, Aguiar DC, Correa FM, Guimaraes FS. Activation of CB₁ cannabinoid receptors in the dorsolateral periaqueductal gray reduces the expression of contextual fear conditioning in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 198, 405-411 (2008).
 - 21) LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci*, 23, 155-184 (2000).
 - 22) Morozov A, Sukato D, Ito W. Selective suppression of plasticity in amygdala inputs from temporal association cortex by the external capsule. *J Neurosci*, 31, 339-345 (2011).
 - 23) Maccarrone M, De Chiara V, Gasperi V, Viscomi MT, Rossi S, Oddi S, Molinari M, Musella A, Finazzi-Agro A, Centonze D. Lipid rafts regulate 2-arachidonoylglycerol metabolism and physiological activity in the striatum. *J Neurochem*, 109, 371-381 (2009).
 - 24) Stillwell W, Wassall SR. Docosahexaenoic acid: membrane properties of a unique fatty acid. *Chem Phys Lipids*, 126, 1-27 (2003).
 - 25) Bari M, Battista N, Fezza F, Finazzi-Agro A, Maccarrone M. Lipid rafts control signaling of type-1 cannabinoid receptors in neuronal cells. *J Biol Chem*, 280, 12212-12220 (2005).

輝け次代の担い手たち

レット症候群の病態における NF- κ B シグナル伝達系の関与

岸 憲幸

(国立研究開発法人理化学研究所脳科学総合研究センター、マーモセット神経構造研究チーム)

はじめに

レット症候群 (Rett syndrome) という疾患をご存じだろうか。実は何を隠そう、医学を学んだ筆者も恥ずかしながら留学先でこの疾患の研究に携わることになるまでこの疾患の名前も聞いたことがなかった。レット症候群は今から約 50 年前、Andreas Rett 博士によって報告された女兒の神経発達障害である^{1)~4)}。1999 年に原因遺伝子として *Methyl-CpG Binding Protein 2* (*MECP2*) 遺伝子が同定されて以降、基礎研究分野でめざましい進展をとげ、欧米ではその成果をもとに臨床治験も始まっている。本稿では近年の *MECP2* 研究を振り返りつつ、筆者が最近、*Nature Communications* 誌に発表したレット症候群の病態における NF- κ B シグナル伝達系の関与に関する研究について紹介したいと思う⁵⁾。

レット症候群と原因遺伝子 *MECP2*

レット症候群は主に女兒が発症する神経発達障害で、半年から 1 年半の無症状期のあと、重度の知的障害、筋緊張低下、自閉症様の異常行動、目的を持った手の運動機能の消失、特有の手の常同行動の出現、呼吸障害などの多様な症状を呈する^{1)~4)}。罹患率は女兒 1 万人から 1 万 5 千人あたり 1 人で、女兒の知的障害の原因としてはダウン症について 2 番目に多いとされている。1966 年にオーストリアの小児神経科医の Andreas Rett 博士により初めて報告されたが⁶⁾、ドイツ語の学会誌に発表したために、世界的に認知されるように

なったのは 1983 年にスウェーデンの医師 Bengt Hagberg 博士がこの疾患を再発見して以降である⁷⁾。この疾患は女兒に多いことから X 染色体上の遺伝子の変異ではないかと考えられていたが、家族性の発症がほとんど存在しなかったため原因遺伝子の同定までに多くの時間を要した。1999 年についに米国ペーラー大学の Huda Zoghbi 博士らが、レット症候群の原因遺伝子として *MECP2* 遺伝子の同定に成功した⁸⁾。典型的なレット症候群患者の実に 95% において *MECP2* 遺伝子の変異が存在することが分かっている。

レット症候群の疾患としての解釈が最近変化してきているのでここで簡単に説明する。アメリカ精神医学会による精神障害の診断と統計マニュアル (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) の第 4 版では、自閉症と同じ広汎性発達障害のカテゴリーに分類され、レット症候群は自閉症の 1 つの疾患と捉えられていた。しかし 2013 年に改定された第 5 版では、広汎性発達障害の後継のカテゴリーである自閉症スペクトラム障害からレット症候群が除外された。改定の過程で様々な議論があったようであるが、レット症候群患者が示す社会性の低下が一時的であることが多く、第 5 版での自閉症スペクトラム障害の主要な診断基準の 1 つである「社会的コミュニケーションおよび相互関係における持続的障害」という基準に適合しない症例が多いということが大きな理由であったようである。ただ、「レット症候群 ≠ 自閉症」とされた訳ではなく、全てのレット症候群患者を自閉症スペクトラム障害と診断するのは無理があるということであり、レット症候群患者で

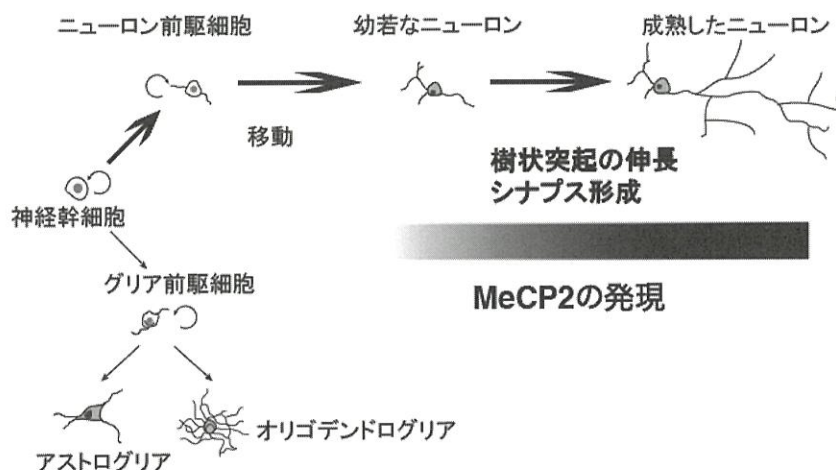


図1 ニューロンの成熟過程における MeCP2 の役割

MeCP2 はニューロンの成熟と共に発現量が上昇し、ニューロンの成熟過程に関与していると考えられている。(Kishi and Macklis, Mol Cell Neurosci, 2004 より改変)

あっても、診断基準に示される症状があれば自閉症スペクトラム障害として診断されることはあり得る。

MECP2 遺伝子の中樞神経系での機能

前述のように1999年にレット症候群の原因遺伝子としてMECP2遺伝子が同定されたが、MECP2遺伝子という遺伝子名からも容易に想像できるように、もともとはゲノム上のメチル化したCG配列に結合するタンパク質として1992年に英国エジンバラ大学のAdrian Bird博士により同定された⁹⁾。ゲノムのメチル化が転写抑制に関与していることからGene SilencerとしてMECP2遺伝子の機能解析が進んだが¹⁰⁾、レット症候群との関連が明らかになって以降は中枢神経系でのMECP2遺伝子の機能が盛んに研究されるようになった。2001年には2つの研究グループからMecp2ノックアウトマウスが報告されたが¹¹⁾¹²⁾、筆者がハーバード大学医学部のJeffrey Macklis研究室に留学したのはちょうどその時であった。

筆者は神経幹細胞研究を目指してMacklis研究室に留学したのであるが、レット症候群患者の多くが小頭症の症状を示すこともあり、MECP2遺

伝子が神経幹細胞の増殖・維持に関与しているのではないかと考え研究を開始した。しかしこの仮説は研究を開始してすぐに正しくないことに気づいた。中枢神経系でのMeCP2蛋白の発現を調べると、中枢神経系を構成するニューロン、アストログリア、オリゴデンドロサイトの3つの細胞種のうち、主にニューロンに発現が限局し、更にニューロンへの分化過程においても神経幹細胞やニューロン前駆細胞ではほとんど発現せずに、成熟したニューロンで発現量が高かった¹³⁾(図1)。更にNeurosphere法という神経幹細胞を培養する手法を用いて、MeCP2が神経幹細胞の増殖能や3つの細胞種への分化能に関わっているか解析したが、野生型とMecp2を欠いた神経幹細胞を比べても差異を検出することはできなかった。最初に立てた仮説が見事に外れるということになったが、幸いMacklis研究室が脳新皮質発生の研究を行っていたこともあり、モデルマウスの大脳皮質の菲薄化に焦点をあてて研究を続けた。Mecp2変異マウスの大脳皮質6層構造のうち特に第2/3層が顕著に縮小していることを見いだした。この原因が、細胞数の減少によるものなのか、それとも1つ1つの細胞のサイズの縮小によるものなのか解析したところ、錐体ニューロンの細胞体の大き

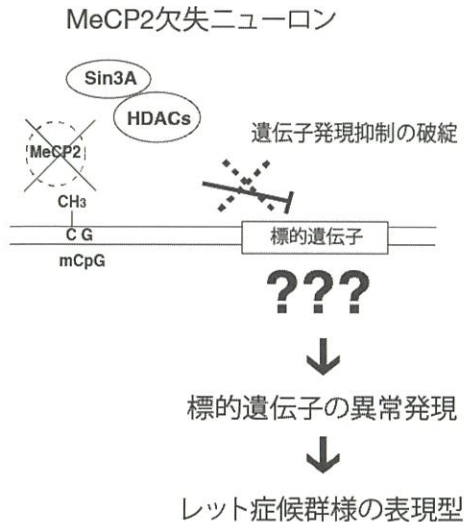


図2 MeCP2欠失ニューロンにおける標的遺伝子の異常発現
転写抑制因子である MeCP2 の欠失によりその標的遺伝子がニューロンにおいて異常発現し、その異常発現がレット症候群を引き起こしていると考えられている。

さや樹状突起の伸展の縮小を検出した。樹状突起は他のニューロンからの入力を受けるアンテナであり、その縮小による神経ネットワークの異常がレット症候群の原因の1つであることを示唆することができた¹³⁾¹⁴⁾。

あくまで神経幹細胞研究の一環として始めた研究であったが、神経幹細胞との関連を自ら否定したにも関わらず、レット症候群に対する科学的興味は自然と沸き、研究を継続することになった。MeCP2 蛋白は転写抑制因子であり、MeCP2 が制御する標的遺伝子の中に、その異常発現がレット症候群の症状に直結するものがあると考えられる(図2)。つまり、MeCP2 の欠失によって、抑制されるべき標的遺伝子が過剰発現してしまい、その結果ニューロンが正常に機能しなくなることがレット症候群の元凶と考えられる。よって、MeCP2 が発現を制御する標的遺伝子を探索し、その中でレット症候群の症状と関連するものを見つけることができれば、新しい治療戦略に繋がると考えられた。

筆者が MeCP2 蛋白の標的遺伝子探索を始めようとしたちょうどその時に神経栄養因子 BDNF が MeCP2 の標的遺伝子であるという論文が発表された¹⁵⁾¹⁶⁾。しかし筆者自身は BDNF が本当にレット症候群の病態に関連する標的遺伝子なのか疑問に思っていた。BDNF といえばニューロンの神経突起の成長を促す因子であり、MeCP2 欠失によって BDNF が過剰発現するならニューロンの樹状突起は伸張するはずであり、筆者が報告した *Mecp2* ^{-/-} マウスでの錐体ニューロンの樹状突起の伸展縮小と矛盾する。この矛盾については、その後の研究により、レット症候群モデルマウス脳組織においては BDNF の発現量は低下しているという結論になっている¹⁷⁾。

BDNF 以外にもレット症候群の病態に関わる標的遺伝子があるはずという信念のもと、筆者らは MeCP2 の標的遺伝子の探索を行った。同じような試みは既に幾つか行われていたが、転写抑制因子の欠損にも関わらず、予想に反して大きな発現量変化を示す遺伝子がないことに気づいた^{18)~20)}。先行研究が脳組織そのものを使って研究していたことに注目し、様々な細胞種が混ざった脳組織から mRNA を回収しても、MeCP2 欠失による標的遺伝子の発現変化が細胞種毎に異なっていると、結果的に遺伝子変化量が相殺されてしまっており、本当の変化を捉えられていないのではなかろうかと考えた。

そこで、ニューロンサブタイプ毎に遺伝子解析を行うために Macklis 研究室が開発した逆行性トレーサーによりラベルした細胞を FACS ソーティングで単離する手法を用いて²¹⁾²²⁾、大脳皮質第2/3層の錐体ニューロンを単離し、mRNA を回収した⁵⁾。前述したように大脳皮質第2/3層の錐体ニューロンは *Mecp2* ^{-/-} マウスの大脳皮質において最も影響を受けた層であり、第2/3層の錐体ニューロンの大部分は対側の大脳皮質に投射する Callosal Projection Neuron である。

単離した約2万個の Callosal Projection Neuron より抽出した mRNA を使って、約39000個のプロープを持つマイクロアレイチップで遺伝子発現解析を行った。その結果、*Mecp2* ^{-/-} の Callosal

Projection Neuron において 18 個のプロープの発現が対照群に比べて有意に上昇していることを検出した⁵⁾。

今になって考えてみるとこの時点の判断がその後の研究成果において一番重要な分岐点であった。野生型との違いが大きいものを選ぶべきか、それとも候補遺伝子の機能を考慮してレット症候群との関連を重視すべきか、大いに迷った。最終的に、NF- κ B シグナル伝達系の構成因子である *Interleukin-1 receptor associated kinase 1 (Irak1)* 遺伝子を選んだのであるが、理由として、独立したマイクロアレイのプロープが 3 個とも 3 倍程度の上昇を示しており再現性が高かったことと、それまで知られていた MeCP2 の標的遺伝子と異なり神経系では機能が知られていなかったことがある。MeCP2 の機能が転写抑制とするならば、過剰発現によってレット症候群の病態を引き起こすような重要な標的遺伝子は、正常なニューロンでは発現を抑制されているはずである。つまり、本来神経系では発現すべきでない、神経系以外で機能をもつ遺伝子が、MeCP2 の欠損により異常発現することによってレット症候群が引き起こされると考える方が自然ではなかろうかと漠然と考えていた。ただ当時は、前述のように BDNF のような神経系で機能が知られている遺伝子が MeCP2 の標的遺伝子として報告されていたため、筆者がこの選択が正しかったと確信を持てるようになるのは実験的裏付けが得られるようになってからであった。

まず、*Irak1* 遺伝子が本当に MeCP2 によって直接発現を抑制されているのか確認した。実は *Irak1* 遺伝子と *Mecp2* 遺伝子は同じ X 染色体上にあるどころか、遺伝子座が隣り合っていた。そのため、*Mecp2* -/y マウスにおける *Irak1* の発現上昇は、*Mecp2* 遺伝子をノックアウトするためにゲノム操作を行った副産物である可能性があった。その可能性を否定するために、野生型の錐体ニューロンにおいて *Mecp2* を mRNA レベルでノックダウンし、*Mecp2* 遺伝子座のゲノムを改変することなしに、*Irak1* が発現上昇することを示した⁵⁾。更に、*Irak1* 遺伝子のプロモーター領域の CpG 配列のメチル化を確認し、ChIP 法により MeCP2 がプロ

モーター領域に結合することも確認した⁵⁾。ここまでの結果で、MeCP2 が *Irak1* 遺伝子の発現を制御していることは確認できたのだが、*Irak1* の過剰発現がレット症候群様の症状を引き起こすことを示す必要があった。そこで、筆者の先行研究で見いだした *Mecp2* 変異マウスでのニューロンの樹状突起の伸展抑制の表現型を指標として使った。対象にしていたマウス大脳皮質第 2/3 層の錐体ニューロンは胎生 15 日目くらいに側脳室周囲部位で神経幹細胞より分裂して皮質へと移動していく。そこで、胎生 15 日目に子宮壁越しに側脳室に発現ベクターを注入し、電気穿孔法によって側脳室周囲部位に位置する神経幹細胞に導入し、生後 14 日目に発現ベクターが導入された大脳皮質第 2/3 層の錐体ニューロンの樹状突起を解析した。対照群と比べて *Irak1* 遺伝子を過剰発現した錐体ニューロンは顕著に樹状突起の広がりが低下しており、少なくとも *Irak1* の強制発現により *Mecp2* -/y マウスで見られる表現型を再現できることを確認できた⁵⁾。

しかし *Irak1* の過剰発現が *Mecp2* -/y マウスで見られる表現型と似ているだけでは、*Irak1* 過剰発現の効果がたまたま *Mecp2* -/y マウスの表現型に類似していただけの可能性もある。そこで、*Irak1* の過剰発現が神経突起の表現型を引き起こしていることを証明すべく、*Mecp2* -/y マウスで *Irak1* の発現を低下させ、表現型が回復するか試みようとした。しかし前述のように *Mecp2* 遺伝子と *Irak1* 遺伝子は同じ X 染色体上にあるため、*Mecp2* 変異マウスと *Irak1* 変異マウスを掛け合わせても *Irak1* に変異を持つ *Mecp2* ヘミ接合体マウスを得ることができない。そこで、*Irak1* が NF- κ B シグナル伝達系の構成因子であることに注目し、NF- κ B シグナル伝達系において *Irak1* の下流に位置する *Nfkb1* 遺伝子の変異マウスを代わりに使うことにした。*Mecp2* -/y ; *Nfkb1* +/- マウスを解析したところ、大脳皮質第 2/3 層の錐体ニューロンの樹状突起の表現型が、部分的に回復していた⁵⁾。つまり MeCP2 欠損により亢進している NF- κ B シグナル伝達系がレット症候群モデルマウスのニューロン形態の表現型を引き起こしていることを証明

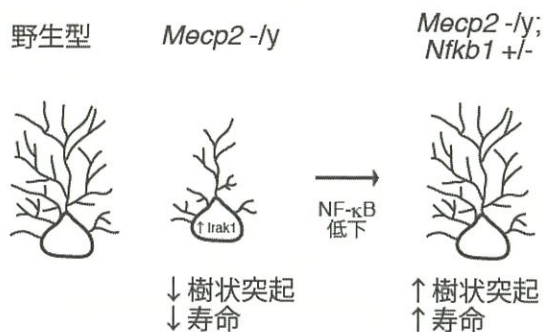


図3 *Mecp2* 欠失ニューロンにおける NF-κB シグナル伝達系の関与
Mecp2 欠失ニューロンにおいて、NF-κB シグナル伝達系の亢進がレット症候群様の表現型に参与している。異常亢進した NF-κB シグナル伝達系を低下させると表現型が部分的に回復する。

することができた。

更に NF-κB シグナル伝達系の亢進が他の表現型についても関与しているか解析を行った。*Mecp2* ヘミ接合体マウスは通常約 90 日で約半数の個体が死亡する。NF-κB シグナル伝達系の亢進がこの致死性にも関与しているのであれば、*Nfkb1* 遺伝子の変異によってこの致死性を部分的に回復できるはずである。そこで、*Mecp2* $-/-$; *Nfkb1* $+/-$ のマウスの寿命を解析したところ寿命が約 140 日まで延びていることを確認した⁵⁾。つまり筆者らが見いだした *Mecp2* 変異マウス脳での NF-κB シグナル伝達系の亢進は、*Mecp2* 変異マウスの様々な病態に深く関与していることを示唆しており、レット症候群に対する新たな治療戦略の標的になり得ることを示すことができた (図3)。

NF-κB シグナル伝達系は、主に免疫系の分野で盛んに研究が行われてきた²³⁾。それに比べると神経系での NF-κB シグナル伝達系の役割はまだまだ分からないことが多いが、近年、自閉症患者の剖検脳を使った遺伝子発現解析により、自閉症脳において、NF-κB シグナル伝達系の構成因子を含む多くの免疫関連遺伝子の発現上昇が報告された^{24)~26)}。レット症候群を含む神経発達障害の病態において、免疫系遺伝子の発現異常が病因の根底にあるのであれば、それらを標的とした新たな治療法の開発が期待される。

おわりに

筆者が留学先でレット症候群研究を始めた頃に比べると、レット症候群ならびに MeCP2 に関する知見は飛躍的に増え、その研究成果がレット症候群の臨床治験にまでたどり着いた。地道な基礎研究の成果が疾患に苦しむ患者のために活用されることは嬉しい限りであるが、その一方で、モデルマウスで得られた結果がどの程度までヒトにも適用できるのか試練を迎えている。欧米で既に開始されている IGF1 を使った臨床治験の中間報告を見る限り、期待されていたほど治療効果が出ていないという印象である²⁷⁾。筆者は帰国後、理化学研究所・脳科学総合研究センターの岡野栄之チームリーダーのもと、小型霊長類マーモセットを用いて、新たなレット症候群モデル作製に取り組んでいる²⁸⁾²⁹⁾。よりヒトに近い霊長類モデルを使って前臨床研究を行うことができれば、より見込みが高い治療法に絞って臨床治験を行うことが可能になり、結果として効率的な治療法開発に結びつくのではないかと期待している。

謝 辞

米国留学中にレット症候群の研究について、ご指導頂きましたハーバード大学の Jeffrey D. Macklis 教授及びラボの皆様に感謝申し上げます。また帰国後もレット症候群の研究を継続する機会を与えて下さいました岡野栄之教授にも心より感謝申し上げます。本稿で紹介した研究内容は、日本学術振興会、International Rett Syndrome Foundation、日本医療研究開発機構「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト」からの研究費により行われました。最後に「輝け次代の担い手たち」の執筆の機会を与えて頂いた出版・広報委員会・委員長の澤本和延先生、日本神経化学会編集部の皆様にこの場を借りて御礼申し上げます。

文 献

- 1) Kishi N, Macklis JD. Dissecting MECP2 function in the CNS. *J Child Neurol*, 20, 753-759 (2005).
- 2) Chahrouh M, Zoghbi HY. The story of Rett syndrome: from clinic to neurobiology. *Neuron*, 56, 422-437 (2007).
- 3) Hagberg B. Clinical manifestations and stages of Rett syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 8, 61-65 (2002).
- 4) Kriaucionis S, Bird A. DNA methylation and Rett syndrome. *Hum Mol Genet*, 12 (Suppl. 2), R221-R227 (2003).
- 5) Kishi N, MacDonald JL, Ye J, Molyneaux BJ, Azim E, Macklis JD. Reduction of aberrant NF- κ B signaling ameliorates Rett syndrome phenotype in *Mecp2*-null mice. *Nat Commun*, 7, 10520 (2016).
- 6) Rett A. Über ein zerebral-atrophisches syndrome bei Hyperammonemie. *Wien Med. Wochenschr*, 116, 723-726 (1966).
- 7) Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. *Ann Neurol*, 14, 471-479 (1983).
- 8) Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet*, 23, 185-188 (1999).
- 9) Lewis JD, Meehan RR, Henzel WJ, Maurer-Fogy I, Jeppesen P, Klein F, Bird A. Purification, sequence, and cellular localization of a novel chromosomal protein that binds to methylated DNA. *Cell*, 12, 69, 905-914 (1992).
- 10) Nan X, Campoy FJ, Bird A. MeCP2 is a transcriptional repressor with abundant binding sites in genomic chromatin. *Cell*, 88, 471-481 (1997).
- 11) Guy J, Hendrich B, Holmes M, Martin JE, Bird A. A mouse *Mecp2*-null mutation causes neurological symptoms that mimic Rett syndrome. *Nat Genet*, 27, 322-326 (2001).
- 12) Chen RZ, Akbarian S, Tudor M, Jaenisch R. Deficiency of methyl-CpG binding protein-2 in CNS neurons results in a Rett-like phenotype in mice. *Nat Genet*, 27, 327-331 (2001).
- 13) Kishi N, Macklis JD. MECP2 is progressively expressed in post-migratory neurons and is involved in neuronal maturation rather than cell fate decisions. *Mol Cell Neurosci*, 27, 306-321 (2004).
- 14) Kishi N, Macklis JD. MeCP2 functions largely cell-autonomously, but also non-cell-autonomously, in neuronal maturation and dendritic arborization of cortical pyramidal neurons. *Exp Neurol*, 222, 51-58 (2010).
- 15) Chen WG, Chang Q, Lin Y, Meissner A, West AE, Griffith EC, Jaenisch R, Greenberg ME. Depression of BDNF Transcription involves calcium-dependent phosphorylation of MECP2. *Science*, 302, 885-889 (2003).
- 16) Martinowich K, Hattori D, Wu H, Fouse S, He F, Hu Y, Fan G, Sun YE. DNAmethylation-related chromatin remodeling in activity-dependent BDNF gene regulation. *Science*, 302, 890-893 (2003).
- 17) Chang Q, Khare G, Dani V, Nelson S, Jaenisch R. The disease progression of *Mecp2* mutant mice is affected by the level of BDNF expression. *Neuron*, 49, 341-348 (2006).
- 18) Tudor M, Akbarian S, Chen RZ, Jaenisch R. Transcriptional profiling of a mouse model for Rett syndrome reveals subtle transcriptional changes in the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99, 15536-15541 (2002).
- 19) Nuber UA, Kriaucionis S, Roloff TC, Guy J, Selfridge J, Steinhoff C, Schulz R, Lipkowitz B, Ropers HH, Holmes MC, Bird A. Up-regulation of glucocorticoid-regulated genes in a mouse model of Rett syndrome. *Hum Mol Genet*, 14, 2247-2256 (2005).

- 20) Horike S, Cai S, Miyano M, Cheng JF, Kohwi-Shigematsu T. Loss of silent-chromatin looping and impaired imprinting of DLX5 in Rett syndrome. *Nat Genet*, 37, 31-40 (2005).
- 21) Arlotta P, Molyneaux BJ, Chen J, Inoue J, Kominami R, Macklis JD. Neuronal subtype-specific genes that control corticospinal motor neuron development in vivo. *Neuron*, 45, 207-221 (2005).
- 22) Molyneaux BJ, Arlotta P, Hirata T, Hibi M, Macklis JD. Fezl is required for the birth and specification of corticospinal motor neurons. *Neuron*, 47, 817-831 (2005).
- 23) Hayden MS, Ghosh S. Shared Principles in NF- κ B Signaling. *Cell*, 132, 344-362 (2008).
- 24) Garbett K, Ebert PJ, Mitchell A, Lintas C, Manzi B, Mirnics K, Persico AM. Immune transcriptome alterations in the temporal cortex of subjects with autism. *Neurobiol Dis*, 30, 303-311 (2008).
- 25) Network and Pathway Analysis Subgroup of Psychiatric Genomics Consortium. Psychiatric genome-wide association study analyses implicate neuronal, immune and histone pathways. *Nat Neurosci*, 18, 199-209 (2015).
- 26) Smith SE, Li J, Garbett K, Mirnics K, Patterson PH. Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. *J Neurosci*, 27, 10695-10702 (2007).
- 27) Khwaja OS, Ho E, Barnes KV, O'Leary HM, Pereira LM, Finkelstein Y, Nelson CA, Vogel-Farley V, DeGregorio G, Holm IA, Khatwa U, Kapur K, Alexander ME, Finnegan DM, Cantwell NG, Walco AC, Rappaport L, Gregas M, Fichorova RN, Shannon MW, Sur M, Kaufmann WE. Safety, pharmacokinetics, and preliminary assessment of efficacy of mecasermin (recombinant human IGF-1) for the treatment of Rett syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111, 4596-4601 (2014).
- 28) Kishi N, Sato K, Sasaki E, Okano H. Common marmoset as a new model animal for neuroscience research and genome editing technology. *Develop Growth Differ*, 56, 53-62 (2014).
- 29) Okano H, Sasaki E, Yamamori T, Iriki A, Shimogori T, Yamaguchi Y, Kasai K, Miyawaki A. Brain/MINDS: A Japanese National Brain Project for Marmoset Neuroscience. *Neuron*, 92, 582-590 (2016).

アルツハイマー病における脳糖尿病仮説の実証 ～メマンチンは脳インスリンシグナルを改善する～

森口 茂樹

(東北大学大学院薬学研究科薬理学分野)

はじめに

アルツハイマー病 (AD) は、軽度から重度の認知機能障害を主症状とする疾患であり、進行状況に応じて周辺症状である徘徊、暴言、攻撃症状、うつ症状、不安症状などの精神障害の出現が報告されている。日本での認知症の患者数は 462 万人 (2012 年度厚生労働省患者調査) と推計されており、約 60% が AD であり患者数は毎年増加している。経済産業省の技術戦略マップ 2010 においても、AD は糖尿病とがんに並ぶ重要疾患に位置付けられ、技術開発の一つの柱は「認知機能維持・回復のための治療」であり、新規作用機序を持つ医薬品の開発を挙げている。具体的には、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤など対症療法、セクレターゼ阻害剤やアミロイド β ・タウ免疫療法などの根本治療薬の開発である。現在、AD 治療薬としてアセチルコリン神経系の機能低下に注目したアセチルコリン賦活化作用をもつアセチルコリンエステラーゼ阻害剤が開発され、ドネベジル、リバスチグミンおよびガランタミンが承認を受け、また、神経細胞保護効果に注目した NMDA 受容体阻害剤であるメマンチンも同様に承認を受けた。近年 AD のアミロイド β ($A\beta$) 仮説に基づき、 $A\beta$ を標的とした作用機序の医薬品開発が多数進められている (2013 年時点で 60 化合物以上) が、現状ではどれも上市されていない。このことから AD 治療薬の治療満足度・貢献度は共に十分ではなく、患者の QOL 向上を考慮する上で、認知機能改善効果だけでなく周辺症状を改善する新しい作

用機序を有する低分子化合物の開発が望まれている。

最近、AD 患者の脳ではインスリンシグナルの機能異常が報告され¹⁾、「AD は脳糖尿病」という仮説の実証が進められている。糖尿病は AD のリスクファクターとして考えられてきたが、脳内グルコースによる糖代謝異常が AD の神経変性疾患に関与する可能性が示唆される。本稿では、AD の脳糖尿病仮説について、著者らの研究報告と共に、その最新の知見を紹介する。

K_{ATP} チャネルの分布と生理機能

ABC タンパクファミリーに属するスルフォニルウレア受容体 (SUR) と膜 2 回貫通型の ATP 感受性カリウム (K_{ATP}) チャネル (Kir6.1/Kir6.2 チャネル) は、異種八量体 (hetero-octamer) 構造を形成する。K_{ATP} チャネルは、細胞内の ATP 濃度が増加すると閉鎖し、逆に、ATP 濃度が減少するもしくは ATP 合成を減少させる 2,4-dinitrophenol (DNP) の濃度が上昇すると開口する、すなわち、細胞の代謝状態により細胞興奮を調節している²⁾。K_{ATP} チャネルは、膵臓 β 細胞、心筋、骨格筋、平滑筋、中枢および末梢神経細胞などの組織において、その発現が確認されている³⁾。現在までに、糖尿病治療薬として用いられてきた SUR 剤 (トルブタミド、グリベンクラミドなど) は、SUR を介して K_{ATP} チャネルを特異的に抑制することにより、膵臓 β 細胞からのインスリン分泌を高める。一方、SUR-Kir 複合体は中枢におい

でも広く発現が確認されており、SUR1-Kir6.1、SUR1-Kir6.2、SUR2-Kir6.2などの様々な複合体が海馬の錐体細胞や介在ニューロンにおいて発現している⁴⁾。中枢においては、Kir6.2チャネルの発現が優位であり、グルコース代謝調節や神経細胞の興奮性調節に関与している⁵⁾。一方、Kir6.1チャネルは主にグリア細胞（アストロサイトやミクログリア）に発現しており、海馬における神経新生に関与することが報告されている⁶⁾。著者らは、マウス海馬における K_{ATP} チャネルの局在についてKir6.1抗体およびKir6.2抗体を用いて免疫組織化学法により詳細に検討した結果、Kir6.2チャネルはPSD95と共局在することから、シナプス伝達の役割を担うスパインへの局在が明らかとなった。一方、Kir6.1チャネルは神経細胞体およびグリア細胞に多く発現することを確認した⁷⁾。

メマンチンによる K_{ATP} チャネルの抑制

メマンチンは2011年に承認されたADの新薬であり、NMDA受容体を阻害することによりADにおける過剰なグルタミン酸放出によるシナプスの“ノイズ”を除去し、神経細胞を安定化することを目的とした治療薬である。著者らは K_{ATP} チャネル（Kir6.1/Kir6.2チャネル）の過剰発現Neuro 2A (N2A)細胞を用いて、メマンチンが K_{ATP} チャネルの特異的な阻害薬であるトルブタミドと同様に K_{ATP} チャネルを抑制し、細胞内カルシウム濃度を上昇させることを電気生理学的解析（Whole-cell patch-clamp法）およびカルシウムイメージング解析により同定した（図1）。この結果は、メマンチンによる K_{ATP} チャネルの抑制が、細胞膜の閾値上昇を介して細胞内へカルシウムを動員することを示唆している。

次に、著者らは、メマンチンによる細胞内カルシウム動員のメカニズムについて検討するため、海馬のスパインに局在する記憶分子であるカルシウム/カルモデュリン依存性プロテインキナーゼII（CaMKII）の自己リン酸化反応についてメマンチンの濃度依存的な効果をKir6.2チャネルの過剰発現N2A細胞を用いて検討した。その結果、メ

マンチンによるCaMKIIの自己リン酸化反応の亢進は、100pMより惹起され、1μMにおいて最大効果を示した（図2）。本結果により、メマンチンによるKir6.2チャネルの抑制により、細胞内において記憶分子であるCaMKIIの活性亢進が引き起こされていることを明らかにした。

ADモデルマウスにおけるメマンチンの効果

著者らは、ADモデルマウスであるAPP23マウスをNovartis Pharmaより供与を受けた。APP23マウスはKM670/671NLによりAβ産生の上昇を示すヒトAPP過剰発現マウスである^{8)~10)}。12ヶ月齢のAPP23マウスにメマンチンを1mg/kg p.o.の条件で28日間慢性投与を行い記憶学習関連行動試験（Y-maze試験、新規物体認識試験、恐怖条件付記憶学習試験）により解析した。APP23マウスにおいて認められる認知機能障害に対して、メマンチンの慢性投与は有意な改善効果を示した。さらに、記憶学習の指標として確立している海馬におけるシナプスの可塑的变化について長期増強現象（long-term potentiation：LTP）を指標として電気生理学的手法により検討した結果、APP23マウスにおいて低下しているLTPはメマンチンの慢性投与により有意な改善効果を示した。興味深いことに、メマンチンによるLTPの改善効果は K_{ATP} チャネル開口薬であるピナシジル処置により消失した（図3）。本結果により、 K_{ATP} チャネルの抑制機能不全によりメマンチンのLTP改善効果が消失したことから、メマンチンによるLTPの改善効果は K_{ATP} チャネルを介した細胞内へのカルシウム動員により惹起したCaMKキナーゼIIの賦活化が重要であることを示唆している。

Kir6.2チャネル欠損マウスにおけるメマンチンの認知機能改善効果の消失

次に、著者らは K_{ATP} チャネル欠損マウス（Kir6.1/Kir6.2チャネル欠損マウス）を用いてメマンチンによる認知機能改善効果について検討した。

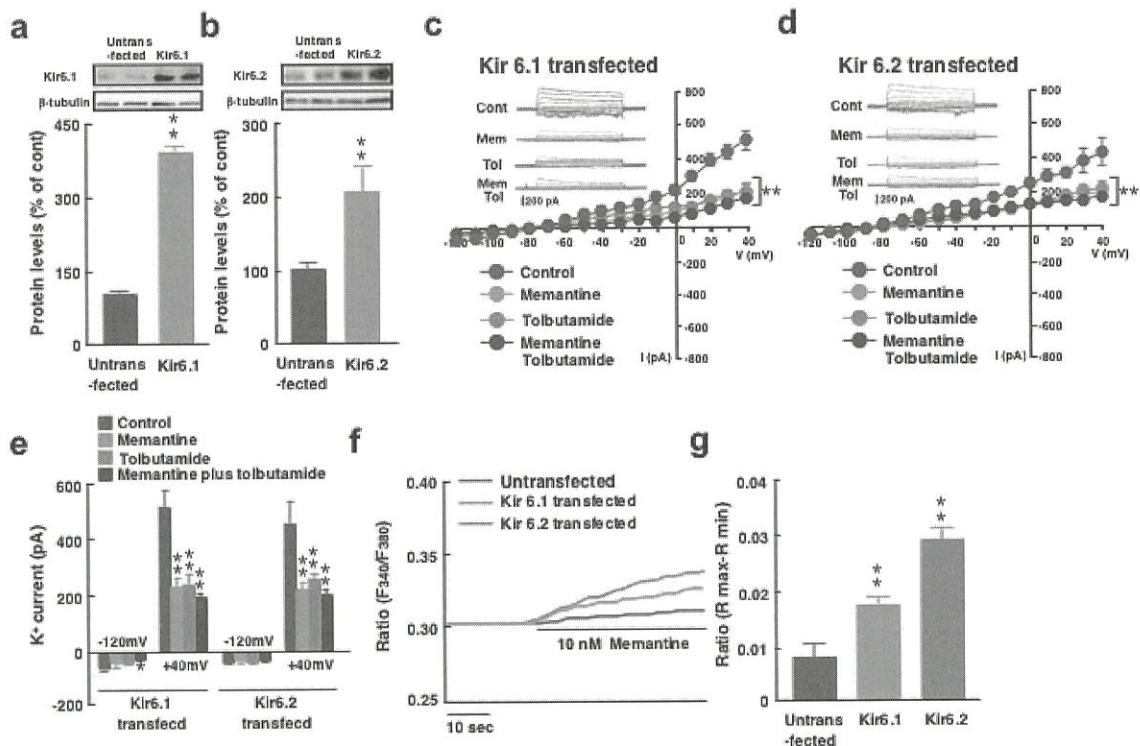


図1 Memantineによる細胞内カルシウム濃度の上昇とKATPチャネル過剰発現細胞におけるK⁺電流の抑制。(a-b) KATPチャネル過剰発現 Neuro2A 細胞における KATP チャネルの発現量。(c-e) Memantine および tolbutamide は KATP チャネル過剰発現 Neuro2A 細胞において外向き K⁺電流を有意に抑制する。(f-g) Memantine は KATP チャネル過剰発現 Neuro2A 細胞において細胞内カルシウム濃度を有意に上昇する。(Moriguchi et al, Molecular Psychiatry (2016) より引用)

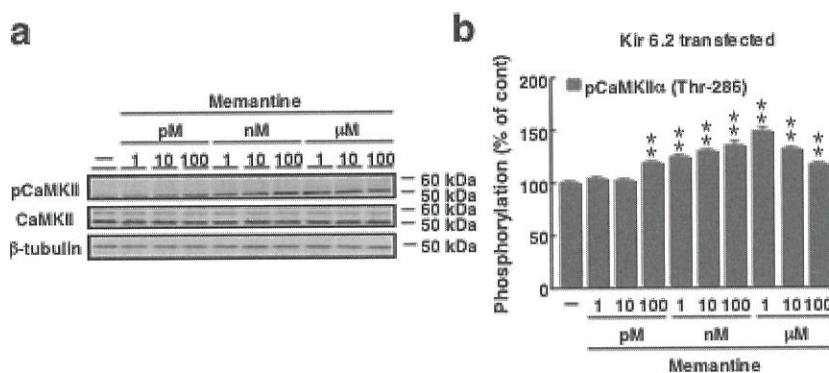


図2 MemantineによるCaM キナーゼ II の活性調節。(a-b) KATPチャネル過剰発現細胞において Memantine はCaM キナーゼ II の自己リン酸化反応を有意に亢進する。(Moriguchi et al, Molecular Psychiatry (2016) より引用)

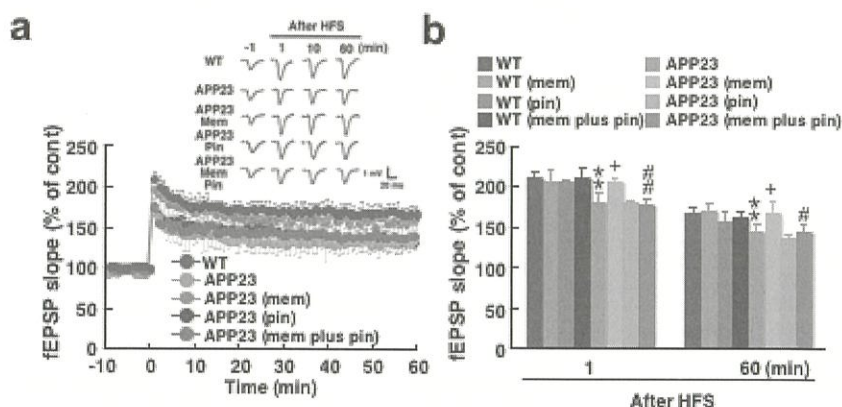


図3 Memantineによる海馬長期増強現象 (LTP) の改善効果。(a-b) APP23 マウス (12 ヶ月齢) において海馬 CA1 領域における LTP の減弱が確認され、memantine の慢性投与 (28 日間) は減弱している LTP を有意に改善する。この改善効果は、 K_{ATP} チャンネル開口薬である pinacidil 処置により消失する。(Moriguchi et al., Molecular Psychiatry (2016) より引用)

K_{ATP} チャンネル欠損マウスは清野進教授 (神戸大学医学部) より供与を受けた¹¹⁾¹²⁾。電気生理学的解析により K_{ATP} チャンネル欠損マウスの海馬 CA1 領域の LTP について測定した結果、Kir6.2 チャンネル欠損マウスにおいて野生型と比較して有意な LTP の減弱が確認された。一方、Kir6.1 チャンネル欠損マウスでは野生型と比較して LTP に有意な変化は認められなかった。この結果は、少なくとも Kir6.2 チャンネルは海馬 CA1 領域において記憶学習に必須の分子であることが明らかとなった。さらに、Kir6.2 チャンネル欠損マウスにおける LTP の減弱は、メマンチンの慢性投与 (28 日間) により有意な改善効果は確認できなかった (図 4)。前述の通り、著者らは海馬 CA1 領域において Kir6.2 チャンネルと PSD95 の共局在を同定し Kir6.2 チャンネルのスパインへの局在を明らかにしている⁷⁾。このことから、Kir6.2 チャンネルは海馬のスパインにおいてメマンチンによる認知機能調節に必須の分子であり、メマンチンによる Kir6.2 チャンネルの抑制は細胞内における CaMKII の賦活化に重要な役割を担うことが示唆される。しかしながら、Kir6.2 チャンネル欠損マウスでは Kir6.2 チャンネルの欠損により認知機能障害が惹起されている。この現象は、著者らによるメマンチンによる K_{ATP} チャンネルの抑制による認知機能改善効果と一致しない。何

らかの代償機構が働き、本現象を惹起していると推察されるが、少なくとも Kir6.2 チャンネルは海馬において記憶学習に必須であることが証明され、メマンチンの標的部位であることは明確にできたと考えられる。

CaMKII 欠損マウスにおけるメマンチンの認知機能改善効果の消失

さらに、著者らはメマンチンによる APP23 マウスにおける認知機能障害の改善効果が K_{ATP} チャンネルを介した CaMKII の賦活化に重要であることを再確認するため、CaMKII 欠損マウスを用いてメマンチンの認知機能改善効果について検討した。CaMKII 欠損マウスは宮川剛教授 (藤田保健衛生大学医学部) より供与を受けた。CaMKII 欠損マウスは顕著な認知機能障害が報告されており¹³⁾、本研究ではメマンチンの慢性投与 (28 日間) において CaMKII 欠損マウスにおける認知機能障害の改善効果は認められなかった (図 5)。本結果により、改めて CaMKII の賦活化がメマンチンによる認知機能改善効果に必須であることが示唆された。

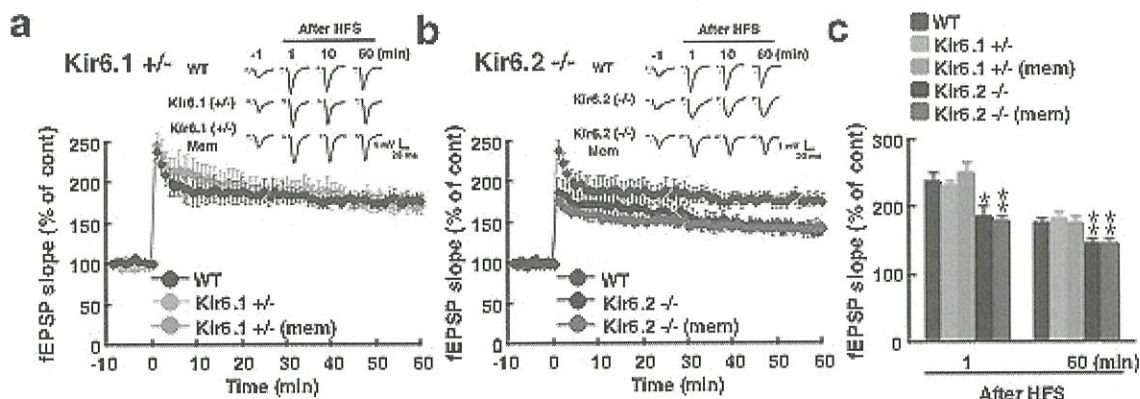


図4 K_{ATP} チャンネル欠損マウスを用いた Memantine による LTP 改善効果の消失。Kir6.2 欠損マウス (2 ヶ月齢) において海馬 CA1 領域における LTP の減弱が確認され、memantine の慢性投与は減弱している LTP を改善しない。一方、Kir6.1 欠損マウス (2 ヶ月齢) では LTP の減弱は認められない。(Moriguchi et al., Molecular Psychiatry (2016) より引用)

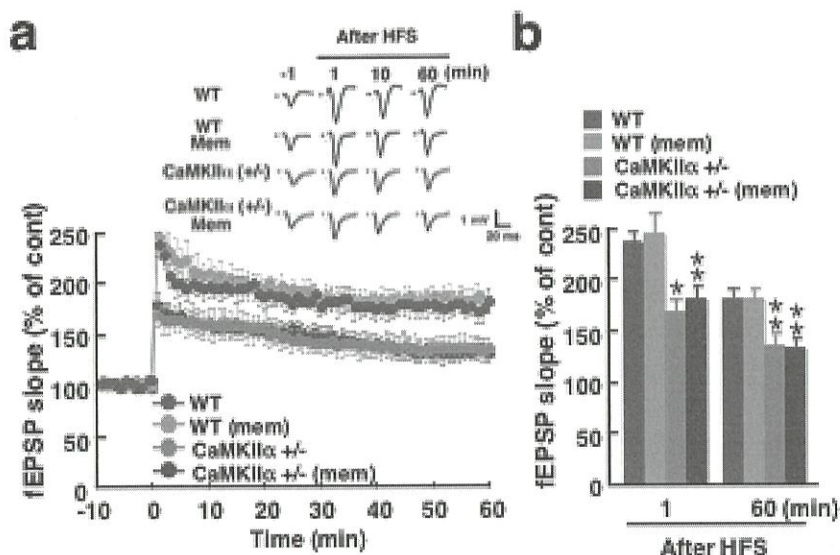


図5 CaMKII 欠損マウスを用いた Memantine による LTP 改善効果の消失。(a-b) CaM キナーゼ II 欠損マウス (2 ヶ月齢) において海馬 CA1 領域における LTP の減弱が確認され、memantine の慢性投与は減弱している LTP を改善しない。(Moriguchi et al., Molecular Psychiatry (2016) より引用)

Kir6.1 チャンネル欠損マウスのうつ様症状に対するメマンチンの効果

最後に、著者らは AD 周辺症状の一つであるうつ症状を指標としてメマンチンによる Kir6.1 チャンネルの抑制による影響について検討した。こ

れまでの研究報告により、メマンチンは様々なうつ様症状を示す動物モデルにおいてうつ様症状を改善することが報告されている^{14)~17)}。一方、Kir6.1 チャンネルは海馬における神経新生に関与することが報告されていることから⁶⁾、著者らは、Kir6.1 チャンネル欠損マウスのうつ様症状について検討し

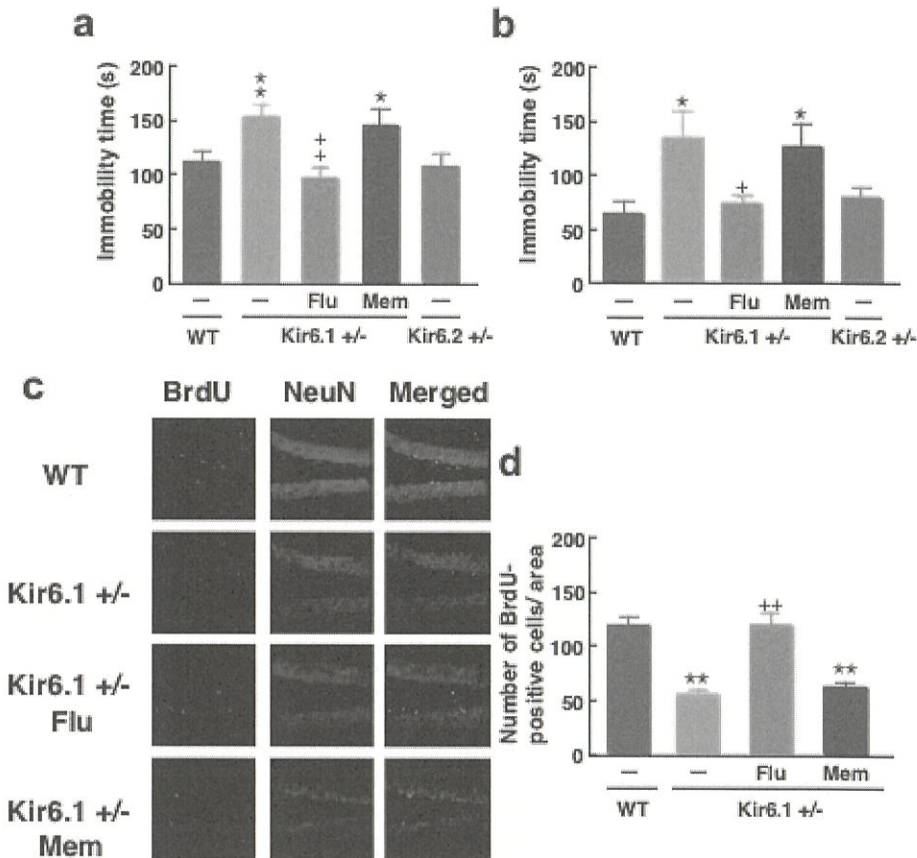


図6 メマンチンによる Kir6.1 チャンネルの抑制を介した海馬神経新生の促進効果とうつ様症状の検討。(a-b) マウスの無動時間を指標とした tail-suspension 試験 (a) および forced-swim 試験 (b) によるうつ様症状の検討。Kir6.1 チャンネル欠損マウスのうつ様症状の亢進に対してメマンチンは効果を示さない。(c-d) 海馬歯状回 (DG) における BrdU 陽性細胞数を指標とした神経新生の効果。Kir6.1 チャンネル欠損マウスの DG ではメマンチンによる神経新生促進効果は消失する。(Moriguchi et al., Molecular Psychiatry (2016) より引用)

た結果、Kir6.1 チャンネル欠損マウスはうつ様症状の惹起していることを tail-suspension 試験および forced-swim 試験による無動時間の測定より明らかにした (図 6)。興味深いことに、メマンチンの慢性投与 (1mg/kg, p.o.) (14 日間) では有意な改善効果は確認できなかった。さらに、海馬歯状回 (DG) における神経新生の影響を検討するために、bromodeoxyuridine (BrdU) (50mg/kg, i.p.) のマウスへの慢性投与 (5 日間) による BrdU 陽性細胞数を測定した結果、Kir6.1 チャンネル欠損マウスにおいて減少している BrdU 陽性細胞数は、メマンチンの慢性投与により有意な改善効果を示さなかつ

た (図 6)。本結果は、メマンチンによるうつ様症状の改善効果は Kir6.1 チャンネルの抑制を介している可能性を示唆している。

おわりに

著者らの研究は、AD 治療薬であるメマンチンの認知機能改善効果 (AD 中核症状) およびうつ様症状改善効果 (AD 周辺症状) に関する新しい脳内機序として K_{ATP} チャンネル抑制効果を提唱した (図 7)。この発見は、メマンチンが脳インスリンシグナルを賦活化することにより認知・精神機能を改

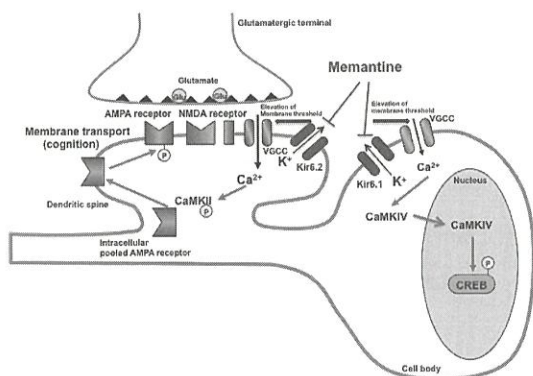


図7 海馬におけるメマンチンによるKATPチャネル(Kir6.1 および Kir6.2)の抑制効果に関する概念図。スパインに局在する Kir6.2 チャネルに対するメマンチンの抑制効果により、細胞内カルシウム濃度の上昇を介したCaMKIIの賦活化が引き起こされ、AMPA受容体の膜輸送が促進され、認知機能が改善する。(Moriguchi et al., Molecular Psychiatry (2016) より引用)

善することから、ADの脳糖尿病仮説について実証した結果である。今後、更なるAD脳糖尿病仮説の実証ならびにK_{ATP}チャネルを標的とした認知・精神機能改善薬の創薬が期待される。

謝 辞

本報告で紹介した研究成果は、東北大学大学院薬学研究科薬理学分野において実施されました。多大なるご指導を賜りました同分野の福永浩司教授に厚く御礼を申し上げます。また、K_{ATP}チャネル欠損マウスをご供与くださいました清野進教授(神戸大学医学部)、CaMKII欠損マウスをご供与くださいました宮川剛教授(藤田保健衛生大学医学部)、APP23マウスをご供与くださいましたNovartis Pharmaに厚く感謝申し上げます。さらに、このような執筆の機会を頂きました澤本和延教授ならびに神経化学会の編集部の皆様に厚く感謝を申し上げます。

文 献

- 1) Hokama M, Oka S, Leon J, Ninomiya T, Honda H, Sasaki K, Iwaki T, Ohara T, Sasaki T, LaFerla

FM, Kiyohara Y, Nakabeppu Y. Altered expression of diabetes-related genes in Alzheimer's disease brains: the Hisayama study. *Cerebral Cortex*, 24, 2476-2488 (2014).

- 2) Terzic A, Jahangir A, Kurachi Y. Cardiac ATP-sensitive K⁺ channels: regulation by intracellular nucleotides and K⁺ channel-opening drugs. *Am J Physiol*, 269, C525-C545 (1995).
- 3) Babenko AP, Aguilar-Bryan L, Bryan J. A view of sur/KIR6.X, KATP channels. *Annu Rev Physiol*, 60, 667-687 (1998).
- 4) Zawar C, Plant TD, Schirra C, Konnerth A, Neumcke B. Cell-type specific expression of ATP-sensitive potassium channels in the rat hippocampus. *J Physiol*, 514, 327-341 (1999).
- 5) Thomzig A, Laube G, Pruss H, Veh RW. Pore-forming subunits of K-ATP channels, Kir6.1 and Kir6.2, display prominent differences in regional and cellular distribution. *J Comp Neurol*, 484, 313-330 (2005).
- 6) Sun XL, Hu G. ATP-sensitive potassium channels: A promising target for protecting neurovascular unit function in stroke. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 37, 243-252 (2010).
- 7) Moriguchi S, Ishizuka T, Yabuki Y, Shioda N, Sasaki Y, Tagashira H, Yawo H, Yeh JZ, Sakagami H, Narahashi T, Fukunaga K. Blockade of the K_{ATP} channel Kir6.2 by memantine represents a novel mechanism relevant to Alzheimer's disease therapy. *Mol Psychiatry*, in press (2016).
- 8) Sturchler-Pierrat C, Abramowski D, Duke M, Wiederhold KH, Mistl C, Rothacher S, Ledermann B, Bürki K, Frey P, Paganetti PA, Waridel C, Calhoun ME, Jucker M, Probst A, Staufenbiel M, Sommer B. Two amyloid precursor protein transgenic mouse models with Alzheimer's disease-like pathology. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94, 13287-13292 (1997).
- 9) Sturchler-Pierrat C, Staufenbiel M. Pathogenic mechanisms of Alzheimer's disease analyzed in the APP23 transgenic mouse model. *Ann NY*

- Acad Sci, 920, 134-139 (2000).
- 10) Rossor MN, Newman S, Frackowiak RS, Lantos P, Kennedy AM. Alzheimer's disease families with amyloid precursor protein mutations. *Ann NY Acad Sci*, 695, 198-202 (1993).
- 11) Miki T, Nagashima K, Tashiro F, Kotake K, Yoshitomi H, Tamamoto A, Gono T, Iwanaga T, Miyazaki J, Seino S. Defective insulin secretion and enhanced insulin action in KATP channel deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95, 10402-10406 (1998).
- 12) Miki T, Suzuki M, Shibasaki T, Uemura H, Sato T, Yamaguchi K, Koseki H, Iwanaga T, Nakaya H, Seino S. Mouse model of Prinzmetal angina by disruption of the inward rectifier Kir6.1. *Nat Med*, 8, 466-472 (2002).
- 13) Silva AJ, Paylor R, Wehner JM, Tonegawa S. Impaired spatial learning in alpha-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science*, 257, 206-211 (1992).
- 14) Reus GZ, Stringari RB, Kirsch TR, Fries GR, Kapczinski F, Roesler R, Quevedo J. Neurochemical and behavioral effects of acute and chronic memantine administration in rats: Further support for NMDA as a new pharmacological target for the treatment of depression? *Brain Res Bull*, 81, 585-589 (2010).
- 15) Rogoz Z, Skuza G, Maj J, Danysz W. Synergistic effect of uncompetitive NMDA receptor antagonists and antidepressant drugs in the forced swimming test in rats. *Neuropharmacology*, 42, 1024-1030 (2002).
- 16) Quan MN, Zhang N, Wang YY, Zhang T, Yang Z. Possible antidepressant effects and mechanisms of memantine in behaviors and synaptic plasticity of a depression rat model. *Neuroscience*, 182, 88-97 (2011).
- 17) Tokita K, Fujita Y, Yamaji T, Hashimoto K. Depressive-like behavior in adrenocorticotrophic hormone-treated rats blocked by memantine. *Pharmacol Biochem Behav*, 102, 329-334 (2012).

研究室紹介

近畿大学 東洋医学研究所 分子脳科学研究部門

教授 宮田 信吾

現在勤務しております近畿大学東洋医学研究所は、大阪南東部の南河内地域に位置する大阪狭山市という所にあります。秋にはだんじり祭が開催されるなど人情味あふれるこの地に昭和49年に近畿大学医学部がまず設置され、翌50年の医学部附属病院の開院に合わせて当研究所が開設されました。開設当時から「日本で最初の漢方の臨床と基礎を研究する研究所」として多くの医師や研究員・職員が在籍し、医学部と共に多くの業績を残してきております。

私は平成13年4月から、大阪大学大学院医学系研究科神経機能形態学講座（遠山正彌 教授（当時）、現 大阪大学名誉教授、大阪府立病院機構理事長）で大学院生及び助教として、神経系の基礎研究をさせて頂くと共に解剖学や組織学の講義をさせて頂いておりました。縁あって当研究所の再編に伴い平成24年4月に准教授として当研究所基礎研究部門に着任し、その後平成28年4月に基礎研究部門の教授に昇格いたしました。再編後の当研究所では、臨床部門と基礎研究部門を両輪として従来からの東洋医学・漢方だけでなく西洋医学的思考を積極的に取り入れることにより、科学的なエビデンスに基づいた基礎研究と診療を行っております。さらに近大の得意とする広報活動等も含めまして、これまで以上の多くの業績をあげるべく日々奮闘中でございます。

当研究所への着任当初は基礎研究部門としては一人きりでして、本当に何もない四角い空間を実験できるようにするために実験室の電気工事、実験台や機器の設置からはじめました。さらに近大内の様々な事務手続き等も全く分からず手探り状態の数ヶ月でございましたが、師匠の遠山先生か

らの多大なご支援と医学部解剖学講座の重吉先生からの事務手続き等に関するご助言などにより、3ヶ月程で何とか最低限の実験が出来る環境にすることが出来ました。その後、学長の塩崎先生にご尽力頂きまして大阪大学医学部から清水尚子助教と田中貴士助教の2名を採用させて頂き、総勢3名のスタッフで教授就任後の研究室の船出となりました。その後は公的研究費などの援助を頂きながら、助教2名に加え3名の私設秘書の6名のスタッフで実験環境の改善を図りながら運営しております。このように大変素晴らしい環境と新たなスタッフに恵まれただけでなく、これまでの大阪大学医学部での神経化学研究を中心に据えたままでPIとして新たなラボの運営と研究生活を開始させる事が出来たのは、師匠の遠山先生および学長の塩崎先生のご尽力の賜でありまして、心より感謝申し上げます。

これまでの研究でございますが、まず阪大大学院生の時は、脳におけるメチル化タンパク質の機能解析や神経細胞内のRNA局在化機構とその意義について研究させて頂きました。助教になってからは、それらに加えてうつ病を中心とした精神疾患の発症機構の解明というテーマにつきましても継続して研究を進めておりました。近畿大学に赴任後は、これまでの研究テーマの継続性を第一に考えながらも我々の基本であります独自性のある研究を行うべく「グリアとニューロンの相互作用の重要性」および「精神的・身体的な様々なストレス」に着目しまして、精神疾患・神経変性疾患から神経回路形成機構、細胞内シグナル伝達機構、痛みや炎症といった各スタッフの得意の実験内容・研究テーマに聖域なく変換しながら神経化



写真1 研究室ミーティングの様子（右端が筆者）



写真2 昼食後、みんなで喝茶の時間（右から2番目が清水助教、左から3番目が田中助教）

学領域の研究を進めております。必要なデータを取得しまとめ上げるために日々更新される最先端の手法を取り入れながら助教や私設秘書のスタッフの皆さんと基礎研究を進めているわけですが、「実学の近大」でもありますので脳神経系におけるトランスレーショナルリサーチにも全く不慣れながら触手を伸ばしております。また、漢方も抑肝散を中心に何とか少しずつ研究を開始しました。

この基礎研究部門を立ち上げたばかりの頃には整備が行き届かないこともあり我々のラボだけでは出来ないことも多く、着任当初からずっと本学医学部の共同研究施設の皆様に助けて頂いております。本当に色々とお世話になっておりまして、おかげさまで研究活動の幅も着実に広がっております。

私自身の変化としましては、神戸市の六甲山の裏の自宅から吹田ではなく河内長野への通勤となり、通勤時間が飛躍的に長くなった影響と加齢と運動不足からくる肥満と筋力不足により着任1年目は腰痛との戦いでありました。ひどいときには全く歩けなくなる程で、色々治療を試みましたが全く改善しませんでした。見かねた家族からの「体を鍛えなさい」という提案（指令？）で、まずは週1回のテニス（初級程度の実力）から運動を再開することにしました。当初は90分程動くだけでも全身筋肉痛という情けない状況でしたが、それでも継続は力なりで着任4年目には休日のテニ

スを楽しめるようになっただけでは物足りなくなり毎日のランニングも開始し、その年すぐに大阪と神戸のフルマラソンに出場して完走（完歩き？）できるまでになりました。もちろん腰痛は全くおこらなくなり、現在では体重減少と健康維持の目的だけでなく、ストレス発散も兼ねまして体を動かすことを楽しんでおり、精神的・身体的健康の重要性を実感しております。

まだまだ私自身が人間的に成長していかなければならないと感じるところも多くありまして、まずはこの環境でスタッフ達と共に最大限の成果を出せるように研究室の安定的な運営を行いたいと考えております。更には、神経化学分野での基礎研究成果だけでなく、創薬関連の成果、学会活動、若手スタッフの育成、解剖学教育などで日本神経化学会の益々の発展に貢献できればと考えております。そこで当研究所での神経化学の基礎研究に興味を持たれた修士過程および博士過程の大学院生につきましては随時募集しておりますのでお気軽に連絡して下さい。

長きにわたり、遠山先生を初め日本神経化学会関係者の先生方からもご指導・ご支援を継続して頂き、身の引き締まる思いでございます。本学会の年会は毎年継続して参加させて頂いているコアな学会の一つでありまして、参加するたびに新たな刺激や出会いを頂くことの出来る貴重な場でもありますので、関係者の皆様におかれましては今後ともご指導・ご支援の程、何卒よろしくお願い

申し上げます。最後になりましたが、執筆の機会
を頂きました、日本神経化学会広報委員長 名古

屋市立大学・澤本和延教授をはじめ関係者の皆様に心から感謝申し上げます。

研究室紹介

横浜市立大学大学院生命医科学研究科生体機能医科学研究室

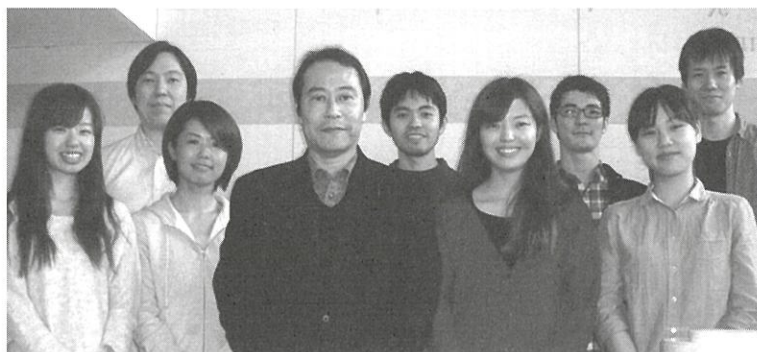
教授 竹居光太郎

2013年4月に横浜市の第2期中期計画に基づき、横浜市立大学では、医学系と理学系の連携を目的にそれらを融合させたハイブリッド型大学院の生命医科学研究科を発足しました。私は医学部に所属する身分ですが、ハイブリッド形成のためにこの年に医学部薬理学教室から大学院生命医科学研究科へ異動して生体機能医科学研究室を立ち上げることになりました。医学系（医学部）は横浜市南端の金沢区（横須賀市の隣）の八景島シーパラダイス隣接地に在り、一方の理学系（国際総合科学部）は横浜市東端の鶴見区（川崎市の隣）の理研横浜研究所と同一の敷地内に在ります。地理的にハイブリッドは困難な立地関係なのですが、私は双方のキャンパスに研究室を持ち、数日置きに30km離れた双方のキャンパスを行き来する身です。実験施設などの関係から、遺伝子操作や細胞培養などの分子生物学的・細胞生物学的研究は主として理学系の鶴見キャンパスで行い、動物実験などの生理学的・解剖学的研究やヒト検体を扱う臨床医学的研究は主として医学系の福浦キャンパスで行い、大学の医理連携（ハイブリッド）運営方針に沿った研究室体制となっています。ただ、30kmも離れたキャンパスの行き来は非常に時間がかかることですし、2カ所に研究室が在ると研究機材も倍必要となって運営は楽ではありません。

研究室の人員としては、正規スタッフは教授1名で、その他には特任助教（栗原裕司博士）が1名います。学生さんは、理学系と医学系の大学院生が混在する様々なバックグラウンドを持つヘテロな集団で、医学部・薬学部・理学部・生命科学部・国際総合科学部などの出身者で構成されていま

す。また、学部には理学系の生命医科学コースが設置され、学部3年の後期から卒業研究で研究室に配属されています。研究室が2カ所に分かれるため、院生らは月1回程度相互を行き来して合同のラボミーティングを開いています。私達の研究室のモットーは、「研究は楽しい」、「夢と理想を持つ」、「術なければ術を創る」、「転んでもただでは起きない」です。

私は、自らが開発に携わったことのある光照射分子機能阻害法（CALI・FALI法）を用いて神経細胞の細胞局所領域における分子機能解明に関する神経生物学的研究を長年行ってきました。特に、神経系の発生や再生の時にだけ観られる神経細胞の軸索先端に存在する成長円錐は、細胞体から遠く離れた局所領域でありながら、周囲の環境因子を感受して素早く運動（軸索伸長運動）を変化させます。この運動の制御機構は神経回路形成に重要な細胞局所領域の運動機構で、その機構に関わる種々の分子機能を明らかにする分子細胞生物学的研究を行ってきました。近年、CALI・FALI法の改変法を独自開発して神経回路形成の重要分子を網羅的に探索する研究を行い、嗅覚情報2次投射路である嗅索（Lateral olfactory tract: LOT）の形成に関わる機能分子を同定してLOTUS（LOT Usher Substance）と名付けました。驚いたことに、LOTUSは中枢神経系の再生を阻む主要因と考えられているNogo受容体と結合し、Nogo受容体の複数のリガンド分子（Nogo、MAG、OMgp、CSPGs、BLyS）とNogo受容体の結合やその作用を完全にブロックする内在性のNogo受容体拮抗物質（アンタゴニスト）であることが明らかとなりました（Sato et al., 2011, Kurihara et



al., 2014)。嗅索の神経束は、Nogo と Nogo 受容体による反発性の細胞応答を LOTUS が抑制することで形成されることが分かり、今迄にない新しい神経回路形成機構を提唱しました (Sato et al., 2011)。前述のように、Nogo と Nogo 受容体の結合は、成長円錐の運動を停止させたり、成長円錐を崩壊させたりして軸索伸長を阻む作用を惹起します。発生期の神経細胞に Nogo や Nogo 受容体が発現することは知られていましたが、何故これらの影響で軸索伸長が阻まれることなく神経回路が形成されるのかは長らく未解決の問題でしたが、LOTUS の発見によって理解することが可能になりました。LOTUS は神経再生を阻む Nogo 受容体の作用をブロックする内在性アンタゴニストであることから、現在、神経再生における LOTUS の機能を解析し、治療法開発を目指した研究を展開するに至っています。

事故による脳や脊髄の損傷、緑内障による視神経障害、或は神経変性疾患による脳機能の喪失などに対する機能再建のため、神経再生医療が非常に重要な課題であることは言う迄ありません。そのための再生医学研究が世界中で行われ、ES 細胞や iPS 細胞を用いる幹細胞医療技術が現在最も注目される医療戦略です。このような多分化能を有する細胞を移植して失われた神経細胞を補填する研究が精力的に進められている一方、神経系の機能回復には、新生または補填した神経細胞が神経突起を形成・伸長し (神経突起伸長)、正しく標的細胞を見出し (軸索ガイダンス現象)、最終的に

標的細胞と結合すること (シナプス形成) の各々の素過程を正しくたどることが重要で、成体の脳、しかも損傷した異常な脳内環境下でこれらの神経回路形成の素過程を再現する必要があります。損傷した成体脳には Nogo 受容体のリガンド分子などの種々の神経再生阻害因子が存在するため、上述の神経回路形成過程をたどることが困難になります。現在、私達は神経回路形成因子 LOTUS が示す Nogo 受容体に対する拮抗作用を利用した新しい神経再生医療技術の基盤構築を目的に、LOTUS の神経発生や神経再生における生理機能について LOTUS の遺伝子欠損マウスや遺伝子過剰発現マウスを用いて詳しく検討しています。そして、脳虚血 (脳梗塞)、実験的自己免疫性脊髄炎 (EAE)、脊髄損傷や脳外傷などの各種のモデル動物を用いて神経障害を受けた脳における LOTUS の発現変動を調べて損傷や病態との関連を探ったり、LOTUS の遺伝子欠損マウスや遺伝子過剰発現マウスを用いて神経再生医療技術への応用を試みる実験研究を行ったりしています。私達は弱小の研究グループで力量不足ではありますが、中枢神経系の機能再建を必要とする社会ニーズに向けた医療技術の創成に奮励努力したいと考えています。御指導御鞭撻の程、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

最後に、研究室紹介の執筆機会を与えて下さった名古屋市立大学の澤本和延先生に深謝申し上げます。

研究室紹介

愛知医科大学医学部生物学（大学院・細胞生物学）

教授 武内 恒成

愛知医科大学は1972年に建学された医科大学です。70年代のいわゆる新設医科大学創設ラッシュのなか、私学では杏林大・北里大などに続いて設置された大学で、また直後に埼玉医大・藤田保健衛生大・金沢医大・独協医大などの私学やその後の国立の新設医学部設置も進んでいったと聞いております。新設医大とはいえ創設期の建物は老朽化が進んでおりましたが、私が着任すると同じタイミングで2014年に地上15階、800床の新病院が開院しました。名古屋市中心部から東に向かうと、畑の遠くに忽然と建物が見えるという環境です。大学のある長久手市は名古屋市の東に接する街で、天正12年（1584年）に小牧・長久手の戦いの主戦場として羽柴秀吉陣営と徳川家康陣営が戦いを繰り広げた場所です。2005年には「愛・地球博」として知られる日本国際博覧会が開催された土地が記念公園となっており、リニモ（磁気浮上式リニアモーターの鉄道路線）が近隣の住宅地とを結び走るのが大学病院からもよく見える、緑豊かな土地でもあります。長久手市は、全国でも人口増加率上位にランクされる郊外型住宅都市でもあり、市民の平均年齢が全国1位の若さ（37歳）で、「全国住みよさランキング」でも上位3位に必ず入る街となり、巨大マンション群や大型ショッピングモールの建設ラッシュが進み変貌を遂げています。

私自身は、着任以前は愛知医科大学とは縁もゆかりもありませんでした。こちらに來た際には、周りの畑はまだ良いものの、研究室内は使えない機器とガラタの山（創設期のお宝？珍品？）で、そのまま前任地に逃げ帰ろうかと思ったほどでした。新病院の廃棄物とともにすべてのモノを捨て

ること、旧病棟で廃棄予定のロッカーなどをもらい受けること、さらには近隣の名大や生理研に研究相談に伺うことから始めました。大学とは縁のないものの、愛知とは古くから縁がありました。私は大学院博士課程では、愛知県岡崎市の生理学研究所にて、私の恩師である故・月田承一郎教授（前京大医化学教授）の下、神経系とはあまり関連のない細胞接着の研究をさせて頂いておりました。当時から月田研究室以外は、すべて神経という状況で、これは門外漢の私にも大変に勉強になるとともに、これまでもその繋がりで神経化学の研究でも随分と助けていただいております。大学院修了後、奈良先端科学技術大学院大・助教など務めた後に、名古屋大学にて講師として4年在籍していました。これも名古屋の土地でご縁を頂き今も様々に助けていただくことに繋がっております。その後、京都府立医科大学解剖学教室を経て、前任地の新潟大学医学部生化学教室にて准教授時代に、細々と続けていた神経細胞接着分子のリガンドでもあった糖鎖構造の研究にも着手しました。実は、名古屋は古くから糖鎖科学に強い土地であり、糖鎖科学名古屋拠点という組織もあります。愛知医科大学においても昔、鈴木旺先生（名大名誉教授）が作られた分子医科学研究所を中心に、糖鎖・マトリックス研究のメッカでもありました。有名な岡崎令二先生も、スタンフォードから帰国された際（1963年）には名大の鈴木旺先生の講座に助教授として戻られており、その3年後に岡崎フラグメントを発見されたことはあまり知られていない事実です。その鈴木旺先生の流れを組む糖鎖科学の木全弘治名誉教授は、本学でまだ研究を進められておられ伝統は残っています。私は、

科研費・新学術領域研究の神経糖鎖領域（領域代表：名大・門松健治教授）などにも加えて頂き、糖鎖研究も着手しつつあった経緯から、本学にお声掛け頂きご縁を得て着任する流れとなりました。

研究では、新潟大学医学部で開始した糖鎖合成酵素のノックアウトマウスを用いた解析から、中枢神経系・脊髄損傷における再生時の糖鎖コンドロイチン硫酸の機能と、その発現制御が再生に繋がることを示しました（Nature Comm. 2013）。同時に、そのコンドロイチン硫酸の糖鎖構造を認識し私が古くから関わってきた神経細胞接着分子が、神経細胞移動や細胞極性決定に重要であることを、昔から懇意にさせて頂いていた名大・神経薬理学、貝淵弘三教授や名大・解剖学、宮田卓樹教授と進めさせて頂きました（Nature Neurosci. 2013, Neuron 2014）。私が長年温めていた神経接着分子がやっと日の目をみたようなこの仕事の縁もあり、名古屋に戻ることも良かろうと思った次第です。現在、このコンドロイチン硫酸をはじめとする糖鎖関連ノックアウトマウスおよび神経接着分子ノックアウトマウスの交配実験やゲノム編集技術を用い、さらに神経発生における詳細なメカニズムを診るための解析を進めつつあります。また、治療応用の観点から、糖鎖発現と糖鎖修飾に関わる様々なドラッグスクリーニングとその基礎研究、さらにはバイオマテリアルを用いた治療への応用展開などを、AMED（日本医療研究開発機構）と科研費・新学術領域や三菱財団をはじめとする民間のご支援を頂きながら開始しています。廃墟のような研究室も、ヒトとモノの整理も進めてやっと仕事のできる体制になりつつあります。昨年は、愛媛大学医学部から古くは永津俊治先生のお弟子さんにもあたる松下夏樹先生に准教授として着任いただき、ウイルスベクターを駆使したゲノム編集技術の研究などを立ち上げていただいています。教室は、松下准教授とともに近隣の大学や研究所で腕を磨いて来られた技術補佐員数名と近隣大学からの学生さんなどで稼働しており、さらに学内の基礎や臨床系、様々な分野の先生も出入りされる小さなコンビニのような営業（研究）を続けています。



写真 研究室の仲間と。（松下准教授（前列右から3人目）、著者（前列右から2人目））

気がつくと古くは大学院時代から私は、恩師の月田先生には、神経研究は応用研究的要素が大きいかからやめておけ、応用研究を正面からするような者は…、さらには当時京大におられた竹市雅俊先生には、糖鎖をみるなんて…と言われてきました。ところが、すべて言われていた忠告とは違う研究をしている不肖な弟子となってしまう自分の自分に愕然としています。しかし、恩師やご指導を頂いた先生方とは決定的に能力の違いを感じていた私は、小さなコンビニエンスストアのような体裁での研究室主宰が合っているようです。研究でも忠告を守らずに、本流をまっすぐ突くでもなく（小牧長久手の合戦で池田恒興が取ったと同様の）迂回作戦を取ってしまっております。さらに流れ流れて生化学教室にも解剖学教室にも身を置いた自身の経験と様々なつながりを大切に、愛知医科大学で良医を育てるための教育とこの大学から発信できる研究のため、もう少し戦ってみるかと思っています。私立医科大学の生き残り競争も始まっており、小牧長久手の戦いはまだ続いて行きそうです。愛知医科大学に赴任直後は、私も完全アウエーでの長久手の戦いを強いられましたが、最近は大学からの多大なご支援も頂きながら、合戦準備を進めております。長久手市とともに愛知医科大学の研究も変貌を遂げられるように、その一端を担えるよう努めて参りたいと思います。今後とも多くの方々のご指導とご鞭撻のほど、よろしくお願い申し上げます。

研究室紹介

名古屋大学環境医学研究所 神経系分野 I

教授 竹本さやか

この度は研究室紹介の機会を頂き誠にありがとうございます。当研究室の所属する名古屋大学環境医学研究所は、名古屋大学・東山キャンパスの自然に囲まれており、窓からも緑豊かな気持ちの良い景色が広がっています。この研究所に、一昨年7月に着任し、新たな研究成果の発信を目指して研究室をスタートさせて頂きました。

私はこれまで、記憶や学習、あるいは、情動変容といった、脳機能の変化を分子レベルで解明することを目指し、主に神経細胞における主要なシグナリング経路であるカルシウム依存的シグナリング経路に焦点を当てた研究を行って参りました。脳機能変化を分子レベルで捉えることで、脳機能を改善するための手掛かりを得られるのではと考えております。

脳機能を支える分子基盤として、特に注目しているのは、現在も研究を進める、カルシウム依存的リン酸化酵素群で、とりわけ当時オーファンキナーゼとも言われたCaMKIについての研究は、大学院の研究テーマとして開始した研究課題です。京都大学・成宮研究室にて、尾藤晴彦先生（現東京大学教授）に師事し、主に神経細胞の培養系を用いて、神経細胞形態制御に寄与する新たなカルシウム依存的リン酸化経路のクローニングを試みました。クローニングしたCaMKI γ は、既に大部分の塩基配列が報告されていましたが、C末の未同定領域に膜アンカーモチーフを有するというCaMKとしては大変ユニークな性質を有しており、膜アンカーにより神経細胞の形態制御を担うことが推定されました。

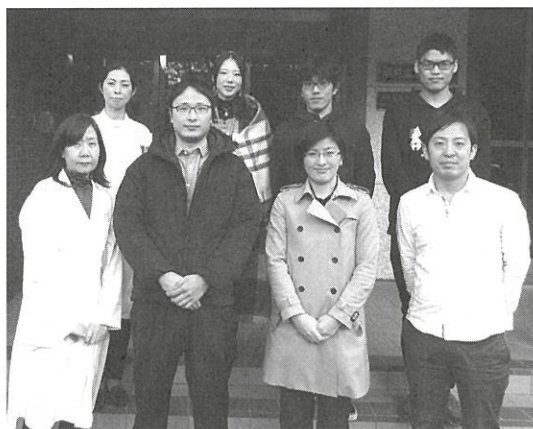
その後、東京大学・医学系研究科・神経生化学教室（尾藤研究室）の教員として、研究室メンバー

とともにCaMKIの研究を継続する機会を頂き、CaMKIが神経細胞形態制御における重要なカルシウムエフェクター分子であることを複数の方法で見出すことに成功しました。更に、新しい研究技術を積極的に取り入れ、これらのリン酸化酵素の*in vivo*における生理機能解明を中心に研究を進め、個体機能、即ち情動制御に関する研究も開始しております。また、最近では、神経回路形成や情動変化などの生命現象に関与する、特定神経回路でのカルシウム変動そのものにも興味を持ち研究を推進しております。

今後も、これまでの研究成果を発展させ、カルシウムによって活性化される分子ネットワークに着目し、1) 発生・発達期回路形成における機能、2) 成体脳内の回路再編成における機能、3) 破綻と精神疾患の関係、についての研究を行っていく計画です。神経細胞特有の多彩なカルシウムシグナリングに魅力を感じながら、共通する分子経路を手掛かりに、異なる生理、病理現象の謎を解いていきたいと考えております。近年研究が著しく進む、神経回路機能マッピングの知見を、機能分子に主眼を置いた研究に組み込むことで、特定回路における主要な分子シグナリングの解明が可能となるのではないかと思います。

当初培養系で始めた研究でしたが、技術的發展の恩恵を享受し、今は*in vivo*を研究の対象とすることが多くなりました。新しい技術により、これまでアプローチできなかった謎が切り拓かれ、新たな展開が得られることは、研究の醍醐味だと思います。様々な技術を駆使しながら研究を進めることができたのは、これまでの自由かつ活発な研究環境と、ご支援くださった共同研究者の皆様の

お陰です。この場を借りて御礼申し上げます。着任してからの1年半をかけて、ようやく研究体制が整いつつあります。現在、修士課程・博士課程大学院生を募集しておりますので、ご興味のある方はいつでもご連絡を頂けましたら幸いです。新たな研究室でラボメンバーと共に、更なる発見へのチャレンジを続けていきたいと思っています。



海外留学先から

留学体験記

(東京大学医学系研究科) 坂本 雅行

私は2012年10月から2016年3月までニューヨークのコロンビア大学(Rafael Yuste教授)に留学しました。私は大学院まで、成体脳ニューロン新生に関する研究をおこなっていましたが、留学してからはテーマを全く変えてニューロンの活動イメージングをおこないました。これから留学を考えている方はもちろん、テーマや専門分野の変更を考えている方の参考になればと思い、私の体験を記したいと思います。

留学のきっかけ

私は大学院生として京都大学ウイルス・再生医科学研究所の影山龍一郎先生の研究室に参加しました。今吉格先生に指導していただきながら、嗅球の成体脳ニューロン新生の機能的意義に関する研究をおこないました。また、影山研では嗅覚に関する行動実験ができない環境でしたので、東京大学医学系研究科の森憲作先生(当時)の研究室にお邪魔させていただき、山口正洋先生(現在高知大学医学部)にご指導いただきながら、嗅覚に関連する行動解析をおこないました。

学位取得後の行き先を探し始めたとき、最初は引き続き成体脳新生ニューロンの研究を続けようと考えていました。新生ニューロンの機能ついて、嗅球回路レベルで理解する研究をおこないたいと考えていました。ところが、嗅覚系の成体脳ニューロン新生に関する研究をおこなっている研究室は日本にあまりなかったのも、必然的に海外の研究室も視野に入れるようになりました。もちろん、人生一度きり、いつか海外で生活してみたいという憧れもありました。

留学先を探す

ニューロン新生に関する海外の研究室を探しているとき、当時ニューヨーク大学に留学されていた影山研のOBである三好悟一先生(現在東京女子医科大学)と、SfNのポスター会場で、ご相談する機会がありました。その際、「これまでと全く違うことに挑戦してみてもどうか」というアドバイスをいただきました。これまでの研究の延長でポスдок先を探していた私にとって、三好先生のアドバイスは目から鱗でした。そしてもう一度進路について考えなおすようになりました。以前から2光子励起顕微鏡を使った活動イメージングに興味がありましたので、思い切ってこれまでやってきた成体脳ニューロン新生は忘れて、イメージングができる研究室をポスдок先として考えることにしました。もしイメージング技術を習得できれば、将来的に嗅覚やニューロン新生の分野に戻る際、得た技術を活かせると思ったからです。

早速、2光子励起顕微鏡を使った面白そうなイメージングをおこなっている海外の10研究室にメールを送りました。当然、面識もコネもありませんでしたが、幸いなことに、3つの研究室から返事をいただき、インタビューにも行きました。最終的に何処に行くかとても悩みましたが、ニューヨークのコロンビア大学のYuste研究室に決めました。Yuste研は世界有数のビッグラボで世界中からたくさんの応募がありますが、奇跡的に返事がありました。それも、他の研究室はメールを送ってから数週間後のところ、Yuste先生はメール送信後1時間以内に返事がありました。電気生理実験やイメージング未経験でも私の熱意が伝わった、と当時は凄く喜びましたが、当時Yuste先生が分子生物学のできるポスдок

をたまたま探していただけたということが後になって分かりました。何事においても、タイミングがとても大事であると実感した瞬間でした。ちなみに、インタビューのとき「今まで自分はイメージングも電気生理実験もやったことがないけどやっていけるのか？」と質問したときに、「イメージングや電気生理の実験は自転車に乗るようなものだから、練習すればすぐにできるようになる」と言われ、とても安心したことを覚えています（実際に実験をすると、そのようには全く感じませんでしたが…）。

留学してみて

このように、イメージング経験ゼロ、電気生理経験ゼロ、プログラミング経験ゼロという、傍から見れば全く使いものにならない私の留學生活がスタートしました。

これまで分子生物学メインでやってきた私にとって、Yuste 研の研究環境は驚きの連続でした。自作の2光子励起顕微鏡が6台あり、また電気生理や光学部品があちこちに散乱している状態でした。一方、これまで慣れ親しんできた分子生物学や生化学実験で使用する機械や試薬はほぼゼロでした。

留學先での研究内容ですが、最初は王道のカルシウムイメージングをやろうと考えていました。ところが実際にイメージングの実験をはじめてみると、イメージング経験ゼロの私が他の強者たちと同じフィールドで戦っても絶対に勝ち目はないと直ぐに感じました。また、これまで続けてきた嗅球の研究では、抑制性ニューロンをメインでおこなってききましたので、抑制性入力を捉えることができるようなイメージングがしたいと考えました。そこで、膜電位変化を可視化する膜電位イメージング（Voltage imaging）に関する研究を始めることにしました。と言っても、私は電気生理、イメージング未経験者です。日本と異なり先輩の下について実験をするという慣習はないので、自ら色々な人に聞いて回って、実験の方法や解析方法を学びました。時間はかかってしまいましたが、イメージングや電気生理の基礎を学び、さらに膜電位イメージングのセットアップや解析法を何とか確立することができました。

Yuste 研は、日本と違って労働時間も短く、週末も実験している人はあまりいませんでした。平日でも、夜7時を過ぎると研究室にはほとんど人がなくなります。留學当初、私もそのような生活を送っていたのですが、あるときミーティングで、Yuste 先生から、「土日でも実験しなさい。そうしないと成果がでない」と、厳しいお言葉をいただきました。後から分かったことですが、Yuste 先生は、勤勉なキャラクターを見込んで、日本人ポスドクにはいつも休日勤務をするよう叱咤激励していたそうです（最近では言わなくなったみたいですが…）。留學当初は9時出勤、5時帰宅、土日休みを目指していたのですが、結局日本にいるときとあまり変わらない生活スタイルになってしまいました。

また、私が留學してまもなく、アメリカでBRAIN Initiativeが立ち上がりました。Yuste 先生はこのプロジェクトの前身であるBrain Activity Map Projectのアイデアの提唱者の一人であり、発足が決定したあとは連日世界中から取材があり大忙しでした。巨大プロジェクトが発足し、サイエンスの歴史が動いた瞬間を間近で見ることができ、本当に貴重な経験ができたと思います。

ニューヨークでの生活

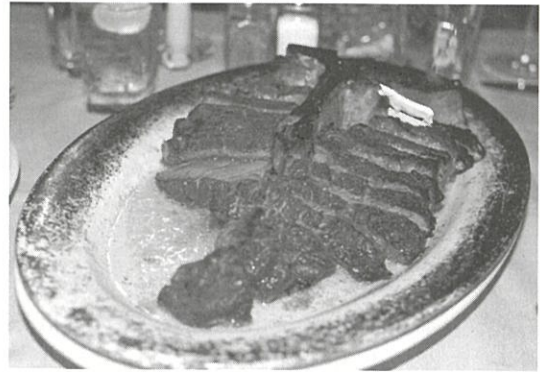
ニューヨークでの生活ですが、最初は自分の英語力不足が原因でストレスフルな日々が続きました。皆の話すスピードが早く、会話についていくことがなかなかできませんでした。また、自分の意見を相



Yuste 研のある研究棟（Neurotechnology center）。神経科学だけでなく、イメージング、ナノサイエンス、有機化学など様々な分野の研究室が入っています。分野を横断した次世代技術の開発を目指しています。



夏のセントラルパーク 都会の高層ビルを背景にした緑一面の景色はとても美しく印象的でした。夏場は多くの人がスポーツや日焼けをしてくつろいでいます。



ポーターハウスステーキ T字の骨を挟んでフィレとサーロインの2種類の部位が楽しめる贅沢なステーキです。日本で一般的な霜降り肉とは異なり、赤身肉本来の旨味と力強さを味わうことができます。

手に上手く伝えることができず、もどかしい思いをしたり、不要な議論に発展したりする等、辛い経験を何度もしました。特に留学して間もない頃、現地で作ったクレジットカードが不正使用される事件が起こったのですが、英語力不足のためその解決は大変でした。他にも、日本ではあまり経験することのできない事件にたくさん遭遇しました。こういったトラブルは基本的には自分の意見を主張して、自分で解決しなければならないので、度胸もついて精神的に鍛えられました。

冬はとても寒いイメージのあるニューヨークですが、室内は暖房がよく効いていて半袖でも生活できるくらいです。逆に夏は冷房が効き過ぎていて長袖が必須になってきます。ニューヨークの夏は日本と比べてかなり涼しく、湿度も低いので汗をかいてもすぐに乾きます。この季節の朝のセントラルパークのジョギングは爽快でした。

また、アメリカはハンバーガーやピザなど、ジャンクフードのイメージがありますが、ニューヨークは日本以上に健康志向な人々も多いです。スーパーの有機野菜は新鮮で美味しいものが多いし、特に熟成肉を使ったステーキは日本では味わうことのできない絶品ばかりでした。その他にもスポーツやミュージカルなど、文化・娯楽に関しても魅力的な点の枚挙に暇がありません。ニューヨークは世界一エキサイティングな都市であり、お金があれば、一生楽しんで暮らせる場所だと感じました。

留学生活を終えて

縁あって、日本に戻ってきましたが、ニューヨークでの生活はとても充実した3年半でした。マンハッタン島という最高の場所で世界最先端のイメージング研究をすることができて本当に幸せな留学生活でした。

留学に際し、研究テーマを変えることはとても勇気のいることだと思います。成果がでる確証はなく、慣れない環境で新しい知識・技術を習得することは簡単なことではありません。大変なこともたくさんありましたが、結果的に私はニューロン新生からイメージングにテーマを変えて新しいことに挑戦して正解だったと思っています。おかげで研究の視野を広げることができました。そして現在の尾藤研究室でも、留学中に学んだスキルや経験を活かすことができています。これから留学を考えている方がいましたら、今までの研究にとらわれず、自分の興味ある研究に迷わず挑戦してもらいたいと思います。

最後になりましたが、今回このような留学体験記を書く機会を与えて下さいました澤本和延先生、留学をサポートしていただきました日本学術振興会に御礼申し上げます。

米国から日本を眺めて思うこと～NIHより

(米国国立衛生研究所・国立心臓血液研究所) 佐藤 祐哉

大学学部生活も含めて18年間過ごした大阪を離れ、私は2016年5月よりアメリカのワシントンDC近郊にある米国国立衛生研究所(NIH)で新しく研究生活をスタートさせました。この地に暮らしてまだ1年にも満たないですが、ようやく日々の生活にも英語にも慣れてきたところです。私の拙い経験が、これから海外留学を目指す方々の参考に、または他山の石となることを願って、「海外留学先から」に寄稿したいと思います。

留学に至った経緯

大学4年生時の研究室配属で、私は大阪大学蛋白質研究所にある関口清俊研究室に配属されました。関口教授御自身も米国に7年間留学されていたこともあり、当時から事ある毎に若い学生に留学を進めておられました。また、助教であった顧先生(現・東北医科薬科大学教授)は米国NIHからの留学を経て赴任されており、さらに先輩方も卒業後次々に留学されておられる姿を見ながら、自分もいつかは留学したい、という思いを募らせておりました。しかしながら、博士学位を取得した当時は家族の問題もあったこと、さらに当時の私は非常に研究に関する視野が狭く、博士課程で行った研究の延長線以外に新たにチャレンジしたい研究テーマが思いつかなかったため適切な留学先を見つけ出す事ができず、その時点では留学希望を一旦封印し、ちょうど関口教授が新しく始められた5年間のプロジェクトにポストドクとして加入することになりました。

そのプロジェクトもあと1年で終了となったころ、関口教授から「いいタイミングだから留学を考えてみてはどうか？」と強く勧められた事を機に、本格的に留学先探しを始めました。ちょうどこのプロジェクトで神経幹細胞に関わる研究をしていた事をきっかけに、神経幹細胞やその制御に関わるニッチ環境に非常に興味を持っていましたので、そのパイオニアに問い合わせメールを送りました…が、結果は「サイレントお祈り」。後から留学経験者に聞くと「相手の迷惑なぞ気にせず何度でもメールを送らないと返事はもらえない」とのことでしたが、そんな事も知らなかった当時の私は完全に意気消沈。自信喪失して留学はもう諦めようと思っていた時、ちょうどこのプロジェクトのオブザーバーであった、今のボスであるNIHの向山先生に、「留学を希望しているのであればうちに来たらどうか？」と思いがけず声をかけていただき、そこからはトントン拍子で留学が決定しました。

ところが、留学が決定してから一筋縄ではいきません。その時点で博士取得後6年が経過しており、さらに年齢条件などもあって海外学振やその他留学奨学金の大半は応募資格喪失。そのうえNIHの規定で博士取得後5年を経過するとJ-1ビザ(交流訪問ビザ；申請・取得が容易で、大半のポストドクはこれで留学する)も取得できない事が発覚。現ボスのはからいでH-1Bビザ(短期就労ビザ；traineeではなくemployeeとしての採用)取得の手続きをしたのですが、書類を提出してから数ヶ月の審査期間があり、その間いつビザ裁定が下りるか全く分からない状況でした。幸い私は4ヶ月で承認されましたが、先の見えない不安感と焦燥感に苛まれました。これから米国への留学を目指す人は、「日本でのポストドク経験はあまり積まない方が良く、卒業後5年以内に留学をスタートさせないと逆に留学が難しくなる」という事を教訓にしていただけたらと思います。

NIH の紹介

NIH のメインキャンパスは米国の首都ワシントン DC から北に約 4 km ほど、メリーランド州ベセスダにあります。メインキャンパスの大きさは外周 1 周約 5 km ほどです。NIH は米国保健福祉省・公衆衛生局に所属する研究機関であり、さらに全米の研究者に対する研究グラントの分配も行う機関です。皆様に馴染みの深いところでは、PubMed も NIH 傘下の NLM (National Library of Medicine; 国立医学図書館) によって運営されています (写真 1)。NIH のモットーは “Turning Discovery into Health” であり、人々の健康や福祉に貢献する可能性のある研究ならばどんな研究でも OK、それこそ新規化合物の臨床研究からハエやカエルを用いた基礎研究まで幅広く手掛けています。NIH 傘下には 27 の研究所、研究センターが所属しており、私が所属する国立心肺血液研究所はその中の一つです。ただ、日本だと 1 つの建物内に 1 つの研究所が存在するのが普通ですが、NIH では 1 つの建物内に複数の研究所が混在しており、さらに建物がキャンパス内に 60 以上もあるため、同じ研究所に所属している人でも全く違う建物に勤務していることがよくあります。そのためか、初対面の人との挨拶では、名前のあとはだいたい “Which building?” “Building 10. How about you?” “Building 35.” など、どの建物に勤務しているかを尋ね合うことがほとんどです。そのかわり、どの研究所所属かはあまり気にしません。このシステムは一見すると非効率的に見えますが、逆に自分の専門外のラボが同じ建物内にたくさん存在するので、分野外のラボとの共同研究がとても気軽にできるし、自分の研究視野を広めるよい機会にもなっています。研究を大きく発展させるためには異なる研究分野からの視点が不可欠ですが、それが自然に行える環境が常に整備されています。

NIH は連邦政府機関ということもあり、常にテロの脅威と向き合っているため、セキュリティは本当に厳重です。部外者がキャンパス内に入るためには、空港並みの荷物検査・ボディチェックを受け、さらに面接官にパスポートなどの写真付き ID を提示した上で、どの建物に何をしに行くのかを告げて、1 日限りの臨時入構パスを発行してもらわない限り、キャンパス内に入れません (しかも一旦キャンパス外に出ると、また最初からセキュリティチェック!)。雇用者や付属病院の患者には出入り自由の ID カードを発行してもらえますが、その発行のためには Background inspection (背景調査; 過去にテロリストやその疑いのある人との接触がないか、入念に調べられる) を受けなければならず、これに 1—3 週間もかかります。そのため、ID カードをもらえるまでは毎朝セキュリティチェックです。職場ではパソコンを貸与してもらえますが、このパソコンも ID カードがないと起動せず、さらに IT security 管理者によって厳重に管理されており、管理者の承認なしに勝手にアプリケーションのインストールなどができません (これもサイバーテロを防ぐため)。私の場合は特に ID カードの発行が遅れてなかなか研究をスタートさせることができず、ボスが発行部署に電話して文句を言ってくれたのですが、帰ってきた返事は “I know, I know. Welcome Government.”。連邦政府機関によくこそ、と一蹴されました…。

NIH の研究環境

NIH に来てまず感じたことは、「研究者が研究だけに専念できる環境」です。例えば、日本のラボでは週に 1 回の掃除、年に 2 度の大掃除を自分たちで行うのが当たり前でしたが、ラボの掃除は



写真 1 正面の建物が NLM、左の大きなビルが NCBI

掃除専門の労働者が行います。研究者が掃除をすることはありません。おかげでみんな共通スペースをきれいに使うという感覚がなく、散らかしても放ったらかしです（それをきれいに片付けるのは大抵日本人。これは民族性に起因するのかな…）。他にも、日本のような煩雑な事務手続きなどは全くありません。幾つかの研究室ごとに専属のラボマネージャーが付いており、事務手続きやラボのメンテナンス、さらにはラボ内の電球の交換まで、研究と直接関係のない雑用はほぼ任せっきりです。また、各ラボには大体 1-2 人の Staff Scientist がいます。Staff Scientist はシニアポストドクといった位置付けで、自分の研究も行いつつ、幅広い知識と経験でラボメンバーの研究をサポートしてくれます。使い方の分からない機械、初めて行う実験、さらには試薬の場所まで、ラボ内のことは Staff Scientist に聞けば大抵わかります。他にも、FACS・動物実験・蛋白質の精製や生化学的分析などを行うコアファシリティーも充実しています。その結果として、PI も研究員もとにかく研究に集中でき、余計な仕事をする必要がありません。日本では、特に PI ともなれば、煩雑な事務手続き、書類作成、委員会出席、教授会出席…と、研究以外の業務に追われて毎日朝から晩まで翻弄されている姿がほとんどでしたが、NIH では PI も純粹に研究だけに専念しています（しかも夜は 17 時半～19 時頃には帰宅）。このような環境が、研究遂行・論文発表のスピードを飛躍的に高めています。日本の研究力・科学技術力を今後さらに高めるためには、やはり学生やポストドクはもちろん、PI も研究だけに専念できる環境を整えることが必要不可欠だと思います。

また、NIH は予算が潤沢なうえ、抗体やキットなどは日本に比べて随分と安く買えます。例えば、日本では 6-7 万円するような抗体が、こちらでは \$350 で買えます。当然のようにチップやピペットは使い捨て、チップの空箱はリサイクルごみ…チップを空箱に詰めてオートクレーブなど全く不要です。予算規模が莫大なのに商品は安いので、結果的に日本のラボの数倍の予算があるような感覚です。これは、日本ではこれらの品物を輸入していることに起因するのでしょうか（逆に日本製の抗体や試薬は 1.5 倍くらいの値段）。研究に専念できる環境に加えて、予算の潤沢さ、物品の安さが米国の科学技術力に繋がっています。もっと“Made in Japan”の研究試薬を増やして、日本で安く買える品物を増やすことも、日本の科学技術力を高めるためには必要だと思います。

NIH での研究生活

私の所属するラボは、Building 10 という NIH で最も大きな建物（付属病院併設）の中にあります。Building 10 は増築を重ねて作られているせいか、内部はまるで迷路のように入り組んでいます（実際に私は時々迷子になります）。ラボでは毎週月曜日にボスとのミーティング、火曜日は当番制のセミナー（月に 1 回 Journal Club）、隔週水曜日に同じランチ所属の研究室合同のセミナー（もしくは外部演者を招いてセミナー）があります。ラボメンバーの誕生日パーティーもあり、みんなでケーキを食べながら談笑します（写真 2）。また、NIH では「最もワークライフバランスを取りやすい職場環境」も目指しているようです。これは、NIH が全米・世界の研究環境のロールモデルになることも起因しているでしょう。ほとんどの職員は朝 8-9 時から仕事を開始し、17-19 時には帰宅します。日本のように夏季・冬季休暇が無い分、みんな有給休暇はしっかり取得している印象です。別のラボの PI と面談した時に、「Work not hard but smart.」という言葉頂きましたが、確かにこちらの人達は朝から深夜まで仕事をするのではなく、むしろ要領よく仕事に励んでいます。また、夏には「クールダウンプロジェクト(?)」と称して水風船を裏庭で投げ合うイベントや、9 月には「NIH リレー」という 1 周 800 m × 5 人のリレー大会もあります（写真 3）。人々により良い健康を提供する使命を持った NIH の職員が、不健康な職場環境で精神・肉体的に変調を来してはいけなく、ということなのかもしれません。ハーバードと NIH の両方に留学経験がある日本人研究者が、「北は戦場、南は牧場」と称していましたが、確かに NIH には牧場のような穏やかな空気が流れています。



写真2 Staff Scientist のWenlingの誕生日にメンバー全員で記念撮影。後列左端が向山先生、前列右端が筆者。



写真3 NIH リレー後メンバーで記念撮影。右端が筆者。

NIH 内には多くの日本人が働いていることもあり、NIH 金曜会と称した日本人コミュニティがあります。金曜会では月に 1-2 回の頻度でセミナー（日本語）と懇親会が開かれています。セミナーの演者は NIH で成果を挙げて凱旋帰国される方がほとんどですが、時にはワシントン DC に出張ついでにセミナーをしてくださる方もいます（先日は AMED 理事長もセミナーをして下さいました）。こちらの日本人研究者の大半はいずれ日本に帰国することを意識しており、金曜会の演者は自身のキャリアパスに関する紹介もします。NIH にどのような経緯で来たか、そして日本にどのような経緯で職を見つけて帰国するのか…日本人同士の情報交換、そして人脈形成は今後のキャリアパスに大きく役立つと思います。また、日本の大学・研究機関の人材募集情報も、時々金曜会を通じて送られてきます。

米国はよく「人種のるつぼ」と称されますが、それは NIH も同じです。人種が変われば文化も変わり、文化が違えば価値観が違うのも当然です。セミナーが時間通りに始まらないのは毎回のこと。セミナー開始 5 分前に部屋に入って待っていたら、「いつまで日本の文化を引きずっているの？」と笑われます。他にも、日本人の感覚で過ごしていると「お行儀が悪い！」と覚めることが多々有ります。靴を履いたままで足を机に投げ出して寛いでいる人（しかもその机にバナナやランチを置き、食事をする…）。引越し業者が靴のまま実験ベンチに登っている（あとでその机を 70% エタノール噴霧清掃するのは、やっぱり日本人）…などなど、こちらの方々は靴が汚いということを考えたことは無いようです。細かいことを挙げるとキリが無いですが、そんなことを気にしていても疲れるだけなので、価値観の違いだと割り切って見て見ぬ振りです。日本人は文化的背景が概ね均一な集団なので、日本ではその価値観から少しでも逸脱すると周りから批判されますが、米国では隣の人々の価値観が違うのは当たり前。隣や周りの人が何をしているかなんて誰も気にしません。こういったある意味ドライな人間関係を心地よいと感じる人は、米国での研究生活をきっと楽しめるでしょう。ただ、このように異なった価値観や文化背景をもつ集団の中で、「これは面白い！」と評価してもらえるような研究は、即ち世界中どこでも通用する「面白い」研究になりますし、「どうやって多種多様な人々全員に興味を持ってもらえるか？」を考えながら作るプレゼンは、やはり世界中どこで見せても興味を持ってもらえるプレゼンになります。雑多な価値観・文化背景に揉まれながらの研究生活は、日本では決して体験し得ない貴重な経験で、今後の自分の研究人生に活かされると確信しています。

留学先での生活

私はベセスダ市内で生活しており、徒歩数分圏内にスーパー、ドラッグストア、レストラン、地下鉄駅などが揃っている非常に恵まれた環境です。バス停もアパートの目の前にあるので、自動車を買わなくても十分生活できます。ベセスダからはニューヨーク行きの高速バスも出ており、気軽にニューヨークに行けるのも特徴です。市内には日本人が経営する日本食料品店や日本食レストランもあり、日本食が恋しくなることはありません（ただし日本の1.5～2倍の値段）。ワシントンDC近郊は日本人がとて多く、日本人同士で情報交換を行うWeb掲示板もあります。スーパーの野菜は日本に比べて随分と安く、家計には助かるのですが、とにかく分量が多く、一人暮らしだと消費するのが一苦勞です。また、肉がとて安く、牛肉は100gで100円程度、鶏肉だと100gで30-50円程度です（ただし骨付きで薄切り肉は無い）。魚の値段は日本とあまり変わらないので、肉と比べるとかなり割高に感じます（しかもあまり美味しく無い）。外食は非常に高く、レストランなどで少し食事するとすぐに\$20超え、職場のカフェテリアでもあつという間に\$15を超えます。自炊と外食の値段差が著しいので、毎日手作り弁当を持参です。日本では、実験合間に外出して夕飯に安い牛丼を食べ、ラボに戻ってまた深夜まで実験…も可能でしたが、こちらで外食生活をしているとすぐに生活が困窮します。みんな19時頃に帰宅するのは、こういった理由もあるのかもしれない。

こちらの気候は日本と同様に四季もはっきりしています。冬の最も寒い時期は最低気温-20度近くになります。夏も35度前後と暑いのですが、湿度がとて低いので木陰に入るとすぐに汗が乾きます。また、野生生物との距離が非常に近いのも特徴です。野生のリスは一年中会えますし、春先はカナダガチョウの雛が芝生を喰みながらヨチヨチ歩き、夏は仔ウサギが母ウサギと一緒に走り回り、秋は仔鹿が親鹿に甘えている姿を見ることができ、見ているだけで癒されます（写真4）。

これらの気候は日本と同様に四季もはっきりしています。冬の最も寒い時期は最低気温-20度近くになります。夏も35度前後と暑いのですが、湿度がとて低いので木陰に入るとすぐに汗が乾きます。また、野生生物との距離が非常に近いのも特徴です。野生のリスは一年中会えますし、春先はカナダガチョウの雛が芝生を喰みながらヨチヨチ歩き、夏は仔ウサギが母ウサギと一緒に走り回り、秋は仔鹿が親鹿に甘えている姿を見ることができ、見ているだけで癒されます（写真4）。

これから留学を考える人へのメッセージ

まだ渡米して9ヶ月弱ですが、米国での色々な人との出会いを通じて、様々なことを学びました。留学を考えている人にとって、やはり英語の壁はとて大きいと思います。私も渡米して8ヶ月くらいまでは、周りの英語があまり理解できず、言いたいこともうまく話せず、毎日が苦行でした。そんな時に、ラボの同僚にかけられた言葉が、「日本語訛りはあなたのアイデンティティ」。すなわち、「日本人は英語の発音がとにかく下手だが、それは自分の生まれたルーツが日本であることの証。世界中に母国語訛りの英語が存在するが、誰もその訛りを恥じてはいない。きれいな発音を目指すより、日本語訛りの英語にもっと自信と誇りを持つべき。」ということです。うまく話せない、うまく伝わらない、ちゃんとした発音ができないことで話すことを躊躇する必要は無く、むしろそれが日本人だということを相手に分からせる気概で話していると、そのうち自然に英語が話せるようになってきます。

昨今日本の学生の内向き志向が話題になっています。10-20年前に比べて、現在の日本の研究環境は世界的にもトップレベルになっており、日本が世界をリードする研究領域も格段に増えています。昔に比べて研究留学に対するメリットが弱まっている一方で、逆にデメリットはほとんど変わりません。今の学生が研究留学を躊躇するのは、相対的にデメリット面が際立って見えるからではないかと思います。



写真4 身近にいる野生生物たち。右上のカナダガチョウ以外は全てNIHキャンパス内で撮影。

もちろん、日本が誇るトップレベルの研究分野で、留学せずに研究に打ち込むのも一つの選択だと思います。ただ、もし留学に興味があるけれども躊躇している人がいるならば、私は「迷うなら留学せよ！」と言葉をかけたと思います。留学経験はキャリアパスにプラスになってもマイナスになることはありません。日本にはない価値観や文化の中で、如何に自分の研究の意義や面白さを伝えるか、その経験は間違いなく刺激的で必ず将来の財産になります。

最後になりましたが、本留学にあたり、推薦状の執筆を快諾していただきました大阪大学・関口先生、名古屋市立大学・澤本先生、熊本大学・太田先生に心より御礼申し上げます。加えて、澤本先生には本稿の執筆機会も与えてくださいましたこと、合わせて感謝申し上げます。また、海外留学という貴重な体験は、単身赴任を快諾してくれた家族の支えの賜物です。特に、ワンオペ育児という過酷な状況下にも関わらず、日本で研究者として働いている妻に最大限の賛辞を送りつつ、本稿を終えたいと存じます。

学会参加レポート

14th Meeting of the ASIAN-PACIFIC Society for Neurochemistry 参加レポート

Wu Meng-Ya

(名古屋大学大学院医学系研究科 神経情報薬理学講座)

2016年8月27日～30日 14th Meeting of the ASIAN-PACIFIC Society for Neurochemistry がマレーシアのクアラルンプールにて開催され、私は幸いにも日本神経化学会からのトラベルアワードを受賞し、それに出席することができました。そこで、ここにご報告させていただきます。

私は、開催日の2日前から研究室の先輩と供にクアラルンプールに向かいました。本大会は、私にとって初めての国際会議であったために、緊張と共に期待で胸を弾ませていました。名古屋からクアラルンプールへの直行便はなく、一度上海での乗り換えが必要でしたが、比較的すぐに現地に到着しました。到着した時には、既に深夜になってしまっていたために、空港で一晩を明かしました。翌日ホテルに到着した後に、学会会場の付近を少し散策しました。マレーシアは東南アジアに位置しますが、日本とは1時間の時差しかないために、マレーシアの時間帯にすぐに慣れることが出来ました。クアラルンプールは、エキゾチックな熱帯植物やイギリス統治時代の面影を残す歴史的な建造物、各民族のモスクや寺院など混在している独特な景観持つ、非常に美しい街並みで大変印象的でした。また、ホテルの近くには観光地であるブキッ・ビンタン通りがあり、市場では多くの人で賑わっていました。私はクアラルンプールの繁華街にて地元料理や果物などを満喫しました。その後ホテルに戻り、ポスター発表に向けて準備を行いました。

クアラルンプールの名所であるペトロナスツインタワーまで、歩いて10分程度のところに、本学会の会場である「Hotel Istana Kuala Lumpur」があり、非常に豪華なホテルであることに驚きました。初日は、海外の研究者の発表を聞き、最新の神経化学に関する多くの情報を収集しました。夕方には、学会会場にてパーティーがあり、海外の学生や研究者とマレーシアの民族舞踊を見ながら、交流を深めました。私にとって大変有意義な時間を過ごすことが出来ました。2日目に、私は「Long-Range Inhibitory Signaling Regulates Robust Neuronal Polarization」というタイトルでポスター発表を行いました。発表内容は、神経細胞がどのようにして1本のみの軸索を形成・維持するのかという、神経科学の分野で最も基本となる課題です。私は、伸長中の軸索からその他全ての突起（樹状突起）に向けて長距離の抑制性シグナルが作用することで、複数の軸索形成を抑制していることを明らかにしました。今回の発表が私にとっての国際会議での初めての発表となりましたが、多くの先生がご興味を持ちご来聴いただきました。また、様々な視点からの質問を頂けるだけでなく、今後の研究課題となる多くのご助言やご意見を頂きました。本大会のセッションでは、「Molecular pathways in Autism Spectrum Disorders」と「Generating New Neurons From Development to Cell-based Therapy」に非常に興味を持ちました。特に、シンガポールの先生のシナプス形成に関する発表で、3D neuron culture や mini-Brain という最

新の実験手法を用いている点が非常に印象的でした。

今回、日本神経化学会から旅費のご援助をしていただき、心から感謝しております。多くの素晴らしい研究者と出会えたことが非常に光栄だと感じています。また、本学会から学んだ多くのこと、そして大変貴重な体験を、今後の私の研究に活かして一層精進していきたいと深く感じています。最後にこの場を借りてご尽力いただきました日本神経化学会国際対応委員会に深く御礼申し上げます。



会場入り口にて、他のトラベルアワード受賞者らと（左端が筆者）

学会参加レポート

14th Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry (APSN) に参加して

張 心健

(名古屋大学大学院医学系研究科 神経情報薬理学)

私は、マレーシア、クアラルンプールにて2016年8月27日から30日にかけて行われた、14th Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry (APSN) に参加し口頭発表を行いましたので、その報告を致します。学会参加にあたり、APSN のトラベルグラントに選ばれ、旅費の不足分を日本神経化学会から援助して頂きました。学会関係者の皆様にこの場を借りて厚く御礼申し上げます。

私は、中華人民共和国江蘇省連雲港市の出身です。連雲港市は黄海に面した大きな港町で、孫悟空が生まれたと言われる花果山があります。私は瀋陽薬科大学の薬学部を卒業して、2010年10月に中国から来日し、名古屋大学大学院医学系研究科神経情報薬理学の貝淵弘三先生のもとで細胞内シグナル伝達の研究に参加しています。私は来日してから、日本国内の学会には3回参加しましたが、海外学会には参加したことがありませんでした。私は海外学会に興味があったので、今年の1月、APSN トラベルアワードに申請したところ、幸運にもトラベルアワードをいただけることになりました。Abstract、CV、Application letter の添削やアドバイスなどのサポートをして下さった日本神経化学会に感謝いたします。

マレーシアは主にマレー系(67%)、中国系(約25%)、インド系(7%)から構成された多民族国家です。顔からマレーシア人かどうか判断できず、中国語が通じるので、余り不安を感じませんでした。学会の1日目は主に登録で、夜に歓迎会があり、美味しい料理を頂き、伝統的な踊りを見ることができました。学会中の昼食も全てバイキング料理で、自由に組み合わせてご飯を食べることができました。その際にはいろいろな国の研究者と研究や文化を交流することができました。

学会はクアラルンプールのイスタナホテルで4日間行われました。学会の規模は日本の神経化学会と比べるとやや小規模な印象でした。プログラムは、Plenary Lecture、Symposium、Young Investigator Colloquia、Oral presentation、そしてPoster Sessionなどが用意されていました。全体的には、神経回路の機能解析に関する研究や、疾患研究が多い印象でした。一方、自分の発表のような、分子の機能解析に関する研究やCRISPR/Casを使った研究はあまりありませんでした。また日本の神経化学会と比べてグリアの研究や発生・再生の研究は少なかったと思います。私は学会参加前にちょうど恐怖に関する行動解析を行っており、オーストラリア、モナシュ大学マレーシアキャンパスのIshwar Parhar 先生による「Neurochemical Basis of Fear」というPlenary lectureはとても印象的でした。彼は、ゼブラフィッシュを用いて、臭気がある警報物質による恐怖応答には特定の脳領域 habenula で神経ペプチドであるkisspeptin が役割を果たすことを実証していました。情動は原因により性質が異なり、色々な物質や脳領域や神経回路を介した複雑な脳活動であるということを感じました。1つずつの細かい情動に着目し、神経回路や分子メカニズムを解明しなければ、全般的脳活動への理解が難しいということを理解しまし

た。

私の口頭発表は2日目でした。私は「Dopamine regulates GEF-H1 activity in striatum through PKA phosphorylation」というタイトルで発表しました。私は発表の中で GEF-H1 KO マウスを CRISPR/Cas9 システムで作ったことを発表しました。そうしたら、午前のセッションが終わった時、マレーシア人の院生から、CRISPR/Cas9 システムに興味を持っているので個人的に具体的に説明して欲しいと言われました。最後は2人で連絡先を交換しました。口頭発表はとても緊張しましたが、2つの質問にきちんと答えることができました。「では、ありがとうございます、次の発表者、お願いします」と座長に言われたときは本当にホッとしました。海外で口頭発表ができたことは自分の自信になったと思います。

海外の国際学会に参加したおかげで、世界にたくさんの仲間がいることを認識でき、より良い研究を行いたいと思いました。また、身を持って違う国の文化を体験でき、学術上の専門知識だけではなく、研究姿勢、違う思考のロジックを学ぶことができたと思いました。ですので、まだ体験したことがない方は是非今度 Travel Award に挑戦してください。

最後に、この場を借りて、私の教授である貝淵弘三先生、指導者である黒田啓介先生に感謝します。



会場にて現地組織委員会会長と（左が本人）

学会参加レポート

14th Meeting of The Asian-Pacific Society for Neurochemistry に参加して

國澤 和生

(生理学研究所 分子神経生理研究部門)

私は、幸いにも JSN からのトラベルアワードを受賞し、2016 年 8 月 27 日～30 日の間、マレーシア・クアラルンプールで開催された 14th APSN Meeting に参加してきましたので、ここに学会レポートとして報告させていただきます。

さて恥ずかしい話ですが、私は研究はもとより観光でも今回アジアに行くことが初めてでした。隣国のシンガポールは観光で有名ですが、マレーシアといえば??…と考えても思い当たるものがなく、治安も含めて行く前は期待の一方で不安もありました。しかし、実際にマレーシアに行ってみると、自分が今まで見たことがない世界が広がっていました。近代的な高層ビル群と古い街並みの間をマレー系・インド系・中華系といった様々な人々が行き交う中、観光客として欧米人も多くいたことから、最初はこちらには世界中の人種がいるんじゃないか!?と驚くくらい「人種のるつぼ」という言葉がびったりな国でした。また、様々な文化・宗教が混在しているにも拘らず、南国ゆえか、非常にのんびりとした雰囲気を感じたのを覚えています。APSN Meeting の会場はクアラルンプールの繁華街・ブキビンタンから程近いホテルイスタナという場所で開催されました。私は昨年度開催された 25th ISN Meeting にも参加していましたが、その時に比べると、オーラル・ポスター会場が全て 1 フロアで行われており、非常にコンパクトな会場となっていました。そのような工夫もあり、発表ポスターを 1 つずつゆっくり見ることができ、自分の興味のあるセッションも重複することなく聞くことができた点は APSN ならではの良い所だと思いました。本学会では非常に多くのシンポジウムが企画されていましたが、特に私は「白質と精神疾患の関連」について興味を持っていたこともあり、「Common Molecular Aspects of Neurodevelopmental and Psychiatric Disorders」というセッションは印象深いものでした。今後私自身が行いたい実験系の参考になるだけでなく、新たな視点から精神疾患の分子メカニズム解明にチャレンジしている研究者の姿を見てとても刺激を受けました。また、シンポジウムでは多くの日本の先生方の発表も拝聴することができ、元々英語に自信のない自分でも「英語ではこのような受け答えをしたら相手に理解を得られるんだ」と質疑応答の面でも勉強になるシンポジウムとなりました。

本題の私自身の発表についてですが、私は「Analysis of neuronal responses against disruption of paranodal junction」というタイトルでポスター発表を行い、脱髄性疾患の初期に生じる髄鞘-軸索間相互作用の破綻が神経細胞側に与える影響について研究したものを報告いたしました。ポスター発表は大会中の 3 日間に分かれて連日行われましたが、幸いな事に全ての時間を通して多くの方が興味を持って来聴してくださり、とても有意義な時間を過ごす事が出来ました。昨年度の ISN Meeting での発表経験の甲斐もあり、ただ質問に答えるだけでなく、なぜそこに疑問を持ったのかをディスカッションし合え



オーラル会場（左）とポスター会場（右）の様子

たことでお互いの理解をもうワンステップ深めることが出来たのではないかと考えています。また事前にポスターを見る時間が多く設けられていたこともあり、私自身の研究に関連する脱髄関連の発表だけでなく興味のある発表も含めて様々な発表について積極的に質問・ディスカッションすることが出来ました。ポスター発表後にはパーティー式のランチタイムが設けられていたこともあり、発表で話足りなかったことは一緒に食事をしながらもう少しフランクに交流を深めました。特に、マレーシアのマラヤ大学から来られた若手研究者の方とは研究分野は全く違っていたものの非常に懇意になり、日本・マレーシア双方の研究事情や将来の研究展望などを真剣に語り合うなど、本当に良い経験になったと思います。APSN は若手研究者の参加者が多いため、少しの勇気があれば海外の研究者とも交流出来るチャンスが多くあったように思います。私も本学会を通してマレーシア・中国・韓国など多くの国々から来た若手研究者達と意気投合し、今でも連絡を取り合う関係になりました。もちろんまだまだ未熟者ではありますが、海外学会だからこそ得る経験は本当に多いと切に感じています。何かきっかけがなければ海外の研究者と交流することは出来ません。もしまだ機会や勇気がなくて今一步踏み出せない、そんな若手研究者がいたら、ぜひ思い切って一緒に経験を積んでいきましょう。

最後になりましたが、このような大変貴重な機会をくださった日本神経化学会員の皆様に深く御礼申し上げます。

Conference Report

The 14th Annual Meeting of Asian Pacific Society Neuroscience (APSN) 27-30 August 2016, Kuala Lumpur, Malaysia

Dilina Tuerde

(Master Student, Molecular Neuroscience Laboratory, Department of Biological Sciences,
Tokyo Metropolitan University)

It was my pleasure to attend the 14th Annual Meeting of Asian Pacific Society Neuroscience in Kuala Lumpur, August 27-30. This was my first time to attend APSN and it was a tremendous learning experience that enriched not just knowledge about biology but my personal life as well.

The conference covered the neurochemistry, including biochemical, clinical, chemical, molecular biological and pharmaceutical aspects. It has more than 250 participants from 22 countries to present their recent works in the neurochemistry. It was an excellent environment to share my research with others and gain further experience from experts in this field. For instant, I attended a group seminar hosted by Ann-Shyn Chiang who is a leading scientist in genetic and neural basis of brain functions from National Tsing Hua University. I got the chance to meet with Prof. Chiang, talked to him about my research and asked to him about how to generate innovative research ideas? Therefore this was a unique opportunity for me to discuss a number of academics and professionals from different countries who have similar research interests.

My submitted abstract entitled "Developmental Changes in Phosphorylation and Isoforms of Microtubule-associated protein Tau in Mice Brains", was accepted for a poster presentation. My findings, in summary, indicate that tau phosphorylation state change is not required their isoforms change. It was a great opportunity for me to participate in this international conference and to share these results with others and received valuable feedback to improve my research in the future. Another a major benefit of attending this conference is that it affords an opportunity to gather together, interact and exchange our findings and views during conference sessions, coffee breaks and conference



Writer (left) is at the symposium on neural membranes.

dinner. Consequently, I have exchanged contact information with a number of other graduate students and post doctors.

This was an amazing experience that allowed me to gain insight into wider knowledge of neuroscience, provided me with novel research and opened networking avenues.

I greatly appreciate Japanese Society for Neurochemistry for supporting my travel to Malaysia to attend this conference and gain this valuable experience.

次期大会のご案内

今回の第 60 回日本神経化学学会大会（仙台）のお知らせ

2017 年 9 月 7 日（木）～9 月 9 日（土）に、仙台国際センターにおきまして「第 60 回日本神経化学学会大会」を開催いたします。本年会は、「神経・精神と化学の融合を目指して 60 年」をテーマにし、有意義な成果を生むため、多くのセッションを企画しております。

大会ホームページは下記をご参照ください。

URL : <http://www.jsn2017.jp/>

●現在の予定シンポジウム

1) 理事会企画公開シンポジウム：

「最先端のゲノム編集技術と次世代疾患モデル動物研究（仮題）」

2) ISN/JSN シンポジウム：

「Interneuronal transmission of cytoplasmic disease proteins : the molecular mechanism and pathology（仮題）」

3) APSN/JSN シンポジウム：

「New roles of neurotransmitter receptors in neuropsychiatric disorders（仮題）」

4) 日本神経化学会—日本薬理学会 合同シンポジウム：

「次世代・その次の世代へ：日本神経化学会—日本薬理学会若手研究者合同シンポジウム（仮題）」

5) 若手育成セミナー出身者による次世代シンポジウム

6) 最優秀奨励賞選考シンポジウム

7) 公募シンポジウム：

約 20 シンポジウム前後を予定

●一般演題募集

募集期間：2017 年 4 月開始予定

このほか、学会プログラムに関するご意見・ご提案がございましたら、是非お聞かせください。多数の応募をお待ち申し上げております。本大会を成功させるため、学会全体で盛り上げていく所存です。皆様方には一層のご協力をよろしくお願い申し上げます。

第 60 回日本神経化学学会大会

会長：福永浩司（東北大学大学院薬学研究科 教授）

〒980-8578 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3

TEL：022-795-6836、内線 6836

FAX：022-795-6835

E-mail：kfukunaga@m.tohoku.ac.jp

仙台国際センター

〒980-0856 宮城県仙台市青葉区青葉山

TEL : 022-265-2211

第 60 回日本神経化学会大会事務局

E-mail : secretariat@jsn2017.jp

〒980-8578 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3

東北大学大学院薬学研究科薬理学分野内

TEL : 022-795-6838 FAX : 022-795-6835

担当 : 矢吹 悌、篠田康晴

日本神経化学会会則

(昭和 40 年 10 月 8 日改正)
(昭和 45 年 10 月 17 日改正)
(昭和 50 年 11 月 15 日改正)
(昭和 51 年 10 月 16 日改正)
(昭和 55 年 11 月 14 日改正)
(昭和 56 年 11 月 27 日改正)
(昭和 57 年 11 月 14 日改正)
(昭和 59 年 11 月 17 日改正)
(昭和 62 年 10 月 29 日改正)
(昭和 63 年 10 月 27 日改正)
(平成 3 年 10 月 15 日改正)
(平成 4 年 10 月 21 日改正)
(平成 5 年 10 月 26 日改正)
(平成 6 年 10 月 7 日改正)
(平成 7 年 7 月 1 日改正)
(平成 9 年 10 月 23 日改正)
(平成 11 年 9 月 16 日改正)
(平成 14 年 7 月 18 日改正)
(平成 16 年 9 月 23 日改正)
(平成 20 年 9 月 12 日改正)
(平成 21 年 6 月 22 日改正)
(平成 22 年 9 月 3 日改正)
(平成 24 年 10 月 1 日改正)
(平成 26 年 9 月 30 日改正)
(平成 27 年 9 月 12 日改正)
(平成 27 年 11 月 30 日改正)
(平成 28 年 9 月 9 日改正)

第 1 章 総 則

- 第 1 条 本会は日本神経化学会（The Japanese Society for Neurochemistry）という。
第 2 条 本会の事務所を東京都新宿区信濃町 35 一般財団法人国際医学情報センター内におく。
第 3 条 本会は理事会の議決を経て必要の地に支部をおくことができる。

第 2 章 目的および事業

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

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

第3章 会 員

第6条 本会の会員は次のとおりとする。

1. 正会員：神経化学に関する学識または経験を有するもので本会の目的に賛同し、会費年額 10,000 円を納める者。但し、評議員の会費年額を 12,000 円とする。
2. 名誉会員：本会に特に功労のあった正会員（外国人は正会員であることを要しない）のうちから別に定める細則により総会が承認する者。ただし名誉会員は会費を納めることを必要としない。
3. 功労会員：本会に功労のあった正会員のうちから別に定める細則により総会が承認する者で、会費年額 5,000 円を納める者。
4. 団体会員：本会の目的に賛同し会費年額 10,000 円を納める公共性のある団体（図書館等）。
5. 賛助会員：本会の事業を後援し、会費年額 20,000 円以上を納める者または団体。
6. 学生会員：大学もしくはこれに準ずる学校、または大学院に在籍し、本会の目的に賛同し会費年額 3,000 円を納める者。
7. 若手会員：大学もしくはこれに準ずる学校、または大学院を卒業後5年以内の者であって、本会の目的に賛同し会費年額 5,000 円を納める者。

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

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

第9条 会員は本会が刊行する機関誌「神経化学」の配布を受ける。

第10条 会員は第6条に規定する会費を納入しなければならない。

第11条 会員は次の事由によって資格を喪失する。

1. 退 会
2. 死 亡
3. 除 名

第12条 会員で退会しようとするものは退会届を提出し、その届出が本学会学術集会以降である場合は、その年度の会費まで完納するものとする。なお、卒業した学生会員が若手会員へ会員区分を変更しない場合は、その年度末である 12 月 31 日に自動退会となる。

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

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

第14条 長期海外留学等の海外居住や産休・育休等で、一時的に学会活動が困難となる場合、休会届を提出した上で休会できることとする。海外留学等終了後には、ただちに本会活動に復帰する旨申し出なければならない。

なお、休会中は次の通り取り扱うこととする。

1. 年会費は免除する
2. 機関誌「神経化学」は配布しない
3. 大会等当会主催の集会等の参加費は非会員扱いとする
4. 総会議決権は有しない
5. 役員等の選挙権及び被選挙権は有しない
6. 当会奨励賞の応募資格は有しない
7. 休会期間は会員歴に含めない

ただし、次の場合は休会を認めない。

1. 年会費を滞納しているとき
2. 休会中常時連絡可能な連絡先（日本国内住所・電子メールアドレス等）を申し出ないとき
3. その他当会理事会にて不適当と判断されたとき

第 15 条 既納の会費は、いかなる理由があってもこれを返還しない。

第 4 章 役員、評議員および職員

第 16 条 本会に次の役員をおく。

理 事 15 名

監 事 2 名

第 17 条 理事および監事は細則の定める方法に従って正会員から選出する。理事は互選で理事長 1 名、副理事長 1 名を定める。

第 18 条 理事長は本会の業務を総理し、本会を代表する。

2. 副理事長は理事長を補佐し、理事会及び総会の決議した事項を処理する。

3. 副理事長は理事長に事故のあるときはその職務を代行する。

第 19 条 理事は、理事会を組織し、会則に定めるもののほか、本会の総会の権限に属せしめられた事項以外の事項を議決し執行する。

第 20 条 監事は民法第 59 条に準じてその職務を行なう。

第 21 条 本会の理事で会員の選挙により選出されたものの任期は 4 年とし、任期終了後 2 年間は再任されない。理事会により選出された理事の任期は 2 年とし、重任されない。

監事の任期は 4 年とし、任期終了後 4 年間は再任されない。在任中の監事は、理事となることは出来ない。

2. 補欠による役員の任期は、前任者または現任者の残任期間とする。

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

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

第 22 条 本会に評議員をおく。

2. 評議員の定数は 50 名及至 300 名とする。

3. 評議員は正会員中から総会において選任する。

4. 理事はその任期中は評議員となる。

5. 新規評議員の選任は、別に定める細則の手続きを必要とする。

第 23 条 評議員の任期は 4 年とし、再任を妨げない。評議員には第 21 条、2. 3. 4. 項の規定を準用す

る。

第 24 条 評議員は評議員会を組織し、本会の運営上の重要事項について理事会の諮問に応ずるものとする。

第 25 条 本会の事務を処理するため職員をおくことが出来る。

2. 職員は理事長が任免し理事会の承認をうける。

3. 職員は有給とすることが出来る。

第 5 章 会 議

第 26 条 理事会は毎年二回理事長が招集する。ただし理事長が必要と認めた場合、或いは理事現在数の三分の一以上から会議の目的たる事項を示して請求のあったときは、理事長は臨時理事会を招集しなければならない。

第 27 条 理事会は理事現在数の五分の三以上出席しなければ議事を開き議決することは出来ない。ただし委任状を提出したものは出席者とみなす。

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

第 28 条 通常総会および大会の担当機関（施設）および会長は理事会において指定する。

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

3. 会長はその年度中理事会に出席する。

第 29 条 通常総会は毎年 1 回大会の際、理事長が招集する。

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

第 30 条 通常総会の議長は会長とし、臨時総会の議長は会議のつど会員の互選で定める。

第 31 条 総会の招集は少なくとも 10 日以前にその審議すべき事項、日時および場所を記載した書面、電子メール、または会誌の公告をもって通知する。

第 32 条 次の事項は、通常総会に提出しその承認を受けなければならない。

1. 事業計画および収支予算についての事項

2. 事業報告および収支決算についての事項

3. その他理事会において必要と認めた事項

第 33 条 総会は、会員現在数の十分の一以上出席しなければその議事を開き議決することが出来ない。ただし当該議事につき委任状を提出したものは出席者とみなす。

第 34 条 総会の議事は出席者の過半数をもって決し、可否同数のときは議長の決するところによる。

第 35 条 総会の議事の要項および議決した事項は会員に通知する。

第 36 条 評議員会は随時理事長が招集する。評議員会の議長は理事長がこれに当る。

第 37 条 評議員会は評議員現在数の五分の一以上出席しなければ会議を開くことが出来ない。ただし委任状を提出したものは出席者とみなす。

第 38 条 総会、理事会および評議員会の議事録は議長が作成し理事長が保管する。

第 6 章 会 計

第 39 条 本会の事業遂行に要する費用は、会費、事業に伴う収入をもって支弁する。

第 40 条 本会の収支決算は毎年会計年度の終了後理事長が作成し、監事の意見をつけ理事会および総会の承認を受けなければならない。

第 41 条 本会の会計年度は毎年 1 月 1 日に始まり 12 月 31 日迄とする。

第 7 章 会則の変更

第 42 条 この会則は理事会および総会においておのおの三分の二以上の賛成決議を経て変更することが出来る。

第 8 章 補 則

第 43 条 この会則施行についての細則は、理事会および総会の議決を経て別に定める。

第 9 章 付 則

第 44 条 新総会発足以前の役員、評議員は現神経化学懇話会常任委員及び委員により代行される。

第 45 条 現会員はそのまま本会の会員となる。

第 46 条 会計年度の改定は昭和 56 年 1 月 1 日より実施する。

第 47 条 昭和 55 年度会費として納入したもの（昭和 54 年 9 月 1 日～昭和 55 年 8 月 31 日迄）は昭和 55 年 12 月 31 日迄有効期限を延長する。

第 48 条 昭和 56 年度までの正会員及び団体会員の会費は年額 2,500 円とする。

日本神経化学会細則

(昭和 41 年 10 月 8 日制定)
(昭和 51 年 10 月 16 日改正)
(昭和 59 年 11 月 17 日改正)
(平成 3 年 10 月 15 日改正)
(平成 6 年 10 月 7 日改正)
(平成 11 年 9 月 16 日改正)
(平成 20 年 9 月 12 日改正)
(平成 21 年 6 月 22 日改正)
(平成 25 年 6 月 21 日改正)
(平成 27 年 9 月 12 日改正)
(平成 27 年 11 月 30 日改正)
(平成 28 年 9 月 9 日改正)

第 1 章 会 員

- 第 1 条 本会に会員として入会を希望する者は本会ホームページより次のことがらを入力の上、入会申込書をダウンロードし推薦者の署名を得て、同書面を事務局に提出しなければならない。
1. 入会希望者氏名
 2. 最終出身校、学科名および卒業年次。ただし学生会員になろうとするものは学生証の写しもしくは在学証明書の写しを添付し、卒業予定年月を報告する。
 3. 勤務先とその所在地および勤務先での地位
 4. 会員の現住所ならびに連絡先住所
 5. 専攻分野

第 2 章 役員、評議員、名誉会員

- 第 2 条 理事定数 15 名のうち 12 名は細則第 3 条及び第 4 条に定める方法に従い、会員の直接選挙により選出する。残り 3 名は専門別、地域別を考慮して理事会で選定し、評議員会の議を経て委嘱する。この 3 名は 2 年毎に理事会で選定する。理事選挙は 2 年ごとに 6 名の改選を行う。理事は就任する時期に満 65 才までのものとする。
- 第 3 条 理事の選挙に当って選挙管理委員会を設け委員は正会員の中から理事長が委嘱する。選挙管理委員会は理事選挙要項に従い事務局の所在地で選挙事務を行う。
- 第 4 条 理事選挙要項は下記の如くする。
1. 理事選挙は立候補制とする。立候補資格は評議員および正会員とする。評議員の資格がない正会員は、会員歴 5 年以上かつ、会員歴 5 年以上の正会員 1 名以上の推薦がある場合のみ立候補できる。
 2. 理事長の指名により構成される選挙管理委員会の委員は立候補できない。
 3. 理事選挙に自ら立候補する者は選挙管理委員会が指定する期間内に選挙管理委員会に届け出る。
 4. 立候補者は理事会が定める立候補届出書に必要事項を記載し、選挙管理委員会に届け出る。

5. 4 項の立候補届け出書の必要事項は、氏名、年齢、所属、職名と抱負を記載するものとする。
6. 評議員および会員歴 5 年以上の正会員は、理事候補にしたい評議員および会員歴 5 年以上の正会員を被選挙人として選挙管理委員会へ、選挙管理委員会が指定する期間内に推薦することができる。
7. 理事選挙に被選挙人を推薦する場合は、選挙管理委員会が指定する期間内に選挙管理委員会に被推薦人の氏名、所属、連絡先を届け出る。
8. 選挙管理委員会は、6 項における被推薦人に理事選挙立候補の意志があるかどうか確認する。
9. 6 項における被推薦人が候補になることを受諾する場合は、3、4、5 項にて定められた手続きに従って立候補する。
10. 理事の選挙権は投票締切日の 6 カ月以前に正会員となったものに限る。
11. 会員で選挙事務に異議あるものは投票締切日の 10 日前までに選挙管理委員会に申し出なければならない。
12. 選挙管理委員会は学会ホームページの会員ページにおいて理事候補者名簿と立候補届け出書を会員に周知する。
13. 学会事務局は前項 12 に関し選挙期間等の情報を選挙権のある会員へ電子メールで連絡する。
14. 投票は電子投票とし、立候補者の中から 3 名以内を選択する。電子投票期間は選挙管理委員会が定める。
15. 学会事務局は選挙管理委員会が定める投票期間において投票を行っていない選挙人に電子メールにより再通知する。
16. 当選者は得票数の多い上位から 6 名を決定する。同票の場合は年令の昇順とする。
17. 立候補者が定数以下の場合は、立候補者全員に対して信任投票を実施する。
信任投票は電子投票で行い、諾否を選択する。有効投票数の過半数を獲得した者を当選とする。
18. 当選者が定数未満の場合、又は選挙終了後 1 年未満の期間内に理事に欠員を生じた場合は、得票数、専門別、地域別などを考慮して理事会において補充を決定する。補充理事の任期は、2 年以内とする。
19. 選挙後 1 年以上経過した後理事に欠員を生じた場合は補充を行わない。但し 3 名以上の欠員を生じた場合は 6 ヶ月以内に補充選挙を行うものとする。補充理事の任期は、2 年以内とする。
20. 開票は選挙管理委員会が会員の中から委嘱した立会人のもとに行う。ただし会員は誰でも開票に立会うことが出来る。

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

第 6 条 新規に評議員を申請する者については、次の方法により選出する。

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

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

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

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

事長が委嘱する。

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

1. 資格

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

2. 手続き

- (1) 理事または監事を経験した者 2 名以上による推薦書（本学会への貢献度を示すもの）と履歴書、業績目録（10 篇以内）を添えて、理事長に提出する。
- (2) 理事長はこれを理事会で審議し、候補者を総会に推薦し、総会にて了承を得る。
- (3) 名誉会員として総会で了承を得られた者に対し推戴式を行い、推戴状を授与し、その功労を讃えるものとする。

第 9 条 功労会員は、次の 1 項に掲げるもののいずれかの資格を有する場合、2 項の手続きを経て総会にて承認される。

1. 資格

- ・ 評議員経験者でかつ定年により現職を退いた者。
- ・ 永年、正会員として本会に貢献した者。

2. 手続き

理事会が候補者を決定し、総会へ推薦する。

第 3 章 事 業

第 10 条 機関誌「神経化学」の編集委員は理事会の承認を得て理事長より委嘱する。

第 11 条 機関誌の英文名は「Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry」とする。

第 12 条 本会の目的を達成するため理事会が必要と認めた時、会員の中から専門委員を委嘱し、委員会を構成することが出来る。

委員の任期は 2 年とし、原則として再任を妨げない。

第 4 章 付 則

第 13 条 昭和 59 年 11 月の会則及び細則変更後に行われる最初の理事選挙に限り、会則第 20 条及び細則第 2 条、第 4 条の規定にかかわらず、次の特例を設ける。

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

日本神経化学会 賛助会員

株式会社エイコム
シスメックス株式会社
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
Meiji Seika ファルマ株式会社

(50 音順)

日本神経化学会雑誌「神経化学」投稿規定

1. 日本神経化学会の機関誌として、日本神経化学会及び関連学会の活動に関する記事、神経化学領域の研究紹介等の投稿を受け付けます。学会からの依頼原稿以外については、投稿前に、日本神経化学会事務局または出版・広報委員会の「神経化学」編集委員長にご相談下さい。なお、大会号の掲載記事については、大会プログラム委員会の指示に従って下さい。
2. 投稿原稿の著者は、すべて日本神経化学会の会員である必要があります。非会員による記事については、日本神経化学会の承認が得られた場合にのみ掲載します。
3. 投稿内容は、他誌に掲載されておらず、また投稿中でもないものに限りです。
4. 本誌に掲載する著作物の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権（送信可能化権を含む）を含む著作権及び出版著作権は、日本神経化学会に帰属します。なお、ここでいう「著作物」とは、紙媒体に限らず電子媒体も含むものとします。ただし、著者自身による使用を拘束するものではありません。本誌は2016年1月からオープンアクセス化されました。出版された著作物は、本会ホームページ等で公開される可能性があることをご了承下さい。
5. 投稿原稿の採否は、通常号については出版・広報委員会が、大会号については大会プログラム委員会が決定します。受理した原稿の体裁は、全体の統一のため出版・広報委員会または大会プログラム委員会において修正することがあります。
6. 執筆要領

（以下は通常号についての要領です。大会号については、大会プログラム委員会の指示に従って下さい。）

- 1) 原稿は全て電子情報化して下さい。本文は一般的な文書作成ソフト（Microsoft Office Word 等）にて入稿をお願い致します。図表・写真も、jpeg、tiff、Illustrator、PowerPoint、Excel 等、一般的に使われているデータ形式でご用意ください。解像度については、できる限り高い状態のものでお願い致します。電子情報化できない図表・写真に関しましては、制作会社でスキャニング処理を致しますので原稿をお送り下さい（郵送時等に破損する可能性がありますので、極力電子化をお願い致します）。
- 2) 「神経化学」は、電子媒体を含めて日本神経化学会が独自の版権をもつ雑誌ですので、お使いになる図表や写真については他の雑誌との複版にならないようご注意ください。複版の場合は必要に応じた許諾を事前に必ずとっていただきますようお願い致します。
- 3) 字数制限は設けません。ご参考までに、既刊の「神経化学」をご覧ください。
- 4) 原稿はプリント出力したもの（図表、写真は、まとめて添付し、本文中に挿入されるべき位置を明示する）と電子媒体（CD ないしは USB メモリー）の両者をお送り下さい。例外として、文章のみの原稿は学会から E-メール添付ファイルとして送付していただく依頼をした場合に限り E-メールに添付してご送付下さい。
- 5) 引用文献は、本文中には文献番号を引用順に括弧に入れて示し、本文の最後に一括して引用順に並べて記載して下さい。詳細は、既刊の「神経化学」をご覧ください。

例：

- 1) Sekine K, Honda T, Kawauchi T, Kubo K, Nakajima K. The outermost region of the developing cortical plate is crucial for both the switch of the radial migration mode and the Dab1-dependent “inside-out” lamination in the neocortex. J Neurosci, 31, 9426-39 (2011).
- 2) …

- 6) 投稿原稿の著者以外による未発表データ等を“personal communication”や“unpublished data”として記載する場合は、公表に関してご本人の同意があることを証明できる文書を投稿時に必ず添付していただきますようお願い致します。
- 7) 原稿の送付先は、学会から著者の方に直接お知らせします。
- 8) 投稿内容に関連して開示すべき利益相反（conflict of interest）がある場合には、その内容を記事の末尾等に記載して下さい。利益相反に関する一般的な概念については、“Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” (http://www.icmje.org/ethical_4conflicts.html) をご参照下さい。

複写をご希望の方へ

日本神経化学会は、本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター((社)学術著作権協会が社内利用目的の複写に関する権利を再委託している団体)と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません。(社外頒布目的の複写については、許諾が必要です。)

権利委託先：一般社団法人 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

複写以外の許諾(著作物の引用、転載、翻訳等)に関しては、(社)学術著作権協会に委託致しておりません。直接日本神経化学会(e-mail：jsn@imic.or.jp FAX：03-5361-7091)へお問合せ下さい。

Reprographic Reproduction outside Japan

Making a copy of this publication

Please obtain permission from the following Reproduction Rights Organizations(RROs) to which the copyright holder has consigned the management of the copyright regarding reprographic reproduction. Obtaining permission to quote, reproduce ; translate, etc. Please contact the copyright holder directly.

Users in countries and regions where there is a local PRO under bilateral contract with Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC).

Users in countries and regions of which RROs are listed on the following website are requested to contact the respective RROs directly to obtain permission.

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

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

Website <http://www.jaacc.jp/>

E-mail info@jaacc.jp

Fax +81-33475-5619

編集後記

今回の「輝け次代の担い手たち」は、山田大輔先生・岸憲幸先生・森口茂樹先生が、異なる精神・神経疾患のメカニズムについて、最近の研究成果と今後の展望をおまとめ下さいました。コスト削減のため図はモノクロで印刷しておりますが、PDF ファイルではカラーで作成しており、学会の HP からご自由にダウンロードしていただけます。「研究室紹介」では、宮田信吾先生・竹居光太郎先生・武内恒成先生・竹本さやか先生が、各々の新しい研究室について紹介して下さいました。「海外留学先から」として、坂本雅行先生と佐藤祐哉先生が、留学先の選び方、日本との研究環境の違い、海外生活の楽しみ・苦労話など、詳細に紹介して下さいました。留学にご興味のある方は是非ご一読下さい。「学会参加レポート」では、4名の Travel Award 受賞者の方々が APSN への参加についてご報告して下さいました。「理事会からのお知らせ」でも、久永先生が ISN や APSN への参加方法について説明されておりますので、こちらも併せてお読み下さい。

さて、出版・広報委員会の任期は2年間であり、次号から新たな体制となります。本誌の編集を担当させていただく中で、多くの方々にお世話になり、大変勉強になりました。原稿をご執筆いただきました先生方、編集にご協力くださった出版・広報委員会の委員の先生方、学会事務局や杏林舎の皆様、そして様々なご意見・アドバイスを下さった会員の皆様に御礼を申し上げます。

(澤本和延)

公式アカウントによる Facebook を始めました。

<https://www.facebook.com/694342057338890/>

学会からの情報（大会開催・公募情報・学術集会等）や記事（神経化学トピックス・研究室紹介等）を随時配信していきます。

是非、「いいね！」をクリックして下さい。

皆様からの情報もお待ちしております！



QR コードからも
アクセスできます

神経化学 56巻 第1号

平成 29 年 3 月 31 日発行

編集兼発行者 日本神経化学会

代 表 者 今泉 和則

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

一般財団法人 国際医学情報センター内

印 刷 所 株式会社 杏林舎