

ISSN: 0037-3796



神経化学

Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry

Vol.51 (No.1), 2012

平成 24 年 3 月

目 次

理事会からのお知らせ	1
輝け次代の担い手たち	
「統合失調症発症脆弱性因子 dysbindin-1 の生理機能」	3
伊東 秀記 (愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所神経制御学部)	
「神経発生・神経興奮を制御するセンサー分子から迫る ニューロン研究への挑戦」	10
柴崎 貢志 (群馬大学大学院医学系研究科分子細胞生物学分野)	
「5-HT _{1A} - σ_1 受容体間相互作用による前頭葉ドパミン遊離調節」	18
吾郷由希夫 (大阪大学大学院薬学研究科薬物治療学分野)	
「視神経軸索ガイダンスにおけるヘパラン硫酸プロテオグリカンの役割」	24
稲谷 大 (福井大学医学部眼科学教室)	
研究室紹介	
新潟大学 大学院医歯学総合研究科 神経生物・解剖学分野	31
竹林 浩秀	
大阪大学 大学院薬学研究科 神経薬理学分野	33
橋本 均	
学会参加レポート	
「23 rd Biennial Meeting of ISN-ESN 2011 参加レポート」	36
服部 剛志 (大阪大学医学系研究科分子精神神経学)	
「The 23 rd Biennial Meeting of ISN-ESN-2011 に参加して」	38
臼井 紀好 (総合研究大学院大学生命科学研究科生理科学 自然科学研究機構生理学研究所分子神経生理部門)	
「23 rd Biennial Meeting of the International Society for Neurochemistry jointly with the European Society for Neurochemistry に参加して」	40
秋元 望 (九州大学大学院薬学研究院病態生理学分野)	
次期大会のご案内	42
日本神経化学会奨励賞候補者募集のお知らせ	47
賛助会員一覧	50
編集後記	52

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 白尾 智明

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2013年4月20日から26日までCancun (Mexico)で開かれます。プログラムは毎回充実したものであり、世界のトップクラスの脳神経系の研究者が集まり、多くの情報を収集することができます。Ph.D. または M.D. を取得して8年以内の若い研究者には大会参加への旅費が補助される制度があります。今、ISN に入会されますと、いろいろな特典がありますので、是非この機会にご入会下さい。

ISN に入会すると

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

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

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白尾 (tshirao@med.gunma-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下さい。

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2012年9月30日から10月2日にかけて神戸において第55回日本神経化学会総会と共同で開催されます。近年アジア太平洋地域の研究レベルは飛躍的に上がってきており、プログラムも同

地域の活発に活動する研究者に加えてヨーロッパ、アメリカからのトップクラスの研究者も多く参加しています。APSN は ISN との間で良好な関係を持っており、大会開催などに対する確固たる財政支援を受けていることも魅力の一つです。APSN は若手研究者の育成に力を注いでおり、大会では通常の口頭発表、ワークショップに加えて Young investigator colloquium という若手研究者が集って最先端の研究成果を発表するシンポジウムを設けています。ポスター発表もちろんありますが、このような口頭発表の機会が多いので、日本の若手研究者が英語による口頭発表の経験を積むのに好適な学会と考えます。是非この機会にご入会下さい。

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

入会申込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おりますが、入会申込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 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
Tel : (+) 613 8344 0414 ; Fax (+) 613 9348 1707

輝け次代の担い手たち

統合失調症発症脆弱性因子 dysbindin-1 の生理機能

伊東 秀記

(愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所神経制御学部)

1. はじめに

統合失調症は、思春期から青年期を中心に約1%の高率で発症し、妄想や幻覚、感情の平板化、思考内容の貧困化などの多彩な精神症状が見られる重篤な疾患である。原因となる分子異常は未解明の点が多いが、遺伝子を多く共有するほど発症率が高くなることが知られており、遺伝的要因の関与が確実視されている。しかしながら、一卵性双生児の一方の同胞が発症しない例や孤発例も多く見られることから、単一遺伝子疾患ではなく、複数の脆弱性遺伝子の組み合わせと環境要因が加わって発症する多因子性疾患であると考えられている。国内外の精神科領域の研究グループにより発症脆弱性因子の検索が精力的になされ、これまでに dysbindin-1 (dystrobrevin-binding protein 1: DTNBP1)、neuregulin1 (NRG1)、DISC1 (disrupted in schizophrenia 1) などの分子異常と統合失調症発症との相関が見いだされており、病態との関連を明らかにすることが期待されている。これらの分子のうち、DISC1 および NRG1 に関しては、神経前駆細胞の増殖、移動、神経細胞の突起伸長および分岐における機能が明らかにされている¹⁾。一方、私共の研究グループでは、dysbindin-1 に着目し研究を進めている。私共が研究を開始した当初は、dysbindin-1 の生理機能に関しては、神経細胞からのグルタミン酸やドーパミンなどの神経伝達物質放出を制御することが報告されているのみであったが²⁾³⁾、近年、ドーパミン受容体の細胞内への取り込み⁴⁾、神経突起の伸長⁵⁾および樹状突起スパイン形成における機能⁶⁾など多彩な生

理機能を有していることが明らかになりつつある。本稿では、これまでに報告されている dysbindin-1 の性状・機能に関する国内外の知見を、私共の研究成果も含めて概説する。

2. Dysbindin-1 の性状

Dysbindin-1 は、筋ジストロフィーの病態と関連するジストロフィンタンパク質複合体 (dystrophin-associated protein complex: DPC) の構成分子である dystrobrevin に結合するタンパク質として同定された分子である⁷⁾。構造的な特徴として、N 末端領域にオリゴマー形成ドメインとして機能する coiled-coil ドメイン、leucine zipper モチーフ、中央部分に機能未知の dysbindin ドメイン、C 末端領域にタンパク質の安定性に関与する PEST ドメインを有することなどが挙げられる (図 1)。ヒトでは少なくとも 3 種類のアイソフォーム (dysbindin-1A、-1B、-1C) の存在が知られている。Dysbindin-1 は、全身臓器に広く発現が見られるが、特に、脳、肺、精巣に多く存在する⁶⁾⁷⁾。脳においては嗅球、大脳皮質、小脳、海馬などに広く発現が見られ、マウスやラットで発達依存的なタンパク質の発現量の変化が見られる⁶⁾⁸⁾。

3. 疾患との関連

Dysbindin-1 が発見されてからほぼ 1 年後に、アイルランドの家系を用いた連鎖解析により、dysbindin-1 遺伝子の一塩基多型 (SNP) と統合失

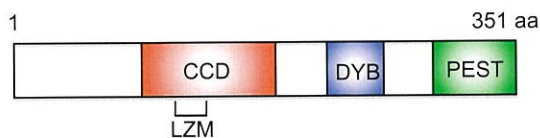


図1 Dysbindin-1 の構造

CCD : coiled-coil domain, LZM : leucine zipper motif, DYB : dysbindin domain, PEST : PEST domain。

調症発症との相関が初めて見いだされ⁹⁾、その病態との関連に注目が集まることとなった。統合失調症患者における dysbindin-1 の SNP は、イントロンやプロモーター領域でのみ見いだされていることから¹⁰⁾、発現調節と関係していると推測されている。実際、死後脳解析の結果から、dysbindin-1 遺伝子やタンパク質の発現が低下している例が報告されている^{11)~13)}。これらのことから、神経組織における dysbindin-1 の機能と統合失調症発症との関連を明らかにすることが期待されている。

一方、dysbindin-1 は、Hermansky-Pudlak 症候群 (HPS) の原因遺伝子の一つとしても知られることとなった。HPS は、眼・皮膚色素脱出症、出血傾向、肺線維症などの症状を呈する常染色体劣性の遺伝形式を有する先天性疾患である¹⁴⁾。HPS のモデルマウスのひとつである自然発生突然変異マウス、Sandy の遺伝学的解析から、dysbindin-1 の遺伝子変異が見いだされた¹⁵⁾。この Sandy マウスは、dysbindin-1A の coiled-coil ドメインを含む 119 番目から 172 番目の 52 アミノ酸が欠失していることが示されており、dysbindin-1 欠損マウスであるとされている¹⁵⁾。また、その論文の著者らは、dysbindin-1 が BLOC-1 (biogenesis of lysosome-related organelles complex-1) と呼ばれるタンパク質複合体の構成分子であることも示している¹⁵⁾。BLOC-1 は、アダプター蛋白質 (AP)-3 複合体と結合して、エンドソームからのタンパク質輸送を制御していることが知られている¹⁶⁾。

4. 神経伝達物質放出における機能

統合失調症発症の病因については不明な点が多いが、治療薬や統合失調症様症状発現薬に関する

薬理学的解析から、グルタミン酸およびドーパミン伝達系の異常が原因であるとする神経伝達障害仮説が提唱されている。これまでに、神経細胞からの神経伝達物質放出における dysbindin-1 の機能を示唆する結果が得られている。初代培養大脳皮質神経細胞に dysbindin-1 を過剰発現させると、シナプスに局在する synapsin I と SNAP25 の発現が増加し、神経細胞からのグルタミン酸遊離が増加すること、その逆に dysbindin-1 をノックダウンすることにより、synapsin I と SNAP25 の発現が低下し、グルタミン酸遊離が抑制されることが示されている²⁾。また、PC12 細胞において dysbindin-1 をノックダウンすると、高カリウム刺激によるドーパミン遊離が促進されることが報告されている³⁾。一方、in vivo 微小透析法による解析により、Sandy マウスの前頭前皮質での脱分極刺激によるドーパミン遊離が、野生型マウスに比べて低下しているという結果が得られている¹⁷⁾。これらのことから、dysbindin-1 の神経伝達物質放出における機能は、細胞周囲の環境や細胞種により異なっている可能性が考えられる。

また、dysbindin-1 は、Munc18-1、AP-3 複合体¹⁸⁾¹⁹⁾および snapin²⁰⁾などの神経伝達物質放出過程で機能する分子と結合することが示されている。Snapin は、シナプス小胞に局在し、シナプス前膜に局在する SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor) 分子である SNAP-25 と結合し、synaptotagmin と SNARE 複合体との結合を調節することが知られている²¹⁾²²⁾。Munc18-1 は、シナプス小胞からの開口放出過程の中でもドッキングやプライミングに関与することが示されている²³⁾。AP-3 複合体は、エンドソームからのシナプス小胞の生合成に関与することが知られている²⁴⁾。一方、私共の研究室では、神経組織に豊富に存在する細胞骨格関連 G タンパク質 Septin (Sept1-14 の 14 種類が存在する)に関する研究も行っており²⁵⁾、その一つである Sept8 と dysbindin-1 が結合することを見つけている (論文未発表)。私共は、Sept8 がシナプス小胞に局在する VAMP2 と結合し、VAMP2 と synaptophysin との結合を調節して SNARE 複

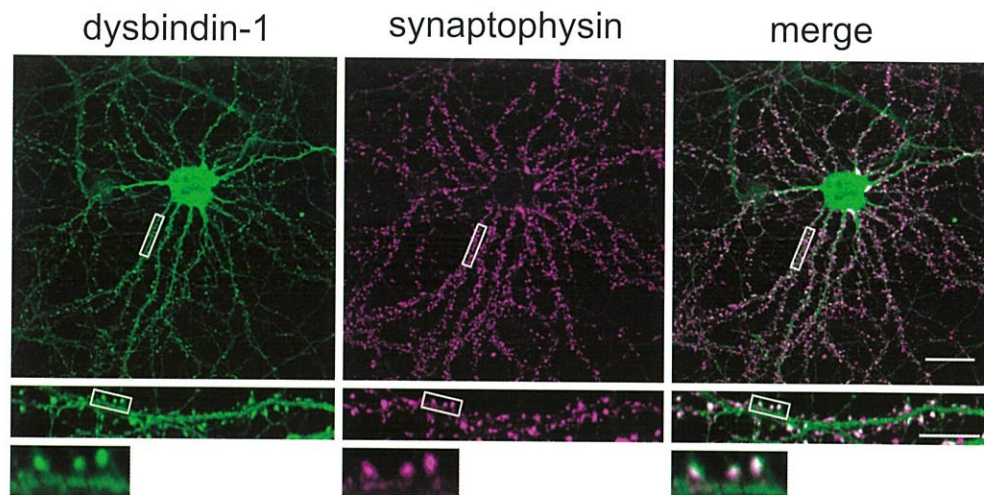


図2 神経細胞における dysbindin-1 の局在

培養 21 日目の初代培養ラット海馬神経細胞を、抗 dysbindin-1 抗体（緑）と抗 synaptophysin 抗体（マゼンタ）により二重染色した。スケールバー：上段 50μm、中段 10μm、下段 1μm。

合体形成を制御していることを見つけている²⁶⁾。これらのことから、dysbindin-1 は、前シナプスからの神経伝達物質の放出過程の様々な段階において機能していると考えられる。

5. 神経伝達物質受容体の機能制御

ドーパミン受容体は、大きく分けて 2 種類の受容体 (D1 様受容体、DRD1；D2 様受容体、DRD2) に分類され、DRD2 が抗精神病薬の標的であるとされている。ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞および初代培養ラット大脳皮質神経細胞において dysbindin-1 をノックダウンすると、細胞表面における DRD1 の発現は変化が見られないが、DRD2 の発現が増加することが示されている⁴⁾。同様の現象は、Sandy マウス由来の大脳皮質神経細胞でも観察されており、dysbindin-1 が DRD2 のリサイクリングを制御し、前頭前皮質および線条体の GABA 作動性抑制性ニューロンの活性化状態が変化していることが電気生理学的解析により明らかにされている²⁷⁾。

NMDA 受容体拮抗薬であるフェンサイクリジンやケタミンにより統合失調症様症状が惹起されることや、統合失調症患者では、健常者と比べて

NMDA 受容体を構成する NR2 サブユニットの発現が異なっていることなどから、統合失調症の病態と NMDA 受容体との関連が提唱されている^{28) 29)}。Sandy マウス由来の海馬神経細胞では、NMDA 受容体の NR2A サブユニットの細胞表面での局在が選択的に増加しており、dysbindin-1 による制御が考えられているが、そのメカニズムに関しては不明である³⁰⁾。Dysbindin-1 の発現低下により、神経細胞表面での NR2 サブユニットの発現割合が変化して、NMDA 受容体の機能に影響を及ぼすことが、統合失調症の病態と関連している可能性も考えられる。

6. 神経突起伸長および樹状突起スパイン形成における機能

Dysbindin-1 は、同定された当初から、形態学的解析により神経細胞の軸索に局在していることが見いだされており⁷⁾、神経突起伸長における機能が予測されていた。SH-SY5Y 細胞では、dysbindin-1 をノックダウンすることにより、JNK (c-Jun N-terminal kinase) の活性化が抑制され、神経突起でのアクチン細胞骨格が崩壊することにより神経突起の伸長が抑制されることが示されている³¹⁾。

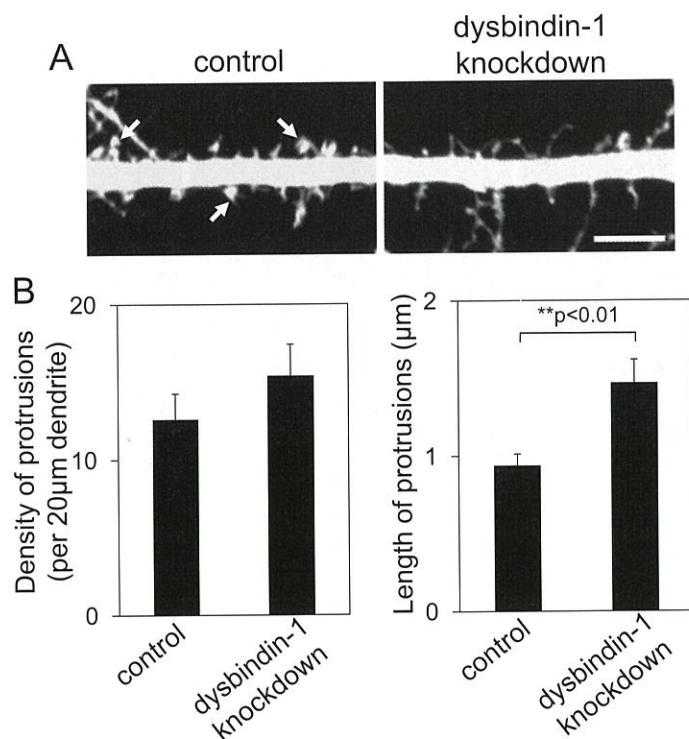


図3 Dysbindin-1によるスパイン形成の制御

(A) コントロールおよび dysbindin-1 をノックダウンした初代培養ラット海馬神経細胞の樹状突起。コントロール細胞（左側）では、頭部の大きな成熟したスパイン（矢印）が見られるが、dysbindin-1 ノックダウン細胞（右側）では、異常に伸長した細長い突起が多く見られる。スケールバー：5μm

(B) 樹状突起上のスパイン様突起の数（左側）と長さ（右側）を画像解析により定量した。コントロール細胞と比較して、dysbindin-1 ノックダウン細胞では、スパイン様突起の数に変化は見られなかったが、長さに有意な変化が見られた。

また、最近、dysbindin-1 は necdin と結合し、この necdin を細胞質にとどめて p53 との結合を抑制することにより、p53 の標的遺伝子であり、神経突起伸長に関与するアクチン結合タンパク質 coronin 1b および低分子量 G タンパク質 Rab13 の転写を促進し、神経突起伸長を制御すること、および Sandy マウス由来の神経細胞の突起伸長は、野生型マウスに比べて抑制されていることが示されている⁵⁾。

Dysbindin-1 の機能解析は、神経伝達障害仮説を念頭においた、前シナプスでの局在に着目した研究が進んでいる。一方、形態学的解析および生

化学的解析から後シナプスにも dysbindin-1 が局在することが示されていたが²⁰⁾、その意義についてはよくわかっていなかった。私共が初代培養ラット海馬神経細胞を抗 dysbindin-1 抗体により蛍光抗体染色したところ、シナプスでの局在、特に樹状突起スパインと思われる構造での局在が観察された（図2）。スパイン形成における dysbindin-1 の機能を明らかにするため、ノックダウン実験を行ったところ、スパイン様突起の数に変化は見られなかったが、成熟したスパインの形成が抑制され、異常に細長い未成熟なスパインが増加していた（図3）。このスパイン形成における

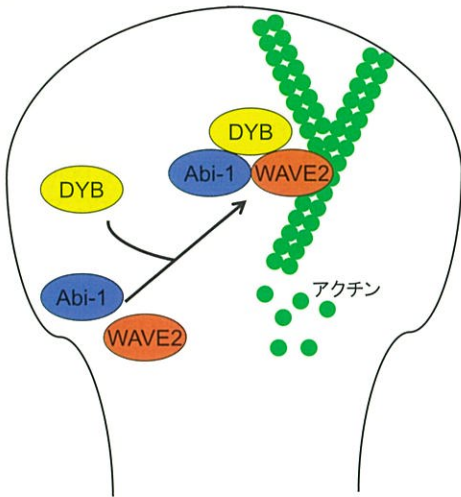


図4 Dysbindin-1によるスパイン形成制御のモデル

Dysbindin-1 (DYB) は、WAVE2/Abi-1 複合体形成を促進し、アクチン重合を制御することで、スパインの成熟を調節していると考えられる。

dysbindin-1 の機能の分子機構を探るため、タンパク質相互作用データベース (AfCS signaling gateway ; <http://www.signaling-gateway.org/data/Y2H/cgi-bin/y2h.cgi>) を用いて dysbindin-1 結合分子を探索した。その結果、低分子量 G タンパク質 Rac の下流でアクチン細胞骨格を制御する WAVE2 を見いだした。さらに dysbindin-1 は、WAVE2 の活性化に関与する Abi-1 とも結合すること、および WAVE2、Abi-1 と三者複合体を形成することを明らかにした。興味深いことに、dysbindin-1 は、WAVE2/Abi-1 複合体形成を促進した。これらのことから、dysbindin-1 は、前シナプスにおける神経伝達物質の放出に関与するばかりでなく、WAVE2/Abi-1 と協調して後シナプスにおけるスパイン形成も制御していると考えられる⁶⁾(図4)。

7. おわりに

この10年ほどの間に、DISC1をはじめとする統合失調症発症脆弱性因子の神経組織における機能解析は急速に進んできた。そして、本稿で紹介

したように、dysbindin-1 も多彩な機能を有することが明らかになってきた。しかしながら、これまでの研究は、個々の統合失調症関連分子の機能解析にとどまるものがほとんどであり、それらの分子間の機能的な関連については不明な点が多いのが現状である。そのような状況下で、DISC1 と dysbindin-1 は、多くの共通の分子群と相互作用し、それらの分子ネットワークを介した共通の機能を有している可能性が提唱されていた³²⁾。実際、最近の研究から DISC1 と dysbindin-1 は、類似の機能を有することがわかってきた。統合失調症発症の分子基盤を明らかにするためには、これまでの研究を端緒として、個々の分子の機能解析のみならず、様々な分子間の相互作用に着目して解析していくことが必要であると考えられる。

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会の先生方に深く感謝申し上げます。本稿で紹介いたしました著者の研究は、愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所神経制御学部で行われたもので、永田浩一郎長はじめ研究室のすべての方々にこの場を借りてお礼申し上げます。

文 献

- 1) Jaaro-Peled H, Hayashi-Takagi A, Seshadri S, Kamiya A, Brandon NJ, Sawa A. Neurodevelopmental mechanisms of schizophrenia: understanding disturbed postnatal brain maturation through neuregulin-1-ErbB4 and DISC1. *Trends Neurosci*, 32, 485-495 (2009).
- 2) Numakawa T, Yagasaki Y, Ishimoto T, Okada T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Taguchi T, Tatsumi M, Kamijima K, Straub RE, Weinberger DR, Kunugi H, Hashimoto R. Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia. *Hum Mol Genet*, 13, 2699-2708 (2004).
- 3) Kumamoto N, Matsuzaki S, Inoue K, Hattori T,

- Shimizu S, Hashimoto R, Yamatodani A, Katayama T, Tohyama M. Hyperactivation of mid-brain dopaminergic system in schizophrenia could be attributed to the down-regulation of dysbindin. *Biochem Biophys Res Commun*, 345, 904-909 (2006).
- 4) Iizuka Y, Sei Y, Weinberger DR, Straub RE. Evidence that the BLOC-1 protein dysbindin modulates dopamine D₂ receptor internalization and signaling but not D₁ internalization. *J Neurosci*, 27, 12390-12395 (2007).
 - 5) Ma X, Fei E, Fu C, Ren H, Wang G. Dysbindin-1, a schizophrenia-related protein, facilitates neurite outgrowth by promoting the transcriptional activity of p53. *Mol Psychiatry*, 16, 1105-1116 (2011).
 - 6) Ito H, Morishita R, Shinoda T, Iwamoto I, Sudo K, Okamoto KI, Nagata K. Dysbindin-1, WAVE2 and Abi-1 form a complex that regulates dendritic spine formation. *Mol Psychiatry*, 15, 976-986 (2010).
 - 7) Benson MA, Newey SE, Martin-Rendon E, Hawkes R, Blake DJ. Dysbindin, a novel coiled-coil-containing protein that interacts with the dystrobrevins in muscle and brain. *J Biol Chem*, 276, 24232-24241 (2001).
 - 8) Ghiani CA, Starcevic M, Rodriguez-Fernandez IA, Nazarian R, Cheli VT, Chan LN, Malvar JS, de Vellis J, Sabatti C, Dell'Angelica EC. The dysbindin-containing complex (BLOC-1) in brain: developmental regulation, interaction with SNARE proteins and role in neurite outgrowth. *Mol Psychiatry*, 15, 204-215 (2010).
 - 9) 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).
 - 10) Talbot K, Ong WY, Blake DJ, Tang J, Louneva N, Carlson GC, Arnold SE, Lajtha A. Dysbindin-1 and Its Protein Family. In: *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology*, vol. 27. Javitt DC, Kantrowitz J (eds) New York: Springer US, p 107-241 (2009).
 - 11) Talbot K, Eidem WL, Tinsley CL, Benson MA, Thompson EW, Smith RJ, Hahn CG, Siegel SJ, Trojanowski JQ, Gur RE, Blake DJ, Arnold SE. Dysbindin-1 is reduced in intrinsic, glutamatergic terminals of the hippocampal formation in schizophrenia. *J Clin Invest*, 113, 1353-1363 (2004).
 - 12) Weickert CS, Straub RE, McClintock BW, Matsu-moto M, Hashimoto R, Hyde TM, Herman MM, Weinberger DR, Kleinman JE. Human dysbindin (DTNBP1) gene expression in normal brain and in schizophrenic prefrontal cortex and midbrain. *Arch Gen Psychiatry*, 61, 544-555 (2004).
 - 13) Bray NJ, Preece A, Williams NM, Moskvina V, Buckland PR, Owen MJ, O'Donovan MC. Haplotypes at the dystrobrevin binding protein 1 (DTNBP1) gene locus mediate risk for schizophrenia through reduced DTNBP1 expression. *Hum Mol Genet*, 14, 1947-1954 (2005).
 - 14) Shotelersuk V, Gahl WA. Hermansky-Pudlak syndrome: models for intracellular vesicle formation. *Mol Genet Metab*, 65, 85-96 (1998).
 - 15) Li W, Zhang Q, Oiso N, Novak EK, Gautam R, O'Brien EP, Tinsley CL, Blake DJ, Spritz RA, Copeland NG, Jenkins NA, Amato D, Roe BA, Starcevic M, Dell'Angelica EC, Elliott RW, Mishra V, Kingsmore SF, Paylor RE, Swank RT. Hermansky-Pudlak syndrome type 7 (HPS-7) results from mutant dysbindin, a member of the biogenesis of lysosome-related organelles complex 1 (BLOC-1). *Nat Genet*, 35, 84-89 (2003).
 - 16) Di Pietro SM, Falcón-Pérez JM, Tenza D, Setty SRG, Marks MS, Raposo G, Dell'Angelica EC. BLOC-1 Interacts with BLOC-2 and the AP-3 Complex to Facilitate Protein Trafficking on Endosomes. *Mol Biol Cell*, 17, 4027-4038 (2006).
 - 17) Nagai T, Kitahara Y, Shiraki A, Hikita T, Taya S, Kaibuchi K, Yamada K. Dysfunction of dopamine release in the prefrontal cortex of dysbindin defi-

- cient sandy mice: an in vivo microdialysis study. *Neurosci Lett*, 470, 134-138 (2010).
- 18) Hikita T, Taya S, Fujino Y, Taneichi-Kuroda S, Ohta K, Tsuboi D, Shinoda T, Kuroda K, Funahashi Y, Uruguchi-Asaki J, Hashimoto R, Kaibuchi K. Proteomic analysis reveals novel binding partners of dysbindin, a schizophrenia-related protein. *J Neurochem*, 110, 1567-1574 (2009).
- 19) Taneichi-Kuroda S, Taya S, Hikita T, Fujino Y, Kaibuchi K. Direct interaction of Dysbindin with the AP-3 complex via its mu subunit. *Neurochem Int*, 54, 431-438 (2009).
- 20) Talbot K, Cho DS, Ong WY, Benson MA, Han LY, Kazi HA, Kamins J, Hahn CG, Blake DJ, Arnold SE. Dysbindin-1 is a synaptic and microtubular protein that binds brain snapin. *Hum Mol Genet*, 15, 3041-3054 (2006).
- 21) Ilardi JM, Mochida S, Sheng Z-H. Snapin: a SNARE-associated protein implicated in synaptic transmission. *Nat Neurosci*, 2, 119-124 (1999).
- 22) Chheda MG, Ashery U, Thakur P, Rettig J, Sheng Z-H. Phosphorylation of Snapin by PKA modulates its interaction with the SNARE complex. *Nat Cell Biol*, 3, 331-338 (2001).
- 23) Gulyas-Kovacs A, de Wit H, Milosevic I, Kochubey O, Toonen R, Klingauf J, Verhage M, Sorensen JB. Munc18-1: sequential interactions with the fusion machinery stimulate vesicle docking and priming. *J Neurosci*, 27, 8676-8686 (2007).
- 24) Blumstein J, Faundez V, Nakatsu F, Saito T, Ohno H, Kelly RB. The neuronal form of adaptor protein-3 is required for synaptic vesicle formation from endosomes. *J Neurosci*, 21, 8034-8042 (2001).
- 25) 伊東秀記, 篠田友靖, 永田浩一. SNARE 複合体形成におけるセプチンの役割. *生体の科学*, 61, 242-246 (2010).
- 26) Ito H, Atsuzawa K, Morishita R, Usuda N, Sudo K, Iwamoto I, Mizutani K, Katoh-Semba R, Nozawa Y, Asano T, Nagata K. Sept8 controls the binding of vesicle-associated membrane protein 2 to synaptophysin. *J Neurochem*, 108, 867-880 (2009).
- 27) Ji Y, Yang F, Papaleo F, Wang H-X, Gao W-J, Weinberger DR, Lu B. Role of dysbindin in dopamine receptor trafficking and cortical GABA function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106, 19593-19598 (2009).
- 28) Akbarian S, Sucher N, Bradley D, Tafazzoli A, Trinh D, Hetrick W, Potkin S, Sandman C, Bunney W, Jones E. Selective alterations in gene expression for NMDA receptor subunits in prefrontal cortex of schizophrenics. *J Neurosci*, 16, 19-30 (1996).
- 29) Bitá M. Bringing Order to the Glutamate Chaos in Schizophrenia. *Neuron*, 40, 881-884 (2003).
- 30) Tang TT-T, Yang F, Chen B-S, Lu Y, Ji Y, Roche KW, Lu B. Dysbindin regulates hippocampal LTP by controlling NMDA receptor surface expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106, 21395-21400 (2009).
- 31) Kubota K, Kumamoto N, Matsuzaki S, Hashimoto R, Hattori T, Okuda H, Takamura H, Takeda M, Katayama T, Tohyama M. Dysbindin engages in c-Jun N-terminal kinase activity and cytoskeletal organization. *Biochem Biophys Res Commun*, 379, 191-195 (2009).
- 32) Camargo LM, Collura V, Rain JC, Mizuguchi K, Hermjakob H, Kerrien S, Bonnert TP, Whiting PJ, Brandon NJ. Disrupted in Schizophrenia 1 Interactome: evidence for the close connectivity of risk genes and a potential synaptic basis for schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 12, 74-86 (2007).

神経発生・神経興奮を制御するセンサー分子から迫る ニューロン研究への挑戦

柴崎 貢志

(群馬大学大学院医学系研究科分子細胞生物学分野)

はじめに

我々の脳は非常に複雑な神経回路により構成され、その神経回路上を活動電位という電気信号を用いて情報伝達し、学習・記憶・運動といった高次機能をこなしている。

では、いったい、どのような分子機構で神経回路が形成されるのか？また、脳機能を発揮するためにどのように神経興奮を調節しているのでしょうか？現在の脳科学の大きな疑問点でもある。私は、この疑問を解き明かしたいと考え、神経発生から神経興奮までを包括的に研究対象とする（図1）ことで、自分だけの独創的な研究を展開し、神経化学領域にブレークスルーをもたらしたいと考えている。神経発生から神経興奮までを包括的に研究することは通常はそうめったに行われない。なぜならば、研究対象としてあまりにも広すぎるからである。しかしながら、研究を進めるうえでの優れた「物差し」を設定することで、その「物差し」が羅針盤となり、大海原（広すぎる研究対象）でも目的地に向かって進むことが出来る。私はその物差しをセンサー分子（温度感受性 TRP チャンネル）とし、研究を進めている。この物差し方式を選んだことにより、普通の研究者は敬遠する神経発生から神経興奮までを幅広く対象とする独自研究を様々な視点からアプローチしていくことが可能となった。

現在までに、伸長中の軸索自身が自分をより伸ばそうと、メカノセンサーを用いて軸索伸長することを突き止めている¹⁾。また、脳内に存在する温

度センサーが脳内温度情報を電気信号に変換することで、神経興奮を向上させる新たな分子基盤も見いだしている²⁾。さらには、特定のアストロサイトがグリオトランスミッターを放出し、神経活動を制御していることも明らかにしている（投稿中）。本稿では、著者の最近の成果と共に、今後の発展性に関しても述べ、ユニークな視点での神経機能研究を紹介する。

成体では 52℃ 以上の侵害熱刺激センサーとして機能している分子が、発生期にはメカノセンサーとして軸索伸長を促進している

これまでに見つかっている温度感受性 TRP チャンネルは成体（adult）で温度・痛み感覚を惹起している³⁾。では、発生過程において、いつから発現を開始するのであろうか？この素朴な疑問がこのプロジェクトを立ち上げた動機であった。

TRPV2 は 1999 年に 52℃ 以上の侵害熱刺激を感知する熱センサーとしてクローニングされた⁴⁾。我々の体内で最も高温帯域を担当する温度センサーであり、皆さんがホットプレートに触った際に末梢で応答するのは、この TRPV2 であると考えられている。マウスを用いて、このチャンネルの発現時期を調べると、なんと、胎生期の未熟な神経細胞の出現（胎生 10 日目）にあわせて脊髄運動神経と DRG 感覚神経に限局して発現が開始していた（図 2）。TRPV2 は確かに成体では 52℃ 以上の侵害熱刺激を受容する熱センサーだが、子宮内の胎仔がこのような環境に遭遇する機会はないた

め、熱刺激以外の内在性 TRPV2 リガンドが存在し、胎生期には熱センサーとは全く異なる役割を

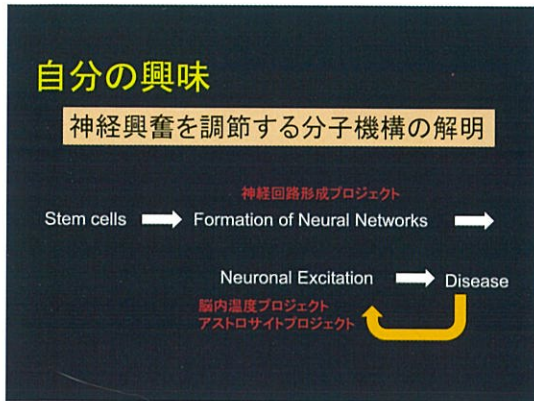


図1 自分の研究構想

神経興奮調節の分子機構に興味があるのだが、神経回路形成過程（神経発生）から神経興奮までを包括的に研究対象とすることで自分にしか出来ない分野の確立を行い、得られた知見を用いて応用研究（オレンジの矢印）に進んでいきたいと考えている。

持つのではないかと予想した。脊髄運動神経と DRG 感覚神経は、体の中で最も長い軸索を伸ばすが、胎生 10 日目は末梢に向けて盛んに軸索伸長をしている時期である。このため、TRPV2 が伸長中の軸索（細胞膜）にかかる膜伸展刺激を感知しているのではないかとさらに予想を膨らませ、検証実験を試みた。その結果、TRPV2 は、発達期の軸索伸長時にはメカノセンサーとして機能し（図 3）、軸索伸長を促進すること（図 4）を *in vitro*、*in vivo* の両方で明らかにした¹⁾。ちょうどこの研究をまとめている最中に、消化器内科の大学院生 2 名（1 名はリビアからの留学生。リビアの内紛時には彼はリビアに帰国していたが、幸い、巻き込まれずに無事にやっている。）を指導することになった。私は消化器の知識はほぼ無いに等しかったので、身近な現象と自分のデータを結びつけて指導することに決めた。皆さんにも経験がおりだろうが、動物を解剖した際、死後であっても、腸管はウニュウニョと蠕動運動を繰り返す。腸管

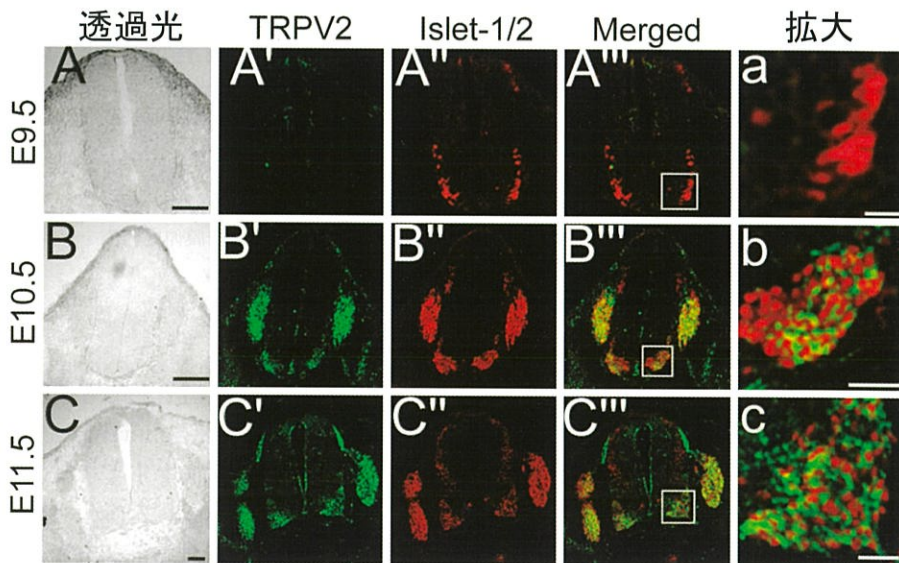


図2 胎仔マウス脊髄領域における TRPV2 発現

TRPV2 (A'-C') と Islet-1/2 (A''-C'') の免疫染色。胎生 9.5 日 (E9.5) では、DRG の形成がなく、また TRPV2 の発現は全く認められない。E10.5 になると DRG が形成し、TRPV2 は DRG 感覚神経と脊髄運動神経の両方（両細胞とも Islet-1/2 陽性細胞）に発現が認められる。図の一番右側（拡大）は Merged (A'''-C''') に見られる白い枠部分（脊髄前角＝運動神経）を拡大したもの。文献 1 を改変。

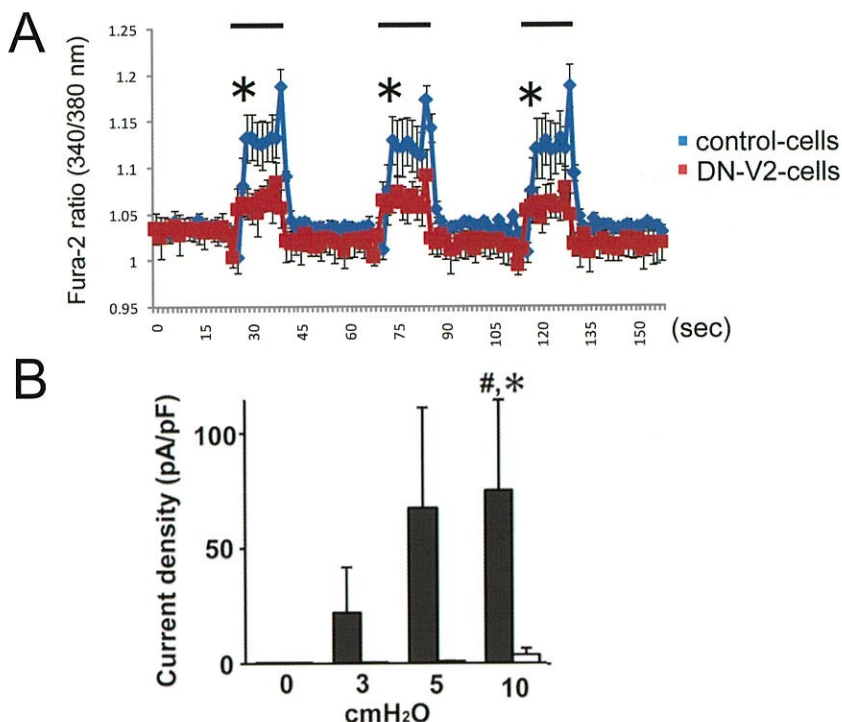


図3 TRPV2は微弱な機械刺激を受容できるメカノセンサーである

A: シリコンチャンバー上にE12.5マウスから単離したDRG感覚神経を培養し、培養2日後にFura-2を用いた Ca^{2+} イメージングを行った。グラフの黒線(3本)の部分で+2.8%の膜伸展刺激を加えた。Control-cellsはEGFPのみを、DN-V2-cellsはTRPV2ドミナントネガティブ変異体-IRES-EGFPを強制発現したことを示す。Control-cellsでは、膜伸展刺激に依存した Ca^{2+} 応答が認められるが、DN-V2-cellsでは、その応答が有意に減弱していた。文献1を改変。

B: TRPV2陽性細胞(黒棒)とTRPV2陰性細胞(白棒)にホールセルパッチクランプを施した後に、図に示すそれぞれの力で膜伸展刺激を加え、発生した電流を記録した。TRPV2陽性細胞では機械刺激依存的な電流が観察され、非常に微弱な膜伸展刺激を感知していることが明らかになった。文献5を改変。

神経節にある運動神経と感覚神経が、この蠕動運動を支配しているためである。しかしながら、どのような分子機構で蠕動運動が制御されるのかは明らかではなかった。そこで、メカノセンサーTRPV2が腸管神経節に発現していれば、腸管が自分の動きを感知して指令を与えられるのではないかと妄想を膨らませた。このため、まず、腸管神経節におけるTRPV2発現を調べてみた。するとNOを放出する抑制性運動神経にTRPV2が発現していた。これはひょっとすると、抑制性運動神経であるにも関わらず、メカノセンサーを介し

て自分自身を感覚神経としても機能させているのではないか(efferent = afferentの神経が存在するのでは)?一つの仮説が生まれた。検証実験を進めていくと、その仮説は大当たりであった。腸管神経節の抑制性運動神経はTRPV2をメカノセンサーとして用いることで腸管の動き具合を感知し、NOを放出することで蠕動運動を制御していたのだ⁵⁾。その時に指導した大学院生は過敏性腸症候群の治療に役立つかもしれないということで、臨床の視点から現在研究を継続している(うれしい限りである)。このように二つの実験系におい

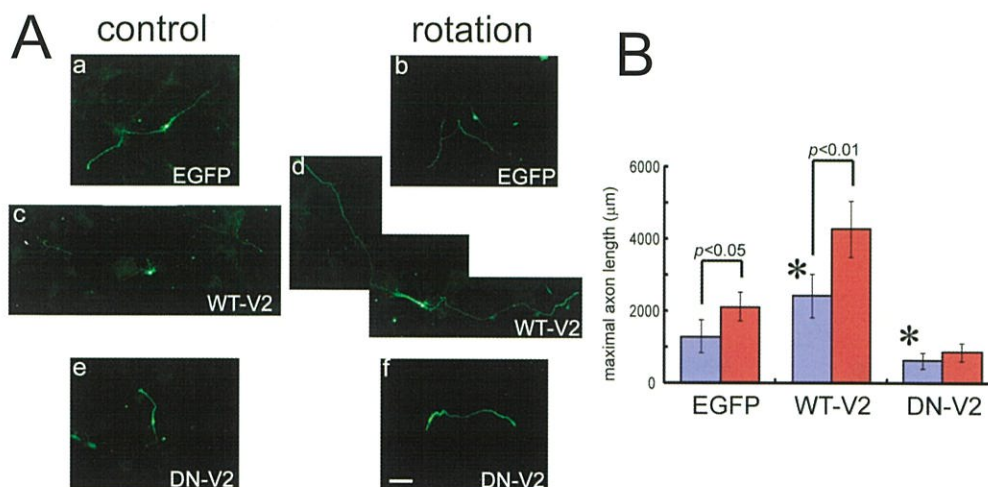


図4 TRPV2はメカノセンサーとして機能し、軸索伸長を促進する。

培養感覚神経細胞を静置 (control) 培養 (B の青棒)、あるいは、rotation 培養 (B の赤棒) し、機械刺激付加による軸索伸長の程度を定量化した。EGFP のみ、野生型 TRPV2 (WT-V2) あるいは DN-V2 (図3 参照) を過剰発現した場合で比較している (A)。静置培養では、WT-V2 で軸索伸長の促進、DN-V2 で抑制が認められた。rotation 培養 (機械刺激増加) では、DN-V2 群を除く EGFP あるいは WT-V2 群において、静置培養よりも軸索伸長が促進した (青棒と赤棒の比較)。文献1を改変。

て、TRPV2はメカノセンサーとしても機能することが証明された。

現在、私の研究は、TRPV2がどれくらい小さな力を感知できるメカノセンサーなのか? というポイントに力点を置いている。これまでに得ている実験結果から、軸索伸長中に細胞膜にかかる微弱な物理的な伸展刺激で TRPV2 は十分に活性化出来ると予想している (図3)。このような TRPV2 の特徴を利用して、神経回路形成の分子機構を調べていけば、神経化学の新たな切り口になるかもしれない。

動物は体の成長に応じて、神経回路の長さを調節する機構も有しており、この「受動的軸索伸長」にもこのような微弱な力を感知出来るメカノセンサー・TRPV2 が関与する可能性が極めて高い。古典的にも受動的軸索伸長とメカノセンサーの関連性が考えられてきた^{(6)~(8)}が、その分子実態は未だに明らかになっていない。これはメカノセンサーの分子同定が進んでいないことに由来する。メカノセンサー・TRPV2はいったいどのように関わっているのだろうか? 私は、TRPV2CKO マウスを用いた解析と遺伝子導入したニワトリ胚を用

いた実験 (*in vivo* で伸長中の軸索に機械的刺激を与える) をうまく組み合わせ、この分子実態の解明を目指している。メカノセンサー・TRPV2 に着目することで受動的軸索伸長の分子機構の一端が明らかになるであろうと期待を寄せている。

温度エネルギーを電気信号に変換することで神経活動に役立てる分子機構

私が研究対象としているセンサー分子は、末梢における温度感覚・痛み感覚を引き起こす⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾。意外なことに、痛みをもたらす熱・冷刺激センサーよりも、体温程度の温かい温度を感知するセンサーの方が種類は多い (熱センサー2種類、冷センサー2種類に対して、温かいセンサーは5種類)。この事実は、我々にとって、体温の維持と体温情報を介した生理応答が重要なシグナルとなっていることを物語っている。

我々の皮膚に発現し、温かい温度を感じるために用いられている温度センサー・TRPV3 (30℃以上の温度で活性化する) は、感覚神経終末には発現しておらず、皮膚ケラチノサイトに発現して

TRPV4 と 静止膜電位

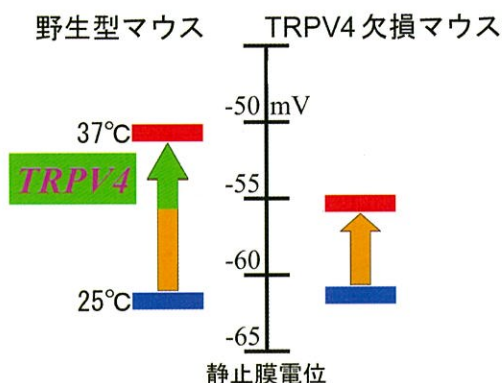


図5 TRPV4は脳内温度エネルギーを電気信号に変換し、海馬神経細胞の被刺激性を制御する。海馬には温度センサー・TRPV4が高発現しており、脳内温度がこのセンサー分子を活性化し、静止膜電位が脱分極する。TRPV4KO神経との比較より、脳内温度を介したTRPV4活性化に伴い、約5mVの脱分極が起こり、神経細胞の被刺激性が有意に向上することが明らかになった。文献2を改変。

いる¹¹⁾。つまり、温かい温度は、皮膚ケラチノサイトが受容した後何らかの伝達物質を介して、感覚神経終末に伝えられているのだ。いったいどのようにケラチノサイトが温刺激を受容し、感覚神経へと伝達するのであろうか？我々はその分子機構を調べ、温刺激によりケラチノサイトのTRPV3が活性化することで、ケラチノサイトがATPを放出し、感覚神経へと伝達する分子メカニズムを見いだした¹²⁾。

この温刺激センサーに属する・TRPV4 (34°C以上で活性化) も皮膚ケラチノサイトで高い発現が認められる¹³⁾。2000年に低浸透圧センサーとしてクローニングされたTRPV4は、腎臓や肺、皮膚に発現が高く、脳では視床下部や脈絡叢に若干発現が見られるのみであると報告されていた¹⁴⁾。私は、脳におけるTRPV4発現を詳細に調べ、海馬にも高発現をしていることを発見し、その結果、37°C近傍に保たれている脳内温度により海馬TRPV4が活性化し、神経興奮性を向上させていることを見いだした(図5)。このことは、脳内温度に依存した神経細胞の興奮性調節機構が存在することを

示しており、鳥類・哺乳類が高度な知能を有し得る分子機構のひとつだと考えられる。実際に、TRPV4KOマウスでは、解剖形態学的な脳の異常は全く認められないものの、神経活動に異常をきたし、行動異常が観察される(投稿中)。

これらの結果より、脳内の温度情報をTRPV4が電気信号に変換し、神経興奮調節を行っていることは明らかであるが、脳内の温度というのはどのように変化するのであろうか？古典的な論文から現在へとという時系列で調べていった。どの論文を見ても、深部体温と比較し(深部体温は睡眠-覚醒で3°C程度の上昇を示す)、脳内温度は大きな変化をしないと書いてあった。その実験方法を詳しく読むと、ラットの頭に直径数ミリの温度計を挿入して計測しているものがほとんどであった。私は、測定方法が悪いために脳内温度変化の検出に失敗しているのではないかと予想した。つまり、脳内は神経活動に応じて、限られた局所ごとに様々に温度を変化させているのではないかと仮説を立てた。これを立証するためには、全く新規の脳内温度測定システムが必要であった。販売されている既製品では私が行いたい測定が不可能だったためである。存在しないのならば、作ればよい(単細胞の私には、ありがちな発想)。こんな信念の元、機器メーカーに電話をかけまくった。そして、新規の局所脳内温度測定システムの開発にこぎつけた(柴崎ら、特許出願中)。このシステムを用いれば、リアルタイムに1mm³の局所脳内温度を測定出来る。早速、自由行動下のマウスを用い、脳波・脳内温度測定を行った。自分の仮説通り、局所では脳内温度は神経活動に依存してダイナミックな変化をしていた。この変化をTRPV4が翻訳することで、限られた領域でより神経活動が促進するのであろう。しかしながら、これはあくまでも予想である。本当にTRPV4がそのような重要な役者なのか？これを明らかにするためには、人為的に脳内の温度を加温・冷却した実験をやればよい。またしても、装置の開発が必要となった。約2年間の歳月をかけ、その装置も作り上げた。この脳内埋め込み型の脳内温度可変装置(柴崎ら、特許出願中)を用いて、野生型マウスの脳

内を TRPV4 の活性化温度閾値以下に冷却すると神経活動は著しく減弱した。一方、TRPV4KO の脳内を同様に冷却した場合には神経活動の減弱はほとんど認められなかった(投稿中)。これらの検証結果から考えて、脳内 TRPV4 は、脳内温度変化を感知し、神経活動を巧妙に調節していると考えられる。

現在、開発した独自装置を用いて、脳内冷却によるてんかん発作抑制の可能性を検討中である。自分だけの視点での、臨床応用の可能性を探っていきたい。

TRPV4 を切り口にニューロン-グリア機能連関を調べる

脳内における TRPV4 の発現をよく調べると、ニューロンだけではなく、グリア細胞にもその発現が認められた。特に、アストロサイトでは何故か 20% 程度の一部の細胞のみが TRPV4 を発現していた。上述したように温度感受性 TRP チャネルは多刺激受容体である。温度、機械刺激、酸、アルカリ、化学物質と様々なリガンドが存在する。TRPV4 の場合は、34℃ 以上の熱、低浸透圧、アラキドン酸などの脂質、アナンダマイドのような内在性カンナビノイドが生体内リガンドとしてあげられる^{14)~18)}。

TRPV4 を発現する一部のアストロサイトはどんな役割を担っているのだろうか？培養アストロサイトに TRPV4 リガンドを投与すると、TRPV4 発現アストロサイトでのみ細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇が認められた。興味深いことに、この反応の後、周りのアストロサイトに花火のような Ca^{2+} オシレーションが広がった。パラパラと存在する TRPV4 陽性アストロサイトがリガンドを受け取ると周りのアストロサイトにもその興奮が伝播していく様子を観察したのだ。TRPV4 陽性アストロサイトが何らかの情報伝達物質を放出しているのかもしれない。

アストロサイトから放出されるグリオトランスミッターの代表格は ATP である¹⁹⁾²⁰⁾。しかしながら、細胞からの ATP 放出を化学分析で調べるこ

とは非常に難しい。放出後に短時間で、ecto-ATPase による分解を受けてしまうためである。このため、アストロサイトからの ATP 放出を確認するために、バイオセンサー法¹²⁾を用いた実験を行った。まず、培養アストロサイトを用意しておき、この細胞にホールセルパッチクランプを施した HEK293 細胞 (ATP 受容体 P2X2 を発現させてある)を近づける。この状態で TRPV4 リガンドを投与すると P2X2 電流が観察された。つまり、アストロサイト TRPV4 を活性化すると、ATP 放出が促されたのである。TRPV4 リガンドによって誘発されるアストロサイト-アストロサイト間の Ca^{2+} オシレーションは ATP 受容体の阻害剤を投与することでほぼ消失させることが出来た。この結果より、TRPV4 陽性アストロサイトが反応すると ATP を放出し、周りへ周りへとアストロサイトの興奮を伝播していくことが判明した。いったいどのように ATP が放出されていくのであろうか？時空間的な解析を行いたいという衝動にかられた。私は運が良いタイプである。そんなことを思っているときに恩師の生理学研究所の池中一裕教授から電話がかかってきた。池中研究室に生理学研究所の共同機器として ATP イメージングシステムが導入されるとの知らせだった。現在、池中先生と共同研究で、ルシフェリン-ルシフェラーゼを用いた ATP 放出のリアルタイムイメージングを行っている(興味ある方は是非、生理学研究所の利用をお勧めする)。TRPV4 活性化に伴い、様々なパターンでアストロサイトが ATP 放出を開始することを突き止めた。この放出機構の解明を進めているところである。

では、アストロサイト TRPV4 が活性化するとニューロンにどのような変化が起ころのであろうか？これを調べたところ、興奮性シナプス電流の顕著な増加が観察された(投稿中)。上述した ATP は抑制性グリオトランスミッターである。ということは、他に興奮性グリオトランスミッターを放出していることになる。このため、化学分析を進めたところ、ATP 以外にも様々な興奮性グリオトランスミッターを放出していることを突き止めた(投稿中)。

このようにセンサー分子である TRPV4 に着目することで特殊化したアストロサイトの存在、及び、グリオトランスミッターを介した新たなシナプス伝達の調節が浮かび上がってきた。これらを切り口にしてニューロン-グリア機能関連の分子機構解明を進めている。

おわりに

既存の研究領域に入り込むのではなく、自らが新たな研究分野を開拓していきたいと考えている。この信念の元、センサー分子を物差しにした独自の切り口により、神経発生から神経興奮までを包括的に研究対象にして、新分野の開拓を進めている。今後もオンリーワン研究を目指して発展させていき、臨床応用や企業との共同研究など実用研究へと育てていきたいと考えている。もしも本稿を読まれて、興味を持たれた方がいれば、一緒に共同研究して下さいと幸いです。

謝 辞

本稿執筆の機会を与えて下さいました日本神経学会編集委員の竹林浩秀先生、他の編集委員の先生方に深く感謝致します。

今回ご紹介した研究は生理学研究所と群馬大学医学部で行ったものです。富永真琴教授と石崎泰樹教授、ラボメート、大学院時代の恩師である池中一裕教授による数々の助言、激励、サポートに、この場を借りて厚く御礼申し上げます。また、東日本大震災の計画停電で研究が出来ない状態に陥った時に1ヶ月近くの間、共同研究者として温かく迎え入れて下さった生理学研究所とその関係者の方々にも深く感謝致します。また、実験材料を提供して下さいまし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) Shibasaki K, Murayama N, Ono K, Ishizaki Y, Tominaga M. TRPV2 enhances axon outgrowth through its activation by membrane stretch in

- developing sensory and motor neurons. *J Neurosci*, 30 (13), 4601-4612 (2010).
- 2) Shibasaki K, Suzuki M, Mizuno A, Tominaga M. Effects of body temperature on neural activity in the hippocampus: regulation of resting membrane potentials by transient receptor potential vanilloid 4. *J Neurosci*, 27 (7), 1566-1575 (2007).
- 3) Tominaga M, Caterina MJ. Thermosensation and pain. *J Neurobiol*, 61 (1), 3-12 (2004).
- 4) Caterina MJ, Rosen TA, Tominaga M, Brake AJ, Julius D. A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat. *Nature*, 398 (6726), 436-441 (1999).
- 5) Mihara H, Boudaka A, Shibasaki K, Yamanaka A, Sugiyama T, Tominaga M. Involvement of TRPV 2 activation in intestinal movement through nitric oxide production in mice. *J Neurosci*, 30 (49), 16536-16544 (2010).
- 6) Bray D. Axonal growth in response to experimentally applied mechanical tension. *Dev Biol*, 102 (2), 379-389 (1984).
- 7) Suter DM, Miller KE. The emerging role of forces in axonal elongation. *Prog Neurobiol*, 94 (2), 91-101 (2011).
- 8) Lamoureux P, Buxbaum RE, Heidemann SR. Direct evidence that growth cones pull. *Nature*, 340 (6229), 159-162 (1989).
- 9) Ristoiu V, Shibasaki K, Uchida K, Zhou Y, Ton BH, Flonta ML, Tominaga M. Hypoxia-induced sensitization of transient receptor potential vanilloid 1 involves activation of hypoxia-inducible factor-1 alpha and PKC. *Pain*, 152 (4), 936-945 (2011).
- 10) Fujita F, Uchida K, Moriyama T, Shima A, Shibasaki K, Inada H, Sokabe T, Tominaga M. Intracellular alkalization causes pain sensation through activation of TRPA1 in mice. *J Clin Invest*, 118 (12), 4049-4057 (2008).
- 11) Peier AM, Reeve AJ, Andersson DA, Moqrich A, Earley TJ, Hergarden AC, Story GM, Colley S, Hogenesch JB, McIntyre P, et al. A heat-sensitive TRP channel expressed in keratinocytes. *Sci-*

- ence, 296 (5575), 2046-2049 (2002).
- 12) Mandadi S, Sokabe T, Shibasaki K, Katanosaka K, Mizuno A, Moqrich A, Patapoutian A, Fukumi-Tominaga T, Mizumura K, Tominaga M. TRPV3 in keratinocytes transmits temperature information to sensory neurons via ATP. *Pflugers Arch*, 458 (6), 1093-1102 (2009).
- 13) Guler AD, Lee H, Iida T, Shimizu I, Tominaga M, Caterina M. Heat-evoked activation of the ion channel, TRPV4. *J Neurosci*, 22 (15), 6408-6414 (2002).
- 14) Liedtke W, Choe Y, Marti-Renom MA, Bell AM, Denis CS, Sali A, Hudspeth AJ, Friedman JM, Heller S. Vanilloid receptor-related osmotically activated channel (VR-OAC), a candidate vertebrate osmoreceptor. *Cell*, 103 (3), 525-535 (2000).
- 15) Strotmann R, Harteneck C, Nunnenmacher K, Schultz G, Plant TD. OTRPC4, a nonselective cation channel that confers sensitivity to extracellular osmolarity. *Nat Cell Biol*, 2 (10), 695-702 (2000).
- 16) Watanabe H, Davis JB, Smart D, Jerman JC, Smith GD, Hayes P, Vriens J, Cairns W, Wissenbach U, Prenen J, et al. Activation of TRPV4 channels (hVRL-2/mTRP12) by phorbol derivatives. *J Biol Chem*, 277 (16), 13569-13577 (2002).
- 17) Watanabe H, Vriens J, Prenen J, Droogmans G, Voets T, Nilius B. Anandamide and arachidonic acid use epoxyeicosatrienoic acids to activate TRPV4 channels. *Nature*, 424 (6947), 434-438 (2003).
- 18) Watanabe H, Vriens J, Suh SH, Benham CD, Droogmans G, Nilius B. Heat-evoked activation of TRPV4 channels in a HEK293 cell expression system and in native mouse aorta endothelial cells. *J Biol Chem*, 277 (49), 47044-47051 (2002).
- 19) Newman EA. New roles for astrocytes: regulation of synaptic transmission. *Trends Neurosci*, 26 (10), 536-542 (2003).
- 20) Koizumi S, Fujishita K, Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Inoue K. Dynamic inhibition of excitatory synaptic transmission by astrocyte-derived ATP in hippocampal cultures. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100 (19), 11023-11028 (2003).

5-HT_{1A}- σ_1 受容体間相互作用による前頭葉ドーパミン遊離調節

吾郷由希夫

(大阪大学大学院薬学研究科薬物治療学分野)

1. はじめに

フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリンといったセロトニン (5-HT) 再取り込み阻害薬 (SSRI) は、うつ病・うつ状態の治療に広く用いられている薬剤である。なかでもフルボキサミンは、本邦において強迫性障害や社会不安障害への適応も認可されており、また他の SSRI と比べ、難治性である精神病的うつ病や統合失調症の認知機能障害にも単剤で治療効果を示す可能性が示されている^{1)~3)}。フルボキサミンは 5-HT 再取り込み阻害作用の他に、シグマ (σ)₁ 受容体に結合し⁴⁾、アゴニストとして作用するといった特徴的な薬理作用プロファイルを有することが見出されており⁵⁾⁶⁾、実際に、フルボキサミンの治療域において、健康成人 (男性) の脳内 σ_1 受容体に対して用量依存的な結合能 (フルボキサミン 150mg で 60% 程度の占有率) を有することが、近年の PET 研究から明らかとなっている⁷⁾。すなわち、フルボキサミンの臨床効果に、5-HT 再取り込み阻害作用に加え、 σ_1 受容体が関与している可能性が考えられる。本稿では、 σ_1 受容体に関する最近の知見について概説した後、フルボキサミンの薬理作用における σ_1 受容体の関与について、我々の研究成果を含め紹介したい。

2. σ_1 受容体

σ 受容体は、1976 年に Martin らにより、モルヒネ誘導体の一つでありベンゾモルファン骨格を有する N-allylnormethazocine (SKF-10,047) の作用

点として発見され、オピオイド受容体のサブタイプとして初めてその存在が提唱された⁸⁾。しかし、後に SKF-10,047 の作用がオピオイド受容体拮抗薬ナロキソンで拮抗されないことからオピオイド受容体とは異なることが示唆され、1987 年には独自のサブタイプを持つ受容体ファミリーとして分離された⁹⁾。1992 年には σ_1 と σ_2 の 2 種類のサブタイプが存在することが明らかにされ¹⁰⁾、1996 年には σ_1 受容体が単離精製され、分子量が 25.3kDa で 223 個のアミノ酸からなる膜 2 回貫通型受容体であることが明らかになった¹¹⁾。 σ_1 受容体は脳内に広く分布しており、 σ_1 受容体リガンドによる N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体機能の調節や K⁺チャネルへの作用などから、神経活動の調節に重要な役割を担っていることが知られている¹²⁾。2007 年には、 σ_1 受容体が小胞体にある mitochondrion-associated endoplasmic reticulum membrane (MAM) に高密度に発現しており、分子シャペロンとして機能していることが報告された¹³⁾。 σ_1 受容体は、定常状態では分子シャペロンの一種である BiP (GRP78) と複合体を形成しているが、 σ_1 受容体にアゴニストが作用すると、BiP から解離し、活性型シャペロンとして IP₃ 受容体に結合し、その三次元構造を安定化させる。その結果、IP₃ 受容体を介するミトコンドリアへの Ca²⁺流入が可能となる。ミトコンドリアへの Ca²⁺流入は、TCA サイクルの活性化により ATP 産生を含む細胞内代謝を亢進することなどから、 σ_1 受容体は、細胞の生存や維持、神経可塑性に深く関与していると考えられる。

2. フルボキサミンの σ_1 受容体を介した作用

2-1. 神経突起伸展作用

Nishimura らはラット副腎髄質褐色細胞腫由来のPC12細胞を用いて、フルボキサミンの作用における σ_1 受容体の関与について検討を行っている¹⁴⁾。 σ_1 受容体アゴニストSA4503は、 IP_3 受容体の活性化を介して、神経成長因子(nerve growth factor: NGF)による神経突起伸展を増強させたが、同条件下において、フルボキサミンによる濃度依存的な神経突起伸展の増強が認められた。一方で、 σ_1 受容体アンタゴニストとして作用するセルトラリンや σ_1 受容体に作用しないパロキセチンでは突起伸展促進作用は見られなかった。フルボキサミンによる突起伸展促進作用は、 σ_1 受容体アンタゴニストNE-100により抑制されたことから、 σ_1 受容体を介した反応であることが示されている。

2-2. 認知機能障害改善作用

統合失調症患者で見られる認知機能障害は、本疾患の中核症状であるが、未だその有効な治療法は開発されていない。統合失調症の病態における“グルタミン酸神経系機能低下仮説”の一つとして提唱されるNMDA受容体の機能低下に着目したモデル動物として、NMDA受容体拮抗薬であるフェンシクリジン(PCP)投与モデルが汎用されている。Hashimoto らは、新奇物体認識試験においてPCP投与マウスが示す認知機能障害に対し、フルボキサミンが改善作用を示すこと、本作用が σ_1 受容体アンタゴニストNE-100で拮抗されることを明らかにした¹⁵⁾。同様に、 σ_1 受容体アゴニストSA4503が認知機能障害改善作用を示しており、またパロキセチンでは改善作用は見られていない。以上の結果は、フルボキサミンの σ_1 受容体に対するアゴニスト作用が、PCP誘発認知機能障害の改善作用に関与していることを示唆するものであり、統合失調症の認知機能障害に対するフルボキサミンの有効性²⁾を支持するものかもしれない。

2-3. 前頭葉ドーパミン遊離促進作用

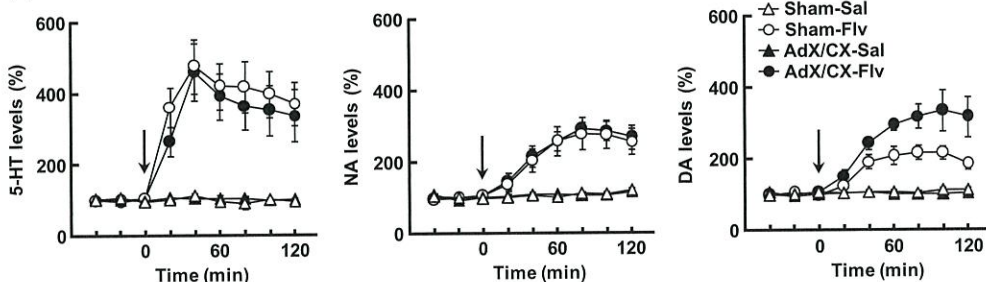
σ_1 受容体アゴニストは、脳内において5-HT、ド

パミン(DA)、ノルアドレナリン(NA)、アセチルコリン、グルタミン酸遊離を促進、あるいは細胞体の神経発火を増加させることが報告されている¹⁶⁾¹⁷⁾。これまでに我々は、大脳皮質前頭前野においてフルボキサミンが5-HTに加え、NA、DA遊離を増加させることを明らかにしており¹⁸⁾、フルボキサミンの抗うつ作用や認知機能障害改善作用に寄与する可能性を見出している。 σ_1 受容体の内因性リガンドとして、プロゲステロンやデヒドロエピアンドロステロン(DHEA)といった神経ステロイドが知られているが⁵⁾¹⁷⁾、うつ病や統合失調症患者では循環血中、あるいは脳脊髄液中の神経ステロイド濃度が減少している例が報告されている¹⁹⁾²⁰⁾。すなわち、精神疾患病態のみならず、 σ_1 受容体リガンドの作用が生体の神経ステロイド濃度の影響を受けると推測される。我々は、*in vivo*脳微小透析法により、フルボキサミンの大脳皮質モノアミン遊離促進作用における σ_1 受容体の関与について検討を行った²¹⁾。

まず、正常マウスにおけるフルボキサミンの大脳皮質モノアミン遊離促進作用に対する σ_1 受容体アンタゴニストBD1047の影響を検討した。フルボキサミンは大脳皮質において細胞外5-HT、NA、DA量を有意に増加させたが、BD1047はこれらの作用に何ら影響を与えなかった。つまり、正常マウスにおいてはフルボキサミンのモノアミン遊離促進作用に σ_1 受容体は関与していないことが明らかとなった。

そこで次に、定常状態ではフルボキサミンの作用が σ_1 受容体の内因性リガンドである神経ステロイドの干渉を受けている可能性を考え、神経ステロイドの産生を減少させた副腎摘出/去勢(adrenalectomy/castration: AdX/CX)マウスを用い、フルボキサミンの作用について検討を行った。その結果、フルボキサミンによる5-HT、NA遊離促進作用は偽手術(Sham)マウスとAdX/CXマウスで同様であったが、DA遊離促進作用はAdX/CXマウスにおいて有意に増強していることを見出した(図1A)。このフルボキサミンのDA遊離促進作用の増強は、BD1047の前処置により完全に抑制された。なお、ShamマウスとAdX/

(A) Fluvoxamine



(B) Paroxetine

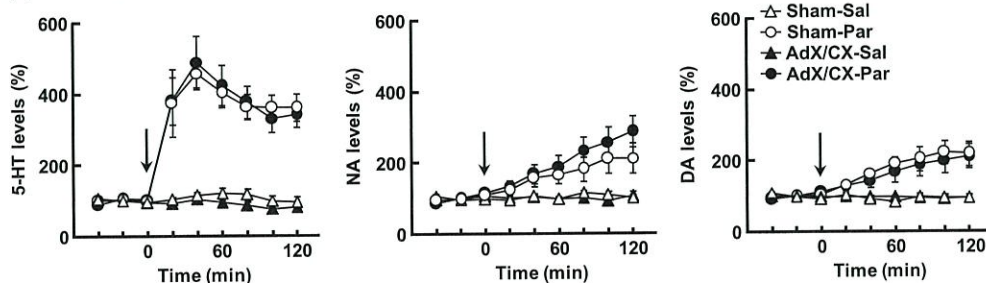


図1 副腎摘出/去勢および偽手術マウスの大脳皮質モノアミン遊離に対するフルボキサミン (A)、パロキセチン (B) の作用。値は平均値±標準誤差 (n=5-6)。矢印は投与時間。縦軸は薬物投与前の値に対する変化率 (%) を示す。Sham: 偽手術; AdX/CX: 副腎摘出/去勢; Sal: 生理食塩水; Flv: フルボキサミン (30 mg/kg); Par: パロキセチン (10 mg/kg)。文献 21 より転載。

CX マウスとで 5-HT、DA、NA の細胞外基礎遊離量に差は見られなかった。一方で、パロキセチンによるアミン遊離の増加に関しては、両マウス間で差は認められなかった (図 1B)。以上の結果から、フルボキサミンは AdX/CX マウスにおいて σ_1 受容体の活性化を介して大脳皮質前頭野の DA 神経伝達を増強させることが示唆された。

一方で、 σ_1 受容体アゴニストである (+)-SKF-10,047 は DA 遊離促進作用を示すが、(+)-SKF-10,047 の作用は AdX/CX 処置の影響を受けなかった。このことは、AdX/CX マウスにおけるフルボキサミンの DA 遊離増強作用が、単に σ_1 受容体の活性化だけでは説明出来ないことを示している。そこで、フルボキサミンの DA 遊離増強作用に σ_1 受容体の活性化と 5-HT 再取り込み阻害の双方が関与している可能性を考え、パロキセチンと (+)-SKF-10,047 の併用によるモノアミン遊離への影響を検討した。その結果、両薬物の同時投与により、AdX/CX マウスにおいて、それぞれ単独

処置した際と比べて DA 遊離の顕著な増強が観察された (図 2)。本成績から、AdX/CX マウスでは、 σ_1 受容体の活性化と 5-HT 再取り込み阻害の二つの作用により、大脳皮質の DA 神経伝達が促進することが明らかとなった (図 3)。

3. 5-HT_{1A}- σ_1 受容体間相互作用による前頭葉ドーパミン遊離調節

大脳皮質における DA 神経機能活性化は、抗うつ様作用や認知機能障害改善作用に関与していることが報告されていることから²²⁾、この 5-HT- σ_1 受容体間のシグナル相互作用による新しい DA 遊離調節機構の解明は、前頭葉 DA 神経系の機能解析ならびに精神疾患の新規創薬戦略へ発展する可能性が考えられる。そこで、フルボキサミンによる DA 遊離増強作用における 5-HT 受容体サブタイプに関する検討を行った。その結果、5-HT₂ 受容体アンタゴニストのリタンセリン、5-HT₃ 受

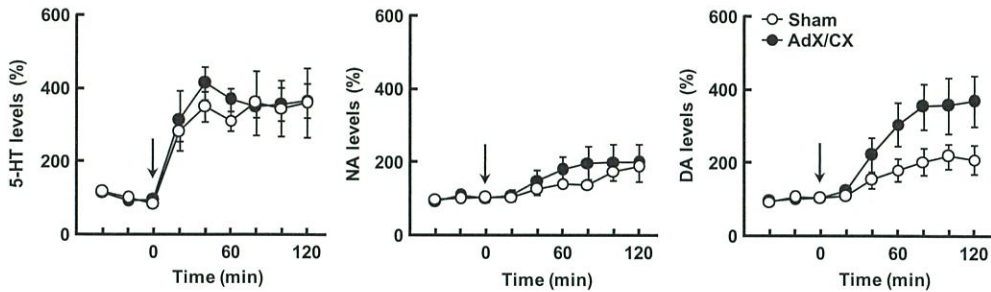


図2 副腎摘出/去勢および偽手術マウスの大脳皮質モノアミン遊離に対するパロキセチン (10 mg/kg) と σ_1 受容体アゴニスト (+)-SKF-10,047 (5 mg/kg) の併用作用。値は平均値 $\pm$ 標準誤差 (n=4-5)。矢印は投与時間 (共処置)。縦軸は薬物投与前の値に対する変化率 (%) を示す。Sham: 偽手術; AdX/CX: 副腎摘出/去勢。文献 21 より転載。

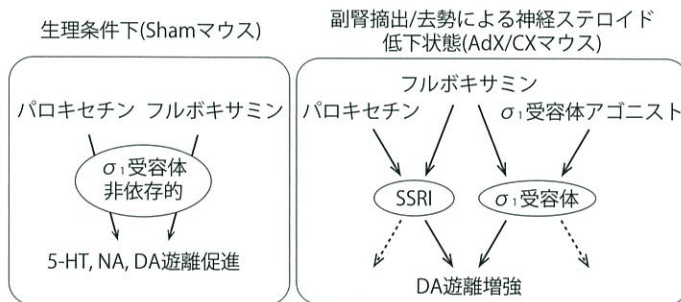


図3 神経ステロイド減少下におけるフルボキサミンの σ_1 受容体を介する大脳皮質ドーパミン遊離増強作用

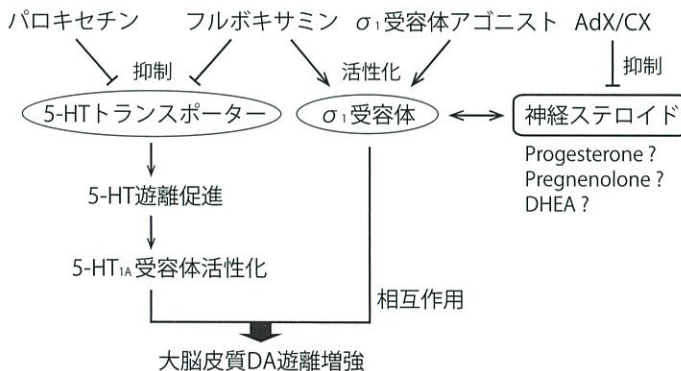


図4 5-HT_{1A}- σ_1 受容体間相互作用による大脳皮質ドーパミン遊離増強

容体アンタゴニストのアゼセロンは AdX/CX マウスにおけるフルボキサミンによる大脳皮質 DA 遊離促進作用の増強に影響を与えなかった

が、5-HT_{1A} 受容体アンタゴニストの WAY100635 は有意に抑制した。一方、Sham マウスにおけるフルボキサミンの DA 遊離促進作用に対し WAY

100635 は影響を与えなかった。すなわち、AdX/CX 状態下において発現する 5-HT- σ_1 受容体間の相互作用による DA 遊離増強作用は、5-HT_{1A} 受容体を介していることが示唆された。また、5-HT_{1A} 受容体アゴニストであるオセモゾタンと σ_1 受容体アゴニストである (+)-SKF-10,047 の同時投与により、AdX/CX マウスにおいて、それぞれ単独処置した際と比べて DA 遊離の顕著な増強が観察された。本成績から、AdX/CX マウスでは、5-HT_{1A} 受容体と σ_1 受容体の両活性化により、大脳皮質の DA 神経伝達が促進することが明らかとなった (図 4)。

おわりに

我々は、神経ステロイドの干渉を抑制することで、大脳皮質 DA 神経機能調節における 5-HT_{1A} 受容体- σ_1 受容体間相互作用の存在を見出した。うつ病患者の循環血中ならびに脳脊髄液中の神経ステロイド濃度が減少していること、統合失調症患者の認知機能障害の程度と神経ステロイド濃度が負に相関することが報告されており¹⁹⁾²⁰⁾、また難治性である精神病性うつ病や統合失調症の認知機能障害に対して、フルボキサミンの有効性が他の SSRI と比べて高いことが報告されている^{1)~3)}。これらの知見から、5-HT_{1A} 受容体- σ_1 受容体間のシグナル相互作用による前頭葉 DA 神経系の機能変化が、精神疾患病態、あるいはフルボキサミンの薬効発現に一部関わっていることが考えられる。今後、本相互作用の神経ネットワーク、関与する細胞内シグナル分子、神経ステロイドによる制御機構などを明らかにすることで、前頭葉 DA 神経系の新規調節機構の分子基盤の解明と相互作用に基づく新たな創薬戦略への展開が期待される。

謝 辞

本稿執筆の機会を与えて下さいました橋本均教授、仲嶋一範教授、ならびに日本神経化学会の関係者の先生方に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Stahl SM. Antidepressant treatment of psychotic major depression: Potential role of the sigma receptor. *CNS Spectr*, 10, 319-323 (2005).
- 2) Iyo M, Shirayama Y, Watanabe H, Fujisaki M, Miyatake R, Fukami G, et al. Fluvoxamine as a sigma-1 receptor agonist improved cognitive impairments in a patient with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32, 1072-1073 (2008).
- 3) Kishimoto A, Todani A, Miura J, Kitagaki T, Hashimoto K. The opposite effects of fluvoxamine and sertraline in the treatment of psychotic major depression: a case report. *Ann Gen Psychiatry*, 9, 23 (2010).
- 4) Narita N, Hashimoto K, Tomitaka S, Minabe Y. Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with subtypes of σ receptors in rat brain. *Eur J Pharmacol*, 307, 117-119 (1996).
- 5) Hayashi T, Su TP. σ -1 receptor ligands: potential in the treatment of neuropsychiatric disorders. *CNS Drugs*, 18, 269-284 (2004).
- 6) Hindmarch I, Hashimoto K. Cognition and depression: the effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered. *Hum Psychopharmacol*, 25, 193-200 (2010).
- 7) Ishikawa M, Ishiwata K, Ishii K, Kimura Y, Sakata M, Naganawa M, et al. High occupancy of sigma-1 receptors in the human brain after single oral administration of fluvoxamine: a positron emission tomography study using [¹¹C]SA4503. *Biol Psychiatry*, 62, 878-883 (2007).
- 8) Martin WR, Eades CG, Thompson JA, Huppler RE, Gilbert PE. The effects of morphine- and nalorphine- like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther*, 197, 517-532 (1976).
- 9) Quirion R, Chicheportiche R, Contmras PC, Johnson KM, Lodge D, Tam SW, et al. Classification and nomenclature of phencyclidine and

- sigma receptor sites. *Trends Neurosci*, 10, 444-446 (1987).
- 10) Quirion R, Bowen WD, Itzhak Y, Junien JL, Musacchio JM, Rothman RB, et al. A proposal for the classification of sigma binding sites. *Trends Pharmacol Sci*, 13, 85-86 (1992).
- 11) Hanner M, Moebius FF, Flandorfer A, Knaus HG, Striessnig J, Kempner E, et al. Purification, molecular cloning, and expression of the mammalian sigma1-binding site. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93, 8072-8077 (1996).
- 12) Hayashi Y, Su TP. An update on the development of drugs for neuropsychiatric disorders: focusing on the sigma 1 receptor ligand. *Expert Opin Ther Targets*, 12, 45-48 (2008).
- 13) Hayashi T, Su TP. Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca^{2+} signaling and cell survival. *Cell*, 131, 596-610 (2007).
- 14) Nishimura T, Ishima T, Iyo M, Hashimoto K. Potentiation of nerve growth factor-induced neurite outgrowth by fluvoxamine: role of sigma-1 receptors, IP3 receptors and cellular signaling pathways. *PLoS ONE*, 3, e2558 (2008).
- 15) Hashimoto K, Fujita Y, Iyo M. Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of fluvoxamine: role of sigma-1 receptors. *Neuropsychopharmacology*, 32, 514-521 (2007).
- 16) Bermack JE, Debonnel G. The role of sigma receptors in depression. *J Pharmacol Sci*, 97, 317-336 (2005).
- 17) Cobos EJ, Entrena JM, Nieto FR, Cendán CM, Del Pozo E. Pharmacology and therapeutic potential of sigma1 receptor ligands. *Curr Neuropharmacol*, 6, 344-366 (2008).
- 18) Ago Y, Nakamura S, Baba A, Matsuda T. Sulpiride in combination with fluvoxamine increases in vivo dopamine release selectively in rat prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 30, 43-51 (2005).
- 19) Poór V, Bufa A, Bíró I, Telegdy E, Tényi T, Gáti A, et al. Urinary steroid measurements in some endocrine and psychiatric diseases. *Curr Med Chem*, 12, 1339-1342 (2005).
- 20) Silver H, Knoll G, Isakov V, Goodman C, Finkelstein Y. Blood DHEAS concentrations correlate with cognitive function in chronic schizophrenia patients: a pilot study. *J Psychiatr Res*, 39, 569-575 (2005).
- 21) Ago Y, Yano K, Hiramatsu N, Takuma K, Matsuda T. Fluvoxamine enhances prefrontal dopaminergic neurotransmission in adrenalectomized/castrated mice via both 5-HT reuptake inhibition and σ_1 receptor activation. *Psychopharmacology*, 217, 377-386 (2011).
- 22) Del Arco A, Mora F. Neurotransmitters and prefrontal cortex-limbic system interactions: implications for plasticity and psychiatric disorders. *J Neural Transm*, 116, 941-952 (2009).

視神経軸索ガイダンスにおけるヘパラン硫酸プロテオグリカンの役割

稲谷 大

(福井大学医学部眼科学教室)

はじめに

私を含めて眼科医が診療の対象としている眼という組織は、視覚情報を脳に伝えるための感覚器官であり、眼を介した視覚情報はヒトが外界から得られる情報の約80%を担っていると言われていた。「眼は口ほどにものをいう」や「眼が死んでいる」、「お目が高い」など、感情に関連する眼のことわざは多数あり、これは、眼の網膜がもともと脳と由来が同じであるからではないかと私は考えている¹⁾。間脳(diencephalon)から両側に突出した神経組織より眼杯が形作られ、網膜となる。網膜は、外界からの光情報を電気信号に変換し、脳へ伝達するための中枢神経組織であるが、まず、光情報は、神経網膜の最下層にある視細胞に受け止められ、双極細胞を経由した後、網膜神経節細胞に伝達される。網膜神経節細胞は、最表層に分布する神経細胞で、この軸索が網膜の鼻側15度の位置で集まり、視神経乳頭を形成する。集まった軸索(視神経)はその後、眼外に投射した後、正中線を越えて、対側の外側膝状核の神経細胞とシナプスを形成する。

私が眼科診療で専門にしている緑内障という疾患は、日本人の失明原因のトップに位置する疾患で、上述した視神経に対して、おもに眼圧によるストレスが蓄積し、後天的に視神経が障害される難治性の眼疾患である。私は、この視神経が不可逆に障害される緑内障という疾患を診療する医師として、この障害された視神経の再生が可能となった場合に、網膜神経節細胞の軸索をいかに視

神経乳頭のところまで投射させ、脳まで長い道のりを投射させるかが、将来、大きな課題となると考えた。そこで私は、発生段階で視神経が軸索を投射する分子メカニズムの謎を明らかにする研究に取り組んできた。

プロテオグリカンと視神経ガイダンス

私は、視神経の軸索投射に関わる分子として、プロテオグリカンに注目して研究をおこなった。コンドロイチン硫酸プロテオグリカンが網膜神経節細胞の軸索投射を制御している可能性を示唆した研究が1992~1995年にかけてBrittisらによって報告され衝撃を受けたからである²⁾³⁾。プロテオグリカンは、グリコサミノグリカン糖鎖がコアタンパクに結合した糖タンパクであり、グリコサミノグリカンの性質によって、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン、ヘパラン硫酸プロテオグリカン、セラタン硫酸プロテオグリカンなどに分類される。コアタンパクの構造によって、分泌され細胞外マトリックスを形成する分子や細胞表面に発現し膜タンパクを形成する分子もある。コンドロイチン硫酸を認識する抗体で発生段階の網膜の免疫染色をすると、網膜の発生が進むにつれて、視神経乳頭を中心にして同心円状に中心から周辺網膜へとコンドロイチン硫酸の発現が消失していく現象がみられる³⁾。コンドロイチン硫酸の発現する領域と消失した領域との境目に分布する網膜神経節細胞の軸索がコンドロイチン硫酸の消失した領域の方向、つまり、軸索がコンドロイチン硫酸に

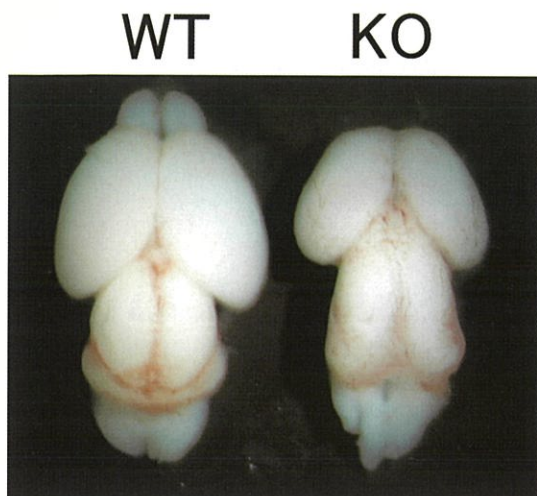


図1 中枢神経選択的 *Ext1* コンディショナルノックアウトマウスの脳奇形。

嗅球の欠損、大脳皮質矮小化、小脳の低形成がみられた。この脳奇形は、*Fgf8* 変異マウスの表現型と酷似していた。WT, 野生型; KO, *Ext1* コンディショナルノックアウトマウス (文献 18 より引用改変許可)

反発するかのように、視神経乳頭の方へ向かって伸長していくという。また、コンドロイチン硫酸を分解する酵素であるコンドロイチナーゼの存在下で、ニワトリの神経網膜を培養すると、網膜神経節細胞の網膜内での軸索投射が乱れることが明らかにされている²⁾。

私が、最初に取り組んだ研究として、網膜が脳と同様に中枢神経であることから、中枢神経組織に選択的に発現するプロテオグリカンの発現を、発生段階の神経網膜で明らかにした。ニューロカン⁴⁾、ホスファカン⁵⁾、ニューログリカン C⁶⁾、シンデカン-3⁷⁾が網膜の発生段階で、網膜神経節細胞の存在する網膜層や視神経に豊富に発現し、その後、網膜が成熟すると発現が減弱している現象を報告した。また、ニューロカンやホスファカンのような分泌タンパクのコンドロイチン硫酸を単離培養された網膜神経節細胞に加えると、神経突起の伸長が著しく抑制されることがわかった⁸⁾。これらの研究結果は、プロテオグリカンは、発生段階で発現が一過性に上昇し、網膜神経節細胞の神経回路形成に貢献している可能性を示唆している。これ

まで、網膜に発現するプロテオグリカンは、神経網膜の最下層に存在する視細胞の周辺に発現し、視細胞の機能維持に関連すると考えられていたため⁹⁾、Brittis らや我々の研究データは、非常に意外な結果であったといえる。

Ext1 コンディショナルノックアウトマウスの表現型

90 年代後半にかけて、様々なプロテオグリカンのノックアウトマウスが作成され、その解析がおこなわれたが、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン、ヘパラン硫酸プロテオグリカンのノックアウトマウスで視神経の軸索投射の異常は報告されていない¹⁰⁾。一方、Brittis らのコンドロイチナーゼによる軸索投射異常と同様に、ヘパリチナーゼによるヘパラン硫酸の分解でも、ゴキブリの肢発生でのパイオニアクソンの投射異常¹¹⁾や両生類の視神経の脳への投射が障害される現象¹²⁾が報告された。これらの研究結果とノックアウトマウスでの表現型の乏しさから推測されることとして、中枢神経組織には、様々なプロテオグリカンがオーバーラップして発現しているために、ひとつのプロテオグリカンをノックアウトしても、他の種類のプロテオグリカンが代償し、表現型が出ていない可能性が考えられた。また、プロテオグリカンが軸索投射に与える重要な役割は、コアタンパクではなく、共通の分子構造であるグリコサミノグリカン糖鎖が担っているという可能性が考えられた。21 世紀に入り、グリコサミノグリカンの合成に関わる酵素の遺伝子が次々と明らかになってきた。そのうち、*EXT1* と呼ばれる遺伝子は、もともと、ヒトの遺伝性多発性外骨腫という四肢の長い骨に骨腫瘍が頻繁に発生する常染色体優性遺伝の疾患の原因遺伝子として同定されたが、その後、ヘパラン硫酸の合成酵素であることがあきらかになった¹³⁾¹⁴⁾。我々の研究グループで、この酵素の遺伝子を組織選択的に欠損させるコンディショナルノックアウトマウスの作成に取りかかった。その後、別のグループから、*Ext1* のノックアウトマウスは、胎生期の 7.5 日目で致死である事が報告さ

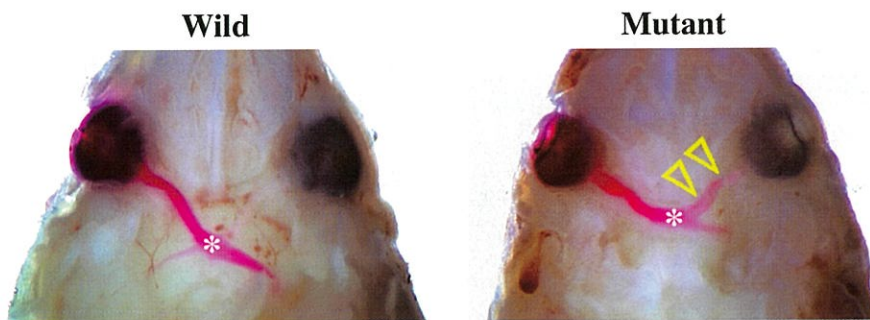


図2 中枢神経選択的 *Ext1* コンディショナルノックアウトマウスの視交叉異常。
野生型では、視神経は、視交叉（*）を通過後、脳へ投射するが、変異マウスの視神経の大部分は、視交叉を通過後、傍眼の視神経に沿って逆行性の投射を示した（開矢頭）。（文献 18 より引用改変許可）

れ¹⁵⁾、*Ext1* はヘパラン硫酸の合成に極めて重要な酵素であることが明らかになった。*Ext1* は、ゴルジ体で *Ext2* と二量体を形成して、グルクロン酸と N-アセチルグルコサミンを交互に結合させて、ヘパラン硫酸の糖鎖を伸長させる酵素であり、*Ext1* もしくは *Ext2* どちらが欠損してもヘパラン硫酸が全く合成されないことが証明されている¹⁶⁾¹⁷⁾。

Nestin-プロモーターで誘導させる Cre トランスジェニックマウスを用いて胎生期のマウスの中枢神経組織で Cre 酵素を発現させ、我々の作成した *Ext1* コンディショナルノックアウトマウスの胎生期中枢神経組織選択的に *Ext1* を欠損させたマウスを解析した。マウスの外観には明らかな異常はなかったが、すべてのマウスは生後すぐに死亡した。マウスの脳組織は、嗅球の欠損、大脳皮質の矮小化、小脳の低形成というこれまでのプロテオグリカンのノックアウトマウスではみられなかった著しい脳形態異常を認めた¹⁸⁾。これらの脳形態異常は、fibroblast growth factor (FGF)-8 の変異マウスの表現型と酷似していた¹⁹⁾。FGF はヘパラン硫酸に結合する代表的な成長因子であり、大脳皮質細胞は FGF に依存して分裂増殖する。一方、*Ext1* コンディショナルノックアウトマウスの大脳皮質細胞を培養し、FGF を添加しても増殖反応はみられなかった。この実験結果は、神経細胞表面に発現するヘパラン硫酸が欠損してい

ると、大脳皮質細胞は FGF に反応しなくなることの意味しており、FGF 受容体と FGF との結合に対して co-receptor としての役割をヘパラン硫酸プロテオグリカンが担っていると考えられた。また、小脳のパターン形成には、FGF-8 と Wnt-1 を介したシグナル経路が重要であるが、これらの分子は、ヘパラン硫酸に結合することが知られており、*Ext1* コンディショナルノックアウトマウスでは、これらの下流シグナルが障害されていた¹⁸⁾。

Ext1 コンディショナルノックアウトマウスの軸索ガイダンスエラー

さらに、このマウスの脳組織を観察したところ、脳梁や前交連、海馬交連といった大脳の正中線を越えて投射する軸索がことごとく障害されていた¹⁸⁾。*Ext1* コンディショナルノックアウトマウスの脳には形態異常も伴っていたため、軸索ガイダンス自体が原因で脳梁が形成されなかったのか、脳の形態異常による 2 次的な変化をみているものなのかを判別することは困難であった。そこで、視神経の軸索投射に焦点を絞り解析をおこなった。*Ext1* コンディショナルノックアウトマウスの視神経は一見すると野生型と差がなかったが、視神経乳頭に色素をおき、軸索を染め、その投射をたどってみたところ、正中線（視交叉）を越えたあと、対側の外側膝状核へ投射せずに、ほとんど

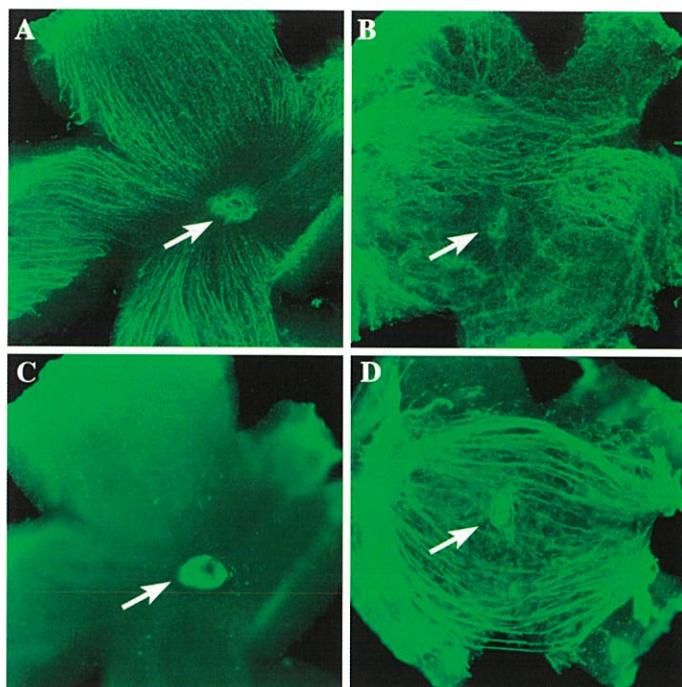


図3 発生網膜選択的 *Ext1* コンディショナルノックアウトマウスの網膜神経節細胞の軸索投射異常。

網膜の展開標本を作成し、硝子体側 (A, B) と網膜色素上皮側 (C, D) から見た抗 TuJ1 抗体での免疫染色の結果。網膜神経節細胞の軸索が染色されている。野生型 (A, C) では、硝子体側の網膜に軸索が放射状に染色され、視神経乳頭を形成している。Ext1 コンディショナルノックアウトマウス (B, D) では、無秩序に軸索が投射し、網膜色素上皮側の網膜にも迷入している。矢印は視神経乳頭。(文献 27 より引用改変許可)

の軸索が、反対側の眼から投射してきた視神経に沿って、逆行性に誤った軸索投射を示しているという極めて特徴的なガイダンスエラーを呈していた¹⁸⁾。この特徴的な軸索投射異常は、視交叉周辺に発現するガイダンス分子である Slit をコードする遺伝子のノックアウトマウスでもみられる表現型である²⁰⁾。Slit は、神経に発現する Robo とよばれる受容体と結合し、軸索伸長を抑制する反発因子である。また、ヘパラン硫酸と結合する性質があり、ヘパラン硫酸があると Slit と Robo との結合が3倍増強する。神経細胞表面のヘパラン硫酸を酵素で分解すると、Slit による軸索反発作用が消失することが報告されている²¹⁾。Slit 欠損マウスと *Ext1* 欠損マウスを用いた実験で、ヘパラン硫酸の欠損が Slit による視神経ガイダンスを障害させる

ことを我々は明らかにした¹⁸⁾。その後、Slit-Robo シグナリングによる軸索ガイダンスにヘパラン硫酸が必要であることが他の生物種の神経組織の研究で複数の研究者から報告されている^{22)~24)}。

さまざまなガイダンス分子の作用を制御するヘパラン硫酸プロテオグリカン

また、我々が取り組んできた一連の研究によって、ヘパラン硫酸に対して親和性のあるさまざまなガイダンス分子による軸索誘導が軸索に発現するヘパラン硫酸プロテオグリカンによって制御されていることがあきらかになった。セマフォリン 5A は、limbic forebrain と中脳とをつなぐ線維路に存在する神経軸索の投射を誘導するが、このガ

イダンス分子は、コンドロイチン硫酸にもヘパラン硫酸にも結合し、ヘパラン硫酸と結合したときは軸索が誘引されるが、コンドロイチン硫酸と結合すると軸索が反発するという作用があることがわかった²⁵⁾。Netrin-1 は、腹側の交連線維の形成に必要であるが、この神経細胞のヘパラン硫酸が欠損すると、Netrin-1 依存性の軸索伸長が消失することが示された²⁶⁾。

網膜神経節細胞がその軸索を視神経乳頭へ投射する時期は、胎生期の 11 日ごろであり、*Nestin* プロモーターで *Ext1* を欠損させるコンディショナルノックアウトマウスでは、*Ext1* の欠損時期が遅すぎて、視神経乳頭が形成される時期での評価が不可能であった。最近、*Ext1* を網膜神経節細胞が軸索を伸長し始める時期に欠損させたマウスを作成したところ、軸索投射が大きく乱れ、視神経乳頭の低形成が生じた。この軸索投射には、Netrin-1 と Slit との双方のガイダンス分子によるシグナルが、網膜神経節細胞に発現するヘパラン硫酸の欠損で障害されるためであることを我々のグループが明らかにした²⁷⁾。

おわりに

以上のように、軸索ガイダンス分子が神経軸索に発現する受容体に対して結合し、その作用を発揮するために、軸索表面に発現するヘパラン硫酸プロテオグリカンが co-receptor としてそのシグナリングを増強する役割があることがあきらかになった。最近の我々の研究では、神経細胞にかぎらず、細胞の分裂、分化を促すモルフォゲンや成長因子の作用にも膜表面のヘパラン硫酸プロテオグリカンが重要であることを前眼部の発生の研究であきらかにしている²⁸⁾。

私は、緑内障の診療を通じて視神経の発生に興味を持ち、軸索ガイダンスにおけるヘパラン硫酸プロテオグリカンの役割を明らかにしてきた。今後、これらの知見が、神経軸索の再生に役立てられれば幸いである。

謝 辞

本稿で紹介した研究において、ご指導いただいた愛知医科大学の大平敦彦先生、Sanford-Burnham Medical Research Institute の山口祐先生、熊本大学の谷原秀信先生に感謝いたします。本研究に共同研究、研究協力をしていただいた先生方にこの場をお借りして御礼申し上げます。

引用文献

- 1) Inatani M. Molecular mechanisms of optic axon guidance. *Naturwissenschaften*, 92, 549-561 (2005).
- 2) Brittis PA, Canning DR, Silver J. Chondroitin sulfate as a regulator of neuronal patterning in the retina. *Science*, 255, 733-736 (1992).
- 3) Brittis PA, Silver J. Multiple factors govern intraretinal axon guidance: a time-lapse study. *Mol Cell Neurosci*, 6, 413-432 (1995).
- 4) Inatani M, Tanihara H, Oohira A, Honjo M, Honda Y. Identification of a nervous tissue-specific chondroitin sulfate proteoglycan, neurocan, in developing rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40, 2350-2359 (1999).
- 5) Inatani M, Tanihara H, Oohira A, Honjo M, Kido N, Honda Y. Spatiotemporal expression patterns of 6B4 proteoglycan/phosphacan in the developing rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41, 1990-1997 (2000).
- 6) Inatani M, Tanihara H, Oohira A, Otori Y, Nishida A, Honjo M, Kido N, Honda Y. Neuroglycan C, a neural tissue-specific transmembrane chondroitin sulfate proteoglycan, in retinal neural network formation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41, 4338-4346 (2000).
- 7) Inatani M, Honjo M, Oohira A, Kido N, Otori Y, Tano Y, Honda Y, Tanihara H. Spatiotemporal expression patterns of N-syndecan, a transmembrane heparan sulfate proteoglycan, in developing retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43, 1616-1621 (2002).

- 8) Inatani M, Honjo M, Otori Y, Oohira A, Kido N, Tano Y, Honda Y, Tanihara H. Inhibitory effects of neurocan and phosphacan on neurite outgrowth from retinal ganglion cells in culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 42, 1930-1938 (2001).
- 9) Hollyfield JG. Hyaluronan and the functional organization of the interphotoreceptor matrix. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40, 2767-2769 (1999).
- 10) Forsberg E, Kjellen L. Heparan sulfate: lessons from knockout mice. *J Clin Invest*, 108, 175-180 (2001).
- 11) Wang L, Denburg JL. A role for proteoglycans in the guidance of a subset of pioneer axons in cultured embryos of the cockroach. *Neuron*, 8, 701-714 (1992).
- 12) Irie A, Yates EA, Turnbull JE, Holt CE. Specific heparan sulfate structures involved in retinal axon targeting. *Development*, 129, 61-70 (2002).
- 13) McCormick C, Leduc Y, Martindale D, Mattison K, Esford LE, Dyer AP, Tufaro F. The putative tumour suppressor EXT1 alters the expression of cell-surface heparan sulfate. *Nat Genet*, 19, 158-161 (1998).
- 14) Lind T, Tufaro F, McCormick C, Lindahl U, Lidholt K. The putative tumor suppressors EXT1 and EXT2 are glycosyltransferases required for the biosynthesis of heparan sulfate. *J Biol Chem*, 273, 26265-26268 (1998).
- 15) Lin X, Wei G, Shi Z, Dryer L, Esko JD, Wells DE, Matzuk MM. Disruption of gastrulation and heparan sulfate biosynthesis in EXT1-deficient mice. *Dev Biol*, 224, 299-311 (2000).
- 16) Senay C, Lind T, Muguruma K, Tone Y, Kitagawa H, Sugahara K, Lidholt K, Lindahl U, Kusche-Gullberg M. The EXT1/EXT2 tumor suppressors: catalytic activities and role in heparan sulfate biosynthesis. *EMBO Rep*, 1, 282-286 (2000).
- 17) Duncan G, McCormick C, Tufaro F. The link between heparan sulfate and hereditary bone disease: finding a function for the EXT family of putative tumor suppressor proteins. *J Clin Invest*, 108, 511-516 (2001).
- 18) Inatani M, Irie F, Plump AS, Tessier-Lavigne M, Yamaguchi Y. Mammalian brain morphogenesis and midline axon guidance require heparan sulfate. *Science*, 302, 1044-1046 (2003).
- 19) Meyers EN, Lewandoski M, Martin GR. An Fgf8 mutant allelic series generated by Cre- and Flp-mediated recombination. *Nat Genet*, 18, 136-141 (1998).
- 20) Plump AS, Erskine L, Sabatier C, Brose K, Epstein CJ, Goodman CS, Mason CA, Tessier-Lavigne M. Slit1 and Slit2 cooperate to prevent premature midline crossing of retinal axons in the mouse visual system. *Neuron*, 33, 219-232 (2002).
- 21) Hu H. Cell-surface heparan sulfate is involved in the repulsive guidance activities of Slit2 protein. *Nat Neurosci*, 4, 695-701 (2001).
- 22) Johnson KG, Ghose A, Epstein E, Lincecum J, O'Connor MB, Van Vactor D. Axonal heparan sulfate proteoglycans regulate the distribution and efficiency of the repellent slit during midline axon guidance. *Curr Biol*, 14, 499-504 (2004).
- 23) Steigemann P, Molitor A, Fellert S, Jäckle H, Vorbrüggen G. Heparan sulfate proteoglycan syndecan promotes axonal and myotube guidance by slit/robo signaling. *Curr Biol*, 14, 225-230 (2004).
- 24) Lee JS, von der Hardt S, Rusch MA, Stringer SE, Stickney HL, Talbot WS, Geisler R, Nüsslein-Volhard C, Selleck SB, Chien CB, Roehl H. Axon sorting in the optic tract requires HSPG synthesis by ext2 (dackel) and extl3 (boxer). *Neuron*, 44, 947-960 (2004).
- 25) Kantor DB, Chivatakarn O, Peer KL, Oster SF, Inatani M, Hansen MJ, Flanagan JG, Yamaguchi Y, Sretavan DW, Giger RJ, Kolodkin AL. Semaphorin 5A is a bifunctional axon guidance cue regulated by heparan and chondroitin sulfate proteoglycans. *Neuron*, 44, 961-975 (2004).
- 26) Matsumoto Y, Irie F, Inatani M, Tessier-Lavigne M, Yamaguchi Y. Netrin-1/DCC signaling in com-

- missural axon guidance requires cell autonomous expression of heparan sulfate. *J Neurosci*, 27, 4342-4350 (2007).
- 27) Ogata-Iwao M, Inatani M, Iwao K, Takihara Y, Nakaishi-Fukuchi Y, Irie F, Sato S, Furukawa T, Yamaguchi Y, Tanihara H. Heparan sulfate regulates intraretinal axon pathfinding by retinal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52, 6671-6679 (2011).
- 28) Iwao K, Inatani M, Matsumoto Y, Ogata-Iwao M, Takihara Y, Irie F, Yamaguchi Y, Okinami S, Tanihara H. Heparan sulfate deficiency leads to Peters anomaly in mice by disturbing neural crest TGF- β_2 signaling. *J Clin Invest*, 119, 1997-2008 (2009).

研究室紹介

新潟大学 大学院医歯学総合研究科 神経生物・解剖学分野

竹林 浩秀

新潟大学は、新潟市に位置する伝統ある大学で、平成 22 年に医学部創設 100 周年を迎えました。私は、縁あって平成 23 年 10 月に新潟大学に着任しました。熊本大学からの異動でしたので、ある先生からは「火の国から雪国への異動ですね」と言われました。新任教授が着任してまだ 4 カ月目の新しい研究室ですが、研究室紹介をさせていただきます。

新潟市は上越新幹線で東京から 2 時間、新潟空港もあり、交通の便の比較的良好なところ。新潟は豪雪地帯というイメージがありますが、新潟市は日本海に面している平野で、雪は積もってもすぐに溶けることが多いです。食べ物も日本酒も大変おいしく、住みやすい街と感じています。2003 年 9 月の神経化学学会大会は新潟市の朱鷺メッセで開催されましたので、訪れたことのある先生方も多いと思います。私たちの教室は、医学部の神経解剖学・発生学を担当しています。初代教授は、新潟医科大学時代の平澤興先生で、後に京都大学総長も務められました。平澤先生は、私が大学時代に所属していたボート部の先輩でもありますので、不思議なご縁を感じております。現在、教員 3 名(教授、准教授、助教)、大学院生 1 名、研究補助員 1 名で、研究室をセットアップしつつ研究を進めております。本年 4 月からは助教と研究補助員が増える予定です。研究を進展させながら、次世代の研究者が育つ環境を作っていくために、まさに教室員一丸となって日々頑張っています。以下に現在の研究テーマを紹介いたします。

・神経幹細胞から特異的ニューロン・グリア細胞が生み出されるメカニズムの解析

bHLH 型転写因子の Olig 転写因子を切り口に、鍋島陽一先生の研究室のポストドクの頃から行っている研究テーマです。生理学研究所の池中一裕先生、京都府立医科大学の小野勝彦先生とも密接な共同研究を行っています。これらの研究から派生して、最近、運動失調症状を示す遺伝子改変マウスを作製し、その病態解析を堀江正男助教と共に進めております。熊本大学で研究指導していた生理学研究所の総研大 大学院生・白井紀好君が Olig2 転写因子に関するテーマによりこの 3 月に学位取得予定です。

・脳の左右差の形成機構とその生理的役割についての解析

脳の機能的左右差(ラテラリティー)は、古くから知られていますが、その形成機構についてはほとんど分かっておりません。JST さきがけ「脳神経回路の形成・動作と制御」のサポートを受けながら、バン格拉ディシュからの国費留学生オシム ベバリ君も参画して研究を進めています。

・大脳皮質発達のメカニズム

熊本大学の渡辺啓介博士とともに研究を行っているテーマです。シングルセル・マイクロアレイ法(玉巻伸章先生らが開発)などのスクリーニングにより同定した大脳皮質の興奮性神経細胞特異的に発現している新規膜分子群の神経発達・神経機能発現における役割を解析しています。新潟大学・脳研の崎村建司先生と共同研究を開始しており、今後の大きな発展が見込まれます。

・視覚・聴覚を伝える神経回路の解析

視覚系と聴覚系について、目黒玲子准教授、堀江正男助教がトレーサー実験、電子顕微鏡観察など神経解剖学的手法を駆使して研究を行っており

ます。脳研の渋木克栄先生のグループとの共同研究を行いながら生理学と神経解剖学を融合させたユニークで面白い仕事に発展しており今後の展開が楽しみです。

・成体脳における神経新生のメカニズム

特に、成体脳において神経新生を促す微小環境について着目して研究を進めています。

神経系がどのようにできて、どのように働くか、ということを知る為に、発生期の神経のみならず、正常脳と異常脳（病態）とを対比して理解を深めるとともに、病態の治療法開発まで視野にいられて研究を進めています。基本は、「おもしろい」、「わかった」と思える研究を目指しています。そのために、分子・細胞・組織レベルの解析から遺伝子改変マウスを作製し個体レベルの解析まで、さまざまな研究手法を用いて、また、新規手法を導入・

開発しながら研究を進めています。国内・国外を問わず、共同研究も活発に行っています。大学院生を指導する際には、実験を計画・遂行し、論文をまとめる、という研究者としての一連のサイクルを自力でできるようにすること、そして、国際学会で発表することを目標にしています。現在、新潟大学大学院では、大学院教育を充実するためのカリキュラム改訂を行っています。魅力的な大学院コースを作り、若い人が集まって、育つ場を提供したいと考えております。私たちの研究室では、大学院生・ポスドクを随時募集していますので、興味をもたれた方は気軽にお問い合わせください。(takebaya@med.niigata-u.ac.jp) 情熱ある若手の研究室参加を期待しています。

これまで以上に研究・教育に精進していく所存ですので、今後ともご指導・ご鞭撻を宜しく願ひ申し上げます。



大学院生・オシム君の歓迎会



医学研究実習生（新潟大学医学部学生）を迎えて

研究室紹介

大阪大学 大学院薬学研究科 神経薬理学分野

橋本 均

私は、昨年度定年退職になりました馬場 明道先生（現・大阪大学名誉教授、兵庫医療大学副学長）の後任として、神経薬理学分野を担当させていただいております。この度は、研究室紹介に寄稿する機会を与えていただきましたので、教室の歴史や現況、今後の展望について、簡単にご紹介させていただきます。

神経薬理学分野は、約 60 年前に薬物学講座としてスタートし、薬理学講座を経て現在に至っております。学部としましては、昭和 30 年に、旧帝大最初の薬学部として医学部より分離独立しております。この間、羽野 寿先生、岩田 平太郎先生、馬場 明道先生が主宰して来られました。また、私たちの教室からは、神経化学会において活躍中の先輩が多数出ております。

薬理学教室の教育に関する基本姿勢は、くすりが生体に作用するという基本コンセプトに基づくメカニズムを、神経薬理学研究を通して学ばせるもので、私はこのような教育を通じて将来活躍する人材を育てていかなければならないものと責任と使命を感じております。これまでの研究テーマは広範に及びますが、どの時期にも、とくに神経薬理学からなる薬理学研究が含まれています。現在のメインテーマは、馬場先生のもとで進めてきました、神経・精神疾患に関する創薬を目指した治療標的分子の探索と機能解析です。その中から、以下に、神経ペプチド PACAP が精神や神経の機能調節と疾患に関与することを明らかにした研究を中心に紹介させていただきます。

PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating

polypeptide) は、1989 年に下垂体のアデニル酸シクラーゼを活性化する作用を指標に、ヒツジ視床下部から単離された神経ペプチドであり、神経伝達物質・調節因子としての働きや、神経栄養因子様の作用など、多機能を持つことが大きな特徴です。私たちは、大阪バイオサイエンス研究所分子生物学部門の長田 重一博士（現、京都大学医化学・教授）のご指導の下に 1993 年に PACAP に選択的な受容体 PAC1 をクローニングする機会に恵まれ、組織分布の解析によって、とくに脳に多く発現していることが分かったことから、その働きに興味を持ちました。ちょうどその頃、利根川 進博士らによって、CaMKII のノックアウトマウスが作製され、単一遺伝子の機能欠損によって、情動や認知に関わる行動異常をマウスで解析した研究が発表されました。そこで私たちも、PAC1 受容体と PACAP (リガンド) のノックアウトマウスの作製を行って解析することにいたしました。その結果、PACAP 欠損マウスは、新規環境での多動と衝動的なジャンピング、情動の異常等を示し、PACAP が精神行動の調節に関わる脳内の分子であるという予測外の発見につながりました。その他にも、痩せ、海馬における神経可塑性（長期増強の持続相）の障害、ストレス応答の異常などが認められ、興味深いことに、精神運動興奮、感情障害、認知障害に分類されるヒト精神疾患に類似する異常が、非定型抗精神病薬によってほとんど完全に回復すること、このとき定型抗精神病薬は精神運動興奮のみを、またセロトニン 2 受容体遮断薬はそれ以外の異常を、それぞれ回復させることが明らかになりました。以上より、PACAP 欠損マウスは、精神疾患の病態モデルになること

が示されたと考えています。

ここで起こる疑問は、PACAP の機能変化が、どのようにして行動等の異常に結びつくのか、またそれはヒトの疾患にも関わるのかという点でした。まず、後者については、ヒト PACAP および PACAP 受容体遺伝子の SNP を用いた統合失調症との関連解析が、共同研究者の橋本 亮太博士（国立精神・神経センター、現 大阪大学）らによって実施され、統合失調症と有意に関連する結果が示されました。さらに、PACAP 遺伝子の SNP が、統合失調症患者の海馬容積の減少と視覚に関する記憶の低下とも関連することが示唆されています。また最近、他のグループから PACAP-PAC1 受容体シグナル系が心的外傷後ストレス障害（PTSD）と関連することや、PACAP とその関連ペプチド VIP の共通の受容体 VPAC2 の遺伝子コピー数変異が統合失調症と関連することも報告されています。

一方、PACAP 欠損などに伴う機能変化が、どのようにして行動等の異常に結びつくのかについては、神経伝達物質として働く PACAP は、それ独自の生合成や神経活動依存的な分泌の調節を受けて神経投射している一方で、たとえば NMDA グルタミン酸受容体シグナルを促進的に調節する働きもあり、これらの機能変化が精神行動等の異常を起こすのではないかと考えられます。興味深いことに、共同研究者の遠山 正彌教授（大阪大学医学系研究科解剖学講座）らは、PACAP が統合失調症発症の脆弱性因子 DISC1（disrupted-in-schizophrenia 1）の機能に影響を与える可能性や、微小管を不安定化する働きや恐怖・不安の制御に関与することが知られる stathmin1 という分子の発現レベルを変化させることなどを明らかにされています。以上のように、PACAP シグナル系は、精神疾患に関する創薬標的となる可能性があることから、今後さらに疾患における役割を検討する必要があると考えています。

一方、私たちの研究室では、プロスタグランジン D₂ シグナルの新しい中枢機能や、ミトコンドリアの膜融合を阻害する蛋白質の同定、糖尿病などの代謝性疾患にも関わる組織モデリングを調節する新たな機能分子などを見出してきており、現在これらについて、なるべく早期に論文発表ができるよう鋭意研究を進めております。

また私たちの研究室では昨年2月より、最先端・次世代研究開発支援プログラム「精神疾患の成因に関わる遺伝子×環境相互作用ダイナミクスの解析系の構築」と題する研究を開始いたしました。この研究では、精神疾患の発症メカニズムと考えられる遺伝因子と環境因子の相互作用に結びつく、脳内の非コード RNA 等の発現変化を詳しく解析することを目指しております。このような研究は、ただちにヒトで実施することが困難と考えられるため、精神疾患の病態モデル動物を用い、miRNA を含む非コード RNA の発現変化やエピジェネティックな遺伝子機能変化を検出することを試んでいます。

以上に述べました多くの研究に取り組んでいる、現在のラボメンバーをご紹介します。スタッフは私以外に、新谷 紀人准教授と、連合小児発達学研究科附属子どものこころの発達研究センターに所属の早田 敦子助教が、研究教育にあたっています。大学院生と学部生は、併せて24名が日夜研究に励んでおります。また、今年度より大阪大学に未来戦略機構という部局横断的な組織が立ち上がることになりました。当研究室も、この機構と密接に連携して研究と教育を進める予定です。私たちの研究にご興味がありましたら、是非ご連絡いただけましたら幸いです。

今後も精進して、神経薬理学の研究に励む所存です。併せまして、神経化学会の発展に、微力ながら尽力したいと思っておりますので、何とぞ一層のご指導・ご鞭撻のほど、よろしくお願い申し上げます。



研究室旅行（和歌山県・アドベンチャーワールド）にて

23rd Biennial Meeting of ISN-ESN 2011 参加レポート

大阪大学医学系研究科 分子精神神経学（大日本住友製薬）寄附講座 服部 剛志

私は、幸いにも travel award を受賞し、2011 年 8 月 28 日～9 月 1 日にギリシャ・アテネで開催された 23rd Biennial Meeting of ISN-ESN 2011 に参加することができましたので、ここに学会レポートとして報告させていただきます。

私は、大阪大学神経機能形態学教室の遠山正彌教授や奈良県立医科大学解剖学講座の和中明生教授より travel award のお話を頂き、応募しました。昨年よりギリシャの経済危機のニュースを頻繁に目にするようになりました、丁度、学会の数か月前よりそういうニュースが増えてきていたので、治安や学会開催への影響などの面で不安があったのですが、学会は予定通り行われるということでしたので、ギリシャへと旅立ちました。アテネへの到着は夜中でしたが、最近までデモが行われていたのが嘘のようにシンタグマ広場はいたって平和な光景で、人々は楽しそうに集い、食事や会話を楽しんでいる様子でした。学会は Megaron Athens International Conference Center で行われました、新しく近代的な建物で各会場は広く座席にも余裕がありました、また、休憩できるスペースも広く非常に快適に過ごすことができ、講演にも集中できる環境でした。学会初日はシンポジウムと reception party でした。私は、研究室より一人で学会に参加したので、reception party に不安があったのですが、party ではピアノの演奏やギリシャの伝統舞踊、また、ギリシャ料理やワインのおかげで、とても楽しいリラックスした雰囲気でしたので、国内外の多くの研究者の方々と和気あいあいと交流・情報交換をすることができました。翌日からの学会では、私が携わっている分野や興味を持っている分野である、精神疾患、大脳皮質発生、オリゴデンドロサイトの発生を中心にシンポジウムを聞いてまわりました。海外での学会の参加は 2 回目であり、まだまだ、英語に対して不慣れであるため、最初は発表内容を理解するのに苦労しましたが、日を追うごとに耳が慣れてくると、徐々にわかるようになってきました。各分野の著名な研究者の方々の発表があり、最新の研究内容に触れられたのは大きな収穫でした。

ポスター発表では、シンポジウムと違い学生をはじめとする若手研究者が多く、活気あふれるセッションとなっていました。私も、あらかじめ見たかった発表だけでなく、全く触れたことのない未知の分野の発表も聞きに行き、めったにない海外での国際交流を楽しみました。発表者は若手研究者が多かったので、私のような英語が苦手な者が説明を求めても、ほぼすべての発表者が生きいきと嬉しそうに説明をしてくれました。やはり、国内外関係なく、学会では積極的に話を聞き、意見交換をすることが重要であると感じました。また、行ったことのないような遠い海外の国でも、私と同じような分野の研究であったり、同じような手法を使った研究を行っている人がたくさんいることを実感し、そういう研究者たちと直接交流できる唯一の場が国際学会であるのだなとも感じました。最終日の farewell party では、エーゲ海に面するレストランで行われました。開放的な雰囲気の中、最後のギリシャ料理やお酒を学会で知り合った方々と楽しみました。こころなしか、皆さんの笑顔が学会初日の何倍にもなっているように感じました。恐らくアテネの輝く太陽、からっとした空気、おいしい料理によるデトックス作用だと思われます。

最後に、もし Travel award に応募していなければ、学会に参加していなかったかもしれないので、こういう制度は積極的に活用し、応募してみるべきだと思います。応募を進めていただいた先生方や神経化学学会に大変感謝しております。学会登録や Travel Award の手続などたくさんの先生方からご助力頂いたおかげで、非常に有意義な学会となりました。この場を借りて深く御礼申し上げます。

The 23rd Biennial Meeting of ISN-ESN-2011 に参加して

総合研究大学院大学 生命科学研究科 生理科学

自然科学研究機構 生理学研究所 分子神経生理部門 白井 紀好

2011年8月28日から9月1日までギリシャ・アテネにて開催された The 23rd Biennial Meeting of ISN-ESN-2011 に参加し、学会参加レポートを執筆する機会を頂きましたのでここに報告させていただきます。

ISN は今回大会が2回目の参加となり、前は2年前に韓国で開催された The 22nd Biennial Meeting of the ISN/APSJ Joint Meeting と The 9th ISN Advanced School of Neurochemistry に参加させて頂きました。ISN は神経化学分野の研究を国際レベル、かつコンパクトな会場で密に学ぶことができる大変有意義な学会の1つだと捉えております。大きな国際学会に比べ海外の著名な研究者との交流が容易な点は、私のような若い研究者にとっては大変有り難い環境であります。今回は参加しておりませんが、ISN Advanced School は大学院生からポストドクまでの若手研究者たちが、海外の著名な研究者たちと1週間程生活を共にし、朝から晩までみっちりセミナーを受けることができます(神経化学会主催の若手セミナー ISN 版)。第一線の研究者から幅広く神経化学を学べ、密なディスカッションや質疑応答が繰り返されます。海外に同世代の仲間を作ることもできますし、彼らとの共同生活、交流を通して普段経験できない貴重な時間を過ごすことができます。まだ参加されていない方にはオススメです。

今回の ISN では、大会3日目にポスター発表を行いました。ポスターには ISN Advanced School の友達や、研究内容の近い方からふらっとやってきた方まで様々で、色々な分野の研究者とディスカッションを含め有意義な時間を過ごすことができました。発表に関しては2年前に比べ、成長を感じることができましたが、海外の大学院生は英語を流暢に使って発表しており、英語の重要性、自身の英語力の不足を改めて痛感しました。

大会に関しては研究分野が同じことから2日目の Patrizia Casaccia 博士によるプレナリー・レクチャーが興味深かったです。グリア細胞の1つであるオリゴデンドロサイト、その identity の獲得と多発性硬化症への応用を視野に Casaccia 博士らが近年報告したエピジェネティクスによる調節を中心とした内容でした。オリゴデンドロサイトの発生研究は翻訳後修飾やエピジェネティクスによる調節が近年着目されているため、大変興味深く聴くことができました。さらに、2008年に下村脩博士と同時に GFP の研究でノーベル賞を受賞された Roger Y. Tsien 博士によるイメージングツール開発とその実用例、また、Thomas M. Jessell 博士によるレビューのような美しい発表、他にも Gord Fishell 博士など著名な研究者の発表を直に聴くことができ、研究内容はもちろんのこと、スライドの構成やプレゼンテーションの仕方に至るまで大変勉強になりました。また、今大会のプレナリー・レクチャーの1つ、御子柴克彦博士の発表が印象的な発表の1つとして挙げられます。ご自身の IP3R の研究を振り返って、研究の面白さ、重要性を堂々かつ迫力と熱意を持って伝える姿勢は大変勉強になりました。最終日の午後、前のセッションが長引いて1時間遅れでスタートしたにも関わらず会場では大勢の研究者が聴講していました。

今回 ISN が開催されたギリシャ・アテネはギリシャ神話で有名な神殿が市内に幾つもあり、学会会場



学会会場入口



パルテノン神殿



ギリシャ料理のスプラキ



ラボメンバーと(左から4番目が著者)

から地下鉄で僅か数分移動すれば訪問することができます。さすがに真夏のギリシャは気温と日射しがとても強く、まるで山登りのような思いと汗を流しながらパルテノン神殿を観光しました。アテネ中心街にも簡単にアクセスすることができ、学会後に市内観光や伝統的なギリシャ料理を存分に楽しむことができました。ギリシャ料理は日本人にとっても良く合う味付けで大変美味しく頂くことができました。中でも伝統的なスプラキと呼ばれる串焼き料理は、味はもちろんのことボリュームもあり、大会中何度もお世話になりました。大会最終日の夜は ISN の楽しみの 1 つでもあるフェアウェルディナーです。今大会は伝統的なギリシャ料理をコースで頂くことができ、大会参加者の多くが参加するアットホームな雰囲気の中で格別の夜を過ごすことができました。

学会開催期間は幸運にもデモなどが行われず、安全に過ごすことができましたが、帰国時に地下鉄がストライキを執行していた為に、空港まで急遽タクシーで向かうというハプニングにも見舞われました。長時間飛行機による移動、乗り継ぎは大変でしたが、神経化学とギリシャ文化を存分に満喫することができ、充実した学会参加となりました。

最後になりましたが、今大会参加に伴い幸運にも ISN よりトラベルアワードによるご支援を頂くことができました。トラベルアワードの応募に際し神経化学会の国際対応委員会の先生方、特に奈良県立医科大学の和中明生先生には大変お世話になりました。そして、今回貴重な機会を与えて下さった神経化学会の先生方にこの場を借りて厚く御礼申し上げます。

23rd Biennial Meeting of the International Society for Neurochemistry jointly with the European Society for Neurochemistry に参加して

九州大学大学院 薬学研究院 病態生理学分野 秋元 望

ギリシャ・アテネにて 2011 年 8 月 28 日から 9 月 1 日に 23rd Biennial Meeting of the International Society for Neurochemistry jointly with the European Society for Neurochemistry (以下 ISN-ESN) が開催され、その参加レポートを執筆する機会を頂きましたので、ここで報告いたします。

エーゲ海に面したギリシャ・アテネは、年間を通してとても温かく、私が渡航しました 8 月下旬は平均最高気温が 32℃ を超すとても暑い日が続く時期でした。空港から学会会場のあるアテネ市街地までは地下鉄が整備されており、公共の掲示物には常にギリシャ語だけでなく英語も併記され、とても国際的な都市だという印象を受けました。

学会が開催された Megaron と呼ばれる建物には 4 つの大きなホールがあり、とても明るく広々とした会場でした。今回の ISN-ESN では、ヨーロッパ圏、北米圏の国々だけでなく、南米やアジアからも多くの方が参加されていました。朝 8 時 45 分からのセッションも、席を探すことが大変なくらい、多くの方が公聴されており、研究者の方々の神経化学に対する情熱に感心するばかりでした。

さて、私自身は学会 2 日目のポスターセッションでの発表でした。久しぶりの国際学会での発表ということで、発表前までは、発表内容もさることながら、きちんと英語で発表できるのだろうかかと幾分不安でした。ポスター発表は、オーラル発表の合間に、Coffee Break and Poster という時間が設けられており、その時間にコーヒーを片手にポスターの前で、様々な先生方と discussion をするというスタイルでした。私の発表ポスターにも、多くの学生や先生方が見に来て下さいました。私の研究内容に対する疑問点、問題点も多く指摘していただき、大変有意義な時間を過ごすことができました。言葉の方も、身振り手振り、時には紙に絵を描いたりしながら、どうにか質問に答えることができましたと思います。また、私は他の先生方の発表にも積極的に足を向け、質問をするようにしていました。本学会ではパーキンソン病やアルツハイマー病といった神経変性疾患の病態解明や、神経伝達といった生理的現象の解明だけでなく、それらを解明するための新しい手技の開発といった内容も発表されており、様々な研究内容に触れることができました。また発表者の先生方も、英語の苦手な私にとっても丁寧に説明して下さいました。

私は 2010 年夏に神戸で行われた日本神経化学会主催の神経化学の若手研究者育成セミナーに参加したのですが、その時に知り合った学生さんや先生方に ISN-ESN の会場でお会いすることができました。また、本学会では学生・若手研究者の方がとても多く参加されているという印象を受けました。本学会でも、私はポスター前、もしくは休憩スペースで多くの方々と知り合いになることができました。そこで知り合った方々と、学会から配布されるお弁当と一緒に食べたり、夕食を食べに行ったりと、とても楽しい時間を過ごすことができました。研究内容のことだけでなく、留学経験の話や、臨床の現場での話など色々な話をうかがうことができました。帰国後もお互いに写真を送ったり、近況を報告したりと交流が続いています。



また、なかなか行く機会の少ないギリシャでの開催でしたので、空き時間を利用して観光も楽しむことができました。アテネ市内・郊外には多くの歴史的建造物があり、多くの古代遺跡を巡ることができました。意外にも、多くの遺跡が近接したところにあるため、歩いて回ることができました。しかし、アテネの8月下旬は日差しが強く、アクロポリスを散策中に熱中症にかかりそうになってしまいました。

学会参加を決める前から、ギリシャの経済不安について日本でも多くの報道がされていました。正直、行く直前は不安な気持ちでいっぱいでした。というのも、一人で渡航し、参加する予定だったからです。しかし、ホテルに到着するまでに道に迷った私に声をかけて下さったギリシャ人のおばさんや、大きな会場内を優しく案内してくれる学会スタッフのみなさん、食事を共にした先生方など多くの方に出会うことができ、本当に楽しくそして有意義な時間を過ごすことができました。帰国の日に、空港までの交通手段である地下鉄がストライキで使えなくなるというトラブルがあり、今まで日本で報道されていたギリシャの経済不安を一部垣間見た事もありましたが、本当に参加して良かったと思いました。

日本神経化学会の方から、アテネで行われる ISN-ESN が Travel Award を募集しているので出してみませんかというメールをきっかけに参加を決めた本学会。最後に、Travel Award の書類提出の際に、書類確認などにご尽力いただいた日本神経化学会の先生方に感謝申し上げます。

次期大会のご案内

第 11 回アジア太平洋神経化学学会大会 第 55 回日本神経化学学会大会

大会長 池中 一裕

(自然科学研究機構 生理学研究所 教授)

開催概要

会 期：2012 年 9 月 30 日（日）～10 月 2 日（火）

会 場：神戸国際会議場

〒650-0046 神戸市中央区港島中町 6-9-1

TEL：078-302-5200/FAX：078-302-6485

大会長：池中 一裕（自然科学研究機構 生理学研究所 教授）

〒444-8787

愛知県岡崎市明大寺字東山 5-1

自然科学研究機構 生理学研究所内

TEL：0564-59-5245

FAX：0564-59-5247

テーマ：Brain Chemistry：integrating the brain

演題募集：ポスター発表のみを募集します。ポスター発表の中から Young Investigator Colloquium で口頭発表して頂く演題と大学院生口演の演題を選択いたします。口演は一演題につき口演 15 分・討論 5 分ですが、大学院生口演は一演題につき口演 10 分・討論 10 分の予定です。また、ポスターは英語で作成していただき、ご説明・討論も原則として英語の予定です。

一般演題募集開始 3 月中旬

一般演題募集締切 5 月中旬

事前参加登録：事前参加登録開始 3 月中旬

事前参加登録終了 7 月 31 日

プレナリーレクチャー

Plenary Lecture

Ikenaka Kazuhiro (Japan)

Mu-Ming Poo (China)

Hee-Sup Shin (Korea)

シンポジウム

APSN Symposia : Titles and Speakers

Title : Autophagy and Proteasome Cross-talk in Neuropathophysiology

Organizers : Philip Beart (Australia) and Ciro Isidoro (Italy)

Speaker 1 : Noburo Mizushima (Japan)

Speaker 2 : Nancy Ip (Hong Kong)

Speaker 3 : Weidong Le (China & USA)

Speaker 4 : Ciro Isidoro (Italy)

Title : Dopaminergic Regulation on Drug Addiction and Neuropsychiatric disorders

Organizers : Ja-Hyun Baik (South Korea) and Joung-Hun Kim (South Korea)

Speaker 1 : Hiroyuki Nawa (Japan)

Speaker 2 : Joung-Hun Kim (South Korea)

Speaker 3 : Lin Lu (China)

Speaker 4 : Ja-Hyun Baik (South Korea)

Title : Intracellular Molecular Mechanisms Regulating Neurogenesis and Migration During Cerebral Cortical Development

Organizer : Itsuki Ajioka (Japan) and Takeshi Kawauchi (Japan)

Speaker 1 : Federico Calegari (Germany)

Speaker 2 : Orly Reiner (Israel)

Speaker 3 : Takeshi Kawauchi (Japan)

Speaker 4 : Itsuki Ajioka (Japan)

Title : Oxidative Stress and Antioxidants in Disease Models of the Brain

Organizer : Samuel H.H. Chan (Taiwan)

Speaker 1 : Alice Y.W. Chang (Taiwan)

Speaker 2 : Yoshitaka Hirooka (Japan)

Speaker 3 : Julie Y.H. Chan (Taiwan)

Speaker 4 : Peter T.-H. Wong (Singapore)

Title : Neurodegenerative Diseases : Molecular, Diagnostic and Therapeutic pathways

Organizer : Robert Cappai (Australia)

Speaker 1 : Juergen Goetz (Australia)

Speaker 2 : Nobuyuki Okamura (Japan)

Speaker 3 : Victor Villemagne (Australia)

Speaker 4 : Akihiko Takashima (Japan)

Title : Recent Progress in Nerve Degeneration Research and Its Therapeutic Application

Organizer : Toshiyuki Araki (Japan) and Hwan Tae Park (Korea)

Speaker 1 : Toshiyuki Araki (Japan)

Speaker 2 : Hwan Tae Park (Korea)

Speaker 3 : Shigeru Yanagi (Japan)

Speaker 4 : Benjamin Pang-hsien (Taiwan)

Title : Molecular Basis of Schizophrenia : From the Susceptibility Genes

Organizer : Kozo Kaibuchi (Japan) and Sang Ki Park (South Korea)

Speaker 1 : Kozo Kaibuchi (Japan)

Speaker 2 : Sang Ki Park (South Korea)

Speaker 3 : Nakao Iwata (Japan)

Speaker 4 : Koh-Ichi Nagata (Japan)

Title : The Neurochemistry of Stem Cell Patterning and Applications for Neural Repair

Organizer : Lachlan Thompson (Australia)

Speaker 1 : Yoshiki Sasai (Japan)

Speaker 2 : Mark Denham (Australia)

Speaker 3 : Clare Parish (Australia)

Speaker 4 : Jun Takahashi (Japan)

この他 4 シンポジウムの開催が決定されています。

日程概要：

Tentative schedule for 2012 APSN/JSN meeting

29-Sep					
12 : 00-16 : 00	JSN Council Meeting				
14 : 00-17 : 00	APSN Council Meeting				
17 : 00-19 : 00	Welcome Reception (APSN/JSN)				
after session – evening seminar (JSN local)					
30-Sep					
08 : 00-10 : 00	APSN 2014 Program Committee				
10 : 15-10 : 30	Opening Remarks			Poster I	
10 : 30-11 : 30	Joint Plenary Lecture (Dr Moo-Ming Poo, China)				
11 : 30-12 : 00	JSN Young Investigator Plenary Lecture				
12 : 00-13 : 00	Lunch				
13 : 00-15 : 00	Joint Symposium	Symposium 1	Symposium 2		
15 : 00-15 : 30	coffee break				
15 : 30-17 : 30	YIC 1	YIC 2	YIC 3		Student Oral 1
17 : 30-19 : 30	Poster Presentation 1				
	JSN Local Activities (main hall-for public outreach)				
after session – evening seminar (JSN local)					
01-Oct					
08 : 30-09 : 30	Plenary Lecture (Dr Ikenaka Kazuhiro, Japan)			Poster I	
09 : 30-10 : 00	coffee break				
10 : 00-12 : 00	Sym 3	Sym 4	Sym 5		Student Oral 2
12 : 00-13 : 00	Lunch			Poster II	
	JSN Junior Council Meeting				
	JSN Business Meeting				
13 : 00-15 : 00	Poster Presentation 2				
15 : 00-17 : 00	Sym 6	Sym 7	Sym 8	Student Oral 3	
17 : 00	Banquet (Cruise)				
02-Oct					
08 : 30-09 : 30	Plenary Lecture (Dr Hee-Sub Shin, Korea)			Poster II	
09 : 30-10 : 00	coffee break				
10 : 00-12 : 00	YIC 4	YIC 5	YIC 6		Student Oral 4
12 : 00-13 : 00	Lunch				
	APSN Business Meeting				
15 : 00-17 : 00	Sym 9	Sym 10	Sym 11		Sym 12

懇親会：10月1日（月）夜に神戸港のクルージングを行います。

若手育成セミナー：第51回富山大会から導入されました本企画を今年も実施します。詳細は後日ホームページ等でご連絡いたします。

日本神経化学会奨励賞候補者募集のお知らせ

日本神経化学会では神経化学分野で活躍する優秀な若手研究者を対象に、日本神経化学会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、2012年度の受賞者の発表と授賞式は第55回日本神経化学会大会（兵庫県神戸市）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。最優秀奨励賞受賞者には副賞が贈られ、第55回日本神経化学会大会の総会後に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年以上で、2012年4月1日現在満40歳未満の方。日本神経化学会の将来を担うと期待される若手研究者に授与されます。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は最優秀奨励賞を授与します。

(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。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＜研究題目（和英両方のタイトルをつけて下さい）＞＜背景・目的＞＜結果＞＜学術的意義・特色・独創的な点＞＜下記4）の主要論文におけるご自身の役割＞＜自己アピール＞に分けて、A4用紙3枚以内に記入して下さい。

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必ず記載して下さい。なお、他の受賞歴がある場合にはその詳細を記載して下さい。

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。申請者名は太字にするか、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。

(3) 選考方法

選考委員会による書類審査で、若干名の奨励賞受賞者を選出します。また、原則として特に優秀な若手研究者1名を最優秀奨励賞受賞者として選出します。

本年度選考委員は以下の通りです。

馬場 広子（委員長/東京薬科大学）

今泉 和則（広島大学大学院）

小泉 修一（山梨大学大学院）

加藤 忠史（理化学研究所）

塩坂 貞夫（奈良先端科学技術大学院大学）

森 則夫（浜松医科大学）

柳澤 勝彦（国立長寿医療研究センター研究所）

*「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) 応募締切

2012年5月31日（木）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

*内規が平成 23 年 3 月 19 日に改定されました。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 23 年 3 月 19 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を提出のこと。(3 編以内を 8 部づつ)
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、所属等に偏りが無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. その他の申し合わせ事項
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。

日本神経化学会 賛助会員

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
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
Meiji Seika ファルマ株式会社
レノバサイエンス株式会社

(50 音順)

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つては、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

今回は、昨年夏にアテネで開催された ISN/ESN 合同大会でトラベルアワードを受賞された若手の3名の研究者の方に、参加レポートをご執筆いただきました。ベテランの研究者に加えて、同年代の各国の若手と密に交流できた貴重な経験が、臨場感をもって紹介されていますので、是非ご一読下さい。恒例の「輝け次代の担い手たち」にも、新進気鋭の4名の方にすばらしい総説をご寄稿いただきました。お忙しい中ご執筆いただいた先生方に、心から感謝申し上げます。

本年の大会は、アジア太平洋神経化学会 (APSN) との合同大会として、また、日本生物学的精神医学会とも一部の日程をオーバーラップさせて連携する形で、神戸にて開催されます。海外からの参加者も多く、例年に増してつっこんだ議論ができる大会になりそうです。池中大会長肝いりの神戸港クルージング (懇親会) とともに、楽しみにしたいと思います。

(仲嶋 一範)

神経化学 51巻 第1号

平成24年3月31日発行

編集兼発行者 日本神経化学会

代表者 井上 和秀

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