

ISSN: 0037-3796



神経化学

Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry
Vol.53 (No.1), 2014

平成 26 年 3 月

目 次

日本神経化学会優秀賞（新設）・奨励賞候補者募集のお知らせ	1
理事会からのお知らせ	5
国際神経化学会及びアジア太平洋神経化学会入会について	
輝け次代の担い手たち	
「神経変性疾患とリソソームの機能 ～新規 RNA/DNA 分解システム RNautophagy/DNautophagy の発見まで～」	7
株田 智弘（独立行政法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第四部）	
「大脳皮質発生における膜貫通型蛋白質 FLRT2 の 反発性ガイダンス因子としての役割」	13
山岸 覚（浜松医科大学解剖学講座神経機能学分野）	
「ブレインマッピング—電子顕微鏡によるコネクティクス解析—」	23
芝田 晋介（慶應義塾大学医学部生理学教室、Harvard University, Faculty of Arts and Sciences, Molecular and Cellular Biology）	
研究室紹介	
滋賀医科大学医学部生理学講座統合臓器生理学部門	31
等 誠司	
東京慈恵会医科大学再生医学研究部	34
岡野ジェイムス洋尚	
学会参加レポート	
「北米神経科学会 Society for Neuroscience 2013 に参加して」	36
黒田 一樹（福井大学医学部医学科形態機能医科学講座 組織細胞形態学・神経科学領域）	
「International Society for Neurochemistry — American Society for Neurochemistry 24 th Biennial Joint Meeting および 2013 ISN Synapse Satellite Meeting に参加して」	39
小金澤紀子（群馬大学大学院医学系研究科高次機能統御系 脳神経発達統御学講座神経薬理学）	
次期大会のご案内	42
学会掲示板	44
学会会則等	46
賛助会員一覧	54
編集後記	58

日本神経化学会優秀賞（新設）・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、2014年度の受賞者の発表と授賞式は第57回日本神経化学会大会（奈良県奈良市）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57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、2014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。

(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。

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のこと。

(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。

加藤 忠史（委員長/理化学研究所）

今泉 和則（広島大学大学院）

小泉 修一（山梨大学大学院）

佐藤 真（大阪大学大学院）

新田 淳美（富山大学大学院）

道川 誠（名古屋市立大学）

森 則夫（浜松医科大学）

*「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

2014 年 5 月 30 日（金）必着

(5) 応募書類の送付先

〒160-0016 新宿区信濃町 35 信濃町煉瓦館

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

◆規定・内規ともに平成 25 年 6 月 21 日に改定されました。ご一読ください。

日本神経化学会優秀賞・奨励賞規定

(平成 25 年 6 月 21 日改定)

日本神経化学会優秀賞は、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 45 歳未満の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、優秀賞は満 45 歳未満の者とする。奨励賞は原則として満 35 歳未満の者とするが、特別な事情により研究に従事できなかった期間（出産・育児休暇、医師の臨床研修期間等）については考慮する。
2. 応募者の中から原則として 1 名の優秀賞受賞者、若干名の奨励賞受賞者を日本神経化学会優秀賞・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. 優秀賞、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、指定期日以内に申請するものとする。
5. 日本神経化学会優秀賞・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。

日本神経化学会優秀賞・奨励賞選考委員会内規

(平成 25 年 6 月 21 日改定)

1. 候補者の推薦について
優秀賞、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（*）で指定期日以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＞＜下記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 部ずつ）
 - ・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のこと。
2. 優秀賞、奨励賞の選考に関しては日本神経化学会優秀賞・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 名の優秀賞受賞者、若干名の奨励賞受賞者を選考する。優秀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. 日本神経化学会優秀賞の英文名
The Award for Distinguished 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。

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) 2014年9月20日から22日に東京で第6回 ISN スペシャルカンファレンス (Dynamic Change of Nanostructure in the Brain in Health and Disease—Cutting Edge of the Technical Innovation—) が開催されますが、トラベルアワードの募集が始まっております。現在のところ締め切りは3月15日ですので、どしどしご応募ください。トラベルアワード募集の詳細は ISN のホームページに掲載予定ですが、日本神経化学会のホームページからもリンクを作成しますので、ご利用ください。なお、応募に関しては国際対応委員会にご連絡いただければ応募の支援をいたします。詳しくはホームページをご覧ください。

2) 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2015年8月23日から27日まで Cairns (Australia) 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。また、ISN に入会されますと、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などを初めとして、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。(加えてスピーカーになると300ドルのボーナスがもらえます)
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、神経化学に関連した活動(分子・細胞神経生物学を中心として、分子から行動までを広く含む)をすることが期待できる人。

年会費: US\$60

ただし、新しく入会した人にはその年の12月までの会費が免除されます。また、最近神経化学分野での研究を始め博士課程を修了して3年以内の人、または今後も神経化学分野での活動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 (<http://www.neurochemistry.org/>) でまず My ISN アカウントを作成し、その後入会申し込みを行うことが出来ます。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。)

(注) 次年度以降の会費もクレジットカードでの決済ができる様になりました。

3) 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化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。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://www.neurochemistry.jp/ISN-APSN/?action=common_download_main&upload_id=127 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

神経変性疾患とリソソームの機能 ～新規 RNA/DNA 分解システム RNautophagy/DNautophagy の 発見まで～

株田 智弘

(独立行政法人国立精神・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

細胞内では RNA や蛋白質が絶えず産生されている。これらが適切に分解されることは生体恒常性の維持に必須である。特に分裂することのできない成熟神経細胞において、適切な細胞内物質分解は重要である。

リソソームは、内部に蛋白質や核酸、脂質、糖質などに対する分解酵素を多種類有しており、動物細胞内における物質分解にとって中心的な役割を果たしている。リソソーム内酵素の欠損などにより、分解されるべき物質が蓄積する疾患はリソソーム病 (lysosomal storage diseases) と総称される。興味深いことに、リソソーム病のうち多くの疾患では神経症状をきたす¹⁾。このことから神経細胞における分解系の重要性がわかる。また、多くの神経変性疾患において、異常構造蛋白質あるいは RNA の発現・蓄積が病態・病因と深く関与することがわかっており²⁾³⁾、神経細胞の恒常性維持機構や神経変性疾患のメカニズムを理解する上で、「細胞内物質分解」の研究は欠かせない。

リソソームによる細胞内物質分解システムは総称してオートファジーと呼ばれている⁴⁾。これまでにオートファジーとしては、1) マクロオートファジー、2) ミクロオートファジー、3) シャペロン介在性オートファジー (chaperone-mediated autophagy, CMA) の少なくとも 3 種類が知られていた (図 1)。いずれの経路においても最終的には細

胞質物質がリソソーム内の加水分解酵素により分解される。マクロオートファジーでは、細胞質の一部がオートファゴソームによって囲まれリソソームへと運ばれる。ミクロオートファジーは酵母液胞において比較的良好に研究されており、限界膜の陥入により直接細胞質物質が取り込まれるが、動物細胞リソソームにおいて機能しているかは不明である。一方 CMA では、リソソーム膜蛋白質 LAMP2A を介して特定の蛋白質が選択的にリソソームに直接取り込まれる。さらに最近筆者は新たなオートファジーシステムを発見し、RNautophagy/DNautophagy (アールエヌオートファジー/ディーエヌオートファジー) と名付けた⁵⁾⁶⁾。

本稿では、筆者がこれまで行ってきた研究のうち、1) 神経変性疾患とオートファジーとの関係性と、2) 上記の新規分解システムに関する研究を紹介する。

1. 筋萎縮性側索硬化症とマクロオートファジー

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は運動神経の変性を特徴とする致死的な神経変性疾患である。家族性 ALS の原因遺伝子は多数見つかったが、家族性 ALS のうち約 20~25% は SOD1 のミスセンス変異を原因とする。変異型 SOD1 蛋白質は loss of function ではなく、変異により新たに獲得された gain of toxic functions により毒性を発現

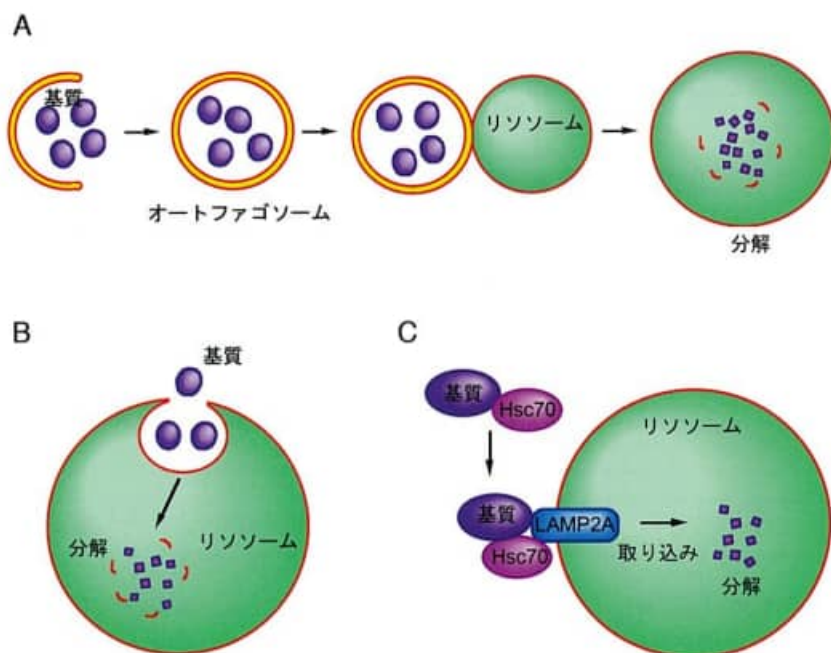


図1 3種類のオートファジーのモデル図

- A. マクロオートファジー。細胞質の蛋白質やオルガネラなどが基質となる。細胞質の一部が隔離膜によって取り囲まれ、二重膜のオートファゴソームが形成される。オートファゴソームとリソソームが融合し、リソソーム内で基質とオートファゴソームの内膜が分解される。
- B. ミクロオートファジー。リソソーム膜の陥入により細胞質の蛋白質などが取り込まれ内部で分解されると考えられているが、動物細胞のリソソームでどの程度起こっているのかは不明である。
- C. シャペロン介在性オートファジー (CMA)。特定の蛋白質がHsc70 シャペロンにより認識され、リソソーム膜上のLAMP2Aを介してリソソーム内部へ取り込まれ分解される。

するということが知られている。よって蛋白質分解系は変異型 SOD1 毒性に関与することが推測された。筆者が神経変性疾患の研究を開始した2004年当時、オートファジーという言葉や現象は今ほど有名ではなかったためか、変異型 SOD1 はユビキチン・プロテアソーム系により分解されることが報告されていたが⁷⁾、マクロオートファジーによる分解は不明であった。筆者は培養細胞を用いた実験により、変異型 SOD1 がプロテアソームだけでなくマクロオートファジーによっても分解されることを初めて見いだした⁸⁾。変異型 SOD1 分解へのプロテアソームとマクロオートファジーの寄与は同程度であった。さらにマクロオートファジーによる分解は、変異型 SOD1 によ

る神経細胞毒性の減弱に寄与していることを明らかにした。筆者の知る限り、これはオートファジーと ALS の関連性を示した初めての報告である。その後、ALS とオートファジーに関する研究は多数報告されており、マクロオートファジーの機能不全は ALS の病態に関与していると考えられている。詳細については総説などを参照されたい⁹⁾。

2. パーキンソン病と CMA

パーキンソン病は主に中脳黒質ドパミン神経の変性に起因する。パーキンソン病の大部分は孤発性であるが、その分子病態は謎のままである。以前から酸化ストレスの上昇が病因と関与すること

が示唆されており、孤発性パーキンソン病の剖検脳で酸化修飾を受ける主要蛋白質は ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) であることが報告されている¹⁰⁾。また家族性パーキンソン病の原因遺伝子も多数報告されており、ドイツの家族性パーキンソン病家系において UCH-L1 の I93M 変異が見つかった¹¹⁾。筆者らは、UCH-L1 が孤発性パーキンソン病の謎を解く鍵の一つとなるのではないかと考え、その解析を行ってきた。節家らは I93M UCH-L1 を発現するトランスジェニックマウスを作製・解析し、これらのマウスにおいて黒質ドパミン神経の一部脱落が観察されたことから¹²⁾、I93M は病因に深く関与する変異であるということが支持された。また UCH-L1 欠損マウスではドパミン神経の脱落は起きないことから¹³⁾、I93M UCH-L1 は主に gain of toxic functions により細胞毒性を発現すると考えられた。I93M UCH-L1 の gain of toxic functions を研究する過程で、筆者は I93M 変異型 UCH-L1 が野生型 UCH-L1 と比較して様々な蛋白質と強く結合することを初めて見いだした¹⁴⁾¹⁵⁾。変異型 UCH-L1 が強く結合する蛋白質の中には、CMA 受容体である LAMP2A や CMA に必要な Hsc70 も含まれていた¹⁶⁾。さらに培養細胞内において、I93M UCH-L1 は CMA を阻害し、その結果として CMA 基質である α -synuclein 量や GAPDH 量が上昇することも見いだした¹⁶⁾。また I93M UCH-L1 は主にマクロオートファジーによって分解されることも示した。望月秀樹教授（大阪大学）との共同研究では、マウスにおいて I93M UCH-L1 の存在により α -synuclein 量上昇と α -synuclein による黒質ドパミン神経脱落の増悪が起きることを示した¹⁷⁾。 α -synuclein 量上昇はパーキンソン病のリスクファクターであり、変異型 UCH-L1 による CMA の阻害や α -synuclein 蓄積はパーキンソン病態に関与すると考えている。

前述のように UCH-L1 は孤発性パーキンソン病の剖検脳において、主要な酸化修飾（カルボニル化）蛋白質であり、筆者は酸化修飾型 UCH-L1 についても研究を行った。その結果、興味深いことに、I93M UCH-L1 と酸化修飾型 UCH-L1 は類似

した分子性質を示すことを見いだした¹⁴⁾。蛋白質の二次構造、不溶性・凝集性の亢進、結合蛋白質の増加という点で同様の性質を示したのである。CMA の主要因子である LAMP2A や Hsc70 との結合量も UCH-L1 の酸化修飾により増加した¹⁸⁾。以上から孤発性パーキンソン病において、酸化修飾型 UCH-L1 が神経変性の一因に関与する可能性を考えている。孤発性パーキンソン病の病理学的特徴であるレビー小体には、 α -synuclein だけでなく UCH-L1 も含まれることが知られており¹⁷⁾、UCH-L1 研究が孤発性パーキンソン病の分子病態機序解明に貢献することを期待している。

3. 新たなオートファジーシステムの発見

CMA における受容体である LAMP2A は LAMP2 のスプライスバリエーションの 1 つであり、バリエーションとしては他に LAMP2B と LAMP2C が存在する¹⁹⁾。これらはリソソーム膜に存在する 1 回膜貫通型蛋白質であり、リソソーム内配列はほぼ共通しているが、興味深いのは細胞質側配列がそれぞれ異なっていることである（図 2A）。この点に着目した筆者は、LAMP2B や LAMP2C も何らかのオートファジーに関与していると推測し、これらの細胞質配列に結合する物質を探索した。結果として、驚いたことに、LAMP2C の細胞質配列に RNA が直接結合することを見いだした。さらに、「RNA が直接リソソームに取り込まれ分解される」という新たな生命現象を初めて発見することができた⁵⁾（図 2B）。筆者らが「RNautophagy」と名付けたこの分解システムは ATP 依存性であり、CMA とは異なり Hsc70 シャペロン非依存的であった。また、RNautophagy において LAMP2C が受容体として機能することを示した。マウスで発現パターンを調べると LAMP2C は特に脳において発現量が高く、またグリア細胞と比べて神経細胞で非常に高く発現していたことから、RNautophagy は脳・神経で特に機能すると考えられた。LAMP2 欠損マウスの脳内では総 RNA 量が野生型マウスと比較して有意に上昇しており、個体の脳においても RNautophagy が機能し

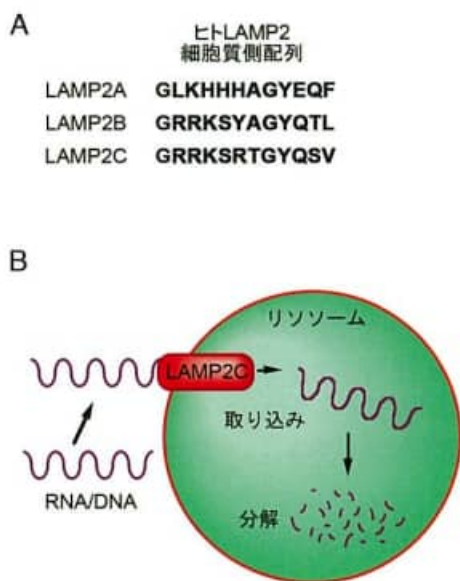


図2 RNautophagy/DNautophagy のモデル図
RNA または DNA がリソソーム膜上の LAMP2C
と結合する。RNA/DNA は ATP 依存的になん
らかのメカニズムにより直接リソソーム内部へ
取り込まれ分解される。

ていることが示唆された⁵⁾。この研究に続いて、筆者らは DNA も RNA と同様に ATP 依存的にリソソーム内へ取り込まれ分解されることを発見し、これを「DNautophagy」と名付けた⁶⁾(図 2B)。

オートファジー研究においては、これまで主に蛋白質やオルガネラを標的とした分解機構を中心に調べられてきたが、筆者の発見したシステムは核酸を直接標的とする初めてのオートファジーシステムである。現在、新規分解システムの詳細な分子機構や生理的役割の解明について研究をすすめている。

おわりに

近年まで神経細胞における RNA 分解の重要性はあまり認知されてこなかったが、最近ヒトにおいてリソソーム内 RNase である RNaseT2 の欠損が白質脳症の原因となることが報告されている³⁰⁾。また、非翻訳領域の RNA の異常伸長が一部の ALS や脊髄小脳変性症の原因となることがわ

かってきていることから^{31,32)}、神経細胞の恒常性維持において適切な RNA 分解は必須であると考えられる。このように、神経細胞の恒常性維持機構の理解にとって、生体高分子の分解システムやメカニズムの解明が今後益々重要になってくるであろう。ヒトでは LAMP2 の欠損はダノン病(精神発達遅滞と心筋症を伴う筋疾患)の原因となることから²⁰⁾、RNautophagy も神経細胞の恒常性維持にとって重要な働きをしていると考えている。今後は、新規分解システムの生理的役割の解明はもちろんのこと、これまで見つかった分解系以外にも未知の細胞内分解システムが存在している可能性があり、そのような現象の発見・解明にもチャレンジしていきたい。最後に本稿執筆の機会を与えて下さいました佐藤真先生をはじめとする日本神経化学会の先生方に深く感謝申し上げます。

引用文献

- 1) Futerman AH, van Meer G. The cell biology of lysosomal storage disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 5, 554-565 (2004).
- 2) Muchowski PJ. Protein misfolding, amyloid formation, and neurodegeneration: a critical role for molecular chaperones? *Neuron*, 35, 9-12 (2002).
- 3) Wojciechowska M, Krzyzosiak WJ. Cellular toxicity of expanded RNA repeats: focus on RNA foci. *Hum Mol Genet*, 20, 3811-3821 (2011).
- 4) Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues. *Cell*, 147, 728-741 (2011).
- 5) Fujiwara Y, Furuta A, Kikuchi H, Aizawa S, Hatanaka Y, Konya C, Uchida K, Yoshimura A, Tamai Y, Wada K, Kabuta T. Discovery of a novel type of autophagy targeting RNA. *Autophagy*, 9, 403-409 (2013).
- 6) Fujiwara Y, Kikuchi H, Aizawa S, Furuta A, Hatanaka Y, Konya C, Uchida K, Wada K, Kabuta T. Direct uptake and degradation of DNA by lysosomes. *Autophagy*, 9, 1167-1171 (2013).
- 7) Johnston JA, Dalton MJ, Gurney ME, Kopito RR.

- Formation of high molecular weight complexes of mutant Cu, Zn-superoxide dismutase in a mouse model for familial amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97, 12571-12576 (2000).
- 8) Kabuta T, Suzuki Y, Wada K. Degradation of amyotrophic lateral sclerosis-linked mutant Cu, Zn-superoxide dismutase proteins by macroautophagy and the proteasome. *J Biol Chem*, 281, 30524-30533 (2006).
- 9) Otomo A, Pan L, Hadano S. Dysregulation of the autophagy-endolysosomal system in amyotrophic lateral sclerosis and related motor neuron diseases. *Neurol Res Int*, doi: 10.1155/2012/498428 (2012).
- 10) Choi J, Levey AI, Weintraub ST, Rees HD, Gearring M, Chin LS, Li L. Oxidative modifications and down-regulation of ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 associated with idiopathic Parkinson's and Alzheimer's diseases. *J Biol Chem*, 279, 13256-13264 (2004).
- 11) Leroy E, Boyer R, Auburger G, Leube B, Ulm G, Mezey E, Harta G, Brownstein MJ, Jonnalagada S, Chernova T, Dehejia A, Lavedan C, Gasser T, Steinbach PJ, Wilkinson KD, et al. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature*, 395, 451-452 (1998).
- 12) Setsuie R, Wang YL, Mochizuki H, Osaka H, Hayakawa H, Ichihara N, Li H, Furuta A, Sano Y, Sun YJ, Kwon J, Kabuta T, Yoshimi K, Aoki S, Mizuno Y, et al. Dopaminergic neuronal loss in transgenic mice expressing the Parkinson's disease-associated UCH-L1 I93M mutant. *Neurochem Int*, 50, 119-129 (2007).
- 13) Osaka H, Wang YL, Takada K, Takizawa S, Setsuie R, Li H, Sato Y, Nishikawa K, Sun YJ, Sakurai M, Harada T, Hara Y, Kimura I, Chiba S, Namikawa K, et al. Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 binds to and stabilizes monoubiquitin in neuron. *Hum Mol Genet*, 12, 1945-1958 (2003).
- 14) Kabuta T, Setsuie R, Mitsui T, Kinugawa A, Sakurai M, Aoki S, Uchida K, Wada K. Aberrant molecular properties shared by familial Parkinson's disease-associated mutant UCH-L1 and carbonyl-modified UCH-L1. *Hum Mol Genet*, 17, 1482-1496 (2008).
- 15) Kabuta T, Mitsui T, Takahashi M, Fujiwara Y, Kabuta C, Konya C, Tsuchiya Y, Hatanaka Y, Uchida K, Hohjoh H, Wada K. Ubiquitin C-terminal Hydrolase L1 (UCH-L1) Acts as a Novel Potentiator of Cyclin-dependent Kinases to Enhance Cell Proliferation Independently of Its Hydrolase Activity. *J Biol Chem*, 288, 12615-12626 (2013).
- 16) Kabuta T, Furuta A, Aoki S, Furuta K, Wada K. Aberrant interaction between Parkinson disease-associated mutant UCH-L1 and the lysosomal receptor for chaperone-mediated autophagy. *J Biol Chem*, 283, 23731-23738 (2008).
- 17) Yasuda T, Nihira T, Ren YR, Cao XQ, Wada K, Setsuie R, Kabuta T, Wada K, Hattori N, Mizuno Y, Mochizuki H. Effects of UCH-L1 on alpha-synuclein over-expression mouse model of Parkinson's disease. *J Neurochem*, 108, 932-944 (2009).
- 18) Kabuta T, Wada K. Insights into links between familial and sporadic Parkinson's disease: physical relationship between UCH-L1 variants and chaperone-mediated autophagy. *Autophagy*, 4, 827-829 (2008).
- 19) Eskelinen EL, Cuervo AM, Taylor MR, Nishino I, Blum JS, Dice JF, Sandoval IV, Lippincott-Schwartz J, August JT, Saftig P. Unifying nomenclature for the isoforms of the lysosomal membrane protein LAMP-2. *Traffic*, 6, 1058-1061 (2005).
- 20) Henneke M, Diekmann S, Ohlenbusch A, Kaiser J, Engelbrecht V, Kohlschutter A, Kratzner R, Madruga-Garrido M, Mayer M, Opitz L, Rodriguez D, Ruschendorf F, Schumacher J, Thiele H, Thoms S, et al. RNASET2-deficient cystic leukoencephalopathy resembles congenital cytomegalovirus brain infection. *Nat Genet*, 41, 773-

775 (2009).

- 21) DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, Nicholson AM, Finch NA, Flynn H, Adamson J, Kouri N, Wojtas A, Sengdy P, Hsiung GY, Karydas A, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*, 72, 245-256 (2011).
- 22) Renton AE, Majounie E, Waite A, Simon-Sanchez J, Rollinson S, Gibbs JR, Schymick JC, Laaksovirta H, van Swieten JC, Myllykangas L, Kalimo H, Paetau A, Abramzon Y, Remes AM, Kaganovich A, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*, 72, 257-268 (2011).
- 23) Nishino I, Fu J, Tanji K, Yamada T, Shimojo S, Koori T, Mora M, Riggs JE, Oh SJ, Koga Y, Sue CM, Yamamoto A, Murakami N, Shanske S, Byrne E, et al. Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease). *Nature*, 406, 906-910 (2000).

輝け次代の担い手たち

大脳皮質発生における膜貫通型蛋白質 FLRT2 の 反発性ガイダンス因子としての役割

山岸 覚

(浜松医科大学解剖学講座神経機能学分野)

はじめに

マウス大脳皮質は神経細胞が脳室帯 (VZ) および脳室下帯 (SVZ) において産生され、皮質板へと移動することにより美しい6層構造が形成される。この細胞移動は発生過程においてTPOを守り、秩序よく形成されて行く。上層へ移動する神経細胞は子宮内電気穿孔法の開発により¹⁾、移動の早い群と遅い群の存在が知られている^{2,3)}。移動の遅い群は脳室下帯、特に多極性細胞蓄積帯(MAZ)にて接線方向に突起を伸張し、数日間マルチポーラーと呼ばれる形態をとることが知られている^{4,5)}。これらの細胞は、Netrin受容体であるUnc5Dを発現しているが^{6,7)}、具体的なリガンドはこれまで不明であった。我々のグループは、膜貫通型蛋白質FLRT2が切断されてUnc5Dに結合し、反発性ガイダンス因子として機能することを見出した。また、皮質板に発現するFLRT2がUnc5D陽性細胞の上層への移動を抑制していることを明らかにしたので、本稿で概説したい。

1. 大脳皮質神経細胞の放射状移動

発生過程におけるマウス大脳皮質層構造形成は大きく2つの移動方式、すなわち抑制性神経細胞の接線方向への移動と、興奮性神経細胞の放射状方向への移動に分けられる⁸⁾。本稿では後者に絞って述べさせて頂く。6層から構成される興奮性神経細胞は、誕生日ごとにどの層へ移動するかはある程度決定されている。第II-V層神経細胞は一般

的にVZやSVZで分裂後、誕生日が遅い程上層に移動するいわゆる「inside out パターン」を示す。さらに細かく述べると、胎生14~16日齢に誕生した第II-IV層を構成する上層細胞は、移動の早い群と遅い群に分かれることが10年以上前から知られている^{2,3)}。慶応大学仲嶋一範先生のグループによると、移動の早い群はREP (rapidly exiting population)、遅い群はSEP (slowly exiting population) と称される⁹⁾。一方、ドイツのTarabykinらのグループによると前者は転写因子Satb2陽性を示しUL1 (upper layer 1) 細胞と呼ばれ、後者は、UL2細胞と呼ばれる⁷⁾。おそらく両グループとも共通した細胞群を示していると考えられるが、未だ統一した呼称はついていない。本稿では共同研究者であるProf. Tarabykinに敬意を表してUL1細胞、UL2細胞と表記させて頂く。また、大脳皮質板への放射移動に関する一連の詳細な総説は、子宮内電気穿孔法の開発者である愛知県コローニセンター田畑秀典先生が昨年「神経化学」に寄稿されているので御参照願いたい¹⁰⁾。TarabykinらのグループによるとUL1、UL2細胞のマーカーである転写因子Satb2とSvet1 (Unc5D) は排他的であり、Satb2陽性であればSvet1陰性となり、Svet1陽性細胞はSatb2陰性となる。これは、Satb2がSvet1 (Unc5D) の発現を抑制しているからであると考えられている⁷⁾。

2. FLRTファミリー分子について

細胞外マトリックス分子としてI型膜貫通型蛋

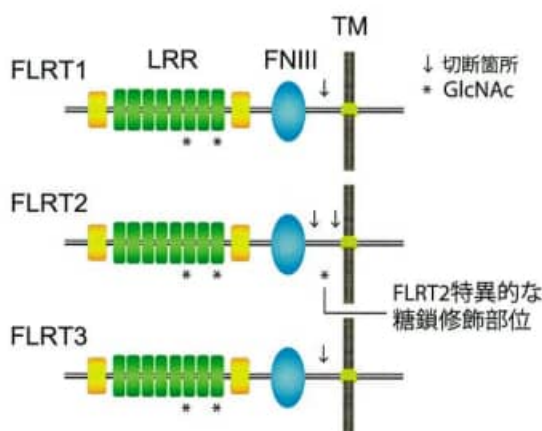


図1 FLRT ファミリー分子の構造

膜貫通型蛋白質 FLRT1-3 は細胞外にロイシンリッチリピート (LRR)、システインリッチドメイン (黄四角)、フィブロネクチン III 型 (FNIII) を持つ約 660 アミノ酸から構成される。分子量は約 80-100kDa。* は N 型糖鎖付加箇所、矢印はメタロプロテアーゼによる切断箇所を示す (文献 22 より改変)。

白質 FLRT1 がクローニングされ、同時にそのファミリー分子として FLRT2、FLRT3 が報告された¹¹⁾ (図 1)。哺乳類には 3 つのファミリー分子が存在するが、ショウジョウバエや線虫には *Flrt* 遺伝子は報告されていない。非常に特徴的なのは、マウス・ヒト共に全ての遺伝子が単一エクソンから構成されており、スプライシングバリエーションがないことである。すなわち、進化的に比較的新しく誕生した遺伝子であると考えられる。FLRT ファミリーの全長は約 660 アミノ酸から構成され、分子量は 80-100kDa である (図 1)。細胞外にはシステインリッチドメイン、ロイシンリッチリピート (LRR)、フィブロネクチン III 型 (FNIII) ドメインを持つ 1 回膜貫通型蛋白質であり、細胞内ドメインには約 100 アミノ酸から構成される C 末端が存在する。LRR はホモフィリックな結合に重要であり、アフリカツメガエル FLRT3 の FNIII は FGFR1 の活性化に関与し¹²⁾、細胞内ドメインは small GTPase Rnd1 と結合する¹³⁾。FGF シグナルに関しては、哺乳類においても FLRT の発現パターンから FGF シグナルとの関係性が示唆されているが、明確な証拠はまだ示されてい

ない¹⁴⁾。我々は FLRT1 及び FLRT2 ノックアウトマウスからの培養細胞や過剰発現系においては FGF に対する応答性が全く変化しないことから、哺乳類においては関係性が薄いと考えている (未発表データ)。LRR ドメインはホモフィリックな結合により接着分子としての機能が報告されている¹⁵⁾。実際、FLRT3 ノックアウトマウスでは visceral endoderm の基底膜に穴が開き、胚が羊膜外で発生したり、頭部閉塞不全が生じたりする¹⁶⁾。その一方で、FLRT3-Rnd1 の結合はカドヘリンの細胞内取り込みを促進し、全く逆の脱接着に機能するという報告もある^{13),17)}。また、FLRT3 は脊髄損傷後に発現上昇が観察され、後根神経節や小脳顆粒細胞における神経突起・軸索伸張活性も報告されている¹⁸⁾⁻²⁰⁾。

3. FLRT ファミリーの脳内発現及び細胞外ドメイン切断

全ての FLRT ファミリーは脳内に発現しており、大脳皮質・海馬・線条体等、広範囲において発現が観察される。成体マウスでは FLRT1 と FLRT2 は海馬 CA1 領域に強く、FLRT3 は CA3 と歯状回にて強い発現が観察される。FLRT3 は後シナプスに発現しており、スパイン形成に関わっている²¹⁾。なお、セアカゴケグモ等から分泌される神経毒ラトロトキシンの受容体であるラトロフィリンはこの FLRT3 に高親和性に結合することも明らかになっている²¹⁾。

FLRT ファミリーを HEK293T 細胞に強制発現すると、興味深いことにプロセッシングを受けて、細胞外ドメインが培地中に放出される (図 2A)。特に FLRT2 は切断を受けやすく、培地中に分子量の異なる 2 本のバンドが検出された。大脳皮質初代培養神経細胞からも同様に N 末端が培地中に放出されていた (図 2B)。脳組織からも各 FLRT 分子 N 未満フラグメントが検出され、*in vivo* においても切断されていることが明らかとなった (図 2B)。次に、切断箇所を調べる為に FLRT3 の FNIII 欠損型、膜近傍ドメイン (JM) 欠損型を作成した。これらを HEK293T 細胞に過剰発現させ

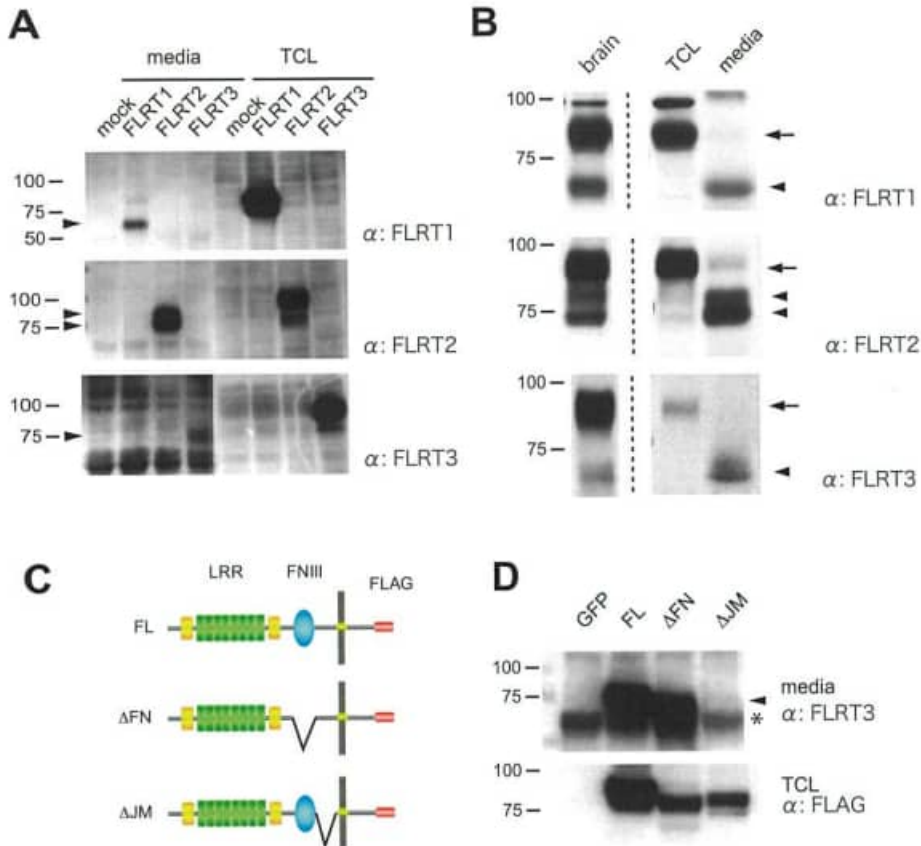


図2 FLRT は細胞外切断を受ける。

(A) FLRT1-3 を HEK293T 細胞に強制発現させると、細胞外切断を受けて N 末断端が培地中に放出される (矢頭)。(B) 脳及び培養神経細胞を用いたウェスタンブロッティング。培養下では神経細胞ライセートからは各 FLRT の全長が、培養液中からは N 末断片が検出される (矢印は全長、矢頭は N 末断端)。同じ分子量の断端が脳でもみられることから、*in vivo* でも切断を受けていることを示している。(C) FLRT3 の各ドメイン欠損型変異体を図示する。ΔFN は FNIII ドメイン欠損、ΔJM は膜近傍ドメイン欠損を示す。(D) FLRT3-ΔJM において、培地中への細胞外ドメインの放出が見られず、切断部位の存在を示している。矢頭は N 末断端、* は非特異的バンドを示す (文献 22 より改変)。

ると、JM 欠損型において培地中への放出が抑制され、細胞膜近傍に切断箇所があることが明らかとなった (図 2D)。切断箇所は FLRT1 と FLRT3 共には膜近傍に 1 カ所のみであるが、FLRT2 は糖鎖修飾箇所を挟み 2 カ所存在し (図 1)、いずれの切断もメタロプロテアーゼ阻害剤で抑制された²²⁾。

4. Unc5 受容体リガンド FLRT による神経軸索ガイダンス因子としての機能

さて、切断された FLRTs N 末断端の機能は一体何なのであろうか？ 2009 年にアフリカツメガエル FLRT3 が Unc5B、5D と、ゼブラフィッシュ FLRT1 が Unc5B と結合することがそれぞれ独自のスクリーニングにより、相次いで報告された¹⁷⁾²³⁾。しかしながら、Unc5-FLRT の相互作用はシス結合 (同細胞内) なのか、トランス結合 (異

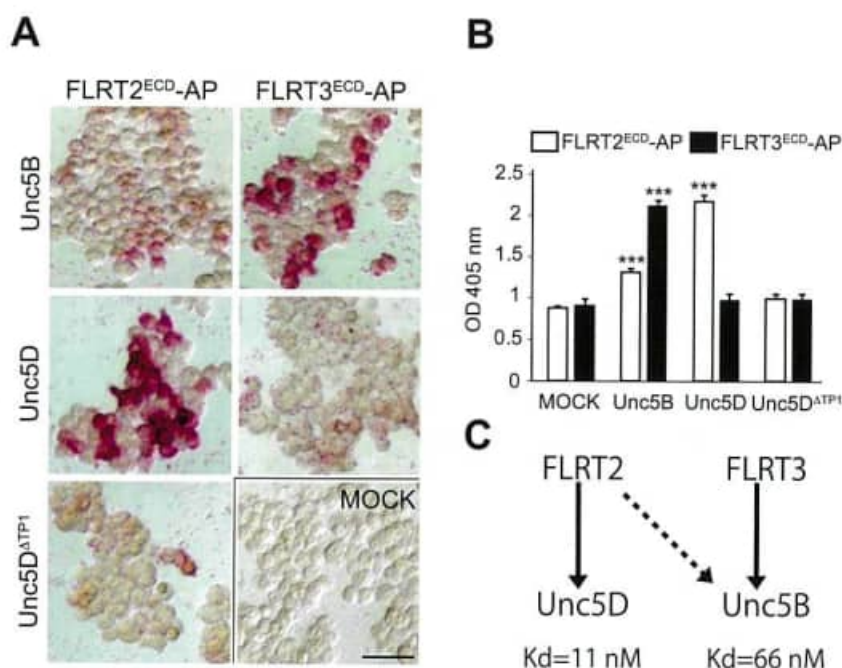


図3 FLRT ファミリーと Unc5 ファミリーの結合
(A、B) アルカリフォスファターゼ (AP) 結合型 FLRT2 及び FLRT3 を、Unc5B、Unc5D 過剰発現させた HEK293T 細胞に投与した。FLRT2 は Unc5D と、FLRT3 は Unc5B と強い結合が見られる。トロンボスポンジドメインを欠損した Unc5D では FLRT2 との結合が減弱する。(C) FLRT2-Unc5D、FLRT3-Unc5B の解離定数はそれぞれ 11nM と 66nM である (文献 22 より許可を得て転載)。

細胞間) なのかは不明であった。そこで我々は哺乳類における FLRT-Unc5 結合に注目し、詳細な解析を行った。N 末端端にアルカリフォスファターゼを結合し、リガンドとしての作用を調べた。その結果、FLRT が Unc5 ファミリーとトランス結合してリガンドとして機能すること、特に FLRT2 と Unc5D (K_d = 11nM)、FLRT3 と Unc5B (K_d = 66nM) が高親和性に結合することを見いだした (図 3)。また、FLRT2 は Unc5B 受容体とも結合するが、Unc5D ほどは親和性が高くなかった。一方、トロンボスポンジドメイン欠損型 Unc5D を用いると FLRT2 の結合は顕著に減少した。この欠損は Netrin1-Unc5C の結合ではあまり影響を受けないことから²⁰、Netrin と FLRT は Unc5 に対する結合様式が異なることを示唆している。実際、FLRT2 と Netrin-1 によって競合実験を行ったところ、FLRT2-Unc5D の結合は

Netrin-1 によって阻害された²⁰。これらの結果は FLRT2 が受容体への結合に多くのドメインを必要とする為、Netrin-1 によって拮抗阻害を受けたと考えられる。

5. 反発性軸索ガイダンス因子としての FLRT2、FLRT3

Unc5 ファミリー分子は Netrin-1 受容体として反発性ガイダンス因子としての機能がよく知られている。FLRT ファミリーにも Unc5 を介した反発因子として活性があるかを調べる為、ストライプアッセイを行った (図 4A-C)。蛍光ラベルした FLRT2 を基質としてストライプ状にコートし海馬神経細胞を培養したところ、24 時間内に 8 割以上の神経細胞が FLRT2 領域を避けるように移動した。すなわち、FLRT2 の反発性ガイダンス因子

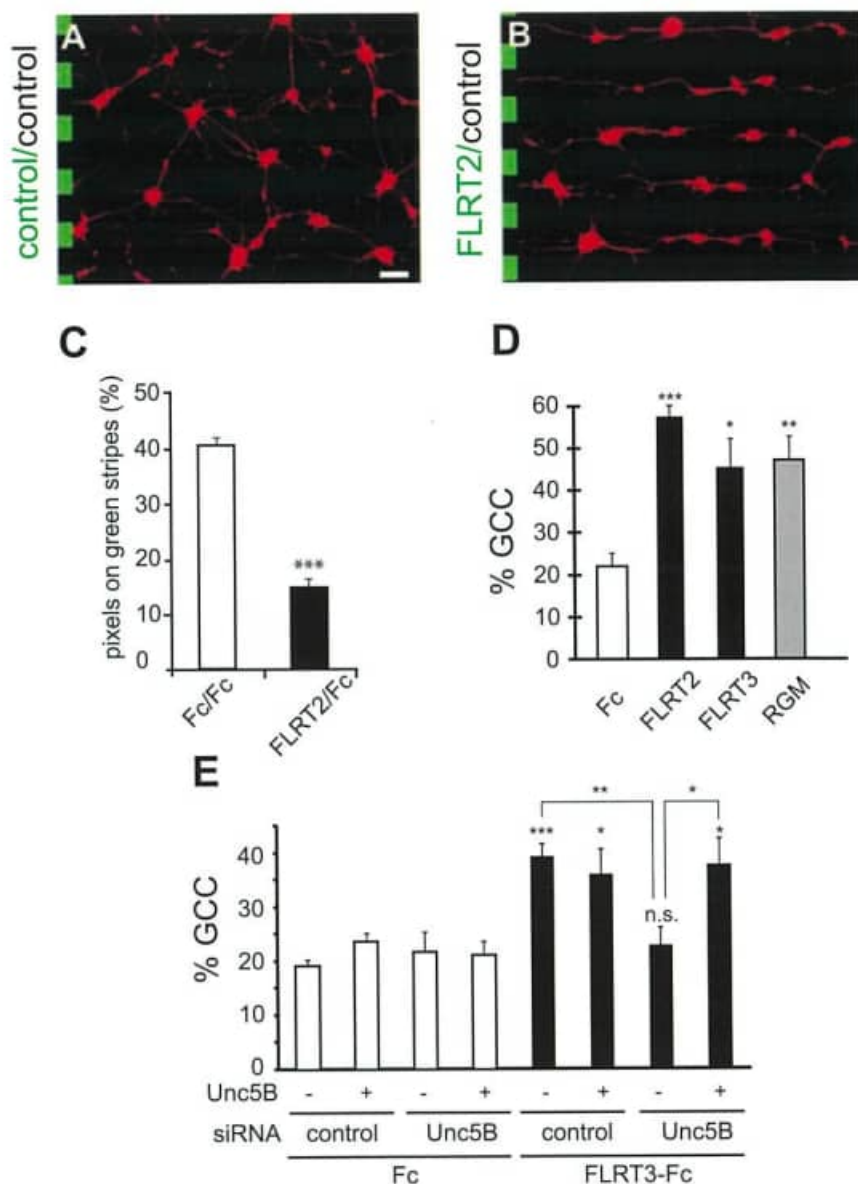


図4 FLRT2、FLRT3による反発因子活性

(A-C) 初代培養海馬神経細胞を、ストライプ状に基質としてコートした対照蛋白質 (A: 緑)、FLRT2 (B: 緑) 上で培養した。24 時間後、FLRT2 に対して強い反発作用を示した (赤: 抗 Tau1 抗体染色)。(D) FLRT2、FLRT3 を用いて大脳皮質神経細胞を刺激すると、成長円錐のコラプスが観察された。これらの活性は反発因子 RGM と同程度であった。(E) FLRT3 刺激によって生じたコラプス活性は Unc5B 受容体をノックダウンすると消失し、Unc5B を再度強制発現すると回復した (文献 22 より許可を得て転載)。

としての活性が見出された。また、軸索だけでなく、細胞体自体も反発作用を受けていることが、タイムラプスによる観察から明らかとなった。次

に、FLRT2、FLRT3 による反発作用が Unc5 受容体を介しているか解析するため、大脳皮質運動野神経細胞を初代培養し、成長円錐コラプスアッセ

イによって定量化を試みた。その結果、FLRT2によって57%、FLRT3によって46%の成長円錐コラプス活性が見出された(図4D)。これは反発因子として知られているRGM (repulsive guidance molecule)と同等の活性であった²⁵⁾²⁶⁾。また、このFLRT3による反発活性はUnc5Bノックダウンで消失し、Unc5Bを再度過剰発現すると回復した(図4E)。また、FLRT2によるコラプス活性もUnc5D^{-/-}神経細胞においては効果が減弱した²²⁾。これらの結果から、FLRT2、FLRT3による反発性ガイダンス因子としての活性はUnc5受容体を介していると考えられる。

6. FLRT2によるUnc5D細胞の移動制御

次に我々はUnc5Dがマルチポーラー細胞に発現していることに注目し⁶⁾、この細胞の皮質板への放射状移動との関わりを解析した。先にも述べたがUnc5D陽性細胞は数日間SVZ(MAZ)に滞在してから移動を開始するUL2細胞群である。FLRT2はこれらの細胞が主に誕生する胎生15日齢において、皮質板に強く発現しており、やがてV-VI層細胞となる(図5A)。一方Unc5DのmRNAの発現は胎生15日齢ではSVZにて発現しているが、やがて移動し、出生時には皮質板上層に発現が見られる(図5B、D)。しかしながら、上層へ移動中の細胞には発現が殆ど見られない。一方、Unc5dのmRNA前駆体イントロンを認識するSvet1プローブによる*in situ hybridization*では、移動中の細胞も可視化することができた(図5C、E)。すなわち、SVZにてUnc5D陽性だった細胞は、一度Unc5Dの発現を停止し、mRNA前駆体としてUnc5d(Svet1)発現を核内に保持しながら移動し、上層到達後に再度スプライシングを行うことが明らかとなった。これは、ちょうどFLRT2の領域を通り抜けている間にUnc5D発現をシャットダウンしていることを意味している(図5F)。これらの現象から、我々は皮質板に発現しているFLRT2がマルチポーラー細胞の移動を反発的に抑制しているのではないかと考えた。この仮説を検証する為に胎生15日齢FLRT2^{-/-}に

おけるUL2細胞をSvet1プローブによって可視化し、細胞の分布を解析した(図6A)。その結果、FLRT2^{-/-}において、UL2細胞の分布は野生型に比して上側にシフトしており、上層への移動を早く開始していた。実際、胎生14日に分裂中の細胞をBrdUラベルし、2日後に細胞の分布を観察すると、FLRT2^{-/-}では皮質板への到達が早くなっていた(図6B)。

おわりに

以上、我々はFLRT2、FLRT3が新規軸索ガイダンス分子であることを見出し、特にFLRT2は大脳皮質UL2細胞の放射状移動を抑制していることを明らかにした。今回の結果から、FLRT2ノックアウトマウスにおけるマルチポーラー細胞の詳細な挙動が気になった読者の方々も多いであろう。残念ながら、FLRT2ノックアウトマウスにおいて子宮内電気穿孔法を行うと致死になってしまい、タイムラプスを用いたUL2細胞の挙動を捉えることはまだ成功していない。おそらくノックアウトマウスでは血管系が脆弱になっており、電気刺激の際のストレスに耐えられないのではないと思われる。しかしながら、最近FLRT2コンディショナルノックアウトマウスを入手したので、解析して行きたい。

また、今後明らかにすべき課題も積算されている。FLRTファミリーはどのような細胞内シグナル経路を経てアクチン繊維を動かしているのか？特にNetrinとの作用機序はどのように異なり、細胞内で差別化されているのか？また、Unc5Dは依存性受容体と呼ばれ、Netrinがないとデスドメインにより細胞死を引き起こすことがよく知られている。FLRT2が依存性受容体のリガンドとして作用しているのであれば、FLRT2ノックアウトマウスにおいて顕著な細胞死が認められるはずである。しかし仮説に反し、残念ながらノックアウトマウスでは、顕著な細胞死は認められなかった(未発表データ)。一方、大阪大学の山本亘彦先生のグループによると、Unc5Dを過剰発現して誘導された第IV層神経細胞のアポトーシスが、Netrin-4

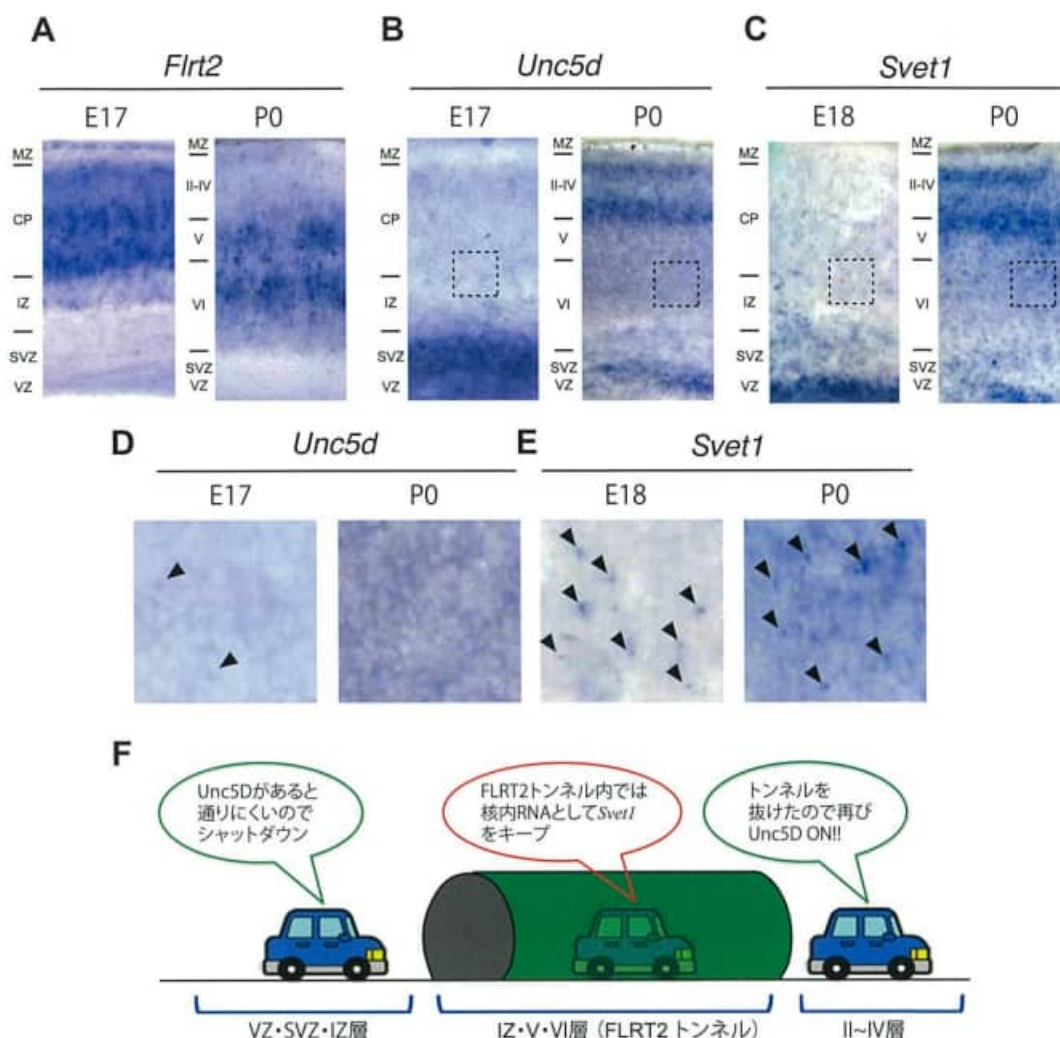


図5 FLRT2、Unc5D mRNA の大脳皮質における発現

(A) *Flrt2* は胎生 17 日齢に皮質板に発現しており、そのまま第 V 層、VI 層の神経細胞で発現が保たれる。(B) *Unc5d* は胎生 17 日齢では SVZ に発現が見られ、出生時には IV 層へと移動する。しかしながら、移動中の細胞は殆どラベルされない (D)。(C) *Svet1* (*Unc5d* mRNA 前駆体イントロン) は、*Unc5d* とほぼ同様の染色パターンを示すが、移動中の UL2 細胞も可視化される (E)。(F) UL2 細胞の皮質板への放射状移動における概念図 (A-E は文献 22 より改変)。

によって抑制されると報告された²⁷⁾。Netrin-4 ノックアウトマウスも近年作製され、網膜における分裂が増加するというフェノタイプが報告されたが、大脳皮質についての解析はまだなされていない²⁸⁾。果たして *Unc5D* 細胞の細胞死が見られるのか、今後の解析に期待したい。

近年、*Unc5D* の発現調節は転写因子 FoxG1 によって制御されていることが Fishell のグループ

から報告された²⁹⁾。しかしながら、*Svet1* イントロンを含む 500kb 以上から構成される巨大な mRNA 前駆体から 9kb の *Unc5D* mRNA ヘスプライシングされる過程は全く明らかになっていない。個々の細胞においてこのようなダイナミックな mRNA のスプライシングのオン・オフが厳密に制御されていることに生命の神秘さをひしひしと感じる。これからも、一研究者として生命現象

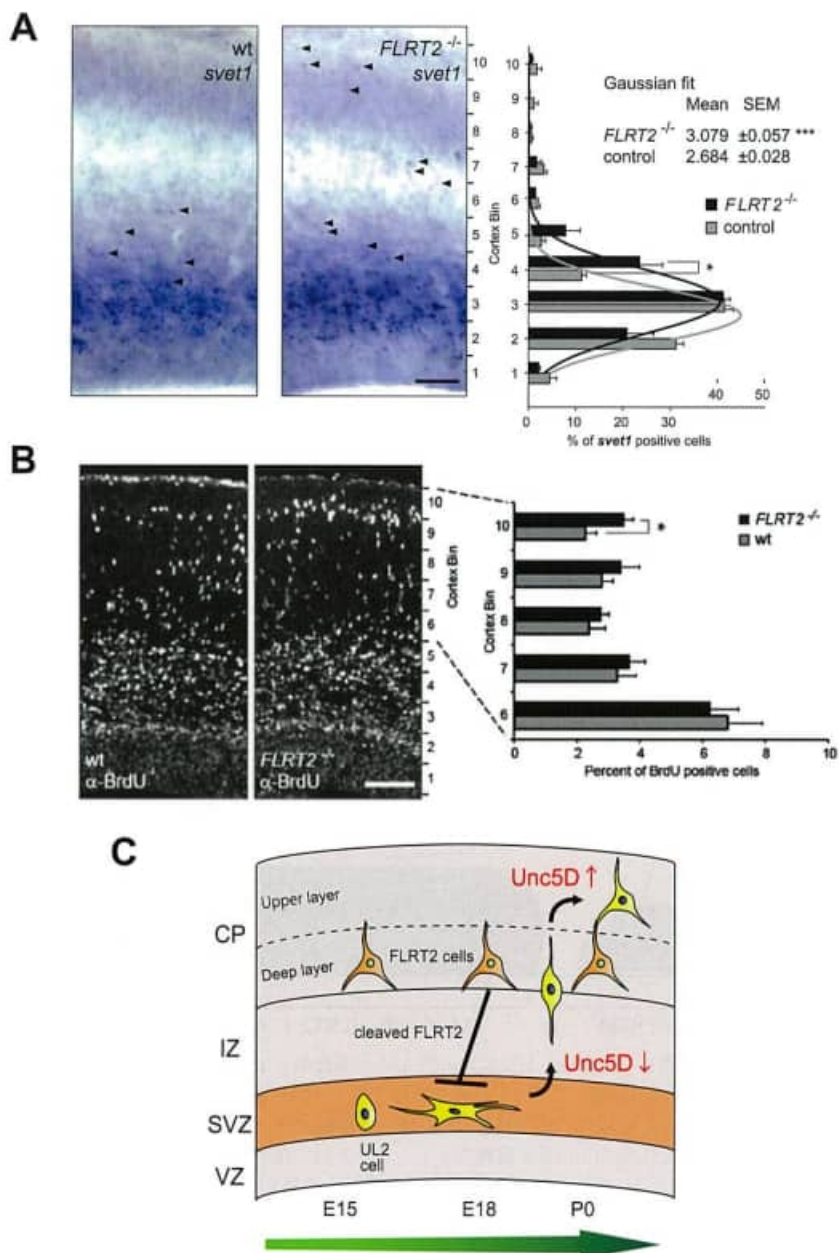


図6 FLRT2によるUL2細胞の放射状移動制御

(A) 胎生15日齢の大脳皮質を *Svet1* によって染色すると、野生型に比して *FLRT2*^{-/-} では皮質板へ向かって移動しているUL2細胞が多く見られる(矢頭)。定量化するとUL2細胞の分布が全体的に皮質板側へシフトしていた。(B) 胎生14.5日から16.5日にかけてBrdUラベリングすると、*FLRT2*^{-/-} で早く皮質板へ到達する神経細胞の数が多。(C) 本研究のモデル図。第V・VI層のFLRT2陽性細胞からFLRT2がSVZ(MAZ)に向かって放出され、Unc5D陽性であるUL2細胞の皮質板への移動を抑制している。Unc5Dの発現はFLRT2層をくぐり抜ける際にシャットダウンされ、IV層に到達後再度発現する(文献22より改変)。

の魅力をじっくり解き明かすべく、日々精進したいと思う。

謝 辞

本稿で紹介した研究は、主に留学先であるミュンヘン Max-Planck 神経生物学研究所 Prof. Ruediger Klein 研究室において、一部は浜松医科大学解剖学講座神経機能学分野佐藤康二教授の研究室にて遂行されました。両指導教官及びラボメンバーから数々の助言及びサポートを頂きましたことを、この場を借りて厚く御礼申し上げます。また、留学に際して御尽力き、更には共同研究を遂行して頂いた大阪大学山下俊英教授に感謝申し上げます。共同研究者である Prof. Victor Tarabykin 及び Prof. Martin Bastmeyer に感謝致します。また本研究の遂行にあたり、学術振興会及び科研費補助金によって支援して頂きました。末筆ながら、このような貴重な執筆の機会を与えて頂いた新潟大学竹林浩秀教授・大阪大学佐藤真教授他、神経化学会編集部の方々に御礼申し上げます。

参考文献

- 1) Tabata H, Nakajima K. Efficient in utero gene transfer system to the developing mouse brain using electroporation: visualization of neuronal migration in the developing cortex. *Neuroscience*, 103, 865-872 (2001).
- 2) Nadarajah B, Brunstrom JE, Grutzendler J, Wong R OL, Pearlman AL. Two modes of radial migration in early development of the cerebral cortex. *Nat Neurosci*, 2, 143-150 (2001).
- 3) Tarabykin V, Stoykova A, Usman N, Gruss P. Cortical upper layer neurons derive from the subventricular zone as indicated by Svet1 gene expression. *Development*, 128, 1983-1993 (2001).
- 4) Tabata H, Nakajima K. Multipolar migration: the third mode of radial neuronal migration in the developing cerebral cortex. *J Neuroscience*, 23, 9996-10001 (2003).
- 5) Tabata H, Kanatani S, Nakajima K. Differences of migratory behavior between direct progeny of apical progenitors and basal progenitors in the developing cerebral cortex. *Cereb Cortex*, 19, 2092-2105 (2009).
- 6) Sasaki S, Tabata H, Tachikawa K, Nakajima K. The cortical subventricular zone-specific molecule Svet1 is part of the nuclear RNA coded by the putative netrin receptor gene Unc5d and is expressed in multipolar migrating cells. *Mol Cell Neurosci*, 38, 474-483 (2008).
- 7) Britanova O, de Juan Romero C, Cheung A, Kwan KY, Schwark M, Gyorgy A, Vogel T, Akopov S, Mitkovski M, Agoston D, Sestan N, Molnár Z, Tarabykin V. Satb2 is a postmitotic determinant for upper-layer neuron specification in the neocortex. *Neuron*, 57, 378-392 (2008).
- 8) Nadarajah B, Parnavelas JG. Modes of neuronal migration in the developing cerebral cortex. *Nature reviews. Neuroscience*, 3, 423-432 (2002).
- 9) Tabata H, Hachiya T, Nagata K, Sakakibara Y, Nakajima K. Screening for candidate genes involved in the production of mouse subventricular zone proliferative cells and an estimation of their changes in evolutionary pressure during primate evolution. *Front Neuroanat*, 7, 24 (2013).
- 10) 田畑秀典. 神経化学, 52, 22-30 (2013).
- 11) Lacy SE, Bönnemann CG, Buzney EA, Kunkel LM. Identification of FLRT1, FLRT2, and FLRT 3: a novel family of transmembrane leucine-rich repeat proteins. *Genomics*, 62, 417-426 (1999).
- 12) Böttcher RT, Pollet N, Delius H, Niehrs C. The transmembrane protein XFLRT3 forms a complex with FGF receptors and promotes FGF signalling. *Nat Cell Biol*, 6, 38-44 (2004).
- 13) Ogata S, Morokuma J, Hayata T, Kolle G, Niehrs C, Ueno N, Cho KW. TGF-beta signaling-mediated morphogenesis: modulation of cell adhesion via cadherin endocytosis. *Genes Dev*, 21, 1817-1831 (2007).
- 14) Haines BP, Wheldon LM, Summerbell D, Heath JK, Rigby PW. Regulated expression of FLRT

- genes implies a functional role in the regulation of FGF signalling during mouse development. *Dev Biol*, 297, 14-25 (2006).
- 15) Karaulanov EE, Böttcher RT, Niehrs C. A role for fibronectin-leucine-rich transmembrane cell-surface proteins in homotypic cell adhesion. *EMBO Rep*, 7, 283-290 (2006).
 - 16) Egea J, Erlacher C, Montanez E, Burtscher I, Yamagishi S, Hess M, Hampel F, Sanchez R, Rodriguez-Manzanique MT, Bösl MR, Fässler R, Lickert H, Klein R. Genetic ablation of FLRT3 reveals a novel morphogenetic function for the anterior visceral endoderm in suppressing mesoderm differentiation. *Gene Dev*, 22, 3349-3362 (2008).
 - 17) Karaulanov E, Böttcher RT, Stannek P, Wu W, Rau M, Ogata S, Cho KW, Niehrs C. Unc5B interacts with FLRT3 and Rnd1 to modulate cell adhesion in *Xenopus* embryos. *PloS One*, 4, e5742 (2009).
 - 18) Robinson M, Parsons Perez MC, Tébar L, Palmer J, Patel A, Marks D, Sheasby A, De Felipe C, Coffin R, Livesey FJ, Hunt SP. FLRT3 is expressed in sensory neurons after peripheral nerve injury and regulates neurite outgrowth. *Mol Cell Neurosci*, 27, 202-214 (2004).
 - 19) Tanabe K, Bonilla I, Winkles JA, Strittmatter SM. Fibroblast growth factor-inducible-14 is induced in axotomized neurons and promotes neurite outgrowth. *J Neurosci*, 23, 9675-9686 (2003).
 - 20) Tsuji L, Yamashita T, Kubo T, Madura T, Tanaka H, Hosokawa K, Tohyama M. FLRT3, a cell surface molecule containing LRR repeats and a FNIII domain, promotes neurite outgrowth. *Biochem Biophys Res Commun*, 313, 1086-1091 (2004).
 - 21) O'Sullivan ML, de Wit J, Savas JN, Comoletti D, Otto-Hitt S, Yates JR 3rd, Ghosh A. FLRT Proteins Are Endogenous Latrophilin Ligands and Regulate Excitatory Synapse Development. *Neuron*, 73, 903-910 (2012).
 - 22) Yamagishi S, Hampel F, Hata K, Del Toro D, Schwark M, Kvachnina E, Bastmeyer M, Yamashita T, Tarabykin V, Klein R, Egea J. FLRT2 and FLRT3 act as repulsive guidance cues for Unc5-positive neurons. *EMBO J*, 30, 2920-2933 (2011).
 - 23) Söllner C, Wright GJ. A cell surface interaction network of neural leucine-rich repeat receptors. *Genome Biol*, 10, R99 (2009).
 - 24) Kruger RP, Lee J, Li W, Guan KL. Mapping netrin receptor binding reveals domains of Unc5 regulating its tyrosine phosphorylation. *J Neurosci*, 24, 10826-10834 (2004).
 - 25) Hata K, Fujitani M, Yasuda Y, Doya H, Saito T, Yamagishi S, Mueller BK, Yamashita T. RGMA inhibition promotes axonal growth and recovery after spinal cord injury. *J Cell Biol*, 173, 47-58 (2006).
 - 26) Hata K, Kaibuchi K, Inagaki S, Yamashita T. Unc5B associates with LARG to mediate the action of repulsive guidance molecule. *J Cell Biol*, 184, 737-750 (2009).
 - 27) Takemoto M, Hattori Y, Zhao H, Sato H, Tamada A, Sasaki S, Nakajima K, Yamamoto N. Laminar and areal expression of unc5d and its role in cortical cell survival. *Cereb Cortex*, 21, 1925-1934 (2011).
 - 28) Li YN, Pinzón-Duarte G, Dattilo M, Claudepierre T, Koch M, Brunken WJ. The expression and function of netrin-4 in murine ocular tissues. *Exp Eye Res*, 96, 24-35 (2012).
 - 29) Miyoshi G, Fishell G. Dynamic FoxG1 Expression Coordinates the Integration of Multipolar Pyramidal Neuron Precursors into the Cortical Plate. *Neuron*, 74, 1045-1058 (2012).

輝け次代の担い手たち

ブレインマッピング —電子顕微鏡によるコネクトミクス解析—

芝田 晋介

(慶應義塾大学医学部生理学教室、

Harvard University, Faculty of Arts and Sciences, Molecular and Cellular Biology)

はじめに

2013年2月、米国滞在中にオバマ大統領の一般教書演説をリアルタイムで何気なく聴いていると、「ブレイン・マッピング」というフレーズが耳に飛び込んできました。日本の政治家の演説ではなかなか出てこない用語だったため、自分の耳を疑いましたが、直後に「アルツハイマー」という単語を聞き取り、米国の今後の脳科学政策について述べているのだと分かりました。私の日本語訳を載せるより、原文を掲載した方が分かりやすい方が多いと思いますので、まずはその場で聞いていたオバマ大統領二期目開始時の the State of the Union Address から科学政策に関連する部分を抜粋して、そのまま転載します¹⁾。

"Now, if we want to make the best products, we also have to invest in the best ideas. Every dollar we invested to map the human genome returned \$140 to our economy—every dollar. Today, our scientists are mapping the human brain to unlock the answers to Alzheimer's. They're developing drugs to regenerate damaged organs; devising new material to make batteries 10 times more powerful. Now is not the time to gut these job-creating investments in science and innovation. Now is the time to reach a level of research and development not seen since the height of the Space Race. We need to make those investments."

どうやら米国も「ブレインマッピング」に巨額の投資をして、本気で取り組むつもりなのだと分

かりました。これを私が聞いていたのは、米国 Harvard 大学の Jeff Lichtman 先生の研究室にてちょうどコネクトーム (Connectome) 用サンプルの電子顕微鏡観察を終えた時でした。翌朝にあったラボミーティングの冒頭はこの話題で持ちきりで、Lichtman 先生を含めたラボの全員が口々にこの発表内容とその解釈、それに基づく今後のファンディングの方向性などに関するコメントをしていました。自分たちが深く関わっている電子顕微鏡による「ブレインマッピング」の分野が、世界の注目を集めていることを強く感じさせられた出来事でした。

その2ヶ月後の2013年4月には Brain Initiative として、図1のように神経疾患や精神疾患を治療するために必要なあらゆるコネクトーム用のツールの開発と本格的な解析を目指した具体的な10年間の達成目標とともに、年間総額1億ドル(約100円=1ドルとして日本円で100億円)以上の研究資金供給の発表がなされました²⁾。ゲノムプロジェクトは1ドルの投資で140ドル分のリターンがあったと計算されていたので、同等のリターンがあった場合は、この投資で140億ドル(同14兆円)もの経済波及効果があるビックプロジェクトとなると考えられます。同時期にヨーロッパでも、同じような「ブレインマッピング」をターゲットにした大型グラントがスタートしています³⁾。1990年頃から巨大プロジェクトとして解析対象であったヒトゲノムの解明が終了した後の、次なる世界的な大きい目標として、いよいよ、未



知る脳の複雑な回路が解析対象となることが方向付けられた転換点でした。

1. コネクトームとは？

そもそもコネクトームという言葉は、神経系の接続状態 (connect-) を網羅的に解析 (-ome) した神経回路網地図作成への取り組みを指す用語として近年生み出されました。ブレインマッピングのために必要不可欠なアプローチは総称してコネクトーム解析と呼ばれ、これを研究する新規分野はコネクトミクス (connectomics) と命名されています。この名付け親と言われている Jeff Lichtman 先生による“コネクトミクス”の定義は、表1にある通りです。これはプレゼンの時に彼が未来の辞書からの引用として時々使っているものですが、2019年に出版された辞書なら“コネクトミクス”という用語は一般的な用語としても掲載され、たぶん内容はこのように記述されているだろうという予想から書かれたものです。しかし、オバマ大統領がブレインマッピングに言及したことで、この用語の使用は急速に拡大しており、Web上で検索した場合のヒット件数(執筆時点で約33万件)から考えると、もう少し早く辞書に掲載される可能性も高いと考えられます。

コネクトミクスの具体的な研究については、最も進んでいる種は線虫 (*C. elegans*) であり、すべての神経細胞の種類および位置と、それらの神経細胞同士のつながりが明らかになっています¹⁾。当時は顕微鏡を使って、まさに「人間の目」で発生過程をつぶさに追いかける手法が用いられていました²⁾。線虫の脳は、わずか300個程度の神経細胞から構成されていますが、その解析には10年以上を要したとのこと。ヒトの脳は、およそその

図1 米国の2013年から開始されたBrain Initiativeに関する発表

ホワイトハウスのホームページ上では、Brain Initiativeの概要が2013年4月発表されました。この図で用いられているカラフルな神経回路はBrainbowマウスの中樞神経組織です。

表1 Jeff Lichtman 先生による“コネクトミクス”の定義

コネクトミクスの説明をするときに Lichtman 先生がよく用いる、未来の辞書にコネクトミクスが載ったかどうか推察した仮想辞書の1項目。

con·nec·to·mics

Pronunciation: kə-nĕk-'tO-miks, kə-nĕk-'tahm-iks

Function: *n pl but sing in constr*

: a branch of biotechnology concerned with applying the techniques of computer-assisted image acquisition and analysis to the structural mapping of sets of neural circuits or to the complete nervous system of selected organisms using high-speed methods, with organizing the results in databases, and with applications of the data (as in neurology, psychiatry or fundamental neuroscience) —compare PROTEOMICS or GENOMICS

see also **con·nec·tome**

約 10 億倍（1 千億個以上！）もの神経細胞から構成されているので、同じようなアプローチで解析することはほぼ不可能です。そのため、現在の最先端コネクトミクスのアプローチは、従来用いられてきたこれまでのトレーサーや遺伝子改変動物などを用いた方法に加え、MRI や電子顕微鏡を用いた網羅的な解析が中心となっています^{5)~7)}。

コネクトミクスのために開発された遺伝子改変動物としては、ブレインボー (brainbow) マウスが有名です⁸⁾⁹⁾。ホワイトハウスが 2013 年 4 月に発表した Brain Initiative の概要にも背景画として採用されているカラフルな神経回路はブレインボー・マウスのものです (図 1)。Cre-LoxP システムを応用し、個別の神経がそれぞれ異なる多数の色で塗り分けられているために、各神経同士の詳細なつながり (neural wiring diagram) を簡便に描出することが可能となりました。脳 (brain-) が、まるで虹 (-rainbow) のようにカラフルに見えることから、ブレインボー (brainbow) と名付けられ⁸⁾、今ではマウスだけでなくゼブラフィッシュなどの他の種にも同様な手法が応用されるようになりました¹⁰⁾。コネクトミクスの研究対象としては、線虫のようなすべての神経発生を経時的に観察することが可能な種だけでなく、現在ではマウス、霊長類、さらにはヒトにまで解析対象が広がり、競争は激しさを増しています。

2. コネクトミクスとニューロサイエンス

これまで述べてきたコネクトミクスは、ニューロサイエンス (neuroscience) の中の一分野とも捉えられていますが、見方を変えれば、対象としている研究の範囲が異なる別分野とも言えます。これまでのニューロサイエンスでは単一の神経細胞やいくつかの細胞群に着目して解析してきたのに対して、コネクトミクスは個々の細胞レベルを超え、無数の神経細胞同士の関係性を一つのネットワークとして全体的に捉える点が大きく異なります。コネクトミクスと同じ語尾の言葉で、ゲノミクス (Genomics) という用語がありますが、ゲノミクスとジェネティクス (Genetics) との関係性が、コネクトミクスとニューロサイエンスに近いとも考えられます。ジェネティクスは日本語では遺伝学と呼ばれ、ある特定の遺伝子配列やその変異を解析の中心に置いています。ゲノミクスはゲノム科学などと呼ばれ、全ゲノムと個体の遺伝子全体を網羅的に研究する一分野です。個々の遺伝子病の解析などを通じてジェネティクスが徐々に進展する中、1990 年代から開始されたゲノムプロジェクトによって爆発的にゲノミクスが発展して全ゲノム解析も各種の生物で完了し、種間の比較ゲノム解析なども行われるようになり、現在ではポストゲノム時代に突入したと言われています。

このゲノムプロジェクトの発展を陰で支えた技術について、やや乱暴な喩え方をお許し頂けるのであれば、ゲルまたはキャピラリーなどのシーケンサーがジェネティクスを支え、いまだに開発競争の続く次世代シーケンサーがゲノミクスを支えていると言えるのではないかと私は思います。限られた数の神経細胞を対象として解析するニューロサイエンスは、Golgi 染色で有名なイタリアのカミッロ・ゴルジ (Camillo Golgi) 先生と共に、1906 年にノーベル医学生理学賞を受賞したスペインの神経解剖学者サンティアゴ・ラモニ・カハール (Santiago Ramón y Cajal) 先生が芸術的な神経回路のスケッチをしていた時代から、一貫して顕微鏡によってずっと支えられていました¹¹⁾。では、コネクトミクスを推進する神経回路研究用次世代シーケンサーのような機械は、一体どんなものが該当するのでしょうか。すでに 61 本のマルチ電子ビームを備えたハイスループットの電子顕微鏡などの新技術が開発されつつあります¹²⁾。今後、例えば、個々の神経細胞のつながりまで描出できる解像度の次世代 MRI や、脳検体を挿入すると勝手に三次元立体像を構築する全自動電子顕微鏡などが開発されるのかも知れませんが、まだ想像の域を出ません。

冒頭に触れたとおりコネクトミクスに対しては、欧米でゲノムプロジェクト級の巨額な研究資金が投入されることになりました²³⁾。今後、コネクトミクスを加速する夢のような新技術が開発され、爆発的に脳神経回路の研究が進めば、脳全体の複雑な回路が白日の下に曝される日もそう遠くないのかも知れません。

3. どうして私が「ブレインマッピング」に関わるようになったのか？

もともとは慶應義塾大学医学部を卒業後に神経系の研究をしたいと思い、慶應義塾大学生理学の岡野栄之教授の研究室に入れて頂き、神経幹細胞に強く発現する RNA 結合たんぱく質 Musashi の研究を始めました^{13)~17)}。その解析過程で、少し何かもに触れただけでも痛がる異痛症のマウスと

出会い、神経堤由来の感覚神経の発生や分化、そして回路形成のメカニズムを学びました (unpublished data)。

感覚神経回路の形成異常を解析する過程で着目した、痛みや温痛覚、触覚を受容する感覚神経は第 4 の胚葉とも呼ばれる神経堤に由来しています。神経堤は、発生初期の神経管が閉鎖する時期に、背側神経管から移動する細胞群であり、感覚神経をはじめ、皮膚や頭頸部の様々な組織に分化することが分かっていました¹⁸⁾。感覚神経細胞の *in vitro* での解析を行うために修練を重ねた背側神経節 dorsal root ganglia (DRG) からの神経細胞の分離・培養法をそのほかの臓器にも応用して、神経堤由来の組織幹細胞を単離して神経堤幹細胞の解析なども行いました^{19)~26)}。Wnt1 や Protein zero (P0) などの promoter 依存的な Cre の発現を示すトランスジェニック・マウスを活用し、神経堤由来細胞を緑色蛍光蛋白質 (GFP) などで特異的にラベルすることができるマウスを使った幹細胞の解析も行っていました^{19)~23)}。図 2 のような、Sox10 promoter 下に蛍光蛋白質 Venus をつないだ BAC トランスジェニック・マウスの開発によって、胎児期の神経堤幹細胞は明確に蛍光蛋白質でラベルされ、生後も Schwann 細胞では継続的に蛍光蛋白質の発現が確認されたことから、感覚神経回路の形成異常の解析にも応用することができました^{24)~26)}。

その感覚神経ネットワーク解析の発展技術として、電子顕微鏡的なアプローチを学び、さらに、普通の透過電子顕微鏡の観察に加え、免疫電顕と呼ばれる、免疫染色したサンプルを電子顕微鏡で観察する手技を身につけることができました。慶應義塾大学医学部では、生理学教室と整形外科教室とが互いに協力して、iPS 細胞などによる細胞移植や神経栄養因子の補填による治療法を臨床応用し、脊髄損傷からの回復を目指しています^{27)~30)}。移植細胞が再髄鞘化することで機能回復が促進されることは、齧歯類の解析では明らかになっていますが、成熟したオリゴデンドロサイトのマーカー蛋白の発現だけではハッキリと分からない移植細胞のミエリン鞘などの微細形態を、透

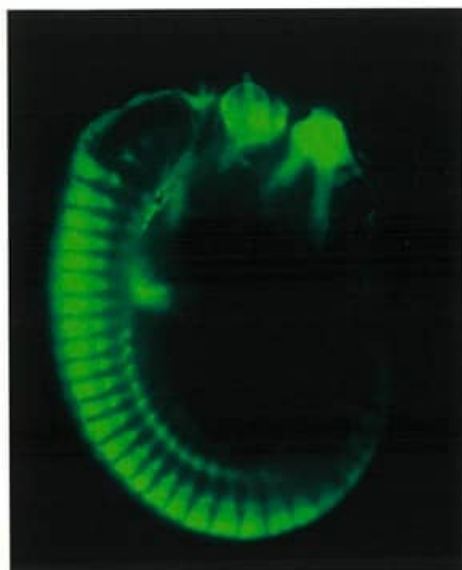


図2 神経堤がVenusによってラベルされた Sox10-Venus マウス

緑色蛍光蛋白質である Venus を Sox10 promoter 下で発現させたマウスで、早期の胎児期には特に neural crest stem cells に強い Venus の蛍光が観察されます。

過電子顕微鏡によって明確に捉えることができます^{31)~33)}。ただ、通常の透過電子顕微鏡解析では、もともとレシビエントに存在していたミエリン鞘とドナー由来の移植細胞によるミエリン鞘を識別することができません。そのためには免疫電顕の手法との組み合わせが必要不可欠であり、図3に示すように、GFPなどでラベルされた移植細胞を免疫電顕にてゴールドで標識して検出しながら、同時に脊髄損傷後に再形成されたミエリン鞘の有無を検出しています^{31)~33)}。この免疫電顕の手法は、GFPなどの蛍光蛋白質やタグ蛋白質のみならず、通常の内在性の蛋白質の発現を同定することも可能です³⁴⁾、また *in situ* hybridization (ISH) と組み合わせれば、メッセンジャー RNA (mRNA) やノンコーディング RNA (ncRNA) の局在を蛍光顕微鏡と電子顕微鏡の両方で同じ細胞を捉えることができます³⁵⁾。

このように蛍光顕微鏡と電子顕微鏡を両方を駆使しながら、神経回路の解析を実施する手技を

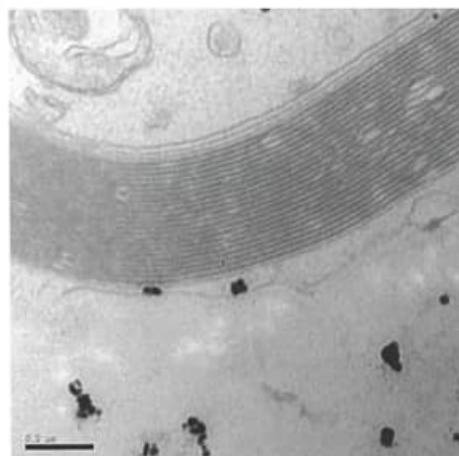


図3 GFP抗体を用いた免疫電顕データ
GFPでラベルした移植細胞をGFP抗体にて同定した免疫電顕解析データです。黒いドットで標識されたGFP陽性の細胞質を持つ細胞がミエリン鞘を形成している様子が分かります。

きっちりと確立していたため、Harvard 大学 Jeff Lichtman 先生の研究室にてコネクトミクス解析に2012年より参画することとなり、冒頭のオバマ大統領の演説を米国で聴くことになりました。今後、日米両国の良いところを取り入れながら、これまでにない斬新な技術開発に取り組んで行きたいと思っています。

おわりに

私は国内外のいくつかの学会に所属しておりますが、これまでの学会参加歴を調べてみたところ、最も多く参加させて頂いた年会は日本神経化学会でした。スケジュールや自分の学会参加可能予算、開催場所による影響はありましたが、参加人数が数万人にもなる巨大な北米の学会などよりも、少人数で濃密なディスカッションが出来る学会の雰囲気と、何よりも若手を encourage する小規模な「若手育成セミナー」の存在は大きかったと思います。非常に高名な研究者や活発な若手の方々から有意義な「体験談」を少人数で伺いながら、触れられるくらいの距離で普段の会話をするように討論ができるのは大きな魅力の一つでし

た。海外にて研究をしていた期間は参加できませんでしたが、それ以外ほぼ毎回のセミナーに潜入させて頂いたおかげで、これまでにお話をしたことのない著名な先生方と研究や留学について直接議論したり、同年代の研究者同士の貴重なつながりを得たりしました。このような他の学会にはあまりみられない、ユニークな若手育成セミナーを運営下さっている学会の担当の先生方には深く感謝申し上げますと同時に、開催形態にはこだわりませんので今後も同様のコンセプトの会を継続して頂くことをお願いしたいと思います。

謝 辞

最後になりましたが、研究の機会を与えて下さいました慶應義塾大学医学部の岡野栄之先生と Harvard University, Faculty of Arts and Sciences, Molecular and Cellular Biology の Jeff Lichtman 先生に心より感謝しております。また、まだまだ未熟者で、もがき苦しんでいる状態の私にこのような文章の執筆機会を与えて下さいました佐藤真先生、澤本和延先生に深く感謝申し上げます。

Reference

- Obama B. Remarks by the President in the State of the Union Address, <http://www.whitehouse.gov/the-press-office/2013/02/12/remarks-president-state-union-address> (12th Feb. 2013).
- Collins F, Prabhakar A. The White House Blog, <http://www.whitehouse.gov/blog/2013/04/02/brain-initiative-challengesresearchers-unlock-mysteries-human-mind> (April 2013).
- The human brain project. 2013. <https://www.humanbrainproject.eu/>
- White JG, Southgate E, Thomson JN, Brenner S. Phil Trans R Soc Lond B Biol Sci, 314, 1-340 (1986).
- Lichtman JW, Denk W. The big and the small: challenges of imaging the brain's circuits. Science, 334 (6056), 618-623 (2011).
- Morgan JL, Lichtman JW. Why not connectomics? Nat Methods, 10 (6), 494-500 (2013).
- Filippi M, van den Heuvel MP, Fornito A, He Y, Hulshoff Pol HE, Agosta F, Comi G, Rocca MA. Assessment of system dysfunction in the brain through MRI-based connectomics. Lancet Neurol, 12 (12), 1189-1199 (2013).
- Livet J, Weissman TA, Kang H, Draft RW, Lu J, Bennis RA, Sanes JR, Lichtman JW. Transgenic strategies for combinatorial expression of fluorescent proteins in the nervous system. Nature, 450 (7166), 56-62 (2007).
- Cai D, Cohen KB, Luo T, Lichtman JW, Sanes JR. Improved tools for the Brainbow toolbox. Nat Methods, 10 (6), 540-547 (2013).
- Pan YA, Freundlich T, Weissman TA, Schoppik D, Wang XC, Zimmerman S, Ciruna B, Sanes JR, Lichtman JW, Schier AF. Zebrafish: multispectral cell labeling for cell tracing and lineage analysis in zebrafish. Development, 140 (13), 2835-2846 (2013).
- Stahnisch FW, Nitsch R. Santiago Ramón y Cajal's concept of neuronal plasticity: the ambiguity lives on. Trends Neurosci, 25 (11), 589-591 (2002).
- Marx V. Neurobiology: Brain mapping in high resolution. Nature, 503 (7474), 147-152 (2013).
- Shibata S, Umei M, Kawahara H, Yano M, Makino S, Okano H. Characterization of the RNA-binding protein Musashi1 in zebrafish. Brain Res, 1462, 162-173 (2012). Epub 2012 Feb 3.
- Sakakibara S, Nakamura Y, Yoshida T, Shibata S, Koike M, Takano H, Ueda S, Uchiyama Y, Noda T, Okano H. RNA-binding protein Musashi family: roles for CNS stem cells and a subpopulation of ependymal cells revealed by targeted disruption and antisense ablation. Proc Natl Acad Sci U S A, 99 (23), 15194-15199 (2002).
- Okano H, Kawahara H, Toriya M, Nakao K, Shibata S, Imai T. Function of RNA binding protein Musashi-1 in stem cells. Exp Cell Res, 306 (2), 349-356 (2005).

- 16) Susaki K, Kaneko J, Yamano Y, Nakamura K, Inami W, Yoshikawa T, Ozawa Y, Shibata S, Matsuzaki O, Okano H, Chiba C. Musashi-1, an RNA-binding protein, is indispensable for survival of photoreceptors. *Exp Eye Res*, 88 (3), 347-355 (2009).
- 17) Takahashi T, Suzuki H, Imai T, Shibata S, Tabuchi Y, Tsuchimoto K, Okano H, Hibi T. Musashi-1 post-transcriptionally enhances phosphotyrosine-binding domain-containing m-Numb protein expression in regenerating gastric mucosa. *PLoS One*, 8 (1), e53540 (2013).
- 18) Le Douarin NM, Kalcheim C. The neural crest. Cambridge: Cambridge University Press, (1999).
- 19) Nagoshi N, Shibata S, Nakamura M, Matsuzaki Y, Toyama Y, Okano H. Neural crest-derived stem cells display a wide variety of characteristics. *J Cell Biochem*, 107 (6), 1046-1052 (2009).
- 20) Nagoshi N, Shibata S, Kubota Y, Nakamura M, Nagai Y, Satoh E, Morikawa S, Okada Y, Mabuuchi Y, Katoh H, Okada S, Fukuda K, Suda T, Matsuzaki Y, Toyama Y, Okano H. Ontogeny and multipotency of neural crest-derived stem cells in mouse bone marrow, dorsal root ganglia, and whisker pad. *Cell Stem Cell*, 2 (4), 392-403 (2008).
- 21) Takagi T, Ishii K, Shibata S, Yasuda A, Sato M, Nagoshi N, Saito H, Okano HJ, Toyama Y, Okano H, Nakamura M. Schwann-spheres derived from injured peripheral nerves in adult mice-their in vitro characterization and therapeutic potential. *PLoS One*, 6 (6), e21497 (2011).
- 22) Aihara Y, Hayashi Y, Hirata M, Arikawa N, Shibata S, Nagoshi N, Nakanishi M, Ohnuma K, Warashina M, Michiue T, Uchiyama H, Okano H, Asashima M, Kusuda Furue M. Induction of neural crest cells from mouse embryonic stem cells in a serum-free monolayer culture. *Int J Dev Biol*, 54 (8-9), 1287-1294 (2010).
- 23) Katoh H, Shibata S, Fukuda K, Sato M, Satoh E, Nagoshi N, Minematsu T, Matsuzaki Y, Akazawa C, Toyama Y, Nakamura M, Okano H. The dual origin of the peripheral olfactory system: placode and neural crest. *Mol Brain*, 4, 34 (2011).
- 24) Shibata S, Yasuda A, Renault-Mihara F, Suyama S, Katoh H, Inoue T, Inoue YU, Nagoshi N, Sato M, Nakamura M, Akazawa C, Okano H. Sox10-Venus mice: a new tool for real time labelling of neural crest lineage and oligodendrocytes. *Mol Brain*, 3 (1), 31 (2010).
- 25) Ohtomo R, Mori T, Shibata S, Tsuta K, Maeshima M, Akazawa C, Honda K, Yamada T, Yoshimoto S, Asai M, Okano H, Kanai Y, Tsuda H. Sox10 is a novel marker of acinus and intercalated duct differentiation in salivary gland tumors: A clue to the histogenesis and diagnosis. *Modern Pathology*, doi: 10.1038/modpathol.2013.54(2013).
- 26) Fukuda T, Takeda S, Xu R, Ochi H, Sunamura S, Sato T, Shibata S, Yoshida Y, Gu Z, Kimura A, Ma C, Xu C, Bando W, Fujita K, Shinomiya K, Hirai T, Asou Y, Enomoto M, Okano H, Okawa A, Itoh H. Sema3A regulates bone-mass accrual through sensory innervations. *Nature*, 497 (7450), 490-493 (2013).
- 27) Kaneko S, Iwanami A, Nakamura M, Kishino A, Kikuchi K, Shibata S, Okano HJ, Ikegami T, Moriya A, Konishi O, Nakayama C, Kumagai K, Kimura T, Sato Y, Goshima Y, Taniguchi M, Ito M, He Z, Toyama Y, Okano H. A selective Sema3A inhibitor enhances regenerative responses and functional recovery of the injured spinal cord. *Nat Med*, 12 (12), 1380-1389 (2006).
- 28) Kitamuta K, Iwanami A, Nakamura M, Yamane J, Kota W, Suzuki Y, Miyakawa D, Shibata S, Funakoshi H, Miyatake S, Coffin R, Nakamura T, Toyama Y, Okano H. Hepatocyte growth factor promotes endogenous repair and functional recovery after spinal cord injury. *J Neurosci Res*, 85 (11), 2332-2342 (2007).
- 29) Renault-Mihara F, Okada S, Shibata S, Nakamura M, Toyama Y, Okano H. Spinal cord injury: emerging beneficial role of reactive astrocytes' migration. *Int J Biochem Cell Biol*, 40 (9), 1649-1653 (2008).
- 30) Renault-Mihara F, Katoh H, Ikegami T, Iwanami

- A, Mukaino M, Yasuda A, Nori S, Mabuchi Y, Tada H, Shibata S, Saito K, Matsushita M, Kaibuchi K, Okada S, Toyama Y, Nakamura M, Okano H. Beneficial compaction of spinal cord lesion by migrating astrocytes through glycogen synthase kinase-3 inhibition. *EMBO Molecular Medicine*, 3 (11), 682-696 (2011).
- 31) Nagoshi N, Shibata S, Hamanoue M, Mabuchi Y, Matsuzaki Y, Toyama Y, Nakamura M, Okano H. Schwann cell plasticity after spinal cord injury shown by neural crest lineage tracing. *Glia*, 59 (5), 771-784 (2011).
 - 32) Kumagai G, Okada Y, Yamane J, Nagoshi N, Kitamura K, Mukaino M, Tsuji O, Fujiyoshi K, Katoh H, Okada S, Shibata S, Matsuzaki Y, Toh S, Toyama Y, Nakamura M, Okano H. Roles of ES cell-derived gliogenic neural stem/progenitor cells in functional recovery after spinal cord injury. *PLoS One*, 4 (11), e7706 (2009).
 - 33) Yasuda A, Tsuji O, Shibata S, Nori S, Takano M, Kobayashi Y, Takahashi Y, Fujiyoshi K, Hara CM, Miyawaki A, Okano HJ, Toyama Y, Nakamura M, Okano H. Significance of remyelination by neural stem/progenitor cells transplanted into the injured spinal cord. *Stem Cells*, 29 (12), 1983-1994 (2011).
 - 34) Tada H, Okano HJ, Takagi H, Shibata S, Yao I, Matsumoto M, Saiga T, Nakayama KI, Kashima H, Takahashi T, Setou M, Okano H. Fbxo45, a novel ubiquitin ligase, regulates synaptic activity. *J Biol Chem*, 285 (6), 3840-3849 (2010).
 - 35) Nishimoto Y, Nakagawa S, Hirose T, Okano HJ, Takao M, Shibata S, Suyama S, Kuwako K, Imai T, Murayama S, Suzuki N, Okano H. The long non-coding RNA nuclear-enriched abundant transcript 1_2 induces paraspeckle formation in the motor neuron during the early phase of amyotrophic lateral sclerosis. *Mol Brain*, 6, 31 (2013).

研究室紹介

滋賀医科大学 医学部 生理学講座 統合臓器生理学部門

教授 等 誠司

滋賀医科大学は、琵琶湖の南、大津市と草津市の境の小さいところにあります。国有地の中にあるため、周りに商業施設が何もない（コンビニすら！）と口さがない友人は言いますが、環境良好で晴れた日には遠く琵琶湖の穏やかな姿が望めます。1974年に開学した、いわゆる新設医大の1つですが、今年創設40周年を迎え、卒業生が多くの大学や病院で活躍しています。私は、平成23年12月に統合臓器生理学部門（旧・生理学第一講座）教授を拝命いたしました。少しずつ研究環境を整えているところですが、本稿執筆の機会をいただきましたので、教室の歴史や今後の展望などを紹介させていただきます。

開学時の生理学第一講座教授は、故・横田 敏勝先生で、次いで平成8年より陣内 皓之祐先生が2代目教授になり、私が3代目となります。横田先生と陣内先生は、主にネコやサルといった大型動物を用いて、電気生理学的手法による中枢神経の神経回路同定と神経活動の研究をされました。特に、横田先生は痛みの生理学で、陣内先生は随意運動時に活動する中枢神経回路の同定で、大きな業績を残されました。一方私は、東京大学医学部を卒業して神経内科に入局し、神経内科専門医を取得後に研究をスタートさせました。その後もトロント大学留学→東京大学神経内科→生理学研究所と、臨床と基礎研究を行ったり来たりしておりました。横田先生や陣内先生が主導された、大型動物を用いた電気生理学の実験のように、生理学の王道を歩む研究とは異なりますが、これまで培ってきた臨床神経学の知識や神経幹細胞に関する経験などを融合させ、障害を受けた脳の再生医療や精神疾患の病態解明などを夢見つつ、地道

な基礎研究を行っていきたいと考えています。

現在の教室員は、私の他に小山なつ准教授と福家 聡助教、特任助教の林 義剛と測上孝裕、中国からの留学生の賈 曉静に、技術補佐員1名と学部学生数名です。まだ大学院生がいないのが残念ですが、教室員が丸丸となって“面白い研究”に取り組んでいます。その幾つかをご紹介しますと思います。

①神経幹細胞の発生・維持・分化のメカニズム

神経幹細胞は、マウスでは胎生8.5日の脳で初めて検出され、胎生期の脳で大量の神経細胞・グリア細胞を産みだします。分化した細胞を大量に産生しつつも、自分自身を未分化な状態で維持する（これを自己複製能と呼ぶ）ためには特別なメカニズムが必要で、私たちはここにNotchシグナルが働いていることを報告しました。では、Notchシグナルが活性化されるためには、どのような仕組みが必要なのか？私たちはこのような疑問に対し、エビジェネティクスの観点から答えを得ようとしています。

マウスで胎生7.5～8.5日に神経幹細胞が誘導される正にその時期に、Notchシグナルの標的であるHes5遺伝子のプロモーターが脱メチル化を受け、Notchシグナルが伝わるようになることを発見しました。このDNA脱メチル化にはGlial cells missing (Gcm) 遺伝子が関わっており、ゲノム複製を必要としない能動的脱メチル化であることも示しました。DNAの能動的脱メチル化の分子機構は、ここ数年大きなトピックスになっており、次々に新しいことが報告されていますが、まだまだわかっていないことも多く存在します。Gcmが

どのようにDNAを脱メチル化していくのか、困難の多い研究ですが、福家が精力的に取り組んでいます。

一方、胎生期の神経幹細胞の未分化性維持にも、エピゲノム修飾が重要な役割を果たしていることがわかってきました。例えば、Ring finger protein 20 (Rnf20) はヒストン H2B をモノユビキチン化する E3 ユビキチンリガーゼですが、Rnf20 が神経幹細胞の分化と細胞周期を調節していることを発見しました。神経幹細胞は、成体の脳でも終生にわたって未分化な状態で維持されるために、細胞分裂を少なくして遺伝子変異が起きる確率を減らしていると考えられています。実際、胎生期から徐々に細胞周期を延ばし、成体脳ではほとんど分裂しない状態 (quiescent) になるのですが、未分化性の維持と細胞周期延長がどのようにカップリングしているのか、わかっていませんでした。私たちは、Rnf20 がその役割を担っているキープレーヤーだと考え、林と測上が研究を進めています。

②オリゴデンドロサイト誘導の分子機構

先に、障害を受けた脳の再生医療を目指すしてきましたが、神経幹細胞が脳の再生医療に登場するまでには、まだまだ長い基礎研究の道のりと多くの困難があると予想されます。神経細胞のもつ領域特異性や神経伝達物質サブタイプ特異性を再現し、周囲の神経ネットワークからポジティブ・

ネガティブフィードバックなどの情報のインプットを受け、適切な標的細胞に情報をアウトプットするという、複雑なステップごとに大きな壁があります。一方、グリア細胞にはそのような問題は比較的少ないので、脳の再生医療の第一歩はグリア細胞から始まるのではないかと考えています。例えば、多発性硬化症で障害され減少してしまったオリゴデンドロサイトを、神経幹細胞で補充するような治療法が考えられますが、オリゴデンドロサイトの発生・分化についても、わかっていないことが多いのです。一部のオリゴデンドロサイトは Sonic hedgehog (Shh) の影響下で脳や脊髄の腹側から発生してきますが、大脳皮質 (背側) に分布する大多数のオリゴデンドロサイトの起源がよくわかっていませんでした。私たちは、大脳皮質オリゴデンドロサイトが出生前後に限られた時期に、非常に限局した部位で産生されていることを見いだしました。現在は、等が中心になって、この時期のこの部位で働いている因子の同定を進めています。

③情動・気分形成における成体脳の神経幹細胞—神経細胞新生システムの役割

成体脳の神経幹細胞—神経細胞新生システムの役割や機能については、まだわかっていないことが多くありますが、動物の情動や気分にも深く関与すると考えられています。私たちは、マウスに慢性ストレスを負荷したり、インターフェロン α



等 研究室 (忘年会にて)

(C型肝炎の患者さんに投与されていますが、うつ病を誘発するという副作用が問題になっています)の慢性投与などでうつ病モデルマウスを作製し、これらのマウスでは神経幹細胞の数が減少することを報告しました。興味深いことに、この神経幹細胞数減少は自然には回復しませんが、抗うつ薬の投与によって回復しました。成体脳の神経幹細胞の維持には、脳内のセロトニン系が深く関わっていることも明らかにしました。

一方、躁うつ病の治療に用いられる気分安定薬が神経幹細胞に直接作用し、神経幹細胞の自己複製能を亢進させることを発見し、ここにはNotchシグナルの活性化が関わっていることも示しました。現在はその分子メカニズム、特にエピゲノム修飾との関連を調べているところです。また、カニクイザルを用いて、抗うつ薬や気分安定薬を投与したときの神経幹細胞の動態変化と行動の変化を調べ、神経幹細胞—細胞新生システムと情動との関連を明らかにしたいと考えています。ちなみに、広く知られてはおりませんが、滋賀医科大学は日本のカニクイザル研究の拠点の1つであり、近代的な設備の中、600頭以上のカニクイザルが

飼育されています。精神・神経機能など霊長類でしか解明できない研究や、ヒト臨床治験に先行する前臨床試験などが行われているほか、iPS細胞から作製した細胞を移植して、その生存や機能、リスクを評価する目的で、移植実験可能な主要組織適合抗原(MHC)ホモのカニクイザル作製も進められています。このような研究が、気分障害などの精神疾患の病態解明や新しい治療薬の開発に役立つことを期待して、小山が中心になって進めているマウス・サルの行動解析を始め、教室員全員が総力戦で取り組んでいます。

この他にも多くの研究を平行して推進していますが、紙面も限られていますので、詳細は研究室のホームページ(<http://www.shiga-med.ac.jp/~hqphysiol/physiol/research/index-re.html>)をご覧ください。お察しの通り、人手が全く足りておりませんので、私たちの研究に興味を持たれて一緒にやってみようという方は、是非ご連絡下さい。

今後も、さらに楽しくわくわくするような研究をやっていきたいと思いますので、皆さまのご指導ご鞭撻の程、よろしくお願い申し上げます。

研究室紹介

東京慈恵会医科大学 再生医学研究部

教授 岡野ジェイムス洋尚

私は平成23年に、縁あって東京慈恵会医科大学総合医科学研究センターに新設された再生医学研究部に着任しました。東京慈恵会医科大学は、東京の代表的なオフィス街西新橋の高層ビルが建ち並ぶ一画にキャンパスを構えています。増上寺や愛宕神社といった江戸時代の人気スポットに隣接し、都心としては比較的緑地の多いエリアです。脚気の予防法を発見した高木兼寛が創立し、平成22年に創立130周年をむかえました。私は、東京慈恵会医科大学卒業後、米国ニューヨークのロックフェラー大学に11年間留学し、帰国後は慶應義塾大学生理学教室（岡野栄之教授）において神経系の発生、再生、疾患病態の研究に携わってきました。慶應大での仕事に加え、ロックフェラー大学で従事した神経内分泌、成体脳神経新生（Donald Pfaff 研）や神経系におけるRNA制御機構に関する研究（Robert Darnell 研）が現在の研究テーマの土台となりました。

再生医学研究部は、神経系の外傷、虚血、変性疾患等の難治性神経疾患に対する新規治療法の開発を目標に、遺伝子改変疾患モデル動物、疾患iPS細胞、生細胞イメージング技術、非侵襲的生体イメージング技術などを駆使して研究を行っています。

・神経変性疾患の病態研究

神経特異的RNA結合タンパク質Huファミリーは、特異的に標的RNAに結合し、RNAの安定化や翻訳制御により神経前駆細胞からニューロンへの分化を促進することが知られています。RNA結合タンパク質の標的RNAを網羅的に同定することは技術的に極めて難しいのですが、ロ

クフェラー大Robert Darnell 研が開発したHITS-CLIP法が最も信頼性が高いといわれています。私たちもHuC標的遺伝子の同定を目的に共同研究でHITS-CLIP法を行った結果、HuCは多くの標的遺伝子の翻訳を調節するのみならず、選択的スプライシングを制御することがわかりました（Ince-Dunn G, Okano HJ et al. *Neuron*, 2012）。現在、遅発性小脳失調を呈するHuC遺伝子ノックアウトマウスの解析を進めています。このマウスの小脳では、ブルキンエ細胞の軸索が球状に膨大する変性が起こり、膨大部にミトコンドリアなどが蓄積することから、軸索輸送に障害が起こっている可能性が考えられます。小脳におけるHuCの標的RNAを探索したところ、興味深いことに複数のkinesinタンパク質が同定されました。そこで、同マウス由来培養ブルキンエ細胞を用いたタイムラプスイメージング解析により、標的分子の軸索変性への関与を精査しています。

また、HuC以外のRNA結合タンパク質で神経変性疾患の病態に関与する分子が複数知られていますが、私たちの研究室では家族性ALSおよび前頭側頭葉変性症（FTLD）において変異が認められたTDP-43遺伝子に関して、疾患モデル動物や患者iPS細胞を用いた病態研究を行っています。

・非侵襲的生体イメージング技術の開発と応用

当研究部の原央子助教が理化学研究所の宮脇敦史先生と作成した発光・蛍光レポーター遺伝子（fLuc）を応用して、生体発光イメージングを利用した同一固体における経時的・定量的な移植細胞可視化システムを開発しました（Hara-Miyauchi C. et al. *BBRC*, 2011）。fLucは従来のル

シフェラーゼよりも安定かつ3倍以上の発光量を生み出す上、光に600nm以上の長波長光を多く含むため、生体発光イメージングへの使用に適しています。この技術は癌の浸潤・転移の評価 (Mochizuki S. et al. *J Natl Cancer Inst.* 2012) や DDS 研究 (Kanzaki S. et al. *PLoS One*. 2012)、子宮内膜症モデルの確立 (Masuda H. et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007) など様々な研究分野に利用されており、今後も再生医療研究の分野での活用が期待されています。

・ヒト疾患モデルマーマーモセットの開発と応用

2009年、我が国において世界初の遺伝子改変コモン・マーマーモセットの作成に成功しました。私たちは、霊長類トランスジェニック技術を応用し、慶應義塾大・実験動物中央研究所と共同で遺伝子改変による神経変性疾患モデルの作成に着手しました。すでに、家族性パーキンソン病の原因遺伝子を導入したマーマーモセットが誕生し、画像解析、行動解析を中心に研究が進められています。マーマーモセットに関する研究技術・研究設備は、我が国が世界のトップレベルに位置しています。さらに、齧歯類を用いた安全性試験で催奇形性を検出できなかったサリドマイドの開発事例に代表されるように、齧歯類を用いた動物実験では人間に対する

影響を真に示すことに限界があります。特に、薬剤の有効性や副作用を評価するには不十分であるため、霊長類のマーマーモセットで研究することは前臨床試験として大変意義があることだと信じています。様々な難治性疾患の霊長類モデルを作製することにより、信頼性の高い前臨床試験システムを構築することが私たちの目標の一つです。また、マーマーモセットはラットとほぼ同じサイズの動物ですが、脳の重量はラットの3.5倍あり、タッチパネルなどを使った脳高次機能の解析も可能です。大脳生理学や精神神経疾患の研究への応用も期待されており、今後マーマーモセットを用いた研究分野が大いに発展すると考えています。

現代の先端医学の研究はすでに個人だけで遂行できるようなものではなく、多くの研究者が高いレベルで協力しあわなくては推進することができないほど急速に高度化されつつあります。このような環境の中で高いレベルの研究をしていくため最も力を入れなくてはならないことは人材育成です。多くの大学院生を育て、様々な研究分野との融合を図りつつ医療レベルの向上および医療技術の発展を先導する研究者となれる人材を育成していきたいと思っています。



岡野研究室のメンバー

北米神経科学会 Society for Neuroscience 2013 に参加して

福井大学 医学部医学科 形態機能医科学講座 組織細胞形態学・神経科学領域 黒田 一樹

アメリカ・カリフォルニア州・サンディエゴにて2013年11月9日から13日にかけて北米神経科学会 Society for Neuroscience 2013（以下にSfN-2013）が開催され、その参加レポートをここに報告させていただきます。

サンディエゴの街はアメリカの西海岸の一番南の端に位置し、西に太平洋を望み、少し南の方に行けばメキシコ国境に面しています。気候的には乾燥し、日本の様な夏の暑さや冬の寒さも無く、非常に暮らしやすい場所であるそうです。今回 SfN-2013 が開催されている期間においては、朝夕は多少肌寒く、日中は日差しが強く気温以上に暑く感じられました。

さて SfN に参加するのは今回が初めてで、これまでに参加された方より、かなり大人数が参加する学会であると聞いていました。実際、SfN-2013 に参加してみると会場のコンベンションセンターの大きさに圧倒され、効率良く発表を聞くにはどうしたら良いのか悩んでしまいました。会場では一日毎に分けられたプログラムの冊子を受け取れるのですが、それだけで広辞苑くらいの厚さになり、会場には大きなサイクルボックスが設置されていることに妙に納得させられました。結局、プログラムの方は紙媒体を諦め、iPad に入れた SfN-2013 のアプリケーションに頼ることになりました。このアプリケーションはとても使い易く、ネット接続が無くても演題の検索が可能で、公開されていれば要旨も読むことが出来、しかも頭を悩ませていたタイムスケジュールの管理も出来るのです。今回、SfN-2013 に参加されていない方でも iPad や Android 端末があれば簡単に SfN-2013 の演題や要旨を確認することが出来ます。因みに会場内は SfN 側で準備している WiFi が使用でき、広い会場内での連絡は電子メールで行えたので便利でした。

今回の SfN-2013 では、大会3日目にポスター発表を行いました。ポスター発表は午前と午後の部に分かれ、午前のセッションは8時から12時、午後のセッションは13時から17時となっていました。私は午前のセッションの発表だったので朝8時前にコンベンションセンターの1階のポスター会場に入り、ポスターの貼り付けを行いました。発表の方は8時から9時までの1時間でしたが、10名以上の海外研究者とディスカッションが行え、有意義な時間となりました。ただ、SfN のポスター発表は午前のセッションが終わるとすぐにポスターを外し、午後のセッションへと移るので、どのポスターを聞くのかをしっかりと確認しておく必要がありました。なにせ会場が広く、ポスター会場内での移動だけで時間を取られ、口頭発表も含めて聞くと非常にタフなスケジュールとなりました。ポスター会場で印象的であったことは、科学論文の編集スタッフがめばしいポスター発表を見つけると、連絡先を記した名刺をポスターボードに貼り付け、論文の投稿を促していたことでした。

では、口頭発表やポスター発表についてです。学会初日のメインホールではピクサー・アニメーション・スタジオの社長兼 CEO エド・キャットムル氏の話があり、映画監督のジョージ・ルーカス氏やアップル社の故スティーブ・ジョブズ氏との間で議論した、革新的なことはどの様なことかなどユーモアも交えた話を聞くことが出来ました。内容についてもそうですが話の間のとり方など今後の参考になりそ

うなことが多く含まれていました。ポスター発表では、ドイツ・Max Plank 研究所の Dr. M. Schwab のグループから、大脳皮質間の連絡を行う連合線維の走行に異常を示す bHLH 型転写因子 Neurod2 (NDRF) と Neurod6 (NEX) のダブルノックアウト (DKO) マウスの解析報告がありました。この DKO マウスでは交連線維や連合線維の投射は異常を示し、皮質脊髄路や視床皮質路の投射は正常でした。この交連線維や連合線維の投射の異常は Contactin2 の発現の低下によるものだと報告され、大脳皮質の領野間における神経回路形成の解明に役立つと考えられました。Special Lecture は毎日昼食時に行われ、著名な研究者による過去から現在に至る研究の包括的な話を聞けました。テキサス大学の Dr. K.M. Harris はシナプス可塑性における長期増強 (LTP) について話をされ、またジョーンズ・ホプキンス大学の Dr. H. Song は神経幹細胞のニッチについて話をされました。最近のデータとして Dr. H. Song は、海馬の歯状回からの新生神経細胞は周囲のパルプアルブミン陽性抑制性神経細胞からの刺激を受け、前駆体細胞での生存の向上や成熟した神経細胞への分化が促されることを示されていました。この結果は、神経幹細胞からの神経細胞の再生は周囲からの神経活動に強く依存しているものと理解させてくれました。最終日の午後に行われたミニシンポジウム “Imaging Neuronal Population in Behaving Rodents” では、Ca²⁺ センサータンパク質 (GCaMP3) とオプトジェネティクスとを組合せ、異なる領域間での神経活動の関連を詳しく解析している発表が多数を占めており、同様な分野で今後要求される研究の質や方向性を知ることが出来ました。

少し学会周辺と次回サンディエゴでの開催に参加される方に参考になりそうなことを記しておきます。宿泊するホテルはコンベンションセンター周辺か、街の少し北側のミッションバレー地区にあります。このミッションバレー地区のホテルと会場間の交通は SfN がチャーターしたシャトルバスが利用でき、朝夕は1時間に3-4便と非常に便利でした。幸いなことに宿泊したホテルの前がシャトルバスのバス停で、とても助かりました。また公共交通機関では San Diego Trolley と呼ばれる電車があり、距離に関係なく片道 2.5 ドルで乗車できました。夜遅く会場付近からホテルに戻る際はこの電車を利用しました。食事の方は学会近くの Gaslamp Quarter 周辺のレストランで食べることが出来ますが、私は近く



のマーケットでサンドイッチなどを購入し、コンベンションセンター2階の海側に面したテラスで食べていました。このテラスはとても開放的で、コーヒーを片手に知り合いと議論する方が多くいました。会場周辺には道を挟んで目の前にベトコ・パークがあり、メジャーリーグ（MLB）のサンディエゴ・パドレスのホーム球場で、2006年に第1回WBCで日本チームが優勝した場所です。また会場から歩いて10分くらいのところにアメリカ海軍の母艦ミッドウェイが停留され、現在博物館として開放されています。

最後になりますが、学会期間中に SfN 日本人研究者のオフ会があり、知り合いの紹介で参加してきました。今回の会場は Gaslamp Quarter のアイリッシュパブで、美味しいビールを飲みながら楽しい時間を過ごすことが出来たことを感謝しております。次の SfN-2014 はアメリカの首都ワシントン DC で開催される様で、機会があれば参加したいものです。

学会参加レポート

International Society for Neurochemistry— American Society for Neurochemistry 24th Biennial Joint Meeting および 2013 ISN Synapse Satellite Meeting に参加して

群馬大学大学院医学系研究科 高次機能統御系脳神経発達統御学講座 神経薬理学 小金澤紀子

2013年4月20日から24日にInternational Society for Neurochemistry—American Society for Neurochemistry 24th Biennial Joint Meeting (ISN-ASN) がメキシコ・カンクンにて行われ、それに引き続き2013年4月25日から28日に2013 ISN Synapse Satellite Meeting が同じくメキシコのプラヤデルカルメンで行われました。今回、両学会に参加しそのレポートを執筆する機会を頂きましたので、ここにご報告いたします。

カンクンへは日本からの直行便がなく、アメリカまたはメキシコシティでの乗り換えが必要です。今回私はシカゴでの乗り換えとなったのですが、アメリカの入国審査に非常に時間がかかり乗継便を逃してしまい、カンクン到着はPlenary LectureやWelcome Receptionの終わった夜10時頃となってしまいました。4月でしたが夜でもかなり暖かく、空港のビルを出てすぐに南国の空気を感じたのを覚えています。

学会会場はカンクンコンベンションセンターで、非常にきれいな建物でした。海岸沿いのホテル街に近く、ビーチへのアクセスもかなりいい場所でした。ISNの学会に参加したのは今回が初めてでしたが、初日は少し人が少ないかなという印象でした。しかしこの立地を考えるとビーチの誘惑に負けた人が多かったのかなというのも納得ではありました。会期中は午前と午後にそれぞれシンポジウムが組まれており、お昼の間にポスターセッションというプログラムでした。ポスター発表は2日間ずつだったので、時間をかけてゆっくり見て回ることができたのが良かったです。またランチボックスの支給があり会場の外へ昼食を取りに行く必要がなかったので、比較的ゆったりとランチタイムを取りポスター発表を見ることができました。

シンポジウムやレクチャーでは幅広い分野の話を聞くことができ、時差ボケのせいか座ると眠くなるという現象には悩まされながらも、有意義な時間を過ごすことができました。特に「Novel Approaches to Reveal Brain Structure and Function」と題したセッションの中でのコロンビア大学のYuste博士のトークは光刺激をピアノ演奏に例えるなど、とても魅力的なプレゼンテーションでした。私自身のポスター発表は会期後半でした。思っていたよりはいろいろな人に足を止めていただきディスカッションをすることができましたが、もう少し人を引き付けるプレゼンテーションができるようになりたいと思いました。しかし各国の研究者と直接ディスカッションをし、様々な意見が聞けるという機会は大変に貴重であり、かつ、とても勉強になりました。

最終日の夜には盛大なFarewell Receptionが行われ、歌あり踊りありのラテンを感じる楽しい会となりました。buffスタイルの食事もおいしく、ふるまわれたワインもあつという間に消えてしまいました。最後は会場がダンスフロアのようになり、笑顔の絶えないとてもいい時間を過ごすことができました。

した。

ISN-ASNに引き続いて行われたサテライトミーティングは、カンクンから車で1時間半ほど南へ下ったブラヤデルカルメンという都市にあるホテルが会場となっていました。広大な敷地のマングローブの中に客室が点在するリゾートホテルで、滞在は快適でしたがホテルの外へ出るのにはタクシーしか交通手段がなく、会期中は敷地内で過ごすこととなりました。ミーティングでは自身の発表を含めたポスター発表もありましたが、オーラルセッションが大変盛り上がりました。ISN-ASNと比べると研究分野が似ている人たちが集まるので、より密度の濃い内容を聞くことができたと感じました。

カンクンやブラヤデルカルメンの近郊にはマヤ文明の遺跡が多く残り、中でも世界遺産であるチチェン・イツァが非常に有名です。一緒に行った同僚の中には時間を見つけて観光をした人もいたのですが、私は暑さのためあまり体調が芳しくなく観光ができなかったのが少し心残りでした。その代わりにホテルのプライベートビーチでのんびりする時間があり、日本にいたのでは体験できない非日常を体験することができました。うっかり寝てしまい、足に靴下のような日焼けをしてしまったのも今ではいい思い出です。食事也比较的日本人の口に合うものが多く様々な種類のタコスやケサディーヤなど、どこに行ってもあまりはずれがなかったように思います。

日本国内の学会に参加したのでは経験することのできない、世界中の研究者や文化との出会いをこの



ISN-ASN 会場近くのビーチ



フィッシュタコス



サテライトミーティング会場のホテル

学会を通じて経験させていただきました。今回 Travel Award による支援を頂くことができ、本当に幸運だったと思います。特にご尽力いただきました日本神経化学会国際対応委員会委員長の白尾智明先生にはこの場を借りて厚く御礼申し上げます。

次期大会のご案内

合同年会 第 36 回日本生物学的精神医学会 第 57 回日本神経化学学会大会

開催概要

会 期：2014 年 9 月 29 日（月）～10 月 1 日（水）

会 場：奈良県文化会館 〒630-8213 奈良県奈良市登大路町 6-2

TEL：0742-23-8921 FAX：0742-22-8003

奈良県新公会堂 〒630-8212 奈良県奈良市春日野町 101

TEL：0742-27-2630 FAX：0742-27-2634

会長（日本生物精神医学会）：西川 徹（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科精神行動医科学分野教授）

会長（日本神経化学会）：塩坂 貞夫（奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科教授）

運営事務局：〒530-0001 大阪市北区梅田 1-11-4 大阪駅前第 4 ビル 5 階

株式会社日本旅行 西日本 MICE 営業部内

TEL：06-6342-0212 FAX：06-6342-0214

E-mail：jsbp_jsn2014@nta.co.jp

担当：橋本 若奈、下村 弘美

学会ホームページ：<http://web.apollon.nta.co.jp/jsbpjsn2014/>

開催計画：

①特別講演（英語）

Professor Joseph Coyle, Harvard Medical School, USA

Professor Laurent Mottron, University of Montreal, Canada

Professor Peter Somogyi, Professor of Neurobiology, University of Oxford, MRC Anatomical Neuropharmacology Unit, UK

Professor Em Peter Sonderegger, Institute of Biochemistry, University of Zurich, Switzerland

②ランチョンセミナー

現在募集中です。

③シンポジウム（日本語/英語）

※日本語セッションでは、発表・進行・質疑応答は日本語で行われます。

※英語セッションでは、発表・進行・質疑応答は英語で行われます。

④口演発表・ポスター発表

下記日程（予定）にて演題募集いたします。

※発表資料（PowerPoint）および要旨は英語で作成してください。研究発表の要旨が海外からの参加者にも理解できるようにするため、国際化の一環としてご理解をお願いいたします。

※一般口演では、発表・進行・質疑応答は基本的に日本語で行われます。

今後の日程（予定）：

一般演題募集開始	4月1日（火）
一般演題募集締め切り	6月19日（木）
事前参加登録：事前参加登録開始	4月1日（火）
事前参加登録終了	8月1日（金）

⑤懇親会

準備中です。

会費：

○事前登録

会員（一般）	12,000 円
学生・研修医会員	1,000 円
非会員	14,000 円

○当日参加

会員（一般）	14,000 円
学生・研修医会員	3,000 円
非会員	16,000 円
博士・修士課程大学院学生・研修医非会員	5,000 円

※学部学生（6年制の医学部、薬学部、獣医学部、高校生を含む）は会員、非会員に関わらず無料です。

※当日参加予定の博士・修士課程大学院学生・研修医・学部学生は学生証/身分証をお持ちください。

※若手研究者育成セミナーも大会期間と同じ、2014年9月29日（月）～10月1日（水）に開催予定をしております。場所：天平旅館（近鉄奈良駅すぐ）詳細は神経化学会ホームページ（<http://www.neurochemistry.jp/>）にて発表される予定です。

学会掲示板

【助成・褒章案内】

第14回（平成26年度）一般財団法人材料科学技術振興財団 山崎貞一賞受賞候補者募集

授賞対象分野：(1)「材料」

(2)「半導体及び半導体装置」

(3)「計測評価」

(4)「バイオサイエンス・バイオテクノロジー」

授賞対象者：(1) 授賞対象は、論文の発表、特許の取得、方法・技術の開発等を通じて、実用化につながる優れた創造的業績をあげている人（複数人可・総計3名以内）とします。

(2) 候補者の国籍は問わず、日本国内において業績をあげた人を授賞対象とします。

(3) 過去に応募されたことのある人でも再応募可能です。

頭 彰：各分野それぞれに賞状及び副賞（18金メダル・賞金300万円）を贈呈します。

募集期間：平成26年2月1日から4月末日（必着）

その他：詳細につきましては、ホームページをご覧ください。

※検索サイトで“山崎貞一賞”と検索下さい。

トップページ（<http://www.mst.or.jp/prize/>）へのリンクがすぐに見つかります。

推薦書・応募書請求先、提出先：〒157-0067 東京都世田谷区喜多見1-18-6

一般財団法人 材料科学技術振興財団 山崎貞一賞事務局

TEL：03-3415-2200 E-mail：prize@mst.or.jp

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

新適塾特別版「山村雄一記念ライフホール開設講演会」

趣 旨：故 山村雄一先生のご寄付で設立された（財）大阪臨床免疫学研究奨励会は、四半世紀を悠に超える長きに亘って運営されてきましたが、今般、ひとつの節目を迎え、財団解散となりました。そしてその残余金は、山村先生の構想で設立された千里ライフサイエンス振興財団に寄付されることになりました。これに際し、平成26年度より千里ライフサイエンスセンタービル5階のライフホールを「山村雄一記念ライフホール」と改名し山村先生の業績を後世に伝えることと致しました。

つきましては、その記念として千里ライフサイエンス振興財団の人材育成事業の大きな柱の一つである新適塾の特別版を同ホールにて開催いたします。

すなわち、この講演会では山村先生が提唱された「アカデミックな赤提灯」の構想に沿う事業である新適塾の6名のコーディネーターの先生方にご登場いただき、それぞれの分野でのトピックスを「山村雄一記念ライフホール」でお話しいただきたいと考えています。

開催日時：2014年4月23日（水）13：10～18：00

開催場所：千里ライフサイエンスセンタービル 5階 山村雄一記念ライフホール
(大阪府豊中市新千里東町 1-4-2、地下鉄御堂筋線/北大阪急行千里中央下車)

プログラム：

はじめに

岸本 忠三 (千里ライフサイエンス振興財団 理事長)

「山村雄一記念ライフホール」の開設によせて

濱岡 利之 (元 大阪臨床免疫学研究奨励会 理事長・現 大阪医専 学校長)

講演 1：「神経回路を編む—発達期の脳形成」

山本 亘彦 (大阪大学大学院生命機能研究科 教授)

講演 2：「中枢神経回路の障害と修復のメカニズム」

山下 俊英 (大阪大学大学院医学系研究科 教授)

講演 3：「核酸創薬の新展開」

小比賀 聡 (大阪大学大学院薬学研究科 教授)

講演 4：「網膜視細胞発生の分子機構」

古川 貴久 (大阪大学蛋白質研究所 教授)

講演 5：「上皮管腔組織形成とその異常によるがん」

菊池 章 (大阪大学大学院医学系研究科 教授)

講演 6：「貼るワクチン」の開発を目指して」

中川 晋作 (大阪大学大学院薬学研究科 教授)

山村雄一記念ライフホール開設へのお礼

山村 好弘 (元 大阪臨床免疫学研究奨励会 監事)

座 長：米田 悦啓 (医薬基盤研 理事長)

山西 弘一 (阪大微生物病研究会 理事長)

参加費：無料

申込要領：氏名、勤務先、所属、〒所在地、電話番号、Eメールアドレスを明記の上、Eメールで下記宛お申し込み下さい。件名は「新適塾特別版」として下さい。

申込先：公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団 新適塾特別版 係 担当：湯通堂 隆

E-mail：sng@senri-life.or.jp

URL：http://www.senri-life.or.jp/shinteki/shinteki-special2014.html

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町 1-4-2

千里ライフサイエンスセンタービル 20階

TEL 06-6873-2001 FAX：06-6873-2002 E-mail：sng@senri-life.or.jp

主 催：公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

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)

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. 功勞会員：本会に功勞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：大学またはこれに準ずる学校（大学院を含む）に在籍し、神経化学に関係ある学科を修める学生であって、本会の目的に賛同し会費年額 3,000 円を納める者。

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

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

第9条 会員は本会が刊行する機関誌「神経化学」の配布を受ける。

第10条 会員は第6条に規定する会費を納入しなければならない。

第11条 会員は次の事由によって資格を喪失する。

1. 退 会
2. 死 亡
3. 除 名

第12条 会員で退会しようとするものは、退会届を提出しなければならない。

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

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

第14条 長期の海外留学等、海外居住により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があった場合、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)

第 1 章 会 員

- 第 1 条 本会に会員として入会を希望する者は入会申込書に次のことがらを記入して事務局に提出しなければならない。
1. 姓名（ローマ字付）生年月日
 2. 推薦者氏名印
 3. 最終出身校、学科名および卒業年次。ただし学生会員になろうとするものは入学年月日を記入し、在学証明書の写しを添付する。
 4. 勤務先とその所在地および勤務先での地位
 5. 会員の現住所ならびに連絡先住所
 6. 専攻分野

第 2 章 役員、評議員、名誉会員

- 第 2 条 理事定数 15 名のうち 12 名は細則第 3 条及び第 4 条に定める方法に従い、会員の直接選挙により選出する。残り 3 名は専門別、地域別を考慮して理事会で選定し、評議員会の議を経て委嘱する。この 3 名は 2 年毎に理事会で選定する。理事選挙は 2 年ごとに 6 名の改選を行う。理事は就任する時期に満 65 才までのものとする。
- 第 3 条 理事の選挙に当って選挙管理委員会を設け委員は正会員の中から理事長が委嘱する。選挙管理委員会は理事選挙要項に従い事務局の所在地で選挙事務を行う。
- 第 4 条 理事選挙要項は下記の如くする。
1. 選挙管理委員会は事前に会員名簿を作成して「神経化学」に掲載する。理事の選挙権及び被選挙権は投票締切日の 6 カ月以前に正会員となったものに限る。
 2. 正会員で選挙事務に異議あるものは投票締切日の 10 日前までに選挙管理委員会に申し出なければならない。
 3. 選挙管理委員会は正会員 2 名以上の推薦のあった正会員および評議員（但し理事被選挙権者のみ）をもって理事候補者名簿を作成し、会員に配布し、投票の資料とする。
 4. 投票は選挙管理委員会の定める投票用紙をもって行い無記名 3 名以内の連記とする。
 5. 投票は郵送をもって行う。
 6. 当選者は得票数の多い上位から 6 名を決定する。同票の場合は年令順とする。

7. 当選者が辞退し、又は選挙終了後1年未満の期間内に理事に欠員を生じた場合は得票数及び専門別を考慮して理事会において補充を決定する。
8. 選挙後1年以上経過した後理事に欠員を生じた場合は補充を行なわない。但し3名以上の欠員を生じた場合は6ヶ月以内に補充選挙を行うものとする。
9. 開票は選挙管理委員会が会員の中から委嘱した立会人のもとに行う。ただし会員は誰でも開票に立会うことが出来る。

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

第6条 新規に評議員を申請する者については、次の方法により選出する。

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

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

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

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

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

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、候補者を総会へ推薦し、総会にて了承を得る。
- (3) 名誉会員として総会にて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

旭化成ファーマ株式会社
株式会社エイコム
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)

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します。
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。
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. and 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す。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、「神経化学」の分野ですでにご活躍中の2名の先生に研究室紹介を、そして、新進気鋭の会員の方3名に「輝け次代の担い手たち」を御執筆いただきました。いずれも的確な説明と今後を見据えたすばらしい内容を含む紹介記事、総説であります。お忙しい中御執筆いただきました先生方に心から感謝いたします。

さて、昨年末に発刊した2013年第3号に続き、この度2014年第1号の編集を担当させていただきました。前号発刊からわずか3か月ですが、科学の世界、スポーツの世界では多くの出来事がありました。特に、後者では、鍛え抜かれたアスリートたちの肉体的な強靱さのみならず、内に秘めた精神力の強さ、美しさに感動させられたソチオリンピック、パラリンピックも終わり、話題はあっという間に次のオリンピックへと移った感があります。わずか3か月ですが、その出来事の多さ、展開のスピードに驚かされも致しました。他方、「神経化学」の世界も負けず劣らず躍動感にあふれ、一方でより前へと、しかも着実に歩んでいることを、今回編集を担当させていただき実感いたしました。次号は、もう学会号となります。古都奈良での、会員の皆様による、活発な御議論を楽しみにいたしております。

(佐藤 真)

神経化学 53巻 第1号

平成 26 年 3 月 31 日発行

編集兼発行者 日本神経化学会

代 表 者 木山 博資

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