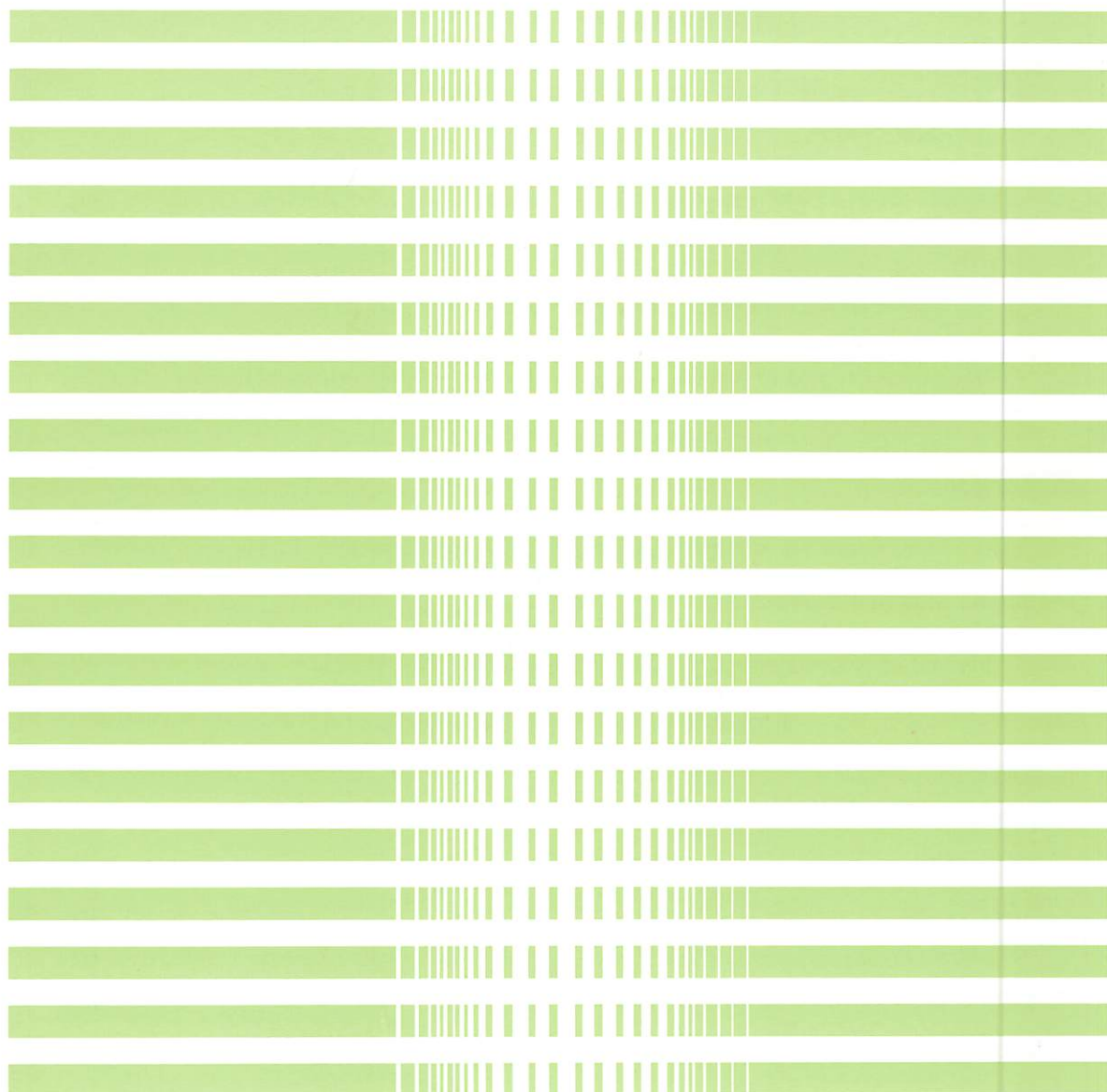


ISSN: 0037-3796



# 神経化学

Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry  
Vol.54 (No.1), 2015



平成 27 年 3 月

## 目 次

|                                                                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 日本神経化学会優秀賞・奨励賞候補者募集のお知らせ                                                                                                 | 1  |
| 輝け次代の担い手たち                                                                                                               |    |
| 「神経細胞とミトコンドリア」                                                                                                           | 3  |
| 桐生寿美子(名古屋大学大学院医学系研究科機能組織学)                                                                                               |    |
| 「恋して苦悩するミクログリア—脳と心の接点を探る旅—」                                                                                              | 10 |
| 加藤 隆弘(九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野<br>九州大学先端融合医療レドックスナビ研究拠点)                                                                     |    |
| 「統合失調症の病態における miRNA の生合成と成体海馬の<br>ニューロン新生の役割」                                                                            | 20 |
| 大内 靖夫(東京大学医科学研究所国際粘膜ワクチン開発研究センター<br>自然免疫制御分野)                                                                            |    |
| 研究室紹介                                                                                                                    |    |
| 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経生化学分野                                                                                              | 27 |
| 尾藤 晴彦                                                                                                                    |    |
| 海外留学先から                                                                                                                  |    |
| 「イタリアへのミトコンドリア留学」                                                                                                        | 29 |
| 新谷 紀人(大阪大学大学院薬学研究科神経薬理学分野)                                                                                               |    |
| 「ピッツバーグ大学精神科留学記」                                                                                                         | 33 |
| 紀本 創兵(奈良県立医科大学精神医学)                                                                                                      |    |
| 第 6 回国際神経化学会スペシャル・カンファレンス                                                                                                |    |
| 「Dynamic Change of Nanostructure in the Brain in Health and Disease<br>— Cutting Edge of the Technical Innovation を開催して」 | 36 |
| 御子柴克彦(理化学研究所脳科学総合研究センター)                                                                                                 |    |
| 学会参加レポート                                                                                                                 |    |
| 「Society for Neuroscience (SfN) 2014 in Washington DC に参加して」                                                             | 40 |
| 六本木麗子(群馬大学大学院医学系研究科神経薬理学)                                                                                                |    |
| Captain Maxwell との戦ひ                                                                                                     |    |
| 「International Society for Neurochemistry (ISN) が<br>Journal of Neurochemistry (JNC) の持主になった頃の昔話」                        | 42 |
| 鈴木 邦彦(米国ノースカロライナ大学神経内科・精神科、<br>米国ノースカロライナ大学神経科学センター)                                                                     |    |
| 次期大会のご案内                                                                                                                 | 49 |
| 学会掲示板                                                                                                                    | 50 |
| 学会会則等                                                                                                                    | 53 |
| 賛助会員一覧                                                                                                                   | 61 |
| 「神経化学」投稿規定                                                                                                               | 62 |
| 複写をご希望の方へ                                                                                                                | 64 |
| 編集後記                                                                                                                     | 65 |

## 日本神経化学会優秀賞・奨励賞候補者募集のお知らせ

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

なお、2015年度の受賞者の発表と授賞式は第58回日本神経化学会大会（埼玉県さいたま市）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58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、2015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記載して下さい。なお、他の受賞歴がある場合にはその詳細も記載して下さい。

#### 3) 業績目録

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

#### 4) 選考に関連する主要論文の別刷り

別刷り（3編以内）を8部ずつ添付して下さい。

#### 5) 奨励賞応募者で、対象年齢を超過する者は、出産・育児休暇あるいは医師の臨床研修期間等を証明する書類を提出のこと。

### (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 (名古屋市立大学大学院)  
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

2015年5月29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

## 輝け次代の担い手たち

### 神経細胞とミトコンドリア

桐生寿美子

(名古屋大学大学院医学系研究科 機能組織学)

#### はじめに

ミトコンドリアは、中学や高校、大学の生物学の教科書の最初の章で大抵紹介されるポピュラーなオルガネラである。一方、これまで多くの神経科学研究者が神経細胞のエネルギー供給源としてミトコンドリアに注目してきた。1990年代から2000年代にかけてミトコンドリアに局在する細胞死関連分子群が同定され、これら分子を起点として活性化する細胞死経路が次々と明らかにされると、ミトコンドリアと神経細胞死の密接な関係がクローズアップされた。近年ライブイメージングによる可視化技術の発達により、ミトコンドリアが細胞内外の刺激に素早く応答し、融合や分裂を繰り返し、その形態をダイナミックに変化させることが明らかになってきた<sup>1)</sup>。さらに、神経細胞特有の形態である軸索や軸索末端では、神経活動や神経伝達物質の放出、軸索伸展に必要とされる莫大なエネルギーを効率よく供給するため独自のミトコンドリア輸送システムが発達していることも次第に明らかになってきた<sup>2)</sup>。こうしたミトコンドリアダイナミクスが適切に制御されることで、ミトコンドリアの品質つまり機能が維持され結果として細胞内ホメオスタシスが保持されている。本稿ではこのようなミトコンドリアダイナミクスに関わるメカニズムについて簡単に概略を述べるとともに、神経変性疾患の一つである脱髄モデルで筆者が行った *in vitro* 軸索ミトコンドリアダイナミクスの研究を中心に紹介する。また、神経変性疾患モデル動物では軸索変性以前にミトコンドリアの蓄積や機能低下が頻繁に認められることか

ら<sup>3)~5)</sup>、ミトコンドリアダイナミクス解明は疾患発症前の診断・予防や再生医療への応用の糸口となる可能性も十分に考えられる。このためには *in vivo* でのミトコンドリアダイナミクス解明を並行して進めていくことが肝心である。筆者は最近 *in vivo* 損傷神経細胞でのミトコンドリアダイナミクス研究に取り組んでおり本稿最後にその一端を紹介する。

#### 1. 神経細胞におけるミトコンドリアダイナミクス

エネルギー発電所であるミトコンドリアはATP産生のみならず  $\text{Ca}^{2+}$  濃度調節、活性酸素の生成、脂質合成など、細胞内ホメオスタシス維持にはならないオルガネラである。冒頭で紹介したようにミトコンドリアは一定の形態で細胞内の一カ所に常に留まっている訳ではない(図1)。細胞内外の状況に応じて、時には融合しミトコンドリアネットワークを形成し、時には分裂により断片化するなどして自在に形態を変化させている<sup>6)</sup>。こうした形態変化には小胞体上の mitochondria-associated membrane (MAM) とよばれる部位にミトコンドリア分裂因子 dynamin-related protein 1 (Drp1) や融合因子 mitofusin 1/2 (Mfn1/2) などミトコンドリアの形態変化に関わる主要な役者達が集うことが必要であることも明らかになってきた。なぜこのようにミトコンドリア形態がフレキシブルに変化することが必要とされるのか？一つには、融合することでミトコンドリアのダメージを最小限に食い止める、分裂する

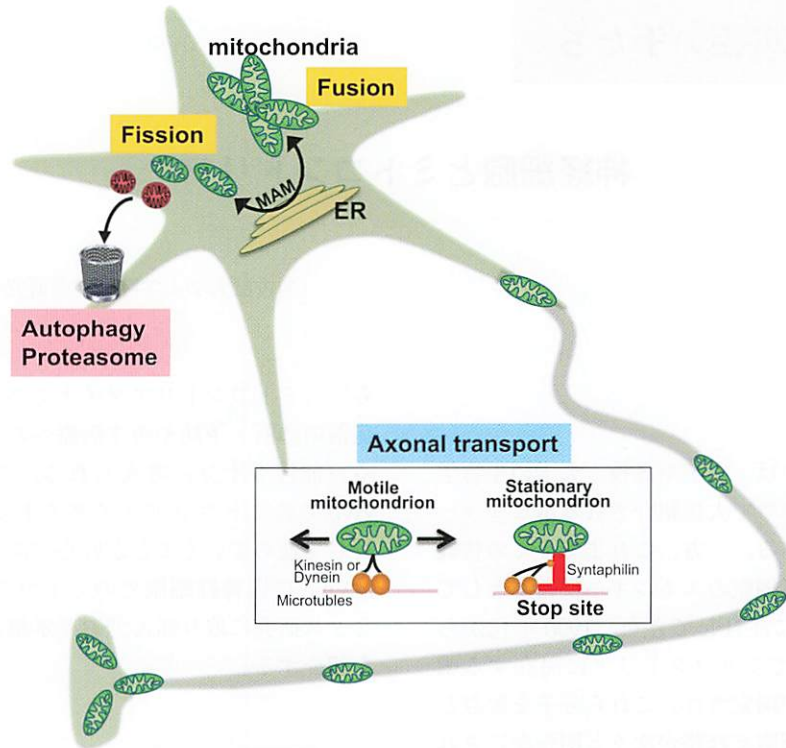


図1 神経細胞におけるミトコンドリアダイナミクス

神経細胞内のミトコンドリアは、融合・分裂、小胞体との相互作用、軸索輸送、不良ミトコンドリアの処理を行いながら常に細胞内をダイナミックに動き回り細胞内ホメオスタシスを維持している。

ことで品質低下したミトコンドリアを切り離し排除する、などしてミトコンドリア品質を維持するためである。品質低下したミトコンドリアを淘汰する機構として、パーキンソン病原因遺伝子である PINK1/Parkin システムは今やあまりにも有名である。ミトコンドリアの品質が低下すると、通常状態では分解されてしまうセリン/スレオニキナーゼ PINK1 が蛋白分解を免れミトコンドリア膜上に局在するようになる。するとこれを介してユビキチンリガーゼである Parkin が不良ミトコンドリア膜にリクルートされミトコンドリア膜上の基質蛋白がユビキチン化・分解されマイトファジーが誘導される。2008 年に Youle のグループによりこの PINK1/Parkin システムが明らかにされたのを皮切りに<sup>7)</sup>現在に至るまでミトコンドリア品質管理システムに関わる詳細な分子メカニ

ズムの解明がしのぎを削って行われている<sup>8)</sup>。

また、神経細胞は細胞体から一本の長い軸索を突出させたユニークな形をしている。このため軸索は独自のミトコンドリアダイナミクス制御システムを発達させている。一般に軸索のミトコンドリアは細胞体から供給されるため、恒常的に滞りなく軸索末端までミトコンドリアが供給されなければ軸索ホメオスタシスはすぐさま破綻してしまう。軸索内ミトコンドリアは、分子モーターである kinesin、dynein などの運び屋に担がれ軸索内微小管のレール上を移動することで順行性・逆行性に軸索輸送される。ところが全てのミトコンドリアが軸索内で常に動いている訳ではなく、70% 程度のミトコンドリアは stationary (静止) ミトコンドリアとして一定間隔で軸索内に局在しており、残り 30% が motile (動的) ミトコンドリアと

して動いている。ミトコンドリアのストップシグナルとして syntaphilin という蛋白が知られており<sup>9)</sup>、カルシウム依存性アダプター分子 milton、miro と相互作用することでミトコンドリアを一定箇所の微小管に繫留すると考えられている<sup>10)</sup>。このメカニズムはシナプス増強などの局所的なエネルギー需要にも対応していると考えられている<sup>11)12)</sup>。しかし、いつどのように各々のミトコンドリアが stationary ミトコンドリアあるいは motile ミトコンドリアに振り分けられるのかは不明である。また、軸索内で品質低下したミトコンドリアは速やかに除去されなければならない。最近の研究では品質低下した不良ミトコンドリアはおそらく細胞体までオートファゴソームのような構造体によって逆行性に運ばれ、細胞体で分解処理されるのだろうと考えられている<sup>13)14)</sup>。さらに PINK1/Parkin が軸索輸送を制御することも報告されており<sup>15)16)</sup>、ミトコンドリア品質管理と軸索輸送の間にも密な分子コネクションが存在するものと考えられているが詳細は未だ不明である。

## 2. ミエリン—軸索—軸索ミトコンドリアの関係

これまで筆者は損傷を受けた運動ニューロンが生存・再生するために必要な分子メカニズムの解明に取り組んできた。その結果、損傷運動ニューロンの生死決定にはミトコンドリア経由の細胞死経路の ON/OFF 制御が極めて重要であることが明らかになった<sup>17)18)</sup>。しかしこの時点では軸索に局在するミトコンドリアがこのイベントにどう関係するのか、またそのダイナミクスはどうなっているのか多くの疑問が残されていた。そのような折、脱髄疾患に関する基礎研究を行うラボ (Cleveland clinic, Dr. Trapp lab) に留学する機会に恵まれた。そこで、かねてから疑問に思っていた軸索ミトコンドリアダイナミクスと脱髄との関係に焦点を当てた研究を開始することにした。ミエリンは軸索周囲を何重にも巻いて覆っており跳躍伝導のための絶縁体として機能する。しかしこうした従来の役割に加えて、ミエリンが軸索の生存維持に積極的に貢献している可能性が提唱されている<sup>19)</sup>。こ

のため脱髄によりミエリンが消失すると軸索変性が惹起され、結果として重篤な神経症状を呈するようになると考えられている。興味深いことに脱髄軸索では軸索変性に先立ち、軸索内ミトコンドリアの蓄積や細胞骨格蛋白の修飾状態の変化などが観察される。従って軸索ミトコンドリアはミエリン—軸索間コミュニケーションのターゲットとして有力な候補ではないかと推測されているが、詳細なメカニズムは不明である<sup>20)21)</sup>。このため、筆者はまず脱髄による軸索内ミトコンドリアダイナミクスの変化をリアルタイムで追う事の出来る系を立ち上げる事にした。シンプルかつクリアに証明できるよう後根神経節ニューロン—シュワン細胞の共培養系を用いることにした。この培養系はアスコルビン酸を添加すると数週間で効率よくミエリンが形成されるのが特徴である。ミエリン形成後、ミトコンドリア移行シグナル付きの DsRed を有するレンチウイルスを感染させ神経細胞内のミトコンドリアを予め標識し、ライブイメージングにて軸索ミトコンドリアの動態を観察した。ウイルスはミエリン形成シュワン細胞には感染せずニューロン特異的に感染する性質を持つため実験には好都合であった。この実験を思いついですぐに隣のラボの日本人 PI で小脳の顆粒細胞移動の研究をされていた小室先生に相談したところ、ライブイメージングに関して全く素人だった私に快くイメージング装置を貸して下さった上に、イメージングのやり方を一から教えてくださり小室先生には大変感謝している。これまで組織学的・分子生物学的実験を中心に行ってきた私は、ある現象の一場面の情報を切片や抽出したサンプルで捉えてきた。しかしライブイメージングを行うことにより、ミトコンドリアが秒単位の驚く程早いスピードで軸索内を動くのを目の当たりにし、一見静止しているかのように見える細胞のゆらぎを実感でき非常に感動した。

## 3. 脱髄と軸索ミトコンドリアダイナミクス

上記の *in vitro* ミエリン形成神経細胞を用いて、リゾレシチンによる脱髄実験を行った<sup>22)</sup>。その結

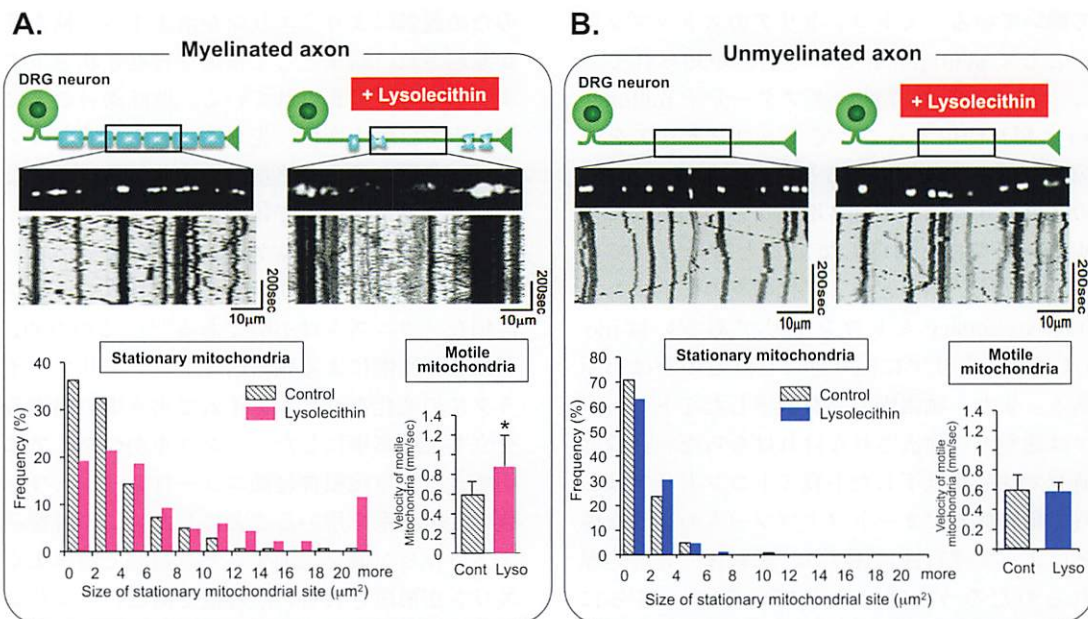


図2 髄鞘形成軸索と無髄軸索におけるミトコンドリア動態の相違

(A) 髄鞘形成させた後根神経節培養系において脱髄前後での軸索ミトコンドリアの動態を示すキモグラフとそれを定量化したグラフ。脱髄刺激(リゾレシチン)により stationary ミトコンドリアが繫留するストップサイトのサイズが増大し, motile ミトコンドリアの軸索輸送スピードが上昇した。(B) 髄鞘形成させなかった後根神経節培養系での軸索ミトコンドリアの動態を示すキモグラフと定量化したグラフ。髄鞘形成軸索(A)と異なり脱髄刺激前後で軸索ミトコンドリアのサイズや輸送スピードに変化は認められなかった。(文献21より改変)

果、脱髄後 motile ミトコンドリアは順行性・逆行性ともにその軸索輸送スピードを大きく上昇させることが明らかになった。加えて stationary ミトコンドリアが局在するストップサイトのサイズが増大が顕著に認められた(図2)。これは一つのミトコンドリアのサイズが大きくなるのではなくストップサイトに集積するミトコンドリアの数が増えたことを反映していた。こうした現象は脱髄疾患で一過性に見られるミトコンドリア数の増加に対応するものと考えられる<sup>23)</sup>。従って motile, stationary ミトコンドリアの変化は脱髄後、より多くのエネルギーを必要とする軸索のニーズに対応する適応反応であると考えられた。尚、このモデルでは脱髄後2週間程度でミエリンが再形成されるが、再ミエリン化と同時にこれらの軸索ミトコンドリアダイナミクスの変化は元の状態に戻った。つまりミエリンの状態に応じてミトコンドリアダイナミクスは変化し、この変化が軸索のホメオ

タシス維持に貢献しているのだと考えられた。

このようなミトコンドリアの輸送スピードやサイズの変化は、脱髄という緊急事態に対する神経細胞の応答ではないかと考えられた。筆者はこのような緊急態勢を整えるメカニズムとして神経細胞内のストレス応答転写因子 activating transcription factor 3 (ATF3) に着目した。ATF3は損傷を受けた神経細胞が神経の再生・生存に向けて様々な遺伝子を一齐に転写制御するためのマスター転写因子としてこれまで長年筆者らが注目してきた分子である。脱髄に応答して神経細胞内で ATF3 の発現が上昇していたことから、脱髄神経細胞でのミトコンドリアダイナミクス変化に ATF3 による転写制御システムが関与する可能性は高いと考えられた<sup>24)</sup>。そこで、ATF3 shRNA により脱髄後神経細胞での ATF3 の発現誘導を抑制した。この結果、脱髄に応答して起こる motile ミトコンドリアの輸送速度上昇は認められなく

なった。さらに、ATF3を抑制した脱髄軸索内ミトコンドリアでは酸化ストレスが増強していた。一方、stationaryミトコンドリアのサイズはATF3の発現を抑制しても影響を受けず脱髄刺激に応答して大きくなった。ミトコンドリアが特定のストップサイトにstationaryミトコンドリアとして繫留するためにはCa<sup>2+</sup>などによる局所的なシグナルが重要といわれている<sup>25)</sup>。stationaryミトコンドリアの動態は核内転写因子であるATF3による制御とは別の局所のシステムによって調節されているのかもしれない。以上のことからATF3はミエリン消失という細胞の緊急状態をキャッチし軸索ホメオスタシスを維持するべく、様々な軸索輸送分子、細胞骨格分子、ミトコンドリア蛋白の発現を調節したり、それらの修飾状態を変化させるシグナルを活性化したりするなどして軸索ミトコンドリアダイナミクスを変化させ軸索ホメオスタシスの維持に貢献している可能性が示唆された。

## おわりに

これまでミトコンドリアダイナミクスに関わる研究の大部分は培養細胞を用いて行われてきた。確かにin vitroの系は分子メカニズムを解明する上で非常に有用である。しかし、同じ神経細胞培養の系であっても神経細胞の種類によってミトコンドリアの動態は少しずつ異なる<sup>22)26)</sup>。さらに、同じ後根神経節培養細胞であっても、ミエリン形成軸索とそうでない軸索では軸索内ミトコンドリアの形態に相違があり、脱髄刺激であるリゾレチンに対するミトコンドリアダイナミクスは全く異なる(図2AとBの比較)<sup>21)</sup>。このようなことを踏まえると、実際の脳内環境では何が起きているのか全くわからなくなってしまう。ミトコンドリアダイナミクスは神経疾患発症前の診断・予防、再生医療に今後応用できるポテンシャルを有しているだけに、in vivoでのミトコンドリアダイナミクス研究の必要性を筆者は痛感した。ここ数年の間にドイツのグループがin vivo脱髄軸索でのミトコンドリアダイナミクスを相次いで報告してい

るが<sup>21)27)28)</sup>、こうした試みは今後益々必要になると考えられる。筆者らは現在in vivo神経損傷細胞内でのミトコンドリアダイナミクスを明らかにする研究に挑戦している。ストレス応答転写因子ATF3の損傷に対する発現応答性を利用してダメージを受けた神経細胞特異的にミトコンドリアが標識されるユニークなマウスを作製し、損傷神経細胞でのミトコンドリアのターンオーバーや分裂の意義についてin vivoで明らかにしつつある。現在論文投稿中であるため詳細は差し控えさせていただくが、ダメージを受けた神経細胞のゆらぎをin vivoでモニターすることで神経再生・変性に関わる現象の新たな側面を浮き彫りに出来るのではないかと考えている。

## 謝 辞

留学先で自由に実験することを認めてくれたボス(Dr. Trapp)とラボの皆さん、軸索ミトコンドリアのライブイメージング実験を終始サポートしていただいた小室先生にこの場を借りて御礼申し上げます。帰国後は大阪から名古屋への研究室の移動もあり実験が滞る期間が長く続いてしまいましたが、長くご指導頂いている木山教授をはじめ、常日頃研究を支えてくれている研究室のメンバーに深く感謝致します。また、まだまだ試行錯誤で苦戦中の私に敢えて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編集部の先生方に感謝申し上げます。

## 参考文献

- 1) Youle RJ, van der Bliek AM. Mitochondrial fission, fusion, and stress. *Science*, 337, 1062-1065 (2012).
- 2) Sheng ZH. Mitochondrial trafficking and anchoring in neurons: New insight and implications. *J Cell Biol*, 204, 1087-1098 (2014).
- 3) Bilsland LG, Sahai E, Kelly G, Golding M, Greensmith L, Schiavo G. Deficits in axonal trans-

- port precede ALS symptoms in vivo. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 107, 20523-20528 (2010).
- 4) Nikic I, Merkler D, Sorbara C, Brinkoetter M, Kreutzfeldt M, Bareyre FM, Bruck W, Bishop D, Misgeld T, Kerschensteiner M. A reversible form of axon damage in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Nature Med*, 17, 495-499 (2011).
  - 5) Vande Velde C, McDonald KK, Boukhedimi Y, McAlonis-Downes M, Lobsiger CS, Bel Hadj S, Zandona A, Julien JP, Shah SB, Cleveland DW. Misfolded SOD1 associated with motor neuron mitochondria alters mitochondrial shape and distribution prior to clinical onset. *PLoS One*, 6, e22031 (2011).
  - 6) Chan DC. Fusion and fission: interlinked processes critical for mitochondrial health. *Annu Rev Genet*, 46, 265-287 (2012).
  - 7) Narendra D, Tanaka A, Suen DF, Youle RJ. Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy. *J Cell Biol*, 183, 795-803 (2008).
  - 8) Koyano F, Okatsu K, Kosako H, Tamura Y, Go E, Kimura M, Kimura Y, Tsuchiya H, Yoshihara H, Hirokawa T, Endo T, Fon EA, Trempe JF, Saeki Y, Tanaka K, Matsuda N. Ubiquitin is phosphorylated by PINK1 to activate parkin. *Nature*, 510, 162-166 (2014).
  - 9) Kang JS, Tian JH, Pan PY, Zald P, Li C, Deng C, Sheng ZH. Docking of axonal mitochondria by syntaphilin controls their mobility and affects short-term facilitation. *Cell*, 132, 137-148 (2008).
  - 10) Cai Q, Sheng ZH. Moving or stopping mitochondria: Miro as a traffic cop by sensing calcium. *Neuron*, 61, 493-496 (2009).
  - 11) Sun T, Qiao H, Pan PY, Chen Y, Sheng ZH. Motile axonal mitochondria contribute to the variability of presynaptic strength. *Cell Rep*, 4, 413-419 (2013).
  - 12) Spillane M, Ketschek A, Merianda TT, Twiss JL, Gallo G. Mitochondria coordinate sites of axon branching through localized intra-axonal protein synthesis. *Cell Rep*, 5, 1564-1575 (2013).
  - 13) Ashrafi G, Schlehe JS, LaVoie MJ, Schwarz TL. Mitophagy of damaged mitochondria occurs locally in distal neuronal axons and requires PINK1 and Parkin. *J Cell Biol*, 206, 655-670 (2014).
  - 14) Maday S, Holzbaur EL. Autophagosome biogenesis in primary neurons follows an ordered and spatially regulated pathway. *Dev Cell*, 30, 71-85 (2014).
  - 15) Liu S, Sawada T, Lee S, Yu W, Silverio G, Alapatt P, Millan I, Shen A, Saxton W, Kanao T, Takahashi R, Hattori N, Imai Y, Lu B. Parkinson's disease-associated kinase PINK1 regulates Miro protein level and axonal transport of mitochondria. *PLoS Genet*, 8, e1002537 (2012).
  - 16) Wang X, Winter D, Ashrafi G, Schlehe J, Wong YL, Selkoe D, Rice S, Steen J, LaVoie MJ, Schwarz TL. PINK1 and Parkin target Miro for phosphorylation and degradation to arrest mitochondrial motility. *Cell*, 147, 893-906 (2011).
  - 17) Kiryu-Seo S, Gamo K, Tachibana T, Tanaka K, Kiyama H. Unique anti-apoptotic activity of EAAC1 in injured motor neurons. *EMBO J*, 25, 3411-3421 (2006).
  - 18) Kiryu-Seo S, Hirayama T, Kato R, Kiyama H. Noxa is a critical mediator of p53-dependent motor neuron death after nerve injury in adult mouse. *The Journal of neuroscience: J Neurosci*, 25, 1442-1447 (2005).
  - 19) Nave KA. Myelination and the trophic support of long axons. *Nature Rev Neurosci*, 11, 275-283 (2010).
  - 20) Dutta R, McDonough J, Yin X, Peterson J, Chang A, Torres T, Gudiz T, Macklin WB, Lewis DA, Fox RJ, Rudick R, Mirnics K, Trapp BD. Mitochondrial dysfunction as a cause of axonal degeneration in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*, 59, 478-489 (2006).
  - 21) Lee Y, Morrison BM, Li Y, Lengacher S, Farah MH, Hoffman PN, Liu Y, Tsingalia A, Jin L, Zhang PW, Pellerin L, Magistretti PJ, Rothstein JD. Oligodendroglia metabolically support axons

- and contribute to neurodegeneration. *Nature*, 487, 443-448 (2012).
- 22) Kiryu-Seo S, Ohno N, Kidd GJ, Komuro H, Trapp BD. Demyelination increases axonal stationary mitochondrial size and the speed of axonal mitochondrial transport. *J Neurosci*, 30, 6658-6666 (2010).
- 23) Zamboni JL, Zhao C, Ohno N, Campbell GR, Engeham S, Ziabreva I, Schwarz N, Lee SE, Frischer JM, Turnbull DM, Trapp BD, Lassmann H, Franklin RJ, Mahad DJ. Increased mitochondrial content in remyelinated axons: implications for multiple sclerosis. *Brain*, 134, 1901-1913 (2011).
- 24) Kiryu-Seo S, Kiyama H. The nuclear events guiding successful nerve regeneration. *Front Mol Neurosci*, 4, 53 (2011).
- 25) Millecamps S, Julien JP. Axonal transport deficits and neurodegenerative diseases. *Nature Rev Neurosci*, 14, 161-176 (2013).
- 26) Ohno N, Kidd GJ, Mahad D, Kiryu-Seo S, Avishai A, Komuro H, Trapp BD. Myelination and axonal electrical activity modulate the distribution and motility of mitochondria at CNS nodes of Ranvier. *J Neurosci*, 31, 7249-7258 (2011).
- 27) Breckwoldt MO, Pfister FM, Bradley PM, Marinkovic P, Williams PR, Brill MS, Plomer B, Schmalz A, St Clair DK, Naumann R, Griesbeck O, Schwarzlander M, Godinho L, Bareyre FM, Dick TP, Kerschensteiner M, Misgeld T. Multiparametric optical analysis of mitochondrial redox signals during neuronal physiology and pathology in vivo. *Nature Med*, 20, 555-560 (2014).
- 28) Sorbara CD, Wagner NE, Ladwig A, Nikic I, Merkler D, Kleele T, Marinkovic P, Naumann R, Godinho L, Bareyre FM, Bishop D, Misgeld T, Kerschensteiner M. Pervasive axonal transport deficits in multiple sclerosis models. *Neuron*, 84, 1183-1190 (2014).

## 恋して苦悩するミクログリアー脳と心の接点を探る旅—

加藤 隆弘

(九州大学大学院医学研究院 精神病態医学分野 九州大学先端融合医療レドックスナビ研究拠点)

「・・・意識心理学においては、人は、裂け目  
があつて明らかにどこか別のところに依存してい  
る系列を超えていくことができなかったが、別  
の理解、心的なものはそれ自体では無意識的であ  
るという理解は、心理学を他の自然科学と同じよ  
うなひとつの自然科学に形づくることを可能にし  
た。心理学がかかわる過程は、他の科学がかかわ  
る化学的、物理学的過程と同じように、それ自体  
としては認識できないが、それが従う法則を確定  
し、その相互関係と依存性を長い行程にわたって  
隙間なく追求すること、すなわち、自然現象の当  
該の領域の理解とされていることを行うことは可  
能である。そのときに、新たな仮定と新たな概念  
の創出なくして出発することはできないが、そう  
した新たな仮定と概念は、われわれが困惑した状  
況にあることを示す証拠として軽蔑されるべきも  
のではなく、学問を豊かにするものとして評価さ  
れるべきである・・・(中略)・・・新たな科学  
の基本概念、その原理(欲動、神経エネルギーな  
ど)は、より古い科学の基本概念、原理(力、質  
量、引力)がそうであったのと同じく、長い間はっ  
きりとは決定されないままであろう。・・・」  
(Freud S: An Outline of Psycho-Analysis. Int J  
Psycho-Anal, 21, 27-84 (1940). (津田 均 訳: 精  
神分析概説. フロイト全集 22, pp.175-250 (193-  
194), 岩波書店, 東京, 2007) より抜粋)

### はじめに—精神分析からの出発—

筆者(以下、私)は卒後15年になる精神科医で  
ある。昨年秋に奈良で開催された日本生物学的精

神医学会と日本神経化学会(以下、本学会)との  
合同大会への参加を機に本学会に遅ればせながら  
入会させていただいた。現在、私は、脳内免疫細  
胞ミクログリアに焦点付けた精神医学研究を行っ  
ている。そもそも、ミクログリア研究を始めたの  
は九大精神科医局の中で臨床経験を積み始めて6  
年目のことであった。当時の私は(いまでも片足  
突っ込んでいるが)、医局の中で、最も非科学的な  
研究室と言われかねない精神病理学教室に属して  
いた。当時の精神病理学教室は現象学が主流で  
あったが、私がかつて興味を惹かれたのは、  
Freud, S. が百年以上前に創始した精神分析で  
あった。Freud は、幼少期に形成される「死の欲  
動」や「生の欲動」といった無意識的欲動(uncon-  
scious drive: エス・イドとも呼ばれている)こそ  
が、のちのちの私たちの人生を大きく左右するのだ  
という大胆な概念を提唱している。『どうして私は  
(僕は)いつも決まって似たような人に恋するのだ  
ろうか・・・結局うまくゆかないのは分かっている  
のに・・・』という恋物語の一つや二つはどんな  
人でも持っていることであろう。こうした機制的  
解明と打開法の開発に人生を捧げたのがFreud  
である。つまり、Freud によると、日常の些細な  
情緒的体験から重大な意思決定に至るまで様々な  
情動・行動を無意識こそが規定しているというこ  
とになる。こうしたFreud 理論に対して、異議を  
唱える科学者は数多いが、私自身は、薬物では治  
療困難な患者との治療に対峙すればするほどに、  
精神分析におけるこうした概念が、精神科での実  
臨床において無視できないほどに有益で強力な  
ツールであると思い込むようになり、現在に至っ

ている。

私が研修医の頃、生物学的研究をされていた先輩に「あの統合失調症患者さんの脳内は火事になっているようです」と申し上げると、「君、もっと勉強したまえ！統合失調症の脳内ではドーパミンニューロンが過剰に…」という具合にからかわれたことをいまでも時々思い出す。きっとあの経験があったからこそ、ニューロサイエンスの王道であるニューロンの研究ではなく、当時脇役と評されていたグリア研究の方に惹かれたのではないかと振り返る。あれから、10年以上の歳月が経ち、多くの神経科学者がグリアに興味を持ち始めたことは喜ばしいことである。しかし、未だに統合失調症をはじめとする精神疾患の病態機序や治療機序に関しては仮説の域を出ておらず、多くの患者やその家族が画期的な治療法の開発を待ち望んでいるのが実情であろう。その実現のためには、未だ科学とは呼べないかもしれないが精神分析を含む精神科臨床の中でこれまで積み上げられてきた先達による英知と、現代の最先端の科学との融合が不可欠であろうと私は信じている。本稿では、これまでの私自身の研究を振り返りながら、精神疾患におけるミクログリア仮説、そして、現在提唱しているミクログリアを介した無意識的欲動仮説を紹介し、脳と心の接点を見出すための萌芽的アプローチを紹介する。

## ミクログリアと精神疾患

ちょうど10年前、私が、神庭重信教授率いる九大精神科の大学院博士課程に入学して取り組んだのは、立ち上がったばかりの分子細胞研究グループ（初代グループ長 門司晃教授（現 佐賀大学教授））での *in vitro* 実験であった。ピペットすら触ったことのなかった私であったが、橋岡禎征先生（現 島根大学講師）、溝口義人先生（現 佐賀大学講師）といった先輩方に一から指導していただき、齧歯類由来ミクログリア細胞を用いた培養実験をはじめた。活性化したミクログリア細胞から放出されるフリーラジカルや炎症性サイトカインの産生が、抗精神病薬や抗うつ薬により直接的

に抑制されることを幸いにも見出すことができた<sup>1)~4)</sup>。従来、抗精神病薬や抗うつ薬は、神経細胞及びシナプス間のネットワークを含む神経回路にもっぱら作用すると信じられており、グリア細胞への直接的な影響はほとんど鑑みられない状況であったが、こうした薬剤が脳内で直接的にミクログリア過剰活性化を抑制することを通じて脳保護的に作用しているのではないかと考えるようになった。ちょうどそのころ、統合失調症など精神疾患患者における死後脳研究や生体脳 PET (positron emission tomography) 研究において、患者脳内におけるミクログリアの過剰活性化が示唆されはじめていた。他方、抗炎症薬やミクログリア活性化抑制作用を有する抗生物質ミノサイクリンに抗精神病作用/抗うつ作用を認めたという臨床からの報告もなされていた。こうした知見や研究室での一連の *in vitro* 実験結果を元にして、ミクログリア過剰活性化を介した精神疾患の病態治療仮説を提唱してきた<sup>5)~7)</sup>。精神疾患では遺伝的素因に加えて母胎感染や出生時外傷といった様々なイベントの関与が長年支持されており、こうした環境因子によって誘導される脳内物質がミクログリアを悪い方向に過剰活性化し、ミクログリアから産生される炎症性サイトカインやフリーラジカルが神経細胞傷害・オリゴデンドロサイト傷害・神経新生抑制など脳の微細なダメージを引き起こし、結果的に精神疾患に至るという病態仮説である。治療的には、ミクログリアの悪い過剰活性化を制御する薬剤が精神疾患の新しい治療薬になりうるという治療仮説である。こうした仮説は、最近の動物モデルを用いた研究などで解明されつつあり<sup>8)</sup>、現在、私の研究室（九大精神科分子細胞研究グループ）でも解明を進めているところである。

## ミクログリアを介した脳内力動と精神力動の相関

冒頭でも触れたが、私は精神医療を実践する臨床家としては精神分析学派に属しており、無意識を扱う精神分析の立場から、日常の精神活動や無意識に果たすミクログリアの役割に強い関心を寄せるようになった。そもそも、ミクログリアは人

間の精神活動にどのような役割を担っているのでしょうか？この本質的な問いは謎に包まれているが、齧歯類を用いた実験では、心理的とも言えるストレスがミクログリアを活性化している可能性が示され、さらに、ミクログリア活性化により惹起される不安様行動の軽減にミクログリア活性化抑制作用のあるミノサイクリンが有効であったという報告などがなされている<sup>9)~13)</sup>。これらの報告は、ミクログリア活性化自体が不安などの精神症状形成そのものに直接的に関与する可能性を暗示する先駆的な報告である。他方、脊髄でのミクログリア活性化が神経因性疼痛に深く関与していることが解明されつつあり<sup>14)15)</sup>、私は身体的な痛みばかりではなく心の痛みにもミクログリアが深く関与しているのではないかと探っている。日常私達が感じる快不快、不安、抑うつ、孤独感から、心の痛み、病的な精神状態に至るまでミクログリアが様々な精神活動に関与しているという可能性は未だ仮説の域を出ないが、興味深く、今後の解明が望まれる。

そのためには、従来のカテゴリー化された診断基準ばかりにとらわれず、こうした診断基準の枠をいったん取り除いた上で健常者から病者にいたるまでを対象として、遺伝子、細胞レベルから人間の行動、環境に至るトランスレーショナルな視点・研究が不可欠であろう。DSMなどの操作的診断基準の採択によって、統合失調症とうつ病は全く別々の疾患として区別され、それぞれの脳内では全く異なる病態機序（統合失調症ではドーパミン、うつ病ではセロトニンという具合に）が働いているかのごとく信じられるようになって久しい。他方、精神疾患を静的にカテゴリー化するというよりは、不安や恐怖の源泉となる無意識を想定し、各個人の幼少期からの精神発達や病態水準を個別に把握することで各個人の精神病理を理解し治療していくという精神分析・力動精神医学では、いわゆる健常者から病者に至る全ての人間が精神病部分と非精神病部分を有し、妄想一分裂ポジションと抑うつポジションを移行する動的な存在であるという前提に立っている<sup>16)~18)</sup>。こうした精神分析・力動精神医学は、現代の精神医学の中

ではエビデンス重視医学にそぐわない医療・学問として、マイノリティーな存在となっているかもしれない。しかしながら、現代の精神医療の世界においては、社会的ひきこもりや現代抑うつ症候群（新型うつ・現代型うつ）など従来のようにすっきりとカテゴリー化するのが困難な疾患・症候群が台頭してきており、精神科医を悩ませている。以前私が行った国際調査では、国内ばかりではなく国外でもこうした症候群が特に都市部において台頭してきている可能性が示唆され<sup>19)~22)</sup>、情報革命・グローバル化など近年の急激な世界的環境変化を反映しているのではないかと私は探っている。

1919年、スペインの病理学者 del Rio-Hortega, P. によってミクログリアは初めて記載されている<sup>23)</sup>。同時代を生きた Freud は、1920年の『快原理の彼岸』において「生きた小胞」という触手を持ちながら快不快を司る存在を想定し、「生きた小胞」の概念を整理する中で、「生の欲動」「死の欲動」を提唱するに至っている<sup>24)</sup>。「死の欲動」の究極の表現は自殺であろうが、自殺した死後脳において活性型ミクログリアを認めたという報告<sup>25)</sup>や、ミクログリアがシナプスに定期的に触手を伸ばしているという最近の発見<sup>26)</sup>は、ミクログリアこそが「生きた小胞」や「死の欲動」の源泉のようで大変興味深い。ミクログリアは、脳内において神経系とは独立しており、しかも、神経系と接触できるユニークな存在である。われわれの意識的な精神活動が神経系によって行われていると想定すれば、「生の欲動」や「死の欲動」など無意識的活動の主役はミクログリアなどのグリア細胞ではないかと、私は想像を膨らませている。現在私が妄信している「ミクログリアと無意識的欲動に関する萌芽的な仮説」を呈示する（図1）<sup>27)</sup>。精神分析の欲動理論では「生の欲動」と「死の欲動」の起源は証明されていないが、良い脳内物質も悪い脳内物質もどちらともを放出するという双方向性を有するミクログリアの機能から解明の糸口がつかめるかもしれないし、アンビバレンスの発生論、あるいは、「なぜ失恋したら死にたくなるのか？」という命題をも脳科学的に説明してくれるかもしれ

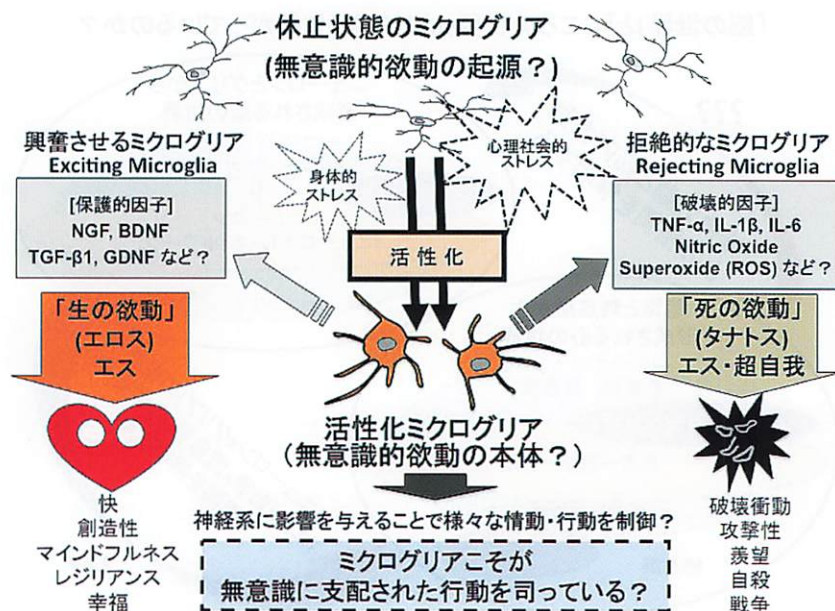


図1 ミクログリアは無意識的欲動の起源か？(試論)(Kato, T.A., Kanba, S.: Are microglia minding us? Digging up the unconscious mind-brain relationship from a neuropsychanalytic approach. Front. Hum. Neurosci. 7, 13, 2013より改変; 改変に際して、Fairbairn, W.R.D.の内的精神構造論における刺激の対象(Exciting Object)と拒絶の対象(Rejecting Object)の概念<sup>36)</sup>を取り入れた)  
ミクログリアの活性化が「生の欲動」や「死の欲動」といった無意識的欲動(unconscious drive)の発露に影響しているのではないかと仮説を立てている。図では、保護的因子と破壊的因子とを便宜上二つに分けたが、実際には「生の欲動」と「死の欲動」の違いは、外的な環境や程度の違いだけかもしれない。例えば、恋愛中の盛り上がり期には「生の欲動」の亢進が生じるが、失恋という急激な外的な環境変化により「死の欲動」へと悪性転化するのかもしれない。

れない。

さらに、脳内には、ミクログリア以外にもアストロサイト・オリゴデンドロサイトなどのグリア細胞も多く存在しており、脳内のニューロン・グリア相関と精神分析でいうところの意識・無意識の相関がどこかで繋がっているのではないかとかなり無謀ともいえる仮説も立てている(図2)<sup>28)</sup>。

## ミノサイクリンを用いたニューロエコノミクス実験

上述の仮説を解明することは容易いことではないが、はじめの一步として、社会心理学者である

渡部幹准教授(現 Monash University, Malaysia)らの協力を得て、ニューロエコノミクス実験を九大で立ち上げている。若い健康成人男性を対象とした初期の研究において、ミクログリア活性化抑制作用のある抗生物質ミノサイクリンに、無意識的行動を調整するような興味深い作用を見出したので紹介する。RCT 介入試験において、信頼ゲームという意思決定ゲームの供与金額(相手への信頼に基づく実際の行動)と自記式質問票による信頼度スコア(意識的な信頼行動指針)が、4日間のミノサイクリン投薬群では正の相関を示したのに対して、プラセボ群では相関を示さなかった<sup>29)</sup>。この結果から、ミノサイクリンには、自らが意識している信頼度と実際の信頼行動との間のズ

「脳の世界」と「こころの世界」はどのように繋がっているのか？

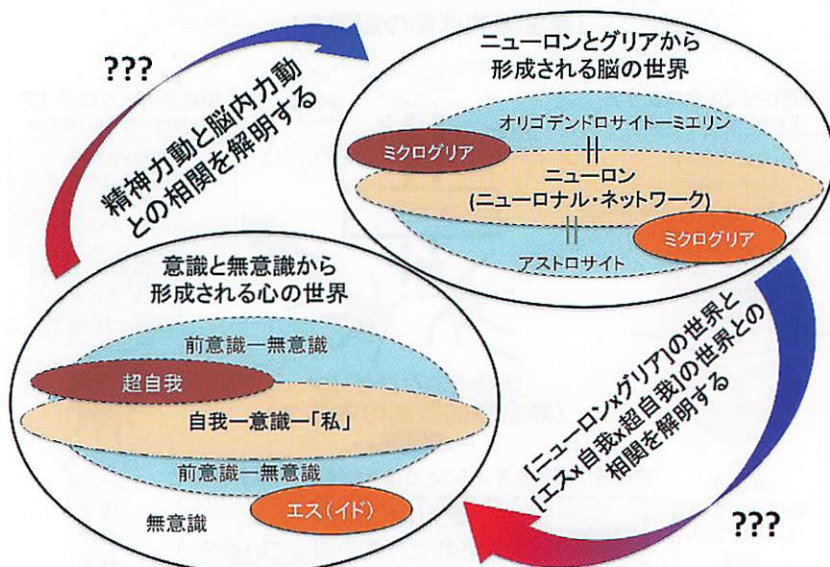


図2 「脳の世界」と「こころの世界」の接点（試論）（Kato, T.A. et al.: Neuron-glia interaction as a possible glue to translate the mind-brain gap: a novel multi-dimensional approach toward psychology and psychiatry. Front. Psychiatry, 4, 139, 2013 より改変）  
ニューロンによるニューロナルネットワーク内での活動は「意識」として体験され、グリアによる諸活動は「無意識」や「前意識」、さらには、「エス（無意識的欲動）」、「超自我」として体験されるのかもしれない。

レを軽減する作用がある可能性が見出された。つまり、「普段の社会的意思決定プロセスではミクログリアが無意識的なノイズ（雑念）を発生させており、そのノイズにより行動にブレ（ズレ）が生じるが、ミクログリアを制御することにより、ノイズの発生が減弱しストレートに行動できるようになる」という可能性を呈示することとなった。

2回目に行った同様のRCT試験では、ノイズの起源として、パーソナリティや不安を想定し、Cloninger, C.R. の理論に基づくTCI気質性格検査とSTAI不安尺度を追加した。本試験により、協調性・報酬依存・自己指向性といった性格・気質がノイズの起源として同定された<sup>30)</sup>。ミクログリアは普段からわれわれが気づききようなない触手を介して神経系にちょっかいを出してはわれわれの癖のある行動（性格・気質由来の行動）を無意識的に司っているのかもしれない、まさにFreudが「無意識こそが人間の行動を支配しているの

だ！」と言わんばかりに。精神分析的観点から鑑みると、「協調性」という一性格傾向が特に高い相関を示したことは興味深い。精神分析とは、平たくいえば、『三つ子の魂百まで』の原則に従い形成された幾度となく繰り返される行動規範（反復強迫）のオリジンを無意識の中に探り、行動変容をもたらそうとする臨床実践』であると私は実感している。協調的行動というのは、私達日本人が幼少期から「協調性を持ちなさい！他人には親切に！」と躾けられてきた日本人における典型的な反復強迫ともいえよう。発達期の性格形成過程にミクログリアが重要な役割を果たしているかもしれない、さらには反復強迫としてミクログリアが性格由来行動に関与しているかもしれない<sup>27)</sup>。実際に、日本人が協調的な行動を取りやすいことは国際的にもよく知られている。外国人の被験者を対象に同様の実験を行うと、全く違う気質や性格がピックアップされるかもしれない。

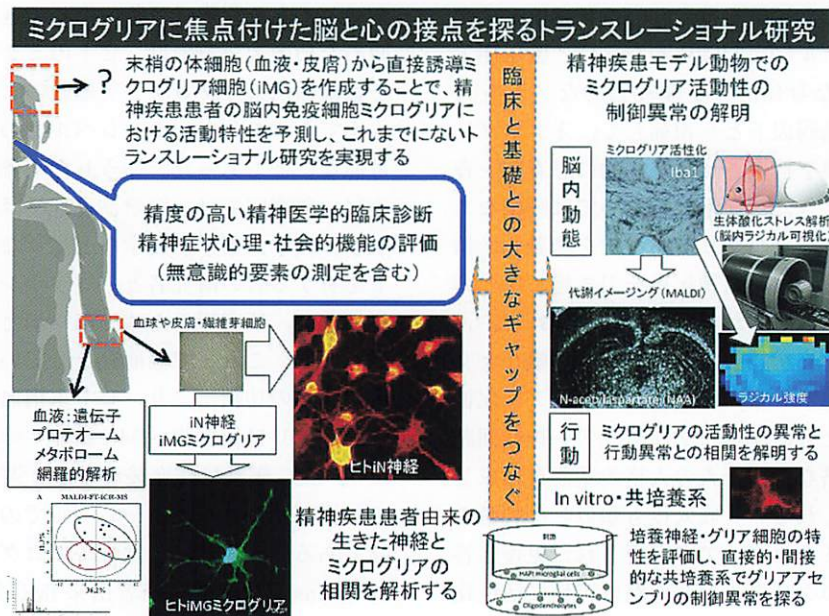


図3 ミクログリアに焦点付けた脳と心の接点を探るトランスレーショナル研究  
精神疾患の病態やこころの脳内基盤を解明するためには、動物実験のみでは不可能であり、臨床から得られる知見が不可欠である。無意識的要素を含む詳細な臨床データの取得とともに、ヒト末梢血から iMG ミクログリアを作製し、臨床データとの相関を解析することで、新しいトランスレーショナル研究を実現する。こうして、従来の動物→ヒトばかりではなくヒト→動物といった双方向性の研究を進めていく。

さらに興味深いことに、上述の男性被験者に信頼ゲームの相手として複数の女性写真を提示したところ、プラセボ群においては魅力的と判断した女性写真にはより多くの金額を提供したが、ミノサイクリン群では女性写真の魅力度と提供額には有意な相関を認めなかった<sup>31)</sup>。精神分析において『色』(性)のテーマは不可欠であり、本結果を精神分析的に考えてみると「男性はリビドー(無意識的欲動)を介して女性の外的魅力度に応じた接近行動を無意識的に引き起こすが、ミノサイクリン内服によりミクログリア由来のリビドーを減弱させると無意識的接近行動が生じにくくなる」という新たな作業仮説を提示できるかもしれない。

## ミクログリアを介した心の発達、反復強迫、その破綻

ミクログリアは胎生期の脳内で最も活動性が高

く、成長するにつれて次第に静止状態として脳内に定常的に留まることが齧歯類等で明らかになっている。最近の報告では、脳の発達期における刈り込み現象 (Synaptic Pruning) にミクログリアが重要な役割を果たしていることが明らかになっている<sup>32)</sup>。胎生期・幼少期におけるミクログリア活性化状態の延長・持続は、将来的にミクログリアが再活性化しやすい状態 (プライミング) を作り出すという仮説が最近提唱されている<sup>33)</sup>。精神疾患の病態仮説として、母胎のウイルス感染や幼少期の様々な心理社会的ストレスが関与するという説は長年提唱され続けており、未だ否定されていない。ウイルス感染がミクログリアを活性化することは言うまでもないが、ストレスがミクログリアを活性化させることが最近の動物実験で明らかになり、しかも、身体的ストレスばかりではなく、孤立や拘束という心理的ともいえるストレスがミクログリアを活性化するという報告もなされてい

る<sup>9)11)12)</sup>。こうした知見を敢えて心の発達モデルや精神疾患のモデルに当てはめるならば、胎生期・幼少期の様々な身体的・心理社会的なストレスが、遺伝的な脆弱因子とも相補して、ミクログリアの活性化状態を持続させ、将来的に思春期・青年期に達したときに、健常者においては些細なストレスが過剰なミクログリア活性化を誘発し、精神発達における障害や精神疾患を引き起こすと考えることが可能かもしれない。健常者においても、幼少期の様々な心理社会的なストレス（嫉妬など文化に依存する要素も含む）がミクログリアに記憶され、神経とともにユニークなグリアー神経回路を形成し、性格など個々人の人格の基盤を形成しているのかもしれない。成人後も類似した刺激の入力により、ミクログリアに記憶された免疫応答等により上述のグリアー神経回路は容易に活性化され、反復強迫として人生上の様々な場面で想起・再現・劇化されるのかもしれない<sup>27)34)</sup>。こうした捉え方は、ストレス脆弱性モデルの脳内メカニズムや心的外傷におけるフラッシュバック現象、さらには精神分析という転移現象やエディプスコンプレックスの発生機序をも脳科学的に説明してくれるかもしれないと私は考えている。

#### おわりに—仮説説明のためのトランスレーショナル研究—

今回ご依頼いただいた「輝け次代の担い手たち」への執筆に際して、悩んだあげく、私は、「科学的」なことを中心に列挙するという執筆スタイルを敢えて避けた。「次代を担う」ためには、いまの「科学」では「非科学的」「ナンセンス」と呼ばれかねないことを敢えて提示することこそが重要かもしれないと思ったからである。したがって、本稿で述べたことはミクログリア研究と精神分析的精神科臨床の両方に関わってきた私の「非科学的」なつぶやきにしか過ぎないが、将来、幾ばくかの真実が含まれていることを願い、現在私の研究室では、細々とではあるが解明のためのトランスレーショナル研究を立ち上げている（図3）。ヒトの無意識を計ることは前述の意思決定ゲーム実験など

を通じてある程度は可能になってきたが、仮説解明のための大きな壁は、ヒトのミクログリア細胞を齧歯類由来ミクログリア細胞のようには容易く入手できずモレキュラーレベルでの解析がほぼ不可能なことであった。こうした困難を打開するために、研究室では、医学、心理学ばかりでなく、工学、理学、薬学、農学など様々なバックグラウンドを有する若い研究者とのコラボレーションを進めてきた。夢実現のための第一歩として、私の研究室では、これまで癌研究をしていた扇谷昌宏・工学博士の功績により、ヒト末梢血由来直接誘導ミクログリア様細胞（iMG細胞）の樹立に成功した<sup>35)</sup>。iMG細胞は採血後わずか2週間で作製できて、様々なモレキュラーレベルでの活性評価が可能である。すでに、一次性ミクログリア病と呼ばれる Nasu-Hakola 病患者由来 iMG 細胞の解析により、この技術の有用性を確認しており<sup>35)</sup>、今後は、統合失調症、双極性障害など様々な精神疾患患者由来の iMG 細胞の作製・解析をすすめていく予定である。こうした新しいツールによって、これまでの動物実験では至極困難であった無意識の働きとミクログリア活性特性との相関を解明することも不可能ではなくなった。現在、私の研究室では、図にあげるようなミクログリア仮説解明のための多軸的トランスレーショナル研究を推進している（図3）。こうした研究に興味のある若い研究者には是非お越し頂きたい。このようなアプローチを通じて、ミクログリアが精神疾患、あるいは、私達の心的活動に果たす役割がよりいっそう解明され、将来的にはミクログリアをターゲットとした新しい治療法（ミクログリアを制御してこころを癒やす）を開発すべく、未来に向かって研究に精進してゆきたい所存である。

#### 謝 辞

本稿は、「Kato TA, Kanba S: Are microglia minding us? Digging up the unconscious mind-brain relationship from a neuropsychanalytic approach. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 13, 2013」および「加藤隆弘：精神分析と脳科学—ミクログリアは『死の欲

動』の起源か?—。臨床精神病理, 34 (2), 233-240, 2013」を元に、大幅に手を加えたものである。本稿執筆に際して、九州大学精神科・分子細胞研究グループでの研究活動や九州大学精神分析セミナー等での精神分析仲間とのディスカッションが大いに参考になっている。神庭重信教授、門司見教授（現 佐賀大学）はじめ諸先生方に深謝いたします。

## 【文献】

- 1) Kato TA, Monji A, Yasukawa K, Mizoguchi Y, Horikawa H, Seki Y, Hashioka S, Han YH, Kasai M, Sonoda N, Hirata E, Maeda Y, Inoguchi T, Utsumi H, Kanba S. Aripiprazole inhibits superoxide generation from phorbol-myristate-acetate (PMA)-stimulated microglia in vitro: implication for antioxidative psychotropic actions via microglia. *Schizophr Res*, 129, 172-182 (2011).
- 2) Horikawa H, Kato TA, Mizoguchi Y, Monji A, Seki Y, Ohkuri T, Gotoh L, Yonaha M, Ueda T, Hashioka S, Kanba S. Inhibitory effects of SSRIs on IFN-gamma induced microglial activation through the regulation of intracellular calcium. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psych*, 34, 1306-1316 (2010).
- 3) Kato T, Mizoguchi Y, Monji A, Horikawa H, Suzuki SO, Seki Y, Iwaki T, Hashioka S, Kanba S. Inhibitory effects of aripiprazole on interferon-gamma-induced microglial activation via intracellular  $Ca^{2+}$  regulation in vitro. *J Neurochem*, 106, 815-825 (2008).
- 4) Kato T, Monji A, Hashioka S, Kanba S. Risperidone significantly inhibits interferon-gamma-induced microglial activation in vitro. *Schizophr Res*, 92, 108-115 (2007).
- 5) Kato TA, Yamauchi Y, Horikawa H, Monji A, Mizoguchi Y, Seki Y, Hayakawa K, Utsumi H, Kanba S. Neurotransmitters, psychotropic drugs and microglia: clinical implications for psychiatry. *Curr Med Chem*, 20, 331-344 (2013).
- 6) Kato TA, Monji A, Mizoguchi Y, Hashioka S, Horikawa H, Seki Y, Kasai M, Utsumi H, Kanba S. Anti-Inflammatory properties of antipsychotics via microglia modulations: are antipsychotics a 'fire extinguisher' in the brain of schizophrenia? *Mini Rev Med Chem*, 11, 565-574 (2011).
- 7) 加藤隆弘. 非定型抗精神病薬の活性化ミクログリアへの作用から統合失調症の病態機序を探索. *精神神経学雑誌*, 110, 706-711 (2008).
- 8) Zhu F, Zheng Y, Ding YQ, Liu Y, Zhang X, Wu R, Guo X, Zhao J. Minocycline and risperidone prevent microglia activation and rescue behavioral deficits induced by neonatal intrahippocampal injection of lipopolysaccharide in rats. *PLoS One*, 9, e93966 (2014).
- 9) Schiavone S, Sorce S, Dubois-Dauphin M, Jaquet V, Colaianna M, Zotti M, Cuomo V, Trabace L, Krause KH. Involvement of NOX2 in the development of behavioral and pathologic alterations in isolated rats. *Biol Psychiatry*, 66, 384-392 (2009).
- 10) Neigh GN, Karelina K, Glasper ER, Bowers SL, Zhang N, Popovich PG, DeVries AC. Anxiety after cardiac arrest/cardiopulmonary resuscitation: exacerbated by stress and prevented by minocycline. *Stroke*, 40, 3601-3607 (2009).
- 11) Hinwood M, Morandini J, Day TA, Walker FR. Evidence that Microglia Mediate the Neurobiological Effects of Chronic Psychological Stress on the Medial Prefrontal Cortex. *Cereb Cortex*, 22, 1442-1454 (2012).
- 12) Tynan RJ, Naicker S, Hinwood M, Nalivaiko E, Buller KM, Pow DV, Day TA, Walker FR. Chronic stress alters the density and morphology of microglia in a subset of stress-responsive brain regions. *Brain Behav Immun*, 24, 1058-1068 (2010).
- 13) Wohleb ES, Hanke ML, Corona AW, Powell ND, Stiner LM, Bailey MT, Nelson RJ, Godbout JP, Sheridan JF. beta-Adrenergic receptor antagonism prevents anxiety-like behavior and microglial reactivity induced by repeated social defeat. *J Neurosci*, 31, 6277-6288 (2011).
- 14) Koizumi S, Shigemoto-Mogami Y, Nasu-Tada K, Shinozaki Y, Ohsawa K, Tsuda M, Joshi BV, Ja-

- cobson KA, Kohsaka S, Inoue K. UDP acting at P2Y6 receptors is a mediator of microglial phagocytosis. *Nature*, 446, 1091-1095 (2007).
- 15) Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S, Mizokoshi A, Kohsaka S, Salter MW, Inoue K. P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. *Nature*, 424, 778-783 (2003).
  - 16) Bion WR. Differentiation of the psychotic from the non-psychotic personalities. *Int J Psychoanal*, 38, 266-275, (1957). (中川慎一郎訳, 松木邦裕監訳: 精神病パーソナリティの非精神病パーソナリティからの識別. 「再考: 精神病的の精神分析論」, pp.52-72, 2006).
  - 17) Klein M. Mourning and its Relation to Manic-Depressive States. *Int J Psychoanal*, 21, 125-153, (1940). (森山研介 訳: 喪とその躁うつ状態との関係. 「メラニー・クライン著作集 3 巻」, 誠信書房, pp.123-156, 1983).
  - 18) Klein M. Notes on Some Schizoid Mechanisms. *Int J Psychoanal*, 27, 99-110, (1946). (狩野力八郎, 渡辺明子, 相田信男 訳: 分裂的機制についての覚書. 「メラニー・クライン著作集 4 巻」, 誠信書房, pp.3-32, 1985).
  - 19) Kato TA, Shinfuku N, Fujisawa D, Tateno M, Ishida T, Akiyama T, Sartorius N, Teo AR, Choi TY, Wand AP, Balhara YP, Chang JP, Chang RY, Shadloo B, Ahmed HU, Lerthattasilp T, Umene-Nakano W, Horikawa H, Matsumoto R, Kuga H, Tanaka M, Kanba S. Introducing the concept of modern depression in Japan; an international case vignette survey. *J Affect Disord*, 135, 66-76 (2011).
  - 20) Kato TA, Shinfuku N, Sartorius N, Kanba S. Are Japan's hikikomori and depression in young people spreading abroad? *Lancet*, 378, 1070 (2011).
  - 21) Kato TA, Tateno M, Shinfuku N, Fujisawa D, Teo AR, Sartorius N, Akiyama T, Ishida T, Choi TY, Balhara YP, Matsumoto R, Umene-Nakano W, Fujimura Y, Wand A, Chang JP, Chang RY, Shadloo B, Ahmed HU, Lerthattasilp T, Kanba S. Does the 'hikikomori' syndrome of social withdrawal exist outside Japan? A preliminary international investigation. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 47, 1061-1075 (2012).
  - 22) 加藤隆弘, 館農 勝, 新福高隆, 神庭重信. ひきこもりに関する初の国際共同調査の紹介: ひきこもりは海外にも存在するのか? *精神神経学雑誌*, SS529-540 (2013).
  - 23) Del Rio-Hortega P. El tercer elemento de los centros nerviosos. I. La microglia en estado normal. II. Intervencion de la microglia en los procesos patologicos. III. Naturaleza probable de la microglia. *Boll Societed Esp Biol*, 9, 69-120 (1919).
  - 24) Freud S. Beyond the Pleasure Principle. The Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud, Volume XVIII (1920-1922): Beyond the Pleasure Principle, Group Psychology and Other Works, p1-64 (1920). (須藤訓任 訳: 快原理の彼岸. フロイト全集 17, pp.53-125, 岩波書店, 東京, 2006).
  - 25) Steiner J, Bielau H, Brisch R, Danos P, Ullrich O, Mawrin C, Bernstein HG, Bogerts B. Immunological aspects in the neurobiology of suicide: elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide. *J Psychiatr Res*, 42, 151-157 (2008).
  - 26) Wake H, Moorhouse AJ, Jinno S, Kohsaka S, Nabekura J. Resting microglia directly monitor the functional state of synapses in vivo and determine the fate of ischemic terminals. *J Neurosci*, 29, 3974-3980 (2009).
  - 27) Kato TA, Kanba S. Are microglia minding us? Digging up the unconscious mind-brain relationship from a neuropsychanalytic approach. *Front Hum Neurosci*, 7, 13 (2013).
  - 28) Kato TA, Watabe M, Kanba S. Neuron-glia interaction as a possible glue to translate the mind-brain gap: a novel multi-dimensional approach toward psychology and psychiatry. *Front Psychiatry*, 4, 139 (2013).
  - 29) Watabe M, Kato TA, Monji A, Horikawa H, Kanba S. Does minocycline, an antibiotic with inhibitory effects on microglial activation, sharpen

- a sense of trust in social interaction? Psychopharmacology (Berl), 220, 551-557 (2012).
- 30) Kato TA, Watabe M, Tsuboi S, Ishikawa K, Hashiya K, Monji A, Utsumi H, Kanba S. Minocycline Modulates Human Social Decision-Making: Possible Impact of Microglia on Personality-Oriented Social Behaviors. PLoS One, 7, e40461 (2012).
  - 31) Watabe M, Kato TA, Tsuboi S, Ishikawa K, Hashiya K, Monji A, Utsumi H, Kanba S. Minocycline, a microglial inhibitor, reduces 'honey trap' risk in human economic exchange. Sci Rep, 3, 1685 (2013).
  - 32) Paolicelli RC, Bolasco G, Pagani F, Maggi L, Scianni M, Panzanelli P, Giustetto M, Ferreira TA, Guiducci E, Dumas L, Ragozzino D, Gross CT. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. Science, 333, 1456-1458 (2011).
  - 33) Bilbo SD, Schwarz JM. Early-life programming of later-life brain and behavior: a critical role for the immune system. Front Behav Neurosci, 3, 14 (2009).
  - 34) 北山 修. 劇的な精神分析入門. 東京: みすず書房 (2007).
  - 35) Ohgidani M, Kato TA, Setoyama D, Sagata N, Hashimoto R, Shigenobu K, Yoshida T, Hayakawa K, Shimokawa N, Miura D, Utsumi H, Kanba S. Direct induction of ramified microglia-like cells from human monocytes: dynamic microglial dysfunction in Nasu-Hakola disease. Sci Rep, 4, 4957 (2014).
  - 36) Fairbairn WD. Psychoanalytic Studies of the Personality. London. Tavistock Publications Limited (1952). (山口泰司 訳: 人格の精神分析学的研究. 文化書房博文社, 東京, 2003).

## 統合失調症の病態における miRNA の生合成と成体海馬のニューロン新生の役割

大内 靖夫

(東京大学医科学研究所 国際粘膜ワクチン開発研究センター 自然免疫制御分野)

### はじめに

統合失調症は、全人口の約1%が罹患する頻度が高い精神疾患であり、主に思春期・青年期に発症して慢性に経過することから社会的にも損失の大きい重症の精神疾患である。症状としては妄想・幻視・幻聴といった陽性症状、感情鈍麻、意欲の低下といった陰性症状に加え、記憶、注意、実行機能を含む認知機能の低下を呈す。特に認知機能が障害されることにより、社会生活はおろか、日常生活を送ることが困難になることから大きな社会的問題になっている。

この統合失調症の発症には遺伝的要因と環境的要因の関与が考えられているが、発症機構は不明であり、有効な治療法も存在しない。

我々はこれまでに遺伝的要因と環境的要因の架け橋となるエピジェネティクス機構の一つとして microRNA (miRNA) の生合成機構と、認知機能を司る脳領域である海馬におけるニューロン新生に着目し、統合失調症の発症機構と治療法の開発を目指して研究を行ってきた。本稿では我々の研究成果を交えて、miRNA と成体海馬におけるニューロン新生の統合失調症の病態における役割について概説したい。

### 1. miRNA の制御異常と統合失調症

miRNA は約 22 塩基長の短鎖 non-coding RNA であり、様々な標的遺伝子の発現を抑制することで、発生、分化など種々の生物学的機能において

重要な機能を果たしている。

miRNA の生合成は、まず核内で転写された miRNA を含む一次転写産物である pri-miRNA が、Drosha と呼ばれる RNaseIII ファミリータンパク質と DGCR8 からなるマイクロプロセッサー複合体により切断されることで、ヘアピン型の構造を持つ miRNA 前駆体 (pre-miRNA) が産生される。その後、pre-miRNA は細胞質へと輸送され、Dicer により切断をうけ miRNA/miRNA\* とよばれる二本鎖 RNA となり、一本鎖化された後に、Argonaute (Ago) タンパク質を含む、RNA-タンパク質複合体である RNA-induced silencing complex (RISC) 複合体を形成して、主に標的 mRNA の 3' 非翻訳領域に結合することで、標的遺伝子の発現を翻訳レベルで抑制している。この際、miRNA は若干のミスマッチを含んだ状態で配列特異的に結合することから、各々が数百以上にも及ぶ多数の標的遺伝子の発現を制御することで、複雑かつ多様な生命現象を制御していると考えられている<sup>1)</sup>(図1)。

このことから、miRNA は宇宙を占める暗黒物質 (Dark Matter) となぞられ、生物学の Dark Matter として、これまでに数多くの基礎研究が行われてきた。その結果、様々な miRNA の発現異常が、癌や難病の病態に関与していることが明らかとなってきている。脳神経科学の分野においては、近年、様々な精神・神経疾患患者の死後脳における miRNA の網羅的発現解析が行われており、その結果、数多くの miRNA の発現異常が報告されており、“Neuronal Dark Matter” と称され、その機

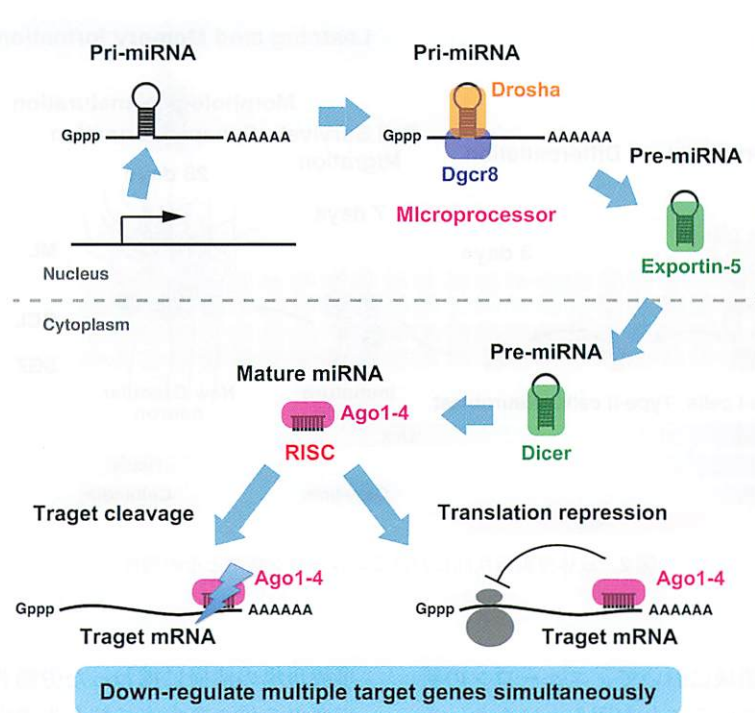


図1 miRNA の生合成経路とその機能

能が注目されている<sup>2)3)</sup>。

統合失調症においても、これまでに数多くの死後脳を用いた miRNA の網羅的発現解析が実施されてきており、miR-7、miR-181b、miR-106b、miR-15、miR-16、miR-137 など非常に多量の miRNA の発現が死後脳で変動していることが報告されている<sup>3)</sup>。

特に miR-137 は 2011 年に統合失調症患者に対する大規模なゲノムワイド関連解析 (GWAS) の結果から、有力なリスク遺伝子の一つとして同定された miRNA である。このことから miRNA の制御異常が統合失調症の病態に深く関与する可能性が考えられている<sup>4)</sup>。しかしながら、単一の miRNA の制御異常が病態に起因しているかに関しては、統一的な見解が得られていないのが現状である。

一方、統合失調症の原因遺伝子としては、これまでに DISC1 (Disrupted-In-Schizophrenia1) などが同定され注目されているが、染色体 22q11.2 領域の欠失を呈し、先天性心疾患、胸腺低形成など

の症状を示す DiGeorge 症候群では、約 30% という高い確率で統合失調症と診断されることから、古くから本染色体領域も注目されてきた<sup>5)</sup>。この 22q11.2 領域には COMT (catechol-O-methyl transferase)、PRODH (proline dehydrogenase) などの統合失調症原因遺伝子候補が存在する<sup>6)7)</sup>、前述の miRNA の生合成に不可欠な遺伝子である DGCR8 も存在する。このことから DGCR8 の欠失などによる miRNA の生合成機構の異常が、その下流に存在する遺伝子発現ネットワークに対して広範囲な影響を及ぼし、統合失調症の病態において中心的な役割を果たしている可能性が考えられる。

## 2. 成体海馬におけるニューロン新生と統合失調症

従来、ニューロンの産生は成体哺乳類の中樞神経では存在しないと考えられてきた。しかし、1990 年代に、ヒトを含めた成体哺乳類の脳では海馬や

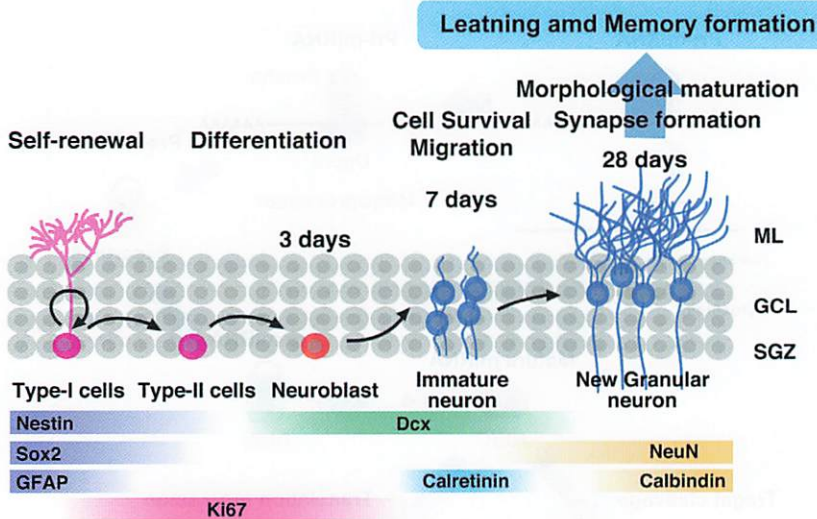


図2 成体海馬歯状回におけるニューロン新生とその機能

側脳室下帯などの領域において、ニューロンの新生が絶えず行われていることが明らかになり、その機能が注目されてきた<sup>8)</sup>。特に海馬は認知機能を司る脳領域であることから、海馬の新生ニューロンの認知機能形成における役割が注目されてきた<sup>9)</sup>。

成体海馬におけるニューロン新生では、まず海馬歯状回顆粒細胞層に存在する GFAP、Sox2 陽性の放射状グリア形態の神経幹細胞が、非対称分裂によって約3日で神経前駆細胞を生み出す。その後、生み出された未熟ニューロンは約1ヶ月の時間をかけて、顆粒細胞層における細胞移動、形態的成熟を経て、NeuN、Calbindin 陽性の成熟した顆粒細胞へと分化し、既存の神経回路に組み込まれることで記憶・学習といった認知機能の形成に関与していることが知られている。またこの成熟過程では約7割近くの細胞が細胞死によって脱落することが知られている (図2)<sup>9)</sup>。

近年、精神疾患の病態におけるニューロン新生の役割が注目されており、特に統合失調症患者の死後脳では神経幹細胞の数が低下していることが報告されている<sup>10)</sup>。また、神経幹細胞は放射線被曝時に選択的に強い障害を受けることが知られているが、1986年に起きたチェルノブイリ原発事故の

事故現場の清掃に携わった労働者では、一般の発症率の5倍の発症率で統合失調症を発症していたことが報告されている<sup>11)</sup>。さらに近年、脆弱性X症候群の原因遺伝子である Fmrp を成体神経幹細胞特異的に欠損させたマウスの解析などから、海馬における成体神経幹細胞の変化が、ニューロン新生に異常を与え、認知機能に障害を与えることが報告された<sup>12)</sup>。これらの事実から、統合失調症をはじめとした認知機能障害を伴う精神疾患の発症機序において、海馬歯状回に内在する成体神経幹細胞が注目されている。

### 3. 我々の研究成果

我々は以上の研究背景に基づき、前述の 22q11.2 欠失症候群の責任領域に存在する miRNA 生合成因子 DGCR8 の遺伝子欠損マウスを作成し、海馬における成体ニューロン新生の観点から統合失調症の発症機構の解析を進めてきた。

その結果、Dgcr8 遺伝子欠損マウスは胎生致死であったが、ヘテロ欠損マウスは正常に得られ、Morris water maze test、Y-maze test、Novel object recognition test、Nest construction test、Open field test、Forced swim test などの行動学的

解析から、雄の Dgcr8 遺伝子ヘテロ欠損マウスが認知機能、社会的行動性、陰性症状様の行動に異常を示す、有用な統合失調症モデルマウスであることが明らかになった。

Dgcr8 の発現は海馬の神経幹細胞を含め、全身の細胞に認められるが、Dgcr8 遺伝子ヘテロ欠損マウスの海馬では Dgcr8 の発現が半減していることが Real-time PCR の解析から確認された。また miRNA の発現をマイクロアレイ、Real-time PCR を用いて解析した結果、我々の Dgcr8 遺伝子ヘテロ欠損マウスの海馬では miRNA の発現が乱れており、約 60% の miRNA が発現低下していた。一方、約 20% の miRNA の発現が予想に反して上昇しており、興味深いことに、この中には前述の miR-137、miR-106b といった精神・神経疾患の発症との関連性が指摘されている miRNA が含まれていた。

次に本マウスの海馬歯状回に内在する神経幹細胞を BrdU および各種神経幹細胞マーカーによる免疫組織化学的解析、Neurosphere 法を用いた自己複製能の評価を行った結果、本マウスでは神経幹細胞数が低下していることが明らかとなった。また BrdU と成熟ニューロンのマーカーである NeuN を用いた新生ニューロン数の解析から、Dgcr8 遺伝子ヘテロ欠損マウスでは成体海馬歯状回におけるニューロン新生が低下していることが分かった。

続いて本マウスにおける成体神経幹細胞の細胞増殖の低下の分子機構を明らかにするため、マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析を行った。その結果、本マウスの海馬では、Ttr、Htr2c、Prlr、Klotho、Ace、Igf2、Trpm3 などの遺伝子の発現が顕著に低下していることが分かった。また Sox2、GFAP、Nestin などといった神経幹細胞マーカー遺伝子の発現も低下が認められた。興味深いことに、これらの顕著な発現低下が認められた遺伝子群には、ヒトの病態と対応した遺伝子が数多く含まれており、特に Ttr は近年、統合失調症患者の脳脊髄液<sup>13)</sup>や、アルツハイマー病患者の血清<sup>14)</sup>で発現低下していることが報告されていることから、本マウスはヒトの病態を反映した良

い統合失調症モデルマウスとなると期待している。

これらの遺伝子群のうち、IGF2 は側脳室下帯に存在する神経幹細胞や、グリオブラストーマにおいて重要な増殖因子であることが報告されていたことから<sup>15)</sup>、我々は本分子に着目して in vitro、in vivo での神経幹細胞の増殖に対する機能解析を行った。その結果、IGF2 は Dgcr8 遺伝子ヘテロ欠損マウスの海馬由来神経幹細胞の Neurosphere の形成能を亢進させるだけではなく、海馬内投与による in vivo の条件下でも海馬歯状回に内在する神経幹細胞の増殖を誘導できることが明らかとなった。またニューロン新生に対する効果を BrdU と NeuN を用いて検討した結果、IGF2 の海馬内投与により、新生ニューロン数も有意に増加していることが明らかとなった。さらに、IGF2 の海馬内投与が認知機能に及ぼす影響を、Y-maze test を用いて解析を行った結果、IGF2 の投与により、Dgcr8 遺伝子ヘテロ欠損マウスでみられた空間作業記憶の異常を改善することができた。

これらの結果から 22q11.2 欠失型の統合失調症では、Dgcr8 の発現が低下することによりすることにより、海馬における miRNA の発現が乱れていることが考えられる。その結果、具体的な分子機構は不明であるが、IGF2 の発現低下を引き起こすことで、海馬におけるニューロン新生及び認知機能の低下を起こしている可能性が考えられる<sup>16)</sup> (図 3)。

## 5. IGF2 と統合失調症

IGF2 は胚発生、癌細胞における増殖因子として良く知られているが、“刷り込み遺伝子”としても非常に有名であり、父性のゲノムの DMR 領域がメチル化されることにより父性の IGF2 遺伝子のみが発現することが知られている。古くから、統合失調症の発症率を約 2 倍に増加させた大きな環境因子として、第二次世界大戦末期の“Dutch Hunger Winter”が注目されてきたが、近年、この時期に胎児であったヒトでは、IGF2 の DMR 領域が低メチル化状態になっていることが明らかにな

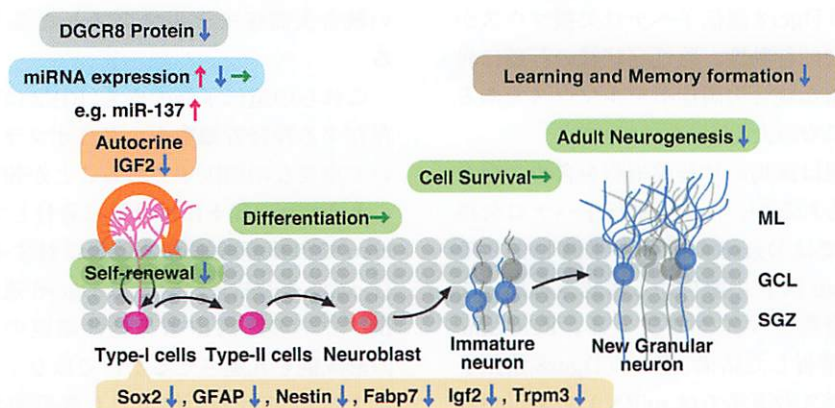


図3 Dgcr8 遺伝子ヘテロ欠損マウスにおけるニューロン新生および認知機能低下のメカニズム

り、環境に起因したエピジェネティック制御異常が IGF2 の発現低下を引き起こし、統合失調症の発症を高めている可能性が指摘されている<sup>17)~19)</sup>。

一方、近年の海馬に内在する神経幹細胞に対する網羅的遺伝子発現解析の結果が報告され、IGF2、Ttr、Trpm3 などの遺伝子が神経幹細胞特異的遺伝子として同定された<sup>20)</sup>。非常に興味深いことに、これらの遺伝子は前述の Dgcr8 遺伝子ヘテロ欠損マウスで顕著な発現低下が認められた遺伝子であり、IGF2 は海馬歯状回に内在する成体神経幹細胞の自己分泌型の増殖因子であることが判明した。また近年、IGF2 は認知機能を増強する作用や、恐怖消去に関わることが報告されている<sup>21)22)</sup>。これらの事実から IGF2 は、脳機能の恒常性の維持において非常に重要な分子であり、統合失調症や認知症における認知機能障害の新しい治療標的となる可能性が期待される。

## おわりに

ストレスなどの環境要因によるエピゲノムの変化は、これまで癌の原因になりうるということがよく知られているが、近年、統合失調症の発症においても環境要因によるエピゲノムの変化が影響していることが状況証拠から示唆されている<sup>23)24)</sup>。今回、我々を中心とした研究成果から、成体海馬に内在

する神経幹細胞において IGF2 や miRNA といったエピジェネティック制御に深く関連する分子が、統合失調症の病態に関与している可能性が明らかとなった。この発見は、これまで発症機構が不明であった統合失調症の発症機構において、遺伝的要因と環境的要因の双方の観点から明らかにする糸口になる可能性があり、新しい治療戦略の開発につながると期待している。

## 謝 辞

本稿で紹介した研究は、前職場である中部大学実験動物教育研究センター、生命健康科学部・生命医科学科・遺伝実験動物学教室において遂行されました。数多くの学生、スタッフの協力がなければ、本研究成果は得られませんでした。また名古屋市立大学の澤本和延教授には、大変お世話になりましたことを、この場を借りて感謝申し上げます。本研究の遂行にあたり、科研費補助金によって支援していただきました。末筆ながらこのような貴重な執筆の機会を与えていただいた佐藤真先生をはじめとする、神経化学会編集部の先生方に深く御礼申し上げます。

## 参考文献

- 1) Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 15, 509-524 (2014).
- 2) Goodall EF, Heath PR, Bandmann O, Kirby J, Shaw PJ. Neuronal dark matter: the emerging role of microRNAs in neurodegeneration. *Front Cell Neurosci*, 7, 178 (2013).
- 3) Beveridge NJ, Cairns MJ. MicroRNA dysregulation in schizophrenia. *Neurobiol Dis*, 46, 263-271 (2012).
- 4) Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study C. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet*, 43, 969-976 (2011).
- 5) Pulver AE, Nestadt G, Goldberg R, Shprintzen RJ, Lamacz M, Wolynec PS, et al. Psychotic illness in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome and their relatives. *J Nerv Ment Dis*, 182, 476-478 (1994).
- 6) Arinami T. Analyses of the associations between the genes of 22q11 deletion syndrome and schizophrenia. *J Hum Genet*, 51, 1037-1045 (2006).
- 7) Kirov G, O'Donovan MC, Owen MJ. Finding schizophrenia genes. *J Clin Invest*, 115, 1440-1448 (2005).
- 8) Gage FH. Mammalian neural stem cells. *Science*, 287, 1433-1438 (2000).
- 9) Ming GL, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. *Neuron*, 70, 687-702 (2011).
- 10) Reif A, Fritzen S, Finger M, Strobel A, Lauer M, Schmitt A, et al. Neural stem cell proliferation is decreased in schizophrenia, but not in depression. *Mol Psychiatry*, 11, 514-522 (2006).
- 11) Loganovsky KN, Loganovskaja TK. Schizophrenia spectrum disorders in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident. *Schizophr Bull*, 26, 751-773 (2000).
- 12) Guo W, Allan AM, Zong R, Zhang L, Johnson EB, Schaller EG, et al. Ablation of Fmrp in adult neural stem cells disrupts hippocampus-dependent learning. *Nat Med*, 17, 559-565 (2011).
- 13) Huang JT, Leweke FM, Oxley D, Wang L, Harris N, Koethe D, et al. Disease biomarkers in cerebrospinal fluid of patients with first-onset psychosis. *PLoS Med*, 3, e428 (2006).
- 14) Han SH, Jung ES, Sohn JH, Hong HJ, Hong HS, Kim JW, et al. Human serum transthyretin levels correlate inversely with Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 25, 77-84 (2011).
- 15) Lehtinen MK, Zappaterra MW, Chen X, Yang YJ, Hill AD, Lun M, et al. The cerebrospinal fluid provides a proliferative niche for neural progenitor cells. *Neuron*, 69, 893-905 (2011).
- 16) Ouchi Y, Banno Y, Shimizu Y, Ando S, Hasegawa H, Adachi K, et al. Reduced adult hippocampal neurogenesis and working memory deficits in the Dgcr8-deficient mouse model of 22q11.2 deletion-associated schizophrenia can be rescued by IGF2. *J Neurosci*, 33, 9408-9419 (2013).
- 17) Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 105, 17046-17049 (2008).
- 18) Pidsley R, Dempster E, Troakes C, Al-Sarraj S, Mill J. Epigenetic and genetic variation at the IGF2/H19 imprinting control region on 11p15.5 is associated with cerebellum weight. *Epigenetics*, 7, 155-163 (2012).
- 19) Abel KM. Foetal origins of schizophrenia: testable hypotheses of genetic and environmental influences. *Br J Psychiatry*, 184, 383-385 (2004).
- 20) Bracko O, Singer T, Aigner S, Knobloch M, Winer B, Ray J, et al. Gene expression profiling of neural stem cells and their neuronal progeny reveals IGF2 as a regulator of adult hippocampal neurogenesis. *J Neurosci*, 32, 3376-3387 (2012).
- 21) Chen DY, Stern SA, Garcia-Osta A, Saunier-Rebori B, Pollonini G, Bambah-Mukku D, et al. A critical role for IGF-II in memory consolidation

- and enhancement. *Nature*, 469, 491-497 (2011).
- 22) Agis-Balboa RC, Arcos-Diaz D, Wittnam J, Govindarajan N, Blom K, Burkhardt S, et al. A hippocampal insulin-growth factor 2 pathway regulates the extinction of fear memories. *EMBO J*, 30, 4071-4083 (2011).
- 23) Gavin DP, Sharma RP. Histone modifications, DNA methylation, and schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*, 34, 882-888 (2010).
- 24) Niwa M, Jaaro-Peled H, Tankou S, Seshadri S, Hikida T, Matsumoto Y, et al. Adolescent stress-induced epigenetic control of dopaminergic neurons via glucocorticoids. *Science*, 339, 335-339 (2013).

## 研究室紹介

### 東京大学大学院医学系研究科 脳神経医学専攻 神経生化学分野

教授 尾藤 晴彦

当研究室は、1961年7月に東京大学医学部附属脳研究施設生化学部門（略称：脳研生化）として発足しました。1997年の大学院講座制への移行に伴い、東京大学大学院医学系研究科 脳神経医学専攻 基礎神経医学講座神経生化学分野（略称：神経生化）となり、現在に至っています。脳研究に特化した研究所・専攻の中にあり、これまでに、歴代の教室主任（初代 黒川正則教授、2代 芳賀達也教授）の下、一貫してニューロン機能を担う素過程の分子理解を目的とした神経シグナル伝達機構の解明を精力的に行ってきたのが特徴です。

私は、2003年に縁あって教室主任（当時助教授・准教授、その後2013年に教授に昇進）として、京都大学大学院医学研究科薬理学教室より当教室に着任致しました。周囲の理解に恵まれ、現在、竹本・木村さやか 講師、藤井 哉 助教の2名のスタッフとともに、総勢20名余りの教室を、

東大医学部3号館6階に運営しております。医学部学生・大学院生時代に何百時間と過ごしたコールドルームや、恩師から譲っていただいた年期の入った超遠心機を手入れして、現在も使っており、メルカプトエタノールの臭いがすると心が和むというのが私の実像であります。その一方で、先端顕微鏡学と最新光プローブを駆使した光学的細胞シグナル測定の威力を目にし、これこそが、ラジオアイソトープに続く定量的シグナル伝達解析の王道であると悟り、神経生化学的テーマへの応用を心がけて参りました。シナプス活動・発火活動を記録するための蛍光イメージング、ケージド試薬による操作、神経細胞におけるRNA干渉法、オプト・ケミカルジェネティクスによる回路操作、Creドライバーマウスやウイルスベクターを用いた行動表現系解析などの新規方法論を駆使し、熱く、楽しく、明るく、研究しています。



エンド・ゴールとしては、どのように分子が自己組織化して1つの神経細胞の機能を作り上げ、さらに100億~1000億の神経細胞が、いかに一つの心・脳として統合され、外界の刺激・環境変化に柔軟に適応・対応してゆくのか、これを解き明かしたいと考えております。これを実現するための中間目標として、1) 神経回路の可塑的再編成機

構の解明：ある可塑的刺激によって活性化された細胞アンサンブルの一部分がいかにして選択され、長期固定された結果として記憶痕跡となるのか、2) 神経回路構築における活動依存性機構の解明：大脳皮質や海馬・扁桃体が形成される时候における  $\text{Ca}^{2+}$  シグナリングの役割と分子実体の同定、の2大テーマを現在掲げております。

## 海外留学先から

### イタリアへのミトコンドリア留学

(大阪大学大学院 薬学研究科 神経薬理学分野 准教授) 新谷 紀人

9月21日、自身の40歳の誕生日に日本を発って4カ月。研究もやっと軌道に乗った所ですが、イタリアはパドヴァ、私の留学先の研究生活について何かのタネになればと寄稿させていただきます。

#### 1) 留学先の決定

「イタリア?遊びに行くの?」とはよくからかわれました。ただ決定のポイントは、学生時分に今の研究室を選んだ時と同様、ボスの人柄とタイミング/ご縁でした。私はこの15年間、馬場明道前教授、橋本均現教授の下で、神経ペプチドPACAPとその下流標的のPGD<sub>2</sub>II型受容体CRTH2、新規ミトコンドリア動態制御因子MiFI(後述)の機能解析に従事してきましたが、ぜひとも海外で研鑽を、との橋本教授のご厚意により、精神疾患やミトコンドリア動態に関連したラボ探しを始めました。

その結果、後者からは4研究室が可とのご返信。またタイミングよく、阪大生命機能・岡本浩二先生が開催されたDynaMito2013(沖縄)で、内3名と話す機会を得ました。紹介もない無名研究者に門戸を開いてくれた彼らの中で、「滞在資金等は何でも紹介する。好きなことを全てやれ」と仰って下さったのがLuca Scorrano博士。パドヴァ大出身の生物学部門教授。年齢43歳にして、特にミトコンドリア内膜融合因子OPA1の研究で名を馳せる新進気鋭の若手研究者でした(詳細後述)。

#### 2) パドヴァ/イタリアでの生活

ローマが大阪市と同じ250万、ナポリが約100万なのに対し、パドヴァは21万の人口からなる、イタリア北部の小都市です(大阪府箕面市と同程度の密度)。しかしここに、大阪大学の2倍以上、65,000人の学生が通うパドヴァ大学があるのです。市内のbar(パール)も午前2時まで学生で賑わうなど、パドヴァは大学の街と言えます。「イタリアは犯罪が多いから気をつけてね」とは会う人会う人に言われましたが、パドヴァはかなり安全だと感じます。市内各所に自販機があり、落とした財布も無傷で戻りました(学生さんがfacebookで私を見つけてくれました)。特に私が住む中心区(チェントロ地区)は、プラダ等のブランド店も多く、警官が多く巡回しています。広場には多くの市場も立ち並び、日曜もスーパーは開店。生活面の不便はありません。パドヴァは静かで落ち着いた観光/生活するにはとても良い街で、ジョットのフレスコ画やアントニオ教会の他、学問と関連した多くの観光名所もあり(図1)、年間50万人が訪れるとのこと。水の都ベニスからも電車で20分。こちらに来られた際はぜひ立ち寄って頂きたいと思います。パドヴァの生活は、在住の白浜さん(<http://www.tuttopadova.com>)にお世話になっております。有名サイトであるアーモイタリアや、<http://www.youtube.com/watch?v=LaXqHU32bm4>等でもイタリアの今が感じて頂けると思います。

ただ、イタリア人も口ぐちに言いますが、こちらの諸手続きは非常に煩雑で遅いです(家のインターネット接続には3ヶ月かかりました!)。しかし住居探しや滞在許可証、保険・奨学金の手続き等は、大学併設のIWO(international welcome office)とSAOS(Servizio Accoglienza Ospiti Stranieri)のおかげでトラブルなく進んでいます。英語がほぼ通じないイタリアで(=携帯電話契約とgoogle翻訳は必



図1 パドヴァの観光名所。左：Padova 大学（左下は世界最古の解剖学教室）、右上：アジャエーゴ天文台（ガリレオにゆかりの建物）、右下：植物園（世界遺産）(<http://www.unipd.it/archivio-immagini> より許可を得て転載)



図2 著者（および2歳の息子）とIWO、SAOSのスタッフ。左：IWOのChiara（右）、Pierluigi（中央）には住居/生活関連で、右：SAOSのMarta（右）には家族も含めた滞在許可や保険関連で本当にお世話になっています。

須)、彼らの存在は頼みの綱です(図2)。メールの俊敏さも non-italian (基本的にイタリアは時間にルーズですが…)。日本でも検討されていますが、国際化の推進には、このようなオフィスは必要不可欠だと実感しました。またミラノの大使館にも大変助けて頂きました。

生活の不満は食事とお風呂。ビザやケバブがひしめくこちらは、和食に中華に…という環境の日本人には少し物足りないと思います。霜降りの肉も入手困難で、魚は若干高価、硬水がメインなため食事もお風呂も違ってきます。ただ安くて新鮮な野菜、ワイン、ビール、絶品の生ハムやチーズ、ショコラやジェラートはすでに生活の一部です。イタリアの方は子供を本当に可愛がってくれるため、家族が来てからは交友もぐんと広がりました。またDTI(後述)では辻大輔先生(徳島大、TIGEM 所属)と、Scorrano



図3 Scorrano 研関係者と著者。左上: Scorrano 博士、右上: Retreat で Sandri 博士（中央下段）の関係者と共に、下: Scorrano 研メンバーと学位取得のお祝い。

研に最近加わった大森晶子先生のご紹介では、藤村篤史先生（Piccolo 研、6 月より熊本大）や白石希典先生（Galileo Institute、宇宙物理学）と知り合うこともできました。

### 3) Luca Scorrano と私の研究環境

ラボのボス Scorrano 博士は典型的なイタリア人で、明るく、楽しく、スタイリッシュで、機転が効き、またよく話す方です。研究としては、Parkin など神経変性疾患とも関わるミトコンドリア動態の研究で Cell, Nature, Science 誌等にピンポイントながらも重要な研究を発表されています。これまでの印象では、確固たる指針を掲げる一方で実際の研究推進は基本的にはポストドクに一任、そして研究環境の整備に特に尽力されるタイプの教授と感じます。

彼は若くして、ダルベッコ・テレソン研究所（DTI, Citation index は NIH と並び世界トップを誇る研究機関）の senior researcher を勤める他、昨年 5 月にはヴェネチア分子医学研究所（VIMM）の scientific director に就任されました。その関係で私は、VIMM を含む各機関の機器を使用できるほか（ただし各ラボの所有機器は少なく、別のラボに借りに行くこともしばしば…）、その retreat 等で研究の最先端に触れる機会を得ています。また現在 35 名からなる Scorrano 研の約半数は教員もしくはポストドクで、ミトコンドリアに特化した高いレベルでのディスカッションが常時可能、という点も魅力的です。

なおパドヴァ大はガリレオ・ガリレイやペトルルカ、コペルニクスが在籍した歴史ある大学で（創立は鎌倉時代の 1222 年！）、医学の分野でも、血液循環説を唱えたハーベー、現代人体解剖の創始者ベサリウス、肝硬変の発見等病理学の祖を築いたモルガーニが、パドヴァで数々の業績を挙げました。また最近では、Ernesto Carafoli や Tullio Pozzan などミトコンドリア/カルシウムの大家を輩出しています。これらの流れは、Scorrano 博士が師事する Paolo Bernardi 博士や Rosario Rizzuto 博士などの多くの研究室が継承し、現在もジョイントミーティングが毎週開かれる他、その後には mito-spritz（ミトコンドリア研究者が集まってスピリッツを呑む）があるなど、濃密な交流があります。海外からも多くの著名

研究者が講演に訪れるほか（ミトコンドリア関連だけでも4ヶ月で7名）、広く自然科学を志す学生向けにミトコンドリアに特化した連続教育セミナーも開催されました。これらは丁度ミトコンドリア研究に足を踏み入れた私には、予想外の幸運でした。

#### 4) 留学に関する私の目標

私は、PACAP などの新規分子の機能解析を通じ、その創薬標的としての意義を検証する一方、高次生命機能の新しい側面を解明する研究に従事していますが、後者について不足を感じていました。今回 MiFI (Mitochondrial fusion inhibitor) という私が所属するラボで同定された新規因子をメインテーマとし、純粋に生物学（ミトコンドリア）を愛する人たちの中で研究する機会を得たこと、Scorrano 博士や Rizzuto 博士、Marco Sandri 博士など（図3）、カルシウムやミトコンドリアの新時代創出を目指す若手が集う、ここパドヴァに籍を得たことはこれ以上ない幸運と考えています。

また留学に先だち、日本学術振興機構（JSPS）の「頭脳循環を加速する戦略的国際研究ネットワーク推進プログラム（課題名：酸化ストレス仮説に基づく新規精神疾患創薬のための国際共同研究、主研究担当者：橋本均）」の援助という幸運にも預かりました。本プログラムにおける私の担当は、MiFI が酸化ストレスの発生源となる機能低下したミトコンドリアを、その融合阻害活性により通常の融合/分裂ネットワークから隔離/分解するのではないか？という仮説を検証するものですが、この支援によって、国際共同研究という枠組みを通じた、多角的な研究推進ができるようになったと感謝しております。

まだ4カ月の滞在ですが、今後とも自身が従事する研究の推進だけでなく、イタリアの研究の良い点を理解したいと思います。そして日本の（特に薬学/神経化学分野での）ミトコンドリア研究の発展に貢献すべく、ここパドヴァの研究をロールモデルとしつつも、これを機会として、長期的な共働関係を築いていければと考えています。

#### 5) おわりに

若手を中心としたミトコンドリア研究は、日本でも前述の岡本先生を中心に推進中で、2015年3月には Scorrano 博士を含む共同シンポジウムが開催されました（日本薬学会/神戸）。また上述の頭脳循環プログラムにご参画頂ける研究者（追加派遣者）の公募も始まっています。ミトコンドリアを含む複数の視点から、イタリアなど3つの国との共同で日本の中枢神経系創薬の革新を狙うものです。ご興味の先生方にはぜひご参画頂ければ幸いです（詳細は <http://molpharm.umin.jp>）。

最後に、いつも多大な心遣いを頂いております阪大薬学部神経薬理学教授の橋本均先生とラボ構成員の皆様、馬場明道先生と阪大関係者の皆様に深謝致します。また本稿の執筆という貴重な機会を頂きました、出版広報委員長の佐藤真先生、阪大医学部の橋本亮太先生、執筆へのご助言を頂きました Scorrano 博士とパドヴァ大/VIMM の関係者、留学開始の際に種々ご助言を頂きました日本神経化学会、日本薬理学会ご所属の多くの先生方と、援助を頂いております JSPS、持田記念医学薬学振興財団、大阪大学薬友会に感謝申し上げます。

## 海外留学先から

### ピッツバーグ大学精神科留学記

(奈良県立医科大学精神医学 助教) 紀本 創兵

#### はじめに

私は2011年7月より米国ペンシルバニア州のピッツバーグ大学精神科の(Translational Neuroscience Program (<http://www.tnp.pitt.edu>; 以下 TNP) で、3年間に渡り Research Associate として基礎研究に従事してまいりました。ピッツバーグでの海外留学生活は、近畿圏すらまともに出たことがなかった私にとって、異文化の地で多くの経験をする事ができ、私だけでなく家族にとっても生涯に渡って絶対に忘れることのない、貴重な時間であったように思います。この度は、ここでの経験とその経緯を皆様に紹介させて頂く機会を頂き、後進の先生方の一助になれば幸いです。

#### 留学に至る背景

奈良県立医科大学を卒業後、ヒトの情動、認知といった脳科学に興味があり同大学精神科に入局しました。非凡な意見ではありますが、臨床をする中で統合失調症などの精神障害に対して今日の治療の限界を日々実感しており、病態メカニズムの解明に少しでも自分が貢献したいという気持ちから、大学院に入ることを決めました。その際に、まずこれを読んで勉強しなさい、と手渡された論文が、今回の留学先の指導者である David A. Lewis 教授らが書かれたレビュー誌だったわけであり<sup>1)</sup>。研究の素地すらなかった私はその内容に非常に興奮し、感銘を受けたのを今でも新鮮に覚えております。実際に私が留学するまでの期間、主な研究テーマは統合失調症の認知機能障害と抑制性神経伝達物質である GABA に関するもので、遺伝子改変動物によるモデル動物を用いた基礎研究により、前頭前野あるいは海馬といった領域に注目し、GABA ネットワーク障害がおこる分子メカニズムの一つを明らかにしました<sup>2)3)</sup>。しかし臨床医として出発した私にとっては、実際にヒトの脳内で、統合失調症患者でどのような生物学的変化が起こっているのかを検証したいという気持ちが日増しに強くなり、日本で困難とされる死後脳研究を行うのに最適な環境として、ピッツバーグ大学精神科の TNP を選び留学することに決めました。

#### ピッツバーグ大学精神科

ピッツバーグはアメリカの東海岸、ペンシルバニア州に属する都市で、かつては“鉄鋼の町”として栄えていたことは習知の事柄だと思われそうですが、現在は医療や工学を中心とした大学産業が町の経済を支える中心となっております。また、近年では常時、米国の住みやすい都市の上位にランキングされる比較的安全な都市であり、実際に来てみて自然豊かな学研都市というような印象を受けました。中でも、ピッツバーグ大学医療センターは全米でも有数の医療機関であり、移植医療およびそれに関連した基礎研究施設はその一つとして有名であります。勝るとも劣らずピッツバーグ大学精神科は、キャンパス内でもほぼ中心に位置し、Western Psychiatric Institute and Clinic (WPIC) と呼ばれる大きな建物全体が精神医学部門の臨床機能を果たし、全米でも毎年ベスト 10 にランクされるほど有名な病院であります。そこには、多数の MD や PhD が PI (Principal Investigator) として所属し、臨床研究はもちろんのこと、例えば近年流行である Optogenetics や iPS 細胞を用いた基礎研究など、幅広い研究が行われています。私の所属した TNP は名前の通りトランスレーショナルリサーチを実践するための研究組織で

あり、約 60 人のメンバーが常時在籍し、主に二つの研究棟にわかれ、統合失調症、気分障害や薬物依存などの疾患について、様々なアプローチで生物学的研究を行っています。そして私が師事を受けた Lewis 教授の研究室は Biomedical Science Tower と呼ばれる建物内にあるのですが、Lewis 教授は TNP の Program Director でもあり、さらに精神医学部門の Chairman も兼任され、精神科では全米最大の同部門を統率されています。

#### 留学先での研究

私が指導を受けた Lewis 教授は、1987 年にピッツバーグ大学に死後脳バンクを設立され、統合失調症の病態生理についての一連の死後脳研究で国際的に高い評価を受けております。25 年以上経過した現在、1700 例以上の脳組織が提供者についての詳細な情報とともに保存されております。僕がまず感銘を受けたのが、見事なまでに洗練され、組織化されたラボの運営でした。例えば、データや機器の管理やメンテナンス、脳バンクの運営や死後脳サンプルの管理、調整など全てが、厳しく分業体制でおこなわれ、流動的にスタッフや研究員が動く中でも、各々が自分の仕事に集中できる環境がありました。一方で、TNP では毎週ミーティングがあり、持ち回りで互いの研究経過を報告するのはもちろんのこと、自分が今書いている論文の原稿やグラントの申請書類など配布し、みなで各々の専門的な視点から活発に議論する、意見を交換し合う中で、より良いモノを創るといった機会もあり、ラボの一体感を肌で感じると共に、「アメリカ人はこういう方向に興味が向くのだな、実験結果をこんな様に解釈するのだな」と、何かしら日本人との感性や思考法の違いも感じる事ができました。そして、Lewis 教授あるいはラボの同僚が時折口にした、チームへの“Contribution”、そして個人としての“Responsibility”という二つの単語は印象的であり、これこそが毎年 10 篇程度、高いインパクトのある雑誌に原著論文を発表できる研究室としての強さ、そして個々の力を伸ばす原動力になっているのではないかと思います。

さて、私が TNP でおこなった研究を簡単に紹介いたしますと、それは日本での仕事に引き続き、実際になぜ統合失調症患者において、GABA ネットワークに障害がおこるのかという分子メカニズムを検証するものでした。先行研究において、認知機能の遂行に重要な役割を担うとされる背外側前頭前野では、GABA を合成する主な酵素であるグルタミン酸脱炭酸酵素 67kD アイソフォーム (glutamic acid decarboxylase 67 : GAD67) の発現レベルの低下が多施設で繰り返し報告されています。そこで私は神経活動依存性に発現する遺伝子である前初期遺伝子群 (Immediate Early Genes : IEGs) に着目しました。その中でも Zif268 と呼ばれる遺伝子は、GAD67 のプロモーター領域に結合し GAD67 の発現を制御することがわかっていましたので、統合失調症患者の背外側前頭前野で Zif268 の発現がどうなっているのかを qPCR 法や *in situ* hybridization 法により調べました。結果、統合失調症患者での Zif268 の発現レベルは対照群のものよりも有意に低下しており、Zif268 と GAD67 の発現レベルは統合失調症患者において有意に正の相関を示していました。これにより、GABA の合成酵素である GAD67 の発現低下の分子メカニズムに Zif268 の発現の変化が関与していることを提唱いたしました<sup>4)</sup>。さらに興味深いことには、神経活動依存性に発現される IEGs の発現変化は選択的で、一様に低下しているものではありませんでした。このことは、統合失調症の認知機能障害は単純に脳活動が低下しているものではなく、特に GABA ネットワーク障害に関わるような特異な遺伝子変化、シグナル変化が病理病態の基盤となっていることを示唆すると考えています (投稿中)。現在は帰国前より始めた、遺伝子発現を制御するもう一つの因子とされる microRNA が統合失調症患者の脳内でどのように変化しているか、それがどのように認知機能障害に関わるのかを TNP と共同で研究しており、新しい知見を間もなく報告できればと考えております (投稿準備中)。

#### 最後に

海外留学にかける想いは、色々あると思います。思えば私も、人生で一回ぐらいは海外で生活してみ

たいという単純な思いが出発点だったのかもしれませんが。人によっては、業績を上げたい人、人間関係を構築したい人、特別な技術を学びたい人、永住を目指した安定したポジションを得たい人など。一方で、色んな想いがあっても、実際に来て肌で感じることに感激もあれば、愕然とすることもあります。アメリカ生活を通じて感じたことは、やはり日本人、そして人種も違えば語学力もハンデがある中で、日本人がアメリカ社会で生き抜いて行くには想像以上の苦勞があります。私は本当に指導者、ラボメンバーに恵まれ、そして現地での日本人留学生、過去 TNP で活躍された日本人諸先輩方に支えられ、いくらかの業績を残すことが

できました。個人的に重要だと思ったのは、日本人らしさを失わず、揺るぎない信念を持ち明確な目標をもつこと、自分のセールスポイントを持ち、それを生かし示すことだったように思います。一定の地位を保証された日本社会から離れて、異郷の地でどれだけやれるか、自分の力を見なおすことができ、紙面では書ききれないほどの多くのことを学ぶことができました。今後は自ら学んだことを後生に少しでも還元できるよう、臨床および研究の現場で頑張っていこうと思っています。最後に、このような貴重な機会を頂き、奈良県立医科大学精神医学の岸本教授はじめ医局の先生方には大変感謝しております。

## 文 献

- 1) Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 6, 312-24 (2005).
- 2) Kimoto S, Muraki K, Toritsuka M, Mugikura S, Kajiwar K, Kishimoto T, Illingworth E, Tanigaki K. Selective overexpression of Comt in prefrontal cortex rescues schizophrenia-like phenotypes in a mouse model of 22q11 deletion syndrome. *Transl Psychiatry*, 2, e146 (2012).
- 3) Toritsuka M, Kimoto S, Muraki K, Landek-Salgado MA, Yoshida A, Yamamoto N, Horiuchi Y, Hiyama H, Tajinda K, Keni N, Illingworth E, Iwamoto T, Kishimoto T, Sawa A, Tanigaki K. Deficits in microRNA-mediated Cxcr4/Cxcl12 signaling in neurodevelopmental deficits in a 22q11 deletion syndrome mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110, 17552-7 (2013).
- 4) Kimoto S, Bazmi HH, Lewis DA. Lower expression of glutamic acid decarboxylase 67 in the prefrontal cortex in schizophrenia: contribution of altered regulation by Zif268. *Am J Psychiatry*, 171, 969-78 (2014).



写真 2014年5月、Lewis 教授（左）と学会会場にて

## 第6回国際神経化学会スペシャル・カンファレンス

### 「Dynamic Change of Nanostructure in the Brain in Health and Disease—Cutting Edge of the Technical Innovation」を開催して

御子柴克彦

(理化学研究所 脳科学総合研究センター)

現在注目されている「正常と病態時の脳内のダイナミックな構造変化の極微細構造の解析—技術革新による最先端研究—」の国際シンポジウムが、2014年9月20日から22日に東京大学内の弥生講堂と一条ホールにおいて行われた。

今回、多数のトップクラスの研究者を日本はもちろんのこと世界中から招待し、全参加者125名のうち、海外21カ国から56名の参加者が集う国際シンポジウムとなった。特に、多くのアジアの国々からの参加（韓国、台湾、シンガポール、タイ、インド）や国内の若手の参加もあったことは成功であり ISN スペシャル・カンファレンスの開催を企画した一員として嬉しく思う。

この、ISN スペシャル・カンファレンスは池中一裕教授と白尾智明教授のご尽力による所が大きい。池中一裕教授は ISN の Treasurer として、また白尾智明教授はプログラム委員長としてご努力された。お二人の貢献なしには、この国際シンポジウムを開催することは不可能であった。

どの様な時期にどのような人を招待するかについては、慎重に討論して決定してゆき、今回トップクラスの方々をスピーカーにそえる事が出来た事は喜ばしい事である。

以下の各委員会に於いて、委員長とその委員の連携と協力がスムーズに行われたことにより、はじめて成功裏にこのシンポジウムを開催する事が出来た。ここで、各委員会とそのメンバーを紹介したい。

Officers of the Conference: Mikoshiba, K. (President), Shirao, T. (Organizing Committee Chair), Takei, N. (Travel Grant Subcommittee Chair), Sekino, Y. (Program Subcommittee Chair)

Local organizing committee: Mikoshiba, K.,

Shirao, T. (Chair), Kiyama, H. (JSN President), Wong, P. (APSN President), Yoneda, Y. (APSN Secretary), Lawrence A. (APSN Treasure), Wanaka, A., Nakamichi, N., Takei, N., Kanai, Y., Sekino, Y., Kobayashi, M., Tabuchi, A., Saito, Y.

Travel Grant Subcommittee: Takei, N. (Chair), Sala, C., Ajioka, I. (APSN Councillor), Koganezawa, N., Ito, M., Takei, K., Penzes, P.

ISN の役員 : Ikenaka, K. (ISN Treasurer), Hisanaga, S. (Councillor)

Program Subcommittee: Sekino Y. (Chair), Saito, Y., Shirao, T.

脳の働きは脳内にある多数の機能分子の様々な働きにより調節されている。分子の働きと脳の働きは密接に関係しているといっても、その関わりは様々である。ある変化が1つの分子そのものに留まらず分子間相互作用によって隣の分子に伝わる。また1つの分子の変化が色々な細胞内小器官のダイナミズムの変化を引き起こすことも知られている。また1つの分子の変化が細胞のみならず細胞の集合である「組織」あるいは「臓器」の様々な構造、機能的変化を引き起こす。シナプスの形態変化が分子の変化の

影響を受け、その結果として脳全体の機能変化を引き起こすこともよく知られている。

また分子の構造が脳内での生理的状态と病理的状态に伴いダイナミックに変化することも解ってきた。生理的状态と病理的状态を常に比較しながら詳細に解析することによりこれまで見えなかった新しい変化をみいだすこともできるであろう。

そこで分子の変化の実態を明らかにする為に、微細分子を詳細に視覚化する技術を開発し導入する必要が出てきた。

「科学」と「技術」は切っても切れない関係にある。言い換えるならば様々な「発見」と「技術開発」は、相互に必要なものであり、技術開発により新しい発見が起き、次の発見のために新たな技術開発が期待される。科学の進歩のためにはこれらは切っても切れない関係にある。

今回の国際シンポジウムは、「分子」と「科学」と「技術」をキーワードとして企画を進めたものである。

開会の辞では、御子柴より多くのトップクラスの研究者が海外からまた国内の各地から集まって頂いたことに対して謝辞を述べた。

オープニングレクチャーでは安藤敏夫教授（金沢大学）が、高速度原子間力顕微鏡をもちいて、これまで困難とされてきたモータータンパク質として重要であるミオシン V が微小管上を歩行している様子をビデオイメージングで見事に紹介した。

初日のシンポジウムは「新しい光学顕微鏡の技術開発」のタイトルで最先端の話が紹介された。

Negerl 教授（フランス、ボルドー大学）はシナプスの構造の STED 顕微鏡によりすばらしい解像度での解析結果を示した。Tam 教授（スペイン、フォトリック科学研究所）はこれも最新鋭の STORM (Stochastic optical reconstruction microscopy) 顕微鏡をもちいて今後は大いに利用されるであろう多くの点を紹介しながら発表された。これらの顕微鏡はこれから分子の相互作用を明らかにする上で大いに役立つ技術である。Yoong 博士（理研脳科学総合研究センター）は *in vivo* でのタイムラプスイメージングを用いて、ミオシンが複雑な樹上突起の神経成長円錐をどのように調節するかを解析した結果を紹介した。

第2日目午前はキーノート・レクチャーとして岩田 想教授（インペリアル・カレッジ・オブ・ロンドン）による「G-タンパク質とカップリングした受容体の構造」の講演があった。最新の構造解析の結果と結合するリガンドのスクリーニング結果を紹介された。

シンポジウムは「プローブ顕微鏡と NMR」と題して牛木辰男教授（新潟大学）の「Scanning Ion Conductance (SICM) 顕微鏡と生物学への応用」の講演があった。神経成長円錐の解析結果などを示し、3次元での有用性についても紹介された。稲垣冬彦教授（北海道大学）はチロシンリン酸化の重要性を FGF receptor 1 (fibroblast growth factor receptor 1) を例として、FGF receptor のトランス・フォスフォリレーションの制御につき紹介された。電気・電子情報工学系大学院生の高橋健太さん（豊橋技術科学大学）は超音波を利用した 2D acoustic impedance microscopy の生細胞や器官での解析に優れている結果を紹介された。

午後のキーノート・レクチャーは Civelli, O. 教授（UC Irvine, USA）により「オーファン GPCR とそのリガンドの検索」の仕事が紹介された。

作動薬が不明であった Melatonin-concentrating hormone (MCH) システムの解明と統合失調症の関連の研究等、オーファン GPCR の検索により新たな治療薬の探索、神経性疼痛の治療薬、精神神経疾患への治療も視野に入れた講演があった。

シンポジウムは「G-タンパク質とカップリングした受容体の分子解剖」と題して行われた。小林拓也教授（京都大学）は、構造が柔軟なためこれまで困難だったヒト GPCRs の結晶化を native な GPCR を

認識できる抗体を作製することで可能にし、さらにこの方法の種々のGPCRへの応用や、この抗体を用いたタンパク構造制御の今後の応用についても紹介された。Devi L.A. 教授 (Mount Sinai, USA) は、正常な状態では殆どのがヘテロ複合体で存在しているオピオイド受容体の制御システムについて報告した。東原和成教授 (東京大学) は動物や昆虫のフェロモンとその受容体を次々と同定して動物行動学への応用を紹介し、濱本 明恵さん (広島大学) はメラニン凝集ホルモンのGタンパク質と結合し選択的な活性化に関与するアミノ酸の同定について話され、最近のGタンパク質に関する興味深い内容が続いた。

つぎのシンポジウムは「生体膜レセプター、トランスポーターとシナプス」であり、Schlessinger J. 教授 (イエール大学医学部) は多様な細胞機能の制御に重要な RTKs (Receptor tyrosine kinases) の阻害剤による阻害の構造学的解析を紹介した。山下敦子教授 (岡山大学) は Na, Cl 依存的な神経伝達物質の伝達に必須な SLC6 transporter の詳細な構造の解析と結合するイオンの特異性を用いて、タンパク質の機能と構造の関連について紹介された。Mittelbrunn, M. 教授 (心臓血管センター、スペイン) は免疫シナプスを細胞間の遺伝情報を交換する場としてのユニークな成果を T cell receptor と MHC を例にしながら紹介された。

Oliet, S.H. 教授 (ボルドー大学、フランス) はアストロサイトの機能の重要性をアストロサイトによる神経伝達制御を明らかにする実験により見事に示してくれたのが印象的だった。

3日目のキーノート・レクチャーは白尾智明教授 (群馬大学) で「ドレブリンとその機能」の講演があった。白尾教授が発達に伴って変化することから命名したドレブリンの構造と機能解析の結果が紹介された。発見のきっかけとなる電気泳動のデータから始まり、ドレブリンの構造の決定、様々な予想をくつがえす多様な重要な生理機能から、その病態に至るまでの一連の話しを明確に見事に紹介された。

シンポジウム「アクチン-ミオシン系のナノ・ストラクチャー」では、Grintsevich E.E. 教授 (カリフォルニア大学) はドレブリンがアクチンフィラメントをナノレベルでリモデリングする機構を紹介した。Gordon-Weeks, P.R. 教授 (キングス・カレッジ オブ ロンドン) はドレブリンが神経突起形成や発癌における役割を紹介した。石川 良樹氏 (群馬県立健康科学) はドレブリンがミオシン-アクチン相互作用の調節に関する研究を紹介した。Duden 教授 (ルエベック大学) は AB5 トキシンによる細胞間の接着に関するリモデリングをギャップジャンクションに注目し、トルブリンの関与も紹介した。Butkevich, E. 教授 (ジョージ・オーガスト大学、ドイツ) は筋収縮に於いてドレブリン様タンパク質 1 (Dreblin like protein 1) は筋収縮の際にアクチンフィラメントの安定化に関わるサルロメアの新しい分子であることを示した。

Young Investigator Lecture として高橋秀人博士 (IRCM、モントリオール、カナダ) から「中枢神経系のシナプス発達を誘導する神経接着因子」についての話があった。神経細胞と特定遺伝子を発現させた線維芽細胞を培養する独自のスクリーニングを用い新規の中枢神経系における神経接着因子複合体を発見し、これらの神経接着因子複合体が神経疾患にも関わる可能性があることを紹介した。

最後のシンポジウム「シグナルタンパク質のダイナミックな構造変化」として Lambright, DG 教授 (マサチューセッツ大学) が、フォスフォイノシチド依存的 ArfGTPase 交換因子のダイナミクスについての研究の紹介があった。神田大輔教授 (九州大学) はミトコンドリア外膜の膜透過装置、TOM 複合体の構成分子の Tom20 分子によるミトコンドリアたんぱく質プリ配列を認識するダイナミクスについて話された。富田泰輔教授 (東京大学) からは  $\gamma$ -secretase の構造の機能解析の紹介があった。寺脇慎一博士 (群馬大学) からは膜ヘターゲットされた Rac-特異的グアニンヌクレオチド交換因子 Tiam1/2 についての紹介があった。

Closing lecture として御子柴は、「健康と病態時の  $IP_3$  受容体とカルシウム-結晶構造からイン・ビボ

解析へ」と題した、IP<sub>3</sub>受容体の研究をもとにした研究結果や各種のイメージング技術を導入したインビボのイメージング解析結果の講演を行った。

最後に白尾智明教授が closing remarks を述べて会は終了した。

その後場所を移して Farewell Party が行われて、最後の懇親を深めた。

今回、目的とする機能分子を解析する最新技術の紹介とその応用を含めた多様な分野の最先端の成果を聞く事が出来たことはすばらしいことであった。今後この領域が大きく進展することは間違いなく神経化学を中心としたこの研究に多くの研究者が集まる事を期待したい。

最後に、本シンポジウムを成功に導いてくれた多くの方々に感謝申しあげる。

### Society for Neuroscience (SfN) 2014 in Washington DCに参加して

六本木麗子

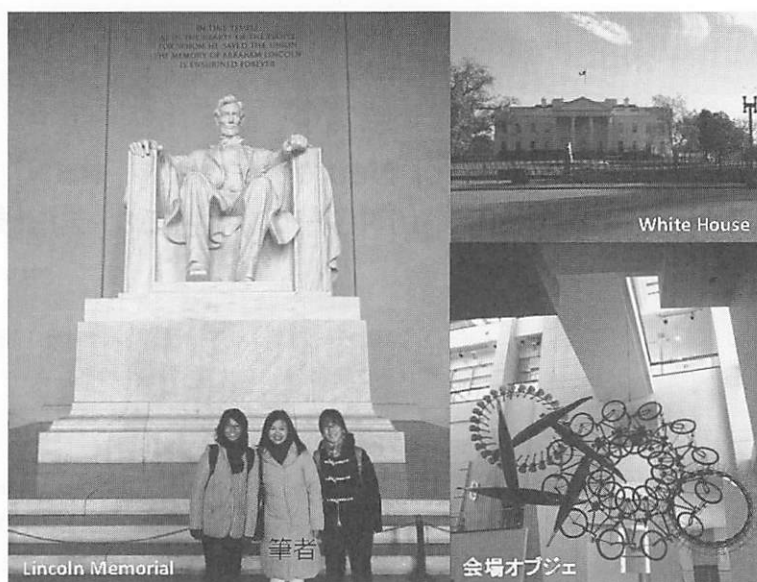
(群馬大学大学院医学系研究科 神経薬理学)

2014年11月15日から19日にかけてSfN2014がワシントンDCにて開催されました。私にとって今回は2回目の参加です。成果の発表だけでなくジョブハントの経験も含めてここに参加レポートを書かせていただきます。

一回目に参加したSfN2012は温暖な地域ニューオリンズにて開催され、それと比べてワシントンDCはかなり寒かったことを覚えています。出発直前にこまめに気温をチェックし荷造りをしました。多めに準備したヒートテックやかさばっていたセーターなどが大活躍し、カイロなども持っていて正解でした。今回はおしゃれ着よりは実用かつ機能性を重視してよかったと思っています。余談ですが、ヒートテックなどの防寒具がこんなにも進化していることに驚きです。

さて、SfNでのポスター発表についてこれまで本誌で学会参加レポートとして多く投稿されていたので、読んでいらっしゃる皆様にも十分に情報がいきわたっていると思います。私からは少し簡単に感想を述べたいと思います。本大会は世界中から31,000人以上の神経科学者が集まりました。大規模な学会なので、会場のコンベンションセンターも二つの建物をフル活用し開催されました。初めて参加される方には圧倒される大規模だと思います。ポスター会場の写真撮影は禁止となっているため残念ながらお見せできませんが、会場に入るエスカレーターの前で立ち止まるほど感動したことを覚えています。そんな大規模の学会では聴きたい口演、ポスターなど効率よく回れるように自分のスケジュールを立てています。私はSfNアプリ(無料)を利用して、自分のスケジュールを立てています。まだ使いこなせていませんが、アラームなどいろんな機能が付いて便利です。会場でも多くのみなさんは片手にiPhoneやタブレットを持ちながら会話したりしてかっこよく歩いています。私のポスター発表については今回ラボメンバーと共著でiPS由来神経細胞の初期においてdevelopmental classificationについて発表させていただきました。少し前の日本神経科学大会でも発表しましたが、共通して質問されたのがどのようにiPS由来の神経細胞を作ったのかでした。私たちの研究は作製のほうではなく、従来用いているラットの初代培養神経細胞と比較し、既成のiPS由来神経細胞を用いて薬理評価ができるかどうかを検証するための研究だと主張しました。いろんな議論がありましたが、正直日本の学会での発表時と比較して手ごたえが少ない感じがしました。言い方が少し難しいですが、この学会を脳研究の最先端として基準にすると、自分たちの研究の未熟な部分をはっきりと感じ、世界で最先端の研究をするために何が足りないのかが分かる学会だと感じました。ぜひ修士や博士課程の学生さんにも機会があれば発表し参加してほしいと思います。

簡単な感想ではなくなりましたが、参加レポートの本題であるジョブハントについて私が経験したことを書きたいと思います。SfNのホームページにあるCareers & Trainingのタブを押すとNeuroJob Career Centerという項目があります。そこでさまざまなポジションの応募が掲載されて、閲覧することができます。またサイトに登録し、自分の情報やCVを添付することでより簡単にかつ迅速に応募す



ることができます。登録後は、頻繁に応募の更新をチェックし、気に入った応募には Apply のタブを押して、サイト上にカバーレターを書き応募が完了になります。注意として、私自身はいろんなジョブサイトに登録してあって混乱したので、どこの応募にどのサイトから申請したのかを記録したほうがいいと思います。今回学会中で面接した応募先も、忘れた頃に連絡を頂いてあたふたしたことを覚えています。確かサイトではラボの助教の方へメッセージを書きましたが、直接メールアドレスに連絡が来たのはラボの教授でした。連絡を頂くということは自分の CV を見て相手側が興味を示し面接ができることで、いわゆる書類審査を通過したということになります。それからは直接メールでやり取りし、学会中に面接することになりました。面接の時間決めについては、SfN career center サイトを利用しました。教授から面接の招待状がサイトに届き、同意して面接部屋の予約が成立になります。その後の知らせで日時と面接の部屋が分かります。本大会の面接部屋は広いロビーに臨時に建てたブースが連続10個くらい設置されていて、なぜか壁が黒いものでした。当日はあまりにも緊張して、終わった後も落ち着きがなく、写真を撮ることすら忘れていました。面接時間は30分で、四面が黒い壁に囲まれた空間に真っ白なテーブルクロスで覆われた机がひとつ。より緊張感を引き立たせる空間でした。面接の内容は日本と同様に、自分の研究やどんなことをしたいのかについて質問され、また教授から現在行われている研究テーマや今後のプロジェクトについて伺いました。30分はあっという間で、その日に私を含めて10人と面接しなければいけないとおっしゃっていました。それを聞き、日本人的な発想で急ぎに面接を終わらした自分を反省した一日でした。今回の面接を通して、もっとしっかりと自分をアピールできるコミュニケーション力を身に付けるべき必要があると痛感しました。これを踏まえて4月から留学先で研究力とともにコミュニケーション力も鍛えたいと思っています。

長々と書きましたが、これが、これから留学先を探そうとしている方々に少しでも参考になればいいと思い書かせていただきました。また、このような参加レポートを書かせていただく機会を設けてくださった白尾智明先生をはじめ、日本神経化学会の皆様に心より感謝申し上げます。

# International Society for Neurochemistry (ISN) が Journal of Neurochemistry (JNC) の持主になった頃の昔話

鈴木 邦彦

(米国ノースカロライナ大学神経内科・精神科 名誉教授、  
米国ノースカロライナ大学神経科学センター 名誉センター長)

日本神経化学会 (JSN) の会員で神経化学を代表する学術雑誌の一つとしての Journal of Neurochemistry (JNC) をご存じない方は稀だと思ひます。過去・現在、多くの JSN 会員が Editorial Board のメンバーとしてご活躍であり、さらに多くの方々が JNC に論文を発表なさってゐます。また、JNC の所有権は International Society for Neurochemistry (ISN) にあり、ISN の主要財源になってゐることも多くの方がご存じだと思ひます。然し、35 年程前に ISN と JNC が現在の関係に到達する迄には ISN の存亡に関るやうな紆余曲折があったことをご存じの方は少いやうです。昨秋東京で行はれた ISN Special Conference の折に私はその当時の昔話を致しました。昔話ですから当然ですが、現在活発に活動していらっしゃる JSN の方々の大部分はご存じなかった内容で、もっと広く JSN の方々に知って戴く意味があるから「神経化学」に書いて欲しいとのご依頼を戴き、あの時の懇親会での雑談に多少の補填を加へて繰返すことに致しました。

私は 1959 年に東大医学部を卒業して、一年間のインターンの後、1960 年 6 月、安保デモで樺美智子さんが亡くなった日に横浜を出港して渡米しました。その頃の思ひ出話は既に書きました<sup>1)</sup>。最初の 4 年間程は、神経内科のレジデントとして患者の世話に明け暮れ、研究どころではありませんでしたが、1960 年代半ば迄には、ベッドサイドを離れ、駆け出しのポストドクとして神経化学の世界に身を置いてゐました。ISN と ASN

(American Society for Neurochemistry) が発足したのは丁度その頃でした。世界の “society for neurochemistry” の中で最年長はご承知の通り JSN (Japanese Society for Neurochemistry) で、ASN、ISN は JSN に 10 年近く遅れて発足したことになります。ASN、ISN の発足時代に就いては、又の機会に書くこともあるかと思ひますが、現在の話からは逸脱しますのでここでは詳細は省きます。重要な点は、Journal of Neurochemistry (JNC) は ISN、ASN 発足に先立つ事 10 年、1950 年代半ばに UK に根拠を置く Pergamon Press に依って創刊された Pergamon Press 所有の雑誌だったことです。私が研究者として物心が付く頃の東半球の Chief Editor は Derek Richter でした。西半球はコロンビア大学の Heinrich Waelsch で、彼が亡くなってから Warren Sperry に引き継がれました。公式には JNC は Pergamon Press の雑誌であつて、ISN は別個、独立した学会といふ関係 (無関係) は 1970 年代の終りまで続きましたが、その間に ISN と Pergamon Press との間には JNC の Chief Editor の任命、Editorial Board の構成、運営等のサイエンスの面は ISN が責任を持ち、出版業務は Pergamon Press が担当すると言ふ非公式の関係が出来てゐました。

1971 年、Budapest での第 3 回の ISN 総会で JNC の Editorial Board に入れて貰ったのが、私と JNC との 25 年に亘るご縁の始まりでした。それ以来 1995 年に私が ISN President の任期を終るまで、私の名前は、何らかの機能で常に JNC の Masthead に

載り続けることになりました。1971年の西半球のChief EditorはDon Towerでしたが、間もなくLou Sokoloffに引き継がれました。1975年のISN Barcelonaの会の時にDeputy Chief Editorの一人だったEric ShooterがStanford大学のDepartment of NeuroscienceのChairmanになるのでJNCの仕事を辞めたいとのことで、私はDeputy Chief Editorになり、更に、二年後、Lou SokoloffがChief Editorを辞めることになって、1977年、ISN Copenhagenの時に、私に西半球のChief Editorが回って来ました。雑誌の内情などもよくは知らずに引き受けたのですが、全く偶然のタイミングで私は予想も期待もしなかったISN、Pergamon Press、JNC、三つ巴の激動の真只中に身を置くことになりました。

これから先の話を理解して戴く為にはPergamon Pressとその経営者であったRobert Maxwellに就いて述べねばなりません。Maxwellはチェコスロバキア出身の実業家・政治家で、学術出版社、Pergamon Pressの創業者でした。何事に付けても大袈裟で華美なことが好き、“flamboyant”を絵に描いたやうな人で、この世は総て金と政治といふタイプ。国会議員から王室のメンバーに至るまで、時の権力者に取り入り、Pergamon Pressの本社の自分のOfficeも宮殿かと見紛ふばかりの豪華さ、巨大なヨットを所有して地中海を航海したりといふ人でした（日本語のヨットではなく、英語のyacht=“大型で豪華な遊覧船”（Wikipedia））。商売の勘は鋭くJournal of Neurochemistryを創刊したことからも判るやうに、先の見えた経営者でした。その反面、世の中の規則、法律などはあって無きが如く、自分のやりたい放題で有名でした。そんなわけで、彼はCaptain Maxwellの綽名で呼ばれておりました。然し、彼のやり方は当然のこととして多くの反感を招き、1960年代末には色々な違法経営の疑ひで英国の議会の追及を受けることになりました。その追及を逃れるための一つの手段として彼が取ったのが、自分で創刊して出版してゐたJNCの所有権をPergamon PressからISNへ無償で提供することだったのです。私は、その時のMaxwellの法律

上のトラブルの詳細は知らないのですが、出版社が自分が創刊して利益を上げてゐる雑誌の所有権を無料で学会に提供するなどと言ふことは、商売としてはあり得ないことです。既にEditorial Boardの構成などを任されてJNCのサイエンスの側の運営を担つてゐたISNとしては文字通り棚から牡丹餅でした。然し、ISNは雑誌の所有者にはなつても出版業務はPergamon Pressに委託すると言ふ形で、事実上はそれまでと同じ運営が続きしました。Maxwellとしては、紙の上でJNCの所有権をISNに渡しても、実際の運営は今迄通り、それで議会の追及を逃れる一助となつたのですから旨くやった訳でした。Robert Maxwellに就いては、彼と永く一緒に働いたRoy Greensladeといふ人のかなり厳しい回顧録があります<sup>2)</sup>。

私がJournal of NeurochemistryのEditorial Boardに加つたのが丁度この頃だったわけですが、単なるEditor、Deputy Chief Editorであつた時には平穩無事の印象を受けておりました。ところが、西半球のChief Editorになって見ると、JNCが抱へる問題が見えて来ました。私がChief Editorになつた最初の年末にPergamon Pressから「これが今年のISNの取り分だ」と言つて送つて来た小切手は米ドルにして3,000ドル程度でした。JNCの所有者でありながら、サイエンスの側の運営だけを任されてゐたISNには雑誌の財政面に就いての情報はゼロでしたので、ISNは然るべき会計士をPergamon Pressに送るから帳簿を検閲させてくれと要求しました。帰つて来た返事は「Pergamon Pressのシステムで、総ての雑誌の帳簿は一つに統一されてゐる、帳簿は喜んで御覧に入れるが、Pergamon Pressが発行してゐる総ての雑誌の収支を見て貰ふことになる」。Pergamon Press程の出版社が雑誌の財政管理はドンブリ勘定なのかと半信半疑ではありましたが、若し、本当だったら多分100以上に及ぶであらうPergamon Pressの雑誌総てを統括する出納帳を見て、JNCの部分だけを抜き出して分析するなんてことは会計士への報酬だけでもISNの財政が許しませんから、こちらの要求は断られたも同然、送つて来たチェックを黙つて受け取るよりありま

せんでした。当時の ISN は会員からの会費以外には収入は無いに等しい貧乏学会で、正確には記憶してゐませんが、多く見積っても会員数 1,000 人、会費が年に 30 ドルだったとすると会員全員がちゃんと会費を払ったとしても 30,000 ドル、それに JNC の収入を加へても 33,000 ドルの年予算でした。その予算で、隔年の ISN の総会、その他の学会活動をするのは最初から赤字と向き合つてゐるやうなものだったのです。年に 3,000 ドルでも、JNC からの収入は ISN の財政の重要な一部でした。

然し、実際に Chief Editor をやってみると、お金よりもっと重要な問題があることが判りました。東西の Chief Editor は原稿が採択になると、印刷の為に Pergamon Press に送るのですが、送ってから実際に出版されるまでの期間が長い、あの当時は原稿が採択になってから実際に出版されるのが半年であれば、まあまあ宜しいと言ふ時代でした。然し、JNC の場合は、それ以上掛る。更に、雑誌の発行日と実際の出版日がずれてゐる。つまり、例へば、4 月になって、その年の 1 月号が出て来る。これをやると雑誌の信用を落しますが、出版時間が長いことを誤魔化すことが出来るのです。例へば、9 月に採択された原稿が実際に出版されるのが 4 月であれば、出版時間は 7 か月ですが、4 月に出て来る号が 1 月号であれば、記録の上からは 9 月に“accepted”になった原稿が、翌年の 1 月号に出版されたことになり、悪くは無い成績に見えることになります。東西の Chief Editor が幾らせつついても暖簾に腕押し、Pergamon Press は ISN が提供する Editor を使って、今迄通り、自分に都合の良い運営しかする気が無いことは明らかでした。

業を煮やした ISN が気が付いたのは Pergamon Press から ISN に JNC の所有権を移した時に Maxwell は一つの致命的な失敗をしたことでした。取り交した契約文書に以下の項目があったのです。「Pergamon Press は此処に、Journal of Neurochemistry の所有権を無償で ISN に移譲する。Pergamon Press は今後 10 年間は Journal of Neurochemistry を出版し続ける権利を留保する。

10 年を過ぎたら、ISN は自分の意志で自由に出版社を選ぶことが出来る」。10 年の期限が近付いた 1978 年の秋になって、ISN はこの権利を行使することを決めました。Journal of Neurochemistry の出版社を公募するとの通知を Pergamon Press も含めて、あちこちの出版社に送ったら、6 社ほどが強い興味を示したので、当時の東西の Chief Editor (Les Iversen と私)、ISN Publications Committee の Chairman だった Lou Sokoloff、ISN の Secretary だった Brian Ansell、それに Bernie Agranoff などが New York の Ward's Island にあった Abel Lajtha の Office に集つて、一日掛けて、候補出版社の代表の提案を聞きました。そこで浮かび上つたのが Raven Press でした。Raven Press の社長は Alan Edelson といって、前身はコロンビア大学所属の電気生理学の研究者だったのですが途中で学術出版に転じた人物。従つて、分野は違つても神経化学に就いても基本的な理解はある、拠点は New York、提供された条件も悪くない、といふことで、まづ、Raven Press と交渉しようと言ふことになりました。交渉は 1979 年前半に行はれましたが、Pergamon Press で懲りた点、例へば、毎月の号は遅滞なくその月に発刊すること、独立した Journal of Neurochemistry の帳簿を維持してそれだけを見れば JNC の財政状態は直ちに判るやうにすること、ISN は何時でも帳簿を検閲することが出来ること、Journal から入る利益は ISN と Raven Press で折半すること、などを明記することに同意して、翌年 1980 年 1 月号から Journal of Neurochemistry は Raven Press が出版すると言ふ契約を結びました。

ISN が別の出版社の可能性を探つてゐることは、Pergamon Press に通知してあつたのみならず、候補出版社の提案セッションには Pergamon Press も参加してゐたのですから、Captain Maxwell はそれを百も承知だった筈ですが、Maxwell が ISN からの三行半を受け取った時、予想通り颶風と地震と津波と噴火が同時に起りました。まづ曰く「10 年前、ISN に JNC の所有権を渡した時に、当時の ISN の役員たちと、『移譲契約書に何と書いてあつても、Pergamon Press は

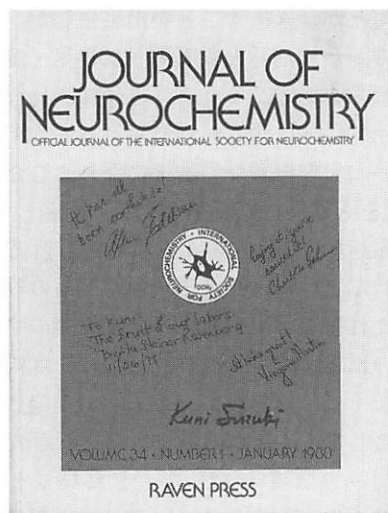


図1 Raven Press からの最初の号の表紙。Raven Press 側でサインしたのは、Alan Edelson, Virginia Martin, Charlotte Fahn, Berta Steiner Rosenberg

永久に JNC を出版し続ける』と言ふ口約束をした。Pergamon Press から取り上げるのは約束違反だ。幾ら Captain Maxwell でも口約束は口約束以上のものではない、と言ふのが我々の立場です。だから「公式の契約文書に基づいて出版社を移すことに決めて、それを通知してゐるのであって、許可を求めているのではない」と返事したので、Captain Maxwell は「高がチンピラ研究者共が」と益々激昂、「ISN がそれを実行したら、訴訟を起す、その結果、ISN は地上から姿を消す」と脅迫して来ました。言った通り、当時の ISN は貧乏学会、若しそんな訴訟に負けたら法廷の費用など払へるわけもなく、学会自体が消えて無くなるのは確実でしたので、公益法人としての ISN の本拠があった UK の弁護士に相談しました。帰ってきた返事は「このケースが法廷に来て ISN が負けることはあり得ない」。少し安心しましたが相手は名うての Captain Maxwell、我々だって ISN を潰したと世界の神経化学者から恨まれたくはありませんから多少の不安は残ったといふのが正直な所でした。然し、流石の Captain Maxwell も訴訟を起しても勝ち味は無いことは悟ってゐたと見えて、この線での仕返しはこけ脅し以上のものではありません

せんでした。それでも Maxwell は Maxwell、事はそれだけでは済みませんでした。

兎にも角にも、最初の JNC 1980 年 1 月号が刷り上がった時、New York 在住だった私と Raven Press の側で働いた人たちが集まって、第 1 号の表紙に署名して祝杯を挙げました(図1)。それ以来、我々と当時の Raven Press の人達とは今に至るまで楽しいお付き合いが続いてゐます。特に私は New York の郊外に住んでゐましたので、折に触れて逢って、飲んで、食べて、お喋りする仲になりました。Alan Edelson の周りには Raven Press の主力を為してゐた有能で魅力的な女性が数多く、私は何時も「Alan のハーレム」と呼んでからかったものでした。ハーレムを「家庭的」と言ったら響きを買ふに違ひありませんが、Raven Press には家庭的な雰囲気がありました。一年ほど前に Alan から Raven のスタッフの集りがあって、昔のハーレムメンバーがアメリカのあちこちから New York の北の郊外にある彼の家に馳せ参じたと写真付で報告が来ました。“後の祟り”が恐ろしいので“Alan のハーレムパーティ”の写真はご覧に入れません。

Captain Maxwell の仕返しは予期しない形で襲って来ました。翌年から出版社を変更することになったからと言って、その年の雑誌の出版を止めるわけには行きません、東西の Chief Editor のオフィスは今迄通り、投稿されて来る原稿を審査し、出版に値するものを採択して、出版社に送ります。ところが、送られて来た原稿を毎月の号に収めるのは出版社の役目です。送る方は、これで何月号が一杯になるから次の原稿からは次の号、と言ふやうな見当は付かないのです。然も、一箇所ではなくて、二か所の Chief Editor のオフィスが世界を二分して独立して機能してゐますので、原稿の量と月々の号のバランスが判るのは出版社だけです。それなのに 1980 年の 1 月号からは Raven Press が出版すると通知して以来、Pergamon Press は、勿論 Maxwell の指示に依るものに違ひありませんでしたが、ISN への一切の連絡を遮断しました。勿論、雑誌の号数と実際の出版日のずれはそのままです。こちらがしなくて

はならないのは、1980年の1月号に載る原稿からはRaven Pressに送らなくてはならないのですが、その境目が何処になるか見当が付きません。だからと言って1979年12月号を一杯にするだけの原稿をPergamon Pressに送らなかったら、契約違反の口実を与えますから、我々は正にCatch 22の状態に追ひ込まれました。どの原稿までが1979年12月号に収まるかはその号が出て来るまで我々には判らない、その号はPergamon Pressが出版するのですから、1980年の4月頃にならないと出て来ない。新しい契約によってRaven Pressは1980年1月号を遅くとも1月中には出版する義務がある、こちらに唯一出来るのは、12月号を塞ぐに充分と思はれるだけの原稿をPergamon Pressに送って、1979年12月号に収まらなかった原稿は返して貰ふより無いのです。然し、Pergamon Pressの側からは完全な国交断絶なのですから、救ひのない我々の立場はお判り頂けると思ひます。

この問題が結局どうなったか？ 答は私のオフィスからPergamon Pressへ送った原稿のうち、1979年12月号迄に載らなかったものが20数編に及ぶことになりました。勿論こちらからは余分な原稿は返して呉れと催促するのですが、全く返答無し、無視されました。著者に対しては、1979年のうちに採択の通知が行き、著者は何時校正刷りが来るかと待ってゐる時、肝心の原稿はPergamon Pressの何処かへ行方不明。ことによるとゴミとして既に処分されてしまったかも知れないのです。現在に至るまで、これら20数編の原稿はあの当時を知る少数の人達の間で“the hostage manuscripts”(「人質原稿」)の名で呼ばれてゐます。私はChief Editorとして出来る唯一の事をしました。人質原稿の著者に電話で事情を説明して、新しいコピーを送って貰ふのです。現在のやうに総てが電子ファイルになってゐて、さっとプリント出来る、或は添付ファイルとして送れる世の中ではありません。場合に依っては原稿総てタイプし直しです。それでも大部分の著者は編集者も犠牲者の側である事情を理解して呉れましたので、再送して貰った原稿をRaven Pressに送る

ことで何とか動き出すことが出来ました。それでも、運の悪かった「人質原稿」は投稿・審査・採択のタイミングで、それより後に採択になって直接Raven Pressに送られた原稿より遅れて出版されるといふ大変申し訳ない結果になりました。原稿の再送をと言ふ依頼を受けて電話して来たWisconsin大学の1人の女性著者を忘れることが出来ません。彼女は、電気泳動のゲルの写真を自分ではこれ以上は出来ないと思ふ最適のプリントを作るのに暗室に一日籠った、もう一度同じ事を繰返さなくてはならない、と電話口で泣き声でした。私としても、誠に申し訳ない、と只ひたすらに謝るよりありませんでした。そんなゴタゴタがあったために、JNCのRaven Pressからの出版が軌道に乗るのには半年近く掛りました。Captain Maxwellの崇り、恐るべし。

此処で本題を外れて全く別の話題を挟みます。上に電気泳動のゲルの写真の話をしました。あの当時は、誰でもゲルを写真に撮り、ネガを現像し、印画紙にプリントして出版用の写真を作りました。著者として、何が正しい所見であるかを確かめて、それを読者に最も納得が行くやうに準備するのは当然のことです。実験の結果として得られたゲルを見た上で、フィルムの選択、露出、現像液の種類、温度、時間、印画紙の選択、必要に応じての覆ひ焼き、焼き込みは誰でも使った写真技術でした。「写真」は「真」を「写す」と書きますが、写真の写す「真」は一つではないのです。撮影からプリントまでの多数の段階での条件の変化に依って、最後に出て来る「真」は千差万別です。現在は、digital technologyで写真を撮り、PhotoShopで処理することでこれらの条件をコントロールして、目的とする結果を得ることが出来ますが本質は同じです。ところが、最近はそのやうな処理はどこまで許されるか、何処からはデータの捏造と考へられるのかが議論されてゐます。その議論を当て嵌めたら、昔は誰でもやっていた写真の処理はデータの捏造だったのだといふ議論が成り立ち得ます。著者が何が本当の所見であるかを知ってゐて、それを最も忠実に示さうと思ったのだとしても、それは著者の解釈でしかない

言へばそれまでです。逆に、撮った写真には一切手を加へてはいけないといふのは写真技術の限界を知らないからで、本当の所見を示すためには「撮って出し」の写真ではなくて PhotoShop の助けを借りの方が望ましいどころか、屢々必要なのだと言ふ議論も当然あり得るのです。最近はそのやうな現実を知らず、技術の限界も知らずに、研究と言ふものの本質を見失った議論をしてゐることが多いと感ずるのは私だけでせうか？

#### 閑話休題

Maxwell は 1980 年以降も Pergamon Press は Journal of Neurochemistry を出版し続けると宣言してゐたのですが、最早協力して呉れる Editorial Board は存在せず、「人質原稿」を同じ Journal of Neurochemistry の名前で出版したら、それこそ逆に ISN から訴へられて勝ち目のないことは明らかでしたので、彼に出来た最大限の意地悪を最後として彼と ISN/JNC との縁は切れました。一事が万事、Maxwell の ISN/JNC に対するやり方は彼の所謂 Maxwell Empire 全体に及んでゐましたので、少しづつボロが出て、彼は法的に、社会的に追ひ詰められて行きました。そして、1991 年の秋、豪華な自分のヨットに乗って地中海、カナリー島付近を航行中のある晩、彼は船から落ちて溺死しました。それまでの経緯から、彼の死が自殺であつたのか、事故死であつたのか、といふ詮索が盛んに行はれましたが、私の知る限り、現在に至るまで結論は出てゐないと理解してゐます。「驕るもの久しからず」、壇の浦に沈んだ平家の末路と地中海に沈んだ Captain Maxwell の末路には重なるものがあるやうです。「平家物語」同様「Captain Maxwell 物語」も「祇園精舎の鐘の声、諸行無常の響きあり」の感、深いものでありました。

最後に ISN にとって、Journal of Neurochemistry にとって、世界の神経化学者にとって目出度し目出度しの話でこの昔話を締めくくりたいと思ひます。1980 年半ばまでには「人質原稿」の問題も過去のものとなり、Raven Press による JNC の運営も軌道に乗りました。そして、その年の終りに Raven Press から送って来た ISN の取り分だ

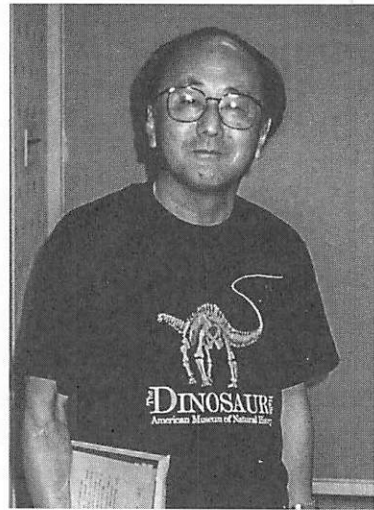


図 2 ISN Kyoto 1995 で ISN President の任期を終り、意地悪な友人から贈られた Dinosaur の T-シャツ姿の筆者

と言ふ最初の小切手を見て私は肝を潰しました。何と 30 万ドルを優に超してゐたのです！ 既に書いたやうに、Pergamon Press から毎年来てゐた「ISN の取り分」は 3,000 ドル精々だったので、突如として 100 倍以上なのです。私は即座に Alan Edelson に「このチェックの額に誤りは無いな？」と電話しました。ところが彼は私が額が少な過ぎると文句を言って来たのだと思つたらしく、彼の返事は「出版を引き受けた最初の年だったから、色々な準備もあつたし、Copy Editing の部門も強化する必要もあつた、来年はもっと良くなると思ふ。理解して呉れ」。私は、口から出かかった「これまで毎年 Pergamon Press から来てゐたのは 3,000 ドルだった」と言ふことは止めました。そんなことを言つたら、Alan は「判っちゃあゐるけど、お前ら研究者は世間知らずの阿呆だ」と言つたでせう。これを契機に、それまでは会員からの会費で細々と運営されてゐた ISN は財政上の安定を確保することが出来、隔年の総会、中間年の Special Conference、ISN School、若手研究者への Travel Grant、発達途上国の神経化学者への援助、などなど、お金はかかるが ISN として意味のある事業をやる余裕が出来ました。私自身、

1989年から4年間 ISN Treasurer、1993年から1995年まで ISN President をやりましたが、潤沢な資金に支へられて、大した苦勞もしないで ISN を運営することが出来たのも 10 年前に全く偶然のタイミングで受動的に激動の真っ只中へ放り込まれて苦勞したお蔭だったと自分に言ひ聞かせました。ご承知の通り、今は JNC の出版は Raven Press の手を離れてをりますが、これは Alan Edelson が Raven Press を手放して、彼自身、出版業を離れたことに依るもので、Maxwell の時とは違ひ、出版社の移行は総て紳士的・事務的に進められました。正直なところ、今の ISN の役員、会員の方々は贅沢に慣れ過ぎてゐはしないか？と一抹の不安を感じるのですが、それは私が既に年寄りの域を超えて、化石化した存在である証拠かも知れません。化石と言へば ISN には Dinosaur Club といふ私的・非公式な集りがあります。これは、過去の ISN President の集りなのですが、クラブの命名者は私です (図 2)。申して置きます

が、このクラブには ISN からの財政援助はありません。

私は最近 2008 年に最終的に日本に戻って米国の永住権も放棄するまで 48 年間日本の外に住みましたので、直接 JSN のお手伝ひをする機会はありませんでした。外にゐて、極力日本の先生方に ISN の活動に参加して戴けるやうに努力はしたつもりではありましたが、中々思ふやうには行きませんでした。然し、近頃は、もう、日本の先生方の存在なしでは ISN も JNC も運営出来ない状態になってゐるのを拝見して、日本の神経化学の為にご同慶の至りだと思ってをります。

## References

- 1) 鈴木邦彦:「Saul R. Korey と私、1960 年代初めの New York での思ひ出」蛋白質核酸酵素 48: 1296-1305, 2003.
- 2) Greenslade, R.: Maxwell's Fall. Simon & Schuster, 1992.

## 次期大会のご案内

### 第 58 回日本神経化学学会大会のご案内

第 58 回日本神経化学学会大会

大会長 白尾 智明

(群馬大学大学院医学系研究科 神経薬理学)

第 58 回日本神経化学学会大会(会長:白尾 智明)が 2015 年 9 月 11 日(金)~9 月 13 日(日)に埼玉県さいたま市 大宮ソニックシティ(大宮駅から徒歩 3 分)にて開催されます。特別講演では、Chyie Aoki (New York University, USA)、Atsushi Miyawaki (RIKEN, Japan)、Martin Raff (University College London, UK) の講演があります。また、抄録の検索用に北米神経科学学会大会(SFN)でも使われている RAST システムの採用が正式に決まりました。キーワードを超えた検索が可能になりますので、ご期待ください。

一般演題の登録がすでに開始されております。締め切りは 5 月 7 日です。奮ってご登録ください。

詳細は大会ホームページ: <http://www.bioforum.or.jp/jsn2015/> をご覧ください。発表言語は英語(ディスカッションは日本語も可)を原則としますが、一般演題では日本語での口演セッションも一部設定しますので、日本語での発表を望む方は演題登録の際に選択していただけますようお願いいたします。また、特別シンポジウム(日本の神経化学のリジェンド)や軽食付きのモーニングワークショップとして、日本語のセッションが計画されております。さらには、若手研究者育成セミナーの参加者には日本語のポスター発表の場を作りますので、ふるってご参加ください。

大会事務局: 群馬大学大学院医学系研究科 神経薬理学分野内

〒371-8511 前橋市昭和町 3-39-22 TEL: 027-220-8052 FAX: 027-220-8053

E-mail: [secretary@bioforum.or.jp](mailto:secretary@bioforum.or.jp)

担当: 磯野 伴子、渡辺 純子、店網 幸子

運営事務局: 株式会社 klar (クラール)

〒371-0805 群馬県前橋市南町 2-65-1 TEL: 027-260-9525 FAX: 027-260-9322

E-mail: [jsn2015office@klar.co.jp](mailto:jsn2015office@klar.co.jp)

## 学 会 掲 示 板

### 第 15 回（平成 27 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上げている人（複数名可・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。

#### 【顕 彰】

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

#### 【募集期間】

平成 27 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/

### 千里ライフサイエンスセミナー J1 「粘膜免疫システムの解明と免疫疾患」

#### 【日 時】

2015 年 5 月 11 日（月）10：00～16：40

#### 【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）

【趣 旨】

消化器や呼吸器などの粘膜組織に存在する免疫システムが免疫学の重要領域の一つとして認識され、様々な観点から研究が進められています。また、粘膜免疫を応用した「吸う・飲む」ワクチンである粘膜ワクチンが実用化されていることから、粘膜免疫の免疫学的ユニーク性は学術的な観点だけではなく応用面からも期待されています。さらに、粘膜免疫を介した恒常性維持機構の破綻と食物アレルギーや炎症性腸疾患、花粉症などの免疫疾患との関連が解明されるに伴い、粘膜免疫の破綻ポイントを標的とした新しい治療戦略も考案されています。特に最近では、生体内因子だけではなく、腸内細菌や食事成分などの腸内因子を介した免疫制御と各種疾患との関連が新しい潮流の研究として注目を集めています。本セミナーでは、粘膜免疫をキーワードに、腸内環境を介した免疫制御機構の解明や新しい免疫療法・ワクチンの開発について、基礎と臨床の両観点から最近の知見を紹介いただき、皆様と議論したいと思います。

【プログラム】

1. 栄養・腸内フローラを介した免疫制御と創薬研究への展開  
國澤 純（医薬基盤研究所/東京大学医科学研究所 プロジェクトリーダー/客員教授）
2. 食物アレルギーの病態と管理  
海老澤元宏（国立病院機構相模原病院臨床研究センター 部長）
3. 粘膜免疫誘導型新規結核ワクチンの開発  
保富 康宏（医薬基盤研究所 霊長類医科学研究センター長）
4. 腸内細菌による免疫エピゲノム修飾機構の解明  
長谷 耕二（慶應義塾大学薬学部 教授）
5. 免疫疾患に影響を与える腸内細菌種  
本田 賢也（慶應義塾大学医学部 教授）
6. 上皮幹細胞移植による大腸・小腸再生医療の可能性  
中村 哲也（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 教授）
7. 炎症性腸疾患の発症機構の解析  
竹田 潔（大阪大学大学院医学系研究科 教授）

【コーディネーター】

國澤 純（医薬基盤研究所/東京大学医科学研究所 プロジェクトリーダー/客員教授）  
竹田 潔（大阪大学大学院医学系研究科 教授）

【参加費】 無料

【申込要領】

氏名、勤務先、所属、〒所在地、電話番号、Eメールアドレスを明記の上、Eメールで下記宛お申し込み下さい。件名は「千里ライフサイエンスセミナー J1」として下さい。

【申 込 先】

千里ライフサイエンスセミナー J1 係  
E-mail : [sng@senri-life.or.jp](mailto:sng@senri-life.or.jp)  
URL : <http://www.senri-life.or.jp/seminar-1.html#seminar-F1>  
〒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

【主 催】 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

【担 当】 湯通堂 隆（Takashi Yutsudo, Ph.D.）

## 千里ライフサイエンスセミナー 〈脳内環境の破綻としての疾患研究フロンティア〉

【日 時】2015年7月8日（水）10：00～15：40

場所：千里ライフサイエンスセンタービル 5F 山村雄一記念ライフホール  
（地下鉄御堂筋線・北大阪急行 千里中央駅 北口すぐ）

### 【趣 旨】

「脳内環境」という言葉は、コーディネーターらが中心となって活動中の新学術領域研究「脳内環境」を立案する議論の中で生まれた言葉である。これまで、アルツハイマー病、パーキンソン病、ALSなどの神経変性疾患の病態研究は、ニューロン死の研究が中心であり、タンパク質分解系やオルガネラの機能障害などさまざまな神経変性機序が解明されてきた。

ところが、神経変性過程が時間的、空間的にどのように進行し、局所から他の部位に広がっていくのかという機序を追求する過程で、グリア細胞がかかわる炎症の役割や、ニューロンから周囲の細胞への病因タンパク質の伝播といった新たな生命現象が明らかになってきた。つまり、これまで脇役と考えられてきたグリア細胞や、ニューロンと周囲の細胞環境との相互作用、さらにイメージングにより病態を可視化することの重要性が認識され、このような神経病態の新しい捉え方が「脳内環境」の意味するところである。

本セミナーでは「脳内環境」という視点から精神・神経疾患における最新の知見を紹介いただき、これらの疾患に共通した制御機構へと理解を深め、さらに、これらの疾患に対する治療戦略の可能性についても議論したい。

### 【プログラム】

「リソソーム蓄積病メダカモデルにみる脳内環境の破綻」

高橋 良輔 京都大学大学院医学研究科 教授

「運動神経サブタイプの選択的脆弱性を規定するメカニズム」

三澤日出巳 慶應義塾大学薬学部 教授

「分子イメージングによる脳内環境の可視化」

樋口 真人 放射線医学総合研究所分子イメージング研究センターチームリーダー

「グリア細胞からみた神経変性メカニズム」

山中 宏二 名古屋大学環境医学研究所 教授

「ストレスによる情動変化における脳内炎症の役割」

古屋敷智之 神戸大学大学院医学研究科・医学部 教授

「腸管免疫と神経炎症」

三宅 幸子 順天堂大学医学部 教授

【参加費】無料

【定 員】200名

【申込方法】

氏名・勤務先・所属・役職名・〒・所在地・電話を明記の上、E-mailでお申し込みください。

【申 込 先】セミナー J2 事務局 E-mail：dsp@senri-life.or.jp FAX：06-6873-2002

【主 催】公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団（TEL：06-6873-2001）

以上

# 日本神経化学会会則

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

## 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、その届出が本学会学術集会以降である場合は、その年度の会費まで完納するものとする。

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のあった場合、または特別の事情のある場合には、その任期中であっても総会および理事会の議決により、理事長がこれを解任することができる。

第 22 条 本会に評議員をおく。

2. 評議員の定数は 50 名及至 300 名とする。

3. 評議員は正会員中から総会において選任する。

4. 理事はその任期中は評議員となる。

5. 新規評議員の選任は、別に定める細則の手続きを必要とする。

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

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

第 25 条 本会の事務を処理するため職員をおくことが出来る。

2. 職員は理事長が任免し理事会の承認をうける。

3. 職員は有給とすることが出来る。

## 第5章 会 議

- 第26条 理事会は毎年二回理事長が招集する。ただし理事長が必要と認めた場合、或いは理事現在数の三分の一以上から会議の目的たる事項を示して請求のあったときは、理事長は臨時理事会を招集しなければならない。
- 第27条 理事会は理事現在数の五分の三以上出席しなければ議事を開き議決することは出来ない。ただし委任状を提出したものは出席者とみなす。
2. 理事会の議事は理事会の過半数をもって決し、可否同数のときは議長が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が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で了承を得られた者に対し推戴式を行い、推戴状を授与し、その功労を讃えるものとする。

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

1. 資格

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

2. 手続き

理事会が候補者を決定し、総会へ推薦する。

### 第3章 事 業

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

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

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

委員の任期は2年とし、原則として再任を妨げない。

## 第4章 付 則

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

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

日本神経化学会 賛助会員

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權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](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、(一社)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、当該企業等法人が公益社団法人日本複製権センター((一社)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、(一社)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)へお問い合わせ下さい。

## 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@jacc.jp

FAX +81-33475-5619

## 編集後記

「神経化学」の編集担当となり、あっという間に2年が経った。

この間、新たな息吹を紙面に吹き込めたかは心もとないが、出版広報委員会などでの議論を経て、新しく「海外留学先から」というトピックを設け、さらには鈴木邦彦先生の手になる「Captain Maxwell との戦ひ」を本号にて掲載する運びとなった。前者は海外留学者の減少が問題視されるなか、留学先で頑張っておられる学会員の方々の日常と海外留学ならではの魅力を、エピソードも含め、特に若い学会員に知っていただきたいという意図もあり設けさせていただいた。一方、後者は ISN のプレジデントも務められ、今日の ISN の基礎を築きあげられた最大の功績者である鈴木邦彦先生しかお書きにならない逸話であり、黎明期の学会を取り巻く人間模様が、実に軽妙なる筆致でまとめられている。出版にあたっては原稿をそのまま掲載したく、あえて旧仮名遣いで出版させていただいた。おそらく、ほとんどの読者は、一気呵成に読破されるものと期待している。

さて、本誌の編集担当は2年で交代することとなっている。今後、本誌が今以上に学会の会員の方々に取り重要なものとなることを期待しつつ、担当を終えさせていただく。

最後となりますが、ご多忙のなか御執筆いただきました先生方、日本神経化学会の理事会および出版広報委員会の委員の皆様、日本神経化学会事務局の方々、そして日本神経化学会会員の皆さんに心よりお礼を申し上げます。

(佐藤 真)

**神経化学 54巻 第1号**

平成 27 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