

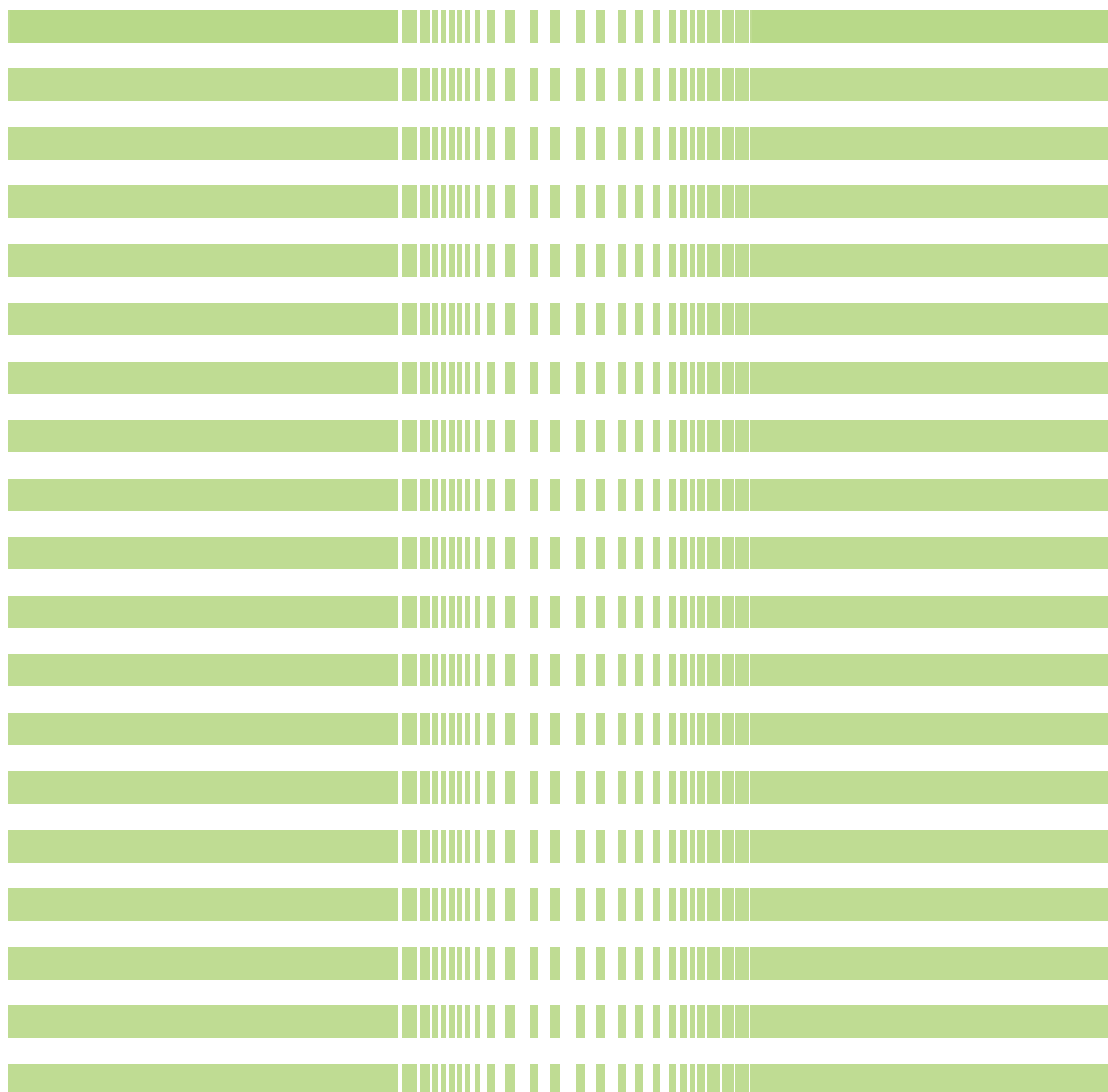
ISSN: 0037-3796



# 神経化学

Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry

Vol.59 (No.2), 2020



令和2年12月

## 目 次

理事長の挨拶	
「日本神経化学のニューノーマル」	49
小泉 修一（山梨大学医学部教授）	
次期大会のご案内	51
日本神経化学会奨励賞受賞者研究紹介	
「「脳の窓」脳室周囲器官の動的な血管構築から読み解く脳と全身の情報交換機構」	52
竹村（森田）晶子（奈良県立医科大学・医学部・解剖学第二講座）	
「背側線条体におけるアストロサイト-ニューロン連関の機能解析」	59
長井 淳（カリフォルニア大学ロサンゼルス校医学部生理学科）	
第13回神経化学の若手研究者育成セミナー開催のご報告	65
第63回日本神経化学会大会 若手道場優秀発表賞受賞の声	66
私と神経化学	
「広い視野で悔いのない研究生生活を」	68
遠山 正彌（大阪府立病院機構理事長、大阪大学名誉教授）	
「研究はつくづく楽しい」	70
井上 和秀（九州大学 理事・副学長、日本神経化学会名誉会員）	
「若者に伝えたいこと：私が神経化学会で学んだこと」	72
鍋島 俊隆（藤田医科大学客員教授、医薬品適正使用推進機構理事長、名古屋大学・Al. I. Cuza 大学（ルーマニア）名誉教授、日本神経化学会名誉会員）	
「自閉症と記憶の社会神経化学の分野へ」	75
東田 陽博（金沢大学子どものこころの発達研究センター 特任教授、大阪大学大学院 大阪大学・金沢大学・浜松医科大学・千葉大学・福井大学 連合小児発達学研究科 兼任教員、Laboratory for Social Brain Studies, Krasnoyarsk State Medical University, Russia, Visiting Director、金沢大学名誉教授、日本神経化学会名誉会員）	
追悼	78
大会後記	80
学会会則等	82
賛助会員一覧	90
「神経化学」投稿規定	91
複写をご希望の方へ	93
編集後記	
竹林浩秀（新潟大学）	94

## 理事長の挨拶

# 日本神経化学のニューノーマル

小泉 修一

山梨大学医学部教授

新型コロナ禍のなか、研究、教育、診療、各種業務で非常に大変な毎日を送っていらっしゃると思います。英国でも米国でも、国のトップが新型コロナに感染し、何時、誰が感染しても不思議ではない状況になってきております。皆様も感染には十分にご留意され、またご本人、ご家族、ご友人、関係者で、感染された会員の皆様には、心からお見舞い申し上げるとともに、一日も早いご快復をお祈りいたします。

さて、このような大変な状況の中、第63回日本神経化学大会「議論で深める神経化学」は、大成功のうちに終了いたしました。63回の長い歴史のなかで初めてのWeb開催となり、その企画、準備、運営にかかるストレスや苦労は並大抵のものではなかったと思います。大会長の馬場広子先生を始め、実行委員・プログラム委員の諸先生方、また運営に奔走された先生方には、心から御礼申し上げます。さらに、大会に参加され、発表及び活発な議論をして頂いた先生方にも、深く感謝の意を表したいと思います。記録にも記憶にも残る大会になりました。

さて、新型コロナでバタバタしている中であっても、今期のスローガン「伝統の継承と改革」は着実に進んでおります。2年目の進捗をご報告いたします。

先ず改革についての取り組みです。第一の取り組みは、法人格の取得です。これまでの任意団体から、一般社団法人日本神経化学会へと変身すべく、手続きが進行中です。法人格を取得することで、本会の社会的信用と活動の幅を強化することが可能となります。先ずは法人化の骨格となる定

款が完成し、先日の総会で認めて頂きました。速やかに法人格を取得し、新しいスタートを切りたいと思います。

第二の取り組みは学会の透明性強化です。前理事長の和田先生が始められました「理事長だより」を引き継ぐと共に、今期はさらに「委員長だより」を追加し、より具体的な学会の活動をお知らせするような仕組みを作りました。すでに延べ8名の委員長の文書を配信しております。今まで余り知られていなかった具体的な委員会活動の様子が、会員の皆さんに実感をもって伝わるようになったことに加え、各委員長の研究や哲学についても知ることができ、期待していたよりもずっと大きな効果が得られていると思っております。引き続き各委員長には、色々とお願いをすることになると思いますが、どうぞご協力をお願い申し上げます。

第三は情報の収集です。HP上に目安箱を設置しました。理事長あてに意見、要望、苦情等が直接届きます。数はまだ少ないですが、少しずつ届いております。某行革大臣も早速同様の仕組みを作ったようですが、日本神経化学会が先行しております。うまく機能すればとても有効であると思います。

このような試みの継続により、本学会を会員の皆さんにより良く、身近に感じて頂き、また意見が自由に言える、意見が届く学会になるよう、引き続き活動を続けていく所存であります。

一方、伝統の継承は、本学会のモットーである「分子・物質で疾患を明らかにする」「議論を尽くす」「若手を真剣に育成する」は今回の第63回日本

神経化学会大会においても、しっかり引き継がれていると思います。今回は特に Web 開催になったことにより、若手研究者育成セミナーの開催が非常に難しい状況になりましたが、馬場大会長、照沼若手育成委員会委員長、世話人の先生方、さらに実行委員の先生方のご尽力により Webinar として無事に開催にこぎ着けることができました。新しい形となりましたが、これまでとはひと味もふた味も違った若手研究者育成セミナーになったように思います。Webinar がベストと言うわけではありません。どんな状況下であっても、若手セミナーのモットーを伝えられる会を開催出来た、という事実が素晴らしいと思います。今後の発展に繋がる大きな一歩になったと思っています。

また、これまでの日本神経化学会のこと、また学会を支えてきてくださった先生方のことを皆さんに知っていただくこと、またそれらにより今後の日本神経化学会の在り方に思いを寄せていただくことを目的として「私と神経化学」の連載を開始しました。すでにご覧になられたかと思いますが、これまでに6名の先生方に素晴らしい文書をご寄稿いただいています。これまでの学会のこと

はもちろんですが、先生方の研究者としての哲学や私たちに対するメッセージが力強く記された非常に読み応えのある文書であります。これまで本学会の理事長、大会長等を務められた先生方を中心にお願いしておりますが、お返事をいただいた先生から順番に掲載させていただいております。基本的には順不同です。今後なるべく多くの先生方にご寄稿いただきたいと考えておりますので、楽しみにしてください。また、原稿依頼が届きましたら、どうぞ思いの丈を綴って頂ければと思います。

新型コロナ禍により、研究、教育、診療はもとより、あらゆる日常が変化してしまいました。学会活動も、大会も大きく変わりました。この所謂ニューノーマルには、ストレスや息苦しさといったネガティブなイメージがつきまといがちですが、うまく利用することで大きなポジティブな効果を享受できると思います。会員の皆様のご協力とアイデアで日本神経化学会の魅力的なニューノーマルを実現させていきたいと思っています。引き続き、ご協力をお願いいたします。

次期大会のご案内

## 第64回日本神経化学学会大会（奈良）のお知らせ

2021年9月30日(木)と10月1日(金)の2日間で、奈良県奈良市の奈良県コンベンションセンターにおいて第64回日本神経化学学会大会を開催いたします。当初は同年8月に開催予定のISN/APSN2021との併催の予定でしたが、ISN/APSN大会が2022年に延期となりましたので急遽単独大会での開催を決定いたしました。大会のテーマは「発祥の地からの新しい発信」とさせていただきます。ご承知のように奈良は日本文化の発祥の地であり、医科学の面から見ても興福寺には聖徳太子の遺志を継いだ公的病院とも言える施薬院、悲田院が設立された歴史があり、会場近くにはやはり日本で初めての公開図書館である「芸亭(うんてい)」の史跡がございます。そのような地で最先端の神経化学を議論、発信できることは大会長としてこの上無い喜びです。

新型コロナウイルスは社会のあり方、経済の状況に大きく影響を及ぼし、我々科学コミュニティの活動についても2020年は大きな変動の年となりました。そのような中、第63回大会は初めてのWeb開催で行われ成功裡に終わったことは本会の歴史にも特記されるイベントでした。これを受けて第64回大会をどうするかについては、スタッフとも議論を重ねましたが基本を対面の大会として開催することといたしました。状況の許す限り、本会の特徴である「議論」をたたかわせることを重視したいと考えます。その代わり、今回は2日間のコンパクトなフォーマットで開催し、プログラムとしては通常大会と同等の内容を維持することとしました。一部(海外からの特別講演等)はWebを用いる形も併用いたします。その他各種企画シンポジウム、公募シンポジウム、多分野交流委員会企画講演、若手道場、一般口演、ポスターも通常大会と変わらない形で行いますし、恒例の若手研究者育成セミナーも大会初日(9月30日)に開くべく、現在鋭意準備を行っているところです。これらの最新情報につきましては大会ホームページ(<http://www.jsn2021nara.umin.jp/>)に随時アップしていきますので御確認お願い申し上げます。

一般演題及び若手道場の募集は2021年4月1日～5月31日に行います。奮って演題の登録をお願いいたします。秋の奈良は見所も多く、学会の前後に存分に楽しんで頂けるのではないかと存じます。皆様とお会い出来ることを心待ちにしております。

大会事務局：奈良県立医科大学 解剖学第二講座  
運営事務局：インパクト株式会社

e-mail: [jsn2021@naramed-u.ac.jp](mailto:jsn2021@naramed-u.ac.jp)  
e-mail: [jsn2021@impact.co.jp](mailto:jsn2021@impact.co.jp)

第64回日本神経化学学会大会 大会長  
和中 明生

(上記は基本的に新型コロナウイルス感染拡大が定常状態であることを前提としており、状況によっては大会の開催形態の変更もありうることを申し添えます。)

日本神経化学会奨励賞受賞者研究紹介

# 「脳の窓」脳室周囲器官の動的な血管構築から読み解く 脳と全身の情報交換機構

竹村（森田）晶子

奈良県立医科大学・医学部・解剖学第二講座

## 概 要

脳室周囲器官は血液脳関門を持たない脳部位の総称である。血液脳関門を持たないことで、血中の分子を感知し、脳で産生したホルモンを血中へ分泌するため、「脳の窓」と呼ばれる。しかし、血液脳関門を持たないがゆえに、神経細胞が血中の有害な分子にさらされる可能性もある。著者らは①脳室周囲器官の血管はどのようなメカニズムで血液脳関門を持たないのか。②血液脳関門を持たない脳室周囲器官の神経組織はどのように保護されているのか。③脳室周囲器官の一つ脳弓下器官は血液中の細菌菌体成分リポ多糖 (Lipopolysaccharides: LPS) をどのように感知しているのか。という3つの問いに取り組み、①血管のリモデリングが起きることで血管透過性・可塑性を高く保っている。②血管が動的である代わりにアストロサイトによるグリア瘢痕様構造と、二重の血管基底膜からなる血管周囲腔が血中物質の透過を制限している。③血管周囲腔に存在する単球-マクロファージ系細胞が末梢由来 LPS を感知して炎症性サイトカインインターロイキン-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ : IL-1 $\beta$ ) を産生するが、エンドトキシン耐性マウスではその IL-1 $\beta$  産生が減衰する。ということを明らかにした (図1)。

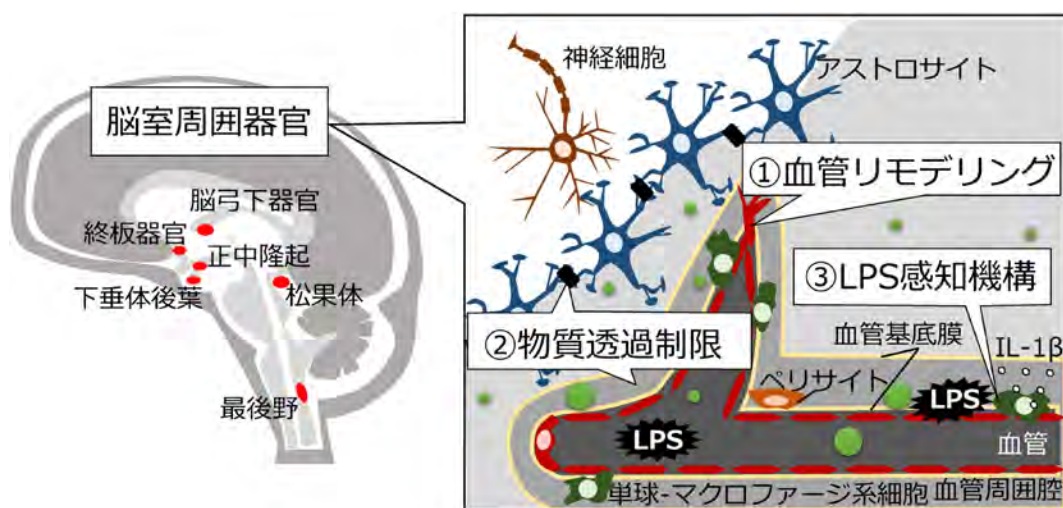


図1 研究結果の概要



## 1. はじめに

血中に投与した水銀が神経組織に透過せずに血管内にとどまることを、1695年発行の著書に記したRidley博士が、血液脳関門の発見者であるとされている<sup>1)</sup>。その後Ehrlich博士とGoldmann博士が生体染色色素であるトリパンブルーを動物に末梢から投与すると、動物の内臓は青く染まるが脳や脊髄はほとんど染色されないことを報告し、この実験から血液脳関門の存在が知られるようになった<sup>2-4)</sup>。その後血液脳関門は、血漿成分内の神経毒性物質、血球、病原体の自由な侵入を防ぐことにより神経組織内環境を保護することが分かった。血液脳関門の破綻は、血液由来物質の神経組織への透過と神経損傷をもたらす。

脳の中にも、例外的に末梢から投与したトリパンブルーに染色される、つまり血液脳関門を持たない脳部位が複数存在し、それらを総称して脳室周囲器官という。脳室周囲器官の血管は、血液脳関門を持たないことで血液循環を介した脳と全身の間の情報交換を担うため、「脳の窓」と呼ばれる<sup>5)</sup>。これは、日本人になじみ深い言葉で言えば、鎖国を敷いた江戸時代の「出島」のようなものである。脳室周囲器官は体液調節・発熱・食欲調節・睡眠・悪心嘔吐・神経内分泌といった生命維持に必要な脳機能に広く関与することがこれまでに示されている。ではどのようなメカニズムで脳室周囲器官は血液脳関門を持たないのか。また血液脳関門を持たないで脳室周囲器官の神経組織はどのように保護され、かつ物質の往来を可能にしているのだろうか。本稿では、これらの問いに取り組んできた著者らのこれまでの研究成果を中心に概説する。

## 2. 脳室周囲器官

脳室周囲器官には、終板器官、脳弓下器官、正中隆起、下垂体後葉、最後野、松果体が含まれ、いずれも第3脳室または第4脳室の周囲に存在する。終板器官は血漿Na<sup>+</sup>イオンと浸透圧を感知することにより、体液の恒常性に重要な役割を果た

す。脳弓下器官は血漿及び脳脊髄液中のNa<sup>+</sup>レベル及びアンジオテンシンIIの増加に応答することが示されている。最後野は催吐剤に刺激される延髄嘔吐中枢の一部であり、心血管及び呼吸の調節にも関与している。これら三つの脳室周囲器官は、血中物質を感知する役割を持つので感知系脳室周囲器官と呼ばれ、各種血中物質の受容体が存在し脳室周囲器官の中でも神経細胞の細胞体が豊富に存在する部位である<sup>6,7)</sup>。神経軸索終末からオキシトシンとアルギニン・バゾプレッシンが血中に分泌される下垂体後葉、下垂体前葉ホルモン放出ホルモンが分泌される正中隆起、メラトニンが分泌される松果体を合わせて分泌系脳室周囲器官と呼ぶ。しかし、正中隆起は近傍の視床下部弓状核へレプチンやインスリンをはじめとした代謝シグナルを伝える、つまり感知機能の一部も担っているため、一概に感知系・分泌系と二分できるわけではない。脳脊髄液を産生する脈絡叢は、有窓性の毛細血管を持つため脳室周囲器官に含まれることもあるが、神経組織を持たない。交連下器官も脳室周囲器官に含む研究者もいるが、有窓性の毛細血管を持たない。また脳室周囲器官は感染性病原体が脳に侵入する入り口であるという報告もあり、プリオン病、アフリカ・トリパノソーマ症、多発性硬化症などへの関与が示唆されている<sup>8,9)</sup>。

## 3. 脳室周囲器官の血管リモデリング

著者らは、脳室周囲器官研究を始める前に細胞外マトリックスの構成成分であるコンドロイチン硫酸プロテオグリカンの発現分布を調べていて、下垂体後葉の血管にその発現を認めた<sup>10)</sup>。研究を進めるうちに、NG2プロテオグリカンの発現が下垂体後葉を含む脳室周囲器官のペリサイトで共通して高いことがわかった。NG2プロテオグリカンは、未熟または活性化したペリサイトに高い発現を示し、一般的に成熟脳血管では発現が低い。つまり、脳室周囲器官では成体においても常に血管新生が起きていて、それが血液脳関門の形成を妨げているのではないかと考え、この仮説の検証を行った。脳室周囲器官では、NG2プロテオグリカ

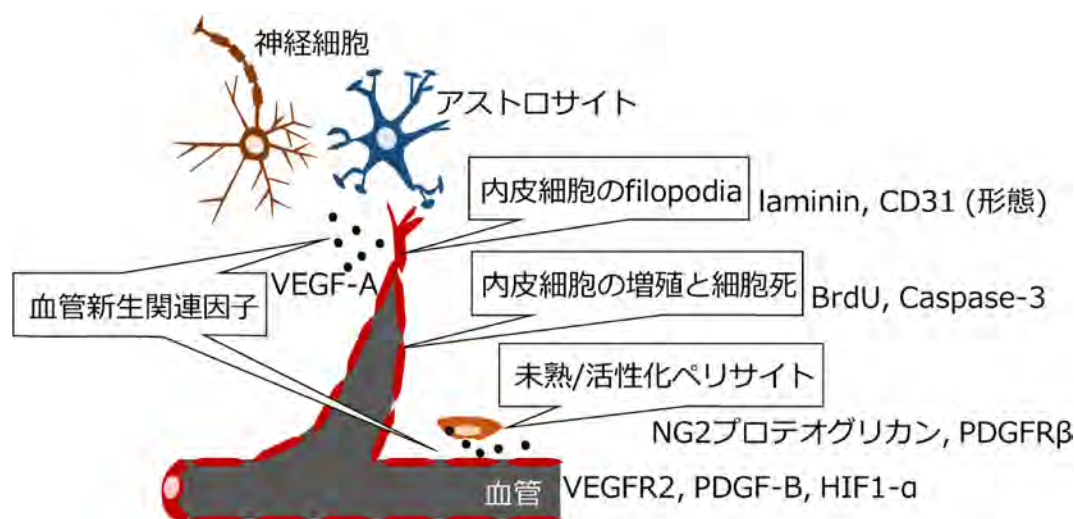


図2 脳室周囲器官では血管が動的である

ンだけでなく血管新生を制御する血管内皮成長因子 (vascular endothelial growth factor-A: VEGF-A) とその受容体である血管内皮成長因子受容体2 (vascular endothelial growth factor receptor 2: VEGFR2) をはじめとして、低酸素誘導因子 (hypoxia Inducible Factor- $\alpha$ : HIF1- $\alpha$ )、血小板由来成長因子 (platelet-derived growth factor-B: PDGF-B)、PDGF-B の受容体である血小板由来成長因子受容体 $\beta$  (platelet derived growth factor receptor $\beta$ : PDGFR $\beta$ ) といった血管新生に関与する因子の発現が高く、血管内皮細胞の filopodia や増殖が認められた。血管内皮細胞の細胞死も起きていたことから、常時血管のリモデリングがなされていることが示唆される。VEGF-A 受容体阻害剤や細胞増殖阻害剤 (1- $\beta$ -D-arabinofuranosyl cytosine: AraC) の投与により内皮細胞の増殖、微小血管の面積や直径の減少、血管透過性低下が認められたことから、脳室周囲器官では血管新生により血管透過性が高く保たれていると考えられる<sup>11-14)</sup> (図2)。また、マウスに水の代わりに塩水を飲ませると、NG2 や PDGFR $\beta$  の発現が増加し血管透過性が上昇した<sup>13, 15)</sup>。一方 LPS 投与により血管透過性と内皮細胞増殖が低下した<sup>16)</sup>。絶食で VEGF-A 依存的に正中隆起の血管透過性が上がることも報告された<sup>17)</sup>。以上の結果から、脳室周囲器官では血管が動的で環境変化に応

じて血管透過性を変えていることがわかった。

#### 4. 血液脳関門の代わりのバリアとなる、脳室周囲器官の物質透過を制限する構造

成体脳では血液脳関門を形成することで血中の有害な物質から神経細胞を保護しているが、血液脳関門を持たない脳室周囲器官の神経細胞はどのように保護されているのか？一般的な血液脳関門では内皮細胞間にタイトジャンクションを形成し、成熟したペリサイトが内皮細胞を被覆する。これをアストロサイトの終足が取り囲み、血管内皮細胞由来とアストロサイト由来の二重の血管基底膜が密着して血管内皮細胞を取り巻いている。一方、脳室周囲器官の血管は内皮細胞間のタイトジャンクションを欠いている。前項でペリサイトは未熟、または活性化していることを記した。アストロサイトは血管を取り囲むようには存在せず、二重の血管基底膜の間には大きな血管周囲腔が認められる。このように全く異なる血管構築を成すことから、脳室周囲器官には血液脳関門に代わるバリアがあるのではないかと考えた。血液脳関門の代わりのバリアを探索するに当たり、様々な分子量のトレーサーを末梢から投与して脳室周囲器官における分布を調べた。



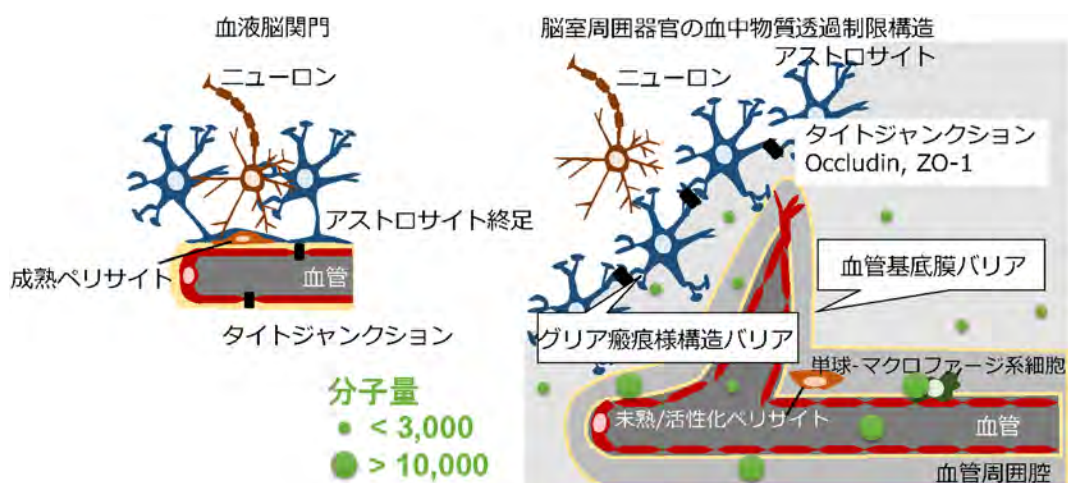


図3 脳室周囲器官ではグリア瘢痕様構造と血管周囲腔が血中物質の透過を制限している

まず分子量3,000以下の比較的小さい分子の血管透過性を評価した。フルオレセインやエバンスブルーは低分子量分子で、広く血管透過性評価に用いられているが、多くの蛍光トレーサーは血管内皮細胞に取り込まれるので神経組織に漏出しているかどうか免疫組織化学で内皮細胞を可視化して確かめる必要がある。ところが、灌流固定などのサンプル作製の過程で拡散してしまうという欠点がある。著者らはフルオレセインイソチオシアネート (fluorescein isothiocyanate: FITC) を使用して低分子量物質の血管透過性を調べるための新しい手法を開発した<sup>18)</sup>。FITCは分子量390の低分子量分子で、細胞成分の第一級アミン基に共有結合するので、免疫組織化学と組み合わせで神経組織への漏出を可視化できる。FITCの血管透過性は神経細胞の細胞体が豊富な終板器官や脳弓下器官、最後野と比較して、神経細胞の細胞体が少ないまたは存在しない正中隆起や下垂体後葉で高いことが分かった<sup>19)</sup>。また、リジン固定可能で免疫染色に耐えるデキストラン3,000も脳室周囲器官で高い透過性を示した<sup>20, 21)</sup>。さらに、脳室周囲器官のアストロサイトに着目するとグリア瘢痕様の密度の高い複雑な構造を成し、通常血液脳関門に存在するタイトジャンクションタンパク (occludin, ZO-1) を発現していた。低分子量トレーサーの神経組織への漏出は、このグリア瘢痕様構造と血管

の間にも認められた。デキストラン10,000 (分子量10,000)、デキストラン70,000 (分子量70,000)、西洋わさびペルオキシダーゼ (分子量40,000) といった大きな分子は脳室周囲器官の血管周囲に局限する<sup>22)</sup>。脳室周囲器官には厚い二重の基底膜からなる血管周囲腔が存在するが、大きい分子 (分子量10,000以上) は終板器官、脳弓下器官、最後野、正中隆起において血管周囲腔に集積した<sup>20, 23)</sup>。さらに、血管周囲腔に集積したトレーサーの血管周囲腔に存在する単球-マクロファージ系細胞への取り込みが認められた<sup>25)</sup>。

つまり、脳室周囲器官では血管透過性が高い代わりに、グリア瘢痕様構造や二重の基底膜からなる血管周囲腔により物質透過を制限し、神経細胞を保護していることが示唆された<sup>20)</sup> (図3)。正中隆起の血管構築と透過性については総説にまとめたのでご覧いただければ幸甚である<sup>27)</sup>。

## 5. 脳弓下器官におけるLPS感知機構とエンドトキシン耐性

さらに、脳室周囲器官の実際の血中物質の感知機構に迫った。脳室周囲器官の一つ脳弓下器官は、細菌の菌体成分であるLPSを感知し、いち早く炎症性サイトカインIL-1 $\beta$ を産生する。しかし、前項の結果から、みかけの分子量が300,000以上に

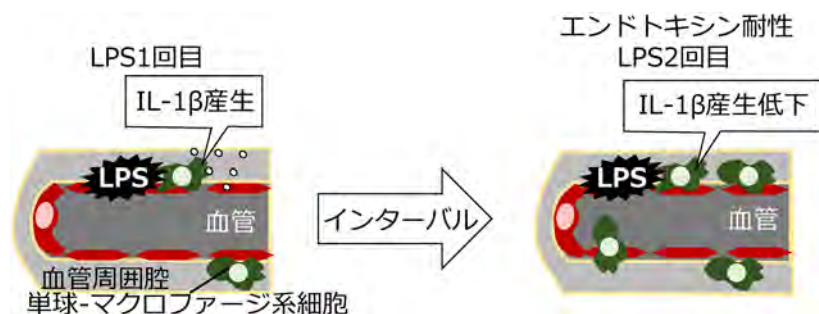


図4 脳弓下器官では単球-マクロファージ系細胞が血中 LPS を感知して IL-1 $\beta$  を産生するがエンドトキシン耐性時には IL-1 $\beta$  産生が低下する

もなるミセルを形成する LPS は、脳弓下器官の血管周囲に留まり、脳で炎症性サイトカインを産生するミクログリアには直接アクセスできないと考えられた。LPS を投与したマウスでは発熱や自発活動量・摂食量・飲水量の低下といった行動変化が認められるが、LPS 再投与時にこれらの反応が減衰するエンドトキシン耐性とよばれる現象が知られる。これはエンドトキシンの過剰反応から宿主を保護する重要なシステムであるが、そのメカニズムは不明であった。そこで著者らは、脳弓下器官において LPS の感知機構と IL-1 $\beta$  の産生細胞について調べた<sup>25)</sup>。末梢から投与した LPS は血液を介して脳弓下器官に到達したが、血管周囲腔に局限した。脳で炎症性サイトカインを産生するのは一般的にはミクログリアだが、LPS は直接神経組織のミクログリアにアクセスできないと考えられる。LPS の投与後脳弓下器官で IL-1 $\beta$  を産生したのは血管周囲腔の Iba1 陽性細胞であり、この細胞が末梢由来の単球-マクロファージ系細胞であることを骨髄移植実験により明らかにした。クロロン酸を用いて単球-マクロファージ系細胞を除去すると、LPS 投与後の脳弓下器官における IL-1 $\beta$  発現が減衰した。LPS を前投与したエンドトキシン耐性マウスでは、2 回目投与した LPS も脳弓下器官の血管周囲腔に到達しているにもかかわらず血管周囲の単球-マクロファージ系細胞による IL-1 $\beta$  発現が著しく減衰した。これらの結果は脳弓下器官では血管周囲腔の単球-マクロファージ系細胞が血中 LPS に反応して IL-1 $\beta$  を産生する細胞であり、単球-マクロファージ系細胞の血中 LPS に対する反

応性が低下することでエンドトキシン耐性が生じることを示唆する (図4)。

## 6. まとめ

一般的な成体の脳血管では、損傷や低酸素脳症等の病的な状態を除いて血管新生が起きないとされてきた。本研究は①正常成体脳の中でも脳室周囲器官では定常的に血管リモデリングが起きていることを初めて報告したものであり、血管新生が脳室周囲器官の血管構造と透過性の維持に必要であることを示した。②グリア瘢痕様構造と血管周囲腔による物質透過制限は動的血管の存在による神経組織の脆弱性を補うと考えられた。③血管周囲には末梢血液由来の単球-マクロファージ系細胞が存在し、末梢血液由来 LPS に応答して IL-1 $\beta$  を産生した。単球-マクロファージ系細胞が LPS 感知を担い、神経組織の神経細胞やミクログリアが LPS を直接受容するわけではないと考えられる。加えて単球-マクロファージ系細胞の応答性が下がることがマウスの個体レベルでのエンドトキシン耐性の原因である可能性を示した。

## 7. 将来への展望

著者は研究を通じて、人々の生活に身近でつらい症状とされる悪心嘔吐・不眠・食欲不振・過食／拒食・やる気が出ない等の緩和に貢献したい。多くの人がこれらの症状を経験しているにもかかわらず機序に不明な点が多い。機序解明の手段と

して、血液を介した脳と全身の情報交換機構を明らかにすることを研究のターゲットとし、新たな知見が少しでも役に立てば嬉しい。

## 謝 辞

この度は名誉ある日本神経化学会奨励賞を賜り、優秀賞・奨励賞選考委員会の先生方、学会関係者の先生方に厚く御礼申し上げます。また、本稿執筆の機会を与えてくださいましたことに感謝申し上げます。思い返せば、研究室に出入りしはじめて間もない2009年、初めて連れて行っていた学会が日本神経化学会でした。まだ右も左もわかりませんでしたが、活発に議論されている先生方を拝見し、いつか私もあの場に立ちたいと思いました。2015年には初めて口演を行い、たくさんのご質問、激励のお言葉とアドバイスを下さり、未熟なものを育てようとしてくださる学会のスタンスを知りました。この受賞は現時点では身に余るものですが、背伸びを許してくださる学会の先生方の胸を借り、今後の成長の糧にしたいです。

本稿でご紹介させていただいた研究遂行にあたり、多大なるご指導を賜りました京都工芸繊維大学の宮田清司教授、奈良県立医科大学医学部の和中明生教授、並びに研究室の皆様にご心より感謝申し上げます。骨髓移植実験を教えてくださいました杏林大学の石井さなえ先生にも感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) Ridley H. The anatomy of the brain. London: Sam Smith and Benjamin Walford, Printers to the Royal Society (1695).
- 2) Mott FW. The Late Professor Edwin Goldmann's investigations on the central nervous system by vital staining. *BMJ*, 2(2753), 871–873 (1913).
- 3) Ehrlich P. Sauerstoff-Bedürfniss des Organismus Eine farbenanalytische Studie. Berlin (1885).
- 4) Goldmann EE. Die äussere und Sekretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der "vitalen Färbung". *Beitr Klin Chirurz*, 64, 192–265 (1909).
- 5) Gross PM, Weindl A, Knigge KM. Peering through the windows of the brain. *J Cereb Blood Flow Metab*, 7(6), 663–672 (1987).
- 6) Nakano Y, Furube E, Morita S, Wanaka A, Nakashima T, Miyata S. Astrocytic TLR4 expression and LPS-induced nuclear translocation of STAT3 in the sensory circumventricular organs of adult mouse brain. *J Neuroimmunol*, 278, 144–158 (2015).
- 7) Mannari T, Morita S, Furube E, Tominaga M, Miyata S. Astrocytic TRPV1 ion channels detect blood-borne signals in the sensory circumventricular organs of adult mouse brains. *Glia*, 61(6), 957–971 (2013).
- 8) Siso S, Gonzalez L, Jeffrey M. Neuroinvasion in prion diseases: The roles of ascending neural infection and blood dissemination. *Interdiscip Perspect Infect Dis*, 2010, 747892 (2010).
- 9) Siso S, Jeffrey M, Gonzalez L. Sensory circumventricular organs in health and disease. *Acta Neuropathol*, 120(6), 689–705 (2010).
- 10) Morita S, Oohira A, Miyata S. Activity-dependent remodeling of chondroitin sulfate proteoglycans extracellular matrix in the hypothalamo-neurohypophysial system. *Neuroscience*, 166(4), 1068–1082 (2010).
- 11) Morita S, Furube E, Mannari T, Okuda H, Tatsumi K, Wanaka A, Miyata S. Vascular endothelial growth factor-dependent angiogenesis and dynamic vascular plasticity in the sensory circumventricular organs of adult mouse brain. *Cell Tissue Res*, 359(3), 865–884 (2015).
- 12) Furube E, Mannari T, Morita S, Nishikawa K, Yoshida A, Itoh M, Miyata S. VEGF-dependent and PDGF-dependent dynamic neurovascular reconstruction in the neurohypophysis of adult mice. *J Endocrinol*, 222(1), 161–179 (2014).
- 13) Morita S, Hourai A, Miyata S. Changes in pericytic expression of NG2 and PDGFRB and vascular permeability in the sensory circumventricular organs of adult mouse by osmotic stimulation. *Cell Biochem Funct*, 32(1), 51–61 (2014).
- 14) Morita S, Ukai S, Miyata S. VEGF-dependent continuous angiogenesis in the median eminence of adult mice.

- Eur J Neurosci, 37(4), 508–518 (2013).
- 15) Nishikawa K, Furube E, Morita S, Horii-Hayashi N, Nishi M, Miyata S. Structural reconstruction of the perivascular space in the adult mouse neurohypophysis during an osmotic stimulation. *J Neuroendocrinol*, 29(2), (2017).
  - 16) Morita-Takemura S, Nakahara K, Tatsumi K, Okuda H, Tanaka T, Isonishi A, Wanaka A. Changes in endothelial cell proliferation and vascular permeability after systemic lipopolysaccharide administration in the subfornical organ. *J Neuroimmunol*, 298, 132–137 (2016).
  - 17) Langlet F, Levin BE, Luquet S, Mazzone M, Messina A, Dunn-Meynell AA, Balland E, Lacombe A, Mazur D, Carmeliet P, Bouret SG, Prevot V, Dehouck B. Tancytic VEGF-A boosts blood-hypothalamus barrier plasticity and access of metabolic signals to the arcuate nucleus in response to fasting. *Cell Metab*, 17(4), 607–617 (2013).
  - 18) Miyata S, Morita S. A new method for visualization of endothelial cells and extravascular leakage in adult mouse brain using fluorescein isothiocyanate. *J Neurosci Methods*, 202(1), 9–16 (2011).
  - 19) Morita S, Miyata S. Different vascular permeability between the sensory and secretory circumventricular organs of adult mouse brain. *Cell Tissue Res*, 349(2), 589–603 (2012).
  - 20) Morita S, Furube E, Mannari T, Okuda H, Tatsumi K, Wanaka A, Miyata S. Heterogeneous vascular permeability and alternative diffusion barrier in sensory circumventricular organs of adult mouse brain. *Cell Tissue Res*, 363(2), 497–511 (2016).
  - 21) Willis CL, Garwood CJ, Ray DE. A size selective vascular barrier in the rat area postrema formed by perivascular macrophages and the extracellular matrix. *Neuroscience*, 150(2), 498–509 (2007).
  - 22) Faraci FM, Choi J, Baumbach GL, Mayhan WG, Heistad DD. Microcirculation of the area postrema. Permeability and vascular responses. *Circ Res*, 65(2), 417–425 (1989).
  - 23) Morita S, Miyata S. Accessibility of low-molecular-mass molecules to the median eminence and arcuate hypothalamic nucleus of adult mouse. *Cell Biochem Funct*, 31(8), 668–677 (2013).
  - 24) Schaeffer M, Langlet F, Lafont C, Molino F, Hodson DJ, Roux T, Lamarque L, Verdié P, Bourrier E, Dehouck B, Banères JL, Martinez J, Méry PF, Marie J, Trinquet E, Fehrentz JA, Prevot V, Mollard P. Rapid sensing of circulating ghrelin by hypothalamic appetite-modifying neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 110(4), 1512–1517 (2013).
  - 25) Morita-Takemura S, Nakahara K, Hasegawa-Ishii S, Isonishi A, Tatsumi K, Okuda H, Tanaka T, Kitabatake M, Ito T, Wanaka A. Responses of perivascular macrophages to circulating lipopolysaccharides in the subfornical organ with special reference to endotoxin tolerance. *J Neuroinflammation*, 16(1), 39 (2019).
  - 26) Langlet F, Mullier A, Bouret SG, Prevot V, Dehouck B. Tancyte-like cells form a blood-cerebrospinal fluid barrier in the circumventricular organs of the mouse brain. *J Comp Neurol*, 521(15), 3389–3405 (2013).
  - 27) Morita-Takemura S, Wanaka A. Blood-to-brain communication in the hypothalamus for energy intake regulation. *Neurochem Int*, 128, 135–142 (2019).

【奨励賞】

氏名：竹村 晶子 (所属：奈良県立医科大学)  
テーマ：「脳の意」脳室周囲器官の動的な血管構築から読み解く脳と全身の情報交換機構



オンラインによる授賞式



日本神経化学会奨励賞受賞者研究紹介

## 背側線条体におけるアストロサイト-ニューロン関連の機能解析

長井 淳

カリフォルニア大学ロサンゼルス校医学部生理学科

### はじめに

生物が外界の情報を受容・処理し、次の行動に反映するしくみの理解は、脳科学の中心的な課題である。大脳皮質による認知的な随意運動と脳幹による生得的な運動は、大脳基底核により協調的に制御され、適切な運動機能の発現に寄与する。大脳基底核の主要な構成要素である線条体は、運動調節・認知・強化学習に関わる。またパーキンソン病・ハンチントン病・薬物依存などにおいて機能変調を示すことが知られている<sup>1-3)</sup>。このように個体行動や疾患に関与する線条体の機能は、ニューロン・グリア細胞・血管など多様な細胞の中、あるいは間で起こるダイナミックなシグナル伝達が統合されて発揮されると考えられる。しかし、細胞間相互作用のメカニズムおよび意義については不明な点が多い。

アストロサイトは中枢神経系にタイル状にひしめくグリアの一種である。哺乳類の脳細胞の約2~4割を占め、ニューロンと密なコミュニケーションをとっている<sup>4)</sup>。その機能に関して、大脳皮質や海馬での研究が数多く行われてきたが、近年の研究から背側線条体アストロサイトについての知見が集まっている。まず、アストロサイト微細突起はニューロンおよびシナプスと緊密に接している<sup>5,6)</sup>。また、アストロサイト特異的RNAシーケンス (RNA-seq) により得られた遺伝子発現データからは、代謝補助、イオン・伝達物質のバッファリングといった、脳回路機能を支えるホメオスタティックなアストロサイト機能が示

唆されている<sup>5)</sup>。さらに、アストロサイトでは電気的活動シグナルの伝搬が観察されないが、ダイナミックな細胞質  $\text{Ca}^{2+}$  イオンの増減が見られる ( $\text{Ca}^{2+}$  シグナル) ことが分かってきた<sup>7)</sup>。興味深いことに、アストロサイトのホメオスタティックな機能分子および  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルは、ハンチントン病モデルマウスで減少していることが明らかになっている<sup>7,8)</sup>。

しかし、背側線条体アストロサイトの機能ダイナミクスについては、その多くが不明であった。特に、(1)アストロサイトがいつ・どのようにニューロン活動に呼応するのか、(2)その結果、どのような機能を発揮し、神経回路・個体行動に影響するのか、という根本的な生理学的メカニズム解析がなされていなかった。筆者は、分子・回路・動物行動レベルの多階層解析を通して、背側線条体におけるアストロサイト-ニューロンの相互作用のしくみと意義の解明を目的として研究を行った<sup>9,10)</sup>。本稿では、まず(1)ニューロンからアストロサイトへのシグナル伝達機構、次に(2)アストロサイトの  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルを「不活性化」「活性化」した際の行動・回路への影響について概説する。

### 1. ニューロンからアストロサイトへシグナルを伝達する機構

これまで、ニューロン活動により放出される伝達物質 (グルタミン酸、ATP、カンナビノイドなど) や修飾物質 (ノルアドレナリン、アセチルコ



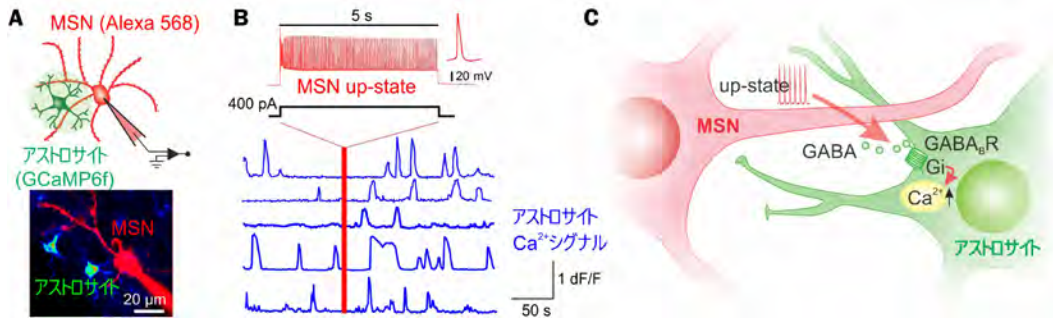


図1 背側線条体における中型有棘ニューロン (MSN) からアストロサイトへのシグナル伝達

A, 赤色素ダイアライシスによって可視化された MSN と  $\text{Ca}^{2+}$  指示薬 GCaMP6f を発現したアストロサイト。B, up-state 様の興奮性を模倣した MSN 脱分極の後、アストロサイト  $\text{Ca}^{2+}$  シグナル (青) の頻度が増加した。C, MSN の脱分極依存的な GABA 放出は、アストロサイトが発現する  $\text{GABA}_B$  受容体を介して Gi 経路を活性化し、 $\text{Ca}^{2+}$  シグナルを引き起こす。

リンなど) がアストロサイト  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルを上昇させることが報告されてきた<sup>11)</sup>。しかし、成体マウス背側線条体での機構は不明であった。そのため、まず成体マウス脳スライスをを用いて、ニューロンの興奮性操作とアストロサイト  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルイメージングを同時に行った (図1A)。ホールセルパッチクランプにより中型有棘ニューロン (MSN) を up-state 様 (静止膜電位より +20–30 mV) 興奮<sup>12)</sup> を引き起こしたところ、近傍 (細胞体か樹状突起から 50  $\mu\text{m}$  以内) に存在するアストロサイトが  $\text{Ca}^{2+}$  シグナル上昇を示した (図1B)。驚くべきことに、TTX で活動電位を阻害してもこの  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルは上昇した。ニューロンの電位変化のみでアストロサイト  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルを引き起こすメカニズムとして、樹状突起に高発現している L-type 電位依存性  $\text{Ca}^{2+}$  からニューロンへ  $\text{Ca}^{2+}$  が流入<sup>13)</sup> し、小胞放出を介して伝達物質がアストロサイトに作用していることを薬理学的実験により見出した。

次に、MSN は GABA 作動性ニューロンであることから、アストロサイト  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルを上昇させる伝達物質は GABA ではないかと仮説を立てた。生体内から単離したアストロサイトの mRNA およびタンパク質の解析から、 $\text{GABA}_B$  受容体が高発現していることが見出された。これを受けて、

GABA および  $\text{GABA}_B$  受容体アゴニストを急性スライスのアストロサイトに投与したところ、 $\text{Ca}^{2+}$  シグナルを引き起こされた。また、MSN 興奮性依存的なアストロサイト  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルは  $\text{GABA}_B$  受容体ノックダウンにより阻害された。さらに、光遺伝学的に *in vivo* ニューロンを興奮させた場合においても、 $\text{GABA}_B$  受容体を介したアストロサイト Gi/ $\text{Ca}^{2+}$  シグナルの上昇が観察された。これらのことから、MSN の up-state 様活動依存的に放出される GABA が、アストロサイトが高発現する Gi 共役型  $\text{GABA}_B$  受容体を活性化させ、 $\text{Ca}^{2+}$  シグナルを上昇させることが示された<sup>9)</sup> (図1C)。

## 2. アストロサイト活性化がマウス行動、シナプス伝達に与える影響とその機構

では上記のアストロサイト  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルはどのような機能的意義をもつのであろうか？ この問いに答えるための実験的アプローチを考案する際に、以下のような留意点が存在した。まず、 $\text{GABA}_B$  受容体はアストロサイトで高発現しているとはいえニューロンや脳以外の臓器にも発現があるため、例えば  $\text{GABA}_B$  受容体アゴニストをマウスに投与して観察される表現型は、アストロサイト  $\text{GABA}_B$  受容体刺激のみを反映した結果である

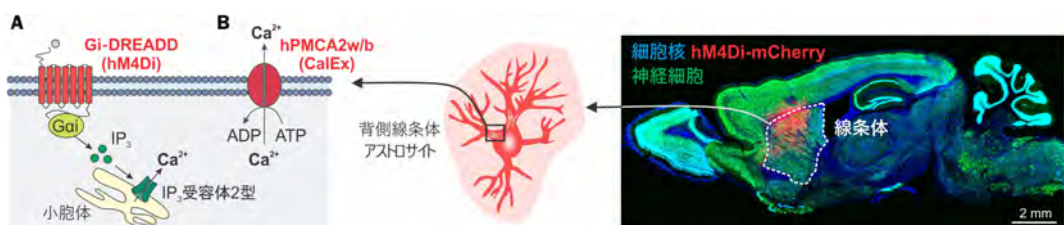


図2 アストロサイト選択的な背側線条体への AAV 導入 (右図、赤) により、アストロサイト  $\text{Ca}^{2+}$  シグナル活性化ツール (A) あるいは不活性化ツール (B) を発現させる系

とみなすことは難しい。また、Cre ライン<sup>14)</sup> を用いて  $\text{GABA}_B$  受容体をアストロサイト特異的に欠損させることも可能だが、欠損は背側線条体以外の多領域に及ぶため、例えば欠損マウスで行動変化が見られた場合に、背側線条体依存的である部分を切り分けることが困難である。脳領域特異的なアストロサイトマーカー／プロモーターの発見は今後の重要な課題である<sup>15)</sup>。

以上のことから、アストロサイト特異性・脳領域選択性を兼ね備えた *GfaABC1D* 指向性アデノ随伴ウイルス (AAV) を用いたアプローチを採用した<sup>9)</sup> (図2)。アストロサイト特異的かつ背側線条体選択的に、人工の Gi 共役型 GPCR である Gi-DREADD hM4Di<sup>16)</sup> を発現させ、これを刺激する合成リガンドの投与により、時空間的に制御した形で1で示したシグナルを模倣する系を確立した (図2A)。

背側線条体アストロサイトに Gi-DREADD 刺激を与えたマウス (以下 hM4Di マウス) では、合成リガンド投与2時間後にアストロサイト  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルが上昇することが示された。また、hM4Di マウスはオープンフィールド試験において、落ち着きなく動き続ける様子 (多動) が観察された。線条体が担う機能の一つである運動調節を調べるために、Rotarod 試験を行ったところ、運動記憶には問題が見られなかったいっぽう、hM4Di マウスは落ち着きのない行動のため rotarod 上から落下することが散見された。これを受け、注意欠陥を調べる目的で、視覚的な刺激 (光、新奇物体) に依存する反応性を検証したところ、hM4Di マウスは顕著に鈍い反応性を示した。計10種の行動試験の結果を統合して、この行動表現型は注意欠陥・多動性

障害 (ADHD: Attention deficit/Hyperactivity disorder) を想起させる表現型であると結論づけた。

さらに、アストロサイト Gi-GPCR 刺激が ADHD 様行動を引き起こすメカニズムを解明した。アストロサイト特異的 RNA-seq、脳スライス電気生理学、覚醒マウスにおけるニューロン活動記録を組み合わせた結果、ADHD 様行動を示しているマウスでは、アストロサイトがシナプス産生因子 TSP-1 を放出し、線条体における皮質-線条体経路の興奮性シナプス過剰産生を引き起こしていることが見出された。TSP-1 は神経系発生期に高発現し、回路形成に寄与する分子であり、成体マウスでは発現が非常に低いことが知られていた<sup>17)</sup>。しかし、アストロサイト Gi シグナルの活性化は TSP-1 を“再活性化”し、皮質-線条体経路の興奮性シナプス伝達を増強し、神経回路活動を亢進させることが明らかになった。TSP-1 のニューロン受容体  $\alpha 2\delta$ -1 拮抗薬であるガバペンチン (ガバペン<sup>®</sup>) をマウスに投与したところ、異常なシナプス産生、回路活動亢進および行動が全て正常化された。以上の結果により、アストロサイト Gi シグナルの活性化は発生期シナプス産生因子 TSP-1 を再活性化し、神経回路・個体行動に変化をもたらすことが見出された<sup>9)</sup> (図3A)。

### 3. アストロサイト不活性化がマウス行動、シナプス伝達に与える影響とその機構

以上の実験では、アストロサイト活性化による影響を検証したが、アストロサイト  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルを減少させるアプローチでもその意義に迫った。アストロサイト  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルの減少が確認されて

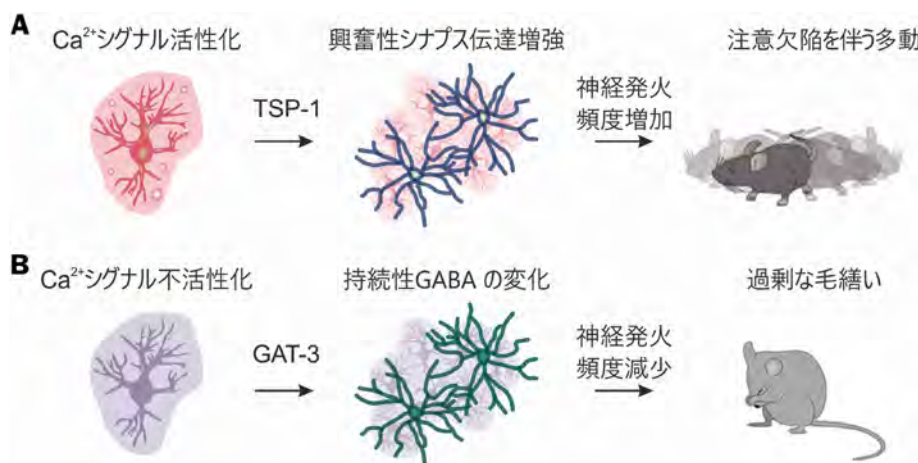


図3 背側線条体におけるアストロサイト  $\text{Ca}^{2+}$ シグナル活性化(A)および不活性化(B)による神経回路および動物行動への影響

いるマウスとして  $\text{IP}_3$  受容体2型欠損マウスが知られているが、このマウスの表現型については長らく議論がある<sup>18, 19)</sup> ことに加え、背側線条体特異的な欠損ではない。脳領域選択性を担保するために、AAVにより細胞膜上で機能する  $\text{Ca}^{2+}$ ポンプ(hPMCA2w/b)を過剰発現させ、 $\text{Ca}^{2+}$ シグナルを低減させる新規の手法をCalEx(Calcium extruder)と名付けた(図2B)。AAVによる背側線条体アストロサイト特異的CalEx発現は、アストロサイト自発的 $\text{Ca}^{2+}$ シグナルおよびGPCR依存的 $\text{Ca}^{2+}$ シグナルを70–80%低減させることに成功した。

AAV注入の3週間後にCalExマウスの行動を複数の試験により解析したところ、過剰な毛繕い行動を示すことが見出された。単位時間当たりの毛繕い回数に変化はなく、毛繕いの時間が顕著に長くなっていた。高架式十字迷路試験の結果からは不安様行動が観察されなかったため、自らの意思に反して繰り返しの行動をしてしまう強迫性障害(OCD: Obsessive-compulsive disorder)を想起させる行動変化であると結論付けた。

この行動変化を引き起こすメカニズムを解明するために、脳スライス電気生理学を用いて、CalExマウスにおけるMSNのシナプス伝達記録を行った。その結果、興奮性伝達には影響がなく、持続性抑制が低減されていることが見出された。このシナプス表現型はアストロサイトGABAトラン

スポーターGAT-3の阻害剤により消失した。興味深いことに、CalExによるOCD様行動、またアストロサイト $\text{Ca}^{2+}$ シグナル低減を伴うハンチントン病モデルマウスにおけるOCD様行動もGAT-3阻害剤によって有意に抑制されることが分かった。CalExマウスのアストロサイトRNA-seq解析から、背側線条体アストロサイトの自発的 $\text{Ca}^{2+}$ シグナルは、神経伝達物質バッファリングを含むホメオスタティックな機能を維持するための遺伝子発現を調節しており、その変調は精神障害様の行動変化を引き起こす可能性が見出された(図3B)。

## おわりに

上記の一連の研究を通して、成体マウスの背側線条体におけるアストロサイトの活性化と不活性化がどちらも精神疾患様の行動異常を引き起こすことが明らかになった。さらに、薬理学的に標的可能な細胞間相互作用メカニズムを見出すことができた。特に、上述のガバペンチンはすでに抗てんかん薬として使用されているため、今回の発見はドラッグリポジショニングによる新規治療戦略に貢献できる可能性がある。今後は、操作時間の分解能やシグナル経路特異性が改良されたツールなどの開発を試み、それらを用いて異なる脳領域においてアストロサイトに摂動を与えることで、

アストロサイトの行動神経学的役割と意義が紐解かれていくことが期待される。グリア生理学の発展に伴い、将来的にニューロンに着目するだけでは見えてこなかった脳回路機能のしくみや疾患治療・診断・予防法の理解に寄与することが展望される。

## 謝 辞

本稿で紹介いたしました研究成果は、カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (UCLA) 医学部生理学科で得られました。多大なるご指導を賜りました Baljit Khakh 教授と研究室でのコラボレーション、ディスカッションをしていただいた Khakh 研究室メンバーに厚く御礼申し上げます。また、共同研究先の Michael Fanselow 教授、Sotiris Masmanidis 准教授、Giovanni Coppola 教授 (全て UCLA 所属) に、それぞれ動物行動学、In vivo 電気生理学、RNA-seq 解析を学ばせていただいたことに心より感謝申し上げます。最後に、本稿執筆の機会を与えて下さいました日本神経化学会選考委員の先生方関係者の方々、並びに関係者の先生方に深く感謝申し上げます。

## 文 献

- Graybiel AM, Grafton ST. The striatum: Where skills and habits meet. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 7(8), a021691 (2015). doi: 10.1101/cshperspect.a021691
- Kreitzer AC, Malenka RC. Striatal plasticity and basal ganglia circuit function. *Neuron*, 60(4), 543–554 (2008). doi: 10.1016/j.neuron.2008.11.005
- Zhai S, Tanimura A, Graves SM, Shen W, Surmeier DJ. Striatal synapses, circuits, and Parkinson's disease. *Curr Opin Neurobiol*, 48, 9–16 (2018). doi: 10.1016/j.conb.2017.08.004
- Ventura R, Harris KM. Three-dimensional relationships between hippocampal synapses and astrocytes. *J Neurosci*, 19(16), 6897–6906 (1999).
- Chai H, Diaz-Castro B, Shigetomi E, Monte E, Oceau JC, Yu X, Cohn W, Rajendran PS, Vondriska TM, Whitelegge JP, Coppola G, Khakh BS. Neural circuit-specialized astrocytes: Transcriptomic, proteomic, morphological, and functional evidence. *Neuron*, 95(3), 531–549 (2017). doi: 10.1016/j.neuron.2017.06.029
- Oceau JC, Chai H, Jiang R, Bonanno SL, Martin KC, Khakh BS. An optical neuron-astrocyte proximity assay at synaptic distance scales. *Neuron*, 98(1), 49–66.e9 (2018). doi: 10.1016/j.neuron.2018.03.003
- Jiang R, Diaz-Castro B, Looger LL, Khakh BS. Dysfunctional calcium and glutamate signaling in striatal astrocytes from huntington's disease model mice. *J Neurosci*, 36(12), 3453–3470 (2016). doi: 10.1523/JNEUROSCI.3693-15.2016
- Diaz-Castro B, Gangwani MR, Yu X, Coppola G, Khakh BS. Astrocyte molecular signatures in Huntington's disease. *Sci Transl Med*, 11(514), eaaw8546 (2019). doi: 10.1126/scitranslmed.aaw8546
- Nagai J, Rajbhandari AK, Gangwani MR, Hachisuka A, Coppola G, Masmanidis SC, Fanselow MS, Khakh BS. Hyperactivity with disrupted attention by activation of an astrocyte synaptogenic cue. *Cell*, 177(5), 1280–1292.e20 (2019). doi: 10.1016/j.cell.2019.03.019
- Yu X, Taylor AMW, Nagai J, Golshani P, Evans CJ, Coppola G, Khakh BS. Reducing astrocyte calcium signaling in vivo alters striatal microcircuits and causes repetitive behavior. *Neuron*, 99(6), 1170–1187.e9 (2018). doi: 10.1016/j.neuron.2018.08.015
- Guerra-Gomes S, Sousa N, Pinto L, Oliveira JF. Functional roles of astrocyte calcium elevations: From synapses to behavior. *Front Cell Neurosci*, 11, 427 (2017). doi: 10.3389/fncel.2017.00427
- Wilson CJ, Kawaguchi Y. The origins of two-state spontaneous membrane potential fluctuations of neostriatal spiny neurons. *J Neurosci*, 16(7), 2397–2410 (1996).
- Carter AG, Sabatini BL. State-dependent calcium signaling in dendritic spines of striatal medium spiny neurons. *Neuron*, 44(3), 483–493 (2004). doi: 10.1016/j.neuron.2004.10.013
- Srinivasan R, Lu TY, Chai H, Xu J, Huang BS, Golshani P, Coppola G, Khakh BS. New transgenic mouse lines for selectively targeting astrocytes and studying



- calcium signals in astrocyte processes in situ and in vivo. *Neuron*, 92(6), 1181–1195 (2016). doi: 10.1016/j.neuron.2016.11.030
- 15) Yu X, Nagai J, Khakh BS. Improved tools to study astrocytes. *Nat Rev Neurosci*, 21(3), 121–138 (2020). doi: 10.1038/s41583-020-0264-8
- 16) Roth BL. DREADDs for neuroscientists. *Neuron*, 89(4), 683–694 (2016). doi: 10.1016/j.neuron.2016.01.040
- 17) Allen NJ, Eroglu C. Cell biology of astrocyte-synapse interactions. *Neuron*, 96(3), 697–708 (2017). doi: 10.1016/j.neuron.2017.09.056
- 18) Fiacco TA, McCarthy KD. Multiple lines of evidence indicate that gliotransmission does not occur under physiological conditions. *J Neurosci*, 38(1), 3–13 (2018). doi: 10.1523/JNEUROSCI.0016-17.2017
- 19) Savtchouk I, Volterra A. Gliotransmission: Beyond black-and-white. *J Neurosci*, 38(1), 14–25 (2018). doi: 10.1523/JNEUROSCI.0017-17.2017



オンラインによる授賞式



## 第13回神経化学の若手研究者育成セミナー開催のご報告

第13回神経化学の若手研究者育成セミナー

世話人代表 石橋 智子、世話人副代表 大谷 嘉典

13回目の本年はCOVID-19感染拡大の影響により、本大会と同様に初めてのオンライン版若手研究者育成セミナー（以下若手育成セミナー）が開催されましたことをご報告いたします。受講生38名に講師10名とチューター5名が加わり本大会前日の9月9日14時よりZoomを用いたオンライン講義を実施しました。70分の全体講義を行った後、前半は5つのグループ後半は4つのグループに分かれてそれぞれ90分のグループ講義を行いました。両講義ともに質疑応答の時間を設け、可能な限り双方向性の講義を目指して頂きました。若手育成セミナーの特徴である受講生と講師陣との密な交流や同世代の受講生同士の交流が困難なオンラインでのセミナー開催に、どこまで意義があるのか大いに疑問がありました。しかしながら結果的には若手の皆様に少しでも研究の面白さを伝えたいという講師陣の熱い思いは伝わったように思います。今回のオンラインセミナーの経験は直に触れ合う交流を大切にしてきた若手育成セミナーの良さを再認識する機会となり、また今後様々な理由で現地開催が困難な状況下でも中止にすることなく、別の形を模索できる可能性を示せたのではないかと思います。

直前の開催形式の変更にも関わらず、事前の自己紹介・接続確認を兼ねたりハースルにご参加くださいました受講生並びに講師の先生方、セミナー進行を全てお引き受け頂きました5名のチューターの皆様本当にありがとうございました。最後に、開催方針の定まらない中度々ご相談させて頂きました委員会の皆様、大会長はじめ大会事務局の皆様に感謝申し上げます。

## 第63回日本神経化学学会大会 若手道場優秀発表賞受賞の声

九州大学大学院医学研究院整形外科  
大野瑛明

この度は素晴らしい賞を頂戴し大変光栄に存じます。九州大学大学院薬学研究院薬理学分野 津田誠教授、高露先生並びに研究室の皆様に感謝申し上げます。私は日々の臨床で出会う機会の多い『脊柱管狭窄症』に伴う慢性痛発症における脊髄後角アストロサイトの役割を発表させて頂きました。発表の場で頂戴した多くのご助言を元に、今後も研究に謹んでいきますので、今後ご指導ご鞭撻の程、宜しく願い致します。

富山大学 和漢医薬学総合研究所 神経機能学領域  
須山真聡

今回はこのような素晴らしい賞をいただき、大変光栄に思っています。私は現在、生薬成分による慢性期脊髄損傷での運動機能改善とそのメカニズム解明に対する研究を行っています。今回の、日本神経化学学会で学んだ様々な観点からの考えを、これからの研究に生かしていきたいです。また、より多くの方が生薬の可能性を知ってもらえるように今後も精力的に研究に励んでいきたいと思っています。

富山大学和漢医薬学総合研究所 神経機能学領域  
長瀬綸沙

この度、若手道場におきまして、優秀発表賞を拝受いたしました。このような素晴らしい賞をいただき、大変光栄です。また、大会がWeb開催となり、イレギュラーな状況下で柔軟に対応していただきました大会関係者の皆様に深く御礼申し上げます。現在、富山大学和漢医薬学総合研究所 神経機能学領域にて、認知症発症を加速させる骨格筋分泌性因子の研究を行っています。将来は、認知症を発症させない戦略の確立を目指し、より一層研究に精進していきたいと思います。日本神経化学学会の皆様、今後とも宜しく願いいたします。

横浜市立大学生命医科学研究科 生体機能医科学研究室  
西田遼平

この度は大変栄えある賞を頂きましてありがとうございます。私自身、2017年の仙台大会に参加して以来、若手道場の場で発表することを目標として日々研究して参りました。この度はその舞台で発表をさせていただき大変恐縮ながら賞を拝受致しましたことを心から感謝申し上げます。今後とも精進してまいりますのでご指導ご鞭撻の程、宜しく願い致します。

この度は、コロナ禍にも関わらずこのような発表の場をご用意頂き、さらに優秀発表賞を拝受できたことを大変うれしく思います。たくさんの質疑応答コメントを通して、より深く自身の研究について考える良い機会となりました。昨年のNEURO2019にて若手道場の発表を初めて聞いた際、若手研究者と先生との熱い議論がとても印象的だったのを覚えています。その時から、来年は若手道場で発表するぞ！と決意し、若手道場で通用するレベルの成果や知識、発表能力を身につけようと日々研究に邁進して参りました。今後は、微小管非結合型タウに着目したアルツハイマー病発症機構の解明を目指します。これからも、ご指導ご鞭撻のほどよろしくお願いいたします。

富山大学和漢医薬学総合研究所神経機能学領域助教  
楊 熙蒙

この度は若手道場優秀発表賞をいただき、大会関係者の皆様に深く感謝申し上げます。今年は異例のオンライン開催になりましたが、若手道場では例年以上に数多くのご質問とご助言を頂き、これからの研究生活にとって貴重な道標となりました。私の夢は、“認知症を根本的に治すこと”です。まだスタートラインに立ったばかりですが、真に社会に貢献する研究を遂行できるよう、これからも日々精進して参りたいと思っております。今後とも、何卒よろしくお願いいたします。

## 私と神経化学

### 広い視野で悔いのない研究生生活を



遠山 正彌 <sup>\*1, \*2</sup>

<sup>\*1</sup> 大阪府立病院機構理事長

<sup>\*2</sup> 大阪大学名誉教授

#### 組織化学との出会い

私が医学部を目指したのは医師になりたいということではなく、脳の研究をしてみたいというのが動機である。入学した当時は紛争真っただ中。時間は十分にある。部活の卓球、今話題の麻雀、学生運動三昧、それに加えて研究を覗いてみたくなる。当時の阪大には業室研究員という制度があり、学生は希望する研究室で研究の真似事ができるようになっていた。そこでどの研究室を選ぼうかと悩んだのである。阪大には高次神経研究施設というのがあり3部門からなっていた。神経薬理生化学は佐野勇先生、神経生理は岩間吉也先生、そして解剖は清水信夫先生である。脳は100ミクロン異なれば違う細胞集団。脳をすりつぶして研究するのはどうか、電気生理は局所すぎるし、などと生意気に解析。清水先生のところでは脳内アミンを切片上で可視化。組織化学の先立ちである。「これや!」と先生の門をたたき、国家試験の直前まで入り浸り。おかげで卒業試験の面接では「君は基礎へ行くようやな」と別待遇で。

1972年医学部を卒業後、すぐに助手にしてもらい、脳内アミンの研究に。そしてフランスに招聘。ただその間、アミンニューロンは脳のごく少数の細胞集団で、脳の主たる機能はアミン以外の伝達物質で制御されていることが次第に確立し、それではその伝達物質は何か?という競争が始まる。1970年代のことである。

#### 免疫組織化学、in situ hybridization へ

そこに浮上してきたのが神経ペプチド。フランスから帰国後助手の身でありながら、教授空席のラボを任せられ、何を研究の主体にするか迷っていた折にちょうど出会ったのが塩坂貞夫先生(奈良先端名誉教授、大阪精神医療センター)である。そんなつづれかけのラボではあったが、意欲だけは意気軒高。当時はやりのHRPを用いた線維連絡に走るか、Golgi法などの形態学の本道を歩くか、神経ペプチドを扱うか、など方向性についてアルコールも入りながらの議論。結局、未開拓の神経ペプチドをメインにしよう。そうすると、未知のペプチドを見つけるか、当時開発され始めた免疫組織化学で神経ペプチドの脳内網羅解析から機能を導くかである。前者への思いは強かったが、我々の実力からして後者の選択となる。そうすると抗体の取得、手技の向上がキーである。市販の抗体はイムノアッセイ用で、形態学には向かない。そうすると抗体を何処からか、入手せねばとなる。そんな折、ある抗体をもらって共同研究をしていたラボから、この研究論文は自分のところをトップにしたいという申し出が。アイデアと労力はこちら、当然激怒である。この共同研究はなしということに。その時感じたのは、やはり「エエ抗体を自分のとこで作らねばあかん」ということ。この事件がきっかけとなり、我々は自前の抗体をそろえることとなる。ただそれに必要な抗原

は高価。バイトなどの上納金で賄う。今なら、なんと言われるだろうか。それぞれが自分のやりたいペプチドの解析が始まる。仙波恵美子先生（和歌山医大名誉教授）、稲垣忍先生（阪大名誉教授）、島田昌一先生、木山博資先生、吉田成孝先生、和中明生先生、田中潤也先生などの面々の昼夜を分かたぬ努力（たこ部屋）が身を結び、スウェーデングループと肩を並べる評価を得た。しかし、時代は蛋白から遺伝子へと流れていた。そこで塩坂先生、木山先生の遺伝子可視化の努力が始まる。幸い1985年、阪神が優勝した年、私が別の講座（解剖学第二講座）を主宰することとなる。彼らが新たに参加した野口光一先生や佐藤康二先生、佐藤真先生らの努力で高感度の *in situ hybridization* 法が。これで蛋白から遺伝子までの組織的解析が可能に。教室も大盛況となる。しかし依然として残るわだかまりが、自分たちのオリジナルな分子を持ちたい、という気持ちである。我々の役割が、いわゆる「染め屋」としての役割ならば、あまりにも悲しい。

## 大阪大学医学部最初の寄付講座が神経化学への道を切り開く

神経化学へ舵を切るきっかけとなったのは、田辺製薬千畑一郎社長（当時）との出会いである。「田辺の中核研究の主体は先生に任せます」というお言葉をいただき（ただし、代替わりになってこの言葉は反故に）、医学部に初の寄付講座を作ることとなった。1996年のこと。製薬会社の研究の基本は分子を扱う。まさに願ったりかなったりである。設置をめぐる教授会での論議では企業の手先の様な発言もあり、多くの叱責を受けたが、時がたち、今は昔、今や寄付講座はごく普通の産学共同形態となった。ただ寄付講座の精神は大きく変貌している。今の寄付講座は臨床系統が主体で

あり、ややもすれば、他学で十分活躍できる人材を教授が自分の勢力内に囲い込むために用いられるふしもあるが、それは本末転倒である。寄付講座は大学が持たないもの、企業が持たないものを融合させて、幅広い視野と手法を持つ人材を育成することにある。医学部初の寄付講座は我々に大きな財産を残してくれた。我々が持たない分子生物学的手法を我々に植え付けたのである。かくして我々のグループでは「自分の持つ手法から研究テーマを選ぶのではなく、研究内容から手法を選ぶ」という我々の信条が確立した。それと共にこの寄付講座には臨床からの参加者も多く、人材育成の宝庫となった。今泉和則先生、片山泰一先生（いずれも田辺製薬から基礎研究へ）、堀修先生、山下俊英先生、鶴川真也先生、五味文先生、宮田信吾先生、森泰丈先生、秦龍二先生、金銅英二先生、工藤喬先生、板東良雄先生など神経化学会で活躍の先生方を多数輩出した。我々が形態学と神経化学を手にしたことから、我々の研究は自分たちの分子を軸に、小胞体ストレス、痛みの分子機序、神経再生の分子機序、統合失調症、うつ病、自閉症の分子機序と助教授が旅立つとともに研究分野が広がっていった。その意味で病気と機能を軸とした解析には神経化学が不可欠ともいえる。

## 最後に

研究の現場から退いて10年近くなる。神経化学、あるいは神経科学の研究にいそむ研究者を見ていると「脳科学者の脳知らず」という感を持つときがある。ほんの局所のことですべてを語るのは危険である。神経解剖の基本的知識の上で、機能、作用を論議してほしい。あなた方の努力が歴史から見て砂上の楼閣とならぬように。

（2020年6月原稿受理）



## 私と神経化学

### 研究はつくづく楽しい



井上 和秀<sup>\*1,\*2</sup>

<sup>\*1</sup> 九州大学 理事・副学長

<sup>\*2</sup> 日本神経化学会名誉会員

私がはじめて研究の世界に触れたのは九州大学薬学部4年次に(故)植木昭和先生の薬理学教室に配属されたときでした。「薬がどのようにして効くのかを研究するのが薬理学である。薬の化学的特性から効果まで、そして生体のことをよく知っていないとだめばい。」と教えられた(ような)気がします。生体のことを知るとは、生命現象の仕組みを読み解くことであり、生命が情報伝達物質という化学物質を使い、生体の様々な作用点(細胞表面の受容体、細胞内の酵素、等)に働きかけ、生体を恒常的に動かしていること、その恒常性が何かの理由で破綻すると病気になり、薬は生体が本来持っているシステムを利用して、その恒常性を回復し、病気を治すのである、などと教わったはずです。

さて、植木先生の講座では行動薬理を標榜されていて、私のテーマは抗うつ薬の作用機序を明らかにするというものでした。薬理学を研究の土台にした私は、化学物質が生体を構成し、その生体を動かすために生体内情報伝達物質として働くことを当たり前として感じていて、心の動きや脳の動きも化学物質の痕跡として表現できるかもしれないと思いました。当時(半世紀前)、うつ病はアミン仮説により説明されていて、抗うつ薬はシナプスの神経細胞終末から放出された神経伝達物質カテコールアミンやセロトニンのリアップティ

クを阻害しシナプス間隙の濃度を高めて、それらの効果を増強するために抗うつ効果を発揮するとされていました。それでも分からないことが多くて、そのメカニズムを動物実験で調べようというものです。3年間やってみて、結局、「そう思う」という結論しか出せず、もっと真実に迫る実験手法が必要だと感じました。

その後、ずっと時が移り、1980年代初期に培養神経細胞を使う実験系が注目され、私は当時の金沢大学医学部の東田陽博助教授を訪ね、NIH ニーレンバーグ先生ラボ直伝の培養技術を教わりました。また、当時の東京都神経科学研究所の黒田洋一郎先生のラボで更に研鑽を積み、勤め先の国立衛生試験所(現・国立医薬品食品衛生研究所、当時は世田谷区のサザエさん通り近くにありました。)に培養装置を導入することができました。電気生理学的実験装置、細胞染色技術、細胞内カルシウム測定装置などを少しずつ加えていき、いつのまにか、優れた若者が集まる研究チームを持つようになりました。その中には、いつもブツブツ文句の上野伸也博士(現・弘前大学医学部教授)、九州の田舎から犬を連れて出てきて私を本当に困らせた小泉修一博士(現・山梨大学医学部薬理学教室教授)、誘ってもいないのにチームに入らないよと言いに来られた津田誠博士(現・九州大学薬学研究院教授)、いつも元気な今泉美佳博士

(現・杏林大学医学部教授)、そのほか篠崎陽一君(現・山梨大学医学部薬理学教室講師)、斉藤英俊君(現・九州大学薬学研究院准教授)、重本ゆかりさん、学生の溝腰朗人君、藤下加代子さん、国房恵巳子さん達がいました。

その頃、私たちは日本神経化学会に出入りするようになりました。当時の学会は、キメラやIP3で飛ぶ鳥を落とす勢いの御子柴先生や、脳移植やミクログリアできらめいていた高坂先生や、ムサシの岡野先生など慶応大学関係者が印象的でしたが、学会に参加するにはかなりボリュームあるしっかりとした要旨(論文に近いもの)が必要でしたし、リジェクトされる事も結構多かったと聞いています。ですので、学会は真剣道場みたいなもので、下手をすると高坂先生から無礼者と切りつけられるような雰囲気がありました(と思います)。しかし、討論も充実していて、学会に出て良かったという印象を毎回持って帰ったものでした。

研究内容は、神経細胞やグリア細胞系でのATP受容体の生理機能についてであり、基本は神経化学・神経薬理ですが、行動薬理から遺伝子解析までをツールとしていたために、研究対象は丸ごとの動物から細胞まで広く興味の赴くままでした。私は一生懸命研究費を稼ぎ、私より実験が上手な若手に自由にやらせてもらっていました。みんなそれぞれにこれは自分自身の研究であると思い、しっかりと納得いくまで研究を深化させていたように記憶しています。そして当時の情熱がNature誌への2論文につながっていききました(それぞれの論文にはとてもおもしろいエピソードがあるのですが、誌面の関係上書けません)。上記の論文はミクログリアに関するものでしたが、ミクログ

リアに関しては高坂新一グループのご指導とご協力をいただきました。そのご縁が今でも続いております。

さて、日本神経化学会とのなれそめは1991年評議員拝命でしたが、その後、理事、副理事長、理事長、2010年大会長(Neuro2010として神経科学会との合同大会)など、いろいろとご縁をいただきました。私が執行部に関与した時代、会員が急激に増えた神経科学会とは対照的に、神経化学会では会員が漸減しつつあり、理事長として何をすべきかと考えた末、評議員の定員を増やし、神経化学会のキャッチフレーズを「神経・グリア・病態」とし、化学物質から病態を解明し、もって生命現象をひもとく学会という位置づけを明確にしました。2010年にNeuro2010として神経科学会との合同大会を主催したときに感じた思いを表現できたと思います。そして、本学会は、討論に時間を割き、その討論を通じて若手を育成するという方向性を明確にしたつもりです。この学会があって良かったというご意見を臨床系の先生方からもいただいていた。この流れは今も生きて有効に働いているものと信じています。

最後に：碩学諸先輩の寄稿文を拝読すると、優れたご見識で当初から戦略的に神経化学をサイエンスされていて、深く感銘を覚えました。我が身を振り返ると、同列で寄稿することをためらいましたが、その時折の興味だけで生きてきた人間でもそれなりに楽しい研究人生を歩めるという例示となり、将来への不安をもつ若者に幾ばくかの勇気を与えることはできそうと思い書かせて頂きました。

(2020年7月原稿受理)

## 私と神経化学

### 若者に伝えたいこと：私が神経化学会で学んだこと



鍋島 俊隆 \*1, \*2, \*3, \*4

\*1 藤田医科大学客員教授

\*2 医薬品適正使用推進機構理事長

\*3 名古屋大学・Al. I. Cuza 大学（ルーマニア）名誉教授

\*4 日本神経化学会名誉会員

恩師亀山勉教授は行動薬理学がご専門で、生化学ができる助手を探されており、大阪大学大学院博士課程を中退し、73年に名城大学薬学部の助手になった。その頃はまだ精神薬理学の創生期であり、多くの薬理学教室や製薬企業研究所は「向精神薬（精神機能に影響する薬）が動物の行動をどのように変容するか？ 同じような行動変容を起こす化学物質をスクリーニングすれば、向精神薬が開発できるか」などの研究をやっていた。化学物質が脳にどのように働いて行動変容を起こすか、神経化学に関する研究はほとんどされていなかった（71年発足の精神薬理談話会は、81年に日本神経精神薬理学会となり、やっと神経が入った）。

「ラットをオープンフィールドに入れると、ストレスによって脱糞するが、脳内のセロトニン（5-HT）が関与しているか」というテーマを与えられた。昼夜逆転をするタイマーが市販されていなく、行動薬理の研究は初めてなので、心理学の本を読み漁り、「睡眠中のネズミを起こして実験をするのはいけない」と考え、ラットのリズムに合わせて、夜に実験を行った。オープンフィールドだけ明るく、周りは真っ暗なので、大学院生が直ぐに眠ってしまった。カフェインを極量（最大限の用量）飲ませて、実験を続けた。今ではパワハラですね。重久剛先生（前東京家政学院大学心理学教授）からオペラント行動【例えば点灯またはブザーが鳴ったときに、ラットが一定回数、レバー

押しをすると、餌がもらえる：レバーを押さないと餌をとれないことを学ぶ】解析について学んだ。視覚・聴覚に対する薬の毒性評価法として、オペラント行動を使いラットの視力や聴力測定法の開発をした。また聴覚と5-HTの関係についても調べた。まだ液クロもなく、5-HT含量の測定は蛍光測定法であり、蛍光強度は安定せず苦勞した。

日本神経化学会には、73年、第16回から参加した。当時は講演要旨を図表入りでA4版2枚に収め応募すると、査読があり、査読をパスしたもののだけが発表できた。当日は要旨作成後の新データについて発表することが義務で、講演10分、質疑10分で、敷居が高かった。全員が1つの会場に集まり、第一線でご活躍の柿本泰男、高坂睦年、佐野勇、高垣玄吉郎、塚田裕三、中島照夫先生などが最前列に陣取られていた。東の慶応大グループと西の大阪大グループで対抗意識があったようで、要旨を事前に読んで来られており、東の後に西、西の後に東から、次々と厳しくて的確な質問のシャワーを浴びせられた。演者は堪ったものではないが、この質問のお蔭で、研究計画、データに何が欠けているのか、どう研究を進めたらいいのか、成果をどう伝えたらいいのか学ぶことができた。回を重ねるにつれて、超一流の先生方が、事前に要旨を査読して、直接熱心にご指導下さる学会は他にはなく、若手研究者育成の最高の道場を用意して下さっていることが分かった。この精

神は現在の若手育成セミナーや若手道場に繋がっている。

この経験は私が若手を育てる原点となった。どう研究を進めたらよいか？ 私が学んだことの一端を若者に伝えたい。

論理的に研究を進めるためには、普段から学会発表を聞くと、論文を読むときには批判的に聞き、読むこと、例えば1) 目的は意味があるのか、論理的であるのか、2) 目的を達成するのに適切な方法を使っているか、3) 誰でもすぐ分かるような結果の図表か、統計は適切か、4) 読者を納得させるストーリーができていないか、5) 考察は目的を反映しているか、結果を踏まえているか、論理的であるか、展望があるか、6) 論理的な論文を書くのに必要な文献を網羅しているか、孫引きはしていないか？などを指導している。そのために

発表を聞き、論文を読むときには、1) 批判的に聞き、必ず質問する、2) 一流の研究者の講演を聞き、研究の哲学を学ぶ、3) 一流雑誌に掲載されている論文を読み、何が欠けているか考える、4) 研究の幅を広げるために、自分の分野だけでなく、他分野の発表を聞き、論文も読む。

テーマの選び方について、私は医学関係なので、まず臨床に立脚する、1) 既存の報告の矛盾点に着目し、他人と違う仮説をたてる、2) ビッグラボと競争しなくていいように、ゆっくりとじっくりとできる、切り口とテーマを選ぶ、3) 同分野の範囲に捕われず、他分野の考え方を積極的に入れる。

研究の進め方については、1) やってみてデータが出たら考えるというのではなく、仮説(ストーリー)をまず立てる。設計図(仮説)がないと家は建たないので、研究をスタートするときには、頭の中にすでに論文ができていること、2) 実験科学なので、ストーリーを決めたら、motivationを保ち行動する、3) 自分でできないことは国内外を問わず人に頼む、4) 頼み易い若手仲間を作る、5) 逆に頼まれたら断らない、6) Give できる(頼まれる)ものを持っておく、7) ストーリーと違うデータが出たときは、ストーリーに拘りすぎると泥沼へ落ちる。大発見かもしれないので、そのためには、寝

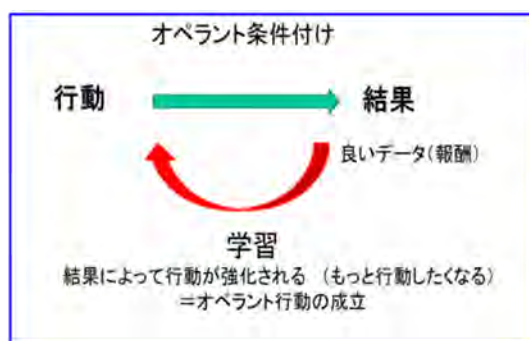


図1

ても覚めても、何をしていても頭を使い、新しいストーリーを考える。

論文を書くためには、1) 目的・方法・結果・考察に分けて例文を収集しておく、2) 論文作成時に例文を使うときには必ず引用論文とする、3) 批判的に聞き、読んだことを思い出して、査読者の観点で、論理的なストーリーになるように論文を書く、4) まず、自分が無理だと思う格上の雑誌に投稿する、5) 良い雑誌からは激しいコメントが期待できる、クリア出来たら自信ができる、6) 最低3報投稿する。これができたら自立できる(実行した弟子たちはできた)。

研究費を獲得するには、1) 小さいものから try して、順に大きくする、2) 審査委員になりそうな先生方に認めてもらうために、学会でどんどん質問し、懇親会に出席して、顔を覚えてもらう、私の経験では知っている若手の審査は甘くなった、3) 良い雑誌にどんどん投稿する、4) 特許を取る。

など若手の皆さん必ず試みて下さい。

誰でも同じ時間を与えられています。「為せば成る、為さねば成らぬ何事も」です。まず「行動をして下さい」。行動(考えて実験)して、成果が出ると、もっと行動(研究)したくなります。オペラント行動が成立します。

失敗は誰にでもあります。恐れなくて行動し、失敗したらそれから学んで下さい。自分の五感を研ぎ澄まして、自然の囁きをキャッチして下さい。自分の観察力を信じ、センス(第六感)を働かせて下さい。以上を実行したら、研究費を自力で

獲得でき、いい論文を投稿でき、君の夢を叶えられます。Yes, you can !

紙面の関係で、私の弟子たちがやってくれた実例を書いていない。質問がある方々は直接、遠慮なくお聞き下さい (tnabeshi@ccalumni.meijo-u.ac.jp)。

また本学会60周年記念祝宴の折に和田圭司前理事長と相談して、「留学中の若手が後輩たちを刺激

するような若手育成のための場を作る」目的で「鍋島トラベルアワード」を2018年に創設した。どんどん留学して海外からエネルギーを持ち帰り、後輩たちを鼓舞して下さい。

(2020年9月原稿受理)



## 私と神経化学

### 自閉症と記憶の社会神経化学の分野へ



東田 陽博 \*1, \*2, \*3, \*4, \*5

\*1 金沢大学子どものこころの発達研究センター 特任教授

\*2 大阪大学大学院 大阪大学・金沢大学・浜松医科大学・千葉大学・福井大学  
連合小児発達学研究所 兼任教員

\*3 Laboratory for Social Brain Studies, Krasnoyarsk State Medical University, Russia,  
Visiting Director

\*4 金沢大学名誉教授

\*5 日本神経化学会名誉会員

私の神経研究は、岐阜大学医学部の学生で、大脳のグリア細胞膜電位の測定を行ったことから始まる。当時、グリア細胞は idle cell と呼ばれ、電気活性を持たないとされていたが、カリウム電池的なグリアの膜特性を哺乳類の脳で研究した。その研究は、生理学教室の渡邊悟助教授に指導してもらった。先生は、ミュンヘンのマックスプランク研究所に留学され、脳波の陰性の振れは神経細胞の脱分極と一致するという脳波研究をオットー・クロイツフェルト博士としていた。オットーの父ハンス・クロイツフェルト博士はアルツハイマー博士の下で働き、後に狂牛病がその亜型として知られるクロイツフェルト・ヤコブ病を1920年頃に記述した人である。オットー・クロイツフェルト博士のもとにはその後、パッチクランプ法によるイオンチャネル1分子の開閉の動きを捉えることに成功し、1999年にノーベル賞を受賞したネーアー博士やザックマン博士らが関係してくる。だから、「僕の研究者ルーツは、ミュンヘンの神経学派に属するアルツハイマー博士まで遡る事が出来、オットー・クロイツフェルト博士の孫弟子にあたり、ネーアー博士とは孫弟子同士となる」ということになり、このことを誇りに思っている。

名古屋大学医学部の大学院生として、環境医学研究所・御手洗玄洋教授の下で、大脳や網膜のグリアと神経細胞の膜電位比較の研究を続けた。一

方で、愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所で、リンゴ酸脱水素酵素がビリルビンで阻害され、TCA サイクルが回らず、ATP 産生が低下することが原因で障害されることが核黄疸の病因であるという研究をし、1974年京都での第17回日本神経化学会（栗山欣弥教授）に発表した。

大学院生の時のニューロンとグリアを同時に扱うという一連の研究を評価され、神経芽腫細胞とグリオーマ雑種細胞で記憶の研究していた米国NIHのマーシャル・ニーレンバーグ博士の研究室に1976年に留学できた。その留学は、当時東工大におられた永津俊治先生（名古屋大学名誉教授）にご尽力いただいた。というのは、永津先生はニーレンバーグ研究室の隣のユーデンフレンド研究室で、ニーレンバーグ博士の奥さんとなったザルツマン博士と一緒にチロシン水酸化酵素を発見されたからである。ニーレンバーグ研究室の1976年は、遺伝子暗号解読に対する1968年度のノーベル賞受賞から約10年経たところで、神経クローン細胞による記憶の暗号解読プロジェクトが一定の到達点に来ており、大変活気があった<sup>1)</sup>。

ポストシナプスの研究として、ニーレンバーグ先生の発案で、伝達物質を神経腫瘍クローン細胞に投与し膜電位変化を記録できれば、直ちに伝達物質受容体の発現を確認でき、生化学的な受容体同定よりも簡便として、スクリーニング研究をし

た。その中で、ブラジキニン受容体が大きな過分極—脱分極の二相性膜電位反応を示すことを見出した<sup>2)</sup>。

帰国後、神経腫瘍細胞で研究をしてくれれば良いと、金沢大学がん研究所薬理部門三木直正教授に招かれ、自由に研究させていただいた。1983年垣内史郎先生の下、第26回日本神経化学会(大阪)のワークショップでクローン細胞の培養法を会員に伝授した。一方、岐阜大学生化学の野沢義則教授とともに、ブラジキニンで、フォスホリパーゼCが活性化されることを観察した<sup>3)</sup>。ムスカリン受容体に関しては、京都大学の沼正作教授等と、フォスホリパーゼCとカップルし二相性膜電位反応を生じるのは、M1,M3,M5サブタイプであることを確認した<sup>4)</sup>。

過分極が御子柴克彦教授も大いに関与されたイノシトール三リン酸によるカルシウム依存性カリウムチャネルが開くことによることを証明した。そのこともあり、御子柴教授が日本神経化学会の理事長をされた2001-2004年の間で、国際委員会を任されたことがあり、ISNの年報にJSNの活動を報告した。

2000-2001年、三木先生が日本神経化学会の理事長になられた時、私は医学部の教授になっていて、2000年の第43回日本神経化学会金沢大会の大会長を仰せつかった。その時の課題は、すべての演題をネットで受け付けることであった。

15年余にわたる細胞レベルでのシグナル伝達の研究から解放され、2004年、金沢大学21世紀COE「発達・学習・記憶と障害の革新脳科学の創成」のリーダーを引き受け、当時、医学的には関心もまだ少なく、原因が皆目判っていない大きな可能性を秘めた自閉症を拠点の研究と定めた。COEの最大の到達点は、学内改革として、新しい研究や教育の組織を作り出すことであった。そこで、浜松医大の森則夫教授や阪大の遠山正彌教授からのご支援の下、金沢大学子どもこころの発達研究センターを2008年に設立するに至った。

自閉症を研究する中で、基礎医学者として、絶えず良いマウスモデルを見出すことを考えた。その時、Fergusonらの、オキシトシン遺伝子KOマ

ウスが、社会性認識記憶障害(記憶の忘却)を起こす事を示した論文<sup>5)</sup>に出会い、インスリン分泌異常が報告されているCD38 KOマウスではオキシトシンの分泌異常が生じ、社会性行動障害が見出せるのではないかと閃いた。

侵入メスマウスに対するオスマウスの調査行動(社会性認識)を測定するよう、留学生に命じた最初の日から、それらしい良い結果が得られ、3か月間、あまりにきれいなデータが連日得られるので、少々心配になり、日本人教員の前で、供覧実験をさせ、予測が当たっていたことをやっと確信できた。6か月後にはほぼデータを揃え、平井宏和准教授(現群馬大学教授)がきれいな図にまとめあげてくれた。ノックアウトマウスの表現型を、当時の最先端の技術であるウイルスによる脳のCD38局所発現により回復できるという内容で、「これをおもしろいと思わない人はいないだろう」という自信をもってNatureのArticleに投稿した。実際、火曜日に投稿し、水曜日には、outside reviewに回したという返事を編集部から貰った。指摘された数多くの追加実験を終え、2006年11月に再投稿し、受理された<sup>6)</sup>。

CD38がオキシトシンの脳内への遊離を脱分極によるカルシウムの細胞内への流入を経ずして生じさせる事が出来るという発見であった。この発見の本当の神経化学的意味は、生理学の根本原則である、「脱分極—伝達物質放出」に反する現象の分子メカニズムの一つを見出したということである<sup>7)</sup>。また、脱分極によるカルシウムの細胞内への流入だけでは生命現象がおこらず、リアノジン受容体のカルシウム信号増幅機構によっているという一般的な生化学の知識の中に納まる。CD38 KOマウスが社会性行動障害を生じた理由として、オキシトシン経路を直接遮断するオキシトシンやオキシトシン受容体KOマウスと異なり、CD38 KOマウスは、オキシトシンの脳内への遊離を調節するという間接効果である為、緩やかな表現型(障害)を示したと考えられる<sup>8)</sup>。これ以降、それまで空間記憶の研究が主流であったのが、マウス間の交流などを指標にする社会性記憶研究が発展してきている。社会神経化学分野の進展に少しは寄与

できたと思っている。

ニーレンバーグ先生がはじめられた記憶の暗号解読研究 (decipher of memory code)<sup>1)</sup> はその開始から50年以上経てもまだ道半ばにも至っていないように思う。これからの若い人たちが、この未知の肥沃な分野を対象とした神経化学研究を長期的な視点で推し進められることを期待している。

## 文 献

- 1) Nirenberg M, Wilson S, Higashida H, Rotter A, Krueger K, Busis N, Ray R, Kenimer JG, Adler M. Modulation of synapse formation by cyclic adenosine monophosphate. *Science*, 222(4625), 794–799 (1983).
- 2) Higashida H, Streaty RA, Klee W, Nirenberg M. Bradykinin-activated transmembrane signals are coupled via No or Ni to production of inositol 1,4, 5-trisphosphate, a second messenger in NG108-15 neuroblastoma-glioma hybrid cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 83(4), 942–946 (1986).
- 3) Yano K, Higashida H, Inoue R, Nozawa Y. Bradykinin-induced rapid breakdown of phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate in neuroblastoma X glioma hybrid NG108-15 cells. *J Biol Chem*, 259(16), 10201–10207 (1984).
- 4) Fukuda K, Higashida H, Kubo T, Maeda A, Akiba I, Bujo H, Mishina M, Numa S. Selective coupling with K<sup>+</sup> currents of muscarinic acetylcholine receptor subtypes in NG108-15 cells. *Nature*, 335(6188), 355–358 (1988).
- 5) Ferguson JN, Young LJ, Hearn EF, Matzuk MM, Insel TR, Winslow JT. Social amnesia in mice lacking the oxytocin gene. *Nat Genet*, 25(3), 284–288 (2000).
- 6) Jin D, Liu HX, Hirai H, Torashima T, Nagai T, Lopatina O, Shnayder NA, Yamada K, Noda M, Seike T, Fujita K, Takasawa S, Yokoyama S, Koizumi K, Shiraishi Y, Tanaka S, Hashii M, Yoshihara T, Higashida K, Islam MS, Yamada N, Hayashi K, Noguchi N, Kato I, Okamoto H, Matsushima A, Salmina A, Munesue T, Shimizu N, Mochida S, Asano M, Higashida H. CD38 is critical for social behaviour by regulating oxytocin secretion. *Nature*, 446(7131), 41–45 (2007).
- 7) Higashida H. Somato-axodendritic release of oxytocin into the brain due to calcium amplification is essential for social memory. *J Physiol Sci*, 66(4), 275–282 (2016).
- 8) Higashida H, Yuhi T, Akther S, Amina S, Zhong J, Liang M, Nishimura T, Liu HX, Lopatina O. Oxytocin release via activation of TRPM2 and CD38 in the hypothalamus during hyperthermia in mice: Implication for autism spectrum disorder. *Neurochem Int*, 119, 42–48 (2018).

(2020 年 9 月原稿受理)

追 悼

## 吉田慶多朗君を偲んで

平山 友里

千葉大学大学院医学研究院薬理学

2020年6月12日、慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室（田中謙二ラボ）のメンバーである吉田慶多朗君が突然の病に倒れ、29歳という若さで亡くなりました。あまりにも突然の出来事だったので、知らせを受けたときは呆然となりました。通夜に参列した際、祭壇にはたくさんの供花が飾られており、慶多朗君の人徳が感じられ、改めて大切な人を失ってしまったんだと実感しました。

私と慶多朗君の出会いは日本神経化学会の若手育成セミナーでした。同じグループの受講生同士で、彼はまだ修士1年だったと記憶しています。慶多朗君の第一印象は、「一見おとなしそうですが、話し掛けるとニコニコしながら話してくれる優しそうなお子」でした。その後、セミナー以外でも交流する機会が多くあり、特に印象的だったのは田中謙二先生のお酒にまつわる武勇伝をととても楽しそうに話す姿であり、お二人はとても良い師弟関係であることが伝わってきました。

私は2018年日本神経化学会の「若手育成セミナー出身者によるシンポジウム」のオーガナイザーから、若手研究者を紹介してほしいと頼まれたことがありました。その時、セミナーの常連で日本学術振興会特別研究員（DC2）でもあった慶多朗君が真っ先に頭に浮かびました。私は慶多朗君と一緒に実験をしたことはありませんが、彼と同じラボの人から「慶多朗君は結果が出にくい動物実験をひたすらやっていて、すごい頑張ってるんだよ」と聞いたことがありました。田中謙二先生の熱いご指導の下、地道に頑張っている彼ならきっと素晴らしい研究成果を出してくるはず。そんな彼の存在が若手育成セミナーの



2019年度日本神経化学会奨励賞授賞式

受講生にとっての目標になるだろうと考え、慶多朗君を推薦しました。そのシンポジウムでは彼は最年少でしたが、先輩方にも引けを取らずに堂々と発表している姿がとても印象に残っています。そんな粘り強さを持つ慶多朗君は2019年、マウスを用いた実験で、目標を達成するまで粘り強く行動を続けるためには腹側海馬の活動低下が必須であること、また、その活動低下はセロトニン神経の活動増加が引き起こすことを明らかにし、この論文は「Nature Neuroscience」に掲載されました。この研究成果は高く評価され、神経化学会奨励賞を20代で受賞し、2020年日本学術振興会育志賞も受賞するという快挙を成し遂げました。知り合ってからずいぶん経ちますが、ここ1、2年の彼の快進撃は目を見張るものがありました。そして慶多朗君が亡くなってから18日後の6月30日、慶多朗君が筆頭著者である新しい論文が「Cell Reports」に掲載されました。こんなにも将来有望な研究仲間を失ってしまったのかと、さらに悲しみがこみ上げてきました。仕事では素晴らしい業績を出し、プライベートでは一児の父である慶多朗君が日本神経化学会に与えた影響はとても大きいものです。私はこの慶多朗君の軌跡を次世代に伝えていきたいと思っています。心よりご冥福をお祈り申し上げます。



## 大会後記

### コロナ禍における大会を終えて

第63回日本神経化学学会大会 大会長 馬場 広子, 実行委員長 山口 宜秀  
東京薬科大学薬学部

第63回日本神経化学学会大会は、単独大会として2020年9月10日(木)から12日(土)まで八王子市いちようホールで開催される予定でしたが、新型コロナウイルス感染症の影響によりWeb開催となりました。当初から予定されていた3日間、2つのZoom会場において各種シンポジウムや講演および企業協賛セミナーを行い、参加者にオンタイム・ライブ配信しました。また、若手道場およびポスター(一般口演含む)は5分間あるいは3分間のビデオ形式で、この期間中にコアタイムを設けるとともに、9月9日(水)から26日(土)までオンデマンド配信を行いました。参加登録者は373名(演題数215)で、これまでの単独大会と比較しても少ない数でしたが、各シンポジウム等では音声による質疑応答が活発に行われました。また、11日、12日の昼に行われた若手道場コアタイムではテキストディスカッション形式にも関わらず非常に盛況でした。これもみなご参加の皆様および準備等に関わったすべての方々のご協力の賜物と感謝申し上げます。

最初に本大会のあり方を実行委員会で検討し、会場数を4程度に絞った上で各会場での議論が活発になるよう工夫すること、大会独自の企画としてミクログリアの基礎から臨床まで3つのシンポジウムからなる「ミクログリアまつり」を行うこと、また、神経化学分野の研究の面白さを知ってもらう目的で八王子市や多摩地区の大学生を対象とした公開講座を行うことなどを決めました。Web開催に変更後さらに2会場に減らし、ミクログリアまつりのほか、従来行われている理事会シンポジウムや優勝賞受賞者企画シンポジウムなど

の企画プログラム、特別講演や教育セミナー、14の公募シンポジウム、3つの企業協賛セミナーをZoom Webinarで実施しました。一方、大学生対象公開講座(講師:岡野栄之先生)は12日午後1時に別のZoom会場で行い、多摩地区以外の学生を含め95名の参加がありました。1時間の講演後参加者から多くの質問があり、30分の質疑応答時間では足りないほどでした。これらのほかに、Web開催の気軽さを生かし、急遽9日および11日夜にRemoを用いたソーシャルアワーを設け、さらに11日夕方には岡野先生を講師としてCOVID-19関連セミナーをZoomで実施しました。ご担当いただいた田中謙二先生、岡野先生に感謝いたします。

大会終了後に行ったアンケート調査では、様々な事情で現地に行けない人も参加できる、移動時間を節約できる、パワーポイント資料がみやすい、集中して聴きやすい、オンデマンド配信では何度も聴き直すことができ理解しやすいなどのWeb開催の利点があげられました。また、主催者としては、現地開催に比較して経費をある程度抑えることができ、企業等から多くの寄付がない状態でも開催できる、Zoom等を利用して会場を増やすことができるなどの利点がありました。一方で、現地開催と違って新たな出会いや人とのつながりができにくいなどの意見が多くみられました。また、セキュリティの担保が難しいことから、発表者の希望により誌上発表になった演題もありました。アンケートの自由記入欄でも、「Web開催の良さを知ったが、やはり現地開催が望ましい」という回答が多くみられました。今後、大会

は現地開催を基本とするとしても、学会員への情報発信の手段として Web をうまく生かしていくことが重要と感じました。

第13回若手研究者育成セミナー（世話人代表：石橋智子、副代表：大谷嘉典）に関しては、若手育成委員長の照沼美穂先生を中心に委員会で議論していただき、9月9日(水)午後から Zoom で開催しました。従来のような密な交流はできませんでしたが、著名な講師の先生方のセミナーを聴き、お話しできたことは参加者にとって貴重な体験だったと思われます。若手育成委員会には若手道

場の運営も含めて大変お世話になりました。

東京都では、10月に入っても連日100名以上の新規感染者数が報告されています。コロナ禍で在宅勤務や Web 講義、実験の中断などさまざまなことを経験し、価値観や働き方などについて改めて考える機会となりました。これからのポストコロナの時代に向けて、今後の学会や大会のあり方に関しても考えていくことが大事ではないかと思います。

最後に、すべての関係者の皆様に改めてお礼を申し上げます。ありがとうございました。

## 日本神経化学会会則

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

## 第1章 総 則

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

## 第2章 目的および事業

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

第5条 前条の目的を達成するために次の事業を行なう。

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

## 第3章 会 員

第6条 本会の会員は次のとおりとする。

1. 正会員：神経化学に関する学識または経験を有するもので本会の目的に賛同し、会費年額10,000円を納める者。但し、評議員の会費年額を12,000円とする。
2. 名誉会員：本会に特に功労のあった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。ただし名誉会員は会費を納めることを必要としない。
3. 功労会員：本会に功労のあった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. シニア会員：原則66歳以上で、本会の目的に賛同し、会費年額5,000円を納める者。
5. 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）。
6. 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。
7. 学生会員：大学もしくはこれに準ずる学校、または大学院に在籍し、本会の目的に賛同し会費年額3,000円を納める者。
8. 若手会員：大学もしくはこれに準ずる学校、または大学院を卒業後5年以内の者であって、本会の目的に賛同し会費年額5,000円を納める者。

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

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

第9条 会員は本会が刊行する機関誌「神経化学」の配布を受ける。

第10条 会員は第6条に規定する会費を納入しなければならない。

第11条 会員は次の事由によって資格を喪失する。

1. 退 会
2. 死 亡
3. 除 名

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

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

1. 会費を滞納したとき
  2. 本会の名誉を傷つけ、また会員としての義務に反したとき
- 第14条 長期海外留学等の海外居住や産休・育休等で、一時的に学会活動が困難となる場合、休会届を提出した上で休会できることとする。海外留学等終了後には、ただちに本会活動に復帰する旨申し出なければならない。
- なお、休会中は次の通り取り扱うこととする。
1. 年会費は免除する
  2. 機関誌「神経化学」は配布しない
  3. 大会等当会主催の集会等の参加費は非会員扱いとする
  4. 総会議決権は有しない
  5. 役員等の選挙権及び被選挙権は有しない
  6. 日本神経化学会優秀賞ならびに奨励賞の応募資格は有しない
  7. 休会期間は会員歴に含めない
- ただし、次の場合は休会を認めない。
1. 年会費を滞納しているとき
  2. 休会中常時連絡可能な連絡先（日本国内住所・電子メールアドレス等）を申し出ないとき
  3. その他当会理事会にて不適当と判断されたとき
- 第15条 既納の会費は、いかなる理由があってもこれを返還しない。

## 第4章 役員，評議員および職員

- 第16条 本会に次の役員をおく。
- 理 事 15名  
監 事 2名
- 第17条 理事および監事は細則の定める方法に従って正会員から選出する。理事は互選で理事長1名、副理事長1名を定める。
- 第18条 理事長は本会の業務を総理し、本会を代表する。
2. 副理事長は理事長を補佐し、理事会及び総会の決議した事項を処理する。
  3. 副理事長は理事長に事故のあるときはその職務を代行する。
- 第19条 理事は、理事会を組織し、会則に定めるもののほか、本会の総会の権限に属せしめられた事項以外の事項を議決し執行する。
- 第20条 監事は民法第59条に準じてその職務を行なう。
- 第21条 本会の理事で会員の選挙により選出されたものの任期は4年とし、任期終了後2年間は再任されない。理事会により選出された理事の任期は2年とし、重任されない。
- 監事の任期は4年とし、任期終了後4年間は再任されない。在任中の監事は、理事となることは出来ない。
2. 補欠による役員の任期は、前任者または現任者の残任期間とする。
  3. 役員は、その任期満了後でも後任者が就任するまでは、なおその職務を行なう。
  4. 役員は本会の役員としてふさわしくない行為のあった場合、または特別の事情のある場合には、その任期中であっても総会および理事会の議決により、理事長がこれを解任することができる。



- 第22条 本会に評議員をおく。
1. 評議員の定数は50名及至300名とする。
  2. 評議員は正会員中から総会において選任する。
  3. 理事はその任期中は評議員となる。
  4. 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。評議員は就任する次期に満70才未満とする。
- 第24条 評議員は評議員会を組織し、本会の運営上の重要事項について理事会の諮問に応ずるものとする。
- 第25条 本会の事務を処理するため職員をおくことが出来る。
2. 職員は理事長が任免し理事会の承認をうける。
  3. 職員は有給とすることが出来る。

## 第5章 会 議

- 第26条 理事会は毎年二回理事長が招集する。ただし理事長が必要と認めた場合、或いは理事現在数の三分の一以上から会議の目的たる事項を示して請求のあったときは、理事長は臨時理事会を招集しなければならない。
- 第27条 理事会は理事現在数の五分の三以上出席しなければ議事を開き議決することは出来ない。ただし委任状を提出したものは出席者とみなす。
2. 理事会の議事は理事会の過半数をもって決し、可否同数のときは議長の決するところによる。
- 第28条 通常総会および大会の担当機関（施設）および会長は理事会において指定する。
2. 会長は大会の開催にあたり、当該地区会員の中から組織委員を指名し、組織委員会を組織する。
  3. 会長はその年度中理事会に出席する。
- 第29条 通常総会は毎年1回大会の際、理事長が招集する。
2. 臨時総会は理事会または監事が必要と認めたとき、いつでも招集することができる。
- 第30条 通常総会の議長は会長とし、臨時総会の議長は会議のつど会員の互選で定める。
- 第31条 総会の招集は少なくとも10日以前にその審議すべき事項、日時および場所を記載した書面、電子メール、または会誌の公告をもって通知する。
- 第32条 次の事項は、通常総会に提出しその承認を受けなければならない。
1. 事業計画および収支予算についての事項
  2. 事業報告および収支決算についての事項
  3. その他理事会において必要と認めた事項
- 第33条 総会は、正会員、功労会員、シニア会員および若手会員の現在数において十分の一以上出席しなければその議事を開き議決することが出来ない。ただし当該議事につき委任状を提出したものは出席者とみなす。
- 第34条 総会の議事は出席者の過半数をもって決し、可否同数のときは議長の決するところによる。
- 第35条 総会の議事の要項および議決した事項は会員に通知する。
- 第36条 評議員会は随時理事長が招集する。評議員会の議長は理事長がこれに当る。

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

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

## 第6章 会 計

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

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

第41条 本会の会計年度は毎年1月1日に始まり12月31日迄とする。

## 第7章 会則の変更

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

## 第8章 補 則

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

## 第9章 付 則

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

第45条 現会員はそのまま本会の会員となる。

第46条 会計年度の改定は昭和56年1月1日より実施する。

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

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

# 日本神経化学会細則

(昭和41年10月8日制定)  
(昭和51年10月16日改正)  
(昭和59年11月17日改正)  
(平成3年10月15日改正)  
(平成6年10月7日改正)  
(平成11年9月16日改正)  
(平成20年9月12日改正)  
(平成21年6月22日改正)  
(平成25年6月21日改正)  
(平成27年9月12日改正)  
(平成27年11月30日改正)  
(平成28年9月9日改正)  
(平成29年9月8日改正)  
(令和元年7月26日改正)

## 第1章 会 員

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

## 第2章 役員，評議員，名誉会員

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

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

(2) 神経化学領域で学術的に特に顕著な業績をあげた者（外国人を含む）。

2. 手続き

(1) 理事または監事を経験した者 2 名以上による推薦書（本学会への貢献度を示すもの）と履歴書、業績目録（10 篇以内）を添えて、理事長に提出する。

(2) 理事長はこれを理事会で審議し、候補者を総会に推薦し、総会にて了承を得る。

(3) 名誉会員として総会では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、会員として本会に貢献した者。

2. 手続き

理事会が候補者を決定し、総会へ推薦する。

## 第 3 章 事 業

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

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

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

委員の任期は 2 年とし、原則として再任を妨げない。

## 第 4 章 付 則

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

1. 投票期日のメ切を昭和 60 年 2 月 16 日とする。

2. 今回の選挙にあたっては被選挙権者に現理事を含むものとし、得票順に 12 名の当選者を決定する。投票は無記名 6 名以内の連記として郵送をもって行う。

3. 当選者のうち得票数上位 6 名のものの任期は 4 年とし、下位 6 名のものは 2 年とする。

4. 今回の当選理事の任期は上位 6 名のものについては昭和 64 年 2 月迄、また下位 6 名のものについては昭和 62 年 2 月迄とし、重任されない。理事会で選ばれる 3 名の理事の任期は昭和 62 年 2 月迄とし、重任することは出来ない。



**日本神経化学会 賛助会員**

株式会社エイコム

Edanz Group Japan 株式会社

シスメックス株式会社

武田薬品工業株式会社

田辺三菱製薬株式会社

日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所

(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。本誌は2016年1月からオープンアクセス化されました。出版された著作物は、本会ホームページ等で公開される可能性があることをご了承下さい。
5. 投稿原稿の採否は、通常号については出版・広報委員会が、大会号については大会プログラム委員会が決定します。受理した原稿の体裁は、全体の統一のため出版・広報委員会または大会プログラム委員会において修正することがあります。
6. 執筆要領

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

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

例：

- 1) Sekine K, Honda T, Kawauchi T, Kubo K, Nakajima K. The outermost region of the developing cortical plate is crucial for both the switch of the radial migration mode and the Dab1-dependent “inside-out” lamination in the neocortex. J Neurosci, 31, 9426–9439 (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/conflicts-of-interest/>) をご参照下さい。

### 複写をご希望の方へ

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

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

権利委託先：一般社団法人 学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル3階

電話：03-3475-5618 FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

複写以外の許諾（著作物の引用、転載、翻訳等）に関しては、(社)学術著作権協会に委託致しておりません。

直接日本神経化学会（e-mail：jsn@imic.or.jp FAX：03-5361-7091）へお問合せ下さい。

### Reprographic Reproduction outside Japan

#### Making a copy of this publication

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

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

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

#### Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

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

Website <https://www.jaacc.org>

E-mail [info@jaacc.jp](mailto:info@jaacc.jp)

Fax +81-33475-5619

## 編集後記

2020 年最後の月となりました。神経化学 59 巻 2 号をお届けします。今年は、新型コロナのパンデミックが発生し、現在も猛威を奮っております。日本における 1 日の新規感染者が 2000 名を超える日もあり、楽観できない状況が続いております。この一年の学会活動を振り返って、小泉修一先生が理事長挨拶をご寄稿くださいました。

コロナの影響もあり、今年の第 63 回日本神経化学学会大会は、初のオンライン開催となりました。馬場広子大会長をはじめ関係の皆様のご尽力により、素晴らしい大会となりました。本大会の開催について、馬場大会長、山口宣秀実行委員長が大会後記としておまとめ下さいました。また、石橋智子先生、大谷嘉典先生からは、若手研究者育成セミナー開催の報告をいただきました。本大会で奨励賞を受賞されました竹村(森田)晶子先生、長井淳先生には、それぞれの研究内容のご紹介をいただいております。若手道場優秀発表賞の受賞者の声も掲載しております。本号では、新企画「私と神経化学」を 4 件掲載しております。遠山正彌先生、井上和秀先生、鍋島俊隆先生、東田陽博先生、いずれの先生も素晴らしい文章を書かれております。日本神経化学学会をより深く知り、活力をいただける文章です。是非ともご一読いただければ幸いです。本年、惜しくも急逝された吉田慶太郎先生の追悼文を、平山友里先生にご寄稿いただきました。改めて吉田慶太郎先生のご冥福をお祈り申し上げます。来年 2021 年 8 月に開催が予定されていた ISN-APSN 京都大会が、2022 年に延期されたことを受けて、第 64 回日本神経化学学会大会は、奈良にて単独開催されることになりました。奈良大会のお知らせを和中明生大会長にご紹介いただいております。お忙しい中、ご寄稿いただきました全ての先生方、編集に関わって下さった方々に、心より感謝申し上げます。

会員の皆様の中には、たいへんな状況をお過ごしの方もおられることと思います。このような状況でも、健康にご留意されながら、ポジティブな気持ちを持って、日々の活動を行っていかれますことを心より祈っております。そして、新型コロナウイルスのワクチン開発も進んでおりますので、2021 年が明るい年になりますことを願っております。

竹林浩秀 (新潟大学)

公式アカウントによる Facebook を始めました。

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

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

是非、「いいね!」をクリックして下さい。

皆様からの情報もお待ちしております!



QR コードからも  
アクセスできます



神経化学 59巻 第2号

令和2年12月30日発行

編集兼発行者 日本神経化学会

代表者 小泉 修一

発行者 日本神経化学会

〒160-0016 東京都新宿区信濃町35 信濃町煉瓦館

一般財団法人 国際医学情報センター内

印刷所 株式会社 国際文献社