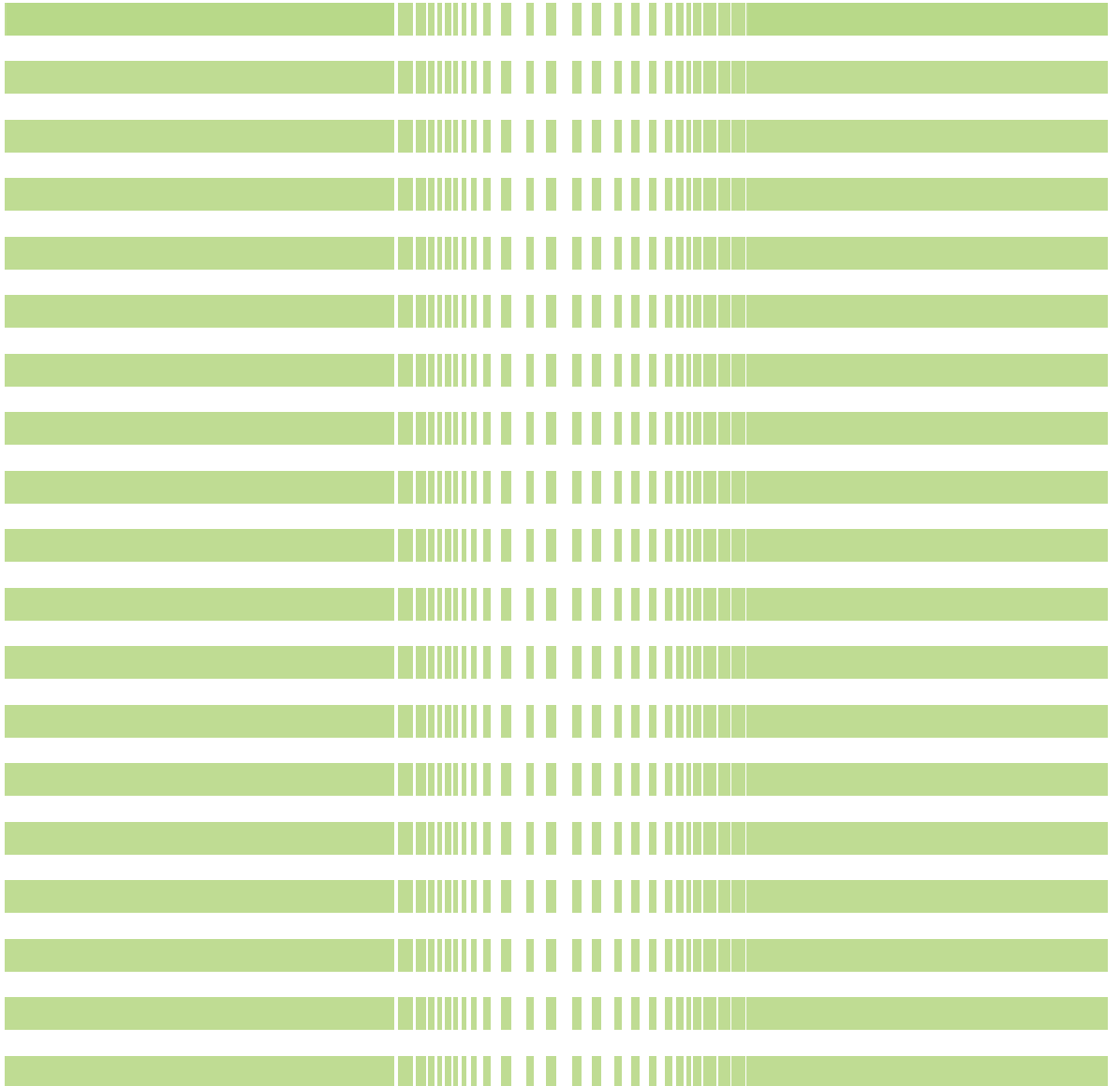


ISSN: 0037-3796



# 神経化学

Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry  
Vol.60 (No.2), 2021



令和3年12月

# 目次

理事長の挨拶	63
「昨年の回顧と新年の抱負」	
岡野 栄之 (一般社団法人・日本神経化学会・理事長)	
次期大会のご案内	
「第65回日本神経化学会大会・Neuro2022 (沖縄)のお知らせ」	64
竹居光太郎 (横浜市立大学)	
日本神経化学会優秀賞・奨励賞受賞者研究紹介	
◆優秀賞◆	
「C9orf72 リピート伸長変異による前頭側頭葉変性症の分子病態」	66
森 康治 (大阪大学大学院医学系研究科精神医学)	
◆奨励賞◆	
「精神疾患 MRI 研究のために神経化学研究者がなすべき義務について」	73
阿部 欣史 (慶應義塾大学 医学部先端医科学研究所 脳科学研究部門)	
「脊髄変化を切り口とした慢性搔痒メカニズムの解明」	81
白鳥 美穂 (九州大学大学院薬学研究院薬理学分野)	
第14回神経化学の若手研究者育成セミナー開催のご報告	86
牧之段 学、田中 達英	
若手研究者育成セミナー参加レポート	
「第14回若手育成セミナーへ参加して」	87
益子 洋樹 (新潟大学大学院医歯学総合研究科脳機能形態学修士課程2年)	
「第14回若手研究者育成セミナーに参加して」	89
松下 有美 (量子科学技術研究開発機構量子医科学研究所脳機能イメージング研究部博士研究員)	
第64回日本神経化学会大会 若手道場優秀発表賞受賞の声	91
私と神経化学	
「研究は、すべてが楽しくなければならない」	95
熊倉鴻之助 (元・上智大学理工学部教授、日本神経化学会名誉会員)	
「人財にあこがれて」	100
米田 幸雄 (日本神経化学会名誉会員、金沢大学名誉教授、(一社)予防薬理学研究所理事長)	
大会後記	
「第64回大会を終えて」	106
和中 明生 (奈良県立医科大学解剖学第二講座)	
学会会則等	108
賛助会員一覧	116
「神経化学」投稿規定	117
複写をご希望の方へ	119
編集後記	
等 誠司 (滋賀医科大学)	120

## 理事長の挨拶

## 昨年の回顧と新年の抱負

岡野 栄之

一般社団法人・日本神経化学会・理事長

皆さま明けましておめでとうございます。2022年が皆さまにとって良き年でありますように心から祈っております。

2021年は、国内外の世界情勢だけでなく、本学会にとっても、歴史に残る大きな1年であったと思います。開催の可否については様々な議論と懸念がありましたが、コロナ禍の緊急事態宣言下にも関わらず、東京オリンピック2020が行われ、大過なく大会が運営されたばかりでなく、日本選手たちは、史上最高の成果を出し、ある意味大成功の内に終了いたしました。選手たちの頑張りに、どんなに元気を貰ったことでしょうか！そして秋には一旦収まったかに見えたCOVID-19も、再びオミクロン株というちょっと常識では考えられないような変異株の出現により、再び猛威を奮っています。改めて、人類と病気の戦いは無限であると思われ知らされました。しかし、このCOVID-19のパンデミックを経験することにより、次のパンデミックが起きたとき、それをいかに医療崩壊が起きないように防ぐことができるか？如何に早く収束させるか？についてのノウハウを学ぶことが重要だと思っております。

さて、本学会ですが、2021年に小泉・前理事長の大きなご尽力により、ついに一般社団法人化致しました。2021年1月8日に一般社団法人日本神経化学が設立され、2021年11月18日の社員総会・理事会の決定に基づき、2021年12月1日に、新代表理事、新理事、新監事につき、登記変更いたしました。この一般社団法人化に伴い、本学会の社会的責任も一層大きなものになりますので、これ

まで以上に気を引き締めて学会の運営にあたりたいと思いますので、皆さまどうぞ宜しくお願い申し上げます。

2021年から始めております本学会の学術的な活動として、所謂Flagship Projectを立ち上げておりますので、少々ご紹介したいと思います。2021年未来戦略構想、重点分野とフラッグシッププロジェクトについてのワーキング・グループ(通称：フラッグシップWG)が立ち上がりました(グループ長：田中謙二(慶應義塾大学)、副グループ長：林(高木)朗子(理化学研究所))。このWGの意義と目的について、述べてみたいと思います。お気付きの様に、昨今の脳科学は飛躍的な進歩を遂げ、様々な脳の機能についての膨大な知見が集積され、多くの精神神経疾患についての理解が進み、少なくとも一部については治療が視野に入ってきています。その一方で、脳機能の全容解明には長く困難な道のりが続いておりますが、疾患の克服のためには、本学会が誇る幅広い学問分野の力を有機的・学際的・戦略的に結集する必要があります。そこで、本WGをハブとして、関連委員会や全学会員より広く意見を募り、議論を重ね、創造的イノベーションを誘発する素地を作り、その中より本学会のフラッグシッププロジェクトとして英知を結集しようと考えております。これにより、本学会の強みを生かした研究が益々の発展を遂げることを期待したいと考えます。

本WGを始めとし、新生・一般社団法人・日本神経化学会への皆さまの奇譚のないご意見・ご提言をいただけましたら幸いです。

## 次期大会のご案内

## 第65回日本神経化学学会大会・Neuro2022（沖縄）のお知らせ

2022年6月30日(木)～7月3日(日)の4日間に、日本神経学会と日本神経回路学会との合同開催としてNeuro2022を沖縄県宜野湾市の沖縄コンベンションセンターおよびそれに隣接する宜野湾市立体育館・ラグナガーデンホテルで開催いたします。台風が少なく観光シーズンピーク前の6月末から7月初めの時期に開催します。原則的にはオンサイト(対面)開催としますが、コロナ感染状況や遠方開催であることを考慮してオンライン(遠隔)とのハイブリッド形式で開催します。学会場は那覇市から北へ車で約20分の東シナ海に面したビーチサイドの素晴らしい景色を目前とした場所にあります。公共交通機関はバスとなりますが、那覇市中心部や空港よりシャトルバスの運行を計画しており、参加者の皆さんにはご不便のないよう心がけております。また、隣接会場の体育館やホテルへの移動は徒歩数分圏内ですが、定期的なシャトルバス運行も計画しました。那覇市内のホテル、または会場近隣のビーチサイドのホテルから風光明媚な道程で学会場へいらして下さい。

“ゆいまーる・つながる脳科学”というテーマを掲げました。これは沖縄の言葉で、“ゆい”(結い、協働)と“まーる”(順番)が合わさって「順番に協働する」ということから、「相互補助」「互いに助け合う」という意味を持ちます。3学会の合同大会ですから、それらが相互に結びついた大きな力を携える学会にしたいという意味を込めました。そして、コロナ禍から脱するために人々が強い絆で互いに助け合って困難を乗り越えるという願いも込めてあります。Plenary lectureとしてマックスプランク研究所のErin Shuman博士、チューリッヒ大学のMatrin Schwab博士、UCLAのAnne Churchland博士の3名を、そしてBrain prize lectureとしてエジンバラ大学のAdrian Bird博士を各々海外からオンサイトの沖縄にお招きしました。合同企画としては、特別講演、教育講演、大会企画シンポジウム、市民公開講座、公募シンポジウム、一般口演、ポスター発表を設け、また神経化学学会の特徴である若手育成セミナーや若手道場は他の学会員でも参加できるように門戸を広げて今回は合同企画としました。神経化学学会単独企画としては、理事会企画シンポジウム、優秀賞受賞者講演、優秀賞受賞者企画シンポジウム、多分野交流シンポジウムを例年通りに設け、その他に法人化に従って社員総会(今までの評議員会に相当する会)を開催します。会場内のどの場所からもWifiが接続できるように最良の通信状態を構築する予定です。大会情報は随時HP上にアップデート致します。

本大会は、3学会各々が有する特徴ある研究アプローチで脳の構造・機能・疾患に迫る研究者が一堂に会する好機となり、お互いに特徴あるアプローチや考え方で刺激し合い、そして研究者コミュニティが拡大する機会となるよう期待しています。初夏の沖縄や新しい出会いを期待して沖縄にいらして頂きたいと存じます。皆様とお会いできることを心待ちにしております。尚、大会に対するご要望がありましたら、ご遠慮なく大会運営事務局や大会関係者にお知らせ頂ければ幸いです。

第65回日本神経化学学会・大会長  
竹居 光太郎(横浜市立大学)

# NEURO 2022

第45回日本神経科学大会

大会長 銅谷 賢治  
沖縄科学技術大学院大学

The 45th Annual Meeting of  
the Japan Neuroscience Society

President | Kenji Doya  
Okinawa Institute of Science and  
Technology Graduate University (OIST)

第65回日本神経化学会大会

大会長 竹居 光太郎  
横浜市立大学

The 65th Annual Meeting of  
the Japanese Society for Neurochemistry

President | Kohtaro Takei  
Yokohama City University

第32回日本神経回路学会大会

大会長 池田 和司  
奈良先端科学技術大学院大学

The 32nd Annual Conference of  
the Japanese Neural Network Society

President | Kazushi Ikeda  
Nara Institute of Science and Technology

一般演題募集期間 Call for Papers

11.1<sup>st</sup>.2021 - 1.6<sup>th</sup>.2022

Plenary Lectures



Erin M. Schuman  
Max Planck Institute for Brain Research

Plenary Lectures



Martin E. Schwab  
University of Zurich

Plenary Lectures



Anne Churchland  
University of California, Los Angeles

Brain Prize Lecture



Adrian Bird  
The University of Edinburgh

## On-site/Online Hybrid Conference

Date 6.30<sup>th</sup> - 7.3<sup>rd</sup>.2022

Early bird 11.1<sup>st</sup>.2021 - 3.17<sup>th</sup>.2022  
Late 3.18<sup>th</sup>.2022 - 5.11<sup>th</sup>.2022

Venue 沖縄コンベンションセンター Okinawa Convention Center  
宜野湾市立体育館 Ginowan City Gymnasium  
ラグナガーデンホテル Laguna Garden Hotel

運営事務局 株式会社沖縄コングレ 〒900-0015 沖縄県那覇市久茂地3-1-1 日本生命那覇ビル  
TEL:098-869-4220 FAX:098-869-4252 E-mail:neuro2022@okicongre.jp  
Congress Okinawa Congress Corporation 3-1-1 Kumoji, Naha City, Okinawa 900-0015  
Secretariat E-mail: neuro2022@okicongre.jp

<https://neuro2022.jnss.org/>



ゆいまる (Spirit of Mutual Help) - Connecting Brain Sciences -

日本神経化学会優秀賞受賞者研究紹介

## C9orf72 リピート伸長変異による前頭側頭葉変性症の分子病態

森 康治

大阪大学大学院医学系研究科精神医学

### はじめに

この度、2021年度日本神経化学会優秀賞にご選出いただきまして誠にありがとうございました。選考委員長の等誠司先生より「神経化学」誌上に研究を紹介する機会をいただきました。またとない機会ですので会員の皆様に我々の研究を御紹介させていただきたいと思っております。

はじめに少し自己紹介をさせていただきますと、私はもともと精神医学を志望して地元の愛媛大学医学部に入学したのですが、2回生のとき愛媛大学医学部細胞生理学(当時生理学第一)の田中潤也教授のもとでマイクログリアの神経化学的研究に参加させて頂いたのがきっかけで研究をはじめることになりました。最初の論文はラットの初代培養マイクログリアに機能的なノルアドレナリンの受容体が発現していて、LPS刺激によるマイクログリア活性化をノルアドレナリンが抑制するという趣旨のものでした<sup>1)</sup>。当時、慶應義塾大学の大学院生として藤田保健衛生大学におられた田中謙二先生(現 慶應義塾大学医学部先端医科学研究科教授)にお声掛けいただき、後に田中謙二先生が生理研に移られた際には、生理研のセミナーに参加させていただいて食事に連れて行っていただいたのも良い思い出です。

当時は全く予想していなかったことですが、後にこの論文はアルツハイマー病やパーキンソン病における青斑核ノルアドレナリン作動性ニューロンの障害が神経炎症を増悪させる機序との関連で注目を集め、現在まで多数引用していただいております。

### 前頭側頭葉変性症 (FTLD)・前頭側頭型認知症 (FTD) とは

さて私が現在研究している前頭側頭葉変性症 (FTLD: frontotemporal lobar degeneration) は、前頭葉、側頭葉を中心とした神経変性により、緩徐進行性に脱抑制的な行動障害、人格の変化、言語の障害を来す疾患です。臨床的には前頭側頭型認知症 (FTD: frontotemporal dementia) と称され、FTLD は神経病理学的用語として用いられることが多いです。若年性認知症ではアルツハイマー型認知症に続いて2番目に頻度が高いとされています。厚生労働省の指定難病としても登録されており、病態メカニズムの解明、新たな診断方法、治療法、ケア方法の開発が求められています。

神経変性疾患の多くは、神経病理学的には蓄積タンパク質の種類や蓄積のパターンにより分類されますが、タウタンパク質を封入体の主成分とする FTLD は FTLD-Tau、また RNA 結合タンパク質である TDP-43 を封入体の主成分とする FTLD は FTLD-TDP と称されます。

多くの神経変性疾患と同様に孤発性のものと家族性のものとが知られています。特に家族性のものについてはこの15年ほどの間に原因遺伝子が次々と見いだされてきました。

### 9番染色体に関連する遺伝型 FTLD との出会い

9番染色体と関連する遺伝型の FTLD 家系が存在すること自体は以前から報告されていました。原因遺伝子変異は未同定でしたが、私がドイツ、

ミュンヘン大学の Christian Haass 教授の研究室に留学する前年の 2010 年には、疾患関連領域は既に 3 つの遺伝子のみを含む狭い領域にまでしぼられていました。ドイツ留学フェローシップをいただいたアレクサンダー・フォン・フンボルト財団への申請書のテーマは、この 3 つの遺伝子の機能解析をするというものでした。翌 2011 年に私が渡独する直前になって、この 3 つの遺伝子のうちの一つ、*C9orf72* (以下 C9 と略す) 遺伝子という未知の遺伝子の、しかもイントロン領域に病原性遺伝子変異が同定されました。それは GGGGCC という 6 塩基モチーフの数百以上にも及ぶ繰り返し配列でした。そのため自然な形でこのリピート伸長変異の研究に取り組むこととなりました。Haass 教授のラボで C9 変異の解析に取り組むのは私一人しかおらず、ラボ内の RNA 構造の専門家などと相談しながら研究を進めていくことになりました。

この変異では FTD や筋萎縮性側索硬化症などの運動ニューロン疾患を発症します。同一家系内でもそれぞれを単独で発症したり、両者を合併したりします。また C9 変異を有する患者やその血縁者には、前駆期に統合失調症や双極性障害などと診断されるような症例が高頻度にみられ、精神医学的にも興味深い遺伝子変異と思われます。

C9 変異例の剖検脳では神経細胞の細胞質を中心にリン酸化をうけた TDP-43 タンパク質の異常凝集が見られるため、神経病理学的には大きく FTLTDP に分類されました。そこで 6 塩基リピートがどのようなメカニズムで TDP-43 の異常を引き起こすかについての研究がはじまりました。

他のイントロンリピート病からの類推から、リピートによって 1) C9 遺伝子の翻訳産物 (C9ORF72 タンパク質) の機能喪失が生じること、2) C9 リピート転写産物 (リピート RNA) が RNA 結合タンパクを選択的に吸着隔離 (sequester) し、その生理的機能を失わせること、という 2 つの病態機序が想定されました。後者に対応する所見として、剖検脳や患者由来の培養細胞では、リピート RNA と RNA 結合タンパク質の共凝集物である RNA foci と呼ばれる構造物がみられます。さらに C9 変

異例では TDP-43 の封入体とは別に、オートファジーのアダプターである p62 やユビキチンに対する抗体で陽性に染め出される一方で、TDP-43 や  $\alpha$ シヌクレインなどの既知の神経細胞内封入体構成成分に対する抗体では染め出されない謎の封入体が多数存在することも報告されました。

## ジペプチドリピータンパク質 (DPR) の発見

C9 リピート変異の発見と同じ 2011 年にフロリダ大学の Ranum らにより、もう一つ重要な論文が PNAS 誌に報告されました。DNA は RNA へと転写され、さらにその RNA がタンパクへと翻訳されます。翻訳には、「ここから翻訳を開始してください」というシグナルが必要であり、通常はそれが Kozak ルールに合致する周辺配列をともなった開始コドン AU(T)G にあたります。Ranum らは一部のトリプレットリピート病において、本来の翻訳フレーム以外からの翻訳が開始コドン非依存性に生じているとする Repeat associated non-AUG translation (RAN 翻訳) の存在を報告したのです。

この論文は当時、少なくとも私の周囲の認知症研究者の間ではさほど注目されておらず、論文の存在を伝えた際には、「過剰発現のアーチファクトをみているだけではないか」と皆否定的でした。しかし共同研究者であった Dieter Edbauer 教授とそのポストドク Weng Shih-Ming 博士、そして私は、C9 変異例にみられる謎の封入体が、6 塩基リピート RNA が開始コドン非依存性に翻訳されて生じるリピートタンパク質に由来するのではないかと考え、研究を進めていくことにしました。ただ私自身もこのプロジェクトがうまくいく確率はそれほど高くないだろうと考えており、あくまでサイドプロジェクトとして研究を進めていきました。

最初に GGGGCC という 6 塩基のリピートが開始コドン非依存性の翻訳を受けた際に、どのようなタンパク質が生じるのかを検討したところ、GGG GCC フレームからはグリシン-アラニン (Gly-Ala) のリピートタンパク質が、1 塩基ずれて、GGG CCG フレームからはグリシン-プロリン (Gly-Pro) のリピートタンパク質が、もう 1 塩基ずれて、

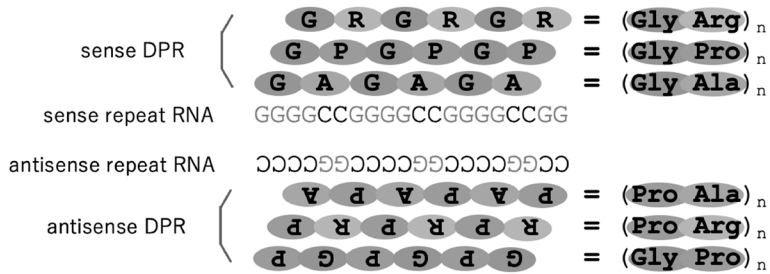


図1 C9orf72 異常伸長リピート RNA と RAN 翻訳産物

GGC CGG フレームからはグリシン-アルギニン (Gly-Arg) のリピートタンパク質が産生されることが想定されました (図1)。そのため我々はそれぞれのリピートタンパク質に対する抗体を作成しました。私がそれらの抗体をミュンヘン大学の神経病理学教室に持ち込んで、同教室の Thomas Arzberger 博士が収集されている C9 変異患者の剖検脳の海馬切片を染色させていただいたところ、非常にクリアなバックグラウンドに特徴的な形態の封入体のみが鮮やかに染め出されました。このときの感動は忘れられません。C9 FTLD/ALS の病原性の本態とも考えられるジペプチドリピータンパク質 (DPR: dipeptide repeat proteins) が姿を現した瞬間でした。

続いて患者由来のリピートを培養細胞に発現させると開始コドン非依存性に DPR が産生されること、患者小脳ライセートに DPR が含まれること、DPR 封入体は TDP-43 封入体とは別の封入体であることなどを示し、Science 誌に投稿したところ、いくつかの改定実験を要求された後に正式に受理されました<sup>2)</sup>。さらにフォローアップの仕事として GGGGCC リピートがアンチセンス方向、すなわち CCCCAG リピートとして転写、翻訳され、プロリン-アラニン (PA) リピート、プロリン-アルギニン (PR) リピートが生じることも示しました (図1)<sup>3)</sup>。

現在までに GA リピートおよび GR, PR リピートが神経毒性を有することが複数のグループから実験的に示されています (多数の論文があるのでここでは私が関与したもののみを示させていただきます<sup>4,5)</sup>)。特に GR, PR リピートというアルギニン残基を含む DPR は、細胞内の分子間のゆるやかな相互作用を介した相分離現象に強い影響を与えて

毒性を発揮しています。リピート RNA もしくは DPR により細胞質-核の間の輸送が障害されることも報告され、TDP-43 の異常蓄積に繋がる病態メカニズムとして注目されています。

### リピート RNA 結合タンパク質 hnRNPA3 の同定とその C9 病態における役割

留学当初の私のメインプロジェクトは C9 の GGGGCC リピート RNA に選択的に結合するタンパク質を同定し、RNA 結合タンパク質の観点から C9 FTLD/ALS の病態に切り込むことでした。そのためまず *in vitro* RNA 結合アッセイを構築して、GGGGCC リピート RNA に選択的に結合する RNA 結合タンパク質を HEK293 細胞の核ライセートから生化学的にアフィニティ精製し、質量分析によりそれら一群のタンパク質を同定しました。得られた 20 種類のリピート RNA 結合タンパク質のうち、市販抗体が利用できるものについて、患者脳切片を用いた免疫組織学的スクリーニングを行いました。すると hnRNPA3 の抗体で染色した健常組織では細胞核が染色されるのに対し、C9 患者組織では細胞核への染色性が一部失われ、さらに海馬歯状回に局限した封入体病理も観察されました<sup>6)</sup>。

続いて我々は、この hnRNPA3 が C9 FTLD/ALS 病態で果たす役割について多角的に検討しました。まず外来性に GGGGCC リピートを発現させた細胞において hnRNPA3 をノックダウンすると GGGGCC リピート RNA の蓄積レベルが増大することがわかりました。逆に hnRNPA3 を過剰発現するとリピート RNA の発現レベルは低下しまし



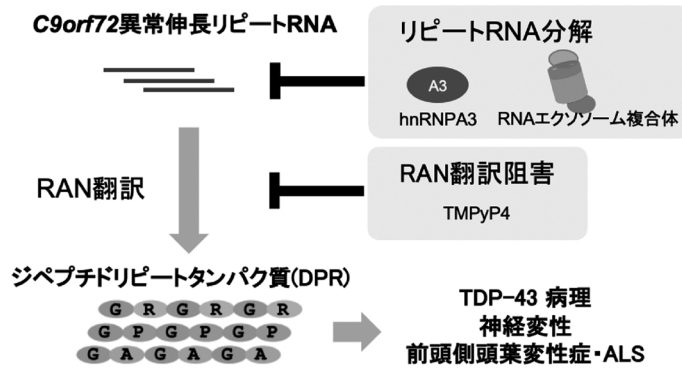


図2 C9orf72 FTLD/ALS の病態とその修飾因子

た。つまり hnRNPA3 はリピート RNA の発現を抑制的に制御していることが明らかになりました。同様の知見が、患者由来の線維芽細胞を用いた解析やラット初代培養ニューロンを用いた解析、さらには患者組織の解析でも確認されました。hnRNPA3 はおそらくリピート RNA の代謝を促進することでリピート RNA の発現レベルを抑制していること、hnRNPA3 が失われこの抑制が外れるとリピート RNA が著しく蓄積し、DPR の発現レベルも増加するという仕組みが存在することを明らかにしました (図2)<sup>7,8)</sup>。

### RNA エクソソーム複合体によるリピート RNA 分解機構とその破綻

C9 変異保持者由来の細胞では、転写された C9orf72 トランスクリプトの発現レベルは、変異をもたないものの約半分程度にとどまります。一方で同じトランスクリプトに由来するリピート RNA は、上述した RNA foci と呼ばれる構造物を形成して細胞内に蓄積しています。転写レベルが低下しているにもかかわらず、リピート RNA の蓄積がみられるという相反した現象から、我々は C9 変異において異常伸長リピート RNA の分解が障害されている可能性を考えました。

こうした異常伸長リピート RNA が細胞内でどのように分解されるのかについての知見は全くなかったため、我々はいくつかの代表的な RNA 分解酵素系を構成する分子をノックダウンしてその

際の DPR の発現レベルを検証しました。その結果 RNA エクソソーム複合体、特に核小体に局在するサブユニットである EXOSC10 がリピート RNA の分解に重要な役割を果たしていることを見出しました<sup>9)</sup>。核小体は細胞内で分子間のゆるやかな相互作用を介した液-液相分離とよばれる現象により形成される細胞内小器官であり、主にリボソームの生合成を担っています。アルギニン含有 DPR である GR, PR を発現させると核小体に集簇して ribosomal (r) RNA 産生を阻害することも知られており、我々は RNA エクソソーム複合体に興味を深め、さらに解析を進めることにしました。

患者由来線維芽細胞において EXOSC10 をノックダウンすると細胞内にリピート RNA が蓄積し、それにとまって線維芽細胞の核における RNA foci も増加しました。これは EXOSC10/RNA エクソソーム複合体が患者細胞のリピート RNA を分解する酵素であることを意味します (図2)。リピート RNA を発現した細胞のうち、RAN 翻訳によりアルギニン含有 DPR (すなわち GR, PR) を発現した細胞では、EXOSC10 が核小体に限局せず核内にびまん性に広がりました。またプルダウン実験により、EXOSC10 はアルギニン含有 GR, PR と相互作用をすることも示しました。

EXOSC10 は、一部の small nucleolar (sno) RNA 前駆体のプロセシングに関わっています。EXOSC10 の基質として知られている snoRNA48 前駆体、および snoRNA68 前駆体の蓄積レベルを評価したところ、GR, PR 発現細胞では、コントロール細胞

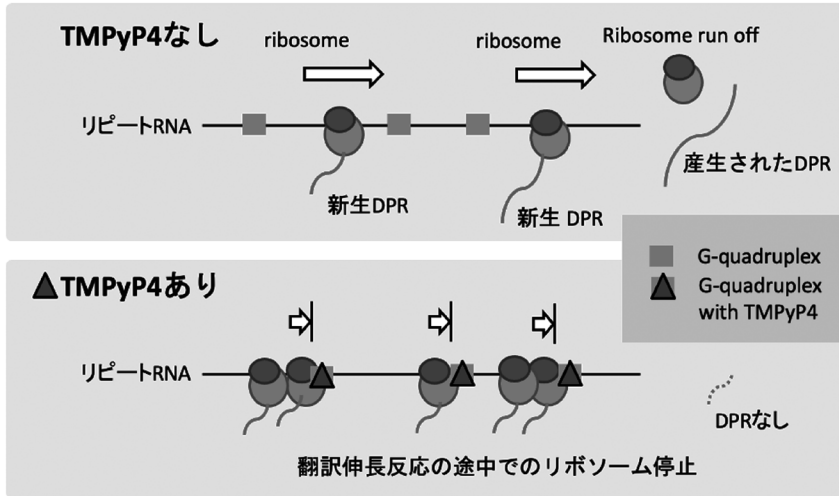
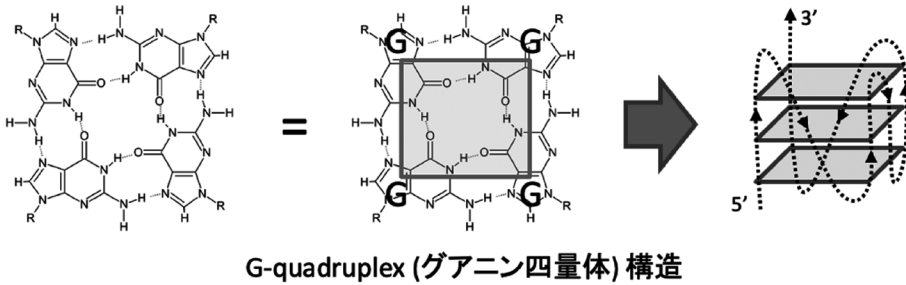


図3 TMPyP4によるRAN翻訳阻害のメカニズム

に比べて両前駆体ともにより多く蓄積していました。アルギニン含有 DPR である GR, PR が内因性の EXOSC10 の活性を阻害していることを示していると考えられました。さらにこれらの細胞に GGGGCC リpeat RNA を発現させたところ、上述した snoRNA48 前駆体や snoRNA68 前駆体と同様に、GGGGCC リpeat RNA の蓄積が確認できました。

これらの結果から、アルギニン含有 DPR である GR, PR が rRNA の生合成の低下を引き起こすのみならず、EXOSC10/RNA エクソソーム複合体の活性低下を介して、リpeat RNA の分解を阻害することを明らかにしました。リpeat RNA の分解が阻害されることで、DPR の産生が加速し、病態を更に悪化させるものと想定されます<sup>9)</sup>。

### リpeat RNA 結合化合物 TMPyP4 による RAN 翻訳阻害のメカニズム

DPR は強い細胞毒性を持つことが報告されているため、RAN 翻訳を選択的に阻害し、DPR の産生を阻害することで新たな治療方法を開発できるかもしれません。私達はこのような観点からの研究にも取り組んできました。

GGGGCC リpeat RNA はカリウムイオンの存在下で G-quadruplex (グアニン四量体) と呼ばれる強固な3次構造を取ることが知られています(図3)。TMPyP4 (5,10,15,20-Tetrakis-(N-methyl-4-pyridyl) porphine) という化合物はポルフィリンの一種で、G-quadruplex に選択的に結合することが知られており、GGGGCC リpeat RNA にも結合することが報告されていました。そこで我々はこの TMPyP4 が GGGGCC リpeat の RAN 翻訳に及ぼす影響について検討しました<sup>10)</sup>。リpeatを

発現させた培養細胞に TMPyP4 を処理したところ、TMPyP4 は RAN 翻訳による DPR の産生を阻害しました。このとき AUG 依存性の EGFP の翻訳や培養細胞の翻訳活性全体は阻害されていなかったため、TMPyP4 は RAN 翻訳を選択的に抑制していることがわかりました。

続いて、TMPyP4 が RAN 翻訳を選択的に抑制する機序を明らかにすることを試みましたが、TMPyP4 は AUG 非存在下、存在下いずれの場合でもリピートの翻訳を阻害したため、TMPyP4 は RAN 翻訳における AUG 非依存性翻訳の開始を特異的に阻害しているというよりも、むしろ RAN 翻訳の伸長反応を阻害するのではないかと考えるに至りました。

翻訳の伸長反応が阻害された場合には、一つの RNA 上に多数のリボソームが停止します。そのため細胞質をシヨ糖密度勾配法で分画した際には、比重の重い分画に RNA とリボソームの複合体が回収されます。TMPyP4 で処理した細胞の細胞質をシヨ糖密度勾配法で分画してみると、予想通り未処理の細胞と比べて比重の重い分画にリピート RNA が多く局在することが明らかになりました。さらに TMPyP4 とリピート RNA が変性尿素ゲルに耐性の強固な相互作用を示すことも明らかになりました。

これらの結果から TMPyP4 は GGGGCC リピート RNA に強固に結合し、RAN 翻訳の伸長反応を阻害することで RAN 翻訳を阻害していることを示すことができました (図3)。将来的にはより選択性や結合の強さを高めたリピート RNA 結合化合物によって RAN 翻訳を阻害して、実際の治療に役立てることが可能になるのではないかと期待しています<sup>10)</sup>。

## おわりに

C9 リピート伸長変異による FTL/ALS が見いだされてから今年でちょうど10年になります。この10年の間に分子病態に関して多くの知見が積み重ねられてきました。私も僅かながらそこに貢献できたのではないかと思います。これらの知見を

患者さんやそのご家族に還元できるようになるまでには、さらなる研究が必要です。また近年次々と新規リピート病が見いだされてきており、リピート病の研究はさらなる発展が期待されます。私達の研究グループでは大学院生を募集していますので、興味のある方はぜひ私までご連絡をいただければと思います。

## 謝 辞

これまでに研究をご指導いただきました田中潤也先生、武田雅俊先生、大河内正康先生、田上真次先生、Christian Haass 先生、Dieter Edbauer 先生、Thomas Arzberger 先生、永井義隆先生、現所属の大阪大学精神医学教室の池田学先生、そして研究室のメンバー達にこの場をお借りして深謝申し上げます。

## 文 献

- 1) Mori K, Ozaki E, Zhang B, Yang L, Yokoyama A, Takeda I, Maeda N, Sakanaka M, Tanaka J. Effects of norepinephrine on rat cultured microglial cells that express alpha1, alpha2, beta1 and beta2 adrenergic receptors. *Neuropharmacology*, 43(6), 1026–1034 (2002).
- 2) Mori K, Weng SM, Arzberger T, May S, Rentzsch K, Kremmer E, Schmid B, Kretzschmar HA, Cruts M, Van Broeckhoven C, Haass C, Edbauer D. The C9orf72 GGGGCC repeat is translated into aggregating dipeptide-repeat proteins in FTL/ALS. *Science*, 339(6125), 1335–1338 (2013).
- 3) Mori K, Arzberger T, Grasser FA, Gijssels I, May S, Rentzsch K, Weng SM, Schludi MH, van der Zee J, Cruts M, Van Broeckhoven C, Kremmer E, Kretzschmar HA, Haass C, Edbauer D. Bidirectional transcripts of the expanded C9orf72 hexanucleotide repeat are translated into aggregating dipeptide repeat proteins. *Acta Neuropathol*, 126(6), 881–893 (2013).
- 4) May S, Hornburg D, Schludi MH, Arzberger T, Rentzsch K, Schwenk BM, Grasser FA, Mori K, Kremmer E, Banzhaf-Strathmann J, Mann M, Meissner F, Edbauer

- D. C9orf72 FTL/ALS-associated Gly-Ala dipeptide repeat proteins cause neuronal toxicity and Unc119 sequestration. *Acta Neuropathol*, 128(4), 485–503 (2014).
- 5) Zhou Q, Lehmer C, Michaelsen M, Mori K, Alterauge D, Baumjohann D, Schludi MH, Greiling J, Farny D, Flatley A, Feederle R, May S, Schreiber F, Arzberger T, Kuhm C, Klopstock T, Hermann A, Haass C, Edbauer D. Antibodies inhibit transmission and aggregation of C9orf72 poly-GA dipeptide repeat proteins. *EMBO Mol Med*, 9(5), 687–702 (2017).
- 6) Mori K, Lammich S, Mackenzie IR, Forne I, Zilow S, Kretzschmar H, Edbauer D, Janssens J, Kleinberger G, Cruts M, Herms J, Neumann M, Van Broeckhoven C, Arzberger T, Haass C. hnRNP A3 binds to GGGGCC repeats and is a constituent of p. 62-positive/TDP43-negative inclusions in the hippocampus of patients with C9orf72 mutations. *Acta Neuropathol*, 125(3), 413–423 (2013).
- 7) Mori K, Nihei Y, Arzberger T, Zhou Q, Mackenzie IR, Hermann A, Hanisch F, Kamp F, Nuscher B, Orozco D, Edbauer D, Haass C. German Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration/Bavarian Brain Banking Alliance. German Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration, Bavarian Brain Banking Alliance, Kamp F, Nuscher B, Orozco D, Edbauer D, Haass C. Reduced hnRNP A3 increases C9orf72 repeat RNA levels and dipeptide-repeat protein deposition. *EMBO Rep*, 17(9), 1314–1325 (2016).
- 8) Nihei Y, Mori K, Werner G, Arzberger T, Zhou Q, Khosravi B, Japtok J, Hermann A, Sommacal A, Weber M, Kamp F, Nuscher B, Edbauer D, Haass C; German Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration; Bavarian Brain Banking Alliance. German Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration, Bavarian Brain Banking Alliance, Kamp F, Nuscher B, Edbauer D, Haass C. Poly-glycine-alanine exacerbates C9orf72 repeat expansion-mediated DNA damage via sequestration of phosphorylated ATM and loss of nuclear hnRNP A3. *Acta Neuropathol*, 139(1), 99–118 (2020).
- 9) Kawabe Y, Mori K, Yamashita T, Gotoh S, Ikeda M. The RNA exosome complex degrades expanded hexanucleotide repeat RNA in C9orf72 FTL/ALS. *EMBO J*, 39(19), e102700 (2020).
- 10) Mori K, Gotoh S, Yamashita T, Uozumi R, Kawabe Y, Tagami S, Kamp F, Nuscher B, Edbauer D, Haass C, Nagai Y, Ikeda M. The porphyrin TMPyP4 inhibits elongation during the noncanonical translation of the FTL/ALS-associated GGGGCC repeat in the C9orf72 gene. *J Biol Chem*, 297(4), 101120 (2021).

## 日本神経化学会奨励賞受賞者研究紹介

精神疾患 MRI 研究のために  
神経化学研究者がなすべき義務について

阿部 欣史

慶應義塾大学 医学部先端医科学研究所 脳科学研究部門

## はじめに

核磁気共鳴画像法 (MRI) は非侵襲的に脳機能と脳構造の両方を全脳レベルで可視化出来る唯一無二の臨床機器である。精神疾患の臨床研究において、神経活動変化を可視化する機能的 MRI (functional MRI: fMRI)、脳ネットワーク変化を可視化する安静時 fMRI (resting state fMRI: rsfMRI)、脳微細構造変化を可視化する拡散 MRI (diffusion MRI: dMRI)、脳体積変化を可視化する VBM (voxel-based morphometry) は必須の技術となっている。逆に、これらの技術を精神疾患の診断に用いられるかということ、答えは No である。その理由として、MRI 信号変化を脳科学的どのように解釈して良いのか曖昧であり、MRI 信号変化と精神疾患の病態の関係性が曖昧だからである。

例えば、日本の精神科の共同研究チームは統合失調症患者では淡蒼球の体積が増加していることを発見した<sup>1)</sup>。しかし、統合失調症と淡蒼球体積増加の因果関係は全く分からない。また、脳体積の増加は脳科学的に見ると何が起きているのか全く分からない。シナプスが増えたのか、神経細胞が増えたのか、またはグリア細胞が増えたのか、または細胞が大きくなったのか、MRI データを見ただけでは全く分からない。rsfMRI においても同様なことが言える。ある 2 領域間のコネクシオンに変化があったというデータを得た場合、コネクシオンの変化は電気生理学的にどのように解釈できるのだろうか。コネクシオンが変化した脳領域と病態に関係性があるのだろうか。そ

もそも rsfMRI は血流変化を介したコネクシオンを見ているため、rsfMRI データの結果をどのように解釈したら良いのだろうか。

このように、ただ単に MRI データの結果を見ていただけでは、実際に脳では何が起きているのか、その本質を理解することは極めて困難である。推測は可能だが、あくまでも推測である。しかし、日本だけではなく世界中で大規模な精神疾患を対象とした MRI 研究が盛んに行われている。私は、一見デメリットしか見えない MRI をなぜこれだけ多用するのかと一時は疑問に思ったことがある。しかし、臨床研究には MRI しかないという現実に気付された。「非侵襲性」「全脳探索性」「解析の多様性」という MRI のメリットは、上述した MRI のデメリットを圧倒していることに気付かされた。

そこで私は、MRI 信号変化に脳科学的な解釈を与えること、そして病態と MRI 信号変化に因果関係を持たせることの重要性について考えるようになった。これを達成するためには、病態を詳細に理解しなければならない。そして、その病態に介入し、MRI 信号変化と因果関係があることを示さなければならない。病態を詳細に理解する為には、神経細胞やグリア細胞の形態を知る必要がある。そして、その形態を詳細に記述する観察技術が必要である。また、生理変化を理解するために、イメージング技術や電気生理学的な技術も必要である。血流についても知らなければならない。病態に介入する為には、遺伝子工学、薬理学、光遺伝学に精通しなければならない。これらの技術は全て神経化学研究者が得意とする技術であり、神経

化学研究者が最前線に立って、取り組むべき課題、むしろ義務だと私は思っている。私の大きな研究目標は、神経化学を代表する技術を用いて、fMRI 信号変化に神経化学的な解釈を与えることである。そして、病態と MRI 信号変化に因果関係を示すことである。将来的には、MRI 信号変化を見ただけで、脳で何が起きているのか理解できる基盤を構築したいと考えている。本稿では、fMRI に焦点を絞り、fMRI の弱点とそれを克服した新たな fMRI 技術の紹介を行い、精神疾患と fMRI 信号変化について議論したい。

### 血流非依存的な fMRI 技術 (DfMRI) について

fMRI は neurovascular coupling の原理を元に、血流動態変化を神経活動変化として捉える技術である (図1左)。しかし、血流動態に異常が生じると正確な神経活動を評価することが出来なくなってしまう<sup>2)</sup>。また、MRI 技術の進歩により、画像の空間分解能が上昇することで、血管密度に fMRI 信号 (BOLD 信号と呼ばれるが、本稿では fMRI 信号と呼ぶ) が依存することも分かってきた。さらに、神経活動マーカーである c-fos 遺伝子の発現分布と fMRI 信号の分布が一致しないというのも有名である。fMRI 信号が神経活動を表すということは周知の事実ではあるが、fMRI 信号が血流変化を信号源とするため、fMRI によって得られたデータの解釈には複雑性が増してしまう。それでも、

fMRI を用いた大規模臨床試験を行う重要性は極めて高く、fMRI データを適切に解釈できるようにならないといけない。しかし、ここで私は全く逆の発想に至った。すなわち、血流を介さずに fMRI を遂行出来れば、この血流と fMRI の問題を解決できるのではないかと考えた。

私は神経活動が起こると細胞体積が僅かに増加することに着目した<sup>3,4)</sup>。この僅かな体積増加の検出には、細胞浮腫や脳梗塞の検出として臨床研究で用いられる dMRI が最適である。dMRI は水の拡散の大きさを可視化する技術である<sup>5)</sup>。細胞体積が増加することで水の拡散の大きさも変化する。そこで神経活動を細胞体積変化として dMRI によって捉えられるのではないかと考えた (図1右)。言い換えれば、神経活動を水の拡散で捉えられるのではないかとということである。私は、この技術を既に考案していた dMRI の開発者の一人である Le Bihan 博士 (NeuroSpin, フランス) の元に留学し、dMRI と fMRI を融合した diffusion fMRI (DfMRI) という技術の確立を目指した。

### DfMRI は血流非依存的に神経活動を正しく評価できるのか

Le Bihan 博士のチームは既に、DfMRI 信号 (実際には apparent diffusion coefficient: ADC という MRI 信号を使用するが、本稿では DfMRI 信号と呼ぶ) が神経活動を反映する可能性があることを臨床試験

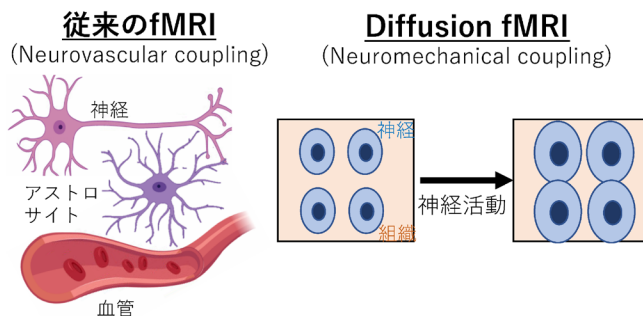


図1 DfMRI について

従来の fMRI は血流動態を介して神経活動を可視化する (neurovascular coupling) のに対して、DfMRI は細胞体積変化を介して神経活動を可視化する (neuromechanical coupling)。

によって示していた<sup>6)</sup>。また、DfMRI 信号は血流非依存的であることも示していた<sup>7)</sup>。

はじめに、私は DfMRI 信号が本当に神経活動を伴う細胞体積増加を捉えられるのかを検証するため、アメフラシの神経節を用いて MRI での単一細胞イメージングに挑戦した<sup>8)</sup>。留学した研究施設 (NeuroSpin, フランス) に設置されていた世界最高峰の超高磁場 17.2 tesla MRI を用いた。まずはアメフラシを釣るところから実験がスタートする。ワインで有名なボルドー地方まで車を走らせ、浅瀬の海でアメフラシを採取した。アメフラシの神経節には直径 200–500  $\mu\text{m}$  の巨大な細胞体が存在する為、MRI での単一細胞イメージングに適している (図 2A)。神経節を培養及びかん流しながら MRI 撮像可能なシステムを自作して実験を行った (図 2B)。その結果、ドパミン刺激によって神経活動が増加した際に<sup>9)</sup>、DfMRI 信号の減少を伴う体積増加を検出することができた (図 2C–D)。今までの研究から、神経活動が増加すると DfMRI 信号は減少することは既に分かっていた<sup>10)</sup>。この結果から、単一細胞イメージングにおいて、神経活動の

増加によって細胞体積が増加することを示すことが出来た。そしてこの体積増加を DfMRI によって検出する事ができ、この時、DfMRI 信号は減少することを示すことが出来た。

次に、神経活動を伴う体積増加を薬理的に操作し、DfMRI 信号が変化するかを検証した<sup>2)</sup>。この実験では 7 tesla MRI とラットを用いた。細胞体積増加を誘発させる低浸透圧人口脳脊髄液をラット脳内に局所投与し、経時的な DfMRI 信号を観察した。また、局所投与した領域で local field potential (LFP) を計測した。その結果、神経活動の増加を伴う DfMRI 信号の減少を検出することができた (図 3 上)。反対に、細胞体積を減少させる働きがある furosemide (NKCC1 と KCC2 の blocker) の局所投与によって、DfMRI 信号を増加させることができた (図 3 下)。この結果から、DfMRI 信号は神経活動を伴う体積増加を検出していることが分かった。

最後に、血流動態に異常が起こっても、DfMRI 信号は神経活動を正確に捉えられることを、同様の実験系を用いて確かめた<sup>2)</sup>。血流動態の異常は

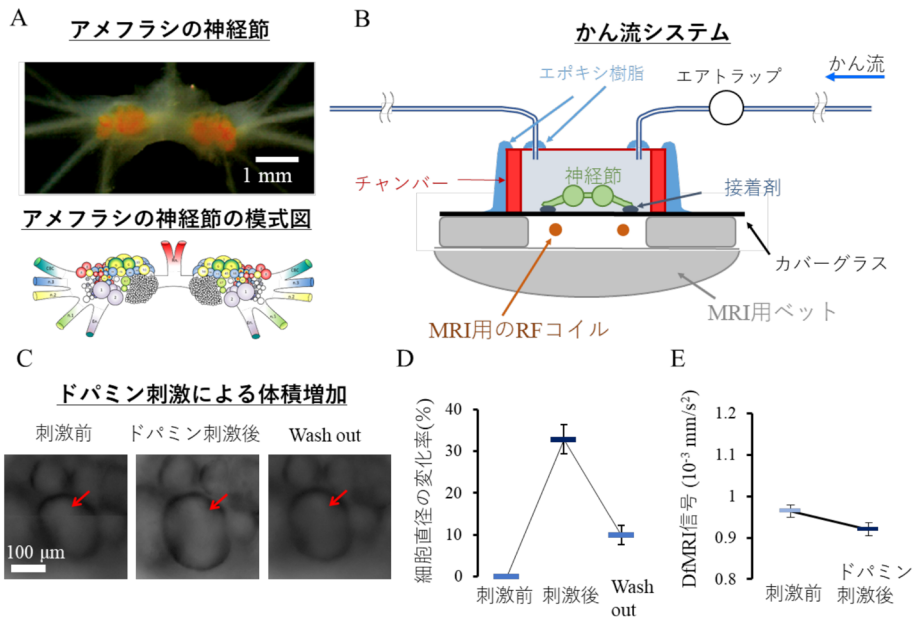


図2 細胞体積増加に伴う DfMRI 信号変化  
 アメフラシの神経節 (A) と、神経節を培養、かん流しながらの MRI システム (B)。ドパミン刺激後の細胞体積変化を顕微鏡にて観察 (C)。刺激による細胞直径変化 (D) と DfMRI 信号の変化 (E)。

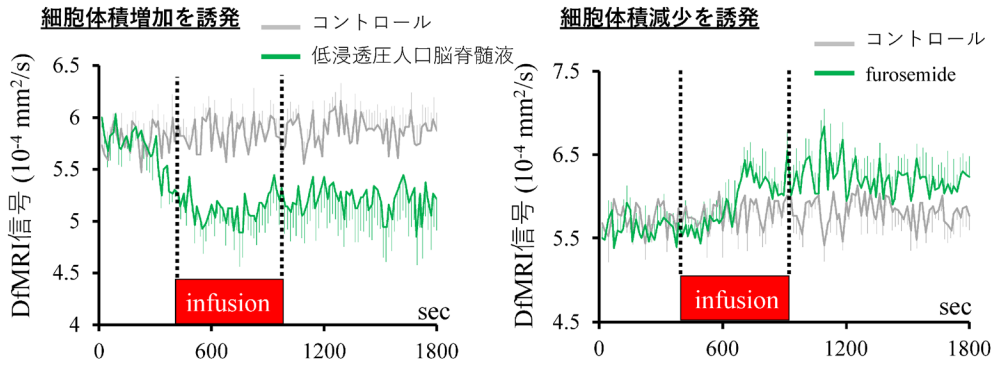


図3 細胞体積変化への薬理的介入  
細胞体積増加を誘発する低浸透圧人口脳髄液を脳に局所注入し、DfMRI 信号の減少を確認できた。細胞体積増減少を誘発する furosemide を局所注入し、DfMRI 信号の増加を確認できた。

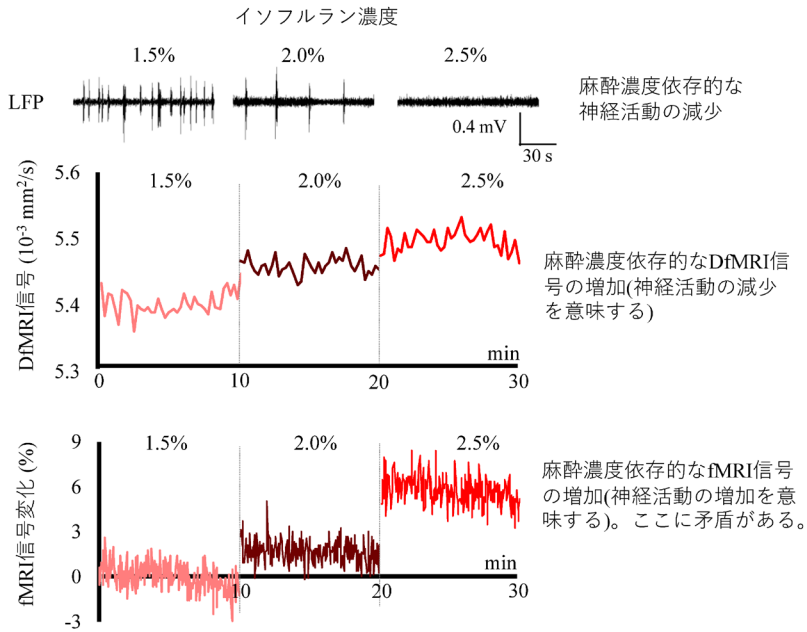


図4 血流動態異常下での DfMRI  
イソフルラン濃度依存的な神経活動変化 (LFP) と DfMRI 信号変化と fMRI 信号変化の比較。

麻酔薬を用いた。イソフルランは血管拡張作用があり、血流を増加させる。麻酔濃度依存的な DfMRI 信号の増加を検出できるのかを検証した。イソフルラン濃度依存的に LFP が減少することから、麻酔による神経活動の減少が起きていることが分かる (図4上)。この時、血流増加に伴い fMRI 信号は増加する。つまり、イソフルラン麻酔下 (血管が拡張している状況) において従来の

fMRI では神経活動を適切に評価できないことが示された (図4下)。これに対して、DfMRI 信号はイソフルラン濃度依存的に増加すること (つまり神経活動の減少を意味する) から (図4中)、血流動態に異常があっても神経活動を適切に評価できることを確認できた。

これらの実験から、DfMRI 信号は1) 血流動態に異常があっても神経活動を適切に評価できるこ



と、2) 神経活動に伴う細胞体積変化を捉えられることを私は留学中に見出すことができた。この技術を日本に持ち帰り、精神疾患モデルマウスへの応用を試みた。

### DfMRI 解析を脳科学研究のために昇華させたい

繰り返しになるが、DfMRI の特徴をまとめる。一つ目は血流非依存的に神経活動を評価できることである。二つ目は神経活動を伴う細胞体積変化を検出していることである。DfMRI は上記2つの特徴に加え、もう1つ利点がある。fMRI 信号は相対的な信号であり、ベースラインから信号がどれだけ変化したのか、その変化率を神経活動とするため、個体内の比較が主である。fMRI 信号そのものの値を比較することは出来ない。これに対して、DfMRI 信号である ADC という信号は、絶対値として扱うことができるため、DfMRI 信号の大きさをそのまま比較することにより、個体間の比較が可能となる。つまり、DfMRI 信号の大きさを安静時における神経活動 (basal activity) の大きさとして、神経活動を評価することが出来る。これが

DfMRI の特徴の三つ目である。これを用いることで、例えば、精神疾患モデルマウスの basal activity の変化を可視化することが出来る。これは従来の fMRI では不可能な技術である。

次に、DfMRI の特徴を生かし、血流非依存的なネットワーク解析が出来るのではないかと考えた。従来の fMRI では、2 領域間における fMRI 信号の相関を見ることで機能的な結合 (functional connectivity: FC) を評価することが出来る。DfMRI でも同様に FC も求め、ネットワーク解析が可能だと考えた。しかし、このままでは従来の fMRI 研究と何も変わらない。神経活動変化とネットワークの変化を見出して終わりである。私はここからさらにもう一步、何か踏み込みたかった。そこで、私は神経活動変化とコネクシオン変化に因果関係を持たせられないかと考え、神経活動が変化した瞬間、そこから伝搬される神経活動がどのように脳内に広がっていくのかを可視化することを目指した。この解析手法を ignition-driven mean integration (IDMI) 解析と呼ぶ。ある領域のある時刻において起こった神経活動がどれくらいの脳領域に広く伝搬するのかを可視化する解析であ

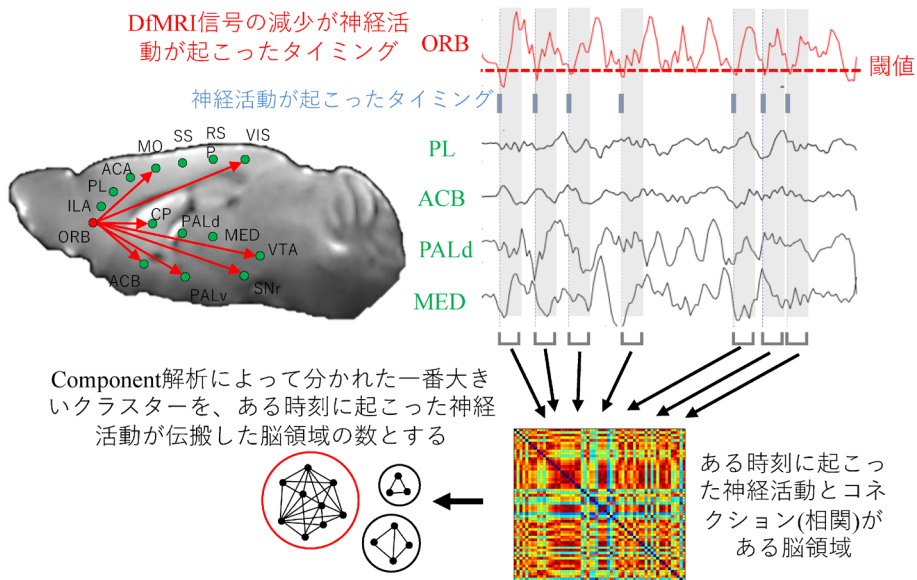


図5 神経活動の伝搬を解析する新たな試み  
ある脳領域で、ある時刻に起こった神経活動がどれだけ多くの脳領域に、その神経活動が伝搬するのかを解析する。

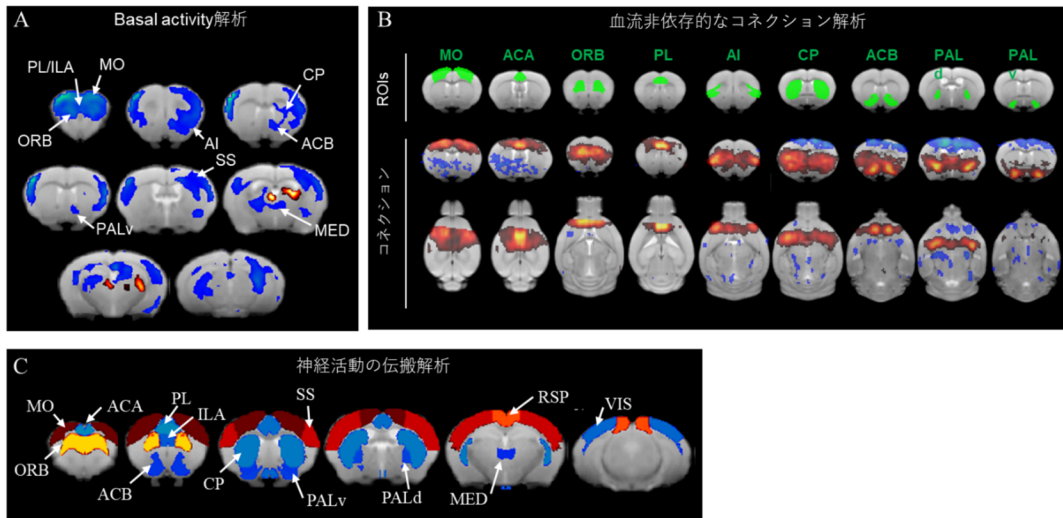


図6 精神疾患モデルマウスへの応用

(A) DfMRI 信号が減少した領域 (basal activity が増加した領域) を青色で示す。(B)各脳領域に ROI(緑)を置いた時、赤色(青色)はその領域と正(負)の相関がある領域を示す。(C)赤色はその領域から神経活動が伝搬した領域が多いことを示す。青色は少ないことを示す。

る(図5)。理論は既に他のグループによって考案されており<sup>11)</sup>、私はこの理論を DfMRI に実装した。この理論の実装には沖縄科学技術大学院大学(OIST)の銅谷賢治教授と国際電気通信基礎技術研究所(ATR)の酒井雄希博士にご指導を頂いた。私は DfMRI の利点を生かし、血流非依存的な脳機能解析の以下の3つのパイプラインを構築した<sup>12)</sup>。  
①安静時における basal activity の解析、②ネットワーク解析、③神経活動の伝搬解析。

### DfMRI の機能解析パイプラインを精神疾患モデルマウスへ応用した

アストロサイト特異的にグルタミン酸トランスポーター GLT1 をノックダウンさせたマウス ( $GLAST^{CreERT2/+};GLT1^{flox/flox}$ ) は強迫症様症状(グルーミングやチック)が顕著に見られる<sup>13)</sup>。私はこのマウスを東京医科歯科大学の田中光一教授から供与を受け、解析した。このマウスはアストロサイトに起因した neurovascular coupling に異常が生じ、従来の fMRI では正確な脳機能を評価できないことが想定されるため、neurovascular coupling に依存しない DfMRI の利点を最大限に生かすことがで

きる。このモデルマウスを用いて上述した DfMRI の3つのパイプライン解析を行った。なお、MRI は OIST に導入されている 11.7 tesla MRI を用いた。

その結果、眼窩前頭皮質(ORB)、前頭前野(PL/ILA)、運動野(MO)、島皮質(AI)、線条体(CP)、側坐核(ACB)、淡蒼球(PALd, PALv)、視床(MED)で basal activity の増加(図6A)、cortico-striato-thalamo-cortical circuit (CSTC 回路)のコネクション異常(図6B)、CSTC 回路での神経活動伝搬の異常を発見することができた(図6C)。これらの異常は GLT1 の減少の程度や強迫症様症状(グルーミング)の程度と相関も見られた。これに対して、通常の fMRI ではこれらの異常を検出することが出来なかった。強迫症患者の臨床 fMRI 研究から、眼窩前頭皮質の過活動や CSTC 回路の異常が報告されており、本研究のモデル動物を用いた結果と一貫性がある。以上のことから、この精神疾患モデルマウスにおいて、過活動、ネットワーク異常、活動伝搬の異常を可視化することに成功した。

### おわりに

本稿では fMRI に焦点を絞り、話を進めてきた。

新規 fMRI によって可視化出来た脳機能変化と病態を関連付けることに成功した。本稿で行った DfMRI 研究のように、DfMRI 信号のメカニズムを理解する基盤研究から、その DfMRI 信号変化を病態と関連付ける応用研究まで展開出来れば、MRI 研究の躍進に繋がると期待できる。

正直なところ、私は今の MRI 研究がもったいないと感じている。現状では精神疾患患者を大量にリクルートし、VBM や rsfMRI のデータを集め、ある脳領域の体積やコネクションが変わったというデータを出している。しかし、それ以上の発見は何もない。MRI 信号変化に神経化学的な解釈を与えることが出来れば、MRI データから実際に脳で起こっていることを理解でき、精神疾患の病態理解に繋がる。さらに MRI 研究の利点の一つとして、MRI 装置は臨床と基礎で同じ装置、同じ技術を使用していることから、トランスレーショナル研究とリバーストランスレーショナル研究の双方向を行き来した研究が容易であり、精神疾患研究が加速度的に発展することが期待できる。将来的には、MRI 信号変化から脳機能変化や脳構造変化を読み解けるようになることを期待している。欲を言えば、MRI 信号変化から遺伝子変化まで読み解けるようになれば、申し分ないのだが、これは極めて難しいであろう。本稿で紹介した研究が少しでもその礎になれば幸いである。

この研究は上述した私の研究目標を達成する上での一例である。MRI 研究は fMRI だけではなく、VBM や dMRI など構造 MRI もあり、これらの MRI 信号変化も読み解く必要がある。構造 MRI に関する話は、優秀賞の時に熱く語れればと思っている。

## 謝 辞

日本神経化学会が掲げている「物質・分子・病態」と私が得意とするマウス MRI 研究を融合させた研究で、このような評価を得られたこと、とても光栄に思っております。本稿で紹介しました研究成果は、NeuroSpin, Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives, France の Denis Le Bihan 博士の下と、慶應義塾大学医学部・先端医

科学研究所・脳科学研究部門の田中謙二教授の下で行われました。多大なるご指導を賜りました。心より感謝申し上げます。また、謙二ラボの皆様や多数の共同研究者の皆様にもご指導を賜りました。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優秀賞・奨励賞の先生方、並びに関係者の先生方に深く感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) Okada N, Yahata N, Koshiyama D, Morita K, Sawada K, Kanata S, Fujikawa S, Sugimoto N, Toriyama R, Masataka M, Koike S, Araki T, Kano Y, Endo K, Yamasaki S, Ando S, Nishida A, Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K. Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in early adolescents with subclinical psychotic experiences. *Transl Psychiat*, 8(1), 254 (2018).
- 2) Abe Y, Tsurugizawa T, Le Bihan D. Water diffusion closely reveals neural activity status in rat brain loci affected by anesthesia. *PLoS Biol*, 15(4), e2001494 (2017).
- 3) Buckley DL, Bui JD, Phillips MI, Zelles T, Inglis BA, Plant HD, Blackband SJ. The effect of ouabain on water diffusion in the rat hippocampal slice measured by high resolution NMR imaging. *Magn Reson Med*, 41(1), 137-142 (1999).
- 4) Pal I, Nyitrai G, Kardos J, Heja L. Neuronal and astroglial correlates underlying spatiotemporal intrinsic optical signal in the rat hippocampal slice. *PLoS One*, 8(3), e57694 (2013).
- 5) Le Bihan D. Diffusion MRI: what water tells us about the brain. *EMBO Mol Med*, 6(5), 569-573 (2014).
- 6) Le Bihan D, Urayama S, Aso T, Hanakawa T, Fukuyama H. Direct and fast detection of neuronal activation in the human brain with diffusion MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103(21), 8263-8268 (2016).
- 7) Tsurugizawa T, Ciobanu L, Le Bihan D. Water diffusion in brain cortex closely tracks underlying neuronal activity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 110(28), 11636-11641 (2013).
- 8) Abe Y, Nguyen KV, Tsurugizawa T, Ciobanu L, Le

- Bihan D. Modulation of water diffusion by activation-induced neural cell swelling in *Aplysia Californica*. *Sci Rep*, 7(1), 6178 (2017).
- 9) Svehla P, Bédécarrats A, Jahn C, Nargeot R, Ciobanu L. Intracellular manganese enhanced MRI signals reflect the frequency of action potentials in *Aplysia* neurons. *J Neurosci Methods*, 295, 121–128 (2018).
- 10) Tsrugizawa T, Abe Y, Le Bihan D. Water apparent diffusion coefficient correlates with gamma oscillation of local field potentials in the rat brain nucleus accumbens following alcohol injection. *J Cereb Blood Flow Metab*, 37(9), 3193–3202 (2016).
- 11) Deco G, Kringelbach ML. Hierarchy of Information Processing in the Brain: A Novel ‘Intrinsic Ignition’ Framework. *Neuron*, 94(5), 961–968 (2017).
- 12) Abe Y, Takata N, Sakai Y, Hamada H, Hiraoka Y, Aida T, Tanaka K, Le Bihan D, Doya K, Tanaka KF. Diffusion functional MRI reveals global brain network functional abnormalities driven by targeted local activity in a neuropsychiatric disease mouse model. *Neuroimage*, 223, 117318–117318 (2020).
- 13) Aida T, Yoshida J, Nomura M, Tanimura A, Iino Y, Soma M, Bai N, Ito Y, Cui W, Aizawa H, Yanagisawa M, Nagai T, Takata N, Tanaka KF, Takayanagi R, Kano M, Götz M, Hirase H, Tanaka K. Astroglial glutamate transporter deficiency increases synaptic excitability and leads to pathological repetitive behaviors in mice. *Neuropsychopharmacology*, 40(7), 1569–1579 (2015).

## 日本神経化学会奨励賞受賞者研究紹介

## 脊髄変化を切り口とした慢性掻痒メカニズムの解明

白鳥 美穂

九州大学大学院薬学研究院薬理学分野

## はじめに

かゆみ(痒み)は、皮膚や粘膜を掻きたいという衝動をもたらす不快な感覚である。痒みは、寄生虫や植物など外界の有害物が体表面に付着あるいは侵入した際にそれらを引掻くことで取り除くための自己防衛反応として、あるいは、疾患に伴って生じることで心身の異常を知らせるアラームとしての役割を果たすと推測されている。通常の痒みは一過性の引掻きと共に短時間で消失するが、アトピー性皮膚炎に代表されるアレルギー性皮膚炎症に伴う慢性的な痒み(慢性掻痒)は、強い不快感やそれに伴う引掻きが長期的に続き、それによって皮膚炎が悪化し、さらに痒みが増すといった悪循環に陥ってしまう(痒みと掻破の悪循環)。また、通常では弱い痒みと感じられる刺激に対して強い痒みを感じてしまう「痒み過敏」のような異常な痒みも認められる。このような痒みは、患者に肉体的・精神的ストレスを与え、QOLを著しく低下させる。特に、アトピー性皮膚炎は国民の1割が罹患し、患者を最も苦しめるのは痒みであると言われており、長引く激しい痒みは、思考力や判断力、集中力、意欲を奪い、勉強障害や労働生産性低下の要因となる。アトピー性皮膚炎の患者は小児や働き盛りの20~40代の割合が大きく、そのためアレルギー性皮膚疾患による社会的損失は1か月あたり4000億円以上になると試算されている<sup>1)</sup>。これらのことから、慢性掻痒は適切に治療する必要がある。しかしながら、このような痒みの多くは抗ヒスタミン薬をはじめとする既存の治療薬が効きにくい。アレルギー性皮膚疾患患者

を含む慢性掻痒患者は全世界で数千万人に上ると推定されていることから<sup>2)</sup>、メカニズム解明は急務の課題であるが、依然として不明な点が多い。

## 1. 痒み伝達経路

痒みは、皮膚に存在する一次求心性神経(無髄C線維)の自由終末がヒスタミンに代表される痒み刺激を受け取り、そこから生じた興奮が脊髄後角神経細胞に伝わり、最終的に脳の神経細胞に伝わることで認識される(図1)。従来、痒みは弱い痛みであると考えられてきた。しかし、2007年に脊髄後角神経細胞に発現するガストリン放出ペプチド受容体(GRPR)が<sup>3)</sup>、続いて2009年にGRPRを発現する神経自体が、痛み伝達には関与せず、痒み伝達特異的に関与することが示された<sup>4)</sup>。これらの発見をきっかけにその後、心房性ナトリウム利尿ペプチド受容体(NPRA)陽性の脊髄後角神経や<sup>5)</sup>、Mas関連Gタンパク質共役型受容体A3(Mrgpr A3)陽性の一次求心性神経など<sup>6)</sup>、複数の痒み特異的の神経及び受容体が見出された(図1)。これらの研究から、現在では、痒みは痛みとは異なる神経経路で伝達されると考えられており、通常時の痒み伝達の神経基盤は徐々に解明されている。

## 2. 脊髄アストロサイトと痒み過敏

近年、通常の痒み伝達機構の理解が進んできた一方で、通常時には見られない「痒み過敏」などの慢性掻痒における特徴的な現象のメカニズムに

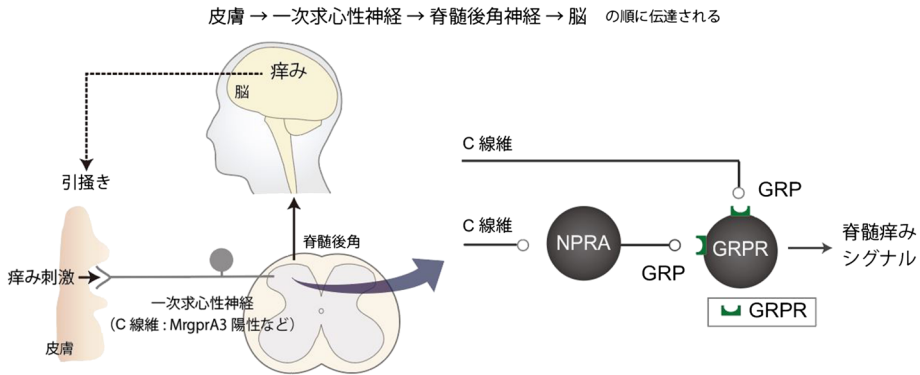


図1 通常時の痒み伝達経路と脊髄後角の痒み特異的の神経

については不明であった。従来、慢性掻痒研究は皮膚の免疫学的変化など末梢組織の変化に着目したものが主流であったが、それだけでは説明ができない痒み過敏現象も報告され<sup>7)</sup>、脊髄を含む中枢神経系の変化の可能性が指摘されていたが詳細は全くわかっていなかった。

そこで著者らは中枢神経系の変化を調べるために、アトピー性皮膚炎や接触性皮膚炎モデルマウスなどの慢性掻痒を発症したマウスの脊髄を解析したところ、慢性掻痒が発症した皮膚に対応する脊髄後角で、グリア細胞の一種であるアストロサイトが長期的に活性化していることを見出した。さらに、転写因子 STAT3 がアストロサイトで活性化しており、薬理的あるいは遺伝学的に STAT3 を抑制すると、脊髄後角アストロサイト活性化と慢性的な痒み行動が抑制されることを発見した。また、このアストロサイト活性化は長期的な引掻き行動による物理的損傷によって生じた皮膚炎が原因となっており、活性化アストロサイトは痒みと搔破の悪循環の一端を担っていることもわかった<sup>8)</sup>。

痒み過敏における脊髄活性化アストロサイトの関与を確かめるために、慢性掻痒モデルマウスの脊髄腔内に脊髄の痒み物質であるガストリン放出ペプチド (GRP) を投与し、痒み行動を観察したところ、STAT3 依存的な活性化アストロサイトは GRP によって誘発される GRPR 依存的な痒み行動を増強していることがわかった。その後、慢性掻痒モデルマウスの脊髄における発現遺伝子の網羅的解析か

ら、慢性掻痒時にアストロサイト STAT3 依存的に発現増加する物質としてリポカリン2 (LCN2) を特定した。アストロサイト選択的に LCN2 の発現を抑制すると、慢性掻痒モデルマウスの引掻き行動が抑制されることや、LCN2 が痒み特異的シグナルである GRPR シグナルを増強することで痒み行動を増強していることもわかった<sup>8,9)</sup> (図2)。

これらの結果から、慢性掻痒時には活性化アストロサイトが脊髄レベルの痒み過敏を引き起こし、慢性掻痒の悪化に寄与していることが示唆され、慢性掻痒時の脊髄変化の重要性が初めて示された。

### 3. 慢性掻痒時に脊髄 GRPR シグナルを介して痒みを引き起こす起痒物質とその受容体

慢性掻痒時には脊髄 GRPR シグナルが増強されていることが示されたことから、皮膚において脊髄 GRPR を介して痒みを惹起する痒み物質 (起痒物質) が存在すると考えられる。これまでに、GRPR シグナルを活性化する末梢の起痒物質として、肥満細胞の脱顆粒を誘導する compound 48/80 や MrgprA3 に作用するクロロキン、PAR2 のアゴニストペプチドが報告されているが<sup>3)</sup>、前二者は人工物であり、内因性の物質についてはあまりよくわかっていない。

そこで、内因性の起痒物質を特定するため、最近、痒み特異的な一次求心性神経の亜集団として同定された MrgprA3 陽性一次求心性神経に着目

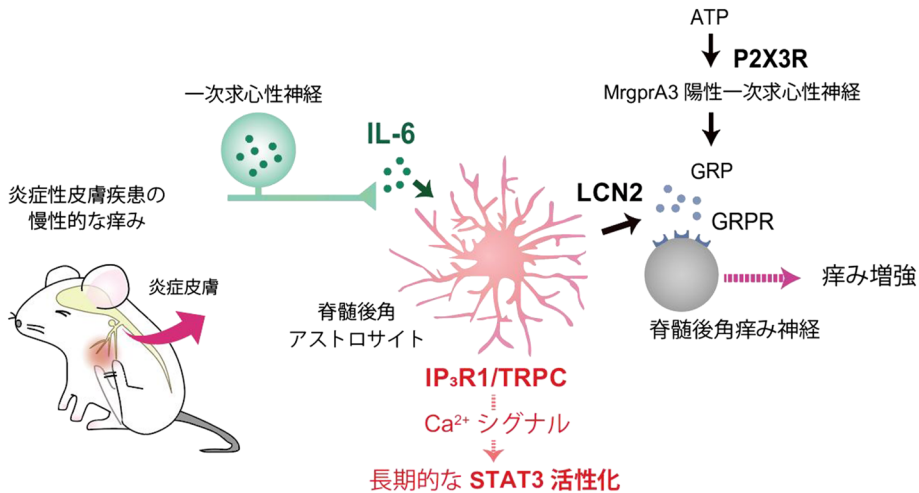


図2 本研究で明らかになった慢性掻痒メカニズム

し<sup>6)</sup>、同神経に発現していることが示されていた P2X3 受容体 (P2X3R) の関与を検討した。P2X3R は ATP 受容体の一種であり、全身の中でも特に皮膚に終末が存在する一次求心性神経で高発現していることが知られる<sup>10)</sup>。P2X3R の内因性アゴニストの ATP 及び選択的アゴニストをマウスに投与すると痒み行動の増加が見られ、選択的アンタゴニストによって抑制された。さらに、MrgprA3 陽性神経の活動抑制や GRPR 欠損によって P2X3R 依存性の痒みが抑制された。また、アトピー性皮膚炎モデルマウスの一次求心性神経において P2X3R の発現が増加しており、P2X3R 選択的アンタゴニストの皮内投与によって同モデルマウスの慢性的な痒み行動が抑制されることもわかった。ここから、皮膚での ATP は MrgprA3 陽性の一次求心性神経に発現する P2X3R に作用し、脊髄の GRPR シグナルを介して痒みを惹起する内因性の起痒物質の一つであり、慢性掻痒にも関与することが示唆された<sup>11)</sup> (図2)。

#### 4. 脊髄アストロサイト長期的活性化における一次求心性神経及びカルシウムシグナルの影響

先述の研究で、慢性掻痒時の脊髄後角アストロサイトの活性化には引掻き行動による物理的損傷によって生じた皮膚炎が関与していることが示さ

れた。皮膚と脊髄は直接繋がってはおらず、一次求心性神経を介して繋がっている。一次求心性神経 C 線維の一部を除去したところ、脊髄アストロサイトの活性化が抑制されたことから、一次求心性神経で発現する物質がアストロサイト活性化に関与していることが示唆される<sup>8)</sup>。

脊髄アストロサイト活性化は STAT3 依存的に起こっていることを踏まえ、STAT3 活性化に関わる物質の発現を慢性掻痒モデルマウスの後根神経節 (DRG: 一次求心性神経の細胞体が集積) で調べたところ、末梢炎症において主要な STAT3 活性化因子である IL-6 が発現増加していることを発見した。一次求心性神経選択的 IL-6 の発現抑制により脊髄アストロサイトの STAT3 活性化及び慢性的な痒み行動が抑制された。また、培養細胞を用いた検討から、IL-6 はアストロサイトの STAT3 の長期的活性化を誘導し、この長期的活性化は一般的な一過性の STAT3 活性化経路とは異なり、1 型 IP<sub>3</sub>R 受容体 (IP<sub>3</sub>R1) や TRPC チャネルといったカルシウム動態関連因子を介することも判明した。IL-6 を脊髄スライスに処置すると、アストロサイトで IP<sub>3</sub>R1/TRPC 依存的な微弱で持続的なカルシウムシグナルが観察された。慢性掻痒モデルマウスの脊髄後角アストロサイト選択的に IP<sub>3</sub>R1 の発現を抑制、あるいは薬理的に脊髄 TRPC チャネルを阻害することで、アストロサイトの STAT3 活

性化と慢性的な痒み行動が抑制された。この研究によって、慢性掻痒時のアストロサイト STAT3 の長期的活性化は、一次求心性神経で発現増加した IL-6 が、IP<sub>3</sub>R1/TRPC 依存的な微弱で持続的なカルシウムシグナルを介して誘発されていることが示唆された<sup>12)</sup> (図2)。

## おわりに

従来の慢性掻痒に関する研究は、皮膚における免疫学的変化にその焦点がおかれていたが、本研究では神経系、特にグリア細胞の変化に着目し、そこから研究を展開し新たなメカニズムの発見に繋がった。また、慢性掻痒時のグリア細胞の活性化には皮膚炎症や一次求心性神経の変化が関与し、かつ神経損傷とは無関係であることから、皮膚炎症と中枢変化の深い関わりやグリアの新たな活性化メカニズムを示したと言える。今後、皮膚、一次求心性神経及び脊髄の相互の連関を含め、さらに研究を展開していけば、慢性掻痒メカニズムの更なる理解及びそれに基づいた診断・予防法あるいは治療薬創出に寄与することが期待される。

アストロサイトの STAT3 の長期的活性化は慢性掻痒だけでなく、脳外傷やアルツハイマーなど様々な神経疾患で認められており、本研究によって従来の STAT3 活性化に寄与するシグナルとは異なるカルシウムシグナルとの関連が初めて明らかになったことで、様々な中枢神経疾患の病態メカニズムの理解に繋がる可能性がある。さらに、従来アストロサイトのカルシウムシグナルに重要だと示唆されてきた IP<sub>3</sub>R2 ではなく IP<sub>3</sub>R1 が選択的に寄与するケースが初めて判明したことで、アストロサイトのカルシウムシグナルの全容とその役割についても新しい視点を与えたと考えられる。

## 謝 辞

本稿で紹介いたしました研究成果は、九州大学大学院薬学研究院薬理学分野で得られました。多大なるご指導を賜りました津田誠教授に厚く御礼

申し上げます。井上和秀名誉教授には温かいご助言をいただきました。心より感謝申し上げます。また、研究遂行にあたり様々なご助力を賜りました古江増隆名誉教授 (九州大)、岡野栄之教授 (慶応大)、審良静男教授 (大阪大)、Xinzhong Dong 教授 (ジョンズホプキンス大)、倉石泰名誉教授 (富山大)、安東嗣修教授 (金城学院大)、御子柴克彦教授 (上海科技大)、西田基宏教授、中原剛士准教授 (九州大)、蜂須賀淳一上級講師 (グラスゴー大)、中原真希子講師 (九州大)、そして九州大学薬理学分野の皆様へ深く感謝申し上げます。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優秀賞・奨励賞選考委員の先生方、関係者の皆様へ深く感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) 室田浩之, 北場俊, 谷守, 金田眞理, 梅垣知子, 片山一郎. かゆみを伴う皮膚疾患患者での労働生産性の評価とヒスタミン H1 拮抗薬による改善効果の検討. *Prog Med*, 29(7), 1842-1848 (2009).
- 2) Miller G. Biomedicine. Grasping for clues to the biology of itch. *Science*, 318(5848), 188-189 (2007).
- 3) Sun YG, Chen ZF. A gastrin-releasing peptide receptor mediates the itch sensation in the spinal cord. *Nature*, 448(7154), 700-703 (2007).
- 4) Sun YG, Zhao ZQ, Meng XL, Yin J, Liu XY, Chen ZF. Cellular basis of itch sensation. *Science*, 325(5947), 1531-1534 (2009).
- 5) Mishra SK, Hoon MA. The cells and circuitry for itch responses in mice. *Science*, 340(6135), 968-971 (2013).
- 6) Han L, Ma C, Liu Q, Weng HJ, Cui Y, Tang Z, Kim Y, Nie H, Qu L, Patel KN, Li Z, McNeil B, He S, Guan Y, Xiao B, Lamotte RH, Dong X. A subpopulation of nociceptors specifically linked to itch. *Nat Neurosci*, 16(2), 174-182 (2013).
- 7) Ikoma A, Rukwied R, Stander S, Steinhoff M, Miyachi Y, Schmelz M. Neuronal sensitization for histamine-induced itch in lesional skin of patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol*, 139(11), 1455-1458 (2003).
- 8) Shiratori-Hayashi M, Koga K, Tozaki-Saitoh H, Kohro



- Y, Toyonaga H, Yamaguchi C, Hasegawa A, Nakahara T, Hachisuka J, Akira S, Okano H, Furue M, Inoue K, Tsuda M. STAT3-dependent reactive astrogliosis in the spinal dorsal horn underlies chronic itch. *Nat Med*, 21(8), 927–931 (2015).
- 9) Koga K, Yamagata R, Kohno K, Yamane T, Shiratori-Hayashi M, Kohro Y, Tozaki-Saitoh H, Tsuda M. Sensitization of spinal itch transmission neurons in a mouse model of chronic itch requires an astrocytic factor. *J Allergy Clin Immunol*, 145(1), 183–191.e10 (2020).
- 10) Chen CC, Akopian AN, Sivilotti L, Colquhoun D, Burnstock G, Wood JNA. P2X purinoceptor expressed by a subset of sensory neurons. *Nature*, 377(6548), 428–431 (1995).
- 11) Shiratori-Hayashi M, Hasegawa A, Toyonaga H, Andoh T, Nakahara T, Kido-Nakahara M, Furue M, Kuraishi Y, Inoue K, Dong X, Tsuda M. Role of P2X3 receptors in scratching behavior in mouse models. *J Allergy Clin Immunol*, 143(3), 1252–1254.e8 (2019).
- 12) Shiratori-Hayashi M, Yamaguchi C, Eguchi K, Shiraiishi Y, Kohno K, Mikoshiba K, Inoue K, Nishida M, Tsuda M. Astrocytic STAT3 activation and chronic itch require IP3R1/TRPC-dependent Ca(2+) signals in mice. *J Allergy Clin Immunol*, 147(4), 1341–1353 (2021).

## 第14回神経化学の若手研究者育成セミナー開催のご報告

14回目の本年はCOVID-19感染拡大の影響により、本大会と同様にオンライン版若手研究者育成セミナー（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。

大会一週間前の9/24(金)に全体セミナーとして藤田医科大学客員教授の鍋島俊隆先生のご講演および受講生の交流、大会初日の9/30(木)にグループセミナーとして8グループに分かれて講師先生方のご講演とフリーディスカッションを行ないました。鍋島先生のご講演では「若者へのエール：君の仮説を証明するためにどのように研究を進めるか」と題して鍋島先生のこれまでの研究成果、および論理的思考方法の身に付け方、研究の進め方、論文の書き方、研究費の獲得方法等をご講演頂きました。鍋島先生の言われたGive, give, giveの精神は多くの受講生の琴線に触れたようで受講後のアンケートでも大反響でした。

9/30(木)のグループセミナーでは2名のセミナー講師に加えて新たな試みとしてゲスト講師の先生にもご参加頂き研究成果のご講義に加えてこれまでの研究生活でご体得された研究哲学をお示し頂きました。今回の若手育成セミナーでは、計画当初からCOVID-19の影響が懸念されていたため、セミナーの時間を短くする代わりに講師陣を充実して受講生の満足度を上げようと企画しました。受講生49名に対し講師26名とこれまでの若手育成セミナーでは例を見ない会となり、若手研究者育成に重点を置く本学会と講師をご快諾頂いた先生方の若手育成にける思いがなければ実現できなかったと思います。講師は第一線でご活躍されている先生方ばかりであり、受講生は著名な先生方との交流で研究の面白さや魅力を肌で感じたのではないのでしょうか。Web開催にはなりましたが、セミナー後のアンケートでは受講生の98%が参加できて良かったとの回答でした。現地開催が困難な状況下でも中止にすることなく新たな形で開催できたことは喜ばしいことですが、現地開催で若手からベテランまでが一堂に会して直に研究者の交流ができれば尚良かったとも思います。

直前の開催形式の変更にも関わらず、ご参加くださいました受講生並びに講師の先生方、セミナー進行をお引き受け頂きました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、理事長の岡野先生、大会長の和中先生、大会事務局の皆様感謝申し上げます。来年は沖縄で現地開催できますように。

第14回神経化学の若手研究者育成セミナー  
世話人代表 牧之段 学、世話人副代表 田中 達英

## 若手研究者育成セミナー参加レポート

## 第14回若手育成セミナーへ参加して

益子 洋樹

新潟大学大学院医歯学総合研究科脳機能形態学修士課程2年

若手育成セミナーは日本神経化学学会大会に伴って開催され、これからの神経化学を担っていく若手の研究者達が集まり、互いに研鑽しつつ交流を深めていく場であります。私は昨年に引き続き2回目の参加となりました。研究室の竹林先生に勧められて初参加した昨年は緊張もあり、先生方のお話を伺うだけで精一杯でありましたが、今年は2回目という事もあり、昨年以上に積極的に参加する事ができたのではないかと思います。

今年のセミナーは、当初現地での開催が予定されており、昨年のオンライン開催とはまた一味違った若手育成セミナーを体験できると考えておりました。しかしながら、新型コロナの感染拡大に伴い、現地での開催は叶わずオンラインでの開催となりました。そのような状況の中でも、神経化学会の先生方、若手育成委員会の皆様が開催にご尽力下さり、貴重な学びと交流の場を提供して頂いた事に厚く御礼申し上げます。

本セミナーは9月24日に鍋島俊隆先生を講師にお迎えした全体セミナーが行われ、9月30日に各グループに分かれての個別セミナーが行われました。全体セミナーでは、鍋島先生が論文の読み方から研究に対する心構え、得られた結果への向き合い方や良い研究者となるための方法など多岐に渡って話して下さい、今後私が研究者としての道を進んでいく上で道標となる教訓を得る事ができたと思います。全体セミナー終了後には、グループごとに分かれての顔合わせがあり参加者同士の交流の場となりました。顔合わせでは互いの研究や参加した背景について紹介があり、様々な背景を持ったメンバーの集まりであることが実感され

ました。その中でも、自身の研究分野と近い分野について研究を進めている方や本大会で自身と同じ若手道場という場で発表予定の方もいて、本大会に向けてのモチベーションがさらに向上していった事を覚えています。長く続く新型コロナ流行の影響により、同じ大学内での交流もままならない中、同年代の同じ志を持った仲間と出会い交流を持てる場は、ますます貴重となってきています。育成セミナーは自身を鍛える事ができる場という意味だけでなく、繋がりを作っていく場でもあるのだと実感した瞬間でした。

9月30日の本大会終了後に行われたグループセミナーでは、セミナー講師として竹居光太郎先生と和氣弘明先生、ゲスト講師として小泉修一先生を迎え、先生方の研究やこれまでの研究者としての歩みを語っていただきました。私自身は、現在シュワン細胞の発生メカニズムに関する研究を行っておりますが、異なる分野の大変興味深いお話を伺う事ができ、とても有意義な時間であったと思います。また語っていただいた先生方の研究者としての歩みは、今後研究者を志している私にとって大きな助けとなると確信しています。今まで自分には無かった視点を得られる事や研究者としての先達である先生方の経験に触れられる事、その経験から醸成された研究者としての心構え・在り方を学ぶ事ができる事が、若手育成セミナーをより有意義なものにしているのではないかと思います。

昨年のセミナーでは、終了後に先生方とセミナー参加者を交えた親睦会がオンラインで設けられ、先生方や参加者の間で交流を深める機会があ

りました。今回のセミナーでも、有志の先生方と参加者による親睦会があり、私も参加させていただいて交流を深める事ができました。

来年の神経化学会大会は沖縄での開催が予定されており、若手育成セミナーも現地とオンライン

を合わせたハイブリット開催が予定されているとの事で、新たな学びと仲間との出会いに期待し、来年の若手育成セミナーを通して自身をより成長させていきたいと考えています。

## 若手研究者育成セミナー参加レポート

## 第14回若手研究者育成セミナーに参加して

松下 有美

量子科学技術研究開発機構量子医科学研究所脳機能イメージング研究部博士研究員

2021年9月24日(金)と30日(木)の二日間に渡り、第14回若手研究者育成セミナーが開催されました。本来であれば奈良の地で行われる予定でしたが、昨今の情勢を踏まえて第64回日本神経化学会がオンライン開催になったことを受け、若手研究者育成セミナーもオンライン開催されることとなりました。私はこれまでオンラインで行われる学会や大きなセミナーに参加したことがなく、今回が初めてのWEB学会への参加でした。また、日本神経化学会大会には今年度から入会し、若手研究者育成セミナーへの参加も初めてです。初めは勝手が分からずどのように挑めば良いのか分からなかったのですが、9/24に行われた全体セミナーでは冒頭からとても暖かい雰囲気や質問しやすい空気感が流れており、とても安心したことを記憶しています。この参加レポートでは、日本神経化学会がとても若手研究者の育成に力を入れているのだということをオンラインでの画面越しながらヒリヒリと肌で感じたことを中心にお伝えできればと存じます。

9/24は全体セミナーとして藤田医科大学・客員教授の鍋島俊隆先生に「若者へのエール：君の仮説を証明するために、どのように研究を進めるか」というテーマでご講演をしていただきました。研究者に必要な思考の養い方や「どう研究を進めるか?」「どう論文を書くか?」など、まさに今、若手研究者が直面している問題について一つずつ先生の経験談を踏まえながらご教示していただきました。鍋島先生のお話をお聞きして強く印象に残っていることは、先生が若い頃からとても後進の育成に尽力されており、若手が育つことが自身

の喜びでもあるとお話しされていた点です。今回参加されたセミナー講師、ゲスト講師、チューターの先生方にも共通する点ですが、どの先生からも若手研究者の成長を後押ししていきたいという気持ちがとても伝わってきました。鍋島先生は中でもそのお気持ちが溢れ出ていて、ぜひもっとたくさんお話しして研究者としてのマインドをさらに学びたいと思いました。また、受講生からの様々な質問についても一つ一つ丁寧にご回答してください、大変勉強になったと感じております。全体セミナーの後は各グループに分かれて受講生同士の交流会が行われました。初めはお互いに何を話せば良いのか分からずモジモジする場面もありましたが、チューターの高橋先生の絶妙なパス回しにより少しずつ打ち解けて受講生同士で質問し合うこともできていた気がします。1時間ほどの短い時間でしたが、若手同士で話す機会が減っているこの情勢下でオンラインでも気兼ねなく話せたことは大変貴重だったと感じております。

9/30はグループセミナーが開催され、各グループに分かれてゲスト講師の先生に1時間ずつ講演をしていただきました。私はグループ7に所属し、東京大学大学院医学系研究科神経生化学分野の尾藤晴彦先生と北海道大学大学院薬学研究院薬理学研究室の南雅文先生のセミナーを受講しました。お二人ともご自身の若い頃から現在に至るまでの研究内容や取り組み方、その時々で感じ考えていたことなども交えながらお話ししてください、どちらの先生もとても気さくに話してください、受講生からの質問にも丁寧に答えてくださっていたのがとても印象的でした。また、ゲスト

ト講師の国立精神・神経医療研究センター神経研究所・神経薬理研究部の村松里衣子先生は事前に受講生から様々な質問を受け付けてくださり、若手研究者からの幅広い悩み相談や疑問に真摯に向き合って回答してくださりました。受講生からの質問回答タイムでは尾藤先生と南先生を巻き込みながら先生方の三者三様な考え方を知ることができ、今後の自分自身の考え方を深める上で大変勉強になったと感じております。どの先生も、「研究人生で色々な人に助けってもらってきた」「たくさんの人と研究を進めてきた」とお話しされており、研究とはたくさんの人と協力しながら進めるチームプレーなのだなどと改めて学びました。このグループセミナーでのゲスト講師による講演や受講生同士の交流を通して、たくさんの人と関わり、自分自身を成長させていくことがとても大切なのだと実感し、若手育成セミナーに参加して本当に良かったと心から思いました。今回はオンラインでの交流でしたが、ぜひ来年は沖縄の地で直接お会いして熱いディスカッションを交わせたらと強く願います。

私はこの春に学位を取得し、4月から現在所属している研究部に赴任致しました。バックグラウンドが基礎獣医学ということもあり、これまで交

流したことが無い医学系・薬学系の先生や若手研究者の方々とお話しするこのような機会に恵まれて大変感謝しております。受講生はほとんどが学位取得前の学部生や大学院生で、今後の自分の将来についてまだ決めかねている学生も多いかと思えます。そのような方にとって、本セミナーは同じような立場の仲間や長年研究に従事されている先生との交流がとても刺激になり、自身の考えを深める良い機会になるのではと思います。また、私のような学位を取得したばかりで研究者としてやっていけるのだろうか…という不安と闘いながら日々実験をしている若手研究者にとっても、多くのものを得られる機会になると感じています。少なくとも私は、今回の若手育成セミナーに参加して本当に良かったと満足感でいっぱいです。

最後に、このような大変な状況下で若手研究者育成セミナーという特別な機会に参加させていただき、心より感謝申し上げます。本セミナーを企画・運営していただきました世話人の先生、講師の先生、チューターの先生、スタッフの方々にも厚くお礼を申し上げます。誠にありがとうございます。来年はぜひ沖縄で直接お会いし、夜通しディスカッションできることを楽しみにしています。

第64回日本神経化学学会大会 若手道場優秀発表賞受賞の声

東北大学大学院薬学研究科・附属医薬品開発研究センター  
稲垣 良

この度は、第64回日本神経化学学会大会若手道場にて、名誉ある賞をいただきましたこと心より感謝申し上げます。演題発表の場では、数多くの御助言・質問をいただき今後の研究を進めていく上で大変勉強になりました。現在、私は東北大学大学院薬学研究科・附属医薬品開発研究センターにて、アルツハイマー病並びにその周辺症状の病態発症機序解明に関する研究を行なっております。今後も日本神経化学学会大会にて良い報告ができるよう研究に精進してまいりますので、何卒一層のご指導ご鞭撻の程よろしくお願い申し上げます。最後に、このような機会を設けてくださった日本神経化学学会の先生方並びに大会関係者の方々に厚く御礼申し上げます。

京都大学大学院薬学研究科生体機能解析学分野  
抱 将史

この度はこのような素晴らしい賞をいただき大変光栄に思います。Web開催という難しい状況の中、発表の場をご用意いただき大会関係者の皆様に深く御礼申し上げます。今回初めて若手道場で発表させていただきましたが、年代を問わず専門の先生方、研究者と活発な議論を交わすことができ大変刺激を受けました。今後もさらに研究を深め、臨床や社会に還元できるように、この度の経験を糧に精進して参ります。今後ともご指導ご鞭撻の程、何卒よろしくお願い申し上げます。

慶應義塾大学医学部生理学教室 助教、東京大学医学部附属病院老年病科 助教  
加瀬義高

優秀発表賞をいただき本当に感謝申し上げます。本大会における演題内容は hCONDEL というヒトの大脳の進化に関わるヒト特異的な遺伝子群の1つである *GADD45G* という遺伝子のニューロンにおける役割を初めて明らかにしたものです。この *GADD45G* から始まるシグナルカスケードが神経突起伸長を促進するというものであり、このメカニズムに立脚した神経突起伸長が可能な化合物の同定にも成功しております。

また、審査員の諸先生方からの発表内容に関する詳細なフィードバックも非常に参考になりました。他の学術集会にはない制度であり大変勉強になりました。

昨年は新型コロナウイルス感染症のため臨床業務との兼ね合いで学会参加が叶いませんでしたが、来年以降も是非演題登録したいと考えております。

九州大学大学院薬学研究院 薬理学分野  
川邊 陸

今回はこのような素晴らしい賞を頂き、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

の津田誠教授、ならびに研究室のみなさまにこの場を借りて感謝申し上げます。若手道場で繰り広げられる熱いディスカッションは、質問する側としても、される側としても大変刺激的であり、楽しむことができました。また、審査員の先生方からも細やかなフィードバックを頂きまして、大変勉強になりました。次回の若手道場でも発表できるよう、これからも研究に励んでまいりますので、みなさまご指導ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。

名古屋市立大学脳神経科学研究所神経発達再生医学分野 医学部4年  
樽松千紘

この度は、このような素晴らしい賞をいただき、大変光栄に存じます。研究経験が浅い私にとって、大変なことも数多くありましたが、ここまで導いてくださった多くの先生方に深く感謝申し上げます。発表を通じて、自分の研究をさらに深く考えることができ、参加してよかったと実感しております。私は、ミクログリアによる新生ニューロンのシナプス貪食について、フォスファチジルセリンという分子に着目して研究を行っております。詳細なメカニズムや病態との関連についても解明できるよう、今後とも精進してまいりますので、ご指導ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。

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

この度はこのような素晴らしい賞をいただくことができ、大変光栄に思っております。また、本大会で、数多くの先生方から貴重なご助言をいただけたことを心から感謝申し上げます。私は、後縦靭帯骨化症による運動・感覚機能障害を改善させることができる薬物について研究を行っております。現在は研究の初期段階ですが、今後の日本神経化学会において、よりレベルアップした研究内容を発表することを目標とし、これからも研究活動に励んでいきたいと考えております。今後ともご指導の程よろしくお願い致します。

慶應義塾大学医学部医学科4年 生理学教室  
銭 映美

この度は大変光栄な賞をいただき、ありがとうございます。私はヒト iPS 細胞から分化誘導した抑制性神経細胞のサブタイプ特異的な解析をテーマに研究を行ってきました。若手道場は学部学生も口頭発表ができる貴重な機会です。今回神経分野を専門とする先生方の前で口頭発表し、議論したことは私にとって大きな経験となりました。大会開催を実現してくださった日本神経化学会の皆様、ならびに日頃多大なご指導をいただいている慶應義塾大学生理学教室の岡野栄之先生、石川充先生、吉松祥先生、研究室の皆様にご心より感謝申し上げます。今回の受賞を励みに、より一層研究に精進してまいりますので、今後ともご指導ご鞭撻のほど何卒よろしくお願い申し上げます。

同志社大学大学院生命医科学研究科神経病理学研究室 博士後期課程1年  
辰本彩香

昨年に続いて若手道場優秀発表賞を頂くことができ、大変光栄です。大会関係者の皆様、そして日頃



より熱心にご指導いただいている同志社大学神経病理学研究室の宮坂知宏先生ならびに研究室の皆様にご感謝申し上げます。私はアルツハイマー病克服に向けたタウの生理機能とタウオパチー発症機構の解明研究を行っております。発表したテーマをどのようにまとめるか模索中でしたが、今回多くのご助言をいただくことができました。ぜひとも今後の研究に活かしたいと思います。先生方や若手研究者と熱いディスカッションができる若手道場は、自分にとって特別な発表の場です。来年も発表させていただきたく思いますので、ご指導ご鞭撻のほど宜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  
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、大会関係者の皆様には深く御礼申し上げます。今年の若手道場では、自身が座長となる場が与えられ、限られた時間の中で深く議論を交わす術を学びました。また、審査員の先生からフィードバックをいただき、発表のスキルを見直す大変貴重な機会となりました。これからより一層身を引き締め研究に精進していく所存です。研究者としてまだまだ未熟ですが、常に自分の頭で考えて行動する学生でありたいと思います。日本神経化学会の皆様、今後とも宜しくお願いいたします。

愛知県医療療育総合センター発達障害研究所 分子病態研究部門  
西川将司

今回は若手道場優秀発表賞を頂き、とても光栄に思います。この賞に恥じぬ様、これからも慢心せず謙虚に研究に励み、分子レベルでの発達障害の理解と、根本的な治療の提案・確立を成し遂げてみせます。この度、本学会から頂いたご助言を生かし、生涯をかけて神経化学を楽しんでいきたいと思っておりますので、日本神経化学会の皆様、今後ともよろしくお願い致します。

生理学研究所電子顕微鏡室 特任研究員  
名古屋市立大学脳神経科学研究所神経発達再生医学分野 研究員  
松本真実

この度は素晴らしい賞をいただき、大変光栄に存じます。大会関係者の皆様にご深く感謝申し上げます。若手道場の発表では、多くの貴重なご質問やご助言をいただき、大変嬉しく、いただきましたご助言を今後の研究に生かしていきたいと思っております。ここ数年はコロナ禍ということもあり、外部との交流が極端に減っており、日々研究に打ち込むという毎日を送っておりましたが、同じように若手道場でご発表なされている方のご研究も素晴らしく、自分の研究もさらに進展させていきたいと強く思いました。いただきました賞を糧に良い研究ができるように努めて参りたいと思っております。今後ともご指導ご鞭撻をいただければ幸いです。何卒よろしくお願い申し上げます。

慶応義塾大学医学部医学科3年 先端医科学研究所脳科学研究部門  
横山貴一

大変素晴らしい賞をいただき光栄に思います。私は研究歴が浅く、未熟な発表だったのにも関わらず、

若手道場ではたくさんの興味深いご質問をいただきました。これらをヒントに、今後の研究の方向性を考える機会を得られたと思っております。また、どうしたら自分の研究の面白さを人に伝えられるのか、きちんと伝われば自分が得る情報も多いということを痛感いたしました。今後も自分が面白いと思える研究をできるよう、手と頭を動かしていきたいです。

## 私と神経化学

## 研究は、すべてが楽しくなければならぬ



熊倉鴻之助 \*1, \*2

\*1 元・上智大学理工学部教授

\*2 日本神経化学会名誉会員

## 神経化学への入り口

私の出身校（上智大学理工学部）には50年ほど前の理工系学部としては珍しく「生物化学研究室」があり、慶應義塾大学医学部出身の菊野正隆教授（故人）がおられました。「生物化学」「神経化学」という領域名も知りませんでした。卒業研究の配属先に「生物化学研究室」を選び、卒業研究を進めるうちに「実験」が面白くなりました。そのまま大学院博士課程まで進み、漠然と研究者になりたいと思いましたが、具体的将来像などは全く見えません。修士課程を終わる頃に、菊野先生からイタリア・ミラノ大学薬理学薬剤学研究所（現・薬理科学分子生物学部）への留学を勧められました。ご自身が終戦後まもなく招聘留学された研究所で、所長のRodolfo Paoletti教授は、先生のミラノ時代の同僚でした。私は、イタリア政府給費留学生を目指してイタリア語の勉強を始め、1973年度の給費留学生に合格、タイミングよく1973年東京で開催された第4回国際神経化学会に来日されたPaoletti教授にお会いできました。当時、薬理学薬剤学研究所には、米国NIMH (National Institutes of Mental Health) のErminio Costa博士の研究室から戻って間もない若く優秀な研究者がそろっており、新しい薬理学領域すなわち神経薬理学の研究拠点となりつつありました。私は、こうしてミラノで神経薬理学研究の世界に足を踏み入れ、それ

が「私と神経化学の出会い」でした。

ミラノではPaoletti教授から「君はCyclic AMP-manになるんだ」といわれ、DA-sensitive Adenylate cyclaseの研究チームに加わりました。神経伝達物質DAとパーキンソン氏病の関連が明らかにされた頃で、DA受容体としてのAdenylate cyclaseの研究が盛んになっていたころです。最初の2年間は土曜日曜もなく夢中で実験をする日々でしたが、卒業論文作成に配属された5-6名のイタリア人学生が常に一緒でしたので、実ににぎやかで楽しい研究室でした。3年目、4年目は、研究室の学生たちをまとめる立場になり、私のイタリア語は飛躍的に上達しました。

次の転機は、1977年、NIMHのErminio Costa博士の研究室でポスドクに採用され、「チロシン水酸化酵素のシナプス越え誘導」の研究を始めたことです。このシナプス越え誘導がcAMP依存性であるかどうかで、Costa博士とバーゼルのHans Thoenen博士の間で論争が続いていました。ミラノ大学に行って間もない1974年のはじめ、Paoletti教授が私を一週間缶詰のトレーニングプログラムに派遣してくれました。ストラスブル近郊のモン・サントディール山頂に残る修道院で開かれたそのプログラムが、Costa博士を知った最初でした。Costa博士は講演で、チロシン水酸化酵素 (TH) のシナプス越え誘導の分子機構について解説され、同じくThoenen教授もその機構に関して

講演されましたが、両博士の間では、サイクリック AMP が引き金となるかどうかで論争が続いていたのです。私は、情熱をむき出しにして議論する Costa 博士の姿に魅了されました。

その後、ミラノで様々な機会に Costa 博士の講演を聞き、博士の論理、仮説に基づいた研究の組立てを学ぶにつれ、いつか博士の下で研究をしたいと切望するようになりました。ミラノでの研究生活が四年目に入った頃、Paoletti 教授が「米国で博士研究員になりたいなら紹介しよう」と二人の研究者の名前を挙げられ、その一人が Costa 博士でした。私は迷わず、Costa 研究室を希望しました。

Costa 研究室で与えられたテーマは、初代培養細胞を使って TH のシナプス越え誘導が cAMP 依存性である事を証明することでした。テキサス大学の Jack C. Waimire がウシの副腎髄質からクロマフィン細胞を単離培養する方法を発表したばかりでした。私のスーパーバイザー、A. Guidotti がテキサスまで行って彼に方法を教わり、それを私が習って培養を開始しました。設備などもまだ不備で最初の数ヶ月はコンタミネーションとの戦いでしたが、今になれば懐かしいことです。この初代培養細胞における「TH のシナプス越え誘導」の cAMP 依存性の証明が、Costa 研究室での最初の論文となりました<sup>1)</sup>。この現象は、シナプスの可塑性に繋がるといっても良いと思います。cAMP 依存性機構の研究は CREB の発見に発展していきまし、他方で cAMP 非依存性機構の研究は、Thoenen 研究室の脳由来神経栄養因子の研究の背景になったと思います。

課せられたテーマにひとまず結果を出し、論文が受理されてほっとしたころ、クロマフィン細胞にオピエート受容体の局在が報告されました。内臓神経終末から放出され、その受容体に作用するオピエートは、クロマフィン細胞からのカテコールアミン (CA) 放出を調節するのではと考えて実験したところ、ニコチン性刺激による CA 放出を選択的に抑制したのです。オピエート受容体を介した抑制であると確認したデータを Costa 博士に話し、実験を進める許可を求めたところ、初めは

許可されませんでした。それでも実験を繰り返し、さらに確かめたデータを持っていくと、ついに論文にする許可をもらい、半年ほどの時間でできた論文が「Nature」に受理されました<sup>2)</sup>。機能的側面から「Co-transmitter」の概念を早期に論じた論文であったと自負しています。それまでの6年間は、文字通り「夢中」で実験にのめり込んでいた忘れられない時間です。

## 日本に戻って

日本に帰国してからのテーマである「開口分泌」または「神経伝達物質の放出機構」は、地味ではありますが生涯の研究テーマとなりました。これを選んだ理由は、日本に帰国してみると日本中が「リセプター」研究に集中していて、シナプス前機能を研究する人は極めて少なかった事が一つでした。競争相手の少ないテーマで、オリジナリティーの高い研究をと考えてのことです。上智大学には施設が無く、アイソトープ実験ができないことも大きな理由で、アイソトープを使わずに競争できるテーマはなんだろうかと考えているときに、カテコールアミンの電気化学的測定法 (アンペロメトリー法) が実用化されました。Costa 研究室で稼働していると聞いて、一ヶ月ほど戻ってその操作性と有効性を確かめた結果、これを武器にして行こうと決めました。アンペロメトリーの原理を勉強してみると、高速液体クロマトグラフィー等で分離しなくても直接 CA を測定できると気がつき、細胞からの CA 放出をリアルタイムで測定する方法を開発しました<sup>3)</sup>。この手法を発表した論文は、Journal of Neurochemistry に1週間で受理されました。1週間で、かつほとんど修正なしで論文が受理されたのは、後にも先にも、これが唯一です。この原理が、微小炭素繊維電極による単一細胞からの分泌測定に発展しています。開口分泌をいわゆるシングル・イベントとして測定解析するほかに、分泌顆粒の細胞内運動を可視的に測定し、分泌部位への顆粒供給機構の解析を進め、これに伴って、イタリアの Alessandro Riva 教授 (現・カリアリ大学名誉教授) の協力で、

細胞内部の走査電顕像を撮影してもらったのですが、このように様々な切り口で開口分泌を見ると、わずかに数十ミクロンの大きさしかないクロマフィン細胞の内部に、まるで宇宙のような広がりや魅力を感じて、どっぷりと研究に浸りきっていました。研究者の幸せを感じていたと言ったら言い過ぎでしょうが、現役を退くまで研究が楽しくて仕方がありませんでした。この研究活動を通じて、国内外でいくつかの共同研究を進められたこと、研究室から武井延之君（新潟大学脳研究所、准教授）、今泉美佳君（杏林大学医学部、教授）、御園生裕明君（同志社大学脳科学研究科、教授）等の優秀な研究者が育ってくれたことは大きな喜びです。

ちなみに、オピエート受容体の発見者、Solomon H. Snyder博士が自伝的エッセイの最後に、「重要なこと」と、次のように語っています<sup>4)</sup>。

結局、このエッセイで私が伝えたいと思ったことは、もし、さまざまな興味をもつことができれば、人生は最高であろうということである。芸術に携われれば、科学的発見における生産性を上げることになるだろう。親として子どもを育てるには、メンターとして学生を、学部のスタッフを、あるいは同じ領域の専門家を育てると同じ取組みが求められる。ビジネスの世界で取引をすることは、現代科学のジャングルをさまようための鋭い洞察力を高める。いずれにしても、これらの活動はすべてが楽しくなければならぬ。そうでなければ、何のための苦勞だろうか？

## 日本神経化学会と私

1979年の秋、菊野先生から上智大学に誘われ、足掛け6年ぶりに帰国しました。本学会には、帰国してすぐに入会しました。その頃は、ポスドク研究員に度々帰国できる経済的余裕など無く、6年間日本を離れていれば国内にも神経化学会にも知己はいません。幸いにも、その6年間に知り合

い親しくなった黒田洋一郎先生（当時、東京都神経科学総合研究所、研究員）に、学会など機会あるごとに多くの方々に紹介して頂きました。入会して翌年、奥道後で第23回大会に参加したのですが、この大会がホテル貸し切りで行われたことも幸いして、帰国早々に本学会はじめ国内の神経化学領域に溶け込むことができました。その上、上智大学で実験の立ち上げに苦勞していると、東京都神経研での共同実験に誘っていただき、帰国後のブランクなく実験を継続することができました。黒田先生には、今でも感謝しています。

さらに共同研究の延長線上で、年1-2回のペースで小さな私的研究会も始まりました。この研究会では合宿形式で、午後はテニスに興じる時間もある一方、夜は大学院生も含めた時間無制限の議論で鍛えられました。その頃の本学会の大会では、発表10-15分・質疑応答10分のスケジュールがとられており、そのための良い訓練でもありました。神経化学会と、この小さなグループを通じては、多くの友人を得ました。その一人が(故)畠中 寛・元大阪大学教授でした。私がCosta研究室のポスドクのころ、彼は三菱化学生命科学研究所からHans Thoenen教授の研究室でポスドクとして同じ研究に取り組んでいたのです。それを知ったのは帰国してからのことですが、神経化学会や上述のグループを通じて、畠中さんという兄貴のような友人を得たのです。彼が十数年前に突然他界したことは、いまだに本当に悲しい事ですが、神経化学会の思い出から切っても切り離せない思い出です。

私が研究者として神経化学会に鍛えられたと感謝している点が、二つあります。一つは、若い研究者が積極的に一般演題の座長をさせられたことです。発表10分はともかく、10分の質疑応答時間にフロアーから質問が途切れたら、座長が10分間の質疑応答を持たせなければならぬので大変です。私は座長を任された各演題について、質疑応答の10分間の座を持たせるための質問を用意して行きました。当時、一般演題の抄録は4ページあり、抄録審査によって選択されていたので、あらかじめ幾つか質問を用意することができたので

す。これは、本当に勉強になりました。次に鍛えられた点は、言うまでもなく10分間の質疑応答です。神経化学会の質疑応答の厳しさは周知のところで、発表者にとっては自分の研究をブラッシュアップする上で貴重であると同時に、質問者・聴衆、とりわけ若い研究者にとっては大変勉強になります。研究を進めるうえでの論理の組み立て方や、データに基づいた考察の進め方を学ぶ貴重な機会でした。その後、会員数の増加と共に一般演題の応募数が増えた結果、質疑応答時間が短縮されてしまったことを残念に思っていました。質疑応答を10分に戻したセッションが復活しているようですから、ぜひとも継続して頂きたいと思います。北米 Neuroscience のように会員数が膨大な学会には、それなりの長所があるでしょう。しかし、本学会のように比較的小さな学会には、濃密な議論や時代に即した挑戦的な企画ができる、等の長所も大きいと思います。歴代理事長・大会長のご尽力で、本学会では最近そういった新しい試みが次々と企画されていることは素晴らしいことです。

「活発な質疑応答」は本学会の原点です。「日本の近代医学の父」と呼ばれるエルウィン・ベルツ博士は、明治35年4月2日に開かれた第一回日本医学大会の開会式に於いて次のように述べています<sup>5)</sup>。

抜粋：(前略) …しかしながら、この種の会議で最も重要なことは、わたしの考えますところ、講演ではないのでありまして、よしんばそれが非常に優れた先生から出たものであるとしても、そのような講演ではなく、種々様々な意見の活発な交換、ことに各個人の経験—もちろんこれは常に多少異なる結果となるものなのですが—その経験の活発な交換であります。(中略) …専門家にとってこそ、日ごろあまりにもかたよった仕事をしているのですから、こんな機会に全般的な研究と自己の専門領域との関係を知ることは特に価値があるわけです。(後略)。

今からおよそ100年前のベルツ博士の言葉ですが共感を覚えます。本学会の発展を祈る気持ちを、その共感に託して皆様に伝えたいと思います。

さて、1993年、文部省(現・文部科学省)科学研究費に「神経化学・神経薬理学」の細目が設けられました。これは、数年にわたる佐武明先生(現・新潟大学名誉教授、本学会名誉会員)のご尽力のお陰ですが、その数年間、笠井久隆先生、高坂新一先生、小宮義璋先生(故人)と共に、佐武先生のお手伝いができました。私が神経化学会に貢献したことがあるとすれば、このお手伝いです。細目が設けられたことで神経化学会は、会員の研究に一段と幅が増して発展したと思います。私は、御子柴克彦理事長のもとで副理事長を務めさせて頂きましたが、副理事長として特にこれという貢献もできませんでした。しかし、一会員として、大会の度に植村慶一先生(故人)を中心として開かれるテニス大会を通じて、大学院生をはじめ多くの会員の方々の親睦促進にお手伝いできたことは、楽しい思い出です。

この拙文を寄稿するにあたっては、出版・広報委員長等 誠司先生から、「研究や学会活動を存分に楽しんできた姿を、若手に見せることが大切だと思います。」とのお考えを添えてご依頼頂きました。研究から離れてすでに10年余が過ぎた身でも、そのような形で学会のお役に立てるならと思い、寄稿させて頂きました。紙面の都合で、研究生活のさまざまな局面でお世話になった先生方、親しくさせて頂いた方々のお一人お一人に感謝の言葉を述べる事ができませんでした。この場を借りて、心からの感謝を申し上げます。

## 文 献

- 1) Kumakura K, Guidotti A, Costa E. Primary culture of chromaffin cells: Molecular mechanisms for induction of tyrosine hydroxylase by 8-Br-cyclic AMP. *Mol Pharmacol*, 16(3), 865-876 (1979).
- 2) Kumakura K, Karoum F, Guidotti A, Costa E. Modulation of nicotinic receptors by opiate receptor agonists

- in cultured adrenal chromaffin cells. *Nature*, 283(5746), 489–492 (1980).
- 3) Kumakura K, Ohara M, Sato GP. Real-time monitoring of the secretory function of cultured adrenal chromaffin cells. *J Neurochem*, 46(6), 1851–1858 (1986).
- 4) 『メンター・チェーン』ロバート・カニーゲル著,

- 熊倉鴻之助訳 (工作舎, 2020年) より
- 5) 『ベルツの日記』トク・ベルツ／編 菅沼竜太郎／訳 (岩波書店, 1979年) より

(2021年11月原稿受理)

私と神経化学

人財にあこがれて



米田 幸雄 \*1, \*2, \*3

\*1 日本神経化学会名誉会員

\*2 金沢大学名誉教授

\*3 (一社) 予防薬理学研究所理事長

〈略歴〉

大阪府出身。医学博士。1972年大阪大学薬学部卒業。75年同大学院修了。同年京都府立医科大学助手。同医科大学講師、摂南大学薬学部助教授、同教授を経て、1999年金沢大学薬学部教授。2015年同定年退職。2014年日本薬学会賞受賞。2018年(一社)予防薬理学研究所設立。1980年米国シティオブホープ医学研究所リサーチフェロー。専門は分子薬理学。特にアミノ酸シグナル解明研究。現在は研究成果の社会還元を目指して、科学的根拠の高い機能性食品を開発すべく努力中。利益相反：補完医療製薬(株)顧問。

〈メッセージ〉

世の中には4種類の「ジンザイ」が存在すると常々考えています。すなわち、①本人の思う通りの言動が世の中や組織の発展と変革に多大な恩恵をもたらす「人財」、②協力や支援があると世の中に恩恵をもたらす潜在能力を有する「人材」、③世の中の毒にも薬にもならない「人在」、そして④世の中や組織の発展に致命的な害毒を及ぼす「人罪」です。この4種類のジンザイの存在比率によって、その世の中やその組織の発展状況は大きく変貌します。人財比率の高い組織は自然にどんどん発展しますが、人罪の多い組織は必ず衰退することに

なるのは自明です。人々が目指すべきは当然人財ですが、自分がどの種類のジンザイに該当するかを自身で判断するのはなかなか困難です。誰でも自己評価は常に高くなるものなので、結局は主観的判断ではなくて客観的判断に委ねるしか方法がないのです。人財のつもりでの言動が、時には人罪としての結果を招来するかもしれないのです。40年間の研究者生活では、いつも自分がどのジンザイに該当するかを自問していました。振り返れば自分は人罪ではなかったと信じたいのですが、周囲からは人罪評価だった可能性は否定できないのです。誰しも人財にあこがれて鋭意努力しますが、持って生まれた自身の能力以上の力量を発揮するのは至難の業です。年齢を重ねると自分の能力限界が見えてくるので諦めの境地に到達しますが、若い皆さんには能力の限界などは一切考えずに、無謀な研究者生活を送って貰えると嬉しい限りです。そのための想像力、空想力、そして妄想力を大切にしてください。

〈神経化学との出会い〉 1973年～1975年

表題が「私と神経化学」なので、神経化学との出会いについて述べます。大学院時代は含硫アミノ酸タウリンの抗不整脈作用が修士論文の研究テーマでした。当時タウリン脳研究をしておられた京都府立医大栗山欣弥教授が、ある日我々の研究室



に講演に来られたときに、その講演のスライド映写を急遽担当することとなりました。当時のスライド映写では、左右二枚のスライドホルダー内にあるスライドを指示に従って映写すると同時に、もう一枚を新しいスライドに早急に入れ替える作業が必要でした。60枚以上のスライドを一心不乱に映写したので、実は講演内容は全く把握できない状態でした。ただ、この時の迅速なスライド映写作業が認められて、同医大栗山研究室の助手に採用されることとなりました。結局、2年間一倍努力したつもりの実験は徒労に終わり、修士論文はほとんど全てがネガティブデータばかりの内容になりましたが、スライド映写に真剣に取り組んだおかげでアカデミック研究職を得ることが出来たのです。現在では考えられない就職活動ですが、どんな些細な作業でも真摯に取り組めば、必ず誰かがどこかで見ていることを学んだ気がします。この就職を契機として、心臓研究から脳研究へと研究分野がシフトすることになりました。

#### 〈日本神経化学会との出会い〉1975年～1984年

栗山教授はGABA発見者である Eugene Roberts 博士と一緒に、米国シティオブホープ医学研究所で活発な研究活動を展開しておられましたが、10年近い米国での研究生活を終えて母校での新研究室立ち上げに奔走しておられるところでした。当然研究室のメインテーマはGABAの脳科学でしたが、脳研究に全くのド素人であった私はモルヒネ鎮痛効果の作用機序解明研究を担当することとなりました。ラット脳の凍結切片を、接眼レンズに装着した方眼目盛りを頼りに実体顕微鏡下に正方形ブロックに細断して、その各ブロック内のGABA濃度を測定することでした。水溶性であるGABAが作業中に流出するのを防ぐために、一連の操作はすべて凍結条件下で実施する必要性があり、そのため真夏でもドライアイスで手指はしもやけ状態でした。さらに、当時はGABA濃度測定には酵素的サイクリング技術の習得が必須でした。そうして脳内におけるGABA分布地図が完成します。異なるモルヒネ用量投与動物や異なる時

間経過の動物、あるいはアンタゴニスト投与動物等から同じように凍結切片を作製して、最終的に酵素的サイクリング法でGABA濃度を測定比較すると、モルヒネの鎮痛効果出現と脳内特定部位のGABA濃度変化との関連性が明らかとなりました。この間に、薬理学だけでなく生化学や生理学あるいは解剖学などの広い知識の修得とともに、一瞬の油断も許されない実験技術に必要な集中力の重要性を学びました。

その実験結果を口頭発表するために、初めて日本神経化学会大会に参加したときの衝撃は忘れることが出来ません。参加者全員が聴講できるように講演会場は出来るだけ数少なく設定されていて、ほとんどが一般口頭発表だけで学術大会が構成されていました。発表時間よりも質疑応答時間の方が長く、座長判断で質疑時間が超過することもしばしばでした。当初は一会場だけに参加者全員が集まって議論が白熱化したそうですが、私が初めて参加したときは既に三会場でパラレルセッションが行われていました。どの会場でも一つの口頭発表では、発表者と座長と質問者の三人が真剣勝負で議論するのが常でした。議論の材料として論文形式の抄録提出が義務付けられていて、興味ある発表については実験方法や結果あるいは考察等々を事前に学習できるので、当日の質疑応答には全員が準備万端で望むこととなります。質疑応答の迫力に押されて壇上で立ち尽くす若手発表者が続出です。予定調和質問や忖度質問は全く見られず、毎回命が縮む思いでしたが、発表を終えたときの高揚感や解放感は何物にも代えがたい感覚でした。当時すでに複数学会に参加していましたが、日本神経化学会ほど真剣勝負の学術集会は見当たらず、同学会に対する強い愛着心と帰属意識が自然と湧きました。しばらくして、発表演題数が増え過ぎたために口頭発表会場が十分に用意できずに、ポスター発表制度が導入されましたが、今思えばこの頃が学会としてのピークであった気がします。所属大学が変わっても強い帰属意識は変わらず、その後10年以上にわたって日本神経化学会所属を勝手に誇りに思っていました。

### 〈グルタミン酸との出会い〉1984年～1999年

諸般の事情で、京都府立医大から新設の摂南大学薬学部へ転任したのは1984年のことです。その1年前から摂南大学での講義は既に始めていましたが、実際に研究室に赴任すると研究設備も研究備品も実験器具も皆無の状態でした。当初予定では研究室主任と聞いていましたが、赴任後に実験動物飼育室主任を任されることになり、過重な講義担当以外に動物飼育管理業務も担当する羽目になりました。講義と業務に追われる毎日でしたが、研究への思いを捨てきれず、与えられた環境下で可能な実験を考えてみました。いまさらGABA研究を再開するのも憚られたので、新しいテーマを見つけるために色々文献を調べてみると、グルタミン酸に行き当たりました。グルタミン酸は1907年に東京帝国大学理学部の池田菊苗教授が昆布の旨味成分として抽出単離して、1944年には慶応大学医学部の林謙教授が脳を興奮させる作用を報告しています。ただ、神経系以外のほぼ全細胞に存在すること、タンパク質生合成の重要基質であること、他のアミノ酸代謝に必要であることなどから、当時はGABAとの比較からも神経伝達物質としての市民権を得ていませんでした。その分だけ競争相手が少ないと直感しました。幸い科研費が当時採択されていたので、最小限度のアイソトープや実験動物、あるいは実験器具を購入して、レセプターバインディングアッセイを始めることにしました。リガンドとの高親和性結合を指標にしてレセプターを性格付けする方法ですが、 $[^3\text{H}]$ グルタミン酸と結合能を有するのはレセプターだけでなく、各種アミノ酸トランスポーター類や種々代謝酵素群、さらには空気中のバクテリア群にも放射性リガンドが結合するので、レセプター結合の正確な検出方法確立にはかなりの時間を要しました。特に冷蔵庫中で一晩保管した緩衝液中に発生したバクテリアが、強い $[^3\text{H}]$ グルタミン酸結合能を示す事実には驚かされました。実験ステップを一つずつ確認しながら、NMDA感受性を示す $[^3\text{H}]$ グルタミン酸結合をネズミ脳シナ

プス膜標品中に検出した時は、手伝ってくれた学生たちも一緒に皆大喜びしました。

### 〈骨芽細胞との出会い〉1999年～2015年

その後縁あって金沢大学に教授職を得て、遅まきながら初めて研究室を主宰することになりました。定年退職するまでの16年間で4分割して、自分自身が主導する研究活動に4年毎の「起承転結」のメリハリをつけることを目指しました。まず「起」は今まで知られていないグルタミン酸の新しい可能性を探ることにしました。その中で巡り合ったのが骨芽細胞です。我々の骨は静的組織ではなくて動的組織です。骨芽細胞は毎日骨を作り、破骨細胞は骨を毎日壊しています。両細胞の活性バランスで、その人の骨強度(=骨密度+骨質)が決定します。骨芽細胞は活発に増殖してリン酸カルシウムを蓄積しますが、そのうち増殖能力を消失すると骨細胞として骨基質の中に埋没します。ところが、この骨細胞は突起を伸ばして隣の骨細胞からの突起と連結して、骨全体にかかる荷重を感知すると言われていました。直感的にニューロンとの相同性や類似性が想起されたので、骨芽細胞におけるグルタミン酸の機能性を調べることにしました。その結果、脳内グルタミン酸シグナル伝達に必要な分子群が全て骨芽細胞に揃っていることが分かりました。つまり、シグナル出力系装置の顆粒型グルタミン酸トランスポーター群(vesicular glutamate transporters)、入力系装置のイオノトロピック型およびメタボトロピック型グルタミン酸レセプター群(ionotropic and metabotropic glutamate receptors)、および停止系装置の興奮性アミノ酸トランスポーター群(excitatory amino acid transporters)がすべて骨芽細胞に発現します。アゴニストのAMPAが骨芽細胞から内在性グルタミン酸をカルシウム依存性に放出させることや、NMDARアンタゴニスト存在下での培養では骨芽細胞が成長しないこと、などが次々と明らかとなりました。この一連の研究に次の「承」の4年間を費やしました。その次のさらなる4年の「転」には悩みましたが、思い切って遺伝子

改変ネズミの作製に取り掛かりました。金沢大では脳研究と骨関節研究をほぼ同じ比重で一緒に続けていたので、それぞれ2種類の遺伝子に着目しました。それは①骨芽細胞成長に必須の「Runx2」、②破骨細胞活性を制御する「Ifrd1」、③ストレス応答性に海馬で発現上昇する「Myo6」および④緑茶アミノ酸テアニンが作用する「Slc38a1」です。各floxマウスを作製して表現型を必死で調べましたが、期限内に実験を完了することは叶わず、それぞれの動物胚は世界中の誰でも利用可能な状態で理化学研究所に現在も眠っています。最後の「結」には研究成果の社会還元をテーマとしたのですが、4年間の時間的制約のため医薬品開発は断念して、伝統的食材の機能性成分を配合するサプリメント開発に着目することとなりました。

薬学部出身なので医薬品には特別な思い入れがありますが、金沢大学薬学部へ赴任後には医薬品開発に対する懐疑心が湧きました。医薬品は種々疾患症状の改善目的で開発されますが、大半の医薬品類は新規に合成された化学物質が主要成分です。もちろん数々の臨床試験を経由して安全性と有効性が担保された物質のみが医薬品として上市されるのですが、有効性の高い物質ほど強い副作用を招来する場合は頻繁に見受けられます。医薬品が「両刃の剣」と言われる所以です。一方、人類は長い歴史の間に安全性が高くかつ健康維持に寄与する食材を食品として選択的に摂取して、毒性の高い食材を含むものは食品としては自然淘汰してきた歴史を持ちます。その意味では食品は安全性の観点からは医薬品に勝りますが、有効性の観点や明確な作用機序の観点からは明らかに医薬品に劣るのも事実です。漠然とこんな考えが芽生えたところに、伊藤園研究所との共同研究が始まりました。有効成分として有名なポリフェノールのほかに、含有比率は低いですが緑茶にはアミノ酸のテアニンが含まれます。テアニンはグルタミン酸やGABAと類似の化学構造を有するので、テアニンの睡眠改善作用機序の調査依頼に当時の研究所長が直接金沢へ来られたのです。共同研究の結果、テアニンはいずれのグルタミン酸レセプターにも高親和性を示さないですが、グルタミントラ

ンスポーターのSNAT1 (=Slc38a1) に強い親和力を持つことが分かりました。その後の一連の研究から、テアニンは神経系前駆細胞にも働きかけてその増殖能力を高めるとともに、神経細胞への分化能を亢進する作用を示すことが実験的に明らかとなりました。

結局16年間の主導的な研究生活で、世の中のブレイクスルーになる研究成果を挙げることは叶わなかったのですが、この間に総勢55名の博士課程大学院生の博士号取得をお手伝いすることが出来ました。彼や彼女たちのキャリアパス形成に少しでも貢献できたことは望外の喜びです。

### 〈食材への想い〉2015年～現在

今までの研究成果を社会還元するために、緑茶成分テアニンと複数のアミノ酸類やビタミンB1などを配合した栄養機能食品(ビタミンB1)を開発しました。睡眠の質改善と認知能低下リスク軽減が目的の製品です。さらに、柿や温州ミカンに含まれるβクリプトキサンチンが破骨細胞活性を抑制すること、および梅干しやニンニクに含まれるピルビン酸が骨芽細胞の成長に必須であることを踏まえて、両者に加えてさらにコラーゲン生成に必須のビタミンCも配合した栄養機能性食品(ビタミンC)を開発しました。高齢者の骨折リスク軽減を目的とする製品です。食材の有効成分を事前に摂取することで、その後の重篤症状の発症を抑制出来れば研究者冥利に尽きます。ただアカデミック研究の場合とは大きく異なって、機能性食品の業界では科学的根拠の乏しい製品が闊歩しています。例えば、ある機能性タンパク質を服用すると、体内でその機能が発揮されるとの発想です。ご存知の通り、タンパク質を経口的に服用すれば胃内では数時間塩酸に曝露されて、その後消化液中の種々タンパク質分解酵素でアミノ酸に分解されて、初めて腸管粘膜から吸収されて門脈中に出現します。必須アミノ酸など各種アミノ酸の供給源としての意義はありますが、当該タンパク質が機能性保持のままでも必要部位に到達する可能性は限りなくゼロに近いと言えます。また、ポ

リフェノール類の中には非常に機能性の高い化合物が多数存在しますが、残念ながらほとんどのポリフェノール化合物は腸管粘膜からの吸収率が極めて悪い事実が知られています。このような例は枚挙に暇がないですが、科学的根拠をないがしろすれば、短期的には広く浸透する可能性はあるとしても、中長期的にはかえって信頼性を失って、関連製品や関連業界が挽回できない大きなダメージを受けることになりかねません。少なくとも医薬品業界の場合と同じような科学的根拠が機能性食品業界にも必要と考えます。科学的根拠を土台として、治療目的の医薬品 (Pharmaceuticals) と予防目的の機能性食品 (Nutraceuticals) が共存する時代が訪れることを願って止みません。

#### 〈日本神経化学会への提言〉

神経や精神を冠に持つ学会は、国内だけでもおそらく50を超えると想像します。その中で日本神経化学会が異彩を放って、学術団体として強烈な存在感を与えていると嬉しいのですが、残念ながら最真目に見ても各学会の性格は大同小異に見えます。個人的感想では、スケール感に違いはあるものの公募シンポジウムとポスター発表が一般口頭発表を数で圧倒して、肝心の質疑応答は予定調和で終了する学術集会在多過ぎる印象です。当該学会の顔に相当する学術集会の内容に大差がなければ、各学会自体の存在感が薄くなるのは当然です。いつかどこかで聞いた内容を、再度どこかで聞くのは苦痛に感じる場合もあるのです。特に情報網の発達したこの時代では、わざわざ学術集会に出掛けて既視感のある沢山の研究発表を聞くよりは、研究室に残ってインターネット上の情報を収集する方が効率性の高い場合が往々にしてあります。さらに各研究分野でアクティビティの高い研究者ほど、各学会の運営への参画と協力を余儀なくされている現状です。その結果、学術集会中に開催される複数の各種会議出席に追われて、折角の研究発表の場に重鎮の各研究者が物理的に参加出来ない事態が相次いでいます。これは各学会会員、特に若手会員にとっては致命的に大きな

損失です。優れた研究者の的確な質問内容とともに、演者との質疑応答を間近で聞くことは若手を育成する上での最重要な栄養因子の一つです。長年日本神経化学会の学術集會に参加して、真剣勝負の質疑応答を目撃してきた高齢研究者としてはとても残念な思いです。初めて神経化学会大会で発表した頃は、重鎮の先生方が一般口頭発表を最前列で聞いておられて、その顔を壇上から垣間見るだけで心が折れそうでした。さらに発表終了後に挙手された時には命の縮む思いがしたこともしばしばでした。この歳になって今から思うと、純粋な学問的興味とともに若い研究者を育成したいとの思いが根底にあったのだと理解出来ます。

単なるノスタルジーと一笑に付されるかもしれませんが、知的好奇心を満たすことと若手研究者を育成することが、学術団体に与えられた使命であると考えます。この観点に立つと、わが日本神経化学会の学術大会の今後のあるべき姿が見える気がします。まずは公募シンポジウムとポスター発表を廃止することです。シンポジウム発表が一般発表よりは研究業績として上位に評価される現状は承知しますが、同じ顔ぶれによる同じような発表内容は他学会の学術集會に譲り、日本神経化学会是一般口頭発表中心に軸足を移すべき時期です。その分だけ会場数は少なくなるので、自然と一般口頭発表に聴衆が集まります。おそらくは類縁学会に比べて会員数も激減すると予想されますが、研究業績づくりは他学会にお任せして、日本神経化学会は個人の知的好奇心を集積させる学術団体として差別化されます。学会会員数や演題発表数等の数を追いかける姿勢を転換する時期です。学術雑誌に例えると、総説論文が極めて少なくて原著論文を中心に据える科学雑誌としての特色を出せます。第二は学術集会開催中の各種委員会や理事会等々の会議を廃止することです。各種会議は別のタイミングにオンラインで開催することは十分に可能なはずですが。高名研究者との直接の質疑応答は、若手研究者にとってはまたとない貴重な経験です。人財にあこがれ続けた一高齢者の世迷い事ですが、会員の一人でもこの提言に耳を傾けて貰えると嬉しい限りです。

〈ウェブサイト〉

金沢大学を退職後の活動は、以下のウェブサイトに記載されています。ご興味のある方はご高覧頂ければ幸いです。

(一般社団法人予防薬理学研究所): <https://yoboyakuri.qwc.jp/>

(ニューロテアニン): <https://www.detox-shop.jp/SHOP/10800.html>

(骨健活): <https://sokaiseikatsu.co.jp/honekenkatsu/>

(2021年12月原稿受理)

## 大会後記

## 第64回大会を終えて

大会長 和中 明生  
奈良県立医科大学解剖学第二講座

第64回大会は2021年9月30日、10月1日の二日間に渡ってWeb開催されました。第63回大会に引き続いての単独オンライン大会となりましたが、ここに至る経緯は何度かメールでもお知らせしましたので割愛させていただきます。馬場広子先生、山口宣秀先生には63回大会のノウハウを教えて頂き、色々な点で助けていただきました。この場を借りて改めて御礼を申し上げたいと存じます。オンライン学会のプラットフォームは多種多様（コスト面でも大きく幅あり）ですが、63回大会で使用されたアトラス社のConfitに親しみがあったので運営事務局にもそれを使用するようにお願いしました。オンライン学会の発表形式はZoom会議を基本としましたが、進行を滞り無くするために発表者の皆様には事前の発表録画の提出をお願いいたしました。多くの会員からリアルタイムの発表のみで良い、屋上屋を架す如しのご意見、ご叱責を賜りました。このあたりは今後の反省点ですが、運営サイドとしては一応不測の事態に録画放映で対応できる安心感がありましたのでご容赦頂ければと存じます。学会運営のヘッドクォーター（少々大袈裟ですが）は奈良県立医科大学の組織実習室（130名が同時に実習できる広さです）を主としましたが、4会場の発表が同時進行で俯瞰できるのはこのようなオンライン形式ならではと感じました。元々の対面形式のプログラムをそのままオンラインに持ち込んだので、同時進行数が多く一般口演やポスターの発表になかなか人が集まらないという問題もございましたが、参加者が500名近く、演題数も想定よりもかなり多くなったことで心配していた賑わいは何とか

なったのではないかという印象です。個々のプログラムについては紙面の関係で言及しませんが、特別講演、企画シンポジウム、公募シンポジウム、企画講演、一般口演、ポスターなどコンパクトな学会ではありましたが、会員諸氏のご協力で非常に充実したものとなったことについて篤く御礼申し上げます。また本学会の特色の一つである若手育成プログラムである、若手育成セミナー、若手道場については再三学会HP、SNS等でも紹介されているように、次代を担う「生きの良い」研究者が躍動する場としてかなり定着してきたという実感がございました。また若手育成セミナーの講師陣として本学会の中心メンバーの先生方が参加していただいたのも嬉しい出来事でした。育成セミナー世話人代表の牧之段学先生と若手育成委員会委員長の照沼美穂先生には色々な面でこれら企画の準備、サポートを頂き感謝申し上げます。

第65回大会はもう半年後に沖縄で開催予定ですが、こちらはNeuro2022ということで日本神経科学学会、日本神経回路学会との合同です。恐らく対面形式が主となるかと存じますが、今回の学会を経験してシンポジウムや特別講演、企画講演などで演者の許諾さえ得られれば、例え対面学会であっても録画して学会HPに会員限定でオンデマンドで一定期間保存するというのも良いのではないかと感じております。どうしても聞きたい演題が重なり合っているということは往々にしてあります。逆に現場での真剣度合いが減る？ということもあるかも知れませんが、これからの時代いろいろな選択枝があつてよいかと思えます。ついでにもう一点、単独大会はかなり経済が厳しいと

というのが実感です。展示や広告など今回もかなり臨床の先生に無理をお願いして何とかりましたが、このあたりも何か良い方法、策が無いか思案しております。

学会のアウトリーチという面で会員以外の参加として今回特記すべきは、高校生の聴講を理事会企画シンポジウムに取り入れたこと、及び神経難病の患者会代表の方からのアプローチがあったことです。高校生の方々からの感想文はまとめてまた理事長にお渡しする予定にしております。正直、かなり内容が難しかったという意見が多いようでした。これは完全に高校生向けというものでは無かったので仕方がない部分があります。このあたりもミニシンポジウムぐらいのサイズでオンライン形式を一部残して全国の高校生に開放する

というようなアイデアおよびそれに即した内容にするということは今後の大会でも考慮しても良いのではないかと愚考しました。患者会代表の感想もいただき、直ぐには治療に結びつかないのは理解しているが、多くの研究者が情熱を持って研究し議論していることが分かったのが非常に大きかったという旨のお言葉でした。「将来的な治療に結びつける」という言葉は良く出るものですが、切実な思いでその言葉を聞いている方々の存在を改めて意識すべしと思った次第です。由無し事を書き連ねてきましたが、65回、66回と続く本学会の大会の益々の興隆を祈念しておりますし、微力ですが私も積極的に参加し盛り上げていきたいと存じます。有り難うございました。

## 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相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。
1. 職員は理事長が任免し理事会の承認をうける。
  2. 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。
1. 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。
1. 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。
  2. 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。
1. 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にて了承を得られた者に対し推戴式を行い、推戴状を授与し、その功労を讃えるものとする。

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

1. 資格

- ・評議員経験者でかつ定年により現職を退いた者。
- ・永年、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

(50 音順)



## 日本神経化学会雑誌「神経化学」投稿規定

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

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

- 1) 原稿は全て電子情報化して下さい。本文は一般的な文書作成ソフト（Microsoft Office Word 等）にて入稿をお願い致します。図表・写真も、jpeg、tiff、Illustrator、PowerPoint、Excel 等、一般的に使われているデータ形式でご用意ください。解像度については、できる限り高い状態のものでお願い致します。電子情報化できない図表・写真に関しましては、制作会社でスキャニング処理を致しますので原稿をお送り下さい（郵送時等に破損する可能性がありますので、極力電子化をお願い致します）。
- 2) 「神経化学」は、電子媒体を含めて日本神経化学会が独自の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, Kawachi 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

新型コロナ禍が予想外の落ち着きを見せ、社会が活動再開へ向けそろりと足を踏み出したのも束の間、新たなオミクロン株の襲来である。本会会員の皆さまも、この1年余りはほとんど海外出張できなかったのではないだろうか。必要最低限の情報交換はオンラインでこと足りたのかもしれないが、十分条件ではないことは明らかである一方で、オンライン学会で満足してしまう感覚が芽生えつつあるとすると問題である。複数の国々が地続きの北米や欧州とは異なる地理条件をもつ、日本の研究のガラパゴス化が懸念される。

さて、「神経化学」60巻2号をお届けします。本号には、巻頭に岡野栄之新理事長のご挨拶を掲載しております。本会の一般社団法人化や、これから日本神経化学会をどのような方向へ引っ張っていくのか、課題とソリューションは何か、熱い思いが注ぎ込まれております。また、奈良大会関連の記事も盛りだくさんで、優秀賞・奨励賞授賞者の研究紹介には、研究がどんどん発展している研究者のみが味わえる創造的楽しみが垣間見えますし、若手道場や若手育成セミナーの記事には若手研究者が描く将来の大きな夢が現れていると思います。一方で、「私と神経化学」にご寄稿いただきました熊倉 鴻之助先生や米田幸雄先生の文章には、そのような研究者人生を送ってこられた充実感が溢れています。

是非ともご一読の上、ご意見や自分も投稿したいというご希望がございましたら、事務局までご連絡下さい (jsn@imic.or.jp)。

等 誠司 (滋賀医科大学)

Facebook の公式アカウントも是非ご覧下さい。

<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。

できましたら、「いいね!」のクリックを!



QR コードからも  
アクセスできます

神経化学 60巻 第2号

令和3年12月30日発行

編集兼発行者 日本神経化学会

代表者 岡野 栄之

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