総説

脳内ナトリウムセンサー Na_x

自然科学研究機構 基礎生物学研究所 統合神経生物学研究部門

/ 総合研究大学院大学 生命科学研究所 檜山武史, 野田昌晴

Sodium ions are the most popular ions in body fluids, and the sodium and water homeostasis is essential for animal life. Although the presence of sensing system for the Na^+ level in body fluids was postulated, its detail has long been an enigma. Recently we revealed that Na_x , a family member of voltage-gated sodium channels, is involved in the monitoring of the level of sodium ions in body fluids and sodium/water intake behavior. Here we introduce our studies about the sodium sensor in the brain.

sodium channel / biosensor / sodium imaging / whole cell recording / homeostasis / sodium intake behavior

1. はじめに

生体はさまざまな外部情報を受容するだけでなく, 自らの内部状態も常に監視することによって, 恒常性を実現している. 内部状態の監視対象としては, 体温, 体液浸透圧, アミノ酸, グルコース, 各種電解質濃度などが挙げられる. 体液中に最も多く含まれるナトリウムイオン (Na^+) は, 細胞内外の濃度差を利用して神経細胞の活動電位発生やさまざまな分子の輸送などの重要な生体膜生理機能に関与する. それゆえ, 細胞内外の Na^+ 濃度を恒常的に維持することが求められる. しかし, 体液 Na^+ 濃度を監視する脳内機構については長い間明らかになっていなかった. 我々の最近の研究から, Na_x という電位依存性ナトリウムチャンネルファミリー分子が脳内に存在し, 体液 Na^+ 濃度を監視する脳内センサーとして働いていることを示す証拠が得られてきた. 本稿では, Na_x と体液 Na^+ レベルの監視機構, その情報にもとづく塩分嗜好性の制御について知見を紹介する.

2. Na_x ナトリウムチャンネルの構造

電位依存性ナトリウムチャンネルは, 形質膜に存在し膜電位の脱分極により開口して Na^+ を選択的に通過させる機能を有するタンパク質である. 単独で機能する膜貫通型タンパク質の α サブユニットと修飾の役割を果たす β サブユニットから構成される. α サブユニットの実体は, 約20年前に野田らによってデンキウナギ

発電器官およびラット脳からその cDNA がクローニングされ, それを用いて機能的ナトリウムチャンネルが発現されたことによりはじめて明らかとなった¹⁾⁻³⁾. 現在, 哺乳類では10種からなる遺伝子ファミリーを形成することがわかっている. Fig. 1a に分子系統樹を示す. 水平方向の枝が長いほどアミノ酸置換が多く起きたこ

Fig. 1 The structure of Na_x . (a) Phylogenetic tree of mammalian voltage-gated sodium channel α subunits. (Adapted from ref. 4.) (b) Proposed transmembrane topology of sodium channel α subunits. Segments S1-S6 in each repeat (I-IV) are shown by cylinders; P, pore region; IFM, the critical motif for the fast inactivation. (Adapted from ref. 2.) (c) S4 segments in $\text{Na}_v1.2$, $\text{Na}_v1.7$, and Na_x . Positively-charged amino acids are indicated in bold.

Na_x : The Sodium Sensor in the Brain

Takeshi Y. HIYAMA and Masaharu NODA

National Institute for Basic Biology, National Institutes of Natural Sciences /

School of Life Science, The Graduate University for Advanced Studies

とを表す。9種は細胞膜電位の変化を感知して開口する電位依存性チャンネルであることが確認され、 Na_v (v は voltage-gated を意味する) と名づけられた。しかし、残る1つは他のファミリー分子と相同性が低く、我々は機能不明なナトリウムチャンネル分子という意味で Na_x と名づけた⁴⁾。

Fig. 1bは電位依存性ナトリウムチャンネルの構造を表す模式図である。6回膜貫通型のドメインが4回繰り返した構造をもち、電位センサー(S4セグメント)が膜電位上昇を感じるとチャンネル構造が変化し、ポア(P)が開閉してイオンが通過するようになる。S4セグメントには正に荷電したアミノ酸が規則正しく並ぶ。その一部が失われてもチャンネル活性化の電位依存性が大きく損なわれることが、野田らの変異導入実験によって明らかにされている⁵⁾。この領域は Na_x 以外の $\text{Na}_v1.1$ から1.9では高度に保存されているが、 Na_x ではこの正荷電アミノ酸の多くが失われていることから電位依存性をもたないと考えられた (**Fig. 1c**)。実際、複数の研究グループが卵母細胞などに発現させて電位依存性電流の検出を試みたが失敗に終わった。また、数ミリ秒以内の速い不活性化にはリピード III, IV の間をつなぐ細胞内ループ領域が関与する。その中で必須とされるイソロイシン・フェニルアラニン・メチオニン (IFM) 配列のうちメチオニンがイソロイシンに置換されていることから、不活性化能をも失っていると推定された。このように、多くの重要な機能配列を失った Na_x について、分子構造から機能推定を行うのは困難であると考えられた。

3. Na_x チャンネルの発現部位とナトリウム受容器仮説

我々は Na_x が本来発現し機能している細胞から Na_x を欠失させ、その影響を調べることににより Na_x の機能を推定する戦略をとった。まず、 Na_x 遺伝子を欠損させたノックアウトマウスを作成した。その際 Na_x 遺伝子のエクソンに、レポーター遺伝子を読み取りフレームと合わせて挿入することにより、その発色を手がかりに Na_x 遺伝子の発現パターンを高感度に検出することに成功した⁶⁾。これにより、 Na_x は脳では脳室周囲器官とよばれる特殊な構造体群を構成する脳弓下器官(SFO)、終板脈管器官(OVLT)、正中隆起(ME)、脳下垂体後葉(NH)などに特異的に発現することが判明した (**Fig. 2a**, **Fig. 2**の詳細は後述)。

脳と脊髄は血液中の物質を選択的に透過させる血液脳関門によって守られているが、脳室周囲器官の細胞は血液脳関門の外側にあり、血中ホルモンや浸透圧、塩濃度変化などに直接さらされる場所である。また、脳

Fig. 2 Na_x knock-out mice are insensitive to increases of the Na^+ level in the CSF. (a) Location of the cannula for intracerebroventricular microinfusions. Free-moving mice was continuously infused with sodium solutions into the cerebral ventricle during the two-bottle test. (b) Preference ratio for the 0.3 M NaCl solution in wild-type (+/+) and knock-out (-/-) mice for 12 hrs during intracerebroventricular infusions of test solutions. * $p < 0.01$ by one-tailed Mann-Whitney tests; mean $\pm$ SE; $n = 10$. (Adapted from ref. 11.)

室とも1層の上皮細胞を介して面しており、脳脊髄液(CSF)中の情報も受け取ることが可能である。これらのうち、脳弓下器官と終板脈管器官には神経細胞体が存在することから、感覚性脳室周囲器官とよばれる⁷⁾。脳弓下器官と終板脈管器官の間には互いに神経連絡があり、各々からは、浸透圧受容と飲水行動にかかわるとされる視索上核や室傍核に出力している。さらに、脳弓下器官からは、摂食や飲水の嗜好性決定に関与すると考えられる扁桃体中心核にも神経投射がある。脳弓下器官と終板脈管器官が位置する第3脳室前壁(AV3V)は、1970年代初頭にスウェーデンのAnderssonらがヤギの脳の部分破壊実験などから「脳内ナトリウム受容器」が存在すると提唱した部位であった⁸⁾。こうした Na_x 発現部位の特徴から Na_x が飲水行動等に関与している可能性が考えられた。そこで Na_x ノックアウトマウスの食塩水と水の摂取行動を、2瓶法を用いて解析した。

4. 脱水時における Na_x 遺伝子ノックアウトマウスの行動異常

2瓶法は味覚研究に用いられる行動実験の一種である。マウスのケージに純水を入れた2本の水瓶を提示し、この状態にしばらく慣れさせる。その後、一方の水瓶に各種味溶液を入れる。飲んだ量比によってそれぞれの液に対する嗜好性を明らかにする方法である。味溶液として高張食塩水(0.3 M 塩化ナトリウム溶液)を用いると、野生型マウスは平常時には食塩水と水をほぼ同量摂取する。一方、脱水状態に置かれていたマウスは、水を大量に摂取し食塩水を回避する行動をとる。脱水状態の動物では水分が失われ相対的に体液中の Na^+

濃度が増加する^{9),10)}。体内のセンサーがこの変化を捉え、新たな塩分摂取を本能的に回避すると考えられる。

Na_x 遺伝子ノックアウトマウスは平常時の観察においては顕著な行動異常を示さなかったが、脱水状態において時に食塩水を回避せず、水と食塩水を区別なく摂取するという行動異常を示した。この時、塩の味覚信号を舌から脳へ伝達する鼓索神経の活動には異常がなく、味覚情報にもとづいて嗜好性が制御されているわけではないと考えられた⁶⁾。また、神経活動の指標である Fos タンパクの発現が脱水状態のノックアウトマウスの脳弓下器官と終板脈管器官において野生型マウスよりも増加していたことから、 Na_x が野生型マウスの両部位において神経活動を抑制する役割を果たしていることが示唆された⁶⁾。

我々は2瓶法における摂取量を自動的に実時間記録できる装置を考案し、摂取行動をさらに詳細に調べた¹¹⁾。Fig. 3a に装置の概略を示す。Fig. 3b は、脱水状態の野生型マウスおよびノックアウトマウスに水と0.3 M 食塩水を提示した場合の摂取量の時間経過である。摂取量は水瓶の提示を開始した時点(時間0)の直後に多く、時間が経過し脱水状態から回復するにしたがって減少した。Fig. 3c は異なる食塩水濃度に対する食塩水選択性を示したグラフである。食塩水選択性は食塩水摂取量を水と食塩水の摂取量を合算した合計摂取量で割った値である。0.5 より低い値は食塩水よりも水を多く摂取したことを示す。平常時には、食塩水濃度が0.3 M を超えると、野生型マウスおよびノックアウトマウスはいずれも食塩水を回避した。次に、48時間絶水したマウスを用いて同様に調べた。野生型マウスは平常時に比べ、より薄い食塩水まで回避するように嗜好性が変化する。しかしノックアウトマウスは絶水後であっても平常時と変わらない食塩水濃度選択性を示した。また、食塩水と水の摂取量を加算した合計摂取量を野生型マウスとノックアウトマウスの間で比較したところ、時間経過も含めて両者間に差がなかった(Fig. 3d)。これは溶媒である水分の摂取量が溶質である塩分(塩化ナトリウム)の摂取量とは独立に制御されていることを示唆する。

5. 脳内ナトリウム受容部位と Na_x

絶水後のノックアウトマウスに観察された行動異常が、脳における Na_x の欠失によることを確認する目的で、脳室(cerebral ventricle)内の Na^+ 濃度を人為的に増加させて絶水後のマウスの体液状態を再現することを試みた。すなわち、脳室内に高張食塩水を注入する条件下において食塩水と水の摂取行動解析を行った¹¹⁾(Fig. 2)。脳室内に高張食塩水を注入すると、野生型マ

ウスは脱水時のように水を大量に摂取し0.3 M 食塩水を回避する行動を示す。一方、ノックアウトマウスは食塩水を水と区別なく摂取した(Fig. 2b)。また、脳室内に高張食塩水ではなく生理的食塩水にマンニトールを加えて浸透圧を上げた液(高浸透圧液)を注入すると、両遺伝子型マウスとも総体的水分摂取量は増加するにもかかわらず塩分回避行動は見られず、水と0.3 M 食塩水を区別なく摂取した。これより体液(脳脊髄液)浸透圧受容は Na_x とは別の機構により担われていると考えられた。

それでは、脳内のどの部位に発現する Na_x チャンネルが、 Na^+ レベル検出にかかわっているのだろうか。アデノウイルス発現ベクターを用いてノックアウトマウスの種々の脳領域に局所的に遺伝子を導入し発現させる実験を行った(Fig. 4)。脳弓下器官に Na_x 遺伝子が導入されたノックアウトマウスでは、野生型マウスと同様に、脱水状態において塩分摂取を回避することがわかった。一方、終板脈管器官や他の脳領域に遺伝子が導入された個体においては、塩分回避行動が回復しなかった。以上の結果は、脳弓下器官が体液 Na^+ レベル検出と塩分嗜好性の制御中枢であることを示している。この結果はまた、Andersson が四半世紀前に提唱していた「ナトリウム受容器」が実在することの直接的証明となった。

6. Na_x チャンネルの Na^+ 増加検出機能

Na_x はどのような生理機能を有する分子なのか。実験を容易にするため、すべての細胞が Na_x を発現する脊髄後根神経節(dorsal root ganglion; DRG)細胞を単離し、 Na^+ イメージングによって Na_x の機能を直接捉えることを試みた¹²⁾(Fig. 5)。 Na_x を通じて流入した Na^+ を Na^+ 感受性色素SBFIによって検出するという方法である。細胞外 Na^+ 濃度を145 mM から増加させるとすべての細胞に Na^+ が流入し、細胞内 Na^+ 濃度が数 mM/分程度のゆっくりとした速度で増加した(Fig. 5a, b)。これに対し、ノックアウトマウス由来の細胞はまったく応答しなかった。細胞は浸透圧や塩素イオンの上昇には反応せず、 Na^+ の上昇を感知していることが明らかになった。また、電位感受性ナトリウムチャンネルの阻害剤であるテトロドトキシン(TTX)を投与しても応答は阻害されなかった(Fig. 5c)。

応答を誘発する外液 Na^+ 濃度の閾値を明らかにするため、 Na^+ 流入速度と外液 Na^+ 濃度の関係をプロットした(Fig. 5d)。(通常、電位依存性チャンネルの活性化曲線を描く時には、膜電位を横軸にとりチャンネル電流を縦軸にとる。この場合、電流とは単位時間あたりにチャンネルを通過するイオン数である。イオンイメー

Fig. 3 Na_x knock-out mice exhibit abnormal salt-intake behavior under dehydrated conditions. (a) A schematic representation of the experimental set-up for the two-bottle test. (b) Averaged time course of water and saline (0.3 M NaCl) intake in wild-type (+/+) and knock-out (-/-) mice immediately after 48 hr dehydration. (c) Preference ratio for NaCl solutions with various saline concentrations. mean $\pm$ SE. (d) Averaged time course of total intake of water and saline. Each point in b and d shows the average quantity per 10-min period. $n = 10$. (Adapted from ref. 11.)

Fig. 4 Abnormal salt-intake behavior of Na_x knock-out mice was rescued by introduction of the Na_x gene to SFO. (a) The location of the SFO and OVLT in a coronal section of the mouse brain. (b) The coronal sections of the brain showing the regions infected with adenoviral vectors encoding Na_x and enhanced green fluorescent protein (EGFP) genes by the expression of EGFP. (c) Preference ratio for the 0.3 M NaCl solution. $*p < 0.01$ by one-tailed Mann-Whitney test; mean $\pm$ SE; $n = 6$. (Adapted from ref. 11.)

ジングにおいてこれに対応するのは単位時間あたりの Na^+ 濃度増加量であるので、これを縦軸とした。) このグラフから、応答は灌流液の Na^+ 濃度が体液 Na^+ 濃度に近い 145 mM をわずかに超えると始まるのがわかる。この応答が Na_x の発現によって生じることを確認するため、ノックアウトマウス由来の細胞に Na_x 遺伝子を導入したところ、遺伝子導入された細胞において野生型と同様の応答が回復した。さらに脳弓下器官の細胞を用いて同様の実験を行い、野生型マウスの Na_x 発現細胞が同様に Na^+ レベル増加に応答することを確認した。

後根神経節細胞においてホールセル・パッチクランプ記録を行ったところ、 -60 mV 膜電位固定下において灌流液 Na^+ 増加に応じてごく微小な持続性ナトリウム電流が発生することがわかった (Fig. 5c)。約 8 pA という非常に微小な電流ではあるが、イメージングの結果から算定される細胞内 Na^+ 濃度増加速度 (2.2 mM/分) から推計された電流値、約 7 pA とほぼ一致したことから (Fig. 5 説明を参照)、この電流がイメージングにおいて観察されたナトリウム流入と同じものであると結論した。電位依存性ナトリウムチャンネルの場合は、一般に活性化後数ミリ秒にわたって不活性化されるために、チャンネルの活性化を細胞内ナトリウム濃度の変化として捉えることはできない。 Na_x の場合は、不活性化しないで持続性の Na^+ 流入を発生するために、チャンネルの活性化をイメージングにより捉えられたと考えられる。 Na_x の不活性化が失われていることは構造からも推定されていたが、この特性により細胞外の Na^+ 濃

Fig. 5

度が高い間は持続的に開口し続け、体液 Na^+ 濃度のゆっくりした変化に対応することを可能にしているものと思われる。

Fig. 5dにおいて Na_x を活性化させる Na^+ の50%有効濃度 (EC_{50}) が145 mMよりも高い濃度にあること、細胞外 Na^+ 濃度を145 mMよりも下げた場合には細胞内 Na^+ 濃度に顕著な変化が見られないことから、 Na_x は Na^+ 濃度の増加を特異的に検出するセンサーとして機能する能力を有すると考えられる。これは、行動解析から得られた結論とも一致する。ノックアウトマウスは、脱水時の体液 Na^+ 濃度増加を検出するこのセンサーを欠いているため、食塩摂取を抑制できないと説明される。

7. Na_x チャンネルの細胞レベルにおける生理機能

Na_x の活性化により細胞内外の Na^+ 濃度バランスが変化すると、 Na^+ を輸送に用いるNa/Kポンプや、各種イオンや神経伝達物質の輸送体（トランスポーター）の活性も影響を受けると推定される。**Fig. 5b, c**に見られる通り、ノックアウトマウス由来の細胞では細胞外 Na^+ 濃度を170 mMまで上げてても電流をほとんど発生しない。これは、 Na_x がなければ、細胞膜を横切る内向き（受動輸送）と外向き（能動輸送）のNa輸送のバランスが崩れることがないことを示唆する。逆に野生型マウスでは Na_x は積極的に細胞内外の Na^+ イオンバランスを制御しているのであり、Na/Kポンプや Na^+ が輸送にかかわる神経伝達物質輸送体を間接的に制御している可能性が指摘される。 Na_x は末梢神経系のグリア細胞の一種である非髄鞘形成型シュワン細胞にも発現する¹³⁾。速い神経伝導を担う神経軸索にはシュワン細胞が巻きつき、髄鞘とよばれる絶縁構造が形成されている。一方、遅い伝導を担う髄鞘形成していない軸索では活動電位を連続的に伝導する場合、活動電位により軸索内から

放出されたカリウムの細胞外濃度が上昇してくることが知られている。周囲の非髄鞘形成型シュワン細胞がNa/Kポンプの働きによりこれを吸収する¹⁴⁾が、Na/Kポンプが効率よく駆動し続けるには、シュワン細胞内の Na^+ イオンが枯渇しないよう、Na/Kポンプにより放出された Na^+ を再吸収する必要がある。 Na_x がこの働きを担っていると考えられる。

また、Na/KポンプはATPaseであるので、 Na_x の活性化はATP代謝量の増加につながる。それを補うため、細胞は解糖系の活性化によってATP産生系を活性化させていると考えられる。アストログリア細胞からグルコース代謝の産物である乳酸がニューロンに供給され、ニューロンの活動を制御しているという仮説も近年提唱されており¹⁵⁾、 Na_x の代謝制御における役割についても今後検討を要する。

8. 今後の課題と展望

本稿において紹介した一連の研究から、脳弓下器官に発現する Na_x イオンチャンネルが体液の Na^+ レベルを検出し塩分嗜好性を調節することによって食塩水と水の摂取行動を制御していることが明らかとなった。行動の制御は脳弓下器官のニューロンからの出力に拠っていると考えられるが、脳弓下器官のニューロンは、脳脊髄液とは上衣細胞により隔てられ、血液とはアストログリア細胞により隔てられていると考えられる。我々の最近の研究から、 Na_x は、この上衣細胞とアストログリア細胞に発現していることがわかった¹⁶⁾。したがって、脳脊髄液中の Na^+ レベル増加は上衣細胞に発現する Na_x が検出し、血液中の Na^+ レベル増加はアストログリア細胞に発現する Na_x が検出し、それぞれが神経細胞の活動を制御していると考えられる。上衣細胞やアストログリア細胞が神経細胞の活動を制御する機構を明らかにすることが今後の課題である。

Fig. 5 Na_x is a sodium concentration-sensitive sodium channel. (a) Pseudocolor images showing $[\text{Na}^+]_i$ of dorsal root ganglion (DRG) neurons derived from wild-type (+/+) and knock-out (−/−) mice in high sodium solution ($[\text{Na}^+]_o = 170 \text{ mM}$) at the times indicated with vertical broken lines in (b). Scale bars, 50 μm . (b) Time-course of $[\text{Na}^+]_i$ responses of the cells indicated by an arrowhead and arrow in (a). Time 0 was the time at which the extracellular fluid was changed. (c) $[\text{Na}^+]_i$ response is dependent on $[\text{Na}^+]_o$, but not on extracellular $[\text{Cl}^-]_o$ or osmotic pressure. Instead of NaCl, 50 mM mannitol, 25 mM choline chloride, 25 mM sodium methanesulfonate or 1 μM tetrodotoxin (TTX) was added to the control solution. * $p < 0.001$ with one-tailed Mann-Whitney tests; $n = 85$. mean $\pm$ SD $[\text{Na}^+]_i$. (d) Relationship between the $[\text{Na}^+]_i$ increase rate (R) and $[\text{Na}^+]_o$. R was calculated from the slope of a line fitted to 20–80% of the maximum $[\text{Na}^+]_i$ of the time course; $n = 21$. (e) Whole-cell current responses of DRG neurons to an increase of $[\text{Na}^+]_o$ from 145 to 170 mM (bar). (Adapted from ref. 12.) The current amplitude of Na_x was estimated from the ion imaging data as follows: The maximum $[\text{Na}^+]_i$ increasing rate (R) was $\sim 2.0 \times 10^{-3} \text{ M/min}$ (see Fig. 5d). Since the average radius of DRG neurons was $\sim 10 \mu\text{m}$, cell volume V is estimated to be 2.1×10^{-12} (litter) when the cell shape was postulated to be hemispheric. Accordingly, number of Na^+ ions, m , passing through the plasma membrane of a single cell during one second can be described by

$$m = RN_A V 60^{-1} = 4.2 \times 10^7, \text{ where } N_A \text{ is Avogadro's constant.}$$

Therefore, Na current (I_{Na}) is

$$I_{\text{Na}} = me = 6.7 \times 10^{-12} \text{ (A), where } e \text{ is elementary charge } (1.6 \times 10^{-19} \text{ C}).$$

Na_x が細胞外 Na^+ レベルを感知する分子機構についてはまったくわかっていない。 Ca^{2+} 結合配列に対応するような Na^+ 結合配列は見いだされていない。 Na_x 活性化の Na^+ 依存性曲線が非常に急峻なことから Na^+ 結合部位の存在は考えにくい。電位依存性ナトリウムチャンネルの中には、変異導入や結合タンパク質の欠除によって不活性化が不完全となり、微小な持続性 Na^+ 電流を発生するものがある^{17), 18)}が、開口状態の Na_x はこれに近い構造をとるのかもしれない。こうした現象も含めて、ナトリウムチャンネルの分子生理にはいまだ解明されていないことが多い。本稿を読まれた若い方々が我々の研究に参画されることを期待する。

謝 辞

Na_x ノックアウトマウス作成では、当時当部門に在籍していた渡辺英治氏（現、神経生理学研究室）が中心的役割を果たした。

文 献

- 1) Noda, M. *et al.* (1984) *Nature* **312**, 121-127.
- 2) Noda, M. *et al.* (1986) *Nature* **320**, 188-192.
- 3) Noda, M. *et al.* (1986) *Nature* **322**, 826-828.
- 4) Goldin, A. L. *et al.* (2000) *Neuron* **28**, 365-368.
- 5) Stuhmer, W. *et al.* (1989) *Nature* **339**, 597-603.
- 6) Watanabe, E. *et al.* (2000) *J. Neurosci.* **20**, 7743-7751.
- 7) McKinley, M. J. *et al.* (2003) *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.* **172**, 1-122.
- 8) Andersson, B. (1971) *Am. Sci.* **59**, 408-415.
- 9) Wakerley, J. B. *et al.* (1978) *Brain Res.* **148**, 425-440.
- 10) Nose, H. *et al.* (1992) *J. Appl. Physiol.* **73**, 1419-1424.
- 11) Hiyama, T. Y. *et al.* (2004) *J. Neurosci.* **24**(42), 9276-9281.
- 12) Hiyama, T. Y. *et al.* (2002) *Nature Neurosci.* **5**(6), 511-512.
- 13) Watanabe, E. *et al.* (2002) *Neurosci. Lett.* **330**(1), 109-113.
- 14) Robert, A. *et al.* (1994) *J. Neurophysiol.* **72**(6), 2570-2579.
- 15) Tsacopoulos, M. *et al.* (1996) *J. Neurosci.* **16**(3), 877-885.
- 16) Watanabe, E. *et al.* (投稿中)
- 17) Lossin, C. *et al.* (2002) *Neuron* **34**(6), 877-884.
- 18) Dib-Hajj S. *et al.* (2002) *Trends Neurosci.* **25**, 253-259.

檀山武史

檀山武史 (ひやま たけし)

自然科学研究機構基礎生物学研究所統合神経生物学研究部門助手

1997年大阪大学基礎工学部卒, 99年同大学院修士課程修了, 02年総合研究大学院大学生命科学研究科博士課程修了, 理学博士. 同年より現職.

研究内容: 個体生理および神経回路形成におけるチャンネル機能の役割に関する研究

連絡先: 〒444-8787 愛知県岡崎市明大寺町東山5-1

E-mail: hiyama@nibb.ac.jp

野田昌晴 (のだ まさはる)

自然科学研究機構基礎生物学研究所統合神経生物学研究部門教授

1983年京都大学大学院医学研究科博士課程修了, 医学博士. 84年京都大学医学部助手, 85年同助教授 (88-91年ドイツ・マックス-プランク発生生物学研究所客員研究員併任), 91年より現職.

研究内容: 脊椎動物の中樞神経系の発生から機能にわたる統合的研究

連絡先: 〒444-8787 愛知県岡崎市明大寺町東山5-1

E-mail: madon@nibb.ac.jp

URL: <http://niwww3.nibb.ac.jp/>