トレーシング回路・海馬連合モデルと 培養下で自己組織化されたニューロン回路網

東京都神経科学総合研究所 黒田 洋一郎

memory / hippocampus / neuronal network / association / self - organization

I. はじめに

「なぜヒトでは一回しか経験しない事柄でも長期に記憶できるのか。」という疑問に端を発し、筆者はトレーシング回路モデルを提唱し¹⁾、シナプスに可塑的变化をもたらす基本情報として、そのシナプスを通るインパルスの頻度（より厳密には時系列のパターン）が重要であることを本誌に述べた²⁾。しかしながら、大脳皮質連合野にあるトレーシング回路の重要性を述べた反面、従来からヒト記憶に重要であると考えられている海馬の役割については、Milner らが臨床例から結論した強化（consolidation）機能が、皮質-海馬間の閉回路結合を考えると容易に説明できることを示したに止まっていた。

ここでは、更に考えをすすめ、最近実験的に明らかになった海馬の長軸方向の機能的連絡をもとに、連合野のトレーシング回路は海馬を介して迅速に連合を行うという、記憶のトレーシング回路・海馬連合モデル³⁾を提唱し、またその実験的アプローチの一つとして試みている培養・中枢ニューロン間のシナプス形成によってできたニューロン回路網の性質について述べる。

II. トレーシング回路・海馬連合モデル

1. 記憶における海馬の役割

ヒト脳のもつ記憶機能で重要なのは、複数の情報が同時に入ってきたとき、その複数の情報の関連をコードする連合（association）機能である。たとえば、ある人の顔と名前を覚えるように、視覚・聴覚といった異なったモダリティーをもつ情報の間でも連合は形成

される。このような連合は現在まで、一般に脳の大脳皮質の高次連合野間で形成されるものと漠然と考えられてきた。しかし、後述される H. M. の記憶障害でもみられるように、空間的に遠く離れた場所に局在している、視覚情報を処理するニューロン回路と聴覚情報を処理するニューロン回路が皮質-皮質間連絡で確実に連絡し、かつ常に、長期に固定化されるのはかなり困難であろう。「トレーシング回路が脳内のどこに形成されるか」という疑問を考えていた過程で、①大脳皮質と海馬の間には海馬傍回を介した両方向性の投射がある。②海馬のニューロン回路は、実は、3次元マトリックスをなしている、という報告に基づき、ヒト記憶における海馬の役割を考えなおしてみた。

海馬がヒトの陳述記憶に重要であるという考えは、両側性に海馬とその周辺を切除されたてんかん患者、H. M. が前向性健忘症を示したという症例⁴⁾によって強く示唆された。最近でもこのような症例は報告されており^{5),6)}、また記憶障害をもつ患者の海馬の MRI 画像に異常が発見されている⁷⁾。

しかし H. M. の有名人の顔の再認テストの結果によれば、H. M. は1953年の手術後有名になった人の顔写真を見て、一部はその名前を正確に言うことができ、しかも「この人は大統領である」といったヒントを与えれば、ほとんど正答できた⁸⁾のである。この結果は、「海馬は陳述記憶一般に必須の場所である」という考えを否定している。手術後でも一部の記憶はおそらく H. M. の大脳皮質にできた特定のニューロン回路に保存され、しかも、海馬がなくなっても、H. M. は有名人の顔と名前のように、繰り返し、同時に呈示されるような2つの情報であれば、大脳皮質内のニューロン回路間に弱いながらも連合を形成し、ヒントの助けがあれば正しく検索・想起できるらしい。したがって、「海馬は皮質の記憶貯蔵場所の Index を蓄えており、それに基づき検索・想起を行う」という考えは、一般的には正しくない。

Association of "tracing circuits" by the hippocampus : self - organized neuronal network in culture.

Yoichiro KURODA,

Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience, Department of Molecular and Cellular Neurobiology

筆者はおそらく H. M. に欠けているのは、「1 回の呈示でも確実に長期記憶でき、連合が形成できるような、海馬経由の記憶強化・連合機能」と推論した。すると H. M. が手術後示した遅延見本合わせや、遅延対刺激比較テストの障害はこれらの機能の障害として理解できる。また、「担当医の名前を覚えられない」といった日常生活上の健忘症状は、一般に医者の名前は、最初に会った時しか顔と同時に呈示されず、海馬を失った H. M. は 1 回しか同時に呈示されないものの関係を問われても連合の強化が十分行われず、すぐには答えられなかったためと説明可能である。また、ヒトばかりではなくサルも遅延非見本合わせ課題でも、対象と提示位置を同時に記憶する、すなわち連合をテストすると、サルの海馬切除が再学習を特異的に阻害するという Mishkin の報告⁹⁾もある。

2. 海馬の3次元マトリックス・ニューロン結合

最近明らかになってきた海馬内外のニューロン回路構造と機能のデータは図1のような海馬の強化・連合機能モデルを示唆している。まず、海馬と大脳皮質には海馬傍回を介した両方向性の投射があるという報告¹⁰⁾は、大脳皮質にある記憶ニューロン回路のトレーシングをより延長し、長期記憶へのシナプス変化を促進し、記憶の強化メカニズムの実態となる。しかも、海馬の中での主なニューロンから CA1 ニューロンへの投射は、通常、海馬切除作製に用いられる数百 μm の厚さで長軸方向に垂直に輪切りにした切片中ではあまり起こっておらず、長軸方向のほぼ全長にわたった他の CA1 ニューロン群の樹状突起に対して行われていることが Ishizuka らにより報告された¹¹⁾。

さらに Tamamaki らの報告¹²⁾とあわせ、海馬の主要なニューロン結合は、従来考えられていたような、長軸に垂直な lamellar 構造ではなく、長軸方向連合性の結合が多い、3次元マトリックス構造(図2)をしており、図1のように海馬のある部位の CA3 から遠く離れた部位の CA1 ニューロンへの直接・間接の投射経路により、全く異なった感覚入力による異なった大脳皮質部分に同時にできた2つの記憶回路同士が簡単に連合できることを示している。しかもこの歯状回 $\rightarrow$ CA3 $\rightarrow$ CA1 シナプスが LTP を起こすのである(図2)。さらに飯島らの膜電位感受性色素を用いた海馬長軸方向への興奮の拡がりの観察¹³⁾も、このような長軸方向を結ぶニューロン回路が機能的にも存在していることを支持している。一方、大脳皮質内でも海馬を切除された H. M. が行ったように、呈示された2つの情報の間には直接(または言語系などより高

図1. トレーシング回路・海馬連合モデル²⁹⁾

異なったモダリティーをもつ感覚入力に伴うインパルス群(たとえば視覚と聴覚)が最終的に大脳皮質連合野をつくり出すトレーシング回路 A, B (本来は時間変化まで含めて4次元の複雑なものを極端に単純化してある)が海馬傍回を介した両方向性の皮質-海馬結合による閉回路 (C-H)_A, (C-H)_Bをつくり、インパルス群によるトレーシングがより長時間持続し、記憶回路は強化される。さらに皮質-海馬閉回路に含まれる海馬 CA3 ニューロン群からの長軸方向に広範囲な CA1 ニューロンへの投射により、同時に興奮している (C-H)_A と (C-H)_B を相互に結びつけている CA3-CA1 シナプス (Hebbian synapse にあたる) 結合は LTP などにより強化され、連合が記憶される。このシナプスが十分強化されている間であれば、片方だけの感覚入力により、もう一方のトレーシング回路も活性化される。

図2. 海馬ニューロン回路網の3次元マトリックスモデル。CA3ニューロン群からCA1ニューロン樹状突起への機能的投射は海馬長軸全体の $\frac{2}{3} \sim \frac{3}{4}$ に及ぶ。CA3ニューロン間の連合繊維は矢印のみに簡略化してある。またデータの不足などの理由で貫通繊維のCA1への投射など、多くのニューロン結合を省略してある。

次のさまざまな情報系を介して間接的に), 連合がゆっくりした時間の経過で形成される(図1)と思われる。海馬における連合は, 情報の集約化が起こっているために, 遅かれ早かれ消去する必要が生じる。前編でも述べた²⁾LTDやLTPの消去がその本体と思われるが, 睡眠中にそれが起こる可能性があり, Crickの仮説¹⁴⁾はあながち誤っていないのかもしれない。

Ⅲ. 培養下で自己組織化されたニューロン回路網

1. 脳そのもののニューロンレベルでの解析の困難さ

実際の脳で直接トレーシング回路・連合モデルを実験的に証明または支持する為には, 高い空間及び時間分解能をもった無侵襲同時多点システムによる脳内ニューロンの発火パターンの解析が必要である。ヒト脳を目標に考えた場合, ニューロンレベルの解析にはPETでは無理で, MRI, MEGの高性能化が期待されている段階である。実験動物では無侵襲が必須で無いため, 前述したような膜電位色素による大脳皮質視覚野切片¹⁵⁾や, 海馬切片での発火パターンの解析(本特集・飯島論文参照)も既に行われている。実験動物を用いた場合, 学習実験と組み合わせたときそのパラダイム(本当は何を見ているのか)が必ずしも明瞭でないなど, 結果の生理的意義づけには慎重さが必要であるが, 多くのデータの蓄積により全体像が浮かび上がってくると思われる。

このようにヒトや動物の脳は, 実際には非常に複雑で, たとえば, ニューロンの発火パターンは観察できたが, その結果が解析不能であることも起こり得る。

2. 大脳皮質のモジュール構造

筆者は, その意味からも, 哺乳動物大脳皮質の“機能”は非常に複雑多様であるにもかかわらず, “構造”は一定の規則と特徴を持つことに注目した。大脳皮質は整然とした層構造をなしており, 連合野を含む新皮質では一般に6層をなしている(図3)。また, それぞれの層に特有なニューロン群と, 層内, 層間のシナプス結合が知られている。ブロードマンの脳地図にみられるように層構造など細胞構築の微妙な違いとはほぼ対応して大まかな機能が領野(area)としてまとまって存在している¹⁶⁾。このような脳の機能局在は古くから研究されている。さらに機能的には, 一つの領野でも新皮質を中心に, 一定の幅(約0.2~1mm)と深さ(I層からVI層に達する)をもつカラム構造の存在¹⁶⁾(図3)が知られており, このカラム構造も連合野を含む新皮質の多くの部分で類似した構造と機能を持つと考えられている。すなわち, 一次近似としてコンピュータの素子が並んでいるように, 一定の機能を持ったニューロン集合体が整然と並んでいる可能性が高い。このように“ある種の大脳皮質はニューロン集合体を基本単位とするモジュール構造^{*})をなしている”と考えられる。

しかしながら, このモジュールの構造, ことにその

*) 必ずしもカラム構造と対応しているとは限らない。

図3. 大脳皮質の層構造とカラム構造

アカゲザルの成熟大脳皮質視覚野における6層構造とカラム構造。ラベルしたアミノ酸を網膜に注入し, シナプス越え軸索輸送で運ばれた投射先の皮質ニューロン群を染色出したもの。

左, 断面図(文献30) 右, 表面に平衡に見た図(文献31)。

回路網の実体(どのような種類のニューロンが、どのようなシナプスを介して、どのように結合しているか)は良くわかっていない。

3. 培養大脳皮質ニューロン間のシナプス形成

大脳皮質ニューロン群が発生の過程でどのようにシナプス形成を行い、どのようなニューロン回路網をつくり上げるかは、ほとんど研究されていない。また、中枢ニューロン間のシナプス形成そのもののメカニズム、ことに関連機能分子群については未知のことが多い。このような研究には *in vitro* で多数のシナプスを形成させる条件を見だし、機能的、形態的観察を容易に行いうるようにし、かつ、それを定量的に解析することが必要だが、そのような系が今まで開発されていなかった。ここではまず筆者らが最近成功した、ラット大脳皮質ニューロン間のシナプス形成を比較的簡便に観察できるシステム¹⁷⁾について述べる。

ラット(胎令18日)脳から大脳皮質をとりだし、細胞を酵素処理で単離、培養した。これら培養ニューロンの興奮に対応する細胞内の Ca^{2+} 濃度の増減を

fura-2 を利用した細胞内 Ca^{2+} 濃度多点観察システムでモニターすると、培養3~5日頃から蛍光強度が自発的に増減し、しかも培養7日以上たつと、ほとんど全てのニューロンで細胞内 Ca^{2+} の変化が同期していることが観察された(図4)。この蛍光強度の変化はテトロドトキシン(TTX)や、グルタミン酸レセプターのアンタゴニストである 2-amino-5-phosphonovaleic acid (APV) の添加により阻害された。したがって海馬ニューロン系での電気生理学的データ¹⁸⁾とあわせ、大脳皮質培養ニューロン間でも、グルタミン酸を伝達物質とする興奮性シナプスが多数形成されていることが示唆された。シナプス形成をより確実に証明するため固定包埋後、電子顕微鏡による形態的観察を行った。

in vivo で見られるようなシナプス構造が多数認められ¹⁹⁾、1サンプル当りの観察視野数を多くして平均値をとることにより、形態的シナプス形成を定量化することができた。

このような系は、シナプス形成に関与する機能分子

図4. 培養ラット大脳皮質ニューロン間シナプス形成系²²⁾

A: 単離したニューロンを培養し、5, 7, 9日目に fura-2 を用いた細胞内 Ca^{2+} 同時多点記録を行った。任意の3つのニューロンにおける340 nmの蛍光変化(細胞内 Ca^{2+} にほぼ比例)の時間変化。培養日数が増すとほとんどすべてのニューロンで同期した Ca^{2+} 変動がみられ、かつその周期が短くなる。

B: 培養7日目の位相差顕微鏡像。多くのニューロン間で神経突起のネットワークが形成されている。(この種の像だけでは実際にシナプスが形成されているかどうかはわからない)

群のスクリーニングに最適で、すでにプロテイン・キナーゼ阻害剤 (K-252b) がシナプス形成を抑制することから、高頻度刺激で放出された ATP を基質としたエクト・プロテイン・キナーゼによるシナプス形成・維持の調節が示唆されている^{17), 20)}。

一方、このような系は、Ⅲ-2 で述べた大脳皮質ニューロン回路網の実体にせまる研究にも有用な可能性がある。

4. 培養下で“自己組織化”されたニューロン回路網

同期したニューロン内 Ca^{2+} の変動が、培養ニューロン間で形成された多数のシナプスと自発的発火によることは、ほぼ確認されたが、このような現象を起こす培養下ニューロン回路網の実体については興味深い未知の点が多い。

第1に、これらのニューロン回路網に生じている自発的発火はいくつかの特定のペース・メーカーのニューロンの発火が、興奮性シナプスを介して多数の他のニューロンに伝わって生じているのであろうか。それとも、ある種の細胞内因子の oscillation システムをほとんどすべてのニューロンがもっており、それらのニューロンが一定のシナプス結合をもつと、ある時点から、全体として自発的な発火が見られるのであろうか。この問題については、レーザーを使ったニューロン回路網の選択的破壊実験が可能なので準備中である。

第2に、形態的に固定されたシナプス数は、培養日数とともに増加し、またシナプスの成熟・分化が観察できる²¹⁾が、それに対応するように、スパイク状の細胞内 Ca^{2+} 変動の頻度も培養日数とともに上昇していく。この現象は、第1の問題とも関連しているが、どのような回路と、 Ca^{2+} 変動のメカニズム (ひいては自発的発火とその停止のメカニズム) で可能なのか研究をすすめている。

第3に、この培養ニューロンの中には GABA を高濃度に含有するニューロンがかなり含まれているにもかかわらず、拮抗剤であるビキュクリンなどで GABA シナプス伝達を抑制しても、この Ca^{2+} 変動の頻度はほとんど変わらないか、ときにはかえって間速になった²³⁾。これは未知の抑制性伝達物質をもったシナプスの存在を考えれば説明はつくが、第1、第2の点と同様、膜電位色素などをつかった実際の電気活動の同時多点観察が必要であろう。

第4に、これらの培養下ニューロン回路網は、全体として同期して自発的な活動を示すばかりでなく、ある条件下では脳内カラム構造を思わせる様な“島状の

ニューロン結合の集合”を形態的にもとることが見いだされた (図5)^{23), 24)}。すなわちラットおよびニワトリの大脳皮質ニューロン・シナプス形成系で、モジュール様構造に対応すると考えられる、非同期性の活動パターンが、いくつかの条件下で1つの培養ウェル中で見いだされた。このような *in vitro* で形成されたニューロン回路網のモジュール様構造は、もちろんモデル系にすぎないが、ともかく単離された皮質ニューロンは培養条件下で“遺伝子が命じるままに”シナプス形成を行い、モジュール様構造をもった network を形成 (自己組織化) するらしい。

現在、モジュール構造の出現を規定している因子にどのようなものがあるかを検索中である。さらに筆者らの8年間かけて作製した中枢ニューロン表面に対するモノクローナル抗体ライブラリー^{25), 26)}のうちには、

図5. 培養ニワトリ大脳皮質ニューロン間シナプス形成系でみられた、異なった位相のニューロン活動をもつ2つのニューロン回路網²⁴⁾ (Oscillation group A および B) 上は fura-2 を用いた細胞内 Ca^{2+} 同時多点記録。下はその蛍光顕微鏡像中の全てのニューロンを同時多点記録 (group A および B の空間分布を見たもの)。

特定のニューロン群と反応するものがあり、このような抗体を用いると実際の脳組織でのそのニューロン群の存在様式を知ることができ、モデル系である培養系での知見を実際の脳へ適用するための有力な武器になるう。

IV. おわりに

実際の脳皮質連合野のモジュール構造を, *in vivo* で個々のニューロン・シナプスを識別しながら, 機能と関連させて研究するには, 多数のニューロン間のシナプス結合自体の複雑さと, 入力 control の困難さなどさまざまな障害が予想される。それらが現在の技術でどう解決できるかが不明な現在, このような比較的 “simple” かつ “manipulation” がしやすい系をモデル系として用いる意義は高いと考えられる。しかも, いくつかのモジュール様構造はシナプス結合によりお互いに形態的, 機能的に結合しているようで, モジュール様構造内, モジュール様構造間を分けて機能結合を解析できる可能性がある。さらに筆者らは最近成功したサル中枢ニューロンの培養系²⁷⁾で, やはり脳皮質ニューロン間シナプス形成が行われていることを観察しており, これまで形態的, 機能的に最もデータの蓄積されているサル的大脑皮質での研究^{*}との対比がつく点でも, モデル系としての意義が高いと考えられる。

なお本稿の後半については, 東京都神経科学総合研究所, 解剖発生学研究部門の市川真澄, 神経生化学部門の小林和夫, 川原正博, 村本和世の諸氏との共同研究によることを付して感謝する。

*) サル的大脑皮質の系は, 霊長類(ヒト?) 種特異的に起こっているアルツハイマー病や, パーキンソン病, エイズなど世紀末の神経疾患 (HIV は脳ではエイズ痴呆を起こす) の発症機序や原因究明のための研究²⁸⁾に有用である。

文 献

- 1) Kuroda, Y. (1989) *Neurochem. Intern.* **14**, 309-319.
- 2) 黒田洋一郎, (1990) 生物物理 **30**, 186-192.
- 3) Kuroda, Y. (1991) Soc. for Neurosci. Abst. in press.
- 4) Scoville, W. B., Milner, B. (1957) *J. Neuro. Neurosurg. Psychiatry.* **20**, 11-21.
- 5) Zola-Morgan, S., Squire, L. A. & Amaral, D. G. (1986) *J. Neurosci.* **6**, 2950-2967.
- 6) Victor, M., Agamanolis, D. (1990) *J. Cognitive Neurosci.* **2**, 246-257.
- 7) Squire, L. A., Amaral, D. G. & Press, G. A. (1990) *J. Neurosci.* **10**, 3106-3117.
- 8) Marslem-Wilson, W. D., Teuber, H. L. (1975) *Neuropsychologia*, **13**, 353-364.
- 9) Mishkin, M. (1978) *Nature*, **273**, 297-299.
- 10) Van Hoesen, G. W. (1982) *Trends in Neuroscience*, **5**, 345-350.
- 11) Ishizuka, N., Weber, J. & Amaral, D. G. (1990) *J. comp. Neurol.* **295**, 580-623.
- 12) Tamamaki, N., Nojyo, Y. (1991) *J. comp. Neurol.* **303**, 435-442.
- 13) 飯島敏夫, 鈴木浩文, 松本元 (1990) 第14回日本神経科学学術集会, (予稿集 p.235)
- 14) Crick, F. (1983) *Nature*, **304**, 111-112.
- 15) Tanifuji, M., Yamanaka, A. & Toyama, K. (1990) *Proc. Inter. Conference on Fuzzy Logic & Neural Networks*. 465-467.
- 16) 有國富夫 (1991) *Brain Medical*, **3**, 147-152.
- 17) Muramoto, K., Kobayashi, K., Nakanishi, S., Matsuda, Y. & Y. Kuroda, (1988) *Proc. Japan Acad. Serb.* **64**, 319-322.
- 18) Ogura, A., Iijima, T., Amano, T., Kudo, Y., (1987) *Neurosci. Let.* **78**, 69-74.
- 19) Ichikawa, M., Muramoto, K., Kobayashi, K. & Kuroda, Y. (1990) *Society for Neuroscience Abstract* **16**, 1290.
- 20) 黒田洋一郎 (1990) 蛋白質・核酸・酵素, **35**, 757-767.
- 21) Ichikawa, M., et al (1991) *Neurosci. Res.* (in press)
- 22) Muramoto, K., et al (1991) *Brain Res.* (投稿中)
- 23) 黒田洋一郎, 村本和世, 小林和夫, 市川真澄, 第67回日本生理学会大会 (宮崎, 1990年4月)
- 24) Kawahara, M., et al (1991) *Neurosci. Let.* (投稿中)
- 25) 小林和夫, 大口嘉子, 黒田洋一郎 (1986) 神経化学, **25**, 541-543.
- 26) Kuroda, Y., Kobayashi, K., Ohguchi, Y. (1988) "Neuroreceptors and Signal Transduction" Plenum Press (Kito et al eds) pp 153-161.
- 27) Kuroda, Y., Muramoto, K., Kobayashi, K., Hirata, Y., Cho, F. & Nagatsu T. (1990) "Basic, Clinical and Therapeutic Aspects of Alzheimer's and Parkinson's Disease", pp. 305-308 (Nagatsu et al. eds), Plenum Press.
- 28) 黒田洋一郎 (1990) 科学, 岩波書店, **60**, 337-346.
- 29) 黒田洋一郎 (1991) *Brain Medical*, **3**, 13-20.
- 30) Rakic, P. (1981) *The Organization of the Cerebral Cortex.* (F. O. Schmitt, et al, eds.). Cambridge, MA: MIT Press, pp. 7-28.
- 31) LeVay, S., T. N. Wiesel, and D. H. Hubel (1981). *The Organization of the Cerebral Cortex.* (F. O. Schmitt, et al, eds.). Cambridge, MA: MIT Press, pp. 29-46.

くろだ よういちろう

昭和41年東京大学農学部農芸化学科卒, 46年まで応用微生物研究所にて分子遺伝学を専攻, 同年ロンドン大学精神医学研究所に留学, 神経生化学に転向, 48年から現職. ヒト記憶の分子神経生物学を目指している. 趣味は, 野鳥など自然観察, テニス, ダイビング, 登山. 最近忙しく山にはほとんど登れなくなり, 学生次代にお世話になった故深田久弥さんの遺志(?)をついで, 「私の世界百名山」を『ミクروسコピア』誌に連載して欲求不満を解消している.

〒183 府中市武蔵台2-6 東京都神経化学総合研究所

☎0423-25-3881 内線4003

最近5年間に「生物物理」に掲載された神経関連の論文

(本特集序文に取りあげたものを除く)

井上・吉岡	：“神経情報の伝達とイノシトールリン脂質”	1986年10月号
藤沢	：“神経細胞認識機構”	1987年 2月号
倉知	：“アセチルコリンによる心筋カリウムチャンネル活性化の分子機構”	1987年 6月号
中江	：“神経活動に伴う微小な熱産生の測定”	1988年 8月号
早野ら	：“心拍変動と自律神経機能”	1988年 8月号
芳賀	：“ムスカリン性アセチルコリンレセプターの構造と機能”	1988年10月号
中村	：“嗅細胞の環状ヌクレオチド感受性イオンチャンネル”	1988年10月号
末崎ら	：“麻酔作用の分子論的メカニズム”	1988年10月号
久木田	：“軸索膜外表価のKイオン蓄積とその生理的役割”	1988年 4月号
曾我部ら	：“機械受容器変換・符号化機序におけるcampの関与”	1989年 6月号
山本	：“神経突起の成長の機構と因子”	1989年 6月号
東田	：“イノシトールリン脂質代謝産物による膜イオンチャンネルの制御”	1989年 8月号
堀江・生田	：“年とともに硬くなる神経細胞膜”	1989年 8月号
寺川	：“高速画像処理による神経生理機能の可視化”	1990年 2月号
池中ら	：“ハチ毒MCDペプチドによるシナプス伝達効率長期増強作用”	1990年 2月号
佐藤ら	：“味細胞における酸味及び苦味刺激情報のトランスダクション”	1990年 2月号
土井・石田	：“エンケファリンの立体構造に基づく μ/δ -オピオイドレセプターの基質特異性”	1990年 6月号
上田	：“麻酔剤にレセプターは存在するか?”	1990年 8月号
谷村	：“エンハンサートラップ法を用いた ショウジョウバエ神経系発生へのアプローチ”	1990年12月号
小松	：“サルの中樞視覚系における色の表現”	1991年 6月号