生体のストレスは脳内でいかに処理されるか

視床下部CRHニューロン調節のメカニズム

井樋慶一*

副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)放出ホルモン(CRH)はストレス応答ホルモン ACTH の上位調節ホルモンである。この CRH を合成・分泌するニューロンが、生体がストレスにさらされたときどのような反応を示すかについて、最近の技術的進歩に伴い大きな研究成果が得られている。ラットの脳内の限局した領域に神経伝達物質を投与する微量注入法と、CRH 遺伝子のイントロン部に相補的なリボプローブを用いた *in situ* ハイブリダイゼーション法により、ニューロン内での遺伝子発現を転写レベルで評価できるようになった。これらの方法により、ストレス時の神経伝達物質の働きが明らかにされつつある。

生体の恒常性を乱す要因はすべて「ストレス」という概念でとらえることができる。生体には、ストレスから自らを守り、恒常性を保つためのきわめて巧妙な仕組みが具わっているが、逆に生体がストレスに抗することができず恒常性が損なわれた場合、疾病に陥る危険性が生じる。うつ病、神経症、神経性食思不振症などでは、ストレスが疾病の成り立ちに直接関与しているが、高血圧、虚血性心疾患、糖尿病、消化性潰瘍、免疫疾患、さらには悪性腫瘍にいたるまで、ほとんどすべての疾患においてストレスが発症、増悪因子として関与している。

Regulatory Mechanisms of Hypothalamic CRH Neurons

*Keiichi ITOI, 東北大学医学部附属病院

したがって、いかにストレスに対処すべきかは 21 世紀の医学、医療上の重要な課題である。

哺乳動物では、ストレスに対する防御系として視床下部-下垂体-副腎系 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis; HPA 系) が最も重要な役割を担っている。ストレス情報はすべて視床下部に伝達され、室傍核 (paraventricular nucleus; PVN) における corticotropin-releasing hormone (CRH) 産生ニューロンにおいて統合される (図 1)。

CRH は 41 個のアミノ酸残基からなるポリペプチドで、1981 年 Vale らによってヒツジ視床下部から単離・精製された⁽¹⁾。これまで、ヒト、ヒツジ、ラット、マウスで CRH 遺伝子の構造が明らかにされている。視床下部 CRH ニューロンは正中隆起外層に投射しており、CRH はストレス刺激に反応してここから下垂体門脈血中に放出される。CRH は下垂体前葉において副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotropin; ACTH) の分泌、およびその前駆体プロオピオメラノコルチン (proopiomelanocortin; POMC) の合成を促す。ACTH は副腎皮質における糖質コルチコイド (ヒトではコルチゾール、ラットなどげっ歯類ではコルチコステロン) の合成、分泌を刺激する。糖質コルチコイドは全身の代謝、免疫、血圧などの調節において様々な作用を発現する。末梢循環

図 1 ■ 脳内ストレス伝達系と視床下部-下垂体-副腎系

様々なストレス情報は、すべて視床下部室傍核の CRH ニューロンに伝達される。CRH により下垂体前葉での ACTH 合成、分泌が刺激され、ACTH は副腎皮質からのコルチゾール分泌を促す。コルチゾールは中枢および下垂体レベルで負のフィードバック調節を行なう。

血液中の糖質コルチコイドは、下垂体および中枢においてそれぞれ ACTH, CRH の合成、分泌を抑制し、これにより負のフィードバック系を形成している(図 1)。

PVN の CRH ニューロンは HPA 系の調節において中心的役割を演じており、CRH ニューロンを調節する脳内メカニズムを解明することは、HPA 系による生体恒常性の維持機構を理解するために不可欠である。本稿においては、CRH 遺伝子と CRH 合成過程および CRH ニューロンの解剖学について簡単に触れたのち、CRH ニューロン調節系の代表として脳内ノルエピネフリン (NE) 系の機能、CRH と共存するバゾプレッシン (AVP) について、そして CRH ニューロン内における細胞内情報伝達系について、筆者らの研究成果を中心に概説したい。

CRH 遺伝子と CRH 合成過程

CRH 遺伝子は 2 つのエクソンと 1 つのイントロンからなるが、CRH 前駆体の全構造がエクソン 2 にコードされている(図 2)。CRH 遺伝子の一次転写産物がスプライスされ(heterogeneous nuclear RNA ; hnRNA)、成熟 mRNA が合成される。これが細胞質内リボソームで翻訳され、CRH 前駆体(prepro-CRH)が合成される。

図 2 ■ CRH 遺伝子および CRH 合成過程

CRH 遺伝子は 2 つのエクソンと 1 つのイントロンからなる。一次転写産物(hnRNA)がスプライスされ mRNA となる。CRH 前駆体(prepro-CRH)がスプライシングを受け CRH ペプチドが生成される。

prepro-CRH は 196 個のアミノ酸残基からなり、分泌顆粒中で酵素的に切断され 41 個のアミノ酸残基からなる CRH となる。ヒト CRH のカルボキシル末端はアミド化されている。

CRH ニューロンの解剖学

CRH ニューロンは、PVN のほか、扁桃体、大脳皮質、小脳など脳内に広く分布している。これら CRH ニュー

ロンの働きについては未だ不明な点も多いが、PVN の CRH ニューロンがストレス反応における中心的役割を果たしていることに異論はない。ラットなどげっ歯類では、PVN は大細胞領域(magnocellular division)および小細胞領域(parvocellular division)に分かれており、CRH は主として小細胞領域内側部に存在する(図 3-A)。一方、AVP は主として大細胞領域後側部に存在する(図 3-A)。ヒト PVN は、大細胞、小細胞がコンパートメントに分かれず混在しているが、CRH は小細胞に存

図 3 ■視床下部 PVN の CRH および AVP ニューロン

A: ラット PVN における CRH および AVP mRNA 分布 (*in situ* ハイブリダイゼーション法)。CRH ニューロンは主として小細胞領域、AVP ニューロンは主に大細胞領域に存在する。AVP ニューロンは視索上核にも認められる。

B: ヒト PVN では大細胞、小細胞が混在するが、CRH 免疫染色性は小細胞に限られる。

C: 薄切連続切片を用いた免疫組織化学法により、ヒト PVN の小細胞に CRH と AVP が共存する(矢印)ことが明らかとなった。

用語解説

ヘテロ核 RNA (heterogeneous nuclear RNA ; hnRNA) : イントロンを含む遺伝子では、まずイントロン部の塩基配列を含んだ一次転写産物が生成され、これがスプライスされて成熟 mRNA となる。この一次転写産物とプロセス途中の種々の分子種を含む RNA 集団を hnRNA と呼ぶ。hnRNA は DNA の転写が刺激されたときのみ核内に有意量出現し、短い半減期で消失する。細胞質内 mRNA 量は、転写により新たに生成される量と代謝される量のバランスで決まるが、hnRNA は転写レベルをよく反映する。

在する(図 3-B)。ヒトでは大細胞内に CRH の存在が確認されていないが、ラットでは大細胞の一部にも CRH が存在する。PVN の CRH ニューロンには AVP が共存し⁽²⁾(図 3-C)、正中隆起の神経末端においては CRH と AVP が分泌顆粒内に共存する⁽³⁾ことから、ストレスの種類あるいは強さによっては、CRH と AVP が同時に分泌されるものと考えられている。また、小細胞領域の CRH と AVP はともに糖質コルチコイドによる負のフィードバックを受けている⁽⁴⁾。CRH と AVP はともに下垂体前葉からの ACTH 分泌を刺激し、同時に作用すると相乗的に働くことが知られている⁽⁵⁾。強力な ACTH 分泌が必要な局面においては、両者がともに分泌されることは好都合なことと考えられるが、生理的に両者の分泌がいかなる調節を受けているかは明らかでない。PVN において CRH ニューロンに共存する AVP は、通常は量的に少なく、大部分の AVP は大細胞に含有されて下垂体後葉から循環血中に分泌され、体液量と浸透圧調節に関与している。

CRH ニューロンを調節する脳内神経路

ストレス情報は大きく、①思考、感情に伴い大脳皮質など高次脳機能を介する情動ストレス、②血圧、体液量などの情報を自律神経求心路を介し延髄に inputs する自律神経性ストレス、③末梢における炎症反応を主としてサイトカインなど体液性因子を介して伝達する免疫性ストレスに分類される。これらのストレス情報は脳内で様々な神経路を介して PVN に伝達される。これまで CRH ニューロンへの求心性神経路が解剖学的に明らかにされ、さらに CRH ニューロンへの入力信号がいかなる神経伝達物質を介して伝達されるのかについても研究が進んできている⁽⁶⁾(表 1)。ストレスの種類によってそれぞれ異なる神経路および神経伝達物質が関与している

表 1 ■ 視床下部 CRH ニューロンを調節する神経伝達物質および修飾物質

	細胞体の存在する領域	分泌	合成
神経伝達物質/修飾物質			
ノルエピネフリン	A2	↑	↑
エピネフリン	C1, C2, C3	↑	(↓)
アセチルコリン	中隔?, LDTg?, PPN?	↑	↑
セロトニン	縫線核	↑	
ヒスタミン		↑	
GABA	分界条床核	↓	
ニューロペプチド Y	弓状核, A1, C1, C2, C3	↑	↑
アンギオテンシン II	脳弓下器官	↑	↑
β エンドルフィン	弓状核	(↓) (↑)	↓
ダイノルフィン		↓	
CCK		↑	
サブスタンス P	視床下部, LDTg, PPN, 延髄腹外側部	↓	
エンケファリン	孤束核	↑	
ソマトスタチン	孤束核	↓	
ガラニン	A1, A6, 視床下部腹内側核	↓	
アクチビン	孤束核	↑	
液性因子			
糖質コルチコイド	副腎皮質	↓	↓
インターロイキン-1	マクロファージ, 単核球	↑	↑

A1, 2, 6: ノルエピネフリン細胞, C1~3: エピネフリン細胞, LDTg: 背側被蓋核外側部, PPN: 脚橋被蓋核。↑は刺激性, ↓は抑制性の効果を示す。異説のあるものはカッコ付きで示した。

と考えられるが、その詳細は未だ明らかでない。

1. NE 神経路による CRH ニューロン調節機構

CRH ニューロンへの求心路の中で、筆者らの研究を含め、これまで最もよく研究されているのは NE 含有神経路である。NE 含有神経は延髄に神経細胞体を有し、長い軸索が脳幹部を上行して視床下部へ直接投射している。延髄には A1 (延髄腹内側部), A2 (孤束核), A6 (青斑核) と呼ばれる 3 つの代表的な NE 細胞群が存在するが、CRH ニューロンは主として A2 からの入力を受けている⁽⁷⁾。

孤束核には迷走神経と舌咽神経の求心路が一次シナプスを形成しているが、これらの神経は内臓からの自律神経線維を含有しており、圧受容体、化学受容体からの信号を伝達する。出血などに伴う血圧低下などの情報はこの経路を経て孤束核に inputs され、さらに NE 神経によって PVN へ伝達されることが考えられる。末梢臓器で産生されたインターロイキンにより、PVN の CRH ニューロンが活性化されることが明らかにされ、免疫系と内分泌系の連携が論じられてきているが、最近の研究によるとインターロイキンによる CRH ニューロン活性化に NE 系が関与しているといわれている⁽⁸⁾。

古くは NE が CRH ニューロンを抑制するといわれたこともあったが、最近の研究によれば、NE は CRH ニ

図 4 ■無麻酔ラット PVN 内微量注入法

A: ペントバルビタール麻酔下で定位脳固定装置を用いてステンレス製のガイドカニューラを PVN の 2 mm 背側まで挿入し、デンタルセメントで頭蓋骨に固定する。ガイドカニューラ内が凝固により閉塞するのを防ぐため、スタイレットを挿入する。右下段は注入針を挿入した状態。

B: 実験に伴うストレスを軽減するため、ラットは毎日 1 回ハンドリングを行なう。実験は術後 1 週間後に無麻酔ラットを用いて行なうが、24 時間前にスタイレットを抜去しておく。31G 注入針をガイドカニューラ内を通し先端がガイドカニューラより 2 mm 深く PVN の背外側に達するように挿入する。10 μ l ハミルトン注射器を手動微量注入器に装着し、人工脳脊髄液に溶解した薬物を 0.1 μ l 注入する。

ニューロンを刺激する代表的な神経伝達物質の一つであるというのが一致した見解である⁽⁶⁾。

筆者らは CRH ニューロンにおける NE の作用を検討するに当たり、次のような実験パラダイムを用いた。まず無麻酔ラット PVN へ直接 NE を注入するための微量注入法を開発した^(9,10)(図 4)。一般に麻酔薬はニューロンに対し強い薬理作用を有し、中枢神経系における神経伝達を修飾するが、NE の CRH ニューロンに対する作用はペントバルビタール麻酔で完全に抑制される。したがって、無麻酔動物の使用が不可欠である。また、従来

頻用されてきた脳室内投与では NE の作用を PVN に局限することができなかった。NE 受容体はほとんどすべての脳内領域に分布しているため、微量注入法による限局した領域への投与は重要である。

筆者らはまず NE による CRH 遺伝子発現調節を検討するために、ラット視床下部における CRH mRNA 発現量の変化をノーザンブロット法にて解析した⁽¹¹⁾。無麻酔ラット両側 PVN に NE 注入後、血中 ACTH は用量依存的に増加した。視床下部 CRH mRNA は NE 投与後 90 分で有意に増加した。下垂体前葉の POMC mRNA もまた同様の時間経過で増加した(図 5-A)。PVN 内 NE 投与による血中 ACTH 増加は、プラゾシン脳室内前投与によって完全に抑制されたことから、 α_1 受容体を介するものと考えられる⁽¹¹⁾。さらに α_1 受容体の中でも α_{1B} サブタイプ mRNA の発現が CRH ニューロンに認められることから、 α_{1B} 受容体の関与が示唆される。

これらの結果から、神経伝達物質 NE は CRH ニューロンにおいて α_1 受容体を介し CRH 遺伝子発現および CRH 分泌を促し、CRH が前葉において ACTH 分泌および POMC 遺伝子発現を刺激することが明らかとなった(図 5-B)。

一般に、細胞質内 mRNA の総量は、新たな転写により合成される量と代謝によって分解される量のバランスにより増減する。したがって、mRNA 量の増加は必ずしも転写速度の増加を意味しない。実際、CRH 産生能を有するヒト肝癌培養細胞を用いた実験で、ホルボールエステルの添加により mRNA の polyA tail が伸長することから安定性が増加し、新たな転写を伴わずに細胞内 mRNA 量が増加することが報告されている⁽¹²⁾。

ミシガン大学の Stanley Watson の研究室において、CRH 遺伝子のイントロン部に相補的な^[35S]標識リボプローブを用いた *in situ* ハイブリダイゼーションにより一次転写産物とプロセッシング中間体(hnRNA)のみを半定量する方法が開発された⁽¹³⁾。井樋と Watson の共同研究により、NE を無麻酔ラット PVN に微量注入後 CRH hnRNA の変化を定量し、NE による CRH 遺伝子発現調節が転写レベルで行なわれていることが明らかとなった⁽¹⁴⁾(図 6-A, B)。CRH hnRNA は初めほとんど検出できないが、NE 注入後速やかに著しい増加を認め、15 分以内に頂値をとり、ほぼ 1 時間で基礎値に復した。

2. CRH と AVP 遺伝子発現調節の違い

小細胞領域の CRH ニューロンに AVP が共存し、ともに ACTH 分泌に与っていることは上述したが、果たして NE により CRH 遺伝子転写増加と並行して AVP

図 5 ■ NE ニューロンによる CRH ニューロン調節

A: 無麻酔ラット PVN 内 NE 注入後, 視床下部 CRH mRNA および下垂体 POMC mRNA の時間経過を示した。両者とも NE 投与後 90 分から有意な増加を認めた。

B: 神経伝達物質 NE が, 視床下部 CRH ニューロンにおいて CRH 遺伝子発現と CRH 分泌を刺激する。下垂体門脈血中に分泌された CRH は, 下垂体前葉で POMC 遺伝子発現と ACTH 分泌を刺激する。

遺伝子転写もまた増加するであろうか。PVN に存在する AVP の大部分は大細胞領域に存在するため、PVN 全体を定量したのでは小細胞領域の変化は大細胞領域の大きなプールにマスクされてしまうであろう。そこで、小細胞領域の AVP 転写レベルを特異的に定量するために、*in situ* ハイブリダイゼーション法により AVP hnRNA を検出し (AVP イントロン 1 に相補的なプローブを用いた)、次に隣りの切片を用いて CRH mRNA プローブを用いた *in situ* ハイブリダイゼーションを行なった。CRH mRNA 陽性領域の輪郭をトレースし、これをコンピューター上で AVP hnRNA のデジタル画像上に重ね合わせるにより、CRH mRNA 発現領域 (ほぼ小細胞領域に一致する) のみで AVP hnRNA の変化を定量することに成功した (図 6-C)。この方法を用いた結果、AVP hnRNA は CRH hnRNA と異なった動態を示すことが明らかとなった。すなわち、CRH hnRNA が著増した早い時間では AVP hnRNA は変化が認められず、2 時間後に軽度増加が認められたが、この増加は統計学的に有意ではなかった (図 6-D)。したがって、NE は CRH ニューロンにおいて CRH 遺伝子転写を速やかに増加させたが、AVP 遺伝子転写には明らかな影響を及ぼさず、2 つの遺伝子転写調節には異なる細胞内メカ

ニズムが想定された。

NE 投与後 CRH hnRNA のきわめて早い (15 分以内) 立ち上がりは、新たな転写因子タンパク質の合成を伴う転写活性化では説明ができない。おそらく、転写因子のリン酸化により速やかな転写活性化が惹起されるものと考えられる。異なった実験パラダイムであるが、エーテルストレス後に PVN 小細胞領域でリン酸化 cAMP response element (CRE)-binding protein (CREB) が速やかに増加することが報告されている⁽¹⁵⁾。筆者らも現在、リン酸化転写因子に特異的な抗体を用いて、NE による CRH 遺伝子転写に関与する転写因子の同定を試みている。

NE により AVP hnRNA が有意に増加しなかった理由として、ここで活性化された転写因子の DNA 転写調節領域に対する作用が CRH と AVP 遺伝子で異なっている可能性が考えられるが、一方、NE 投与後血中糖質コルチコイドが上昇することから、活性型糖質コルチコイド受容体の作用が両遺伝子で異なっている可能性もある。そこで筆者らはラットの両側副腎を摘出し、低用量コルチコステロンペレットにより血中コルチコステロン濃度を一定に保った条件下で PVN 内 NE 投与を行ない、AVP 遺伝子転写へのコルチコステロンの影響を検

図 6 ■ NE が CRH および AVP 遺伝子転写に及ぼす影響

A: CRH イントロンに相補的な^[35S]リボプローブを用い、無麻酔ラット PVN 内 NE 投与後、CRH hnRNA が速やかに増加することが明らかにされた。NE を片側 PVN に注入したが、CRH hnRNA 増加は NE 注入側(*)のみならず対側でも認められた。理由は明らかでないが、両側 PVN 間の神経性連絡による可能性が考えられる。Bar=1.0 mm。

B: CRH hnRNA のオートラジオグラフィーをデンシトメトリーで定量した。NE(R): NE 投与群、右 PVN, NE(L): NE 投与群、左 PVN, CSF(R): CSF(人工脳脊髄液)投与群、右 PVN, CSF(L): CSF 投与群、左 PVN。NE は左 PVN に投与した。a: $p < 0.01$ (vs time = 0), b: $p < 0.05$ (vs time = 0), c: $p < 0.01$ (vs CSF(L)), d: $p < 0.01$ (vs NE(R)), e: $p < 0.01$ (vs CSF(R))

C: CRH mRNA 陽性領域 (ほぼ小細胞領域に一致する) の輪郭を AVP hnRNA の画像に重ねあわせ、CRH mRNA 陽性領域のみで AVP hnRNA を定量した。

D: NE 投与後 AVP hnRNA は有意に変化しなかった。

討した。健常副腎ラットでは NE 投与後 15 分後に小細胞領域の AVP hnRNA は変化しなかったが、血中コルチコステロンが一定の低濃度に保たれた条件下では小細胞領域の AVP hnRNA が速やかに増加したことから、NE 投与後の AVP 遺伝子転写調節には血中糖質コルチコイドのレベルが大きく影響しており、ストレス時の血中濃度では AVP 遺伝子は強い抑制を受けることが明らかとなった。

まとめると、CRH と AVP は CRH ニューロン内に共存しているが、それぞれの遺伝子発現は神経性入力および糖質コルチコイドにより異なった調節を受けている。急性の刺激により血中糖質コルチコイドが上昇するが、CRH 遺伝子転写はこれに打ち勝って速やかな立ちあがりを示す。一方、AVP 遺伝子転写は糖質コルチコイド上昇により抑制されるため、生理的条件下では速い立ち

上がり認められない。

CRH ニューロンにおける細胞内情報伝達系

CRH の分泌、合成調節における cAMP 依存性 A キナーゼ系の重要性が、これまでいくつかのグループにより明らかにされてきた(図 7)。CRH 遺伝子上流域には CRE 配列(5'-TGACGTCA-3')が存在し、この CRE が実際 CRH 遺伝子転写に関与していることが、次のような実験結果から明らかにされた。まず、ラット視床下部初代培養系でフォルスコリン(forskolin)により CRH mRNA が増加する⁽¹⁶⁾。次に、ヒトまたはラット CRH プロモーターとレポーター結合 DNA をトランスフェクトした腫瘍細胞系で、cAMP アナログや forskolin によるレポーター遺伝子発現の増加が認められるほか、CRE

図 7 ■ CRH 遺伝子発現調節に關与する細胞内情報伝達系

cAMP により活性化された A キナーゼ (PKA) により CREB がリン酸化され、CRH 上流域の CRE に結合することにより CRH 遺伝子転写が活性化される。C キナーゼ (PKC) 系の関与については明らかでない。細胞内 Ca^{2+} 増加により活性化されるカルモジュリンキナーゼ (CaMK) の関与も想定されている。GR: 糖質コルチコイド受容体

配列を取り除いたり変異させることにより、cAMP による活性化が著減した^(17,18)。さらに *in vivo* の実験系でも、8-Br-cAMP を直接無麻酔ラット PVN に注入した結果、CRH mRNA が増加し、CREB mRNA に相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを PVN に投与することによりストレス時の CRH mRNA 増加が抑制された⁽¹⁹⁾。

CRH 遺伝子 5' 上流域には複数の TPA response element (TRE) が存在するが、CRH 遺伝子発現への関与は未だ明らかでない。ラット視床下部初代培養系においてホルボールエステル TPA が CRH mRNA を増加させたと報告されているが、CRH プロモーターとレポーター結合遺伝子をトランスフェクトした腫瘍細胞系では、いずれの報告でも TPA による CRH 遺伝子転写活性化作用は認められていない。したがって、TPA の CRH 遺伝子への作用は細胞内環境が重要なファクターとなっている可能性がある。また上述したように、TPA による CRH 翻訳レベルでの調節機序も報告されている。

最近筆者らは、CRH 合成、分泌能を有するヒト神経芽細胞腫 BE(2)-M17 細胞系において、TPA が CRH mRNA 発現を増加させることを見いだした。これが転写レベルでの作用か否かは現在検討中であるが、この細胞系は従来用いられてきた細胞系と比べ、より CRH ニューロンに近い細胞内環境を有するものと考えられ、CRH 遺伝子発現への C キナーゼ系の関与の可能性を示唆するものである。

*

本稿では、脳内ストレス伝達系の中から代表的なものとして NE 系をとり上げたが、CRH ニューロンにはこの他にも非常に多くの入力神経路が存在し、ストレスの種類に応じて信号が伝達されるものと考えられる。それぞれのストレスに対応して、これらの神経路がどのように特異的あるいは協調的に働くかは、今後検討すべき課題である。また、従来の研究においては神経伝達物質の急性効果を検討してきたが、ストレス関連疾患の病態解明には今後、慢性的に脳内神経路を活性化あるいは不活化した動物モデルの導入が求められる。脳内の限局した領域へのウイルスベクターによる遺伝子導入、脳内領域特異的ノックアウトマウスの作製などが将来の有力な研究手段と考えられる。

本稿では CRH ニューロンを調節する神経路および CRH ニューロン内情報伝達系に関する基礎的研究の進歩を紹介したが、これらの成果がストレス関連疾患の治療および予防に貢献していくことが期待される。

謝辞: 本稿でとり上げた研究は多くの研究者との共同研究の成果です。殊に笹野伸昭、毛利虎一、佐々木厚(東北大学)、出村 博(東京女子医科大学)、須田俊宏(弘前大学)、Thomas Unger (Kiel 大学)、Stanley J. Watson, Huda Akil, Audrey F. Seasholtz (Michigan 大学) の各氏には様々な形でご援助ご教示いただきました。ここに厚く御礼申し上げます。

文献

- 1) W. Vale, J. Spiess, C. Rivier & J. Rivier: *Science*, 213, 1394 (1981).
- 2) T. Mouri, K. Itoi, K. Takahashi, T. Suda, O. Murakami,

- K. Yoshinaga, N. Andoh, H. Ohtani, T. Masuda & N. Sasano : *Neuroendocrinology*, **57**, 34 (1993).
- 3) M.H. Whitnall, E. Mezey & H. Gainer : *Nature*, **317**, 248 (1985).
 - 4) K. Itoi, T. Mouri, K. Takahashi, O. Murakami, Y. Imai, S. Sasaki, K. Yoshinaga & N. Sasano : *Neurosci. Lett.*, **73**, 231 (1987).
 - 5) G.F. Gillies, E.A. Linton & P.J. Lowry : *Nature*, **299**, 355 (1982).
 - 6) K. Itoi, A.F. Seasholtz & S.J. Watson : *Endocr. J.*, **45**, 13 (1998).
 - 7) E.T. Cunningham Jr. & P.E. Sawchenko : *J. Comp. Neurol.*, **274**, 60 (1988).
 - 8) A. Ericksson, K.J. Kovacs & P.E. Sawchenko : *J. Neurosci.*, **14**, 897 (1994).
 - 9) K. Itoi, N. Jost, E. Badoer, C. Tschoepe, J. Culman & T. Unger : *Brain Res.*, **558**, 123 (1991).
 - 10) K. Itoi, N. Jost, J. Culman, C. Tschoepe & T. Unger : *Brain Res.*, **668**, 100 (1994).
 - 11) K. Itoi, T. Suda, T. Tozawa, I. Dobashi, N. Ohmori, Y. Sakai, K. Abe & H. Demura : *Endocrinology*, **135**, 2177 (1994).
 - 12) G.K. Adler, L.B. Rosen, M.J. Fiandaca & J.A. Majzoub : *Mol. Endocrinol.*, **6**, 476 (1992).
 - 13) J.P. Herman, M.K.-H. Shafer, R.C. Thompson & S.J. Watson : *Mol. Endocrinol.*, **6**, 1061 (1992).
 - 14) K. Itoi, D.L. Helmreich, M.O. Lopez-Figueroa & S.J. Watson : *J. Neurosci.*, **19**, 5464 (1999).
 - 15) K.J. Kovacs & P.E. Sawchenko : *J. Neurosci.*, **16**, 262 (1996).
 - 16) R.L. Emanuel, D.M. Girard, D.L. Thull & J.A. Majzoub : *Endocrinology*, **126**, 3016 (1990).
 - 17) A.F. Seasholtz, R.C. Thompson & J.O. Douglass : *Mol. Endocrinol.*, **2**, 1311 (1988).
 - 18) D. Spengler, R. Rupprecht, L.P. Van & F. Holsboer : *Mol. Endocrinol.*, **6**, 1931 (1992).
 - 19) K. Itoi, N. Horiba, F. Tozawa, Y. Sakai, K. Sakai, K. Abe, H. Demura & T. Suda : *Endocrinology*, **137**, 2389 (1996).

プロフィール

潮 秀 樹 (Hideki Ushio) 昭和39年1月9日生<略歴>昭和63年東京大学農学部水産学科卒業/平成5年同大学大学院農学系研究科博士課程修了/同年東京水産大学水産学部食品生産学科助手/9年同教授, 現在にいたる<研究テーマと抱負>細胞内情報伝達機構の解明とその応用<趣味>アイスホッケー, 自転車, 水泳

越智 幸三 (Kozo Ochi) 昭和24年1月1日生<略歴>昭和51年北海道大学大学院農学研究科農芸化学専攻博士課程修了/52年米国ジョージタウン大学ポスドク/54年米国NIH上級研究員/57年藤沢薬品工業(株)入社/平成3年農林水産省食品総合研究所室長, 現在にいたる<研究テーマと抱負>蛋白合成という視点とは異なるリボソームの未知機能の探索と解明に加え, これを潜在能力開発という応用にも結びつけたい<趣味>庭いじり, 釣り

岡本(細谷) 仁子 (Yoshiko Hosoya-Okamoto) 昭和37年12月30日生<略歴>1987年東京理科大学理学部化学科卒業/1989年東京都立大学大学院理学研究科修士課程修了/同年微生物化学研究所研究員/1996年科学技術庁特別研究員として食品総合研究所にて研究中, 現在にいたる<研究テーマと抱負>微生物の分化と二次代謝

加藤 輝久 (Teruhisa Kato) 昭和47年2月1日生<略歴>平成8年福井県立大学生物資源学部生物資源学科卒業/10年同大学大学院生物資源学研究科博士前期課程修了, 同年同博士後期課程入学, 現在にいたる. 11年より日本学術振興会特別研究員<研究テーマと抱負>イネ3量体Gタンパク質と相互作用する因子の探索. 植物の未知なる力を解明していきたい<趣味>コンピュータ, スキー他多数

川本 伸一 (Shinichi Kawamoto) 昭和30年11月27日生<略歴>昭和53年北海道大学農学部農芸化学科卒業/59年同大学大学院農学研究科修了(農博)/同年同農学部農芸化学科助手/平成2年客員研究員として米国ウィスコンシン大学留学/4年北海道大学農学部応用生命科学科助手/6年農林水産省食品総合研究所生物機能開発部に出向/8年同研究所企画科主任研究官, 現在にいたる<研究テーマと抱負>放線菌の二次代謝・形態分化誘発におけるリボソーム機能を介した翻訳レベルでの制御機構を解き明かしたい<趣味>自転車通勤(毎日3kmの研究所周辺の道のりの往復中に, 田畑を眺めながら1年間の生態系の移りかわりをながめること)

実吉 峯郎 (Mineo Saneyoshi) 昭和14年6月7日生<略歴>昭和38年北海道大学医学部薬学科卒業/同年国立がん

センター研究所入所/45年カナダ・ブリティッシュコロンビア大学生化学教室博士研究員/47年米国イリノイ大学博士研究員/49年北海道大学薬学部助教授/平成2年西東京科学大学バイオサイエンス科教授/9年名称変更により帝京科学大学教授, 現在にいたる. 昭和44年薬博<研究テーマと抱負>サケ科魚類の分子生物学, DNAポリメラーゼ群の選択的阻害剤の分子設計<趣味>化学に基盤を据えた分子生物学の面白さを学生諸君に伝えること

高橋 勇太 (Yuta Takahashi) 昭和48年2月20日生<略歴>平成8年東京工業大学生命理工学部生物工学科卒業/10年同大学大学院生命理工学研究科修士課程修了/同年同博士課程進学, 日本学術振興会特別研究員, 現在にいたる<研究テーマと抱負>設計したペプチドの高次構造形成<趣味>読書(小説)

外内 尚人 (Naoto Tonouchi) 昭和36年12月14日生<略歴>昭和59年東京大学農学部農芸化学科卒業/61年同大学大学院農学系研究科修士課程修了/同年味の素(株)入社, 現在にいたる. この間, 平成4~10年(株)バイオポリマー・リサーチ出向<研究テーマと抱負>バクテリアセルロース生合成メカニズムの解明と高生産菌株の育種および微生物による有用物質生産<趣味>テニス