【解説】

神経変性疾患治療の新しい可能性 ヒューマニンの役割をめぐって

松岡正明，西本征央

アルツハイマー病や筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患は、高齢化社会においてその克服が重大な医学上の課題となりつつある。最近、「神経変性疾患の病状発現に関係する神経細胞死を直接抑制する治療法を開発する」という戦略のもとに、内在性神経細胞死抑制因子ヒューマニンを応用した神経細胞死を抑制する治療法の試みが進展している。ここでは、主要な神経変性疾患の神経細胞死の機序を解説し、さらにヒューマニン誘導体の前臨床試験の結果に関して解説する。

一般に、神経変性疾患は何らかの原因で各々の疾患特異的な神経細胞死が引き起こされ、該当神経細胞の担う神経機能脱落により特有な症状が出現すると考えられる。アルツハイマー病では大脳皮質や海馬のコリン作動性神経の、筋萎縮性側索硬化症（ALS）では運動神経の細胞死が起こり、前者では記憶障害と認知障害が、後者では運動麻痺が引き起こされる。

アルツハイマー病は最も頻度の高い認知症性疾患であり、高齢者人口の約5%が罹患するといわれており、現在その対策が緊急に求められている。アルツハイマー病の中心的な臨床症状である記憶障害と認知障害は、大脳皮質のコリン作動性神経の脱落あるいは機能異常が直接

の原因であり、対症療法薬としてコリン作動性神経の機能を増強するコリンエステラーゼ阻害剤が臨床的に使用されている。最近では、欧米を中心としてNMDA受容体阻害剤（NMDA：*N*-メチル-D-アスパラギン酸）が導入されつつある。しかし、一般的にこれらの薬剤の効果はきわめて限局的であり、新たな特効薬の開発が強く要請されている。現在、後述のアミロイドベータ仮説に基づいて、脳内のアミロイドベータ量を低下させようとするアミロイドベータ免疫療法とアミロイドベータ産生を抑制する β セクレターゼ（secretase）と γ セクレターゼの阻害剤の開発が世界中の研究者ならびに製薬企業で試みられている。しかし、現状では臨床で利用できる薬剤の開発には至っていない。

ALSの中心的な臨床症状は、中年期以降に起こる進行性の選択的な運動神経細胞死に基づく運動麻痺である。運動機能以外は冒されないが、数年で多くの罹患者が死に至る。罹患者数は少ないが、病状の悲惨さが先進国を中心に広く認知されていて、その特効薬の開発が待ち望まれている。現在、NMDA受容体阻害作用をもつriluzoleが唯一臨床で用いられている薬剤であるが、生命予後を若干延長する程度で効果は乏しい。これ以外にも、欧米を中心として候補薬剤の臨床的なトライアルは数多くなされてきたが、残念ながらすべて無効であっ

A New Therapy for Neurodegenerative Disease
Masaaki MATSUOKA, Ikuo NISHIMOTO, 慶應義塾大学医学部

た。

アルツハイマー病の病態仮説

アルツハイマー病に罹患した脳組織には老人斑の形成、神経細胞内の神経原線維変化、神経細胞死という3つの主要病理学的な特徴がみられる。このうち「老人斑の主成分の1つであるアミロイドベータ ($A\beta$)、特に $A\beta_{42}$ や $A\beta_{43}$ などのより長いアミロイドベータ成分が、神経細胞死を含むすべてのアルツハイマー病に関連する病態の根本原因である」と考えるアミロイドベータ仮説(図1-A)が多くの研究者から支持されてきた。当初、 $A\beta_{42}$ や $A\beta_{43}$ による凝集体が病態に重要であると考えられたが、今では、凝集体よりも可溶性 $A\beta_{42}(43)$ オリゴマーが神経毒性を担う本体であるという考え方が主流となっている⁽¹⁾。さらに最近、家族性アルツハイマー病原因遺伝子を高発現させたトランスジェニックマウスには老人斑の形成に伴って記憶認知障害が出現するにもかかわらず老年期においても十分な神経細胞死が出現しないという実験事実を重視して、可溶性 $A\beta_{42}(43)$ オリゴマーによる「神経機能異常」がアルツハイマー病の中心病態であり、広汎な神経細胞死はアルツハイマー病の進行期にのみ発生する神経機能異常の究極の形態であるとする考え方が最新のアミロイドベータ仮説の中心解釈となっている⁽²⁾。また、2つ目の病理形態である神経原線維変化の主原因と目されるタウの高リン酸化は $A\beta_{42}$ や $A\beta_{43}$ の上昇に伴って二次的に出現すると考えられている。

アルツハイマー病の神経細胞死機序

アミロイドベータ仮説によれば、神経細胞死は二次的な現象であり、可溶性 $A\beta_{42}(43)$ オリゴマーがまず大脳皮質や海馬のコリン作動性神経シナプスの機能異常をひき起こし、次の段階としてこの状態が続くとシナプス消失し、さらにこの状態が続くと最終的に神経細胞死に至ると説明されている(図1-B)。実際に、*in vitro* で培養神経細胞に $A\beta_{42}$ や $A\beta_{43}$ を加え比較的短時間で神経細胞死を誘導するためには、アルツハイマー病罹患者の髄液中に含まれる濃度の1,000倍の $A\beta_{42}$ や $A\beta_{43}$ を必要とすることが判明している。いずれにせよ、アミロイドベータ仮説では神経細胞死は軽視される傾向が強い。

筆者らは、1990年代後半にアルツハイマー病における神経細胞死機序を解明する研究を開始し、家族性アルツハイマー病原因タンパク質を強制発現させることにより、アミロイドベータ産生とは無関係に培養神経細胞に細胞死をひき起こすことに成功した⁽³⁾。この実験事実は現在までに多数の研究者により追試されている⁽⁴⁻¹⁰⁾。筆者らはさらに、2000年、内在性発現レベルに相当する低レベルの発現でも家族性アルツハイマー病原因タンパク質を強制発現させれば、培養神経細胞に細胞死をひき起こすことが可能であることを示した⁽¹¹⁾。その後の研究の展開によって、アミロイドベータの前駆体タンパク質APP (Amyloid Precursor Protein) はリガンドをTGF (腫瘍壊死因子) β_2 とする細胞死受容体であり、APPの過剰発現や家族性アルツハイマー病の原因となる点突然変異によりこの細胞死シグナルが増強されることを見いだした⁽¹²⁾。また、 $A\beta_{42}(43)$ が神経細胞ならびにグリア細胞のTGF β_2 産生を亢進させることを見いだした⁽¹³⁾。

筆者らは以上の実験事実をもとに、アルツハイマー病

(A) β セクレターゼと γ セクレターゼによりアミロイド前駆体タンパク質 (APP) から $A\beta$ は産生される。 $A\beta$ 仮説では $A\beta$ レベルの上昇が神経細胞死その他のアルツハイマー病の病態の根本原因であると考えられる。(B) $A\beta$ の中でも可溶性オリゴマーが神経毒性を発揮する最も中心的な分子であり、主に神経シナプスの機能異常をひき起こす。さらに、まだ詳細不明の機序でシナプスの減少がひき起こされ、最終的に神経細胞死に至ると考えられているが、その他の機序が関与する可能性が存在する。

図1 ■ アミロイドベータ仮説 (A) と神経細胞死の機序 (B)

図2 ■ TGFβ2 仮説

Aβ42(43) 上昇により TGFβ2 発現が神経細胞ならびにグリア細胞で上昇する。高発現した TGFβ2 はオートクリンあるいはパラクリンのメカニズムで神経細胞膜に存在する APP の細胞外領域に結合して APP の 2 量体化により、Go (3 量体 G タンパク質)/JNK/NADPH オキシダーゼ/カスパーゼから構成される細胞死カスケードを活性化する。また、その他、Aβ42(43) による神経細胞死には、直接細胞膜に存在する p75 NTR/PLAIDD などの Aβ 受容体を介する経路やその他の経路があることが知られている。

における神経細胞死の少なくとも一部は

Aβ42(43) 上昇→TGFβ2 発現誘導→TGFβ2 による APP 経路細胞死カスケードの活性化

あるいは

(不明機序)→TGFβ2 発現誘導→TGFβ2 誘導性

APP 経路細胞死カスケードの活性化

という因果関係で誘導されるという仮説 (TGFβ2 説) (図2) を考えている。この筆者らの考え方はアミロイドベータ仮説と矛盾せず、逆にアミロイドベータ説で十分説明されていない神経細胞死の具体的な分子機序を提示する。

ALS の病態仮説

1990 年代前半、点突然変異したスーパーオキシドジスムターゼ (SOD1) が常染色体優性遺伝する家族性 ALS 原因タンパク質として同定された。点突然変異した SOD1 を高発現させると運動神経細胞死が培養神経細胞ならびにマウスで誘導される。変異 SOD1 トランスジェニックマウスはヒト ALS と酷似した運動麻痺症状経過をとることから、点突然変異により SOD1 が何らかの新しい毒性を獲得し、運動神経特異的な細胞死をもたらすと考えられている。その細胞死誘導機序の本体に関しては、①変異タンパク質凝集体説、②酸化ストレス増強説、③軸索輸送障害説、④ NMDA 受容体を介する細胞死増強説、⑤ 小胞体ストレス増強説などが提唱されているが、まだ十分には解明されたとはいえない。筆者らは、2000 年に同定された劣性遺伝する第二の家族性 ALS 原

因遺伝子 ALS2 (タンパク質は Alsin) が ALS 関連運動神経細胞死を抑制する機能を持ち、この機能喪失により、運動神経細胞死が起こりやすい状態になることを報告した^(14, 15)。

ヒューマンの発見

アルツハイマー病は例外なく中年以降に発症する。家族性アルツハイマー病では発症が若干早い、それでも発症は早くて 20 歳代後半以降である。したがって、その発症には加齢因子が関与することは明らかである。家族性アルツハイマー病を例にあげると、出生時よりアミロイドベータなどの神経毒性因子 (攻撃因子) の産生上昇は起こっている可能性が高いにもかかわらず、記憶障害などの神経症状は中年期まで起こらない。アミロイドベータ仮説によれば、少なくとも家族性アルツハイマー病原因遺伝子をもった若年者に可溶性 Aβ42 や Aβ43 オリゴマーによるシナプス機能異常などの神経機能異常は発生しても不思議ではないが、実際にはこれらの症状は中年期以前には観察されていない。

筆者らのグループは、これらの臨床知見を考慮して、生体内にはアルツハイマー病関連の細胞死や神経機能異常を抑制する生体内防御機構が存在していて、加齢によるこの機構の機能減退がアルツハイマー病の発症に関係しているのではないかと考えた (防御仮説)。この仮説をもとに、アルツハイマー病関連神経細胞死を抑制する内在性因子のクローニングを試みた。死亡した孤発性アルツハイマー病患者の萎縮をきたした大脳のうち、比較

図3 ■ ヒューマニクローニング法：デストラップスクリーニング

孤発性アルツハイマー病患者大脳の残存後頭葉から cDNA ライブラリーを作製した。また、ロンドン型家族性アルツハイマー病原因遺伝子 (V642I-APP) をエクダイソン誘導性に発現しその結果神経細胞死をひき起こす F11 神経細胞を樹立した。この cDNA ライブラリーを F11 細胞株に導入したのちエクダイソン処理して細胞死を誘導し、生存する細胞から遺伝子を回収した。その中の一部の遺伝子が HN 遺伝子である。

的よく残存している後頭葉由来の mRNA を用いて cDNA ライブラリーを作製し、F11 神経細胞株を用いて、V642I-APP 誘導性細胞死を抑制するタンパク質をコードする遺伝子群をクローニングした (図3)。そのなかにリーダー配列を含む 24 残基のアミノ酸からなるペプチドをコードするヒューマニン cDNA が見いだされた⁽¹⁶⁾。

In vitro アッセイ系ではヒューマニンは、アルツハイマー病に関連するすべての神経細胞死を完全に抑制した。すなわち、家族性アルツハイマー病原因タンパク質の誘導する培養神経細胞や初代マウス大脳皮質神経細胞の細胞死を 10 μ M で完全に抑制し、同じく、高濃度の A β 42 や A β 43 による初代マウス大脳皮質神経細胞の細胞死を 10 μ M で完全に抑制する^(16, 17)。さらに、一部の非アルツハイマー病神経細胞死や非神経細胞死にもヒューマニンは有効であることが、複数の研究グループにより示された^(18, 19)。また、ラットにもヒューマニン類似タンパク質ラチン (Rattin) が存在し、ヒューマニンとほぼ同様な作用を示すことが Caricasole らによって報告された⁽²⁰⁾。

ヒューマニンの作用機序

ヒューマニンは分泌タンパク質であり、細胞外に分泌され、神経細胞膜に存在するヒューマニン受容体に結合して、アルツハイマー病関連の神経細胞死抑制機能を発

揮する⁽¹⁶⁾。したがって、分泌されない点突然変異をもったヒューマニンミュータント C8R-HN ペプチドは細胞培養液に加えるとアルツハイマー病関連の神経細胞死抑制機能を発揮するが、その遺伝子を細胞内に導入し発現させるのみでは細胞死を抑制しない^(16, 21)。2003 年、Reed のグループは、Bcl2 ファミリーに属するアポトーシス誘導因子 Bax に細胞内で結合し、そのアポトーシス誘導活性を抑制する内在性タンパク質としてヒューマニンをクローニングした⁽²²⁾。これらの実験結果をまとめると、ヒューマニンによる細胞死抑制には細胞膜受容体を介して働くメカニズムと細胞内で Bax を抑制するメカニズムが存在する可能性が考えられる。前者のメカニズムがヒューマニンによるアルツハイマー病関連神経細胞死抑制に寄与していることは確実である^(16, 21)。一方、Reed の提唱する Bax 機能阻害による細胞死抑制機序がヒューマニンによるアルツハイマー病関連神経細胞死抑制に寄与しているかどうかについてはまだ最終結論は出ていない。

2004 年、Ying らは 3 量体 G タンパク質共役型受容体である FPRL-1 がヒューマニンの細胞膜受容体である可能性を報告した⁽²³⁾。ヒューマニンはアミロイドベータが FPRL-1 に結合することを競合阻害して、アミロイドベータによる PC12 神経細胞の細胞死を抑制するという機序を彼らは提唱している。一方、筆者らは、転写因子 STAT3 がヒューマニンの神経細胞死抑制機能に必須であることを見だし、この経路が 3 量体 G タンパク質結合受容体を介する経路とは独立している可能性が高いことを報告した⁽²⁴⁾。筆者らの検討によると、PC12 細胞においてもアミロイドベータによる細胞死を抑制するヒューマニンの効果の大部分はやはり STAT3 を経由している。このように、ヒューマニンに生理的と思われる細胞膜受容体が存在するという事実は、ヒューマニンあるいはヒューマニン様分子が生理的に体内に存在し、ヒューマニン受容体を介して神経細胞死抑制作用を発揮しているという考え方を支持している (防御因子説の論拠)。

ADNF による ALS 関連運動神経細胞死抑制

ADNF (activity-dependent neurotrophic factor) は、Gozes らにより vasoactive intestinal peptide で刺激された初代グリア細胞培養上清から分離された短鎖ペプチドであり、その活性中心は 9 残基のペプチドからなる。ADNF は当初、*in vitro* でアミロイドベータによる神経細胞死を 100 fM という超低濃度で抑制する因子と

して同定されたが、高濃度になるとその活性を消失することから、アルツハイマー病治療薬としての臨床応用は見送られた⁽²⁵⁾。

2004年筆者らは、ADNFが変異SOD1による運動神経細胞死を *in vitro* で100 fMという超低濃度で完全に抑制することを発見した。この効果はカルシウム/カルモジュリンキナーゼIVを介する。しかも、この変異SOD1による運動神経細胞死に対する作用は高濃度になっても消失しなかった。さらに、筆者らはADNFを脳室内投与することにより、ALSの確立されたマウスモデルであるG93A-SOD1トランスジェニックマウスの運動機能低下が著明に抑制されることを発見した⁽²⁶⁾。しかし残念ながら、正確な理由はいまだ不明だが、ADNFは同マウスの有意な生命予後の改善効果を示さなかった。

高活性ヒューマン誘導体およびコリベリンの作製

筆者らのグループは、ヒューマンペプチドを構成するアミノ酸を他のアミノ酸と置換することにより、より活性の高いヒューマン誘導体を多数作製した(図4)。さらに、10 pMで効果のある最強力ヒューマン誘導体AGA-(C8R)-HNG17のN末端に9残基のADNFを結合させた融合ペプチド「コリベリン」(Colivelin)は、アルツハイマー病関連細胞死を100 fMという超低濃度で抑制することを見いだした⁽²⁷⁾(図4)。コリベリンはSTAT3を介する経路とカルシウム/カルモジュリンキナーゼIVを介する経路を両方とも活性化することによりその機能を発揮している。しかも、ADNFと異なり、高濃度でもアルツハイマー病関連細胞死を抑制する活性を失わない。すなわち、コリベリンはADNFとヒュー

マン両者の短所が消失し、両者の長所が前面に出るという理想的な抗アルツハイマー作用を有する生理活性ペプチドであることが判明した。

ヒューマン誘導体およびコリベリンのアルツハイマー病動物モデルでの有効性

現在のところ、ヒトアルツハイマー病でみられるような大脳皮質と海馬の著明な神経脱落が生じるアルツハイマー病動物モデルは存在しない。神経細胞死がマウスやラットで起こりがたい理由はいまだ不明であるが、一つの解釈として、げっ歯類では神経細胞死防御機構の老化による破綻が起こりがたいとも考えられる。

筆者らを含む複数のグループにより、不完全ではあるがアルツハイマー病関連の記憶障害を模倣する動物モデルを用いて、ヒューマンの *in vivo* 効果が検討された。まず、Mamiyaらは脳室内投与されたヒューマン誘導体はムスカリン受容体阻害剤によるマウスの記憶障害を抑制することを報告した⁽²⁸⁾。さらに、腹腔内投与によってもヒューマン誘導体は同様な効果を示すことが別の研究グループより報告され、短鎖ペプチドであるヒューマンやコリベリンは血液脳関門を通過することが判明した⁽²⁹⁾。このようなヒューマンの効果は30分という非常に短い時間の前投与で発現されていることから、神経細胞死抑制作用と関係するヒューマン受容体-STAT3経路の活性化とは別の機構で発揮されている可能性もあるが、そのメカニズムの詳細は現在まだ不明である。

筆者らはさらに、アミロイドベータの脳室内注入によるマウス記憶障害をヒューマン誘導体およびコリベリンが著明に抑制することを見いだした⁽²⁷⁾。ヒューマンのこの効果は腹腔内投与でも同様に示された。また、マウスの海馬領域に直接アミロイドベータを高濃度注入することにより引き起こされる神経細胞死を、前投与したコリベリンがほぼ完全に抑制した⁽²⁷⁾。

以上をまとめると、ヒューマン誘導体やコリベリンは *in vivo* においても、アルツハイマー病関連の神経細胞死を抑制すること、また機序は不明であるが、アルツハイマー病関連の大脳皮質の記憶に関連するコリン作動性神経機能異常をも抑制することが示された。

コリベリンのALS動物モデルの寿命延長効果

筆者らは、変異SOD1による *in vitro* での運動神経細胞死をヒューマンが抑制することを見いだした。このことは、ADNFとヒューマン誘導体の融合ペプチド

名前	配列	濃度
HN	MAPRGFSC ^{4 6 8 14} LLLTSEIDL ¹⁴ VPKRRR	10 μ M
HNG	MAPRGFSC ^{4 6 8 14} LLLTG ¹⁴ EIDLVPKRRR	10 nM
HNA	MAPRGFSA ^{4 6 8 14} LLLTSEIDLVPKRRR	無効
AGA-HNG	MAAGA ^{4 6 8 14} FSC ^{4 6 8 14} LLLTSEIDLVPKRRR	100~300 pM
HN17	PRGFSC ^{4 6 8 14} LLLTSEIDL ¹⁴ P	10 μ M
HNG17	PRGFSC ^{4 6 8 14} LLLTG ¹⁴ EIDL ¹⁴ P	10 nM
AGA-C8R-HNG17	PAGA ^{4 6 8 14} SR ^{4 6 8 14} LLLTG ¹⁴ EIDL ¹⁴ P	10 pM
コリベリン	SALLRSIPAGAS ^{4 6 8 14} RLLLTSEIDL ¹⁴ P	100 fM

図4■高活性ヒューマン誘導体

濃度は、A β (1-43)の誘導する初代マウス大脳皮質神経細胞死を100%抑制する濃度を示す。色のついたアミノ酸はもとのヒューマンの配列と異なるアミノ酸を示す。

であるコリペリンはADNF部分のみならずヒューマニン誘導体部分を介して運動神経細胞死を抑制する作用をもつことを意味している。また、ADNFに比較してコリペリンは長いペプチドであるため、生体内でADNFより安定である可能性が高いと考えられる。前述のように、ADNFはALSマウスの生命予後の改善効果を示さなかったが、コリペリンをALSモデルマウスの脳室内へ投与したところ、驚くべきことに著明な運動機能改善効果のみならず、有意な生命予後改善効果を示した⁽³⁰⁾。現在までの検討では、コリペリンはALSへの臨床応用が強く期待されている VEGF (vascular endothelial growth factor) や IGF-1 (insulin-like growth factor1 : インスリン様増殖因子1) と同等の効果を、これらの因子とまったく異なる作用機序で示すことが明らかとなった。したがって、今後コリペリンは有力なアルツハイマー病治療薬候補であるのみならず、有力なALS薬剤候補でもあると期待される。

ヒューマニンの今後の課題

現時点まで、ヒューマニン遺伝子はヒトゲノム上に同定されていない。ヒューマニン cDNA は 99 パーセント核酸配列の一致している 16S リボソーム RNA をコードするミトコンドリアゲノム由来である可能性もあるが、現時点では生理的なミトコンドリア由来産物である確実な証拠はない。

一方、現在まで、ヒューマニンあるいはヒューマニン類似ペプチドが生理的な活性因子であることを支持する複数の間接証拠が報告されている。まず、ヒューマニンをコードする cDNA を通常の哺乳類発現ベクターに組み込み細胞に導入すると、約 4 kD のヒューマニン抗体とクロスするペプチドが発現される⁽¹⁶⁾。また、ヒューマニンを認識する抗体を用いて免疫ブロットを行なうと、3 週齢のマウスでは精巣や大腸に約 4 kD の抗体とクロスするペプチドが発現している⁽³¹⁾。さらに、ヒューマニン特異抗体を用いて免疫組織染色を行なうと、非アルツハイマー病脳の神経細胞やグリア細胞には有意な染色がみられないが、アルツハイマー病罹患者の残存大脳皮質や海馬の神経細胞やグリア細胞にはヒューマニン抗体で濃染されるものが存在する⁽³¹⁾。最後の実験事実、アルツハイマー病脳ではヒューマニンあるいはヒューマニン様分子の発現が脳において誘導されることを示唆している⁽³¹⁾。

今後さらに、ヒューマニン受容体が同定されれば、ヒューマニンあるいはヒューマニン様分子が生体内に存

在する可能性は一層高いものとなる。今後、ヒューマニンあるいはヒューマニン様分子が生体内に存在することの確実な証拠として、生体内組織からヒューマニンペプチドが分離されることが期待される。

*

アルツハイマー病に関連する神経細胞死を直接抑制する初めての治療薬として、また ALS の有望な治療薬として、ヒューマニン誘導体やコリペリンの実際の臨床応用が期待される。また、まだ未知のヒューマニン受容体の同定は経口投与可能なヒューマニン様作用をもつ分子開発に手段を与えるものと考えられる。

文献

- 1) J. Hardy & D. J. Selkoe : *Science*, **297**, 353 (2002).
- 2) J. D. Cleary, D. M. Walsh, J. J. Hofmeister, G. M. Shankar, M. A. Kuskowski, D. J. Selkoe & K. H. Ashe : *Nature Neurosci.*, **8**, 79 (2005).
- 3) T. Yamatsuji, T. Matsui, T. Okamoto, K. Komatsuzaki, S. Takeda, H. Fukumoto, T. Iwatsubo, N. Suzuki, A. Asami-Odaka, S. Ireland, T. B. Kinane, U. Giambarella & I. Nishimoto : *Science*, **272**, 1349 (1996).
- 4) B. Wolozin, K. Iwasaki, P. Vito, J. K. Ganjei, E. Lacana, T. Sunderland, B. Zhao, J. W. Kusiak, W. Wasco & L. D'Adamio : *Science*, **274**, 1710 (1996).
- 5) B. Zhao, F. J. Chrest, W. E. Horton Jr., S. S. Sisodia & J. W. Kusiak : *J. Neurosci. Res.*, **47**, 253 (1997).
- 6) I. Nishimura, T. Uetsuki, S. U. Dani, Y. Ohsawa, I. Saito, H. Okamura, Y. Uchiyama & K. Yoshikawa : *J. Neurosci.*, **18**, 2387 (1998).
- 7) C. Czech, M. Lesort, G. Tremp, F. Terro, V. Blanchard, B. Schombert, N. Carpentier, S. Dreisler, B. Bonici, A. Takashima, S. Moussaoui, J. Hugon & L. Pradier : *Neuroscience*, **87**, 325 (1998).
- 8) Q. Guo, W. Fu, B. L. Sopher, M. W. Miller, C. B. Ware, G. M. Martin & M. P. Mattson : *Nature Med.*, **5**, 101 (1999).
- 9) J. J. Luo, W. Wallace, T. Riccioni, D. K. Ingram, G. S. Roth & J. W. Kusiak : *J. Neurosci. Res.*, **55**, 629 (1999).
- 10) C. C. Weihl, G. D. Ghadge, S. G. Kennedy, N. Hay, R. J. Miller & R. P. Roos : *J. Neurosci.*, **19**, 5360 (1999).
- 11) Y. Hashimoto, T. Niikura, Y. Ito & I. Nishimoto : *J. Biol. Chem.*, **275**, 34541 (2000).
- 12) Y. Hashimoto, T. Chiba, M. Yamada, M. Nawa, K. Kanekura, H. Suzuki, K. Terashita, S. Aiso, I. Nishimoto & M. Matsuoka : *Mol. Cell Biol.*, **25**, 9304 (2005).
- 13) Y. Hashimoto, M. Nawa, T. Chiba, S. Aiso, I. Nishimoto & M. Matsuoka : *J. Neurosci. Res.*, **83**, 1039 (2006).
- 14) K. Kanekura, Y. Hashimoto, Y. Kita, J. Sasabe, S. Aiso, I. Nishimoto & M. Matsuoka : *J. Biol. Chem.*, **280**, 4532 (2005).
- 15) K. Kanekura, Y. Hashimoto, T. Niikura, S. Aiso, M. Matsuoka & I. Nishimoto : *J. Biol. Chem.*, **279**, 19247 (2004).
- 16) Y. Hashimoto, T. Niikura, H. Tajima, T. Yasukawa, H. Sudo, Y. Ito, Y. Kita, M. Kawasumi, K. Kouyama, M. Doyu, G. Sobue, T. Koide, S. Tsuji, J. Lang, K. Kurokawa & I. Nishimoto : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**,

- 6336 (2001).
- 17) Y. Hashimoto, T. Niikura, Y. Ito, H. Sudo, M. Hata, E. Arakawa, Y. Abe, Y. Kita & I. Nishimoto: *J. Neurosci.*, **21**, 9235 (2001).
 - 18) S. Kariya, N. Takahashi, N. Ooba, M. Kawahara, H. Nakayama & S. Ueno: *Neuroreport*, **13**, 903 (2002).
 - 19) I. Spönnle, A. Fiebig, V. Koziel, B. Kriem, T. Oster & T. Pillot: *Mol. Cell. Neurosci.*, **25**, 95 (2004).
 - 20) A. Caricasole, V. Bruno, I. Cappuccio, D. Melchiorri, A. Copani & F. Nicoletti: *FASEB J.*, **16**, 1331 (2002).
 - 21) Y. Yamagishi, Y. Hashimoto, T. Niikura & I. Nishimoto: *Peptides*, **24**, 585 (2003).
 - 22) B. Guo, D. Zhai, E. Cabezas, K. Welsh, S. Nouraini, A. C. Satterthwait & J. C. Reed: *Nature*, **423**, 456 (2003).
 - 23) G. Ying, P. Iribarren, Y. Zhou, W. Gong, N. Zhang, Z. X. Yu, Y. Le, Y. Cui & J. M. Wang: *J. Immunol.*, **172**, 7078 (2004).
 - 24) Y. Hashimoto, H. Suzuki, S. Aiso, T. Niikura, I. Nishimoto & M. Matsuoka: *Life Sci.*, **77**, 3092 (2005).
 - 25) D. E. Brenneman & I. Gozes: *J. Clin. Invest.*, **97**, 2299 (1996).
 - 26) T. Chiba, Y. Hashimoto, H. Tajima, M. Yamada, R. Kato, T. Niikura, K. Terashita, H. Schulman, S. Aiso, Y. Kita, M. Matsuoka & I. Nishimoto: *J. Neurosci. Res.*, **78**, 542 (2004).
 - 27) T. Chiba, M. Yamada, Y. Hashimoto, M. Sato, J. Sasabe, Y. Kita, K. Terashita, S. Aiso, I. Nishimoto & M. Matsuoka: *J. Neurosci.*, **25**, 10252 (2005).
 - 28) T. Mamiya & M. Ukai: *Br. J. Pharmacol.*, **134**, 1597 (2001).
 - 29) G. Krejci, J. Patocka & J. Slaninova: *J. Pept. Sci.*, **10**, 636 (2004).
 - 30) T. Chiba, M. Yamada, J. Sasabe, K. Terashita, S. Aiso, M. Matsuoka & I. Nishimoto: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **343**, 793 (2006).
 - 31) H. Tajima, M. Kawasumi, T. Chiba, M. Yamada, K. Yamashita, M. Nawa, Y. Kita, K. Kouyama, S. Aiso, M. Matsuoka, T. Niikura & I. Nishimoto: *J. Neurosci. Res.*, **79**, 714 (2005).

プロフィール

栗井光一郎 (Koichiro Awai) <略歴> 1996年東京工業大学生命理工学部生体機構学科卒業/2003年日本学術振興会海外特別研究員/2006年埼玉大学大学院理工学研究科助手、現在にいたる。この間、2002~06年米国ミシガン州立大学博士研究員。2002年理博(東京工業大学)<研究テーマと抱負>光合成生物脂質の代謝機構および生理的役割の解明<趣味>スキー、異文化交流

伊藤小百合 (Sayuri Ito) <略歴>平成15年新潟大学農学部応用生物化学科卒業/17年同大学大学院自然科学研究科博士前期(修士)課程修了/同年同博士後期(博士)課程入学、現在にいたる<研究テーマと抱負>ダイズ根粒形成におけるオートレギュレーション機構の解析<趣味>読書、水泳

井上 勲 (Isao Inoue) <略歴>1979年筑波大学大学院生物科学研究科博士課程修了(理博)後、南アフリカ共和国ナタール大学研究員、国立環境研究所客員研究

員、筑波大学生物科学系講師、同助教授、教授を経て、筑波大学大学院生命環境科学研究科構造生物科学専攻教授、現在にいたる<研究テーマと抱負>藻類学、植物系統分類学

植木 暢彦 (Nobuhiko Ueki) <略歴>2000年宮崎大学農学部生物資源利用学科卒業/2002年同大学大学院農学研究科生物資源利用学専攻修士課程修了/2005年東京大学大学院農学生命科学研究科水圏生物科学専攻博士課程修了(農博)/同年三菱化学生命科学研究科情報ペプチド工学研究チーム特別研究員、現在にいたる<研究テーマと抱負>クリプティック機能ペプチド受容体の同定ならびに解析。人に感謝されるような発見を目指す<趣味>野球、フットサル

大竹 憲邦 (Norikuni Ohtake) <略歴>平成5年新潟大学農学部応用生物化学科卒業/10年同大学大学院自然科学研究科生命システム科学専攻博士後期(博士)課程修了(農博)/同年日本学術振興会特

別研究員(PD)/11年新潟大学農学部助手、現在にいたる<研究テーマと抱負>高等植物における窒素の代謝と貯蔵の制御<趣味>読書

大山 卓爾 (Takuji Ohyama) <略歴>1975年東京大学農学部農芸化学科卒業/1980年同大学大学院農学系研究科博士課程修了(農博)/同年日本学術振興会奨励研究員/1982年新潟大学農学部助手/1986年同助教授/1997年同教授、現在にいたる<研究テーマと抱負>ダイズの根粒形成自己制御と硝酸阻害機構を中心に研究。また、根粒の窒素固定を阻害しない深層施肥技術の開発も行っている

岡本 典子 (Noriko Okamoto) <略歴>2005年筑波大学大学院生命環境科学研究科構造生物科学専攻博士後期課程修了(理博)後、海外特別研究員(オーストラリア・メルボルン大学)、現在にいたる<研究テーマと抱負>マラリア原虫に見られる退化的葉緑体の分裂過程の観察<趣味>飲食、自転車、アイスダンス、読書、映画