

## 学会参加記

北米神経科学会 2013 年学会参加記  
Society for Neuroscience 2013 Annual Meeting

橋 本 祐 一

Yuichi HASHIMOTO

東京医科大学薬理学分野

2013 年 11 月 9 日から 13 日までアメリカ合衆国カリフォルニア州サンディエゴ市サンディエゴコンベンションセンター（写真 1、2）で開催された北米神経科学会（SfN: Society for Neuroscience）に参加しましたので報告します。

SfN は 40,000 人を超えるとても大きな学会組織であり、神経科学領域における基礎・臨床科学を世界的に牽引する学会としてよく知られています。本邦の生命科学領域における最大の学会である日本分子生物学会の会員数がおよそ 10,000 人ですのでその規模がいかに大きなものであるかが推認されると思います。SfN が発行する雑誌 *Journal of Neuroscience* の Impact Factor 2012 は 6.908 であり、採択率は 10% 程度とされています。SfN の年会は毎年 10 月もしくは 11 月に開催され、参加者数は約 35,000 人でシンポジウム・口頭発表・ポスター発表の総数は約 15,000 演題程です。また、ポスター会場に隣接して行われる関係企業や研究機関のエキジビションも大変豊富で最新の研究機器や試薬などの展示も

あります。

アルツハイマー病は、アミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) を主成分とする老人斑の形成・沈着、タウ蛋白質の異常リン酸化、そして神経細胞死による神経脱落が認められる神経変性疾患です。しかしながら、実は未だに根治療法はおろかヒトに即したモデル動物すら確立されていない疾患でもあります。アルツハイマー病に関する研究では広く“ $A\beta$  仮説”が信じられています。 $A\beta$  が本疾患の直接原因であるという仮説です。従って、現在その産生抑制と消去によってアルツハイマー病を治療できるのではないかという仮説の下、 $\beta$ -および  $\gamma$ -セクレターゼの阻害薬、ならびに  $A\beta$  ワクチンが世界各国で開発され、臨床試験が進められました。しかしながら、これらの臨床試験結果は芳しいものではなく、 $A\beta$  の沈着は消去できるものの認知機能の改善が見られなかったり、脳浮腫などが有害作用として惹起されることが判明しました。これらの結果から、 $A\beta$  仮説による本疾患の根治療法を確立するには、発症する前から、予防薬と



写真 1 会場のサンディエゴ・コンベンションセンター



写真 2 会場の裏のサンディエゴ湾風景

して長期間に渡り投与する必要があると考えられ臨床試験が再度進められています。

筆者は現在薬理学分野でアルツハイマー病の発症に関わる細胞死機序とその根治薬開発に関する研究を行っています。我々はこれまでにアルツハイマー病発症に関わる神経細胞死を抑制する分泌性ペプチド因子ヒューマニン (HN) を発見し<sup>1)</sup>、神経細胞膜上に存在する gp130/WSX-1/CNTFR からなる三量体 HN 受容体を同定しています<sup>2)</sup>。しかしながら、HN の神経細胞死抑制活性を司る分子は不明でした。そこで Differential Display 法を用い HN 誘導遺伝子の探索を行ったところ、SH3-binding protein 5 が得られました。

今回は、“SH3-binding protein 5 mediates the neuroprotective effect of Humanin by inhibiting c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase” のポスター発表を行いました。ごく簡単に発表内容を記しますと、(1) SH3BP5 遺伝子およびタンパク質は HN 刺激によって誘導されること、(2) SH3BP5 の高発現は家族性アルツハイマー病原因遺伝子である V642I-APP が誘導する神経細胞死を抑制出来ること、(3) SH3BP5 の siRNA によるノックダウンで HN の作用が消失すること、(4) SH3BP5 が c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase (JNK) と直接結合し、その JNK 活性を抑制することで神経細胞死を抑制すること、を明らかにしました<sup>3)</sup>。筆者らの発表(写真3)は、神経細胞死を制御することでアルツハイマー病の根治薬を創出することを目的にして得られた HN のシグナル下流分子の同定を行ったものでした。アルツハイマー病以外の筋萎縮性側索硬化症やパーキンソン病などの神経変性疾患やてんかん発作にも JNK の活性化が深く関わっており、その制御によりこれらの疾患を治療しようと試みている研究者と深くディスカッションする機会を得たことは大変意義深く感じました。

私は2年ぶりに SfN 年會に参加しました。2年前と比較してアルツハイマー病研究で主流であった Aβ 減量療法に関する研究が減っていたことが大変印象的でした。前述の現在進行中の臨床試験の結果を待っているということの様でした。毎回国際学会に参加すると「いかに継続して戦略的に理詰めで進めていくか?」が大変重要であると感じます。また、「Only One の研究を磨いていくこと」も大切である

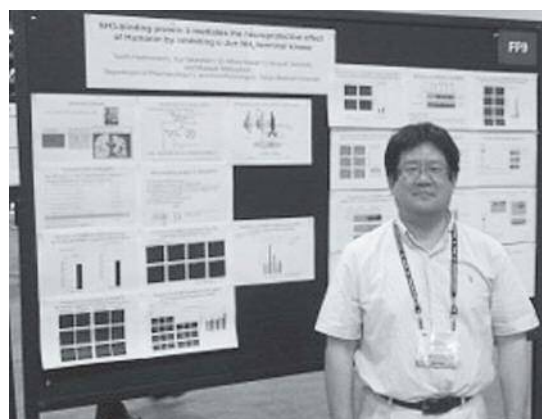


写真3 ポスターの前で

うと考えます。加えて、他国の文化に触れ、理解することも同じ様に大切であると考えています。特に若い研究者には国際学会に積極的に参加することを強くお勧めします。また、日々行われている研究成果を広く社会に還元するという本学が果たすべき社会的役割・責任を考えると、今後より一層の積極的な国際学会参加が必要不可欠であると考えます。

末筆になりましたが、本学会に参加するために東京医科大学国外出張助成金を頂戴しました。ご承認頂きました白井正彦学長、日々の研究・教育にご指導頂いております薬理学分野松岡正明主任教授ならびに教室員の皆様、そして本学関係各位に厚く御礼申し上げます。

#### 参考文献

- 1) Hashimoto Y, Niikura T, Tajima H, Yasukawa T, Sudo H, Ito Y, Kita Y, Kawasumi M, Kouyama K, Doyu M, Sobue G, Koide T, Tsuji S, Lang J, Kurokawa K, Nishimoto I: A rescue factor abolishing neuronal cell death by a wide spectrum of familial Alzheimer's disease genes and Aβ. *Proc Natl Acad Sci USA* **98**: 6336-6341, 2001
- 2) Hashimoto Y, Kurita M, Aiso S, Nishimoto I, Matsuoka M: Humanin inhibits neuronal cell death by interacting with a cytokine receptor complex or complexes involving CNTF receptor α/WSX-1/gp130. *Mol Biol Cell* **20**: 2864-2873, 2009
- 3) Takeshita Y, Hashimoto Y, Nawa M, Uchino H, Matsuoka M: SH3-binding protein 5 mediates the neuroprotective effect of the secreted bioactive peptide Humanin by inhibiting c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase. *J Biol Chem* **288**: 24691-24704, 2013