

国立療養所中部病院 長寿医療研究センター

分子遺伝学研究部 部長

森 望

「老化脳における神経の可塑性制御の分子基盤」

1. 研究実施の概要

21世紀は「脳の世紀」であり、また「長寿の世紀」でもある。超高齢化社会における老人の『脳を守る』ために、老人の脳が成人の脳とあるいは発達期の脳と何が違うのか、衰えがあるとすればそれをいかに回復させることができるのか、あるいはできないのか？このような人間の老化にともなう脳の問題に神経の可塑性の減退と神経変性がある。記憶障害や痴呆の問題にせよ、運動機能制御能の劣化の問題にせよ、老化脳のかかえる機能低下への対処にあたっては、神経可塑性とその背後にある遺伝子制御のメカニズムを理解することが重要である（図1）。可塑性には大別して機能的可塑性と構造的可塑性とがあるが、シナプス強化あるいは弱体化といった機能的可塑性の背後にも必ず微細レベルでのシナプス構造変化をとともなうと考えられるので、いずれにしても神経ネットワークの再編成に関わる構造可塑性の分子基盤を知ることが重要になる。その意味で神経の突起伸長に関連する分子の機能およびその遺伝子発現制御の機構および活性制御の機構を理解することが大切である。

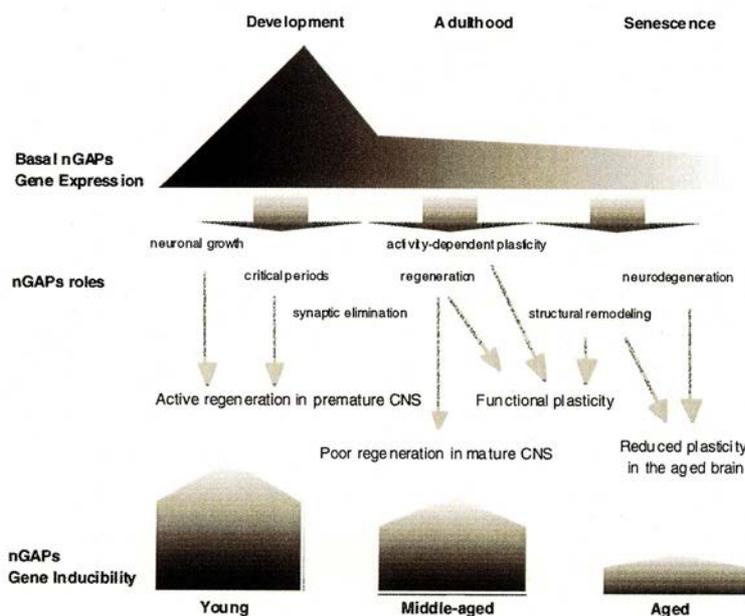


図1：神経組織の老化に伴う生理的および病理的变化と nGAPs 遺伝子の発現応答変動

本研究では神経の突起進展の制御因子である神経特異的な nGAPs と、その神経細胞に特異的な遺伝子発現を統括制御する転写抑制因子 NRSF/REST と、さらに NGF/neurotrophin 等の神経栄養因子による nGAPs 誘導にかかわる神経特異的なシグナル伝達分子 N-Shc に関する研究を総合して、神経細胞に特徴的なシグナリング、遺伝子発現、そして可塑性制御の分子機構を明らかにするとともに、それに関連する要素を使って『脳を守る』ことを狙いとした（図2）。神経の可塑性は生物の老化にともなって減退することが明らかになっているので、この研究から得られる知識は老化脳における可塑性減退を抑制するあるいは遅ら

せる手段へも導く可能性を秘めており、その意味で本研究は長寿社会における「脳の保護」へ向けた総合的な研究戦略となると考えた。

神経の突起伸長関連分子（nGAPs）の機能解析および神経特異的遺伝子発現と神経特異的情報伝達制御機構の解明により脳を守る戦略

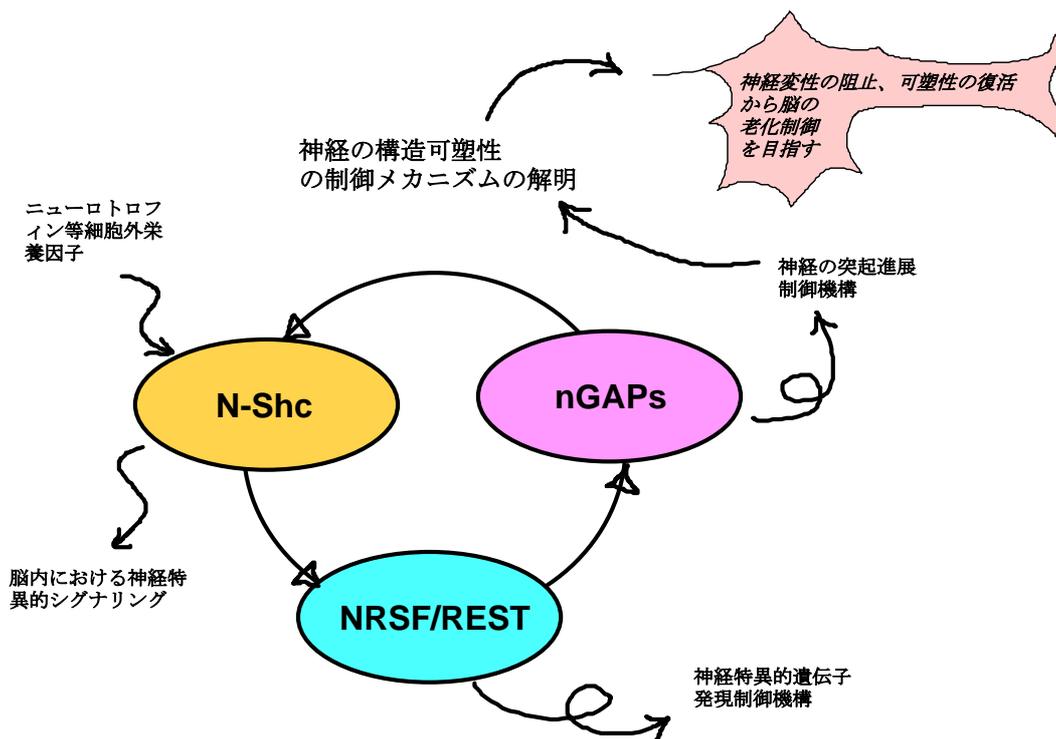


図2 『老化脳可塑性』戦略研究では神経特異的な突起伸展制御分子、遺伝子発現制御分子、シグナル伝達制御分子 N-Shc の機能解析から老化脳保護をめざす。

神経の可塑性は発達期の脳にとっても、また成熟後の脳にとっても重要な機能である。可塑性に関しては神経細胞上の受容体（たとえば mGluR）、イオンチャネル（たとえば NMDA-R）、シグナル伝達の活性化因子であるキナーゼ（たとえば CaMKII）、シナプス関連分子（たとえば Synapsin I）等の寄与がすでに知られているが、神経ネットワーク形成に直接関与する神経突起伸長関連分子の重要性は以外と見過ごされてきた。神経の突起伸長関連分子(neuronal growth-associated proteins, nGAPs)は当然のことながら神経の初期発現時での発現が非常に高い他、一旦成熟した成体の神経系においても神経ネットワークの再編成を促すような状況下では発現の誘導がかかる。

われわれは GAP-43 と非常によく似た挙動をしながらも分子的に全く異なる神経突起伸

長関連分子 SCG10 と stathmin の研究を進めてきた。SCG10 は 22kD の神経特異的な突起伸長関連分子だが、stathmin は全細胞で発現がみられる 18kD のリン酸化蛋白質でアミノ酸配列上 SCG10 と酷似している。つまり、stathmin はかなり普遍的に発現され、SCG10 はその神経特異的なアイソフォーム (いわば neurostathmin) である。われわれも発現制御、分布、可塑性、AD 等における変動など過去十数年調べてきたが、機能に関しては推定の域をでなかった。この戦略研究を開始する前に、UCSF の Tim Michison のグループはカエル卵の細胞分裂時に現われる紡錘糸の主要骨格である微小管(microtubules)重合のカタストロフを制御する因子を精製していったところそれが stathmin であったと報告した。つまり stathmin は細胞分裂にかかわる紡錘糸の microtubule dynamics のレギュレーターであると判明した。この事実は SCG10 の機能に関して重要な示唆を与えた。紡錘糸の微小管も神経突起の微小管とともに tubulin の重合物である。したがって、SCG10 は神経突起内での微小管の重合脱重合の制御因子であると予想された。こう考えると、従来、われわれの研究で明らかにしてきた神経特異的な突起伸長関連分子としての SCG10 の役割は、おそらくはチューブリンとの直接的あるいは間接的な相互作用によるものと考えられ、神経細胞における SCG10 とその関連分子の機能解析が必須となった。

SCG10 と stathmin の研究の重要性はその神経化学的な機能解析ばかりではない。神経のネットワーク再編成にかかわる可塑性の問題に関してはもっと高次の脳損傷後の遺伝子発現変動やリン酸化変動なども見ていかなくてはならないし、その制御にかかわる核内での転写制御のメカニズムや可塑性にかかわる細胞質でのシグナリングのメカニズムも明かにする必要があった。神経可塑性の分子基盤としての nGAPs を理解するには、このように NGF あるいは BDNF 等の細胞外因子から受容体の活性化、神経細胞内での情報伝達、神経細胞に特異的な転写の制御、神経細胞における神経特異的遺伝子群の転写誘導の機構、そして nGAPs そのものの機能および活性制御の機構をも含めて、脳内の状況変化に即応した神経応答の全体像を理解しなければならない。nGAPs をうまく活用できれば神経の構造可塑性、つまり脳損傷や部分的神経変性や神経細胞死にともなう神経ネットワークの再編にかかわる神経末端構造の可塑性制御は、完全ではないにせよ可能になるだろう。また、nGAPs の発現制御にかかわる神経特異的な転写因子やシグナル伝達分子はニューロンをターゲットにした遺伝子操作や遺伝子治療の武器ともなる。

以上のような理由で、「脳を守る」戦略として、神経特異的分子である nGAPs の神経可塑性における役割の解明を中心とし、その発現および誘導制御に関する神経特異的なシグナル伝達分子 N-Shc と神経選択的な転写制御因子 NRSF/REST に関する研究を提案した。分子的には、これら 3 群の神経可塑性分子、神経シグナル分子、神経特異的転写因子を中心に研究を展開したが、神経生理学、電気生理学、神経解剖学等、研究代表者とは異なる技術背景をもつ外部の共同研究者との関係を組み、有機的な共同研究体制を布いた(図 3)。

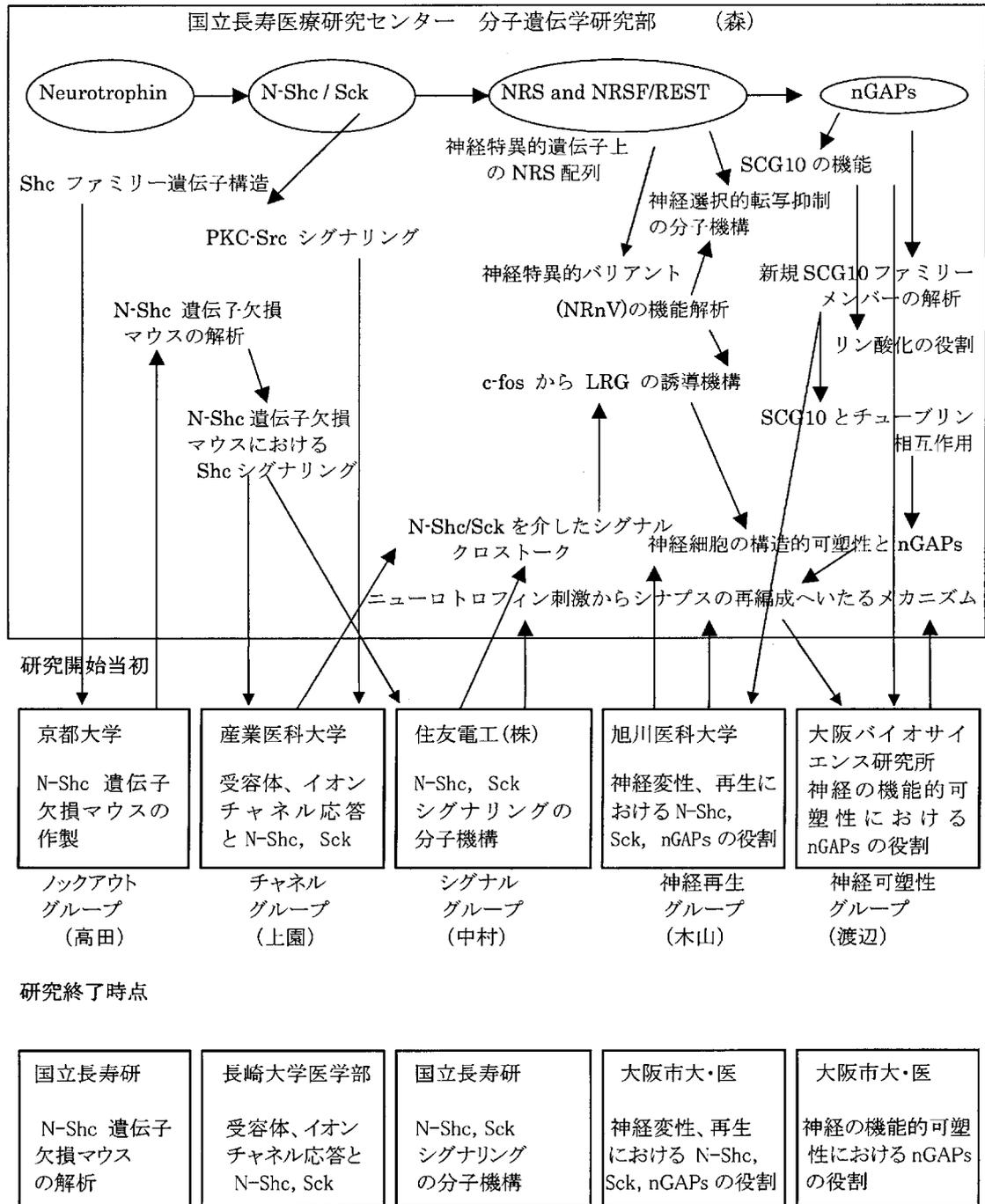


図3：『老化脳可塑性』戦略研究チームにおける共同研究体勢の概念図

このような研究体勢で、究極的には老化脳の適応脳の低下の原因を探るべく、神経の活性化から適応へ至る分子カスケード（図4）を中心に、神経に特異的な分子応答とそれを司る分子群の個々の機能、周辺分子との機能連関等の研究を進めた（図5）。

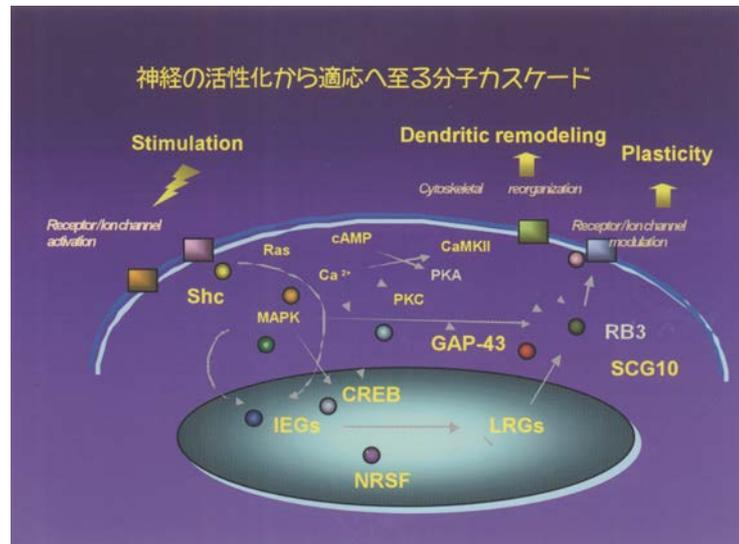
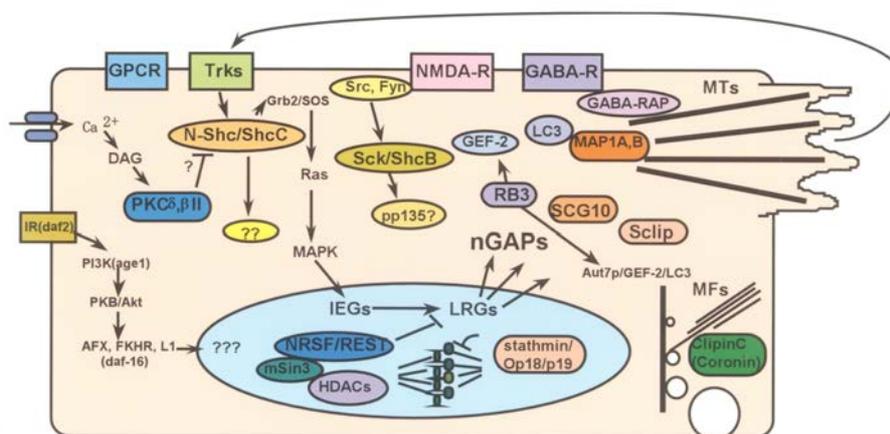


図4：神経組織周辺の状況変化に応じた神経の活性化から適応へ至る分子カスケード。

この図式における細胞膜応答、シグナル伝達、転写誘導、突起伸展、シナプス適応の神経特異的な反応を理解することが、老化脳における可塑性減退の原因を探る上で重要と考えた。

Molecules of Interest in the PAG- Senryaku project



The PAG (Plasticity in the Aged Brain)-SENRYAKU Project 1997-2002

図5：『老化脳可塑性』戦略研究において研究対象とした分子群。このうち、神経特異的なシグナル伝達分子 N-Shc、神経特異的転写制御を規定する NRSF、神経特異的な突起伸展制御分子 SCG10 を研究の中心に据えた。

- 老化制御グループ： 老化脳、特に、老化神経の機能特性を理解し、機能回復の手立てを探る目的で、神経特異的な遺伝子発現制御、シグナル伝達制御、突起伸展制御の分子基盤について、NRSF、N-Shc、nGAPs を中心にその機能解析、周辺分子との相互作用、老化脳での発現変化等について鳴瀬、村井、小島、森井、広瀬、中尾らを中心に研究を展開した。その結果、神経遺伝子の細胞特異的転写制御の分子機構、神経の活性化や損傷時における N-Shc の様々な応答性、nGAPs の微小管制御の分子機構等を明らかにすることができた。また、老化過程における若干の遺伝子変動も観察された。
- ノックアウトマウス作製／解析グループ： 当初、N-Shc ノックアウトマウスの作製を目的とし、京都大学理学部の高田助教授（のちに岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所へ移動）と共同で N-Shc 遺伝子の単離、ターゲティングコンストラクトの作製、ES 細胞への遺伝子導入等進めた。しかし、生殖細胞系列への伝播がおこらず、そうこうしているうちに、カナダの研究グループが N-Shc KO マウスの樹立解析を報告したため、独自の KO マウスの開発は研究途中で断念した。平成 13 年からカナダの Tony Pawson 研で樹立されたマウスを癌センターに戻った堺室長に分与依頼し、神経解析を共同研究として遂行することにした。それ以後は、長寿医療研究センターの分子遺伝学研究所で宮本を中心に、N-Shc マウスの神経異常についての解析を進めた。研究の一部は名古屋大学医学部の鍋島研究室、曾我部研究室の協力を仰いだ。

- シグナルグループ： N-Shc の生化学的解析は、当初、住友電工バイオメディカル研究部の中村研究員と長寿医療研究センターの小島を中心にスタートした。平成 12 年より中村が戦略の研究員として長寿医療研究センターへ移動し、N-Shc 研究の中堅としての役割を果たした。従来の Shc には知られていなかった N-Shc 特有のシグナルアウトプットの解析や N-Shc と直接作用するアクチン骨格の調節因子の単離と解析に中心的な力を注いだ。N-Shc と NMDA 受容体との相互作用について佐藤が、また、細胞の酸化ストレス下における N-Shc と PKC の相互連関について井原、若尾、朱を中心に研究を展開した。
- チャネルグループ： N-Shc が神経細胞の種々の受容体、特に G 蛋白共役受容体と機能連関する可能性が考えられたので、当初、産業医科大学の上園講師（のちに宮崎医科大学を経て長崎大学医学部へ移動）を中心にムスカリン作動性アセチルコリン受容体との機能連関を中心に *Xenopus* 卵への遺伝子導入後の電気生理解析を進めた。その結果、N-Shc がチャネル活性を修飾することが明らかとなった。
- 可塑性グループ： ネコの視覚野可塑性における nGAPs 蛋白の役割について、当初、大阪バイオサイエンス研究所の今村副部長（のちに理化学研究所脳研究センターへ移動）を中心に研究を進めた。また、渡辺部長（のちに大阪市立大学医学部へ移動）を中心に一部スウェーデンのウプサラ大学の PET センターとの共同研究で、可塑性関連分子について脳の非浸透解析の基礎研究を行った。
- 神経再生グループ： 舌下神経切断後の神経再生の過程で Shc や nGAPs 関連分子の遺伝子応答について、当初、旭川医科大学の木山教授（のちに大阪市立大学医学部へ移動）を中心に解析を進め、Shc, N-Shc の選択的な誘導や SCG10 関連分子の軸索伸長にともなう誘導現象を明らかにした。また、神経選択的サイレンサー-NRS を利用した神経への遺伝子発現を保障するベクター開発にも成功した。

2. 研究構想

1. 脳内情報伝達における神経特異的アダプター分子(N-Shc)の役割

神経の分化、可塑性、保護因子としてニューロトロフィンの重要性が指摘されている。NGF から TrkA の活性化にともない Shc が少なくとも一部のシグナル応答に係わることが明らかになっていた。また、Shc はカルシウム(Ca)で活性化されるキナーゼ Pyk2 と結合しうることから、脳内での Ca シグナリングと NGF/neurotrophin のような growth factor シグナリングを媒介する仲立ち役として注目されていた。しかし、以外なことに、Shc は脳では発現していないことをわれわれは知っていた。

われわれは、チロシン受容体ガリガンド結合によって活性化された時に生じるリン酸化

チロシンを認識して結合し、その活性化シグナルを Grb2/SOS に伝達し、それによっていわゆる Ras/MAPK 系へ伝播する神経特異的な Shc ホモログである N-Shc を単離、同定、クローン化していた。この N-Shc は脳脊髄に特異的に発現される。N-Shc の機能に関しては、少なくとも *in vitro* で BDNF のシグナリングに関与していることを明らかにしていた。神経細胞において Shc 関連分子が機能しうる場としては、BDNF のような growth factor/neurotrophin シグナリングばかりでなく神経伝達物質の受容体活性化やカルシウムシグナリングも考えられた。われわれは、脳内では N-Shc に加えて第 3 の Shc 関連分子である Sck も発現していることを見ていた。Shc, N-Shc, Sck 遺伝子の染色体上の位置も同定し、これら以外にひとつの偽遺伝子を除いて他のメンバーがないことも確認していた。以上のことから、従来考えられていた Shc の機能は脳においては N-Shc と Sck で代用されると推定した。

そこで、まず N-Shc と Sck の Shc との機能分別を細胞レベルおよび個体レベルで明らかにすることを目的とした。N-Shc/Sck それぞれを K チャネル、Ca チャネル、G 蛋白関連受容体（たとえば mAChR type1 および type2）、Src 系キナーゼ(e.g. fyn, lyn)と COS 細胞あるいはカエル卵で共発現させ、各チャネル、受容体活性化後の N-Shc/Sck それぞれのチロシンリン酸化レベルと Grb2/SOS や Pyk2 等との相互作用（共沈活性）を調べる（チャンネルグループ）。このような細胞レベルでの実験で N-Shc と Sck の上流、下流のシグナルを分別する。一方、N-Shc/Sck の複数の活性部位の Tyr 残基を一部 Phe に置換したものを過剰発現するトランスジェニックマウスや N-Shc の遺伝子欠損マウスを作製し、表現型を解析する（ノックアウトマウスグループ）。

また、N-Shc/Sck の中央部の CH ドメインあるいは PTB, SH2 ドメインでの two hybrid screen により結合分子の探索を進める（シグナルグループ）。

Shc 関連分子は神経細胞内でのシグナルクロストークでの重要性が指摘されていた。これには PI3K との関連も含まれるが、最近、*C. elegans* での遺伝解析の結果 PI3K 関連分子が寿命制御に関わっていることが明らかになっていた。N-Shc/Sck が PI3K とクロストークする可能性以外にも、PI3K サブユニットは Shc 同様、アダプター分子であることから、上記の N-Shc/Sck トランスジェニックマウスの表現型は寿命あるいは老化の観点からも注目された。驚いたことに、この戦略研究を開始したのちに、イタリアのミラノの研究グループから Shc の一部の遺伝子欠損でマウスが長寿命になることが報じられた。そこで、われわれも N-Shc が脳機能制御を通じて、個体寿命制御や神経保護へ働くかどうかを知る方向への研究を展開した（老化制御グループ）。

2. 神経特異的転写制御における NRSE/REST の役割

N-Shc から MAP キナーゼ系を経由したシグナリングは c-fos 等の初期応答遺伝子

(immediate early genes, IEGs) を誘導し、その後神経特異的な一群の遺伝子群である late response genes, LRGs を誘導する。いわゆる MAP kinase pathway から IEGs の誘導までは非神経細胞にも共通のルートだが、核内における LRGs の誘導は神経細胞固有の遺伝子セットを活性化する点で、神経特有の制御がある。

われわれは、すでに「さきがけ研究」でこの神経特異的な遺伝子発現の中核を担う統括的転写制御因子 NRSF/REST の研究を進めてきた。その結果、NRSF/REST の機能ドメイン、遺伝子構造の概要が明かになり、また新たに神経細胞でのみ発現されるバリエーション (NRnV) があることも判明した。この NRnV は NRSF/REST が 8+1 Zn-finger を含むのに対し 5 Zn-finger だけをもつ。

この研究を継続し、(i) 非神経細胞における転写抑制のメカニズムと (ii) NRnV の存在意義を明らかにする。(i)に関しては、すでに NRSF/REST の N 末に抑制活性があることがわかっていたので、それをベイトとして two hybrid 系で結合分子を探索する。可塑性制御に関しては(ii)の方が重要である。少なくとも in vitro での分化誘導系で神経分化にともない従来の NRSF/REST と NRnV の遺伝子発現の相対比が変わる。NRnV の機能探索法としては、NRSF/REST と NRnV を神経細胞、非神経細胞への遺伝子導入で強制発現、共発現して LRGs の遺伝子発現への効果をみるとともに、in vitro で NRSF/REST との相互作用の可能性を GST pull down 法等で調べ、また 5 Zn-finger による DNA 認識配列を binding site selection 法で検索する。重要なことは細胞の“神経化”にともなう NRnV のふるまいと下位の LRGs の発現への影響であり、これが神経可塑性にともなう遺伝子変動の一翼を担う可能性がある。一方、神経細胞における LRGs の誘導に関しては NRSF-NRnV 系以外に、NGF/neurotrophin 応答性の他の転写因子の関与も考えられた。少なくとも SCG10 遺伝子のプロモーター近傍にそれに相当する活性がみられるので、その誘導性転写因子も常法により探索を進めたいと考えた。抑制および抑制解除に関わる NRSF-NRnV 系と NGF/neurotrophin 応答性の誘導系という陰陽両系のバランスで神経細胞の可塑性にともなう神経特異的な遺伝子群の発現制御がなされているものと考えた (老化制御グループ)。

3. 神経ネットワーク再編成における nGAPs の役割

nGAPs は神経の構造可塑性の分子マーカーである。SCG10 の発現挙動は幼若期の神経発生、成体でのシナプス再編成、老齢期における神経変性において GAP-43 とは微細な点で異なるパターンで確実に変化する。SCG10 は microtubule dynamics のレギュレーターであると予想されるので、まずその点に関して生化学的解析を進める。まずラット SCG10 cDNA をもとに大腸菌の GST 融合系あるいはバキュロウイルス系により SCG10 蛋白質を大量生産する。この際、SCG10 のドメインを 3 つ (N 末膜付着部位、中央部リン酸化制御部位、C 末コイルドコイル相互作用部位) に区分し、各ドメインごと産生も試みる。一方、ウシ大脳より常法によりチューブリンを精製し、SCG10 の各ドメイン蛋白質のチューブリン重合に及ぼす影響を、超遠心法および光散乱計測法により定量化する。対照として stathmin

をとる。また、神経の初代培養系または NGF 存在下の PC12 細胞において細胞体あるいは成長円錐への SCG10 蛋白質および抗 SCG10 抗体の突起伸展およびチューブリン重合に及ぼす影響を顕微鏡下で観察する（老化制御グループ）。

SCG10 の活性制御に関してはリン酸化が重要と考えられる。そのためには、まず各リン酸化部位特異的なペプチド抗体を産生する。上記のうち有効な系を用いて SCG10 中央部の 5 ヲ所のリン酸化されるセリン残基のリン酸化の有無の効果を調べ、どのキナーゼが SCG10 とチューブリンの相互作用を調節するかを探る。この戦略研究を開始後、SCG の新たな神経ホモログとして SCLIP (SCG10-like protein) と RB3 の存在が明らかになってきた。そこで、一部方針を変更し、SCLIP, RB3 について酵母ツーハイブリッド法により特異的結合分子の探索を行い、新たな SCG10 関連分子の機能探索を進めた（老化制御グループ）。

また、神経初代培養系や動物の神経損傷後の遺伝子応答をみることにより、nGAPs 分子の神経分化や再生における役割を明らかにする（神経再生グループ）。

4. 老化脳における神経ネットワーク再編成時の nGAPs の遺伝子発現変動

老化脳における神経の構造可塑性減退の実態とメカニズムを調べる目的で、若齢ラットおよび老齢ラットにおいて線状体および海馬周辺で実験的脳損傷を導入して、nGAPs（特に SCG10）と微小管との相互作用の加齢変化の有無を明らかにし、老化脳における神経構造可塑性減退のメカニズムを追究する。線状体への大脳皮質片側入力遮断による予備実験結果では老齢ラットでは若齢ラットに比べ SCG10 mRNA の誘導率が 1/3 程度に低下している（予備実験結果）ので、今後、老若間の転写誘導の違いの原因を調べていく（上述の転写制御のプロジェクトと関連して進める）。同様に、機能的可塑性の変化を調べる例として老若動物での海馬の LTP 誘導時における nGAPs の遺伝子発現変化およびリン酸化の変化も比較検討する。

老化のメカニズムは単なる老若動物の比較実験だけでは解明できない。老若動物の脳における神経可塑性の実態が把握できたら、次にその違いが主としてどこに起因するか、転写制御か、シグナリングか、あるいは nGAPs 等神経での機能分子そのものの活性変化か、その点を追究していく（老化制御グループ）。

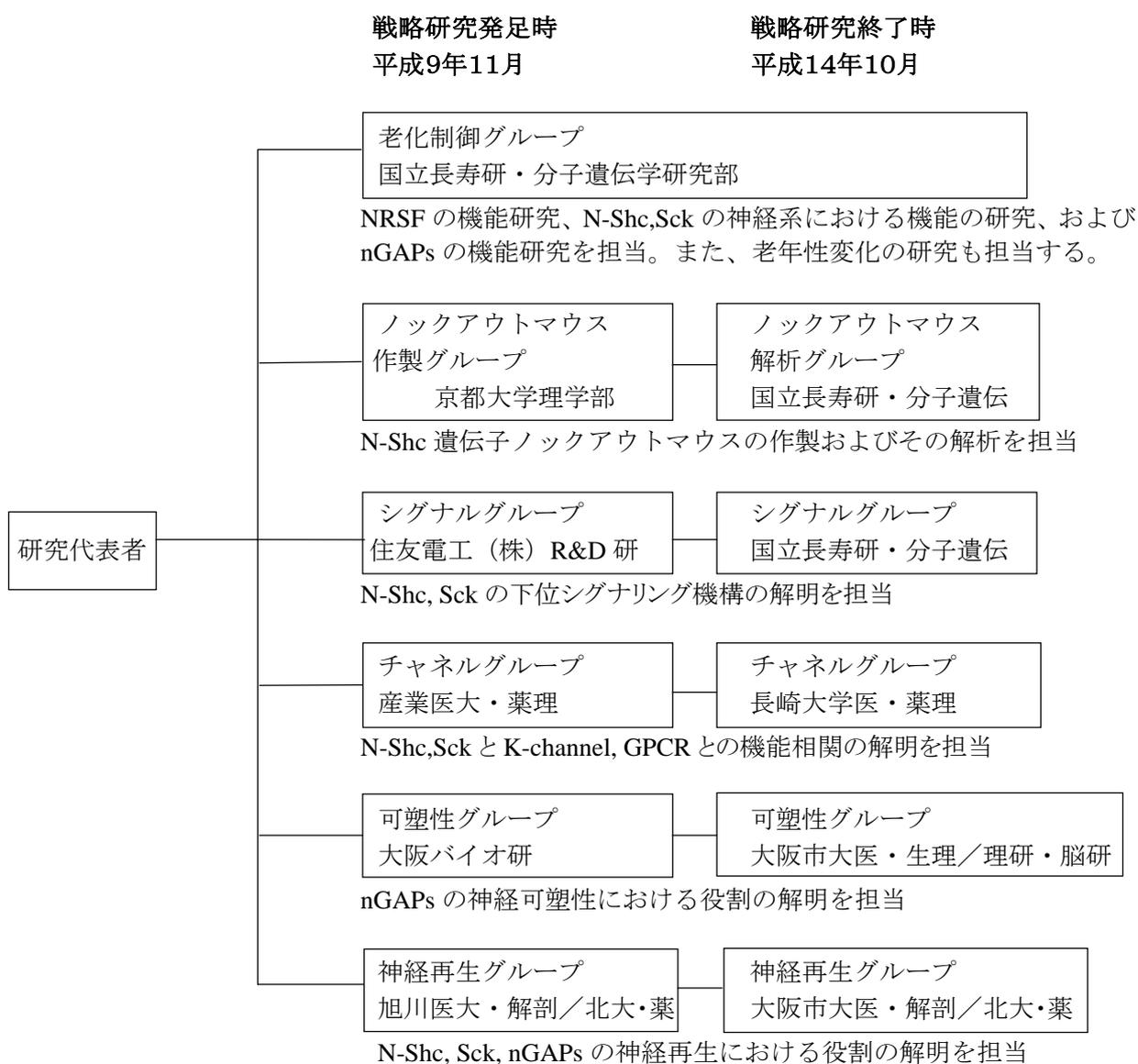
また、老化脳における可塑性の問題は脳の発達時の可塑性と切り離して考えることはできない。生後、神経ネットワークが完成しつつある時期、いわゆる臨界期にみられる可塑性のメカニズムとどの程度共通の分子機構を使い、またどこが違うのか？それを明らかにすれば、老化脳での可塑性減退を回復させる手だても自ずと見えてくるだろう。従って、発達期の可塑性に関して生理学的な研究の進んでいるネコとラットの大脳皮質視覚野の可

塑性における nGAPs の遺伝子変動を調べ、老齢期におけるラットの海馬や線状体での変化と比較し、発達期と老齢期の可塑性のメカニズムの異同を明らかにする(可塑性グループ)。

以上の研究により、老化脳における神経可塑性の減退のメカニズムを知るとともに、減退した可塑性を蘇生させる方策を見出すことにより、老化脳を守ることを狙いとした。

3. 研究実施体制

(1) 体制



4. 研究期間中の主な活動

(1) ワークショップ・シンポジウム等

『老化脳可塑性』戦略研究チームによる研究報告会

年月日	名称	場所	参加人数	概要
平成9年 11月7日～ 8日	第一回老化脳可塑性戦略 研究会議	KKR ホテル名 古屋	22名	『老化脳可塑性』戦略チーム による研究方針検討会
平成10年 3月19～21日	第二回老化脳可塑性戦略 研究会議	湘南国際村 センター	29名	『老化脳可塑性』戦略チーム による研究報告会
平成11年 3月25～26日	第三回老化脳可塑性戦略 研究会議	京阪奈プラ ザ	20名	『老化脳可塑性』戦略チーム による研究報告会
平成12年 2月29日～ 3月2日	第四回老化脳可塑性戦略 研究会議	ウィル愛知	18名	『老化脳可塑性』戦略チーム による研究報告会
平成13年 3月1～3日	第五回老化脳可塑性戦略 研究会議	ウィル愛知	20名	『老化脳可塑性』戦略チーム による研究報告会
平成14年 3月6～7日	第六回老化脳可塑性戦略 研究会議	ウィル愛知	20名	『老化脳可塑性』戦略チーム による研究報告会
平成14年 10月26日	老化脳ミニシンポジウム 「ストレス・疲労・神経損 傷から老化脳保護への分子 戦略」	長崎パーク サイドホテル	70名	『老化脳可塑性』戦略チーム グループリーダーを中心とし た5年間の研究成果報告会

その他、学会におけるシンポジウム開催

年月日	名称	場所	参加人数	概要
平成12年 12月13日	第23回日本分子生物学会 シンポジウム24「エージン グの分子生物学：発達、加 齢、寿命制御の分子基盤」	神戸国際会 議場	約200名	国内で老化の分子生物学的研 究をリードする6名の講演者 を招き、老化の分子研究の最前 線を論じた。
平成13年 9月28日	第24回日本神経科学会第 44回日本神経化学会合同 大会 Neuro 2001 にてシン ポジウム51「Brain Aging 2001：老化脳への挑戦」	京都国際会 館	約200名	海外からC. BarnesとM. Starkey を招き、国内からの3名の講演 者とともに、老化脳研究の最前 線と論じた。この戦略研究の共 同チームでオーガナイズを務 めた。
平成14年 7月8日	第25回日本神経科学会に てシンポジウム13「Actin and Tubulin Dynamics in Neuronal Plasticity and Synapse Formation」	東京ビッグ サイト	約200名	海外から3名を招き、国内から 3名の講演者とともに、神経の 骨格可塑性に関する最先端研 究について論じた。

5. 主な研究成果

(1) 論文発表 (国内 16 件、海外 31 件)

原著論文

1. Nakamura T, Muraoka S, Sanokawa R, and Mori N: N-Shc and Sck, two neuronally expressed Shc adaptor homologs: Their differential regional expression in the brain and roles in neurotrophin and Src signaling. *J. Biol. Chem.* 273, 6960-6967 (1998)
2. Tanabe K, Kiryu-Seo S, Nakamura T, Mori N, Tsujino H, Ochi T, Kiyama H: Alternative expression of Shc family members in nerve-injured motoneurons. *Mol. Brain Res.* 53, 291-296 (1998)
3. Nishihara E, Furuyama T, Yamashita S, and Mori N: Expression of copper trafficking genes in the mouse brain. *Neuro Report* 9, 3259-3263 (1998)
4. McNeill, T.H., Mori, N. and Cheng, W.-H.: Differential regulation of the growth-associated proteins, GAP-43 and SCG-10, in response to unilateral cortical ablation in adult rats. *Neuroscience* 90:1349-1360 (1999)
5. Nakamura T, Takeuchi K, Muraoka S, Takezoe H, Takahashi N, and Mori N: A neurally-enriched coronin-like protein, ClipinC, is a novel candidate for an actin cytoskeleton-cortical membrane linking protein. *J. Biol. Chem.* 274, 13322-13327 (1999)
6. Tabuchi A, Nakatani C, Nakaoka R, Naruse Y, Kojima T, Mori N and Tsuda M: Silencer-mediated repression and non-mediated activation of BDNF and c-fos gene promoters in primary glial or neuronal cells, *Biochem Biophys Res Commun* 261, 233-237 (1999)
7. Miyaguchi K, Maeda Y, Kojima T, Setoguchi Y and Mori: Neuron-targeted gene transfer by adenovirus carrying neural-restrictive silencer element, *Neuro Report* 10, 2349-2353 (1999)
8. Naruse Y, Aoki T, Kojima T, and Mori N : Neural restrictive silencer factor recruits mSin3 and histone deacetylase complex to repress neuron-specific target genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 13691-13696 (1999)
9. Yamashita, H., Sato, Y., and Mori, N. Differences in induction of uncoupling protein genes in adipose tissues between young and old rats during cold exposure. *FEBS Lett.*, 458: 157-161 (1999)
10. Nakazawa T, Nakano I, Furuyama T, Morii H, Tamai M, and Mori N: The SCG10-related gene family in the developing rat retina: Persistent expression of SCLIP and stathmin in mature ganglion cell layer. *Brain Res.* 861, 399-407 (2000)
11. Tanaka M, Ito S, Matsushita N, Mori N and Kiuchi K: Promoter analysis and characteristics of the 5'-untranslated region of the mouse glial cell line-derived neurotrophic factor gene. *Mol. Brain Res.* 85, 91-102 (2000)
12. Furuyama, T., Nakazawa, T., Nakano, I. And Mori, N: Identification of the differential distribution patterns of mRNAs and consensus binding sequences for mouse DAF-16 homologues. *Biochem. J.* 349, 629-634 (2000)
13. Mizuno T, Miura-Suzuki T, Yamashita H, Mori N.: Distinct regulation of brain mitochondrial carrier protein-1 and uncoupling protein-2 genes in the rat brain during cold exposure and aging. *Biochem Biophys Res Commun.* 278, 691-697 (2000).
14. Kuwahara K, Saito Y, Ogawa E, Takahashi N, Nakagawa Y, Naruse Y, Harada M, Hamanaka I, Izumi T, Miyamoto Y, Kishimoto I, Kawakami R, Nakanishi M, Mori N and Nakao K. The

- neuron-restrictive silencer element-Neuron-restrictive silencer factor system regulates basal and endothelin 1-inducible atrial natriuretic peptide gene expression in ventricular myocytes. *Mol. Cell. Biol.* 21, 2085-2097 (2001)
15. Kojima T, Murai K, Naruse Y, Takahashi N, and Mori N., Cell-type non-selective transcription of mouse and human genes encoding neural-restrictive silencer factor. *Mol. Brain Res.* 90, 174-186 (2001)
 16. Kojima T, Yoshikawa Y, Takada S, Sato M, Nakamura T, Takahashi N, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, and Mori N., Genomic organization of the Shc-related phosphotyrosine adapters and characterization of the full-length Sck/ShcB: Specific association of p68-Sck/ShcB with pp135. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 284, 1039-1047 (2001)
 17. Maekawa S, Morii H, Kumano H, Sano M, Naruse Y, Sokawa Y, Mori N., Localization of neuronal growth-associated, microtubule-destabilizing factor SCG10 in brain-derived raft membrane microdomains. *J. Biochem.* 129, 691-697 (2001)
 18. Nishitani H, Hirose E, Uchiyama Y, Nakamura M, Umeda M, Nishii K, Mori N and Nishimoto T., Full-sized Ran-BPM cDNA encodes a protein possessing a long stretch of proline and glutamine within the N-terminal region, comprising a large protein complex. *Gene* 272, 25-33 (2001)
 19. Ohya S, Tanaka M, Oku T, Furuyama T, Mori N: Giles WR, Watanabe M, and Imaizumi Y. Regional expression of the splice variants of Kv4.3 in rat brain and effects of C-terminus deletion on expressed K⁺ currents. *Life Sci.* 68, 1703-1716 (2001)
 20. Mori N, Mizuno T, Murai K, Nakano I, and Yamashita H Effect of age on the gene expression of neural-restrictive silencing factor NRSF/REST. *Neurobiol. Aging* 23, 255-262 (2002)
 21. Ogawa E, Saito Y, Kuwahara K, Harada M, Miyamoto Y, Hamanaka I, Kajiyama N, Takahashi N, Izumi T, Kawakami R, Kishimoto I, Naruse Y, Mori N, and Nakao K Fibronectin signaling stimulates BNP gene transcription by inhibiting neuron-restrictive silencer element dependent repression. *Cardiovasc. Res.* 53 (2) 451-459 (2002)
 22. Tabuchi A, Yamada T, Sasagawa S, Naruse Y, Mori N, and Tsuda M REST4-mediated modulation of REST/NRSF silencing function during BDNF gene promoter activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 290, 415-420 (2002)
 23. Honma M, Namikawa K, Mansur K, Iwata T, Mori N, Iizuka H, and Kiyama H Developmental alteration of nerve injury induced glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) receptor expression is crucial for the determination of injured motoneuron fate. *J. Neurochem.* 82, 961-975 (2002).
 24. Nakamura T, Komiya M, Gotoh N, Koizumi S, Shibuya M, and Mori N Discrimination between phosphotyrosine-mediated signaling properties of conventional and neuronal Shc adapter molecules. *Oncogene* 21, 22-31 (2002)
 25. Nakazawa T, Nakano I, Sato M, Nakamura T, Tamai M, and Mori N Comparative expression profiles of Trk receptors and Shc-related phosphotyrosine adapters during retinal development: Potential roles of N-Shc/ShcC in BDNF signal transduction and modulation. *J. Neurosci. Res.* 68, 668-680 (2002)
 26. Nakazawa T, Tamai M, and Mori N, Brain-derived neurotrophic factor protects axotomized retinal ganglion cell death via MAPK and PI3K signaling pathways, *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.*, 43 (10) 3319-3326 (2002)

27. Nakamura T, Komiya M, Sone K, Hirose E, Gotoh N, Morii H, Ohta Y, and Mori N. Grit, a GTPase-activating protein for RhoA and Cdc42, regulates neurite extension through its association with TrkA receptor and N-Shc, CrkL/Crk adapter molecules. *Mol. Cell. Biol.* 22 (24) 8721-8734 (2002)
28. Iwata T, Namikawa K, Honma M, Mori N, Yachiku S, and Kiyama H Increased expression of mRNAs for microtubule disassembly molecules during nerve regeneration. *Mol. Brain Res.* 102, 105-109 (2002)
29. Honma M, Namikawa K, Mansur K, Iwata T, Mori N, Iizuka H, Kiyama H. Developmental alteration of nerve injury induced glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) receptor expression is crucial for the determination of injured motoneuron fate. *J Neurochem* 82: 961-976 (2002)

総説

1. 森 望：神経の構造可塑性制御と脳の老化 日本神経精神薬理学雑誌 17, 159-167 (1997)
2. 森 望：サウンドオブサイレンス：神経選択的サイレンサー二重奏 脳の科学 20, 303-309 (1998)
3. 森 望：神経の可塑性制御と脳の老化 *Molecular Medicine* 35, 654-663 (1998)
4. 森 望：脳の老化：遺伝子発現の変動と神経可塑性の低下 細胞工学 17, 1375-1385 (1998)
5. 森 望：リン酸化チロシンアダプター分子 Shc (p66Shc) の遺伝子ノックアウトによるマウスの寿命延長、*Molecular Medicine* 37(1) pp110-114 (2000)
6. 森 望：単一遺伝子変異によるマウスの寿命延長、蛋白質・核酸・酵素 45(2) pp176-177 (2000)
7. 森 望：遺伝子からみた老化のなぞ、教育と医学 48(6) pp62-70 (2000)
8. 森 望：老化に関する新しい知見：p66-Shc 遺伝子欠損によるマウスの寿命延長、臨床検査 44、571-573 (2000)
9. 森 望：ヒトの寿命はどうして違うのですか？また、寿命を規定する遺伝子は見ついているのですか？*Clinical Neuroscience* 19(5) 605 (2001)
10. 森 望：老化研究へのノックアウト：筋萎縮性側索硬化症研究の新展開、蛋白質・核酸・酵素 46(13) pp1999-2000 (2001)
11. 中村岳史、森 望：チロシンリン酸化アダプター分子 Shc ファミリーの多様な機能と神経系での新たな展開、生化学 73(11) pp1322-1325 (2001)
12. 中澤 徹、玉井 信、森 望：網膜の発生・再生過程における神経栄養因子シグナル応答 *Molecular Medicine* (中山書店) 39, 28-37 (2002)
13. 森井博史、中澤 徹、森 望：神経突起伸展関連分子の多様性と視神経再生応答における役割 *Molecular Medicine* (中山書店) 39, 148-156 (2002)
14. 森 望：老化と寿命制御におけるシグナル伝達 実験医学 20(2) 367-375 (2002)
15. 森 望：老化遺伝子 医学のあゆみ 200(13) 1283-1284 (2002)
16. 森 望：老化によるシグナル伝達異常：長寿命遺伝子 Shc の変異とその周辺機能 生体の科学 53(5) 408-414 (2002)
17. Mori N and Morii H SCG10-related neuronal growth-associated proteins in neural development, plasticity, degeneration and aging. *J. Neurosci. Res.*, 70(3) 264-273 (2002)

(2) 特許出願（国内0件、海外0件）

(3) 受賞等

なし

(4) その他特記事項

なし