

医学博士中西重忠氏の「神経伝達 の分子メカニズムに関する研究」 に対する授賞審査要旨

神経伝達は脳・神経系の機能発現の基本となるメカニズムであり、神経伝達がどのようなメカニズムによって起こるのか、又脳・神経機能がそれによってどのように制御されているのかを明らかにすることは、神経科学の中心的な課題である。中西重忠氏は、神経伝達の分子メカニズムの研究を進め、研究の展開に従って以下の四つの特筆すべき研究成果を挙げた。

まず第一に、中西氏は、痛覚の伝達物質として作用したキキニン・ペプチド群に属するサブスタンスPの前駆体(プレプロタキキニンAと命名)のクローニングに成功し、本前駆体の中にサブスタンスKと命名したタキキニンが存在することを明らかにした。次に哺乳動物第三のタキキニン、ニューロメディンKの前駆体(プレプロタキキニンBと命名)のクローニングに成功し、この結果、哺乳動物タキキニンの生成機構の全貌を明らかにした。さらにサブスタンスKを化学合成し、サブスタンスKはサブスタンスPとは顕著な

薬理作用の違いを示すこと、又、プレプロタキキニンAとBの遺伝子をクローニングすることにより、作用の異なるタキキニンの生成が組織特異的な mRNA プロセシングの違いによって制御されているという神経ペプチドの生成の新しい制御メカニズムを示した。

第二に、中西氏はタキキニン・ペプチド生成の研究から、それが作用する受容体の解明に研究を進め、タキキニン受容体の実体を明らかにした。即ち、中西氏は、電気生理学とカエル卵母細胞遺伝子発現系を組み合わせた受容体およびイオン・チャンネルをクローニングする全く新しい方法を確立し、これによってサブスタンスKの受容体のクローニングに成功した。サブスタンスK受容体のクローニングは、ペプチドの受容体として最初のものであり、本研究はペプチド受容体が細胞内情報伝達系にカップルするG蛋白共役受容体であることを初めて明らかにしたものである。さらに、中西氏はサブスタンスPおよびニューロメディンK受容体をクローニングし、この一連の研究によって、タキキニン受容体の細胞内情報伝達系、発現部位、リガンドの結合のメカニズム等を明らかにし、痛覚ペプチド・タキキニン受容の基本的な分子メカニズムを解明した。中西氏は、さらに上記方法によって、神経ペプチド、ニューロテンシン受容体、血管作動性ペプチド、エンドセリン受容体、および新しいK⁺チャンネルのサブユニットのクローニングにも成功し、本分野でも

大きな貢献をした。又、上記クローニング法は、国内、国外の数多くの研究室で使用され、方法論の開発としても高く評価されているものである。

第三の貢献は、神経興奮そのものを伝達し、記憶、学習、神経発生、神経変性において中心的な役割を果たすグルタミン酸受容体の実体を明らかにしたことである。グルタミン酸受容体は、イオン・チャンネルを内在する AMPA 型と NMDA 型の受容体と細胞内情報系にカップルするメタボトロピック型 (mGluR) 受容体が存在する。中西氏は上記クローニング法を適用し、NMDA 受容体と mGluR の解明に初めて成功した。さらに中西氏は、これ等の受容体も多くの分子種からなり、それぞれは独自の性質を有し、又脳の特定の部位で発現しているという神経伝達の機構を知る上で基本となる事実を明らかにした。

第四に、中西氏は上記グルタミン酸受容体の機能の解析を進めることによってグルタミン酸神経伝達を介した脳機能のメカニズムを明らかにした。具体的には、視覚系と嗅覚系の外部情報の識別に関するメカニズムの解析を進め、視覚系に関しては、明暗の識別において mGluR 6 サブタイプが明るさに対する反応を決定している受容体であることを明らかにした。この結果によって、明るさは mGluR が、又暗さは AMPA 受容体が作用し、二種類のグルタミン酸受容体が巧妙に使い分けられることによって明暗が識別されていることを証明した。又嗅覚系においては、mGluR 2 サブタイプが嗅覚の識別および嗅覚の記憶に不可欠の役割を担っている事を明らかにした。一方、記憶の獲得或いは分別の基盤となるメカニズムと考えられている海馬体の神経可塑性に関しても、mGluR 2 が極めて重要な役割を果たしていることを明らかにした。

以上、中西重忠氏の研究は、神経伝達の基本的なメカニズムと脳・神経機能の分子メカニズムを明らかにしたものであり、神経科学はもとより、生化学・分子生物学、生理学、薬理学、神経内分泌学、神経内科学等の研究分野にも大きなインパクトを与えているもので、その業績は高く評価しうる。

主要な論文

- Nawa, H., Hirose, T., Takashima, H., Inayama, S. & Nakanishi, S. (1983) Nucleotide sequences of cloned cDNAs for two types of bovine brain substance P precursor. *Nature* 306: 32-36.
- Kitanura, N., Takagaki, Y., Furuta, S., Tanaka, T., Nawa, H. & Nakanishi, S. (1983) A single gene for bovine high molecular weight and low molecular weight kininogens. *Nature* 305: 545-549.
- Nawa, H., Kolani, H. & Nakanishi, S. (1984) Tissue-specific generation of two preprolactin mRNA from one gene by alternative RNA splicing. *Nature* 312: 729-734.
- Nakayama, K., Ohkubo, H., Hirose, T., Inayama, S. & Nakanishi, S.

- (1984) mRNA sequence for human cardiodilatant-atrial natriuretic factor precursor and regulation of precursor mRNA in rat atria. *Nature* 310: 699-701.
- Kotani, H., Hoshimaru, M., Nawa, H. & Nakanishi, S. (1986) Structure and gene organization of bovine neuromedin K precursor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83: 7074-7078.
- Nakanishi, S. (1986) Structure and regulation of the preprotachykinin gene. *Trends Neurosci.* 9: 41-44.
- Masu, Y., Nakayama, K., Tamaki, H., Harada, Y., Kuno, M. & Nakanishi, S. (1987) cDNA cloning of bovine substance-K receptor through oocyte expression system. *Nature* 329: 836-838.
- Takumi, T., Ohkubo, H. & Nakanishi, S. (1988) Cloning of a membrane protein that induces a slow voltage-gated potassium current. *Science* 242: 1042-1045.
- Yokota, Y., Sasai, Y., Tanaka, K., Fujiwara, T., Tsuchida, K., Shigemoto, R., Kakizuka, A., Ohkubo, H. & Nakanishi, S. (1989) Molecular characterization of a functional cDNA for rat substance P receptor. *J. Biol. Chem.* 264: 17649-17652.
- Shigemoto, R., Yokota, Y., Tsuchida, K. & Nakanishi, S. (1990) Cloning and expression of a rat neuromedin K receptor cDNA. *J. Biol. Chem.* 265: 623-628.
- Arai, H., Hori, S., Aramori, I., Ohkubo, H. & Nakanishi, S. (1990) Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor. *Nature* 348: 730-732.
- Nakanishi, S. (1991) Mammalian tachykinin receptors. *Annu. Rev. Neurosci.* 14: 123-136.
- Masu, M., Tanabe, Y., Tsuchida, K., Shigemoto, R. & Nakanishi, S. (1991) Sequence and expression of a metabotropic glutamate receptor. *Nature* 349: 760-765.
- Moriyoshi, K., Masu, M., Ishii, T., Shigemoto, R., Mizuno, N. & Nakanishi, S. (1991) Molecular cloning and characterization of the rat NMDA receptor. *Nature* 354: 31-37.
- Tanabe, Y., Masu, M., Ishii, T., Shigemoto, R. & Nakanishi, S. (1992) A family of metabotropic glutamate receptors. *Neuron* 8: 169-179.
- Nakanishi, S. (1992) Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function. *Science* 258: 597-603.
- Ishii, T., Moriyoshi, K., Sugihara, H., Sakurada, K., Kadotani, H., Yokoi, M., Akazawa, C., Shigemoto, R., Mizuno, N., Masu, M. & Nakanishi, S. (1993) Molecular characterization of the family of the N-methyl-D-aspartate receptor subunits. *J. Biol. Chem.* 268: 2836-2843.
- Gether, U., Johansen, T. E., Suider, R. M., Lowe III, J. A., Nakanishi, S. & Schwartz, T. W. (1993) Different binding epitopes on the NK₁ receptor for substance P and a non-peptide antagonist. *Nature* 362: 345-348.
- Hayashi, Y., Momiyama, A., Takahashi, T., Ohishi, H., Ogawa-Meguro, R., Shigemoto, R., Mizuno, N. & Nakanishi, S. (1993) Role of a metabotropic glutamate receptor in synaptic modulation in the accessory olfactory bulb. *Nature* 366: 687-690.
- Nomura, A., Shigemoto, R., Nakamura, Y., Okamoto, N., Mizuno, N. & Nakanishi, S. (1994) Developmentally regulated postsynaptic localization of a metabotropic glutamate receptor in rat rod bipolar cells. *Cell* 77: 361-369.
- Kaba, H., Hayashi, Y., Higuchi, T. & Nakanishi, S. (1994) Induction of an olfactory memory by the activation of a metabotropic glutamate receptor. *Science* 265: 262-264.
- Nakanishi, S. (1994) Metabotropic glutamate receptors: synaptic

- transmission, modulation, and plasticity. *Neuron* 13: 1031-1037.
- Masu, M., Iwakabe, H., Tagawa, Y., Miyoshi, T., Yamashita, M., Fukuda, Y., Sasaki, H., Hiroi, K., Nakamura, Y., Shigemoto, R., Takada, M., Nakamura, K., Naka, K., Katsuki, M. & Nakanishi, S. (1995) Specific deficit of the ON response in visual transmission by targeted disruption of the mGluR 6 gene. *Cell* 80: 757-765.
- Nakanishi, S. (1995) Second-order neurons and receptor mechanisms in visual and olfactory information processing. *Trends Neurosci* 18: 359-364.
- Yokoi, M., Kobayashi, K., Manabe, T., Takahashi, T., Sakaguchi, I., Katsura, G., Shigemoto, R., Ohishi, H., Nomura, S., Nakamura, K., Naka, K., Katsuki, M. & Nakanishi, S. (1996) Impairment of hippocampal mossy fiber LTD in mice lacking mGluR2. *Science* 273: 645-647.
- Kawabata, S., Tsutsumi, R., Kohara, A., Yamaguchi, T., Nakanishi, S. & Okada, M. (1996) Calcium oscillations controlled by phosphorylation of metabotropic glutamate receptors. *Nature* 383: 89-92.
- Nakanishi, S., Nakajima, Y., Nomura, A., Masu, M., Iwakabe, H., Hayashi, Y. & Yokoi, M. (1996) Functions and roles of glutamate receptors in synaptic transmission and plasticity. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 61, in press.

佐美光彦氏の『世界大恐慌——
一九二九年恐慌の過程と原因——』
に対する授賞審査要旨

本書は、佐美光彦氏が過去十数年研究をつづけ、十数編の論文として公表してきた成果を全面的に修正した上で集大成したもので、三編—二章から成る一、〇〇〇頁を越す大著である。その主題は標題に示されているように、一九二九年秋のニューヨーク株式市場の大崩落を発端として、三〇年代を通じてヨーロッパから日本までを巻き込んで猛威をふるった世界大恐慌の発生・波及・深化の過程を、アメリカを中心とし、ヨーロッパとくにイギリス、ドイツにも目を配りつつ分析・解明することにある。本書のほぼ四分の三を占める第二篇「世界大恐慌の発生・波及・深化過程」はそういう歴史的分析であり、まず第一次大戦の諸結果から叙述を起こして二〇年代に生じたアメリカ経済の発展・変化、および第一次世界大戦前のイギリス中心の世界経済の編成—ポンド体制がイギリスとアメリカという二つの基軸をもつ編成—ポンド・ドル体制に変化した過程が説明されている。ついで二九年のアメリカ恐慌の発生（一九二八—三一