

# 神経成長因子(NGF)の生理的意義と その合成促進物質

古川昭栄\*1  
河岸洋和\*2

神経成長因子 (nerve growth factor; NGF) は、神経栄養因子の一つであり、アルツハイマー型痴呆症に密接に関連し、その予防あるいは治療への有効性を指摘されているタンパク質である。本稿では、NGFの生理的意義と、*in vitro*におけるNGF合成を促進する活性を持つ物質について将来の医薬品としての可能性を含めて論じ、NGFの研究の現状を紹介する。

生体内では分化した種々の細胞がそれぞれの特異な役割を果たしている。たとえば、筋肉細胞は収縮や弛緩を繰り返して個体の運動を支えているし、眼のレンズ細胞は透過光を網膜に集める役割を担っている。これらの細胞はその役割に最も適した形態や機能を持つように分化している。神経細胞は刺激情報を体のすみずみまで伝達するために特殊化された細胞である。形態的には長い神経突起を伸ばし、なかには細胞体の直径の百万倍にも達するものもある。これら神経細胞はいったん機能し始めると自己分裂する能力を失ってしまい、死んでしまっても自己増殖によって補うことができない。これは他の細胞にはない大きな特徴である。

この神経細胞の特殊化を支えるのが神経栄養因子 (neurotrophic factor; NTF) である。NTFは神経細胞を分化方向に誘導し、神経突起の伸長を促し、神経細胞の生存を維持するために必要な因子であると考えられている。生体内には多くの種類のNTFが機能していると考えられているが、その機能の全貌や合成調節機構はいまだ解明されていない。

本稿の主題である神経成長因子 (nerve growth factor; NGF) は、最も有名で特性が明確になっている代表的NTFである。本稿では、低分子化合物によるNGFの合成調節に焦点を絞り、前半ではその生理的意義と将来の医薬品としての有用

性を、後半では化合物の実際を論じてみたい。

## NGF について

NGFはアミノ酸118個の同一ポリペプチド鎖が非共有結合した二量体構造を持つ塩基性タンパク質である。ヘビ毒やマウス顎下腺に大量に含まれていることが幸いし、物質として容易に得られることからその後の研究が大きく発展した(ただし、これらの組織中のNGFは生理的に機能していない点に注意)。NGFは末梢交感神経細胞、知覚神経細胞、中枢神経系の前脳基底核コリン作動性神経細胞、線条体内在性コリン作動性神経細胞の分化促進や生存・機能維持作用を示す<sup>(1,2)</sup>。なお、NGFの詳しい分子特性、生物活性については他の総説<sup>(3-5)</sup>を参照されたい。

生体内には種々の神経細胞があり、NGFはそのすべてに作用するのではない。たとえば、胎生期のニワトリ胚の交感神経細胞を培養液で維持しようとしても1~2日以内に死滅してしまう。しかし、培養液に10 ng/ml程度のNGFを添加しておくことと長期間生かしておくことができる。単に生存しているだけでなく、神経伝達物質の合成酵素や電気刺激に対する応答性など神経細胞としての特性を徐々に備えてくる。ところが、副交感神経細胞はNGFを添加しても効果はなく、眼の抽出物を加えると生存できる。これは副交感神経細胞のNTFが眼球に含まれていること、NGFはこの発生段階では副交感神経細胞のNTFとして無効であることを示している。

Physiological Significance and the Synthesis-promoting Substances of Nerve Growth Factor (NGF)

\*1 Shoen FURUKAWA, 岐阜薬科大学分子生物学講座

\*2 Hirokazu KAWAGISHI, 静岡大学農学部

## なぜ NGF が注目されるか——アルツハイマー病との関わり

現在、NGF が社会的に注目されるのは、これが前脳基底核コリン作動性神経細胞 (basal forebrain cholinergic neuron ; BFCN) に対する NTF であるからである<sup>(6-8)</sup>。アルツハイマー病は病因が不明で有効な治療手段を持たない痴呆疾患であるが、この患者の脳は BFCN に顕著な障害 (細胞数の減少、細胞体の萎縮、神経突起の変性) を起こしている。BFCN は記憶や学習能に関連する神経路であり、アルツハイマー病の痴呆病態はこの神経路の障害とよく一致している。そのためアルツハイマー病の病因として NGF の欠乏を考える研究者が出てきた。また NGF を治療薬に使えないかという議論もなされるようになった。その後、NGF 病因説を肯定する結果は出てきていないが、NGF の治療薬としての応用の可能性は高まる方向にあるとあってよい。たとえば、BFCN が死んでゆくようにしむけたモデル動物に NGF を投与すると神経細胞死が抑制される<sup>(9,10)</sup>。

しかし問題点もある。その一つは、NGF がタンパク質であるため、脳・血液関門を通過できないことにある。NGF を脳で作用させるためには脳内に注入しなければならない。ヒトへの応用を考えるとこれは大きなリスクとなると思われる。しかし、そのリスクを承知で、ごく最近、以下のような治療例が報告された。すなわち、アルツハイマー病の女性患者の脳に直接マウスの NGF を注入し、患者の知能を含めたいくつかの面で症状の改善が見られたというのである。まだ1例であるが、非常に注目すべき結果である。

もし脳・血液関門通過性の物質を末梢投与し、その物質の脳への移行によって脳の NGF 合成を高めることができれば、そ

して誘導された NGF に神経機能修復作用が期待できれば、そのような物質はより安全にアルツハイマー病の予防や治療に使用可能であるかもしれない。そのような物質は存在するのであろうか？このアプローチの成否はこの物質の発見にかかっているといえる。以下、順を追ってこの問題に追ってみたい。

## NGF 合成のしくみ

NGF は、これに応答する神経細胞が軸索を伸ばしている先の部位で合成・分泌されたあと軸索末端の受容体に結合したまま軸索内に取り込まれ、逆行性に神経細胞体まで輸送される<sup>(11,12)</sup> (図1)。たとえば、交感神経細胞の支配領域であるほとんどの臓器 (マウス顎下腺が大量の NGF を合成、貯蔵することの理由は不明) から交感神経節へ、知覚神経系では皮膚などから知覚神経節へ、BFCN 系では脳の海馬や皮質などから中隔やマイネルト基底核などの前脳基底野へと NGF が移動する。この過程で生理活性を發揮する (どの部分が重要なのかはいまだ不明)。ほとんどの末梢交感支配組織が NGF mRNA を含み、その含量は交感神経支配密度に比例する<sup>(28,37)</sup>。この事実は、その領域を支配する交感神経系が NGF 合成を調節することを示唆している。

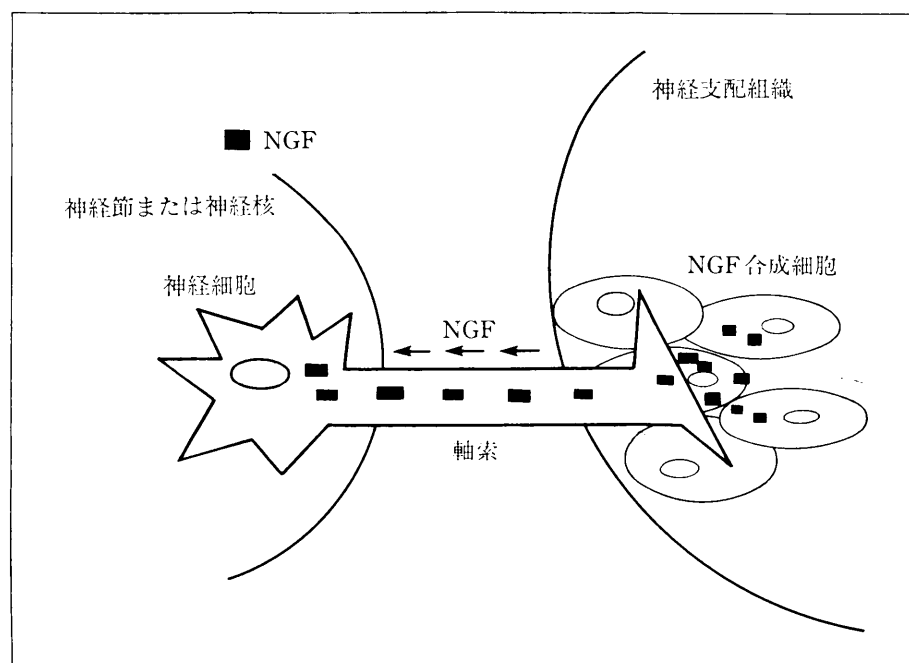


図1 ■ NGF の合成部位と逆行性輸送

## NGF 合成細胞

脳での NGF 合成細胞については、*in situ* ハイブリダイゼーション法で成熟ラット、マウスの脳が調べられ、海馬の顆粒細胞、錘体細胞、さらに一部の報告では皮質の錘体細胞で NGF mRNA を確認している<sup>(11~13)</sup>。しかし、共通してアストロサイトには検出されていない。成熟個体脳では神経細胞によって NGF が合成されていることが示唆される。最近 Zafra ら<sup>(14)</sup>は、ラット海馬神経細胞の NGF mRNA レベルが興奮性アミノ酸によって高まり、GABA ( $\gamma$ -aminobutyric acid) アゴニストによってこの作用が抑制されることを見いだしている。神経回路網の刺激伝達によって神経細胞の NGF 合成が調節されるらしい。

一方、アストロサイトはもう一つの主な脳神経系構成細胞であり、脳や脊髄の神経細胞や血管周囲に広く分布して神経細胞の機能維持や栄養補給に重要な役割を担っている。筆者らは高感度酵素免疫測定法を用い、培養下でアストロサイトが NGF を合成・分泌することを示した<sup>(15)</sup>。アストロサイトは神経細胞とは異なり分裂能を持つ。NGF 合成・分泌と細胞増殖とがどのように関連しているかを調べたところ、合成はアストロサイトの増殖期で高く、増殖が停止するとほとんど停止してしまうことがわかった<sup>(16)</sup>。成熟脳ではほとんどのアストロサイトは増殖を停止していることとこの結果を考え合わせると、成熟脳ではアストロサイトは NGF をほとんど合成していないと考えられる。しかし、脳の発達過程でアストロサイトが増殖する時期（ラットやマウスでは生後数週間以内）には発現すると考えられる。実際に、ラットやマウスでは生後3週をピークに急速に NGF mRNA が増加する<sup>(17)</sup>。また、脳が損傷を受けると損傷部位を中心にアストロサイトが増殖する、いわゆるグリオシスが起る。このときアストロサイトの NGF 合成が高まると筆者らは推定している。アストロサイトによって組織間隙に高レベルの NGF が分泌されれば、ひき続いて起こる神経再生を有利に進行させることができると考えられるからである<sup>(18,19)</sup>。最近 Lu ら<sup>(20)</sup>は、組織学

的に神経細胞体が存在しない視神経で、生後のアストロサイト増殖期に一致して NGF 遺伝子が発現していることを示した。つまり、発達途上の脳や損傷を受けた脳ではアストロサイトが NGF 合成の主役を演じ、神経回路網が構築され、神経細胞が機能し始めると合成主体が神経細胞に替わってゆくと考えられる。

さてそれでは、NGF 合成を調節できる低分子化合物の検索はアストロサイトと神経細胞のいずれを用いればよいのであろうか。この結論は、アストロサイトということになるであろう。神経細胞による NGF 合成は興奮性神経ネットワークの活動の結果ということであるならば<sup>(14)</sup>、神経細胞の NGF 合成を高める薬物は神経細胞を興奮させる薬理作用を伴う。その結果として、なんらかの不利益な神経活動を個体にひき起こす可能性が否定できない。

## アストロサイトを用いる活性物質のスクリーニング

アストロサイトを用いる活性物質のスクリーニング法の概略を図2に示した。

アストロサイトの培養法： 胎生後期から生

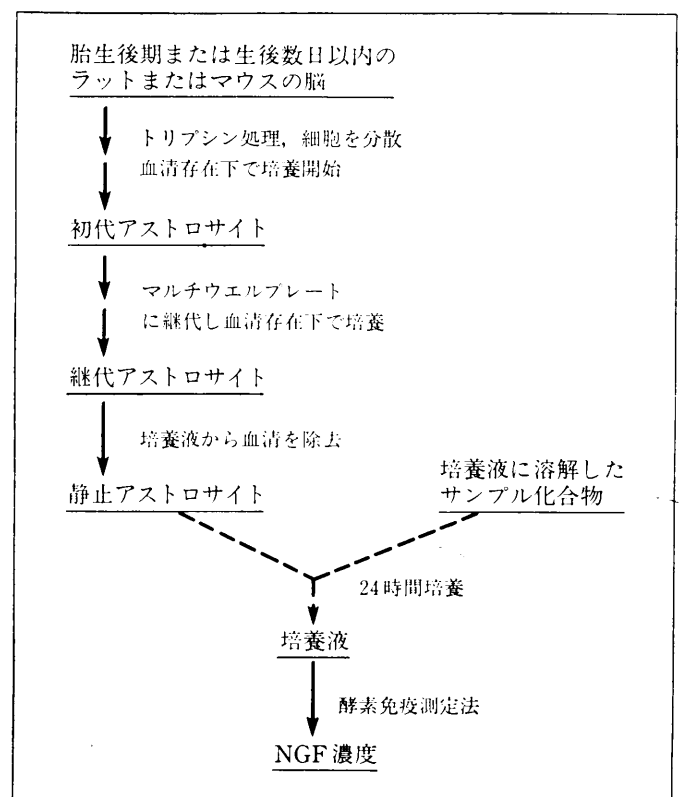


図2 ■ NGF 合成促進活性物質のスクリーニング

後数日までのラット，マウス脳を無菌的に取り出して半球と脳幹に分け，実体顕微鏡下で髄膜(meninges)をていねいに除く。小脳は髄膜が複雑に入り組み除去に完全を期し難いので，対象から除く。脳を細断し， $\text{Ca}^{2+}$ ， $\text{Mg}^{2+}$  を含まない PBS で2回洗浄し，十分量の 0.25%トリプシンを加え， $37^{\circ}\text{C}$  で30分間加温する。次に等容量の培地(下記)を加えて反応を止めた後，同培地で2回洗浄後，脳1個あたり5mlの培地を加える。ガラス製のパスツールピペットに組織片を数十回出し入れして細胞に分散し，新しい5mlの培地を加え，10cmシャーレに播種する。5%  $\text{CO}_2$  気相下， $37^{\circ}\text{C}$  で培養を開始し，細胞の器壁への付着を促すため2~3日間は静置する。その後，豊富な新しい培地に替えて培養を継続する。数日で飽和密度に達するので，トリプシンで細胞を剥離し表面積が3倍くらいの実験用の培養器に拡大培養する。培養液は10% ウシ胎仔血清を含む Dulbecco's minimum essential medium (DMEM) に  $50\ \mu\text{g}/\text{ml}$  のカナマイシンなどの抗生物質を添加して用いる。二次培養細胞の場合，倍化時間は24~32時間である。継代が重なるにつれ増殖能は低下する。継代はせいぜい数回が限度である。注意点として，髄膜が少しでも残ると増殖能の旺盛な線維芽細胞が混入し，純粋なグリオブラストが得られない。また同様の理由で，低細胞密度で継代培養は避ける。

NGF 合成促進活性の評価： マルチウエルプレートに培養した静止期のアストロサイトをを用いる。血清を含む培養液で飽和密度に達したアストロサイトを，0.5% ウシ血清アルブミンを含む DMEM 培養液に移し替え，3日ごとに培培養液を新しく交換しながら1~2週間維持する。この間にアストロサイトは静止期に入り NGF 産生も低下する<sup>(24)</sup>。チミジンの取り込みや，5-ブロモデオキシウリジンの取り込みで増殖停止を確認すれば安心できる。また，経時的に培養液中の NGF レベルの漸減を確認しておけばさらに完璧である。試料は直接培養液に，水難溶性試料はエタノール，ジメチルスルホキ

シドに溶解し，溶媒の体積が1%を越えないように培養液で希釈する。試料を含む培養液で24時間培養し，培養液中の NGF 濃度を酵素免疫測定法 (enzyme immunoassay ; EIA) で定量する。

NGF の EIA システム： この方法は現在のところ最も効率よく，高感度に NGF を定量できるシステムである。原理は高分子タンパク質の定量に一般的に用いられるサンドイッチ法である。特徴は少量の試料量 ( $20\ \mu\text{l}$ ) で， $1\ \text{pg}/\text{ml}$  の NGF が定量できる点である。NGF mRNA の定量より少量の細胞で評価でき，簡便で，多検体を処理でき，しかも定量性に優れている。詳しくは文献を参照していただきたい<sup>(21~23)</sup>。

---

## これまでに見いだされている活性物質

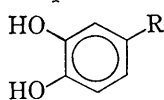
---

### 1. カテコール化合物

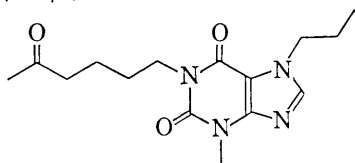
末梢組織では交感神経の支配密度が高いほど NGF 合成量が多い。ラットでは顎下腺(マウスと違い生理的濃度でしか NGF は含まれていないことに注意)や，心臓，血管などで高い。そこで，交感神経系の神経伝達物質であるノルエピネフリンが NGF 合成を調節するシグナルではないかと考え，検討した。その結果，カテコールアミン(エピネフリン，ノルエピネフリン，ドーパミン)が静止アストロサイトの NGF 合成を顕著に促進することを見いだした<sup>(27)</sup>。中枢神経系の種々の神経伝達物質の中では，他にコリンアゴニストに弱い作用が認められるだけであった。

培養液中に分泌される NGF の量はカテコールアミンの濃度に依存して増加し<sup>(27)</sup>，細胞内 NGF mRNA のレベルの上昇を伴う<sup>(28)</sup>。類似の作用はアストロサイトばかりでなく株化線維芽細胞 L-M でも認められた<sup>(29)</sup>。構造-活性相関研究をさらに推し進め，活性はカテコール環構造によること，側鎖に2個飽和炭素を持つ化合物の作用が最も強いことがわかった。側鎖の官能基の有無や違いに基づく差はほとんどなかった<sup>(27)</sup>。さらに重要なことは，カテコール化合物の作用はアドレナリン性受容体を介していない点である<sup>(19,25,26)</sup>。これはアドレナリン性受容体を介して進行するホル

1) カテコール類 (Rの構造は活性の強さを調節する)<sup>(25-28)</sup>



2) プロペントフィリン<sup>(30)</sup>



3) ベンゾキノン類<sup>(31)</sup>

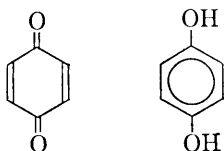


図 3 ■ NGF 合成促進物質

モン作用, 神経伝達物質作用がないことを意味し, 将来医薬品を目指す際には副作用を除外できる特に重要なポイントである. 以上の情報をもとに, 側鎖の 4 位にアルキル基を持つカテコール化合物を見いだし<sup>(25,28)</sup>, これをリード化合物とした NGF 誘導実験が動物レベルで進行中である<sup>(29)</sup>.

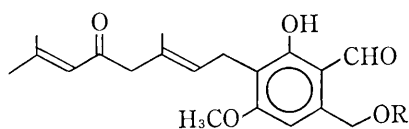
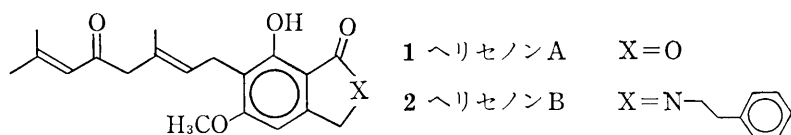
## 2. その他の化合物

一連の実験結果から, NGF 合成促進活性はカテコール化合物に特異的と思われた. しかし, 意外なことに構造的にはまったく類似点の見いだせないキサンチン誘導体であるプロペントフィリン<sup>(30)</sup>や 1,4-ベンゾキノン類<sup>(31)</sup> (図 3) にも同様な活性が見いだされた. このことから NGF 合成促進作用は, ①特異性がそれほど厳密でないこと,

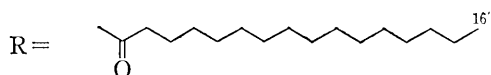
②化合物に共通して内在する未知の要因があること, ③この作用を持つ未発見の化合物群があること, が推定された. 細胞膜の主な構成成分であるガングリオンドにも類似の作用が見いだされる<sup>(32)</sup>が, 末梢神経の髄鞘を形成するシュワン細胞にのみ観察される. アストロサイトや線維芽細胞では作用は認められない.

## 新しい活性物質

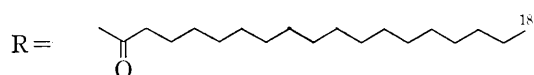
内在性でそれぞれの器官における真の NGF 合成促進物質を明らかにしようとする試みが重要であるということは言うまでもない. しかしながら, 一方においてアルツハイマー病の予防あるいは治療などの実際の応用面を考えると, エピネフリン類などの内在性の活性物質はもともとホルモンであるがゆえ, NGF の合成促進を目的に体内に投与することは生体内での量



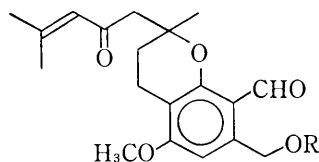
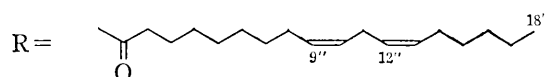
3 ヘリセノン C



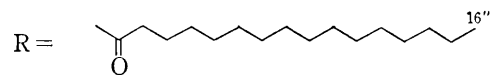
4 ヘリセノン D



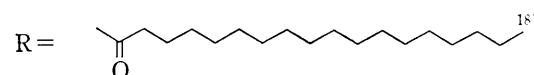
5 ヘリセノン E



6 ヘリセノン F



7 ヘリセノン G



8 ヘリセノン H

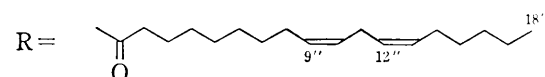


図 4 ■ ヤマブシタケから得られたヘリセノン類

1, 2 には活性がない.

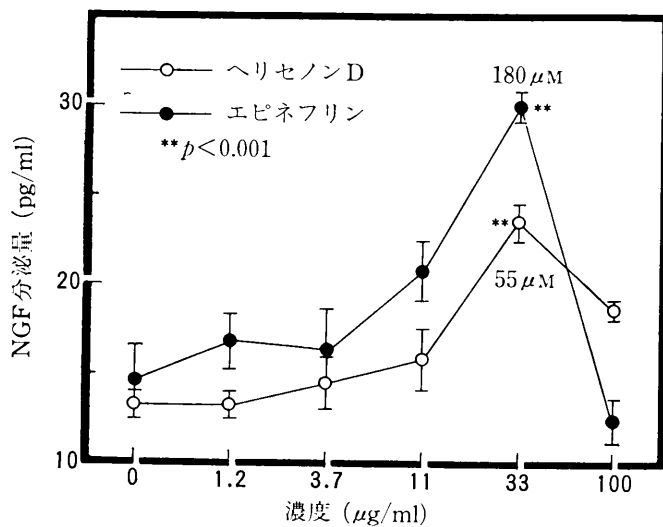


図 5 ■ アストログリア細胞による NGF 合成・分泌に対するヘリセノンDとエピネフリンの効果

的バランスをくずし、危険を伴うと考えられる。したがって、他の細胞や器官にはまったく影響を与えず選択的にこの活性を有する物質が最も望ましい。そして、それを日常的に食餌から摂取することができれば、食による疾病の予防あるいは治療が可能ということになる。

このような背景のもとにスクリーニングを行なったところ、以下の化合物群、ヘリセノン (hericenone) C (3) から H (8) が、食用キノコの1種ヤマブシタケ (*Hericum erinaceum*) から発見された (図 4)。ヤマブシタケは中国においては漢方薬として有名で、最近では我が国において人工栽培が可能となり、針状のかさをもつ特異な形態 (この形から中国では“猿頭茸”と呼ばれている) をしており、なかなか美味しいキノコである。筆者らはすでに、このキノコから腫瘍細胞に対する増殖阻害物質として新規の C<sub>18</sub> 脂肪酸<sup>(33)</sup> とヘリセノン A (1), B (2)<sup>(34)</sup> を単離し発表していた。この 1, 2 の類縁体としてヘリセノン C~H が得られ、その構造は 1, 2 とのスペクトルデータの比較などによって決定された<sup>(35,36)</sup>。ヘリセノン C (3) から E (5), F (6) から H (8) はともにアルコール部分は同一であり、それぞれが3種の単純脂肪酸、パルミチン酸、ステアリン酸およびリノール酸から構成されている (図 4)。そして、脂肪酸の違いによって活性の強さも左右された。

図 5 に 3 から 5 の中で最も活性の強かったヘリ

セノン D (4) と前述の活性物質エピネフリンによる NGF 合成促進の結果を比較した。両者はほぼ同等の合成促進活性を持っているといえる。ヘリセノン C (3) と E (5) は 4 に比べて数倍活性が弱く、ヘリセノン F (6) から H (8) にも同様に、脂肪酸部分の違いにより活性の強弱が現われた。脂肪酸部分の長さや二重結合の存在の有無によって活性が異なるのは非常に興味深い。1 や 2 に活性がなかったことから、活性の発現にはエステル結合した脂肪酸の存在が不可欠であると考えられる。このように結合した脂肪酸の長さによって生物活性が変化するものとして、発癌プロモーターとして有名なホルボールエステルがある。この化合物もプロモーター活性の発現にエステル結合した長鎖の脂肪酸を必要とし、その理由として疎水的な脂肪酸側鎖が膜に入り込むために必要であるからと説明されている<sup>(37)</sup>。ヘリセノン類の活性の相違もまったく同じ理由ではないかと想像している。さらに、3 から 8 には、1, 2 が示す細胞毒性はまったくなかった。これらの化合物については、今後、脳・血液関門を通過できるか否かや毒性など、実用に向けて *in vivo* での実験を推し進めていきたい。また、現在、3~5 と同一のアルコール部分を持ち、脂肪酸部分がさらに炭素数の短い化合物がいくつか得られており、構造と活性の相関を明らかにしていく予定である。

これまでに述べた活性物質はすべて低分子物質であったが、筆者らは上記のスクリーニングで、ある種のレクチンがきわめて強い活性を持つことを見いだした。そのうち、ドクウツボ (*Gymnothora javanicus*) から得られたラクトース結合性レクチンは、モル濃度としてエピネフリンの数千倍低濃度でその活性を示した<sup>(38)</sup>。ラクトース結合性レクチンがすべて促進活性を示すわけでもなく、また他の糖に特異性をもつレクチンにも活性を示すものもあり<sup>(39)</sup>、レクチンの糖結合性と活性の関係など不明の点が多いが、活性発現のメカニズムはおそらく、低分子活性物質とはまったく違っているであろう。今後の研究に期待したい。

以上のように、現在までいくつかの低分子 NGF 合成促進物質が見いだされているが、構造の面からながめるとほとんど共通点がないように思われる。フェノール類が多いが、ヘリセノン F～H には遊離のフェノール性水酸基はないし、プロベントフィリンに至ってはベンゼン環すらもない。強いて言えば、どの化合物も芳香族性があるということであろうか。このような物質間の構造-活性相関を含めて、これらの化合物あるいはその誘導体について今後も実用に向けて、さらにより深い研究を行ない、もう一方では新たな活性物質の探索も進めていこうと考えている。

## 文献

- 1) 古川美子, 古川昭栄: “アルツハイマー型老年痴呆——最新の知識”, 朝長正徳編, 藤田企画出版, 1988, p. 81.
- 2) 古川昭栄, 古川美子: 神経研究の進歩, 33, 237 (1989).
- 3) 古川昭栄, 古川美子, 林 恭三: “細胞成長因子” Part I, 朝倉書店, 1984, p. 8; 同 Part II, 朝倉書店, 1987, p. 5.
- 4) H. Thoenen & Y. A. Barde: *Physiol. Rev.*, 60, 1284 (1980).
- 5) B. A. Yankner & E. M. Shooter: *Ann. Rev. Biochem.*, 51, 845 (1982).
- 6) S. Korsching, G. Auburger, R. S. Heumann, J. Scott & H. Thoenen: *EMBO J.*, 4, 1389 (1985).
- 7) H. Thoenen, C. Bandtlow & R. Heumann: *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 109, 145 (1987).
- 8) S. R. Whitemore & A. Seiger: *Brain Res. Rev.*, 12, 439 (1987).
- 9) F. Hefti & B. Knusel: *Neurobiol. Aging*, 9, 689 (1988).
- 10) D. J. Hepler, D. S. Olton, G. L. Wenk & J. T. Coyle: *J. Neurosci.*, 5, 866 (1985).
- 11) C. Ayer-LeLievre, L. Olson, T. Ebendal, A. Seiger & H. Persson: *Science*, 240, 1339 (1988).
- 12) C. M. Gall & P. J. Isackson: *Science*, 245, 758 (1989).
- 13) M. G. Spillantini, L. Aloe, E. Alleva, R. De Simone, M. Goedert & R. Levi-Montalcini: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 86, 8555 (1989).
- 14) F. Zafra, B. Hengerer, J. Leibrock, H. Thoenen & D. Lindholm: *EMBO J.*, 9, 3545 (1990).
- 15) S. Furukawa, Y. Furukawa, E. Satoyoshi & K. Hayashi: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 136, 57 (1986).
- 16) S. Furukawa, Y. Furukawa, E. Satoyoshi & K. Hayashi: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 142, 395 (1987).
- 17) T. H. Large, S. C. Bodary, D. O. Clegg, G. Weskamp, U. Otten & L. F. Reichardt: *Science*, 234, 352 (1986).
- 18) 古川昭栄, 古川美子, 林 恭三: 神経研究の進歩, 34, 526 (1990).
- 19) S. Furukawa & Y. Furukawa: *Cerebrovasc. Brain Metabol. Rev.*, 2, 328 (1990).
- 20) B. Lu, M. Yokoyama, C. F. Dreyfus & I. A. Black: *J. Neurosci.*, 11, 318 (1991).

- 21) S. Furukawa, I. Kamo, Y. Furukawa, S. Akazawa, E. Satoyoshi, K. Itoh & K. Hayashi: *J. Neurochem.*, 40, 734 (1983).
- 22) K. Matsui, S. Furukawa, H. Shibasaki & T. Kikuchi: *FEBS Lett.*, 276, 78 (1990).
- 23) 斎藤 洋, 古川昭栄: “新基礎生化学実験法——生物活性を用いる測定法”, 中嶋暉躬ら編, 丸善, 1987, p. 210.
- 24) S. Furukawa, Y. Furukawa, E. Satoyoshi & K. Hayashi: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 147, 1048 (1987).
- 25) Y. Furukawa, S. Furukawa, E. Satoyoshi & K. Hayashi: *FEBS Lett.*, 247, 463 (1989).
- 26) Y. Furukawa, S. Furukawa, E. Satoyoshi & K. Hayashi: *J. Biol. Chem.*, 261, 6039 (1986).
- 27) Y. Furukawa, S. Furukawa, E. Satoyoshi & K. Hayashi: *FEBS Lett.*, 208, 258 (1986).
- 28) Y. Furukawa, N. Fukazawa, Y. Miyama, K. Hayashi & S. Furukawa: *Biochem. Pharmacol.*, 40, 2337 (1990).
- 29) 古川昭栄: 化学と工業, 42, 1362 (1989).
- 30) I. Shinoda, Y. Furukawa & S. Furukawa: *Biochem. Pharmacol.*, 39, 1813 (1990).
- 31) R. Takeuchi, K. Murase, Y. Furukawa, S. Furukawa & K. Hayashi: *FEBS Lett.*, 261, 63 (1990).
- 32) T. Ohi, S. Furukawa, K. Hayashi & S. Matsukura: *Biochem. Int.*, 20, 739 (1990).
- 33) H. Kawagishi, M. Ando & T. Mizuno: *Tetrahedron Lett.*, 31, 373 (1990).
- 34) H. Kawagishi, M. Ando, T. Mizuno, H. Yokota & S. Konishi: *Agric. Biol. Chem.*, 54, 1329 (1990).
- 35) H. Kawagishi, M. Ando, H. Sakamoto, S. Yoshida, F. Ojima, Y. Ishiguro, N. Ukai & S. Furukawa: *Tetrahedron Lett.*, in press.
- 36) H. Kawagishi, M. Ando, H. Sakamoto, S. Yoshida, F. Ojima, Y. Ishiguro, N. Ukai & S. Furukawa: 投稿準備中.
- 37) 永田親義: “がん発生の機構”, サイエンス社, 1982, p. 176.
- 38) 安井正明, 河岸洋和, 碓氷泰市, 古川昭栄: 日本農芸化学会 1991 年度大会講演要旨集, p. 572 (1991).
- 39) 古川昭栄, 河岸洋和ら: 未発表データ.

## 教官公募

### 香川大学農学部助手

香川大学農学部生物資源科学科細胞資源科学大講座では助手を1名公募しています。教育内容は微生物生理学です。

対象者: ①昭和38年4月2日以降生まれ, ②農芸化学および関連分野で, 微生物を対象にした生理・生化学的研究を行なっている人, ③学部学生の実験・実習の分担, 卒業論文の指導に参加できる人, ④平成4年4月1日に着任できる人

必要書類: ①履歴書(写真添付), ②健康診断書(国公立病院, 保健所発行のもの), ③研究業績などの目録, 目録記載の著作物またはそのコピー, 学術論文の別刷またはコピー(口頭発表のみのものはその要旨のコピー), ④研究の概要(2000字以内), ⑤着任後の抱負(研究の展開について1000字以内)  
注) 当方より連絡する場合の宛先および電話番号を明記して書留でお送り下さい。なお, 封書には必ず「細胞資源科学大講座助手応募書類」と朱書して下さい。

締切期日: 平成3年10月31日(必着)

送り先: 〒761-07 香川県木田郡三木町池戸 2393

香川大学農学部 農学部長 谷 利 一

問合せ先: 香川大学農学部庶務係 電話 0878-98-1411(代)