包括脳・News Letter
NO.5　平成 24 年 9 月号

第3回「包括脳ネットワーク」夏のワークショップ　特集号

2012 年 7 月 24 日 – 27 日　仙台国際センター　開催

CONTENTS

領域代表挨拶

■『包括型脳科学研究推進支援ネットワーク』第 3 回夏のワークショップの開催 …… 2
玉川大学　木村 實

ハイライト

■「脳研究推進の仕組みを考える」 京都大学　高田 昌彦 …… 4
シンポジウム参加者　アンケート調査結果 …… 7

■「若手キャリアパスを考える」 群馬大学　平井 宏和 …… 8

■「脳と心のメカニズム第 13 回夏のワークショップ」 大阪大学　北澤 茂 …… 10

■「神経科学研究の未来－基礎研究と臨床研究をどのように連携して進めるか？」…… 12
自然科学研究機構　吉田 明

リソース・技術開発支援拠点チュートリアル開催報告

■「神経細胞プロテオミクス」「神経科学へのプロテオミクスの応用」 …… 14
名古屋大学　貝淵 弘三

■「個体レベルでの脳機能解析支援：
遺伝子改変マウスの作製から分子動態分析、行動解析まで」 …… 15
新潟大学　﨑村 建司

■「光技術・ウイルスベクター・大規模脳活動システム」「脳神経機能のプロービング」 …… 16
東京大学　尾藤 晴彦

■「ラット遺伝子改変技術を脳科学研究に活かすために」 …… 18
福島県立医科大学　小林 和人

■「グリア機能解析」ミクログリアはおもしろい！ …… 19
九州大学　井上 和秀

■「精神疾患拠点」体験学習型死後脳研究チュートリアル …… 20
東北大学　富田 博秋 / 東京大学　笠井 清登

■「神経科学ブレインバンクネットワーク」「ヒト脳研究の神経科学への貢献」 …… 21
東京都健康長寿医療センター　村山 繁雄

『包括型脳科学研究推進支援ネットワーク』第３回夏のワークショップの開催

領域代表者
玉川大学脳科学研究所 木村 實

『包括脳』の 24 年度夏のワークショップを 7 月 24 日(火)から 27 日（金）の 4 日にわたって、仙台国際センターで開催致しました。仙台開催の予定であった昨年のワークショップは、東日本大震災のために実現できませんでしたが、3 年目となる今年、過去 3 年間の最大となる 841 名（研究者 569 名、博士研究員 71 名、学生 153 名、事務補助者他 48 名）の参加者が集う盛会となりました。献身的なご尽力をいただいた高田、岡部事務局長、虫明研究集会委員長をはじめとする各委員会委員と事務担当者の方々に心から感謝申し上げます。

今年のワークショップは特別な意味を持ちました。第一は、震災と原子力発電所事故の長引く深刻な被害に苦しみながらも早期の復興に向けて努力しておられる東北の方々に敬意を表すワークショップとなったことです。第二は、『包括脳』の 3 年目であり 10 月に中間評価ヒアリングを控え、さらに『包括脳』終了後の支援制度の在り方について具体的な提案づくりが求められる中で、これまでの支援の点検・評価と今後の在り方について、科研費、JST 研究費、脳プロ研究費などの支援を得て研究を推進する幅広い研究者コミュニティに向けて『包括脳』からのメッセージをお伝えすると共に、意見集約をするという極めて重要な機会であったことです。過去 2 年のワークショップでは、皆の努力が達成感として十分報われていなかっただけに一層でした。

ワークショップの基本方針は、『包括脳』ネットワークを構成する多分野の大学院学生から PI まで（24 年 7 月現在 1,830 名）が夏に会合を開いて研究交流をするこの機会に、脳科学関連の 13 の新学術領域の関係者をはじめとして、できるだけ多くの皆様に参加いただくことです。結果的に 11 領域が合同ワークショップと班会議を主催し、いずれも 200 － 300 人規模の会議室が満席に近い盛況で活発な研究交流が行われました。研究費の性格上、個性的なテーマの研究領域が多い中で、合同ワークショップを開催したり、若手研究者がポスター発表で議論を深めることは、「新学術領域」の領域内での専門性の高い交流と対照的であり、『包括脳』ならではの機会が提供できたと思っています。領域代表を中心とした各領域の先生方のご協力に改めて感謝申し上げ、領域の発展のために『包括脳』の活動を更に積極的に活用いただきたいと思います。基本方針の第二は、当然ながら、『包括脳』主催のイベントの充実です。まず、同時並行のプログラムを入れずに 3 時間枠で開催の「脳研究推進の仕組みを考える」です。この企画については高田、岡部事務局長からご紹介があると思いますが、『包括脳』終了後にどのようにして科研費、JST 研究費、脳プロなどの制度に支えられる脳科学研究、更には学術研究全体の発展に相応しい研究支援制度を導入するかというメッセージを発信することを主眼に行いました。

１）脳科学のコアとなる研究分野を中心とした融合的かつ国際競争力の高い基礎研究を実施する規模の大きな組織（年間６～10億円規模の組織を２～３）を形成することが望ましい、２）最先端のリソース・技術の開発と、開発したリソースや技術を利用した研究の両者を支援することによって、国際競争力のある“頂上”をつくり出す、３）大学共同利用研究機関や共同利用、共同研究拠点等の組織が主要な役割を担う形で幅広い研究者を対象とする恒久的リソース支援 によって、”裾野の拡大”をおこなう。これらの『包括脳』の提案は、ワークショップでの意見集約を踏まえて、新学術領域研究の今後、脳科学研究、更には学術研究全体の発展に相応しい研究支援制度の導入に向けて、『包括脳』の将来計画委員会が中心となって検討を重ねてまいります。『包括脳』と脳プロとの共催企画「神経科学研究の未来－基礎研究と臨床研究をどのように連携して進めるか？」を文部科学省板倉康洋ライフサイエンス課長に参加いただいて開催し、脳プロ課題D、E、Fが脳の基礎的研究と臨床研究の間の双方向性の連携を強化する上でどのように発展させるべきかをテーマに３時間の講演とパネルディスカッションで活発な意見交換が行われました。リソース・技術拠点によるチュートリアルを開催し、支援に期待する多数の参加者から技術的な質問や先導的な研究に繋がる独創性の高い支援の可能性などについて意見が交わされました。その他、「脳と心のメカニズム」夏のワークショップ、CREST・さきがけ関連シンポジウム、「精神医学と脳科学のコラボレーション」、「若手のキャリアパスを考える」などの企画が催されました。異分野連携と研究費制度の在り方を考えるなどの、学会とは異なる『包括脳』のめざす活動として、コミュニティへのメッセージの発信と意見の集約という目標に手ごたえを感ずるワークショップにすることができたことは大きな喜びでありました。

一方、来年以降に向けた課題も残されました。例えば、ワークショップのイベントは全てopenで開催し、closedの会議は別途会場を借りて行うという方針が徹底されました。新学術領域や脳プロとしては、『包括脳』ワークショップで広い研究者コミュニティにメッセージを発信し、意見を求めるためのイベントをopen形式で開催するメリットが大きい一方、各領域としての活動の点検や発展の方策の議論をclosedで開催することは当然必要で、ワークショップと別会場で、更に別の機会に開催というのは不都合です。来年は別会場で独自の研究集会を開催し、『包括脳』ワークショップへの参加は控えるかも知れないという意見も複数の領域から寄せられました。『包括脳』がこれからも新学術領域を横断的に包括する上で重要な役割を果たすために、来年以降に向けて改善するための検討を始めています。

脳科学研究者コミュニティの皆様が『包括脳』（https://www.hokatsu-nou.nips.ac.jp/）の活動をご理解いただき、積極的に活用いただくことによって、研究を益々発展させていただくことを祈念致します。

包括脳企画イベント
「脳研究推進の仕組みを考える」

包括脳ネットワーク事務局長
京都大学霊長類研究所 高田昌彦

包括脳企画イベント「脳研究推進の仕組みを考える」が、7 月 25 日（水）の 15 時 30 分から 19 時 10 分まで開催された。当日は、前列を除き、会場の「橘」をほぼ埋め尽くす 200 名近くの参加者を得た。

まず冒頭で、急遽ご出席できなくなった森本浩一文部科学省大臣官房審議官（研究振興局担当）に代わって、研究振興局学術研究助成課の梅崎隆二係長よりご挨拶文を読み上げていただいた。そのなかで、平成 21 年 6 月にまとめられた科学技術・学術審議会答申「長期的展望に立つ脳科学研究の基本的構想 及び推進方策について」や、平成 23 年 8 月に発表された「第 4 期科学技術基本計画」の重点施策等についてご紹介いただくとともに、「ボトムアップ型研究費やトップダウン型研究費等、多様な脳科学研究推進制度を活用し、活力のある脳科学研究の将来に向けて是非とも尽力してほしい」、「異分野と幅広い接点を持つ学際的な領域である脳科学をさらに発展させて、国際的な競争力を維持・強化するために必要な仕組みを検討する中核として、また、脳科学研究者コミュニティ全体の意見集約をおこなうハブ組織として、包括脳ネットワークの役割に期待したい」等のメッセージが述べられた。

次に、国際医療福祉大学大学院の金澤一郎先生より、脳科学委員会主査としてのお立場から、脳科学に関わるさまざまな研究費制度のヒストリーについての明快なお話と、今後我々が向かうべき方向性に関する貴重なご意見を頂戴した。続いて、我が国の脳科学研究を牽引する、生理学研究所の伊佐 正先生、慶應義塾大学の柚崎通介先生、京都大学の高橋良輔先生の 3 名の先生より多様な研究費制度と今後の脳科学研究に関する話題提供を頂いた。まず、伊佐先生には、現行の脳科学研究戦略推進プログ

ラムについてご紹介いただき、特にシステム神経科学の視点から、このような政策課題対応型研究の必要性や拠点間の連携による分野横断的プロジェクト研究の有効性、さらには得られた成果を科学研究費補助金などで支援されている個別の学術研究にどうように還元すべきかについて、ご自身の経験や取り組みに基づいてご講演いただいた。また、柚崎先生には、特に分子神経科学の視点から、CREST に代表されるグループ研究が学術研究と政策課題対応型研究を繋ぐ重要な役割を担っていることについて、ご自身のヒストリーを交えながらご講演いただいた。昨今の我が国における科学技術予算と研究成果の横ばいもしくは漸減が、中国や韓国における右肩上がりの増長と対称的であるというお話が大変印象的であった。最後に、高橋先生には、現行の新学術領域研究についてご紹介いただき、特に病態神経科学の視点から、基礎研究の成果をどのように臨床応用研究に発展させていくべきかについて、基礎医学と臨床医学の両方に携わってこられたご自身の経験を交えながらご講演いただいた。最後に紹介された、神経伝達物質としてのドーパミンの発見からパーキンソン病の原因究明に繋がるお話が大変興味深かった。

ブレイクを挟んで、第 2 部として、包括脳ネットワークによる支援活動の内容とこのような支援制度の今後のあり方について、三品昌美包括脳ネットワークリソース・技術開発委員長と木村 實代表から講演があった。まず、三品委員長からは、北は札幌から南は福岡まで全国に広がる 13 のリソース・技術開発支援活動拠点の活動状況についてご報告いただくとともに、それぞれの拠点の代表的研究成果についてご紹介いただいた。平成 22 年度と 23 年度の 2 年間で達成された 352 件に及ぶ支

援実績は驚異的であり、優れた研究成果が今後次々に発表されることを大いに期待したい。また、木村代表からは、研究者ネットワークの形成による異分野交流と裾野の拡大、および若手研究者の育成支援を含めた、包括脳ネットワーク全体の活動実績に関する報告とともに、支援制度の今後のあり方について次のような提言がなされた。すなわち、分子、回路、システム、病態といった脳科学のコア研究領域に対応する大型の研究組織を形成し、研究領域に特化した先導的な技術開発支援をおこなうことによって国際的な競争力の維持・強化と“頂上”を生みだすこと、個別研究や新学術領域研究を対象とした恒久的なリソース・技術支援によって研究者コミュニティ発展の原動力を生み出すことの両輪が今後の支援制度として必要不可欠である。

最後に、パネリストとして、東京大学の狩野方伸先生、北海道大学の本間さと先生、九州大学の井上和秀先生、東京大学の尾藤晴彦先生の 4 名の先生に、司会の岡部繁男先生（東京大学）と私が加わってパネルディスカッションをおこなった。狩野先生には包括脳ネットワーク将来

計画委員長として、本間先生には日本学術会議委員として、井上先生と尾藤先生にはリソース・技術開発支援活動拠点の代表としてご参加いただいた。パネルディスカッションでは、包括脳ネットワークによる現在の支援制度と支援制度の今後のあり方について、パネリストのご意見を伺うとともに、フロアとの意見交換をおこなった。まず、現在の支援制度については、高い専門性を必要とし、時間的にも経費面でも個人のレベルでは到底カバーできないような研究リソースや研究手法の提供は、demanding で competitive な昨今の脳科学研究を円滑に推進し、国際レベルの優れた研究成果を生み出すために必要不可欠であるが、その一方で、現在の包括脳ネットワークでは、限られた予算の範囲で各支援活動拠点がボランティアに等しい状況で精力的な支援活動を展開しており、長期的な継続を求めることは極めて厳しい状況にあるという意見が大勢を占めた。次に、支援制度の今後のあり方については、先導的な解析技術を開発し、質の高いきめ細やかな技術支援を実施するためには、技術の確立に相当の時間を要するので、長期的展望に立った支援体制が望ましい、木村代表が提案されたような、脳科学研究の進展に沿った先端的な技術開発支援と恒久的な研究リソース支援の両方が必要であり、最先端のリソース・技術開発と最先端の学術研究の両方を支援する研究組織によるスケールメリットを活かした支援の枠組みを検討すべきである、新しい支援制度の提案については、包括脳ネットワークだけでなく、学術会議や脳科学委員会等のさまざまなチャネルをとおしたわかりやすい説明をすることが肝要である、等の大変有意義な意見を頂いた。フロアとの意見交換では、理化学研究所の津本先生から「脳科学研究者コミュニティの意見をうまく吸い上げ、意見集約に努めることが重要である」、生理学研究所の鍋倉先生から「夢のある基礎研究を実施していく基盤を強化する必要がある」、また、大阪大学の橋本亮太先生や京都大学の美馬達哉先生といった病態神経科学を専門とする若手研究者から「若手研究者の意見を取り入れる仕組みや、基礎研究と臨床研究を繋げる研究テーマの設定について是非とも検討してほしい」、等の意見が述べられた。以上、終了予定の 18 時 30 分を 40 分も超過して白熱した意見交換がおこなわれた。

脳研究推進の仕組みを考える」

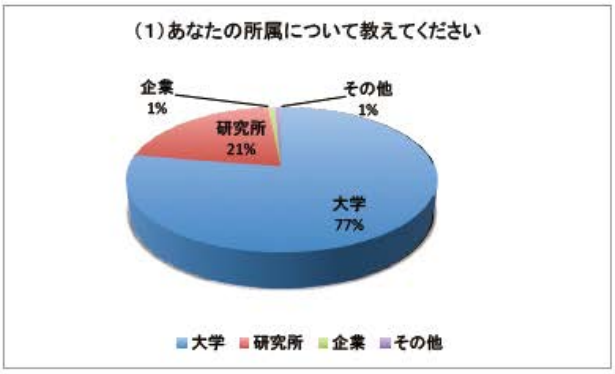
全プログラムを Ustream から生中継を行いました。
現在、インターネットの録画放送をご覧いただけます。
https://www.hokatsu-nou.nips.ac.jp/?page_id=2194
（包括脳 HP へのログインが必要です）

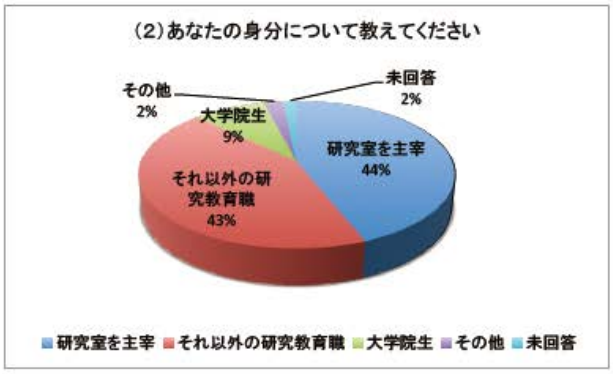
参加者の皆様に協力をお願いし、イベント終了後にアンケートを実施いたしました。

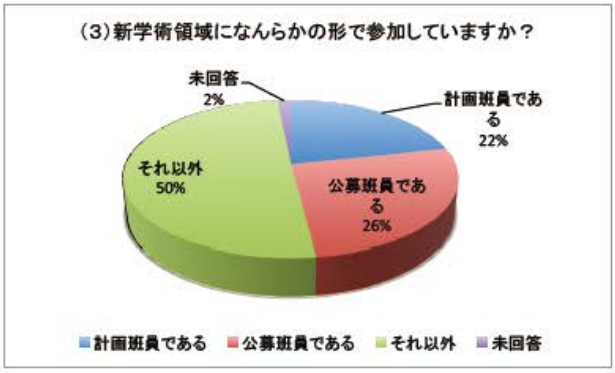
包括脳企画シンポジウム

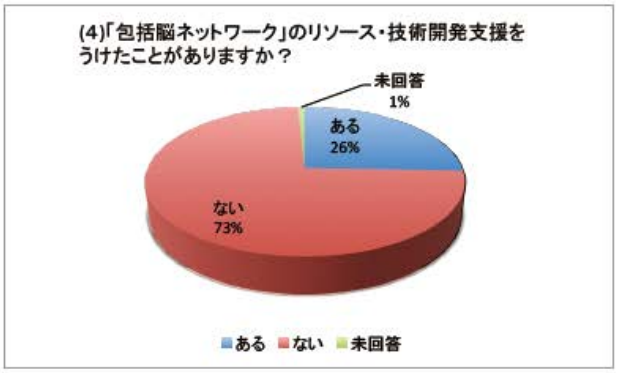
「脳研究推進の仕組みを考える」についてのアンケート調査票

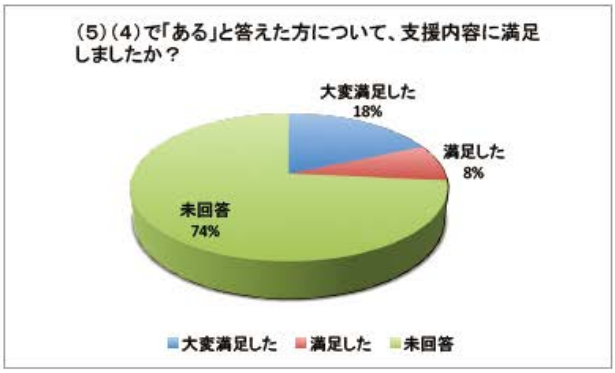
（回答者数　125 名）

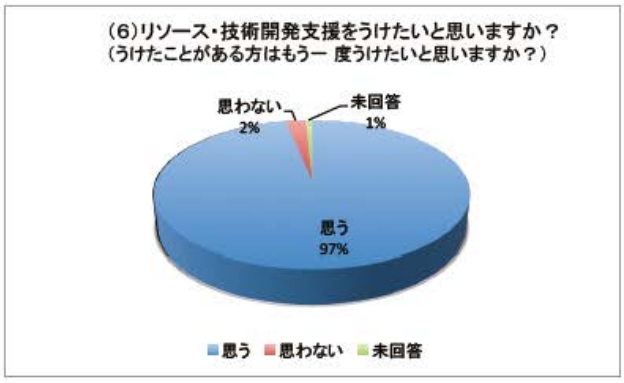


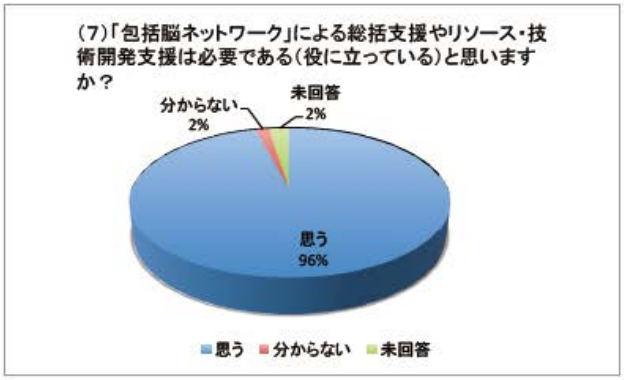


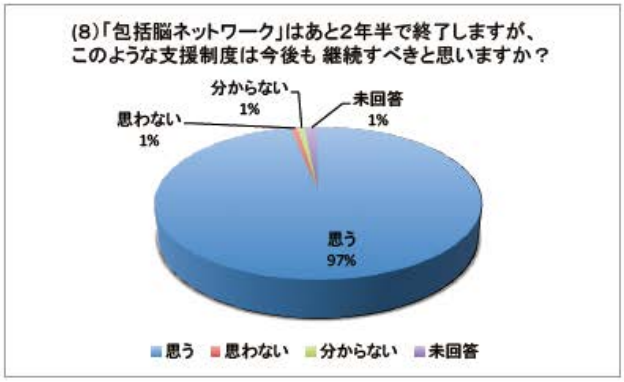












若手キャリアパスを考える
「博士号取得者がどうやって職を得るのか？－アカデミア以外の可能性－」

研究集会委員会
群馬大学 平井 宏和

昨年の若手キャリアパスセミナー「脳科学分野で博士課程進学をいかに増やすか / 脳科学の将来像」では、「現状では博士課程進学者を増やすべきではない。むしろ進学のハードルを高くして減らすべきである。」という意見が大勢を占めました。日本の１万８千人のポスドクのうち４割が生命科学系であること、アカデミアの採用数をはるかに上回るポスドクが毎年生み出されること、生物系を修了してポスドクになった者の約４割は５年後もポスドクであること、などを考えると、神経科学分野の学生、若手研究者がこのような考えをもっても仕方がないと思われました。

日本は少子化で１８歳人口は今後も減少して行くため、大学教員数は減ることはあっても増える可能性はきわめて低く、博士課程修了者の一部しか教員になることはできません。また運良く助教になれても任期制であり、その後も決して安泰ではありません。アカデミアだけを将来のキャリアパスとして考えるならば博士課程進学者の将来はきわめて危うい状況で、昨年のセミナーのような結論となるのも必然でしょう。しかしながら、神経科学の将来を考えれば、しっかりとしたキャリアパスを示して、多くの優秀な学生が博士課程に進学してもらうことが不可欠です。現在、iPS 細胞などを中心とする再生分野やゲノム、がん領域は新しい産業と結びつく期待が高く、これらの研究をしたいという中学生、高校生がたくさんいます。神経科学領域の明確なキャリアパスを示すことは、これからの日本の神経科学の発展にとってきわめて重要なことは疑いようもありません。そのようなことから、今回、博士課程修了者のアカデミア以外の可能性についてをテーマとしました。

最初の演者であるプロメガ株式会社の水谷伸部長は、東京工業大学で博士号を取得した後、２年間のポスドクを経て助教になった、いわばエリートとも言える人物です。しかし７年間の助教の後、プロメガに転職されました。大学にいるときはマウスの世話をしていたこともあり、土日祝日なく夜遅くまで働いていたとのことでしたが、転職して自分の時間が持てるようになり、収入面も含めて悪いことはなかったとのことでした。研究では十分な成果は上げられなくても、環境が変われば楽しく有意義にやっていくことは可能であるとおっしゃっていました。

パネルディスカッションで答える中外製薬の山口先生

山本正道先生は、阪大で博士号を取得した後、学振を経て阪大の助教となりましたが、退職して武田薬品に就職されました。そこで３年間勤務した後､再び昨年テニュアトラックの独立助教としてアカデミアに戻ってこられました。武田薬品が悪かったからアカデミアに戻って来たわけでなく、阪大の助教のときから企業に勉強しに行くつもりであったとのことでした。アメリカではロッシュなど、製薬企業にポスドクとして行くことも普通ですが、日本では結果としてそうなった人はいると思いますが、助教をやめて数年間勉強しに行くつもりで企業に就職するという人は、少なくとも私は初めて聞きましたし、その後予定通りアカデミアに復帰し、製薬企業と連携する研究体制を築いているのもすばらしく思いました。また製薬企業に就職するときに書かれた履歴書についても紹介していただき、要点もわかりやすく解説されました。これから就職する学生だけでなく、シニアの研究者にとっても大変勉強になるセミナーでした。

パネルディスカッションで答えるリバネスの丸社長
左は中外製薬の山口先生

パネルディスカッションで答えるリバネス新入社員の武田さん
左から大学院生の木村さんと山本さん、武田さん、
プロメガの水谷部長、群馬大助教の山本先生

３番目の演者は中外製薬の山口京子先生で、名古屋大学で博士号を取得した後、アメリカのバイオベンチャーでポスドク、３年後にアメリカの製薬企業（Exelixis Inc.）に Scientist として入社、９年間勤務した後、中外製薬研究本部に移られました。変化の激しいアメリカの製薬で９年間研究するのはかなり大変なことで、その中でキャリアをつんだからこそ日本の製薬企業も採用したいと考えたのは言うまでもありません。アメリカでキャリアを切り開いて来られた経験に基づく話には、かなりの説得力がありました。

最後の演者は株式会社リバネス代表取締役 CEO の丸幸弘社長で、これがまた３人の演者とは大きく異なり大変興味深い内容でした。

内容ももちろんですが、聴衆の引きつけ方、やる気にさせ方はさすがでした。大学の教授や教員は、聴衆が聞いてくれるという前提で話をすることが多いですが、ベンチャーの場合はまず興味をもって聞いてもらうこと、さらにできたばかりの会社に自分の人生をかけて入社してもらう必要があることから、それを可能にする経験を積まれたすばらしいプレゼンテーションでした。とくにリバネスの場合は、社員もどんどん増え事業もシンガポールまで拡大していることから勢いがありました。丸社長の話を聞いて、リーダーはこうあるべきだと考えさせるものがありました。

このようにして見ますと、博士課程進学者がどうやって職を得るのか、という問いに対しての答えがわかって来るのではないでしょうか。何もせずにどこかが拾ってくれるわけではありません。大企業に入社できたからその後もずっと安心なのでも決してありません。皆努力して自分のキャリアを築いて来ており、その姿勢はどこの分野でも同じだと言うことです。

最後のパネルディスカッションでは、リバネス新入社員の武田隆太さん、修士課程学生の山本悠貴さん（東北大）、博士課程学生の木村真吾さん（東北大）も参加し、非常にもりあがったディスカッションが繰り広げられました。本シンポジウムの参加者すべてが、自分でキャリアを切り開けば、アカデミアへの就職を超える未来が広がっていることを実感できたことと思います。シンポジウム終了後もパネルディスカッションの熱気そのままに、演者と参加者の意見交換が続いていました。

シンポジウム終了後もディスカッションが盛り上がる

「若手キャリアパスを考える」

（株）リバネス　丸幸弘様 / 群馬大学　山本正道様
当日発表に使われたスライドを提供いただきました。
ホームページからダウンロードできます。

https://www.hokatsu-nou.nips.ac.jp/?page_id=1400

脳と心のメカニズム第 13 回夏のワークショップ「神経回路の動的組織化 - 研究の最前線 -」

大阪大学　北澤 茂

「脳と心のメカニズム」ワークショップは、実験と理論研究の研究者間の橋渡しと、若手研究者の育成を主な目的としています。包括脳ネットワークをはじめとする 21 の主催・共催団体の支援を受けて、毎年夏と冬に開催されています。

本年度、第 13 回夏のワークショップは、神経回路網の動的組織化－研究の最前線―をテーマに、海外から、システム、回路、理論の各分野にわたる第一線の研究者を 3 名お招きして開催しました。

ワークショップは 7 月 26 日、午前 9 時から始まりました。トップを切ってお話をいただいた University College London の John O'Keefe 先生は 1971 年にラットの海馬で場所細胞（place cell）を発見された「伝説的な」研究者でいらっしゃいます。会場も 9 時を過ぎるころには満員で座れないほどの活況で、皆さんの期待の高さが伺えました。そのお話は場所細胞の発見から 40 年間の様々な発見と、バーチャルリアリティを使った最新のデータで彩られた絢爛豪華なものでした。海馬とその周辺領域には、場所細胞の他に、進行方向を示す「頭の方向細胞」、平面を覆い尽くす三角形の格子の頂点で活動する格子細胞 (grid cells) と境界からの距離を表す境界ベクトル細胞などがあります。一見すると複雑ですが、方向細胞を起点として格子細胞から場所細胞へという経路と、方向細胞から境界ベクトル細胞を経て場所細胞へという 2 つの経路で場所細胞の計算が進むのだろうという明快なご説明でした。そして、3 角形の格子の頂点で繰り返し活動を示す格子細胞の活動はどうやってできるのか、という問いが設定されました。その答えは、少しだけ異なる周波数のシータリズムの活動が同じ細胞に収束して生じる「うなり」の重ね合わせで説明できるという画期的なものでした。周期的な信号の重ね合わせから、位置を発火頻度で表現する細胞が作れるということに大きな驚きがありました。

2 人目に登壇したのはスイスの Friedrich Miesher Institute からいらっしゃった Rainer Friedrich 先生です。Friedrich 先生は zebrafish の嗅覚系で、2 光子励起顕微鏡や optogenetics の最新の手法を駆使して、匂いが神経集団の活動で「動的」に表現されている様子を次々と明らかにされています。たとえば、嗅球の多細胞の多次元の活動は、刺激に用いた匂い物質の違いに応じて数百ミリ秒以内に異なる定常状態に収束します。また、2 つの物質を異なる割合で混ぜて、匂いの「モーフィング」を行うと、2 つの物質の定常状態の間を徐々に遷移するのではなくて、あるところで「突然」ジャンプします。嗅球は匂いの要素を分類して表現する「フィルター」の役割をしているのです。また、嗅球では匂い物質を受容してすぐに始まる活動は、匂い物質の局所的な分子構造に対応した同期活動であるのに対し、数百ミリ秒後の匂いの元が「何であるのか」という対象に応じた活動は非同期になっているそうです。Optogenesis の手法で嗅球の局所の細胞群を強制的に同期発火させても、嗅皮質の Dp という領域には同期した活動は伝わりません。匂いの元がなんであるのか、という対象の情報だけを嗅球から上位の嗅皮質に伝えているらしいのです。

最後に登壇された Howard Hughes Medical Institute の Dmitiri Chklovskii 先生のお話も、また刺激的でした。ハエの網膜から動き検出に至る神経回路を連続切片の電子顕微鏡増に基づいて綿密に再構成するという connectome のお仕事にまず驚かされました。後半は、感覚系は信号を圧縮して伝送することで、神経細胞の発火頻度ではカバーできない巨大なダイナミックレンジを実現しているはずだ、という問題提起で始まりました。信号圧縮メカニズムとして注目したのが音声圧縮の分野で Itakura と Saito が 1971 年に提案した格子型フィル

ターです。これは予測される信号と実際の信号の差分だけを抽出する機能を持ったフィルターで、現在の信号と時間遅れ系を通った過去の信号の差分を取る前向き推定のラインと、その逆の後ろ向き推定のラインをたすき掛けで組み合わせるという単純な構造で実現されています。実際、外側膝状体のニューロンには２つのラインに相当する性質をもったものが報告されていて、感覚系では予測との差分を取るという予測符号化（predictive coding）が実現されているらしいのです。

総合討論では動的組織化に振動と予測符号化が果たす役割について議論しました。フロアからの質問はコネクトームが神経系の情報処理の基本原理解明にどのように資するかという議論に発展しました。神経回路の構造の解明は理論に制約とヒントを与えますが、理論の構築に直結するものではありません。Connectome から格子フィルターの時間の重みづけ係数が決まるわけではない、という Chklovskii 先生のお答えが印象的でした。私はかつて小脳の基本回路構造に触発されて Marr-Albus-Ito の小脳学習理論が生まれ、その後の小脳の実験研究を現在に至るまで方向づけたことを思い出しました。このワークショップが、理論研究と実験研究の間に全く新しい展開を生む一つのきっかけになれば本望です。フロアから活発に議論に参加してくれた若い研究者の皆さんの活躍に大いに期待しています。

最後に、３名の先生方の招へいと当日の座長でお世話になりました理研の山口陽子先生、岡本仁先生、深井朋樹先生に心から感謝申し上げます。来年の第 14 回は「心の仕組みとその障害」をテーマに開催する予定です。また大勢の皆さんに参加いただけたらと思います。

左から時計回りに
O'Keefe 先生
Chklovski 先生
Friedrich 先生

中央：総合討論
下　：熱気にあふれる会場

脳プロ・包括脳合同企画
「神経科学研究の未来ー基礎研究と臨床研究をどのように連携して進めるか？」

自然科学研究機構　吉田 明

ライフサイエンス研究に対する大きな要請として、その成果を医療・福祉の向上につなげるというものがあります。脳科学についても、脳に対する理解を社会に資する成果につなげることが求められています。そのためには、言い古されている感はありますが、基礎研究と臨床研究の双方向の連携を加速することが必要されています。本企画では、基礎と・臨床それぞれの研究において、現状を踏まえてお互いに何を必要とし、何を提供できるのか、相互の連携を強化するためには、どういった展開が必要なのかを議論する場として設定されました。

「社会に資する脳科学」という目標を掲げたトップダウン型の研究プロジェクトとしては、脳科学研究戦略推進プログラム（脳プロ）が実施されています。一方で、幅広いボトムアップ型の脳科学研究では、多くの新学術領域が立ち上がり、また、包括型脳科学研究支援ネットワーク（包括脳ネットワーク）として、多様なリソース・技術開発支援を行なっていることから、そうした様々な枠組みの有機的な連携のあり方についても議論が行われました。

講演としては、まず脳プロの成果と今後の展開について、「社会性障害のバイオマーカー候補探索：基礎と臨床の橋渡しを目指す脳研究の現状と今後の展開」（狩野方伸先生）、「社会性障害のバイオマーカー候補同定から精神疾患・発達障害の臨床研究への展開」（笠井清登先生）の話題提供がなされました。狩野先生の講演では、疾患と関連する分子マーカーとして、GABA 系関連分子や霊長類特異的な遺伝子を見出していること、疾患モデル動物での神経機能マーカーとしてシナプス動態の異常が共通して見出されること、ヒトの脳画像から疾患評価や薬物効果の評価を可能とするマーカーが見出されつつあること、行動マーカーとして将来の報酬に対する時間割引の符号効果が、精神疾患患者で異なることなどの成果が示されました。また、モデル動物からのスライス共培養やシナプス機能解析系が関連遺伝子や薬物効果をハイスループットで評価できる可能性が示された。

笠井先生からは、効果の高い希な遺伝子変異の同定の重要性が指摘され、一卵性双生児統合失調症不一致例の解析などの実績について紹介された。また、遺伝子レベルでは多様でも、より統合されたレベルでの共通した表現型の探索が重要で、例えば複数種の遺伝子改変マウスで見出されているシナプス異常などへの着目の必要性を述べられた。こうしたヒトやモデル動物での遺伝子変異や表現系を clinical stage にそって評価する、ヒトと動物とで対応付けが可能なトランスレータブル脳指標というものを踏まえた基礎と臨床との連携が必要で、そのために重要なものとしてヒトと対応付けられるマウスの標準脳などを挙げられた。

引き続き、精神・神経疾患への治療戦略について、「BMI とニューロフィードバックに基づく新しい治療法の可能性」（川人光男先生）、「神経疾患の disease modifying therapy への展開」（祖父江元先生）、「精神・神経疾患における基礎研究と臨床研究の融合」（加藤忠史先生）の講演が行われました。川人先生の講演では、fMRI 実時間ニューロフィードバックの基礎研究や臨床応用での可能性について説明された。マクロなレベルでの神経結合解読や自発的脳活動を対象とした研究が重要であり、自発的脳活動や領域間結合を実時間ニューロフィードバックにより変更する技術開発が、新しい治療法の可能性を開くという展望を述べられた。

祖父江先生の講演では、神経疾患の治療の方向性として、disease-modifying therapy への取り組みと、実際の治療法として確立するための効果の評価に関する困難さについて述べられた。特に神経疾患は長期間の評価を必要とし、また症状が出てからでは、標的分子（例えばβアミロイド蛋白質）を除去しても治療効果が見られない事例が確認され、標的分子の再検討、早期・発症前治療介入手法の開発、発症後の治療効果に対応するマーカーの確立などが重要である。このためには、臨床データの蓄積・評価が重要であり、また、それらに基づく病態や治療効果に対応付けられるマーカー開発とそのモデル動

物の確立が求められる。

加藤先生の発表では、精神・神経疾患の社会的負担の大きさについて説明された後、しかし、神経疾患と精神疾患とは研究のステージが大きく異なっており、それぞれのステージをふまえた研究推進について述べられた。特に神経病理的所見があきらかになり、原因遺伝子を標的としたモデル動物での治療評価開発を進めている神経疾患とは異なり、精神疾患の場合は基礎と臨床との間で、まだ試行錯誤的な連携が必要な段階である。その際、相互に連携付ける特異的なエンドフェノタイプが見つかっておらず、モデル動物で見出された病態脳の知見を元に、ヒト死後脳での精緻なマーカー探索が必要と考えられる。

５名の方の講演終了後、演者に梶井靖先生（アボットジャパン（株)）、杉本八郎先生（(株）ファルマエイト)、内匠透先生（広島大学・院・医歯薬保健）も加わっていただき、パネルディスカッション方式で会場も交えて総合討論が行われた。

創薬企業からの視点として、現在ますます精神・神経疾患の治療薬開発が難しくなってきており、撤退を考えている企業も多く存在する状況が述べられた。特に大きな問題としては、症状や治療効果に患者ごとのばらつきが大きく、どのような患者のどういったステージで薬物を投与すればよいかという絞り込みができなければ、治験における有効性を示すことが困難ではないかという点がある。これを解決するためには、ヒトの症状に対応するマーカーを確立することが重要で、臨床研究としての知見の蓄積とともに、基礎研究から強く介入することが可能であるモデル動物を元に、ヒトで検討すべきマーカー候補を提案していくことが重要である。また、症状が出る前の早期介入がやはり必要となってくる可能性があるが、患者でない（症状が出ていない）方を対象に、治験ができるのかという課題がある。そのためにも症状が出る前に発症と強く関連付けられるマーカーの開発が重要となってくる。

臨床研究をしている現場としては、現行の医療人材育成システムでは、研究の現場に人材が入ってこないという深刻な問題点がある。PhD から人と接する臨床研究への参加が求められるとともに、基礎研究者がヒトのリソースに容易にアクセスできる体制も重要である。会場からは、そもそもそういうリソースがあるのか、誰にアクセスすれば良いのかという情報も乏しく、そのような情報を得られる仕組みづくりも必要との意見もあった。

大規模な臨床データの必要性があるが、そのためには義務として取得したデータを公開する仕組みが必要で、その役割としてトップダウン型の研究が有効であるという意見があった一方、実際に大きな規模で進めていくには、企業との連携が重要であり各大学での産学連携を有効に活用することが必要であるとの意見もあった。

基礎と臨床をつなぐ意味で全体を通して強く重要性が述べられたものとして、ヒトとモデル動物の病態を密接に対応付けられるマーカーの開発であった。笠井先生からは、トランスレータブル脳指標という名前で提案されていたが、他の方からも治療効果と対応するマーカーなどの同様の視点が指摘され、その開発のためには、大規模でアクセス可能な臨床データベースの構築、脳バンクの整備、検証可能なモデル動物の作成とその解析の推進の必要性が認識された。

リソース・技術開発支援拠点
チュートリアル開催報告

包括脳ネットワークでは、全国に１３の拠点を置き、研究ソースと技術開発の支援活動を行っている。
より多くの研究者にこの支援を活用していただけるよう、今年の夏のワークショップでは、7 種類のチュートリアルを開催した。
チュートリアルを開催した全プログラムを特集いたします。

「神経細胞プロテオミクス」「神経科学へのプロテオミクスの応用」

名古屋大学医学系研究科　神経情報薬理学
貝淵 弘三

脳はその部位や領域あるいは発生の時期によって機能の異なる臓器である。したがって、脳の発生過程や機能、病態を理解する為には、部位特異的（大脳皮質、海馬、扁桃体、黒質、線条体等）・時期特異的な微量プロテオミクスによるインタラクト（結合蛋白質の網羅的な同定）解析が有効である。また、脳の局所的な活動や病態を理解するためには、修飾プロテオミクスにより様々な蛋白質の部位特異的・時期特異的なリン酸化パターンおよびその変化を解析する必要がある。

神経細胞プロテオミクスでは、脳研究者から幅広く支援要請を公募してプロテオミクス解析の支援を行っている。また、支援業務と並行して技術開発を行い、支援の技術レベルの向上を図っている。

本チュートリアルでは、本支援班の３人のメンバーにより以下のような講演が行われた。

西岡（名古屋大）は、神経細胞プロテオミクス支援活動の概要の紹介、アフィニティーカラムや免疫沈降法からの質量分析による相互作用分子の網羅的解析・リン酸化プロテオミクス解析などの支援活動について、実際の支援例とその成果の紹介を交えた説明を行った。また、実際の申請の際の手続きについても概説した。

次いで、五十嵐（新潟大）は、「リン酸化プロテオミクスの威力とそれに基づく新しい世界観：この情報をどう使うか、何が可能か？」というタイトルでリン酸化プロテオミクス研究の現状とリン酸化データベースや各種ウェブツール等のインフォマティクスの活用法について、演者の神経細胞成長円錐の分子機構研究の例をあげつつ紹介し、脳科学におけるリン酸化プロテオミクスの将来を展望した。

長谷川（東京都医学総合研究所）は、アルツハイマー病 (AD)、パーキンソン病 (PD)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) などの神経変性疾患研究におけるプロテオミクスの有用性について概説し、演者のプロテオミクス解析を利用した神経変性疾患研究において経験した様々な課題や問題点について触れ、解析の際に工夫した点や課題の解決に向けた試みを紹介した。

チュートリアル会場はほぼ満席になり、脳科学研究へのプロテオミクス技術の応用にたいしての高い関心が伺えた。また、質疑では支援活動に対する質問や、リン酸化プロテオミクス自体への疑問等が活発に質問されるなど、全体に盛況であった。

「モデルマウス開発、行動解析、機能分子発現解析」連携チュートリアル
「個体レベルでの脳機能解析支援：遺伝子改変マウスの作製から分子動態分析、行動解析まで」

新潟大学　崎村 建司

この夏のワークショップでは、「包括脳ネットワーク」リソース・技術開発支援の拠点による複数のチュートリアルが開催されました。脳科学は、分子、シナプス、神経回路、システムと階層的に構成されていることはよく知られていることですが、それぞれの分野での論文を執筆する際にも、広範な階層からなる知見を求められるのが現状です。しかしながらよほど大きなラボでなければ、その様な要求に応えることは不可能です。今回の企画は、「誰でも何処でも脳科学」をモットーとする包括脳ネットワーク支援をよく知ってもらい、効率的に活用してもらうことを目的におこなわれました。

本支援活動の中で需要の高い遺伝子改変マウスの作製支援、系統的脳機能行動解析支援、脳機能分子発現解析支援の 3 拠点は連携して、「個体レベルでの脳機能解析支援：遺伝子改変マウスの作製から分子動態分析、行動解析まで」というチュートリアルを開催しました。最初に脳科学の研究者が、なぜ自分の研究に直接関係しない他の研究者の支援をおこなうのかを、本チュートリアルを企画した崎村から説明しました。

遺伝子改変マウス作製支援を始めたきっかけは、ノックアウトマウスを用いて研究を進めてきた過程で、マウス遺伝子背景の問題を解決することと、コンディショナル遺伝子改変法の利用が避けて通れなくなり、自らその方法を開発してきたことにあります。すなわち、脳機能を解析するに有利な C57BL/6N 系統から ES 細胞株 RENKA を樹立し、コンディショナルノックアウトマウスを系統的に作製する技術を確立してきました。多大な時間と労力をかけて開発してきたこの知的資産を単独の研究者で独占するのではなく、多くの研究者に供与することによって、脳科学の進展に貢献でき、広い意味で知的興味を満足させることになるのではないか。宮川剛先生の言葉を借りると、win-win の関係ということです。

マウス作製拠点の新潟大・阿部学准教授からは、ノックアウトマウスの作製方法とその問題点、コンディショナルノックアウトの現状、利用できるドライバーマウスなど、チュートリアルにふさわしい教育的な項目と実務的な解説をしてもらいました。次にマウス作製拠点である富山大・森寿研究室の井上蘭助教が、「脳部位特異的遺伝子操作マウスの作製とその課題」という演題で、扁桃体外側核に選択的発現を示す Grp 遺伝子を例に、iCre-splice 遺伝子の有用性を示す講演をおこないました。

系統的脳機能行動解析支援をおこなう宮川剛・藤田保健衛生大教授からは、「遺伝子改変マウスの網羅的行動解析：どのように行い、何がわかるのか」という講演がなされました。これまでに国内外 80 以上の研究室との共同研究として、150 系統以上の遺伝子改変マウスを「網羅的行動テストバッテリー」により、遺伝子・脳機能・行動の関係が調べられてきました。その結果、行動解析が行われた遺伝子改変マウスのほとんどでは、何らかの行動異常が見られており、この中には精神・神経疾患や発達障害などのモデル動物と考えられるものが多数含まれていることが示されました。また、「網羅的行動テストバッテリー」は、知覚・運動機能、情動や学習・記憶行動などの高次認知機能のテストなど世界的に頻繁に用いられている約 20 種類のテストを含み、簡便に実行可能で解析が自動化できるようなものを中心に選択されており、実験プロトコルも完全にマニュアル化されています。このため、行動実験の未経験者でも当研究室の専門スタッフの指導を受けつつ実施が可能であり、得られた行動データについても系統間の比較検討が可能であることが示されました。また、網羅的行動解析をどのように実施し、得られたデータをどのように解釈すれば良いのか、そこからどのような研究の発展がありうるのか、などについて実際の例を用いつつ紹介されました。さらに、包括脳ネットワークによる網羅的行動解析支援を受ける際の実際の手続きの説明もおこなわれました。

脳機能分子発現解析支援拠点の北海道大・山崎美和子講師からは、多重・蛍光 in situ ハイブリダイゼーションによる遺伝子発現解析についての講演がありました。蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（ISH）はアンチセンス RNA プローブを用いた mRNA 発現解析法であり、高感度かつ細胞レベルの解像度を持つこと。また、複数のプローブを異なる蛍光色素で発色させて識別することにより他の遺伝子産物との共存を検討することができるため、脳領域レベルの俯瞰的な解析に加え、詳細な発現細胞種の同定も可能であることが示されました。また、同拠点の生理学研究所・重本隆一教授からは、「凍結割断レプリカ免疫電子顕微鏡法：その有用性と問題点」という演題で、この方法が優れた感度と解像度を持ち多くの分子に適応が可能である一方、主に細胞膜がランダムに割断された面を見ていることによるバイアスや神経要素の同定の困難さを伴うことが示されました。そして、どのような目的にこの方法が最も適しているのか、従来の免疫電子顕微鏡法と比較し機能分子発現解析の最適な方法を選択するための考え方も話されました。

各拠点からの講演は、いずれもチュートリアルにふさわしい教育的な内容で、包括脳での支援の意義の理解とその活用に資するものであったと思います。

３拠点合同チュートリアル
「光技術・ウイルスベクター・大規模脳活動システム」「脳神経機能のプロービング」

東京大学　尾藤 晴彦

包括脳ネットワークにおける革新的脳計測・操作技術開発活動は、「光技術」、「ウイルスベクター」、「大規模脳活動システム」の３拠点から構成されている。27 日の合同チュートリアルにおいて、各担当者、分担者等から、支援技術内容、それを用いた研究成果、さらにこれを用いた共同研究などが報告され、活発な質疑応答が行われた。

始めに「光技術」の担当である東京大学の尾藤晴彦から本技術開発活動の趣旨が述べられ、日進月歩の技術を積極的に取り入れるためには研究者間の意見交換が必須であることを強調された。その後、新たに開発された分子酵素活性を計測するプローブの説明がなされた。分子構造に基づいてプローブをデザイン･作製し、かつプローブの分子機能を厳密な生化学的計測によって確定したうえで、神経科学上の重要な問題に取り組み解を導かれていることに強い印象を受けた。生理研の吉村由美子からはグルタミン酸アンケージングによるシナプス・神経回路特性を解析する方法が紹介され、実際の脳スライス実験例や共同研究例を示された。従来の UV 光によるケージ解除に加え、可視光によるケージ解除も可能であるとのことであった。引き続き、基生研の松崎政紀が、チャネルロドプシンを用いた in vivo における神経細胞活動のマッピング方法について述べた。アンケージング法と光遺伝学的手法はそれぞれに利点と弱点があり、二つの方法を実験目的ごとに使い分けることが重要であると感じた。東邦大学の古田寿昭からは、ケージドアラキドン酸、長波長励起のケージド化合物、ケージドタンパク質などの合成、検討を本支援として進められていることが報告された。有機合成の専門家と密に意見交換しながら、化学合成の強力さを神経科学研究に活かすべきだと再認識した。

次に「ウイルスベクター」支援について、東京都医学総合研究所の岡戸晴生より説明がなされた。斉藤泉連携研究員（東京大学）によって、35Kb 程度までの DNA が挿入できるガットレスアデノウイルスの世界で唯一の高効率作成法の開発が成功されたとのことで応用が期待される。また目的、要望に応じて、各種アデノウイルス、レンチウイルス、AAV を作成、供給しているとのこと、さらに、プラスミド作成や BAC クローンからの支援も可能であること、ウイルス精製法の見学や体験も可能であるとのことで、非常に有効的な支援活動であると感銘を受けた。引き続き、本支援を受けている北海道大学の和多和宏がご発表され、和多らが使っているソングバードは、マウス等に比べモデル動物として十分に確立されておらず、そのため、亜種間での発声行動の多様性の分子機構を明らかにするためには、目的遺伝子を持つ多数のウイルスを系統的に導入して行動比較を行なうことが必須であり、本支援は極めて有効であること、支援も受け易いことを強調された。

次に「大規模脳活動システム」の担当である東北大学の虫明元から、チャネルロドプシンを発現する遺伝子組み換えラット、多点電極プローブを用いることで、海馬での系統的光刺激による Seizure 誘発とその回路機構、また、局所電場電位とオシレーションの関連性、動的状態変化が明らかにされたことが紹介された。東北大学の田中徹からは、新規のマルチプル光導波路を有するシリコン神経プローブの開発とその特徴について説明があった。高度な機能を有しながらも汎用性を意識して作製されているとのことで、実際に 23 年度において 10 を越すラボに供給されていることが本プローブの関心の高さと有用性を示している。東北大学の八尾寛からは、これまでのチャネルロドプシンの改変について歴史的背景も含め説明がなされた。新たな光刺激システムなども紹介され、さらに開発者の一人として、各種改変体の使用法や特徴についてきめ細かに相談できるとのことであった。最後に、東北大学の片山統裕から、没入型ディスプレイを備えたマウス用バーチャルリアリティシステムの設計、試作を、学習・訓練の自動化、動物の負担軽減、行動制限の最小化、など実験系の高い要求に対応して進められていることが述べられた。

質疑応答では、実験結果に対する質問だけでなく、具体的な運用上の問題点や、各種実験パラメータ、研究員を派遣する場合のスケジュールなど支援を想定した質問が多かった。支援者側と研究者側の密な対話とオーダーメード的対応は、多数の供給物を揃えそれを研究者が選択する、という世界中に多数のユーザーを持つ欧米の方法とは異なっているが、日本の現状に即していると思われる。本支援のさらなる活用を期待したい。

（本文中敬称略）

トランスジェニックラットに関するチュートリアル
「ラット遺伝子改変技術を脳科学研究に活かすために」

福島県立医科大学　小林 和人

最初に、支援班担当の福島医大・小林より、本支援活動の目的とこれまでの活動状況、実績について概要の紹介を行いました。ラットの特徴を生かし、さまざまな神経回路の改変・操作技術を応用し、脳機能研究の推進へ向けて活動していること、平成 22 年度より支援活動を開始し、毎年、公募課題より 5-6 件ほどのプロジェクトを採択し、研究を支援していることを説明しました。本チュートリアルでは、ラットの遺伝子改変技術、解剖学、電気生理学、行動学について、ラットの特徴を生かした、ユニークな研究を紹介していただき、ラットを用いた高次脳機能の研究を益々発展させるアプローチについて議論したいと考えました。

群馬大学の柳川先生から、「ラットの遺伝子改変技術」について、特定ニューロンを可視化するラットをモデルに、細菌人工染色体 (BAC) クローンを用いたトランスジェニックラットの作製法について解説がありました。目的の細胞タイプにおいて導入遺伝子の発現を誘導するためには、短い長さのプロモーターでは不十分な場合が多く、100-200 kb の遺伝子領域を含む BAC クローンに導入遺伝子を組み込む方法が有効なことが示されました。このような BAC クローンを用いて、GABA 抑制性ニューロンやコリン作動性ニューロンに蛍光タンパク質を発現させ、特定のニューロンを可視化し、電気生理学的な特性の研究に応用されました。GABA 可視化ラットは国内外の大変多くの研究者に分与され、GABA ニューロンの研究において重要なリソースとなっています。

京都大学の日置先生は、「ラット脳組織の形態解析」として、神経細胞をゴルジ染色様に可視化する特殊な蛍光タンパク質 myrGFP-LDLct(FGL) を用いて、大脳皮質錐体細胞に入力する神経路の構造に関する詳細な研究成果を解説されました。第 V 層の錐体細胞に特有な発現を示す ER-81 遺伝子を利用し、FGL 蛍光タンパク質を発現誘導したトランスジェニックラットを作製しました。さらに、別の蛍光タンパク質を発現するウイルスベクターを入力領域に注入し、投射する神経終末と錐体細胞樹状突起との結合様式を明らかにしました。FGL 蛍光タンパク質を細胞タイプ特異的に発現誘導し、ベクター注入の精度を向上させるためにラットの有益性が活かされ、詳細な神経回路の構造がはじめて明らかにできた優れた成果でした。

玉川大学の礒村先生は、「ラット脳活動の電気生理学的解析」について、特に、行動課題中のラットの脳内において、神経細胞の電気的活動を計測し、解析する最新技術の紹介をされました。神経活動の解析には、頭部拘束条件下での測定が有利なこと、また、そのような条件下においてもラットのレバー操作によるオペラント行動の学習は可能なことが示されました。さらに、この技術により、行動課題中のラットの脳から、局所フィールド電位、単一ユニット、マルチユニットなどのさまざまな記録が可能なことが示されました。今後、礒村先生の技術が、チャネルロドプシンなどの遺伝子を発現するトランスジェニックラットを用いた神経回路の操作に応用されることにより、脳機能の研究が大きく進むという期待が高まりました。

最後に、小林は「ラットの特徴を生かした行動解析」について、オペラント行動、動機づけ行動、迷路学習などを例に、マウスとラットの行動特性の比較に関する紹介をしました。確かに、ラットはマウスに比較して難しい行動課題をこなしますし、類似の課題であれば、習得が早いといういくつかの事例を示しました。また、オペラント行動を媒介する神経回路の解析として、線条体間接路が行動選択に重要な役割を持つことを明らかにした研究と経路選択的に Cre 組換えを誘導するラットにウイルスベクターを注入することにより細胞タイプ特異的に遺伝子発現が誘導できる例について紹介しました。これ

らの技術を総括的に進めることによって、高次脳機能の基礎になる神経回路の仕組みや病態時の回路動態の変化を明らかにする新しい研究が発展するものと期待されます。

ワークショップ最終日で、最後のセッションであったにも関わらず、多くの方々にお集まりいただき、活発な議論を交わすことができました。参加者の皆様に心よりお礼申し上げます。ラット脳内への注入技術や神経活動の計測技術について質問があり、今後の課題も取り上げられました。光遺伝学等の技術を導入するために、細胞タイプ選択的に Cre あるいは tTA 遺伝子を発現するドライバーラットの整備やそれぞれに対するレポーター系統の開発について議論がありました。また、レポーター系統の代わりにウイルスベクターを用いて導入遺伝子を発現する実験系を整備することも話し合われ、その場合には、ベクター開発に関わる他の支援班とも密接に連携して進めていく考えが示されました。今回のチュートリアルを通じて、多くの分野からさまざまな要望のあることがよく理解できました。今後とも、ニーズにあわせた効果的な支援活動を続け、ラットを用いた研究が脳機能研究の発展に結び付くように尽力できればと考えています。

「グリア機能解析」ミクログリアはおもしろい！

九州大学　井上 和秀

脳科学の長い歴史のなかで、神経ネットワークを主体とした研究は、様々な局面で飽和しつつあり、全く別の切り口で脳における情報制御を解き明かすパラダイムが求められている。最近、脳の多様な高次機能にグリア細胞が密接に関連していることを示すブレークスルー的な報告が相次いでいるが、グリア細胞群の量的豊富さと多様性は霊長類において最も顕著であり、脳の高次機能を理解する上で、「グリア・ニューロン協調系」の重要性がますます高まってきた。今まさに多くの研究者の協働が強く求められていることから、本事業ではグリア機能研究を支援することとし、なかでも特に研究進展が著しいミクログリア機能にまずは焦点を当てた。成熟正常脳で広汎に分布するミクログリアは，特徴的な多分枝の細長い突起を活発に動かし脳環境の微細な変化を監視するセンサーとして中心的役割を担い，さらに多様な液性因子やグリオトランスミッターを放出することで防御的にも働く。さらに、神経障害性疼痛，筋萎縮性側索硬化症，脳卒中等のニューロンの損傷や変性に起因する疾患には，病巣部位で活性化したミクログリアが深く関与しているが，そのメカニズムの詳細は不明である。そこで本業務では，神経障害病態モデル等における活性化グリア細胞の役割に関する研究とその実践するための技術を開発すると共に、ミクログリア研究に新規参入される研究者への技術供与とその後の研究のサポートを、全国規模で公募し適切と評価されたグループに対して行った。

今回のチュートリアルでは、ミクログリア研究のおもしろさを実感していただくために、先端研究を紹介し、次いで新規参入の方のために実技研修に関する情報を提供した。まず，井上和秀（九州大学）が本チュートリアルの概要説明を行い，津田誠（九州大学）が，神経障害性疼痛の研究で行った行動薬理学的解析法およびその結果に関する詳細と，そこから明らかにできたミクログリアの重要性について最新の成果を交えて紹介した。次に，齊藤秀俊（九州大学）が，ミクログリア細胞の大きな特性である細胞運動について，in vitro アッセイ法および 2 光子レーザー顕微鏡システムを利用した個体レベルでのイメージング解析法を紹介した。中西博（九州大学）は，

まずミクログリアの最近の話題として非常に注目を集めているシナプス Pruning に関する世界の動向を紹介し，さらにシナプス Stripping における役割を自身の研究成果から紹介した。引き続き中西研究室の林良憲より，ミクログリアの電気生理学的解析およびミクログリアの形態を詳細に解析できる細胞内染色法について説明があった。最後に，上杉歩未（九州大学）が，ミクログリア初代培養細胞の作成方法を実際の工程に従った内容で紹介した。質疑応答は各発表後に行い，最先端研究に関する質問や技術的な質問があり，充実したディスカッションとなった。チュートリアル終了後にも複数の問い合わせがあり，ミクログリア研究のおもしろさを実感していただくという本チュートリアルの目的は達成できたと思われる。

「精神疾患拠点」体験学習型死後脳研究チュートリアル

東北大学　富田 博秋 / 東京大学　笠井 清登

平成 24 年 7 月 27 日（金）午後 1 時 00 分 ～ 午後 5 時 30分に包括型脳科学研究推進支援ネットワーク夏のワークショップの企画として、東北大学星陵キャンパス 5 号館 201 会議室と顕微鏡実習室で体験学習型死後脳研究チュートリアルを開催しました。このチュートリアルは昨年 8 月に神戸の包括脳ワークショップの際に講義形式で行った精神疾患拠点チュートリアル「精神疾患病態解明のための死後脳研究の進め方」に続くものとして、より実習を盛り込んだ企画したものです。普段、モデル動物や In vitro の研究に取り組んでおられる神経科学領域の研究者でいずれ人に繋げていきたいとお考えの方で、しかし、マウスの脳は見慣れていても人の脳の研究となると何となくハードルが高いという方にご参加頂くことで、人の脳の構造や組織の成り立ちを理解し、死後脳研究を倫理的、技術的に適切に遂行し、信頼性の高い結果を得て社会に還元していく上での留意点を把握して頂く一助になればという狙いで神経疾患拠点とも連携しながらプログラムを構成しました。

前半は講義により、死後脳研究を支援するブレインバンクの体制や死後脳研究を進めるにあたっての基礎知識、注意点の講義を行い、後半は小グループに分かれて、神経病理カンファレンスのデモの体験、実際に顕微鏡を覗きながらの死後脳組織切片の神経病理学的評価の基本を体験して頂きました。

講義セッションではまず神経疾患拠点の村山繁雄先生（東京都健康長寿医療センター・バイオリソースセンター・高齢者ブレインバンク）により、死後脳研究を行うに当たっての神経病理所見や加齢変化についての評価の重要性について講義がありました。次いで岩本和也先生（東京大学）により、死後脳を対象とする分子遺伝学的研究を行うに当たっての注意点について、特に網羅的遺伝子発現解析研究に絞って解説が行われました。國井

泰人先生（福島県立医科大学）は、「どのようにドナーの気持ち汲んで研究し、フィードバックするか」というタイトルで、福島県立医大ブレインバンクで進めている生前登録制度や、ニュースレターや年会などによる生前登録されている方やご遺族の方との交流の在り方をご紹介頂きました。生前登録されている方がどのようなお気持で登録をされているかという話は、主催者も含め精神疾患研究に取り組む気持ちを新たにさせられたように感じました。

次いで、入谷修司先生（名古屋大学）、勝山裕先生（東北大学）によりビデオ、模型を用いた講習「死後脳研究に必要な脳解剖の基礎知識」が行われました。死後脳研究を進めていくうえで必要な技術的な知識、体験をして頂くだけでなく、死後脳をご提供頂く際の工程を映像も交えて紹介して頂きました。

関口裕孝先生（桶狭間病院）、羽渕知可子先生（愛知県立城山病院）による臨床病理検討会（CPC）デモンストレーションでは、受講者や村山先生始め他の講師陣も交えて実際の CPC さながらに活発な意見交換が行われました。新井哲明先生（筑波大学）と池田研二先生（香川大学）による顕微鏡実習では、少人数制の強みを活かして、受講者の基礎知識や顕微鏡の操作経験や関心に応じて、顕微鏡操作や組織切片の見方、神経病理所見の見方について、2 時間に渡って実習を行いました。最終日の午後で、また、実習の正確から会場をワークショップ会場の仙台国際センターから東北大学キャンパスに移しての開催でしたが、最後まで熱心にご参加を頂きました。

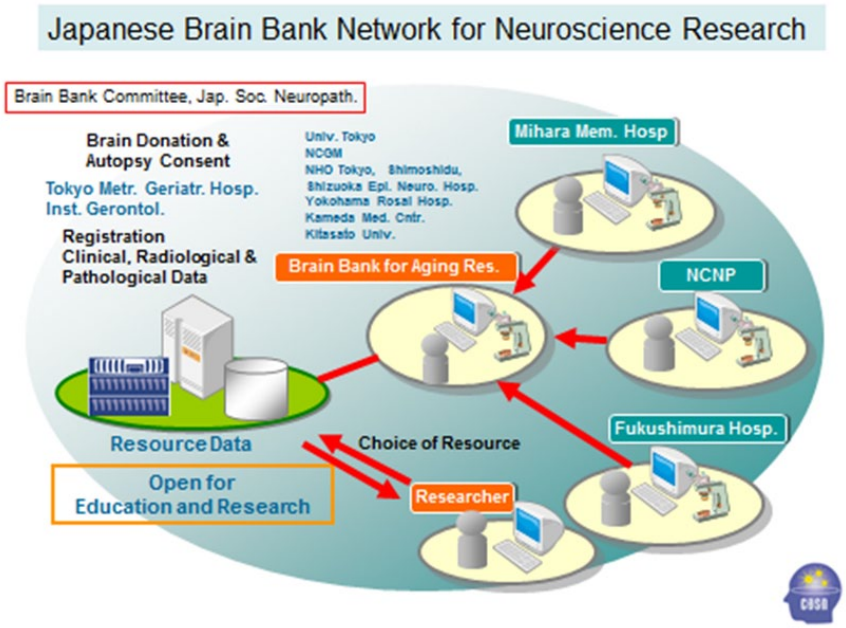
このような講習会を継続して開催することで、本講習会への参加を通し、また、包括脳精神疾患拠点で行っている個別の研究支援も有効に活用して頂いて、死後脳研究に関心を持つ研究者の中から実際に死後脳研究を取り入れて下さる方が増え、また、欧米に比べて遅れを取っている本邦のブレインバンク整備にも繋がり、精神疾患解明に向けた体制充実に繋がればと思います。文末になりましたが、東北大学キャンパス使用に当たっては、本チュートリアルの企画にもご尽力頂いた大隅典子先生始め東北大学の解剖、病理関連講座の先生方のご理解を頂きましたこと、また、講師の先生方のご尽力に厚く御礼申し上げます。

「神経科学ブレインバンクネットワーク」チュートリアル
ヒト脳研究の神経科学への貢献

東京都健康長寿医療センター　村山 繁雄

本チュートリアルは、3 つのプレゼンで構成した。

最初に、高品位ブレインバンクネットワークの構築と題し、拠点代表である村山繁雄（東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク研究部長）が、日本神経科学ブレインバンクネットワーク（JBBNNR）について詳述した。JBBNNR は、高齢者ブレインバンク（BBAR）がコアとなり、構成施設を以下の基準で、日本神経病理学会で募集している。



1. ブレインバンクが施設倫理委員会の承認を受け、臨床・病理双方のコンセンサスが得られていること。2. 生前同意ブレインバンク登録制と、登録者の前方視的縦断情報を有すること。3. リソースが品質管理され、情報は研究希望者に公開されることである。

2010 年度に、これに該当する施設として、福祉村病院、美原記念病院が、2011 年には、国立精神・神経医療研究センター（NCNP）が加盟した。

組織診断については、BBAR、NCNP、美原記念病院は完全に一致させ、BBAR・NCNP 間は、インターネット組織診断カンファランス、CPC（臨床病理カンファランス）により、確認している。福祉村については、主任研究員が福祉村 CPC に参加し、また、凍結側から前頭・側頭・後頭極、前方扁桃核、後方海馬、中脳を 4% パラフォルム 48 時間固定、パラフィン包埋した切片を、自動免疫染色を BBAR で引き受けることで、診断基準の統一を行っている。JBBNNR 診断基準の妥当性は、神経病理学会関東地方会で検証している。

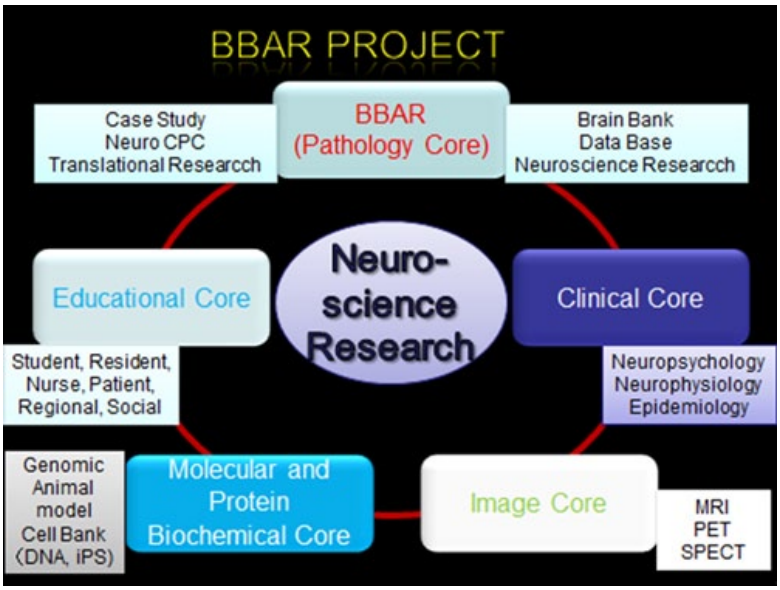
凍結方法は、BBAR と NCNP は、ポータブルフリーザーに、ドライアイスプレートに超低温槽で冷やした銅板をしき、7mm にスライスした脳を並べ、ドライアイスパウダーをかけ凍結する、東大廣川研方式を採用している。美原記念病院は、米国 AD リサーチセンターで採用されている、ドライアイス板サンドイッチ法を用いており、BBAR でも外部登録例の蒐集時は同様の方法を用いている。福祉村は Vancouver 方式（関心領域をエッペンドルフに採取・凍結し、残りを我々と同様の方法で凍結する）を採用している。

BBAR は RNA integrity number（RIN）を、新潟大学脳研究所分子遺伝学部門（桑野教授）との共同研究で測定している。RIN は、24 時間 365 日体制を敷いている施設よりもむしろすぐれており、死亡後ご遺体冷蔵庫に入るまでの時間（クーリングインタバル）が、2 時間以内であることが関係していると考えている。凍結材料の切り出しは、厳密な RNAse 防御のもとに行っている。

症例と部位の選択は、申請研究者のセミナー後、最適な部位と症例の同定を、研究テーマ毎に綿密な検討の下に行っている。

高齢者ブレインバンクリソース使用希望者は、所属施設の倫理委員会承認を前提に、外部学術審査委員承認、東京都健康長寿医療センター倫理委員会承認、センター内セミナー後綿密に必要症例と部位を選定後、協力研究員を委嘱し共同研究としてリソースを提供している。これは、本邦においては凍結死後ヒト組織は死体解剖保存法の管理下にあるとされ、欧米のようにマテリアルとはみなさないとの法的判断が存在するからである。

このかたちで現在までに、国内 42 施設にリソースを提供し、共同研究を継続している。研究者の希望にテーラーメードで対応していること、個別研究者の研究に最も適切な部位を厳密に切り出している点で、米国ブレインバンクにない特徴が打ち出せるものと期待している。次に、米国ブレインバンクからの提言と題し、高尾昌樹（東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク・専門部長、脳血管研究所美原記念病院ブレインバンク、インディアナ大学アルツハイマーリサーチセンター訪問教授）が、米国アルツハイマーセンターブレインバンクでの経験を述べた。



NIA が推進している、米国にあるアルツハイマー病センターでは、図にしめしたように、ブレインバンクがコアとなるかたちで、臨床、画像、分子遺伝・生化学、教育が連携を掲載し、アルツハイマー研究を推進しており、高齢者ブレインバンクプロジェクトでは、同様の構造を構成する努力を行っている。特に教育コアの重要性が強調され、次年度以降に関して本チュートリアルでも講義形式でないかたちをとる可能性が考慮された。

また本邦において、剖検によりブレインバンクに症例を蓄積する過程で、神経病理診断、リソースの維持などに、実際にかかる費用なども説明が行われた。

最後に、Translational neuropathology of mice and men と題して、鈴木衣子高齢者ブレインバンク非常勤研究員、米国ノースカロライナ大学名誉教授が講演を行った。ミュータントマウス形態神経病理の世界的権威であり、ヒトとマウスの病理を総合的に評価することで、主に蓄積症の分野で、病因解明、治療法の開発で大きな業績をあげてきた方である。欧米での招待講演が多いのに、本邦ではほとんど紹介されていないので、お話いただいた。臨床神経病理と実験神経病理の両方にエキスパートである神経病理学者の存在は極めて重要であり、米国においては Ph.D. の要望に神経病理学者が答える必要性から、一定の貢献が可能である。その結果、多くの Ph.D. 研究者がヒト脳を用いた形態病理基盤を持つ研究が可能となっている。この点において、同様の能力を持つ神経病理医の育成が今後の課題と考えられた。

このチュートリアルを通じてであるが、このようなかたちで紹介を行うことは必要であろう。ただ、ターゲットが誰であるかは重要であろう。東北大学医学生で精神医学に興味を持つ学生が一人熱心に聴講していたが、たとえば次回名古屋で行われるのであれば、地域の医学生への情報提供も行ってよいかも知れない。また、研究者にとっては、脳をどのように使い、どのような成果があがるかの具体例を示す方が、より魅力的なチュートリアルになったのではないかという点が反省点ではある。

次回においては、愛知医大加齢研吉田真理教授のご協力を得て、我々が重視しているブレインカッテイングカンファランスを含め、実践的チュートリアルを計画している。日本神経科学ブレインバンクネットワークでは、日本神経科学会での教育講演、日本認知症学会での解剖・病理実習コースを含め、ヒト脳研究を行う研究者の育成のための教育活動に努力しており、これらの機会も積極的に活用を願えれば幸いである。

アンケート集計結果

ワークショップ並びに脳科学研究全般に関する WEB アンケートへのご協力ありがとうございました。
皆様からいただいた貴重なご意見は今後の活動に活かして参ります。

集計結果はホームページよりご覧いただけます。

https://www.hokatsu-nou.nips.ac.jp/?page_id=1400

平成 24 年 9 月 28 日
包括脳ネットワーク NewsLetter　No.5
代表者：木村　實
事務局：高田昌彦　岡部繁男
編　集：内匠　透　宮川　剛

C·B·S·N
包括型脳科学研究推進支援ネットワーク