



「包括脳ネットワーク」研究支援特集号

CONTENTS

「リソース・技術開発支援委員会」委員長挨拶

- 包括脳の発展を願って 三品昌美（立命館大学総合科学技術研究機構） 2

Works supported by 「リソース・技術開発支援委員会」

- | | |
|---|---|
| <p>4 村山拠点
長谷川成人（東京都医学総合研究所）</p> <p>5 村山拠点
角田伸人、井原康夫
（同志社大学 脳科学研究科）</p> <p>6 笠井拠点
岩里琢治（国立遺伝学研究所）</p> <p>7 笠井拠点
互健二（東京慈恵会医科大学）</p> <p>8 青木拠点
服部高明（札幌医科大学）</p> <p>11 青木拠点
渡邊啓太（産業医科大学放射線科）</p> <p>12 崎村拠点
杉原泉
（東京医科歯科大学システム神経生理学）</p> <p>12 崎村拠点 宮川拠点
五十嵐道弘（新潟大学医歯学系）</p> <p>13 渡辺拠点 崎村拠点
金子涼輔（群馬大学大学院医学系研究科）</p> <p>14 岡戸拠点 小林拠点 虫明拠点
八尾寛（東北大学大学院生命科学研究所）</p> <p>16 小林拠点
齋藤康彦（奈良県立医科大学）</p> <p>17 小林拠点
岡田佳奈（広島大学大学院総合科学研究科）</p> <p>18 上村拠点
藤掛伸宏、永井義隆
（国立精神・神経医療研究センター）</p> <p>19 渡辺拠点 宮川拠点
鹿川哲史（東京医科歯科大学難治疾患研究所）</p> <p>20 宮川拠点
金子奈穂子、澤本和延（名古屋市立大学）</p> | <p>21 貝淵拠点
太田晴子、澤本和延（名古屋市立大学医学研究科）</p> <p>22 貝淵拠点
星野幹雄、田谷真一郎
（国立精神神経医療研究センター神経研究所）</p> <p>23 渡辺拠点 貝淵拠点 尾藤拠点 崎村拠点 宮川拠点
木下専（名古屋大学大学院理学研究科）</p> <p>24 渡辺拠点 崎村拠点
上阪直史（東京大学大学院医学系研究科）</p> <p>24 渡辺拠点
山中智行（同志社大学脳科学研究科）</p> <p>25 井上拠点
小早川和（九州大学大学院医学研究院）</p> <p>26 井上拠点
宝田剛志（金沢大学医薬保健研究域薬学系）</p> <p>27 井上拠点
吉川雄朗（東北大学大学院医学系研究科）</p> <p>28 虫明拠点
小山純正（福島大学共生システム理工学類）</p> <p>29 虫明拠点
大沢伸一郎、岩崎真樹
（東北大学大学院医学系研究科）</p> <p>31 岡戸拠点 虫明拠点
戸田春男、川寄圭祐、長谷川功
（新潟大学医学部）</p> <p>31 岡戸拠点
和多和宏（北海道大学理学研究院）</p> <p>32 岡戸拠点
石垣診祐（名古屋大学大学院医学系研究科神経内科）</p> <p>32 尾藤拠点
足澤悦子（生理学研究所視覚情報処理部門）</p> |
|---|---|

Meetings supported by 「研究集会委員会」

- 「テーマ設定シンポジウムや研究会支援プログラム」で支援を行った研究会 34

Programs supported by 「育成支援委員会」

- 「国内研究室相互の訪問研究プログラム」で支援を行ったプログラム 39
- 「海外研究室での技術研修や海外での技術習得コース」で支援を行ったプログラム 42
- 「新研究法・新分野・新研究領域開拓のための研究会支援」で支援を行った研究会 43

包括脳の発展を願って

リソース・技術開発委員会委員長

三品昌美（立命館大学総合科学技術研究機構）

包括型脳科学研究推進支援ネットワーク（包括脳）は平成22年度から平成26年度までの5年間に1,000件を超える支援を行ってきました。これらの支援の成果が優れた論文として結実してきているのは誠に喜ばしいことです。包括脳の支援活動を担ってきた多くの第一線の研究者に深く感謝いたします。

包括脳の支援は科学研究費補助金により脳研究を展開している全ての研究者に開かれてきました。包括脳ネットワークには約2,100名の研究者が加わり、夏のワークショップには毎年700~800名が参加してきました。アンケート調査によれば、包括脳の支援活動に対し、最先端の研究手法に関して懇切丁寧な技術指導を受けられる、個人レベルでは困難な解析を比較的短時間で

行える、貴重な高品質の資料の提供を受けられる等の評価する声が多く、発展的継続、支援拠点の強化、支援経費の拡充、分担機関を増やす等を希望する意見が寄せられています。このように包括脳の活動は多くの研究者に支持されてきました。

研究にオリジナリティが重要であることは自明です。脳と心の解明を目指す神経科学が様々な方法論の開発により大きく進展した結果、遺伝子-分子-シナプス-神経ネットワーク-脳システム-ヒト-社会の多階層を貫く統合的な研究が当然とされるようになってきました。個々の研究者の発想で独自の研究を一人で開催するというのが本筋ですが、独自の発見を論文として発表する際には、様々な技術が必要な多様なレベルの解析が要求されるというのも現実です。包括脳の活動は、多階層の解析が要求される現代において個々の研究者の発想と独自性を生かすために有効であることが多くの研究者の支持を集めた所以であると思われます。

我が国の脳科学の発展のためには、個々の研究者に基盤的研究費を補助するだけでなく、個々の研究者の独自性を活かして統合的研究に発展させる仕組みが必要です。包括脳の試みが出発点となって、先端的な研究者の相互作用によるブレイクスルーも可能にする新たな科学研究費のシステムが生まれることを期待します。



包括脳ネットワークリソース・技術開発支援委員会 リソース・技術開発支援活動

包括脳ネットワークでは、先端的な技術開発や研究リソースを必要としている研究者を幅広く支援するために、全国 13 カ所に設置した拠点を中心に、研究支援活動を展開しています。

個々で進めることが難しい研究も、包括脳ネットワークの支援を活用することにより、実現、進展がかない様々な成果に結びついています。

平成 26 年 12 月に開催した包括脳ネットワーク冬のシンポジウムでは、リソース・技術開発支援を受けた研究者の中から 45 名に、その成果についてポスター発表をしていただきました。

本特集ではリソース・技術開発支援を受けてみての感想や印象、研究成果に結びつくまでの過程、発表内容の詳細、支援をする側からの意見など、発表者のうち 29 名の研究者に様々な視点からご執筆いただきました。

例年支援公募を 4 月末から 6 月末に行なっています。今号のニュースレターを参考に皆様の研究にご活用頂ければと思います。

ヒト脳機能画像解析・ ブレインバンク支援活動

- ◆ヒト正常脳画像解析支援活動
青木拠点
- ◆精神機能およびその障害の脳画像・
脳組織リソース提供・解析支援活動
笠井拠点
- ◆日本神経科学ブレインバンク
ネットワークの構築
村山拠点

- ・脳画像統計解析チュートリアルの開発
- ・個々の脳画像研究の支援
- ・研究目的の脳 MRI 撮像法の標準化
- ・データベース作成の基盤整備
- ・神経画像・DNA データリソースの利用による
精神疾患の病態解明研究
- ・神経画像データ解析支援
- ・死後脳データリソースの利用による精神疾患の
病態解明研究
- ・死後脳データ解析支援
- ・リソースの構築
- ・研究に最適のリソースの提供を、オーダーメード
で対応

2011 年度～ 2014 年度 脳分子プロファイリング開発支援活動

- ◆グリア機能解析
井上拠点

光遺伝学・機能分子 イメージング解析支援活動

- 光プロービング研究支援活動
- ◆光技術
尾藤拠点
- ◆ウイルスベクター
岡戸拠点
- 脳分子プロファイリング開発支援活動
- ◆神経細胞プロテオミクス
貝淵拠点
- ◆脳機能分子発現解析
渡辺拠点

- ・世界最速・高感度 Ca²⁺ インディケーター
R-CaMP2 などを筆頭とするシグナル伝達可視化
光プローブの普及・供給を推進
- ・脳切片や個体脳におけるチャンネルロドプシン
やケージド光プローブによる神経活動の光操作
や、これと組み合わせた電気生理学的測定・神
経活動イメージングについての先端技術の普及
支援
- ・汎用性の高いウイルスベクターの供給支援
- ・新規アデノウイルスベクターを活用した支援
- ・依頼されたウイルスの作製、供給支援
- ・脳研究者から幅広く支援要請を公募し、実験手
法の相談、解析といったプロテオミクス解析の
支援を行う
- ・最先端のプロテオミクス技術を提供
- ・特異性のある高品質抗体の効率的な作製と、こ
れを用いた先端的脳科学研究の促進
- ・in situ ハイブリダイゼーション、共焦点レーザー
顕微鏡を用いた蛍光多重染色解析、包埋前免疫
電顕解析、包埋後免疫電顕解析、凍結超薄切片
を用いた免疫電顕、凍結切断レプリカ免疫電顕、
電顕による超微細形態解析など、最先端の神経
形態学的解析支援

先進モデル動物・システム・ 行動解析支援活動

- ◆マウス作製支援活動
崎村拠点
- ◆トランスジェニックラット開発支援活動
小林拠点
- ◆ショウジョウバエと線虫の開発支援活動
上村拠点
- ◆系統的脳機能行動解析支援活動
宮川拠点
- ◆神経生理研究リソース支援活動
虫明拠点

- ・C57BL/6 純粋遺伝的背景を持つコンディショナ
ルノックアウトマウスなど遺伝子改変マウス作
製に取り組むプロジェクトを支援
- ・ベクター構築のノウハウや技術的支援、カメラ
マウスの作出までを受託
- ・Flp, Cre 各リコンビナーゼマウスなどのドライ
バーマウスや各種のレポーターマウスの供与
トランスジェニックラットを作製し、系統化す
るとともに、申請者と協力し、解析の援助を行
う
- ・ゲノム編集技術を応用したノックアウト・ノッ
クインラット作製のための技術開発
- ・神経疾患病態モデルの開発と解析支援
- ・神経細胞の活動を可視化あるいは操作する新規
プローブの検証の支援
- ・網羅的行動テストバッテリーによる解析支援
- ・興味深い表現型が得られた系統について、バッ
テリーには含まれない in-depth 解析を行う
- ・最新の微細加工・集積化技術を用いた多機能マ
ルチ電極により脳機能を多面的 / 立体的に計測・
操作する技術を提供

☑ 村山拠点

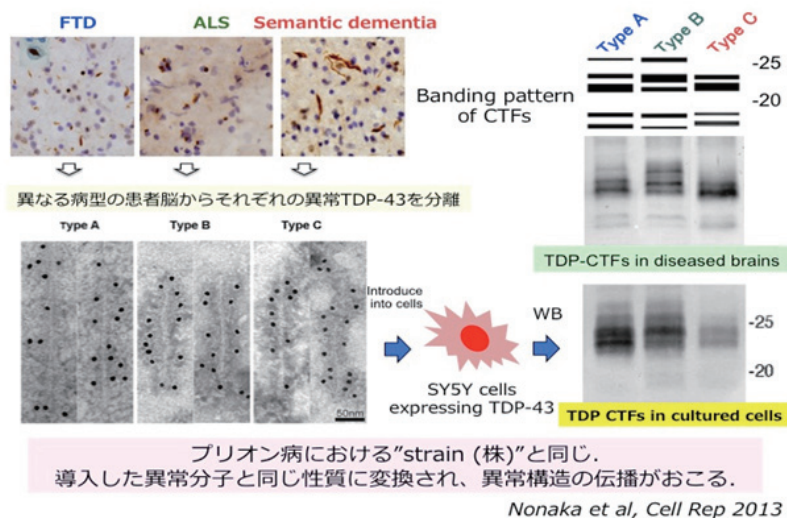
長谷川成人

東京都医学総合研究所

神経変性疾患の細胞病理を形成する異常タンパク質のプリオン様特性
長谷川成人, 鈴掛雅美, 野中隆, 秋山治彦, 村山繁雄

多くの神経変性疾患には、疾患を定義付けるような特徴的細胞病理が認められ、その分布や広がりや臨床症状に密接な関係が認められる。これらの病変を形成する異常タンパク質がプリオン様の性質を持ち、正常分子を異常型に変換しながら増殖し、細胞間を伝播して広がり、脳細胞を変性させると考えると、病気の発症、進行メカニズム、回路選択性などが説明できる。これを実験的に証明するため、村山拠点の高齢者ブレインバンクから、神経病理学的解析がなされた剖検脳の提供を受け、アルツハイマー病患者のタウ、レビー小体型認知症患者の α シヌクレイン、前頭側頭葉変性症やALS患者に蓄積するTDP-43について生化学的性質や異常構造の解析を行った。その結果、これら実際の患者脳に蓄積する異常タンパク質が培養細胞に発

現した同種のタンパク質を異常型に変換、蓄積させるプリオン様の性質を有すること、また α シヌクレインに関しては、野生型マウスの脳に接種すると種の壁を越えて内在性マウス α シヌクレインが異常型に変換され、病変が神経回路を介して脳内に広がることを実証することに成功した。(Tsuji et al, Brain 2012, Masuda-Suzukake et al, Brain 2013, Nonaka et al, Cell Rep 2013, Hasegawa et al, Acta Neuropathol 2014). 図は病型の異なる患者脳から分離した線維化TDP-43を培養細胞に導入すると細胞内の正常TDP-43が導入した異常TDP-43と同じバンドパターンをとって蓄積することを示す。



1. Tsuji H, Arai T, Kametani F, Nonaka T, Yamashita M, Suzukake M, Hosokawa M, Yoshida M, Hatsuta H, Takao M, Saito Y, Murayama S, Akiyama H, Hasegawa M, Mann DM, Tamaoka A.: Molecular analysis and biochemical classification of TDP-43 proteinopathy *Brain* 2012; 135 (11): 3380-3391 (2012)
2. Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Hosokawa M, Oikawa T, Arai T, Akiyama H, Mann DM, Hasegawa M : Prion-like spreading of pathological alpha-synuclein in brain. *Brain* 136:1128-38. (2013)
3. Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Arai T, Hasegawa Y, Akatsu H, Obi T, Yoshida M, Murayama S, Mann DM, Akiyama H, Hasegawa M.: Prion-like Properties of Pathological TDP-43 Aggregates from Diseased Brains. *Cell Rep.* 4:124-34 (2013)
4. Hasegawa M, Watanabe S, Kondo H, Akiyama H, Mann DM, Saito Y, Murayama S.: 3R and 4R tau isoforms in paired helical filaments in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 127: 303-305. (2014)

☑ 村山拠点

角田伸人、井原康夫

同志社大学 脳科学研究科

アルツハイマー病における脳内 A β 蓄積は、raft-nonassociated γ -secretase 活性によって引き起こされている？
角田伸人、井原康夫

包括型脳科学研究推進支援ネットワーク（包括脳ネットワーク）のブレインバンクによるリソース技術支援を受け、昨年 12 月の「包括脳冬のシンポジウム」においてここまでの成果を発表させていただいた。今回ニュースレター執筆の機会を頂いたので、なぜ私たちはブレインバンクのリソース支援が必要だったのか、また支援を受けて何を明らかにできたか紹介します。

アミロイド β タンパク質 (A β) が脳内へ蓄積することは、脳脊髄液 (CSF) の A β にどのような影響を及ぼしているのかまだ明らかではない。しかしアミロイドカスケード仮説に従ったこれまでのアルツハイマー病 (AD) 研究から、脳内への 42 アミノ酸残基の A β 42 蓄積が AD 発症の原因であり、この脳内蓄積の結果として CSF の A β 42 低下が引き起こされると考えられている。そのため、CSF の A β 42 が AD の強力なバイオマーカーとして注目されてきた。CSF には A β 42 のほかにも A β は存在し、それらは神経細胞内において γ -secretase による規則的な切断 (stepwise processing model) に従って産生される。私たちは、新たなバイオマーカーの探索を行ったところ、脳内 γ -secretase の活性変化にたどり着いた。脳内 γ -secretase の活性変化と CSF の A β の関係について検討した結果、CSF の A β 42 低下の原因は、 γ -secretase による A β 42 から A β 38 へ切断が亢進した可能性を示した。この変化は、軽度認知障害 (MCI) から既に起こっていた。しかし脳内 γ -secretase の活性が A β 38 の産生へ変化しているにも関わらず、脳内では A β 42 が蓄積し続けているという矛盾点がある。そこで私たちは、包括脳ネットワークのブレインバンクによるリソース技術支援を受け、剖検脳を用いて脳内 A β 42 が蓄積し続ける問題を検討した。

脳内の A β 蓄積は、CSF の場合とは異なる γ -secretase が影響を及ぼしている可能性を見つけた。脳内には、局在位置が異なる少なくとも 2 種類の γ -secretase が存在している。ひとつは、lipid-raft 画分に局在する raft-associated γ -secretase であり、AD 脳内では A β 42 から A β 38 への切断が亢進し、これが CSF の A β に反映している可能性をこれまで示してきた。そして今回の研究で明らかになったのは、もう一方の γ -secretase が lipid-raft 以外の画分 (raft-nonassociated γ -secretase) に局在しており、AD 脳内では A β 42 から A β 38 (A β 43 から A β 40) への切断が抑制されていた。これは A β 42 と A β 43 の産生が増加していることを示し、この活性変化が脳内蓄積に影響していると考えられる。これまで A β 42 の脳内蓄積が CSF の A β 42 低下に反映していると考えられてきたが、私たちの研究結果から、これらは 2 種類の γ -secretase 活性がそれぞれ異なった変化をした結果である可能性を示した (論文投稿準備中)。

私たちは孤発性 AD を研究対象としているため、培養細胞やモデル動物等でこの活性変化を再現するのは現時点では難しく、ブレインバンクリソース技術支援を受けなければここまでの発見に至らなかった。また今回の研究では、ブレインバンクの中から年齢や死後脳経過時間 (PMI) など条件限定した剖検脳を用いさせていただき、高齢者ブレインバンクの初田裕幸先生、村山繁雄先生に深く感謝致します。

☑ 笠井拠点

岩里琢治

国立遺伝学研究所

RacGAP α 2 キメリンによる認知能力の発達の調節
岩田亮平、橋本亮太、糸原重美、岩里琢治

私たちの研究室では、マウス遺伝学の手法を主に用いて脳神経回路の発達と機能について研究をしています。包括脳リソース・技術支援「脳画像総合データベース支援活動 疾患拠点」のご支援をいただいていた研究の成果を、最近論文(*)として発表することができましたので、簡単にご紹介したいと思います。

ここでは、低分子量 G タンパク質 Rac に特異的な不活化因子 (GAP) である α キメリンに注目して研究を行いました。我々は以前、左右の手足をそろえて歩くという特徴的な表現型を示すマウスの新規突然変異 (ミッフィー変異) を発見し、その原因が α キメリン遺伝子へのトランスポゾン挿入による機能欠損によって引き起こされることを報告しました (Iwasato et al., 2007)。今回の研究では、 α キメリンの各種の変異マウスを新規に作製することにより、脳高次機能における α キメリンの役割に関して解析をしました。最初に α キメリンの全身性ノックアウトマウスの包括的行動解析を行ったところ、活動量の大幅な亢進 (正常マウスと比較して新奇環境で 4 倍程度、ホームケージで 20 倍程度の活動量) と文脈型恐怖学習の亢進という二つの顕著な表現型が見つかりました。次に、Emx1Cre マウス (Iwasato et al., 2000) を用いて海馬や大脳皮質の興奮性神経細胞で発達期から α キメリンを欠損させたところ、そのマウスでは歩行や活動量は正常でしたが、文脈型恐怖学習の亢進は観察されました。 α キメリンには α 1 型 (α 1 キメリン) と α 2 型 (α 2 キメリン) の 2 種類のイソフォームがありますが、この学

習亢進は、 α 1 キメリン特異的ノックアウトではみられず、 α 2 キメリン特異的ノックアウトで観察されました。さらに、 α 2 キメリンを海馬や大脳皮質の興奮性神経細胞特異的にノックアウトしたところ、同様に学習亢進がみられました。一方、おとなになってから α 2 キメリンをノックアウトしたマウスでは学習の亢進は観察されませんでした。

さらに、ヒトの認知機能に α キメリンが関与する可能性を探るために、包括脳のご支援をいただき、健康な人を対象に「 α キメリン遺伝子の多型 (SNPs)」と認知機能の関係を調べました。すると、 α 2 キメリン遺伝子のすぐ上流にある 1 個の SNP が「特定の型」の人では、それ以外の人と比較して自閉症傾向と計算能力が有意に高いことが明らかになりました。

一連の結果から、「 α 2 キメリンが活動量、学習機能といった幅広い脳機能の制御を担っていること」、「 α 2 キメリンの成長期でのはたらきが、おとなになってからの学習機能に影響すること」、「 α 2 キメリンがヒトにおいて、脳機能の個人差に関与すること」が示唆されました。

以上の結果は、包括脳および、科研費、三菱財団、上原記念生命科学財団、内藤記念科学振興財団、山田科学振興財団、遺伝研共同研究、FIRST プログラムのサポートを受けて行われたものです。深く感謝いたします。

* Iwata, R., Ohi, K., Kobayashi, Y., Masuda, A., Iwama, M., Yasuda, Y., Yamamori, H., Tanaka, M., Hashimoto, R., Itohara, S., Iwasato, T. RacGAP α 2-chimaerin function in development adjusts cognitive ability in adulthood. *Cell Rep.* 8, 1257-1264. (2014).

笠井拠点

互健二

東京慈恵会医科大学

アルツハイマー病に伴う不安の神経基盤の検討

互健二、永田智行、根本清貴、品川俊一郎、稲村圭亮、角徳文、中山和彦

私は東京慈恵会医科大学精神医学講座に在籍し、日々の臨床業務に従事する傍ら、認知症の行動・心理の問題 (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: BPSD) に興味を持ち研究・調査を進めました。特にアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) では認知機能が低下するにつれ不安症状が出現するとされており、同症状が本人の QOL 低下のみならず介護者負担の増加に繋がる可能性があります。一方で、その頻度にも関わらず幻覚、妄想、抑うつ等といった BPSD と比較してこれまであまり研究がなされていないという現状がありました。そこで AD に伴う不安症状とその神経基盤について画像的観点から検討を行うこととしました。しかしまた当時あまり参考書等も未だ普及しておらず、個人的に勉強はしていたものの系統立った勉強もできていなかった現状があり、独力での研究は困難を究めました。そこで同解析に関して 2013 年

9 月から 2014 年 3 月にかけて画像解析の技術支援を受けました。技術支援を受けることにより Statistical Parametric Mapping 8 (SPM8) を用いた妥当な画像解析を行うことができました。結果、AD に伴う不安と両側前部帯状回の血流増加と右楔前部・下頭頂小葉の灰白質減少との有意な相関が認められ、不安障害と同様の神経基盤、並びに AD 特有の変性が関わっている可能性がある事が示唆されました。同結果を元に考察を深めた結果、英文誌 dementia and geriatric cognitive disorders に掲載される運びとなりました。

今後も引き続き同様の症状について研究を続けていく所存です。このような貴重な機会を与えて頂いた包括脳のご支援と、特に直接ご指導いただいた筑波大学の根本清貴先生に心より御礼申し上げます。

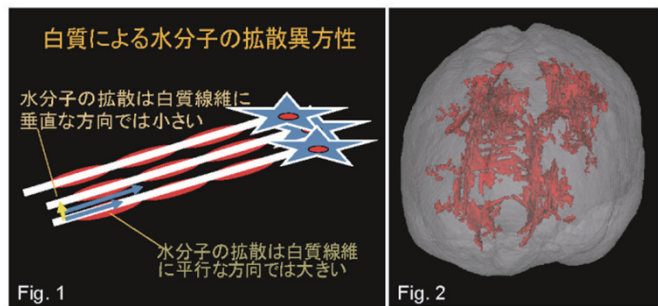
Tagai K., Nagata T., Shinagawa S., Nemoto K., Inamura K., Tsuno N., Nakayama K. Correlation between both Morphologic and Functional Changes and Anxiety in Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 38(3-4):153-60.(2014)

私は、2009年から2011年にかけて、東京医科歯科大学の神経内科の博士課程、また、関東中央病院の神経内科医の研究の一環として、順天堂大学放射線科と共同研究をさせて頂いた。その結果として、下記のような論文をまとめることができた。ここにその研究成果の要点を論文ごとにまとめる。

研究1：パーキンソン病の認知機能障害と白質障害の関係：原著論文1参照

パーキンソン病 (Parkinson's Disease: PD)、レビー小体型認知症は、ともにレビー小体病であり、認知機能障害を発症するが、白質障害との関係はまだ確定していない (Ballard et al., 2006)。我々は、レビー小体病患者と健常人を対象に、拡散テンソル画像、3次元T1強調像、SPECTにて脳血流を評価し、認知機能と 관련된白質領域を検索し、認知機能の進展に伴う白質、灰白質の変化、脳血流低下のパターンを検討した。その結果、レビー小体病では、広範な大脳の白質において微小構造変化が起きうること、特にPD患者ではその微小構造変化が、認知機能障害に関与していること

(Fig.2、赤色の領域がMMSEスコアとFA値が相関した部位)を証明した。また、PD患者では、血流低下という機能的変化に引き続いて、認知機能障害の進展とともに白質の微小構造変化、灰白質萎縮の順で構造的な変化が起きていることが示唆された。



研究2：特発正常圧水頭症における皮質脊髄路の微小構造変化：原著論文2参照

正常圧水頭症には、くも膜下出血などの基礎疾患に続発しておきる二次性と、全く原因不明な特発性がある。本研究が対象としたのは、特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus: iNPH) である。iNPHは、歩行障害、認知症、尿失禁を三徴し、シャント術によって治療可能な認知症 (treatable dementia) として位置付けられる (Relkin et al., 2005)。iNPHは、剖検例の報告もわずか数例しか知らされておらず、多方面の研究にも関わらず、今でも原因が全く分かっていない疾患である。iNPHは、高齢者の精神神経疾患の中でも重要な疾患である。その罹患率は、一般の高齢者の約1パーセント程度とされ、メタアナリシスでは全国で30万人以上が罹患している可能性があることが指摘されている。iNPHは、治療可能な疾患であることを踏まえて、見逃さないことが重要である。し

かし、少量とはいえ脳脊髄液を穿刺して抜く髄液タップテストの侵襲性の問題や、髄液タップテストは偽陰性率が高いことも知られており、通常のMRI撮影でiNPHを疑っても、髄液タップテストに反応しないために手術適応から除外される症例も存在し、病態生理の解明やさらなる診断法が求められていた。

我々は、18人のiNPH患者、13人のアルツハイマー病患者、14人の認知症を伴うパーキンソン病患者、18人の健常人を対象として、拡散テンソル画像を撮影した。そし



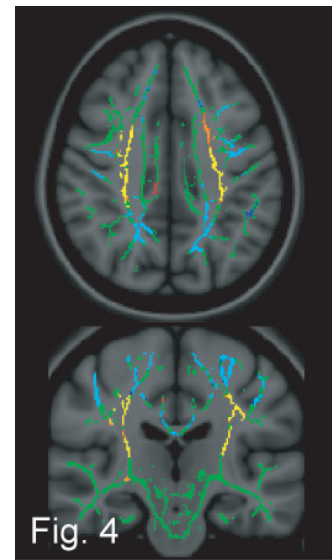
て、側脳室拡大の影響を受けやすい皮質脊髄路の FA 値を評価した (Fig.3)。iNPH では、他群と比べて有意に FA 値が上昇していた。この錐体路の FA 値を用いると、感度：92%、特異度：88%で健常人や鑑別疾患から鑑別することができた。また、側脳室拡大の指標である Evans index がほぼ同じ症例群で比較しても、iNPH で

は有意に皮質脊髄路の FA 値が高値であった。本研究より、iNPH では、側脳室拡大、脳内の代謝異常に伴って皮質脊髄路の交叉線維の減少があることにより、皮質脊髄路の微小構造が変化しており、皮質脊髄路の FA 値を用いて他疾患と定量的に鑑別が可能であることを示した。

研究 3：特発正常圧水頭症の全脳での白質障害：原著論文 3 参照

研究 2 では、Tract-specific analysis によって iNPH の皮質脊髄路を評価した。このような Tract-specific analysis、Region Of Interest (ROI) 法には、関心領域を特異的に評価できるという長所はあるが、解析する部位に対しての作業仮説が必要であり、評価できる部位に限られる。一方、全脳を客観的に評価するためには、画像統計解析法が有用である。しかし、iNPH のように変形した脳では、比較する対象と解剖学的に一致する構造を Voxel 単位で正しい位置に配置 (Registration) することが困難である。我々は、最新の画像統計解析法である Tract-based spatial statistics (TBSS) 法を用いた (Smith et al., 2006)。TBSS 法は、拡散テンソル画像の FA map を解析するために特別に開発された手法であり、iNPH のように変形した脳でも厳密な空間的標準化ができる可能性がある。そこで、我々は、20 人の iNPH 患者と 20 人の健常人を TBSS 法を用いて解析した。TBSS 法で得られた結果を個々の個人脳に Back-projection (逆投影、標準脳上での結果を個々人の座標軸に戻すこと) して、それぞれの Voxel が正しく Registration されたかどうかを確認した。また、TBSS 法による解析結果と、ROI 法と皮質脊髄路の Tract-specific analysis で解析した結果と比較した。

その結果、側脳室体部の後方周辺の白質や脳弓は Misregistration (Registration の異常) であったが、それ以外の部位は正しく Registration されており、ROI 法と Tract-specific analysis の結果とも一致していた。これらより、TBSS 法は Misregistration している領域以外では、信頼できる結果であることが分かった。TBSS 解析より、iNPH では、皮質直下白質、深部白質などで FA 値が有意に低下していたが (Fig.4、青の領域)、一方で、内包後脚から放線冠にかけての皮質脊髄路では、FA 値が有意に上昇していた (Fig.4、赤から黄の領域)。このように iNPH では、部位によって異なる FA 値を示すが、その背景として側脳室の拡大に伴う白質の圧迫、脳内での代謝異常に伴う広範な白質障害などの複雑な病理像が想定される。

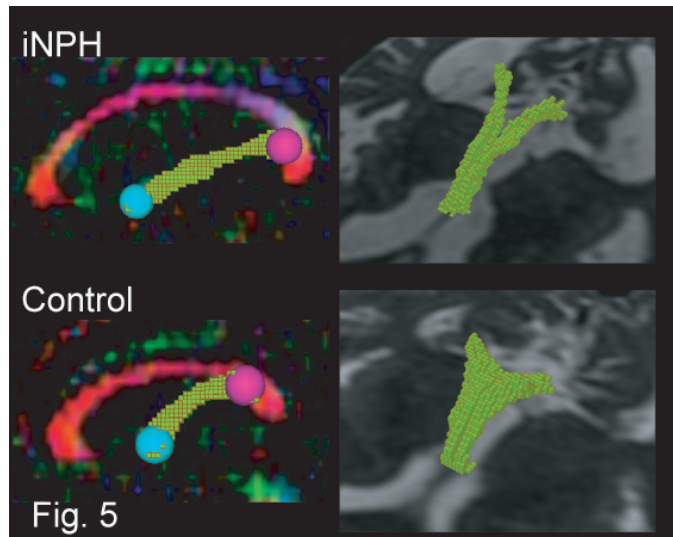


研究 4：特発正常圧水頭症における脳弓の形態的、微小構造変化：原著論文 4 参照

研究 3 における iNPH の TBSS 解析でも、脳弓は Misregistration しており、解析ができていなかった。そこで、22 人の iNPH 患者、20 人のアルツハイマー病 (AD) 患者、20 人の健常人を対象として、拡散テンソル画像を用いて、脳弓の Tract-specific analysis を行うことで、脳弓の体積、長さ、平均断面積、FA 値を求めた。その結果、iNPH、AD 患者では、健常人と比較して有意に脳弓の FA 値が低下していた。また、iNPH 患

者の脳弓の体積、平均断面積は、AD 患者、健常人よりも有意に小さくなっており、iNPH 患者の脳弓の長さは、AD、健常人よりも有意に長くなっていた。一方、AD では、脳弓の長さは変わらないが、体積、平均断面積が健常人よりも低下しており (Fig.5)、FA 値も有意に低下していた。これらより、iNPH では、側脳室拡大にともなって脳弓が機械的に伸展されており、その機械的負荷が脳弓の形態変化、微小構造変化をもたらす

たと考えた。一方、脳弓は海馬からの投射線維を多く含むが、ADでは海馬が萎縮しており、この海馬の萎縮にともなって遠心性線維が変性し、脳弓が二次的に萎縮したことを考えた。このように、脳弓はiNPHとADにおける異なる病態生理によって、異なる変性パターンを示すことが明らかになった。脳弓は、記憶形成にかかわるパペッツの回路の一部であり、iNPHでも脳弓が変性することから、iNPHの記憶障害の一因となっていることが考えられる。



最後となりましたが、このように研究をまとめることができたのは、順天堂大学放射線科の諸先生方のご指導のおかげです。また、支援を頂きました「包括型脳科学研究推進支援ネットワーク」に心より感謝申し上げます。

1. Hattori T, Orimo S, Aoki S, Ito K, Abe O, Amano A, Sato R, Sakai K, Mizusawa H. Cognitive status correlates with white matter alteration in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp.* 2012 Mar;33(3):727-739. doi: 10.1002/hbm.21245. Epub 2011 Apr 14.
2. Hattori T, Yuasa T, Aoki S, Sato R, Sawaura H, Mori T, Mizusawa H. Altered Microstructure in Corticospinal Tract in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Comparison with Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease with Dementia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011 Oct;32(9):1681-1687. Epub 2011 Aug 4.
3. Hattori T, Ito K, Aoki S, Yuasa T, Sato R, Ishikawa M, Sawaura H, Hori M, Mizusawa H. White matter alteration in idiopathic normal pressure hydrocephalus: tract-based spatial statistics. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012 Jan;33(1):97-103. Epub 2011 Oct 20.
4. Hattori T, Sato R, Aoki S, Yuasa T, Mizusawa H. Different patterns of fornix damage in idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer's disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012 Feb;33(2):274-279. Epub 2011 Nov 11.

参考文献

- Ballard, C., Ziabreva, I., Perry, R., et al. (2006). Differences in neuropathologic characteristics across the Lewy body dementia spectrum *Neurology* (Vol. 67, pp. 1931-1934).
- Fatima Z, Motosugi U, Hori M et al., (2010). q-space imaging (QSI) of the brain: comparison of displacement parameters by QSI and DWI. *Magn Reson Med Sci.*(Vol 9(3), pp109-10.)
- Le Bihan, D., Mangin, J. F., Poupon, C., et al. (2001). Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging.*(Vol 13(4), pp 534-546.)
- Relkin, N., Marmarou, A., Klinge, P., et al. (2005). Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery.*(Vol 57(3 Suppl, S4-16; discussion ii-v.)
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., et al. (2006). Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage.* (Vol 31(4), pp 1487-1505.)
- Wu WC, St Lawrence KS, Licht DJ et al., (2010). Quantification issues in arterial spin labeling perfusion magnetic resonance imaging. *Top Magn Reson Imaging.* (Vol 21(2), pp 65-73.)

☑ 青木拠点

渡邊啓太

産業医科大学放射線科

Relationship between white matter integrity and serum cortisol levels in drug-naïve major depressive disorder patients: a diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics

Keita Watanabe, Shingo Kakeda, Xiaodan Liu, Reiji Yoshimura, Osamu Abe, Satoru Ide, Kenji Hayashi, Asuka Katsuki, Wakako Umene-Nakano, Rieko Watanabe, Jun Nakamura, Yukunori Korogi

包括脳ネットワーク、リソース・技術支援にて御支援頂きありがとうございます。今回、その内容と感想を述べさせていただきます。

私たち産業医科大学放射線科学教室は以前より順天堂大学の青木茂樹教授、日本大学の阿部修教授より脳MRIの画像解析について御支援頂いております。また包括脳ネットワーク設立以後はリソース・技術支援を介して引き続き御支援頂いております。

私は日本大学へ1週間の短期研修に2回行かせて頂きました。また、阿部修教授には産業医科大学に御来訪頂きました。そこで、脳MRI画像の処理方法から解析方法の手ほどき、解析に必要なコンピューターのセットアップなどをして頂きました。直接の支援ではないのですが、包括脳ネットワークによる技術支援活動の一環として開かれている包括脳・MRI脳画像解析チュートリアルも毎回受講させて頂きました。そこで習った事を用いて、私はBDNFやCOMTといった遺伝子型、ストレスの指標となるコルチゾール、アドレナリンの代謝産物であるMHPGなどが統合失調症やうつ病といった精神疾患の脳形態に対して与える影響を検討しました。

近年、脳MRI画像の解析についての情報はインターネット上に沢山ありますが、実際に解析を行う際にはMRIや統計など複数の分野の知識が必要になるため、独学で始めるのは難しいと思います。私は当初、脳MRI画像の解析について全く知識がなかったのですが、リソース・技術支援を介して、基本的な解析であれば何とか一人で出来る状態まで教えて頂きました。現在もわからないことがあった時はメールで相談させて頂いており、とても心強いです。また、最新の知見やトピックについても適宜教えて頂いております。

技術支援による知識の伝達は研究の活性化などの点で非常に意義のあることですが、一方で指導者側への負担もとても大きいものと思います。この負担が無駄にならないように、今後も脳MRIの画像解析を続けていき、いつかは私も他の方に知識を伝達出来るようになりたいと思います。

御指導・御支援頂いた青木茂樹教授と阿部修教授、包括脳・MRI脳画像解析チュートリアルの講師の先生方、包括脳ネットワークの関係者の方々はこの場をお借りして心より御礼申し上げます。

1. Hayashi K, Yoshimura R, Kakeda S, Kishi T, Abe O, Umene-Nakano W, Katsuki A, Hori H, Ikenouchi-Sugita A, Watanabe K, Ide S, Ueda I, Moriya J, Iwata N, Korogi Y, Kubicki M, Nakamura J. COMT Val158Met, but not BDNF Val66Met, is associated with white matter abnormalities of the temporal lobe in patients with first-episode, treatment-naïve major depressive disorder: a diffusion tensor imaging study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 10,1183-1190.(2014)
2. Nishimura J, Kakeda S, Abe O, Yoshimura R, Watanabe K, Goto N, Hori H, Sato T, Takao H, Kabasawa H, Nakamura J, Korogi Y. Plasma levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol are associated with microstructural changes within the cerebellum in the early stage of first-episode schizophrenia: a longitudinal VBM study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 10,2315-2323.(2014)
3. Umene-Nakano W, Yoshimura R, Kakeda S, Watanabe K, Hayashi K, Nishimura J, Takahashi H, Moriya J, Ide S, Ueda I, Hori H, Ikenouchi-Sugita A, Katsuki A, Atake K, Abe O, Korogi Y, Nakamura J. Abnormal white matter integrity in the corpus callosum among smokers: tract-based spatial statistics. *PloS one.* 9, e87890.(2014)

崎村拠点

杉原泉

東京医科歯科大学システム神経生理学

Aldoc-Venus マウスによる小脳縦縞区画可視化と in vivo 実験への応用
小野里尊、崎村建司、杉原泉

私は、以前から単一軸索再構築法という、根気と習熟の必要な研究手法を用いて、主にラット小脳での入力線維投射の構築を解析していますが、次第に、分子発現の違いで区別されるプルキンエ細胞の亜集団と軸索投射の関係に気づいてきました。研究室の教授に昇任してから、様々な背景を持つ大学院生の教育を考えると、普及しつつある研究手法を取り入れ、初心者でも努力が着実に成果に結びつき将来にも役立つような研究環境の構築が必要と思いました。包括脳の支援で作製いただいた Aldoc-venus マウスは、プルキンエ細胞の Aldolase C 分子の発現の違いを蛍光発現で見分けられるようにしたもので (図)、見ただけで縦縞模様が識別でき、小脳の場所による機能の違いが格段に解析しやすくなりました。これまでに、大学院学生や研究室配属の学部学生の努力で、このマウスを用いた小脳の分子発現パターンの詳細な解析を発表することができました (Fujita et al., PLoS ONE, 2014, 9(1):e86679)。現在も研究室の主要テーマとして大学院学生がこのマウスを用いて特定の縞の機能解析を続けておりますし、外国を含めたよその研究室にも提供しています。また、

蛍光タンパクに赤色のものを用いた同様のマウスも (私のところではありませんが) 使われています。以上のように、研究室に非常に役立つマウスを開発していただき幸運であったと思います。まだまだ作製していただきたいマウスのアイディアは思いつくのですが、飼育費用を考えると、本当に必要で確実に重要な成果に結びつくと思われるマウスでなければ依頼することができません。そこが、遺伝学や分子生物学の素養のない者にとってはむずかしいところではありますが、機会がありましたら将来再び支援を受けたいと思っています。

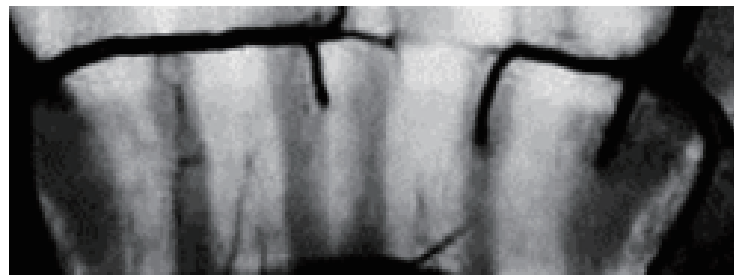


図. Aldoc-venus マウス (ヘテロ接合体) において、麻酔下に後頭部を開頭し、小脳後部の第 VIII 小葉の虫部が露出されたところ。落射蛍光顕微鏡像。明瞭な縦縞が認められる。

Fujita H, Aoki H, Ajioka I, Yamazaki M, Abe M, Oh-Nishi A, Sakimura K, Sugihara I.: Detailed expression pattern of aldolase C (Aldoc) in the cerebellum, retina and other areas of the CNS studied in Aldoc-Venus knock-in mice. *PLoS one* 9(1):e86679(2014)

崎村拠点 宮川拠点

五十嵐道弘

新潟大学医歯学系

五十嵐道弘、河崎麻実、野住素広、岡田正康、吉岡望、武内恒成
成長円錐のリン酸化プロテオミクスに基づく、リン酸化不活性部位ノック
インマウスの作成と解析

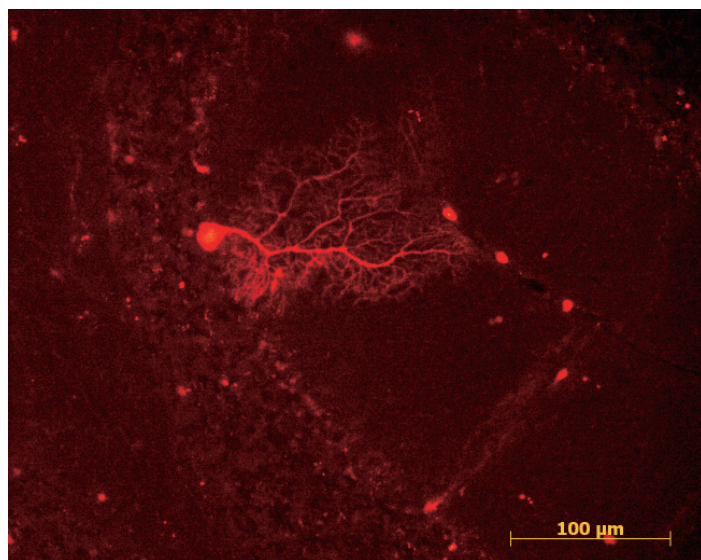
遺伝子改変マウス作成の支援を受けて

私自身、「包括脳」の中では貝淵拠点のメンバーであり、プロテオミクス側では支援を支える立場であるが、今回は個人の研究者として、遺伝子改変マウスの支援を受けている経験を述べたいと思う。

先般の「統合脳」時代より複数の遺伝子改変マウスの作成支援を受けており、改めて支援責任者の崎村建司教授のご尽力に深謝したいと思う。

私たちは種々の手法を用いて上記問いにアプローチした。抗Pcdh抗体作製、パッチクランプ法による回路結合とPcdh発現の同時同定、蛍光タンパク質1遺伝子ノックインマウスの作製などである。しかし、満足な結果を得られなかった。その中で、崎村拠点のリソース技術支援に採択していただき、新たなノックインマウス作製に取り組んだ。今回は12個の蛍光タンパク質tdTomatoをノックインすることにした。ノックイン配列が長大なため(18 kb以上)、ベクター構築、相同組換えES細胞取得、キメラマウス作製いずれかのステップが不可能かと不安であった。しかし、崎村拠点の技術と経験のおかげで無事にノックインマウスが得られた。そして、遂に2013年4月24日、初めての切片観察。見事にプルキンエ細胞が可視化されていた(図)。この日の感動は今でも覚えています。すぐに崎村先生に報告しました。その後、渡辺拠点の支援を得て抗tdTomato抗体を作製していただきました。この抗体を本ノックインマウスに適用すると、神経突起がゴルジ染色様に染まります。

現在は、これらリソースを活用し、ニューロンID仮説検証へ向けて興味深い結果が得られつつあります。論文としての成果発表は道半ばですが、包括脳シンポジウムでの発表では密度濃いディスカッションができました。以上のように、包括脳ネットワークのおかげで本研究の道が開けました。このような支援により日本のニューロサイエンスが益々レベルアップするに違いなく、今後もリソース・技術支援の継続・拡充を望んでいます。



図：ノックインマウスの小脳切片。
この写真を見るたびに、あの日の感動がよみがえります。

小林拠点 虫明拠点 岡戸拠点

八尾寛

東北大学大学院生命科学研究科

東北大学大学院医学系研究科附属創生応用医学研究センター

「リソース技術開発支援」の活用による双方向的オプトジェネティクス研究

青色LEDの発明に関わった3名の日本人研究者が2014年のノーベル物理学賞を受賞したことは記憶に新しいことと思います。ノーベル化学賞は、超高解像度顕微鏡の開発者が受賞しました。これらの出来事に象徴されるように、21世紀は「光の時代(Era of light)」の始まりとして位置付けられることでしょう。脳・神経科学においても「光の時代」が訪れています。光でニューロン活動を操作し、光で計測するような双方向的オプトジェネティクス研究により、多くの未知が解

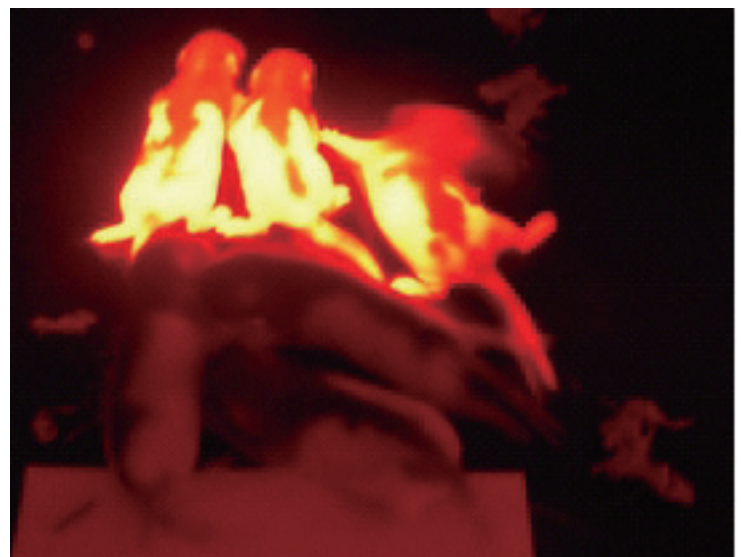
明されるに違いありません。総じて、国内研究は、アイデアや基盤レベルにおいて先行しているにもかかわらず、応用や研究の広がりにおいて遅れ始めています。オプトジェネティクスは、分子生物学、遺伝学、生理学、臨床科学、光・電子工学などの総合です。重点的・持続的なサポートとともに、国内研究の支援体制を整えることが不可欠です。虫明拠点では、thy1.2プロモーター制御下にChR2-Venus遺伝子を組込んだトランスジェニックラット(W-TChR2V4)と多点光刺激装置

を組み合わせた入力的オプトジェネティクスシステムを支援しています。筆者らは、岡戸拠点の支援により、赤色 Ca2+ 蛍光プローブでのニューロン活動計測を目的としたウイルスベクターを作製しました。また、小林拠点の支援により、Cre-loxP システムでコンディショナルにステップ関数型チャンネルロドプシンを発現するトランスジェニックラットを作製しています。

当初は、あるサブグループのニューロン特異的に Cre リコンビナーゼを発現するドライバーラットの作製も計画していました。ところが、ライン選抜に必要なレポーターラットとして適切なラインが存在しないことが分かり、このプロジェクトは、たちまち暗礁に乗り上げてしまいました。そこで、コンディショナルに赤色蛍光タンパク質 tdTomato を発現するレポーターラットの開発にとりかかりました。筆者らの開発したレポーターラットは、Cre リコンビナーゼの存在下で非常に明るい蛍光を示し、ニューロン細胞体のみならず軸索や樹状突起の先端まで追跡できました。ゆえに、Cre ドライバーラットの開発を促進するとともに、コネクティクスなどの様々な研究に利用されることが期待されます。また、本ラットの受精卵に Cre リコンビナーゼを発現させることにより、全身性に tdTomato を発現するラットラインを新たに得ることができました (図)。このラインの新生仔に緑色光を照射すると、燃え上がるように明るい蛍光が認められました。そこで、"Flame rat" と名付けました。移植細胞の追跡など様々な用途に応用されることが期待されます。tdTomato レポーターラット、"Flame rat" とともにナショナルバイオリソースプロジェクト「ラット」に寄託されましたので、国

内外の多くの研究者にご提供できます。

オプトジェネティクスなどの最先端研究は、専門的な設備や技術を総合することが求められます。したがって、これらすべてを単独の研究室で行うことは困難です。しかし、「リソース技術開発支援」を組み合わせることにより、ラットバレル野における触覚情報脳内表現の解明に関する研究システムを作り上げることができました。筆者らの経験は、双方向的オプトジェネティクス研究を始めようとする際のモデルになると思います。しかし、支援を受け取るまでの時間が比較的に長い問題点が残されています。また、遺伝子組換えラット開発では、繁殖、交配などに、広いスペースと多大な労力を必要とすることを実感しました。各拠点の負担を考慮に入れると、十分な人的補償を行うことが、今後の発展にとり、不可欠であると考えます。



tdTomato を全身に発現する "Flame rat"
(包括脳支援により作製したレポーターラットが得られた)
(株) 特殊免疫研究所・戸塚義和氏の提供による

1. Ji Z-G, Ito S, Honjoh T, Ohta H, Ishizuka T, Fukazawa Y, Yawo H. (2012) Light-evoked somatosensory perception of transgenic rats which express channelrhodopsin-2 in dorsal root ganglion cells. *PLoS ONE*. 7 (3): e32699. DOI: 10.1371/journal.pone.0032699
2. Sakai S, Ueno K, Ishizuka T, Yawo H. (2013) Parallel and patterned optogenetic manipulation of neurons in the brain slice using a DMD-based projector. *Neurosci Res*. 75 (1): 59-64. DOI: 10.1016/j.neures.2012.03.009.
3. Yawo H, Asano T, Sakai S, Ishizuka T. (2013) Optogenetic manipulation of neural and non-neural functions. *Dev Growth Differ*. 55 (4): 474-490. DOI: 10.1111/dgd.12053
4. Honjoh T, Ji Z-G, Yokoyama Y, Sumiyoshi A, Shibuya Y, Matsuzaka Y, Kawashima R, Mushiaki H, Ishizuka T, Yawo H. (2014) Optogenetic patterning of whisker-barrel cortical system in transgenic rat expressing channelrhodopsin-2. *PLoS ONE*. 9 (4): e93706. DOI: 10.1371/journal.pone.0093706.
5. Hososhima S, Sakai S, Ishizuka T, Yawo H. (2015) Kinetic evaluation of photosensitivity in bi-stable variants of chimeric channelrhodopsins. *PLoS ONE*. in press.
6. 八尾寛, 酒井誠一郎, 上野賢一, 石塚徹. (2012) オプトジェネティクスのための多点並列光刺激システム. *実験医学* 30(16): 2584-2585.
7. 本城達也, 八尾寛. (2013) オプトジェネティクスを用いた in vivo ラット脳の双方向性プロービング. *実験医学* 31 (6): 927-933.
8. 八尾寛, 江川遼. (2014) 光遺伝学に有用なツール開発: 分子、遺伝子導入、光照射の実際. *細胞工学* 33 (3): 243-248.

☑ 小林拠点

齋藤康彦

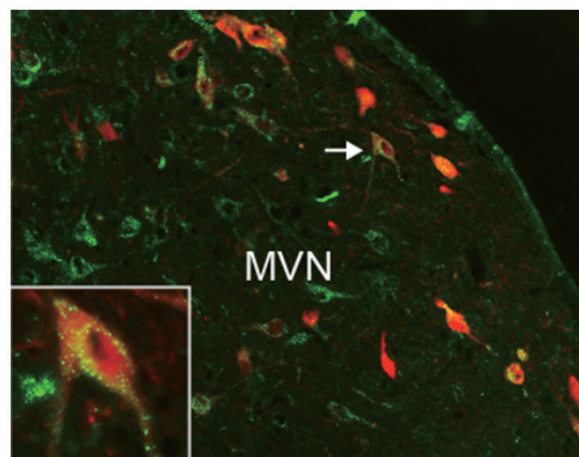
奈良県立医科大学

トランスジェニックラットによって明らかになった視線制御に関する脳幹神経核における抑制性ニューロンとコリン作動性ニューロンの特性
齋藤康彦、張月、紫野正人、金子涼輔、柳川右千夫

我々は、視線制御に関与する内側前庭神経核 (MVN) や舌下神経前位核 (PHN) の存在するアセチルコリン作動性 (ACh) ニューロンに着目し、その活動パターンやシナプス伝達特性について研究している。MVN や PHN の ACh ニューロンは小脳皮質へのコリン作動性苔状線維入力の主なソースであり、主にムスカリン型受容体を介して小脳顆粒細胞の活動を調整することで前庭動眼反射や視運動性反応などのゲインを調整すると考えられている。しかし、MVN や PHN には ACh ニューロンはまばらにしか存在していないためスライス標本などで同定することが非常に困難であることから、ACh ニューロンの特性については不明であった。そこで、我々は、平成 22 年度の包括脳の行動解析融合型プラットフォーム支援活動 (小林拠点) に「ACh ニューロンが tdTomato という赤色の蛍光分子を発するトランスジェニックラット (ChAT-tdTomato ラット)」の開発を依頼した。その結果、平成 23 年 3 月に計 14 匹のファウンダーラット (♂ 4 匹、♀ 10 匹) が作られ、我々の研究機関に移送された。その後、それぞれのファウンダーラットを Wild-type ラットと交配させ、その仔ラットの固定脳切片を蛍光観察して ACh ニューロンの分布や発現している蛍光分子の明るさなどをもとにまず 3 ラインにしぼりこんだ。さらに、実際にスライス標本作製して電気生理学実験を行い、MVN や PHN での実験に最適なラットを選出した (これらの作業には約半年費やした)。この ChAT-tdTomato ラットにおいて、前庭小脳へ dextran-conjugated Alexa488 を注入することで逆行性に運ばれた Alexa488 (緑色) と tdTomato (赤色) の両方を発現するニューロン (右図) が観察され、小脳皮質へ投射する ACh ニューロンが同定された。

このニューロンからホールセル記録を行ない、膜特性やシナプス伝達特性などを調べた結果、ACh 投射ニューロンは様々なシナプス入力を受け取り、異なる周波数の入力に対し異なる特性を持つニューロン群が符号化していることなど、これまで不明であったニューロン特性が初めて明らかになった。この成果は今年の Eur J Neurosci 誌で報告した (Zhang et al., vol. 39, 1294-1313, 2014)。この ChAT-tdTomato ラットは、本研究のみならず現在進行中の研究でも重要な役割を担っており、さらに、MVN や PHN 以外の脳領域においても ACh ニューロンを容易に同定できることから、今後 ACh ニューロンを対象とした研究に広く利用されるものと期待される。

以上のように、本研究が順調に進んだのは包括脳リソース支援活動の迅速な対応のおかげであり、特に、支援決定から約半年後にはファウンダーラットが作出されたことには関係者のご尽力に頭が下がる思いである。最後に、包括脳リソース支援活動に心より感謝申し上げます。



MVN における ACh 投射ニューロン。
左下は↑で示したニューロンの拡大図。

Zhang Y, Kaneko R, Yanagawa Y, Saito Y.: The vestibulo- and prepositocerebellar cholinergic neurons of a ChAT-tdTomato transgenic rat exhibit heterogeneous firing properties and the expression of various neurotransmitter receptors. Eur J Neurosci. 39(8):1294-313(2014)

☑ 小林拠点

岡田佳奈

広島大学大学院総合科学研究科

背内側線条体コリン作動性介在神経細胞はムスカリン作動性 M4 受容体を介して行動柔軟性を抑制する

岡田佳奈、西澤佳代、深堀良二、甲斐信行、塩田明、上田正次、筒井雄二、坂田省吾、松下夏樹、小林和人

この度、新学術領域研究「包括型脳科学研究推進支援ネットワーク」のリソース・技術支援を賜り、ラットの背側線条体コリン作動性介在神経細胞が行動柔軟性において果たす抑制的役割を明らかにすることができました。このことに関して、明らかとなった内容を報告申し上げると共に、大きなご支援に関して心から感謝を申し上げたいと思います。

背側線条体のコリン作動性介在神経細胞は、先行する神経生理学的研究や薬理学的研究によって、動物の学習行動の形成や変更に深く関与していることが示唆されています。本研究では、ご支援による遺伝子改変ラットの提供を受けまして、イムノトキシン細胞標的による背側線条体コリン作動性介在細胞の選択的な除去を施したラットに対して逆転学習課題と消去学習課題を実施し、これらの細胞が行動の柔軟性において果たす役割を検討いたしました。その結果、背内側線条体コリン作動性介在神経細胞の選択的除去は原学習である空間課題には関与しないのですが、行動の柔軟性を要する学習である逆転学習と消去学習を亢進させるということがわかりました。更に、コリン作動性介在神経細胞による逆転学習の亢進にどのムスカリン作動性受容体が関与しているのか検討するため、shRNAを用いた遺伝子サイレンシングによって、背内側線条体のムスカリン作動性 M₁ 受容体と M₄ 受容体をそれぞれ

ロックダウンし、逆転学習への影響を解析したところ、M₄ 受容体をロックダウンしたラットの逆転学習が亢進しました。以上の結果から、ラットの背内側線条体コリン作動性介在神経細胞がムスカリン作動性 M₄ 受容体を介して空間学習課題における行動柔軟性の抑制に重要な役割を果たしていることが明らかとなりました。これは、背側線条体の内部回路や前頭前野一線条体ループ回路が、動物の行動パターンの適切な変更に関与していることを示唆する結果です。

この研究結果は、2014年5月に発行された *Nature Communications* 誌にて掲載されました。また、同年12月に行われた2014年度包括型脳科学研究推進支援ネットワーク冬のシンポジウムにおいて、若手優秀発表賞に選出いただきました。誠にありがとうございます。本研究がこのような発展いたしましたのは、小林和人先生、松下夏樹先生、西澤佳代先生をはじめ、共同研究者の先生方のご指導、ご尽力の賜物です。この場をお借りして、心より感謝申し上げます。包括型脳科学研究推進支援ネットワークによる心強いご支援は、本研究のような、標的とする神経細胞や神経回路が動物の行動や高度認知機能において果たす役割を明らかにするための生理心理学的研究を推進する上で大きな助けであり、希望であり、また、大きな励みでもありました。厚く御礼申し上げます。

Okada K, Nishizawa K, Fukabori R, Kai N, Shiota A, Ueda M, Tsutsui Y, Sakata S, Matsushita N, Kobayashi K. Enhanced flexibility of place discrimination learning by targeting striatal cholinergic interneurons. *Nat Commun.* 2014 May;5:3778. doi: 10.1038/ncomms4778.

☑ 上村拠点

藤掛伸宏、永井義隆

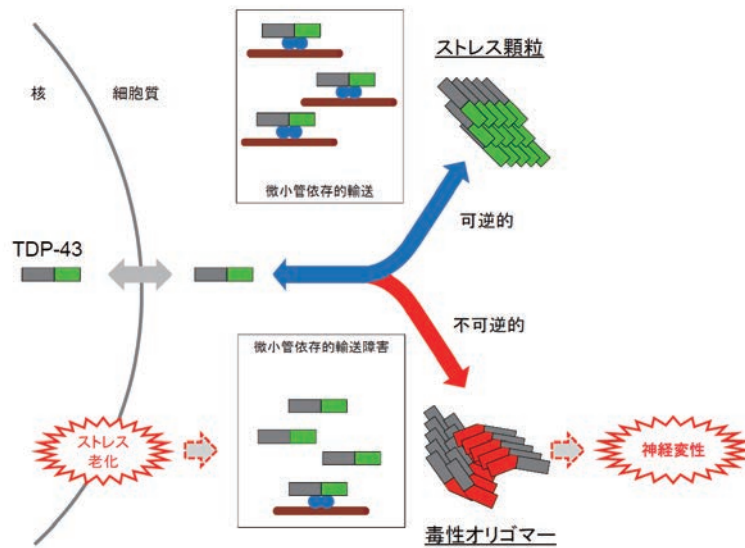
国立精神・神経医療研究センター

微小管依存的 TDP-43 輸送の障害はオリゴマー化を惹き起こし神経変性を増悪する

藤掛伸宏、木村展之、長野清一、斉藤勇二、横関明男、小野寺理、和田圭司、永井義隆

私たちは、「筋萎縮性側索硬化症モデルショウジョウバエの樹立と薬剤スクリーニング」という課題で、包括脳ネットワークのリソース・技術支援のサポートをいただきました。2010年9月まだ残暑の残る日、私(藤掛)は京都大学大学院 生命科学研究所 細胞認識学分野の上村匡先生を初めて訪問致しました。その日はとても暑く、汗だくになっていた私を上村先生は、「藤掛君が脱水になって倒れたら困るから、少し休んでから話を始めようか」と冗談交じりに迎えて下さったことを良く覚えています。当時、私は神経変性疾患の1つ筋萎縮性側索硬化症の新規モデルショウジョウバエを樹立し、その病態解析を行っていました。しかしショウジョウバエ神経系の解析の経験は無かったため、包

括脳ネットワークのリソース・技術支援として、ショウジョウバエの運動神経軸索の観察、感覚神経細胞の樹状突起の観察、樹状突起内のミトコンドリア輸送の経時観察の方法を御教授頂くために上村先生の研究室を訪問しました。その後も何度かリソースの提供や技術支援を快くしていただき、筋萎縮性側索硬化症の原因遺伝子である TDP-43 が微小管依存的に軸索内を輸送されていることを in vivo で示すことに成功しました(図)。その研究成果は、昨年12月の包括脳ネットワーク冬のシンポジウムにて「微小管依存的 TDP-43 輸送の障害はオリゴマー化を惹き起こし神経変性を増悪する」というタイトルでポスター発表させていただきました(論文リバイス中)。



元来、このようなリソースの提供・技術協力は共同研究として行われてきましたが、共同研究は各研究者の興味に従って行われることが多いため、興味が合致しないために共同研究が成立しない場合も少なからずあると思います。それに対して、今回のリソース・技術支援ではホスト側とゲスト側の立ち位置が明確で包括脳ネットワークはリソースの提供・技術の支援に徹しているため、研究がスムーズに進むと感じました。近年の研究では多種多様な実験手法が求められ、実際

にトップジャーナルに掲載されている論文では、複数のチームによる共同研究が多くなっています。今後、研究のレベルを上げるために、このようなリソース・技術支援がますます重要になると思いました。今回、このような技術支援をしていただく機会を下さった包括脳ネットワークの方々へ感謝致しますとともに、実験技術を御教授下さった上村先生および上村研の津山さん、下野さん、高山さん、大橋さん、新田さんに深く御礼申し上げます。

宮川拠点 渡辺拠点

鹿川哲史

東京医科歯科大学難治疾患研究所

ヒストン脱メチル化酵素 Gasc1 低発現変異マウスが示すヒト精神運動異常様行動とその発症メカニズム解析

鹿川哲史、山口雄平、須藤元輝、箕輪あおい、中瀧直己、服部聡子、高雄啓三、今野幸太郎、井上貴文、渡辺雅彦、稲澤譲治、宮川剛、田賀哲也

研究展開の起点となった『系統的脳機能行動解析』

「遺伝子改変マウスに異常が見つからない！」という経験をされている方は多いのではないのでしょうか。私達は『系統的脳機能行動解析』支援がブレークスルーとなり、その後に『脳機能分子発現解析』のご支援を頂く研究展開への起点となりましたので本稿で紹介させていただきます。

高次脳機能におけるエピジェネティック制御の意義は良くわかっていません。私達は、脳で発現の高いヒストン脱メチル化酵素に着目し、その遺伝子変異マウスの解析を開始しましたが、予想外なことに、マウスに目立った形態学的異常は認められず、繁殖能もありました。取り組んでいた大学院生のかすかな観察事項に一縷の望みを託す心境でご依頼した『系統的脳機能行動解析』でご支援いただく機会に恵まれ、当該マウスの網羅的行動解析を実施しました。その結果、このマウスは多動、常同行動、固執傾向を特徴とするほか、空間学習記憶、運動学習記憶、作業記憶、驚愕反応など様々な行動試験で異常を示しました。近年、ヒト自閉症スペクトラム障害 (ASD) 患者を対象としたゲノ

ムワイド関連解析で疾患への関連性を予見する報告があったことと考え合わせると、我々が着目してきたヒストン脱メチル化酵素の生理機能は精神運動異常様行動に密接に関わると帰結されました。この仮説は、当該マウスにメチルフェニデート（本邦では注意欠陥・多動性障害の第一選択薬として、また米国では自閉症の治療薬としても用いられる）を投与したところ、多動症状の改善が見られたことから支持されました。さらに、『脳機能分子発現解析』支援を受けて、当該マウスには、ヒト ASD 患者の死後脳解析で報告されたようなニューロンの樹状突起のスパイン密度の増加や、グリア線維性酸性タンパク質の高発現が検出されました。以上より、当該ヒストン脱メチル化酵素遺伝子変異マウスはヒト精神運動異常の有用なモデル動物であり、ヒストン脱メチル化により脳内で発現変動した遺伝子群は精神運動異常に直接関与することが考察されます。本研究は、ASD の諸症状の直接の原因となっている遺伝子候補の絞り込みを可能とし、病因解明の突破口となりうる点で意義深いと考えます。

☑ 宮川拠点

金子奈穂子、澤本和延

名古屋市立大学

インターフェロン誘発性うつ病モデル動物におけるニューロン新生抑制機構の解析

金子奈穂子、鄭蓮順、等誠司、高雄啓三、宮川剛、田中靖人、夏洪晶、Ulrich Kalinke、工藤耕太郎、神庭重信、池中一裕、澤本和延

成熟した脳でも、一部の領域ではニューロンが産生され続けています。海馬は、学習などの高次機能や情動制御・ストレスへの適応などに関与する大脳辺縁系の一部ですが、そのなかでも歯状回と呼ばれる領域では、ニューロンが日々新しく作られています。この「ニューロン新生」の異常が、うつ病などの精神疾患の発症や進展に関与する可能性が示唆されています。私たちは、慢性肝炎や悪性腫瘍の臨床薬として用いられているインターフェロンが高頻度にうつ病を誘発することに着目し、インターフェロンを投与したシンプルな薬剤誘発性うつ病モデルマウスを用いて、海馬のニューロン新生とうつ病様症状の関係を明らかにしたいと考えました。

ニューロン新生の組織学的評価には、我々が確立したプロトコルを用い、4週間のインターフェロンの投与でニューロン新生が抑制されること、これには神経幹細胞の増殖抑制が関与していることが分かりました。また、一般的に知られている抑うつ行動テストを用いて、このモデルで抑うつ行動が惹起されることが分かりました。しかし、炎症性サイトカインであるインターフェロンの全身性の投与は、活動性や感覚・運動機能など様々な神経機能にも影響を与えている可能性があります。うつ病様の行動変化を正確に評価する

うえで、多種類の神経機能が関連する包括的な行動テストが必要ですが、このモデルにおいて、そのような解析は報告がありませんでした。

包括的行動テストのシステム構築には、専門的な知識や設備が必要であり、独力では困難でしたので、行動解析融合型プラットフォーム支援活動「系統的脳機能行動解析」(宮川剛先生)を利用させて頂きました。我々の研究室から宮川研究室は1時間程度でしたので、研究員1名が2ヶ月間宮川研究室に通って実験を行いました。専門の技術職員の方が、実験方法を丁寧にご指導下さり、無事に実験を終えることができました。一連の実験から、活動性や知覚・運動機能自体には変化はなく、一方これまで報告されていなかった社会性の低下などを示唆する行動異常が見いだされ、うつ病モデルとしての特徴を明確にすることができました。データの解釈から論文へのメソッドや結果の記載方法まで、高雄啓三先生・宮川剛先生にご教授頂きました。この行動学的データが加わったことで、研究全体のクオリティが非常に向上し、論文は昨年アクセプトされました。ご支援に非常に感謝しております。

Zheng LS, Hitoshi S, Kaneko N, Takao K, Miyakawa T, Tanaka Y, Xia H, Kalinke U, Kudo K, Kanba S, Ikenaka K, Sawamoto K. Mechanisms for interferon- α -induced depression and neural stem cell dysfunction. *Stem Cell Reports*. 2014 Jun 26;3(1):73-84. doi: 10.1016/j.stemcr.2014.05.015.eCollection 2014.

☑ 貝淵拠点

太田晴子、澤本和延

名古屋市立大学医学研究科

Rho 制御タンパク質 Gmip による生後マウス脳内を移動する新生ニューロンの速度調節

太田晴子、匹田貴夫、澤田雅人、西岡朋生、松本真実、小村理行、大野彰久、神谷幸余、宮本拓哉、浅井直也、榎本篤、高橋雅英、貝淵弘三、祖父江和哉、澤本和延

このたび、包括脳ネットワークリソース・技術開発支援拠点「神経細胞プロテオミクス」（代表：貝淵弘三教授）のご支援により、生後マウスの脳内を移動する新生ニューロンの速度調節機構について、研究成果を発表することができました。

私たちの研究室では、生後・成体の脳室下帯で新生したニューロンが脳内を移動するメカニズムについて、研究を行なっています。これらの新生ニューロンは脳室下帯から嗅球まで移動し、分化・成熟することが分かっていますが、その移動を制御する細胞内分子メカニズムについては未だ明らかにされていません。一方、以前に、アクチン結合分子 Girdin のノックアウトマウス解析によって、Girdin が同部位でのニューロン移動に必須であることを報告しました。そこで、Girdin を手掛かりとした、新生ニューロン移動の新規細胞内分子メカニズムの解明を目指した研究を始めました。まず、今回のリソース・技術開発支援を利用し、脳室下帯におけるプロテオミクス解析を行いました。生後早期のマウス脳室下帯を大量に切離して作成した抽出液を用いて、免疫沈降法および LC-MS/MS によるショットガン解析を行い、Girdin と相互作用する分子群を同定しました。この方法で、200 種類以上の候補分子

の同定に成功しました。さらに、これらの中から、低分子量 G 蛋白質 RhoA の制御因子である Gmip (Gem-interacting protein) に着目し、ニューロン移動への関与について検討しました。蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) システムおよび RNA 干渉法を用いた解析により、Gmip には細胞内での局所的な RhoA 活性の抑制により、新生ニューロンの移動速度を遅くする作用があること、さらに、Gmip による移動速度の調節は、嗅球における最終的なニューロンの定着位置を決定し、成熟後の樹状突起の投射パターンにも影響を与えることが示唆されました。本研究では、これまで解明されていなかった、新生ニューロンを適切な速度で正確な位置まで移動させるためのメカニズムの一端を明らかにすることができました。

プロテオミクス解析はこのような新規細胞内メカニズムの探索において、非常に有用なツールではありますが、技術・施設ともにどこでも行うことができるわけではありません。今回、包括脳ネットワークのリソース・技術開発支援のおかげでこのような研究成果を生み出すことができましたことを、この場をお借りして御礼申し上げます。

Speed control for neuronal migration in the postnatal brain by Gmip-mediated local inactivation of RhoA. Ota H, Hikita T, Sawada M, Nishioka T, Matsumoto M, Komura M, Ohno A, Kamiya Y, Miyamoto T, Asai N, Enomoto A, Takahashi M, Kaibuchi K, Sobue K, Sawamoto K. *Nat Commun.* 30;5:4532(2014)

☑ 貝淵拠点

星野幹雄、田谷真一郎

国立精神神経医療研究センター神経研究所

分子モチーフを持たない精神疾患関連蛋白質 AUTS2 の機能の解明

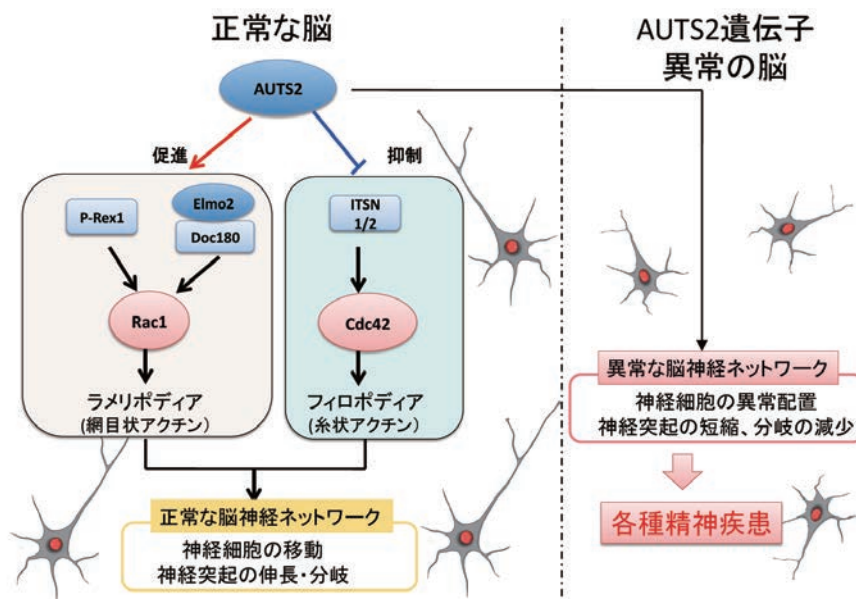
AUTS2 遺伝子 (ヒト Autism Susceptibility Candidate 2) は、自閉症スペクトラム障害、知的障害、ADHD、統合失調症、薬物依存など、様々な精神疾患患者のゲノムに異常が見つけれられてきたため、特定の精神疾患というよりは、精神疾患全般に広く関連すると考えられています。そのため、特に近年、多くの研究者が注目するホットな遺伝子となっていますが、この遺伝子のコードする AUTS2 蛋白質の分子機能が不明であり、それ故にこの遺伝子の異常によって引き起こされる精神疾患の病理についても全くわかっていませんでした。

分子機能が知られていない一つの原因には、この蛋白質にその機能を予測させるような「蛋白質モチーフ」が無いということがありました。そのような手がかりの少ない蛋白質の場合には、その「結合分子」の探索から機能を推定する、というのが有力な手段の一つです。そこで、私たちは包括脳プロテオミクス支援班のお力を借りて、ラット脳抽出液から、「AUTS2 蛋白質に結合する候補分子」を多数同定して頂きました。そして、そこで得られた結合候補分子についてさらに詳細に解析することによって、AUTS2 が P-Rex1, Elmo/

Dock180 複合体、Intersectin (ITSN) 1, ITSN 2 といったグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) と結合することにより、低分子量 G 蛋白質である Rac1 および Cdc42 の活性を、それぞれ正負に制御しているのを見いだしました (図)。AUTS2 はこの働きによって神経細胞内のアクチン細胞骨格系を再構成し、神経細胞移動や神経突起伸長に関与することもわかりました。

一般的に、精神疾患の背景には、多かれ少なかれ脳神経系の発達異常があるであろうと考えられています。我々は、このような AUTS2 の機能が障害されることで脳神経ネットワーク構築が阻害され、その結果として各種精神疾患が惹起されるのではないかと考えています (図)。

AUTS2 蛋白質は分子モチーフなどからその機能を推測することが難しかったので、包括脳プロテオミクス支援班のご助力が無ければ、今回の研究成果を出すことは不可能でした。この場を借りて、支援班の厚いご支援に深く感謝させていただきます。



(掲載論文)

Hori K, Nagai T, Shan W, Sakamoto A, Taya S, Hashimoto R, Hayashi T, Ae M, Yamazaki M, Nakao K, Nishioka T, Sakimura K, Yamada K, Kaibuchi K, Hoshino M: Cytoskeletal regulation of AUTS2 in neuronal migration and neuriteogenesis. *Cell Reports*, 9, 2166-2179, 2014

崎村拠点 宮川拠点 貝淵拠点 渡辺拠点 尾藤拠点

木下専

名古屋大学大学院理学研究科

「21 世紀の支援」

包括脳の前身である統合脳の時代から班会議、共同研究、支援などを通じて神経科学コミュニティーの皆様には様々なサポートをいただいております。包括脳支援制度の多重利用者として寄稿を、とのご依頼により、簡単にご紹介致します。

21 世紀の神経科学は分野融合型・技術集約型のサイエンスとなり、すべき実験と自己完結的にできる実験との乖離が加速しています。マウスの分子脳科学分野においても、遺伝子改変と系統樹立に始まり、機能的・形態的・生化学的解析に必須な基盤技術が多様化・複雑化・高度化し続けています。主要誌が要求する実験技術水準の上昇率 r と所属グループの実験技術の成長率 g の関係が $r > g$ に陥っていないと言い切れる研究者は多くはないでしょう。両者のギャップを埋めてきたのは研究グループ間の共同研究、学内外の共同利用施設、企業へのアウトソーシングなどですが、研究予算の成長が見込めない状況の下、多様な個別研究の推進に必要な実験技術の補完や高度化を組織的・系統的・効率的にサポートする包括脳支援制度は時代の要請といえます。

平成 21 年の着任当時、マウス SPF 施設も、新任助教 1 名の他はスタッフも大学院生も「ないものはない」状況で、前任地の京大医学研究科で開始したプロジェクトの持続可能性が自他ともに危惧されました。しかし共同研究や班会議などを通じてお世話になっていた先生方に支援制度への応募を勧められ、活用の機会に恵まれました。並行する複数のプロジェクトに対してこれまでに受けた支援項目は、独創性の高い脳モデル

動物作製 [新潟大学 崎村拠点]、高品質抗体作成・脳機能分子発現解析 [北海道大学 渡辺拠点]、系統的脳機能行動解析 [生理学研究所 宮川拠点]、神経細胞プロテオミクス [名古屋大学 貝淵拠点]、脳機能プロービング技術の開発 [東京大学 尾藤拠点]、と多数に及びます。「支援のスタンプラリー」(by 大隅典子先生) と称されたりもしますが、拠点はいずれも世界トップレベルの研究室ですので、スタンプ (実験リソースとデータ) の収集にとどまらず、論文に書ききれない実験のコツやデータの扱い方、研究に取り組む姿勢、論文執筆や研究室運営のスタイルの多様性などを実践的に学べる得難い機会ととらえております。23 年度は「包括脳ワークショップ」、24 年度は「生命科学系 3 分野支援活動(がん、ゲノム、脳) 合同シンポジウム—生命科学・医学の発展を支える研究基盤の未来」にて被支援状況と成果を発表する機会も与えられました。そこで、種々の制約の中、親身にご支援下さる拠点代表の先生方やスタッフの皆様のご尽力と負担を強調するとともに、文科省担当者も臨席された 24 年度には、予算的・人的基盤が脆弱な包括脳支援制度を、(拠点担当者のボランティア精神に過度に依存しない) 持続可能な形に拡充していただけるよう訴えました。ようやく 25 年度には支援を受けた共同研究も形になり始め、待望の SPF 施設も新設されましたが、具体的な研究紹介は次の機会にさせていただきます。

最後に、この場をお借りして支援拠点の共同研究グループの皆様のご協力と、木村實先生、高田昌彦先生、三品昌美先生を始め関係各位のご尽力に厚く御礼申し上げます。

1. Ageta-Ishihara N, Yamakado H, Morita T, Hattori S, Takao K, Miyakawa T, Takahashi R, Kinoshita M. Chronic overload of SEPT4, a parkin substrate that aggregates in Parkinson's disease, causes behavioral alterations but not neurodegeneration in mice. *Molecular Brain* 6:35, 2013.
2. Ageta-Ishihara N, Miyata T, Ohshima C, Watanabe M, Sato Y, Hamamura Y, Higashiyama T, Mazitschek R, Bito H, Kinoshita M. Septins promote dendrite and axon development by negatively regulating microtubule stability via HDAC6-mediated deacetylation. *Nature Communications* 4:2532, 2013.
3. Watanabe S, Ageta-Ishihara N, Nagatsu S, Takao K, Komine O, Endo F, Miyakawa T, Misawa H, Takahashi R, Kinoshita M*, Yamanaka K*. (*shared correspondence) SIRT1 overexpression ameliorates a mouse model of SOD1-linked amyotrophic lateral sclerosis via HSF1/HSP70 chaperone system. *Molecular Brain* 7:62, 2014.
4. Ageta-Ishihara N, Yamazaki M, Konno K, Nakayama H, Abe M, Hashimoto K, Nishioka T, Kaibuchi K, Miyakawa T, Hashimoto K, Watanabe M, Sakimura K, Kinoshita M. CDC42EP4/septin-based perisynaptic glial scaffold that regulates glutamate clearance. (in revision)

崎村拠点 渡辺拠点

上阪直史

東京大学大学院医学系研究科

2つのセマフォリンが発達期シナプス刈り込みを制御する。

上阪直史, 内ヶ島基政, 三國貴康, 中澤敬信, 中尾晴美, 平井宏和, 饗場篤, 渡辺雅彦, 狩野方伸

包括脳の支援を受けて

包括脳ネットワークによる技術支援を受けさせていただいており、非常に幸運なことに、渡辺雅彦先生の脳機能分子発現解析と崎村建司先生の独創性の高い脳モデルマウスに採択いただきました。

私は生後発達期におこるシナプスの選択的強化・除去(シナプス刈り込み)のメカニズムを解明するために、電気生理学の手法、培養法、レンチウイルスによる遺伝子発現操作法を用い研究を進めてきました。これらの解析により、培養系においてシナプス刈り込みに関わる分子をいくつか同定することに成功しました。しかしながら、それらの分子が生体内でどのような発現パターンをしているのか、生体内での機能は培養標本と同じであるか、という問題は所属する研究室では解決できませんでした。そのような時期に、包括脳で分子の発現解析の支援や遺伝子ノックアウトマウスの作製支援をしていることを知り、すぐに応募しました。約1ヶ月後に採択の連絡を受け取ったときは非常にうれしかったのを覚えています。その後、渡辺研

究室では同定した分子の発達期における発現パターンをFISH(蛍光 in situ ハイブリダイゼーション)により明らかにしていただきました。非常に質の高いデータを出していただき、発表した論文の主要な図の一つになりました。さらに、崎村研究室では同定した分子の細胞種特異的ノックアウトマウスの作製が始まり、私もその作製に参加させていただきました。初めての技術ばかりでしたが、丁寧なご指導を受けながらターゲットベクター作製やサザンブロットティングなどの技術も学ばせていただきました。

このように、自分が持っている技術だけでは進められないような研究をプロフェッショナルな方に支援していただける機会があることは非常に心強いです。また、支援を行っている研究室の方々と支援を通して知り合えることもこの支援の重要な副産物の一つであると思います。日本を含む世界の科学技術の発展のために、今後もこのような支援が続くことを願っております。

Uesaka N, Uchigashima M, Mikuni T, Nakazawa T, Nakao H, Hirai H, Aiba A, Watanabe M, Kano M. Retrograde semaphorin signaling regulates synapse elimination in the developing mouse brain. *Science*. 344. p.1020-p.1023.(2014):

渡辺拠点

山中智行

同志社大学脳科学研究科

転写因子 NF-Y の機能欠損マウスは新規のタンパク質蓄積病態を示す

山中智行, 戸崎麻子, 黒澤大, 松本弦, 小池正人, 内山安男, Sankar N. Maity, 下郡智美, 服部信孝, 貫名信行

神経細胞がどのように維持され機能しているのか、その障害がどのような変性を引き起こすのか、これら理解することは、神経科学や神経変性疾患の理解にとっても重要と思われます。私はもともと生化学、分子細胞生物学を中心に研究していましたが、これらを神経変性機構の解明に応用できないかと考え、理化学研究所脳科学総合研究センターに入所しました。ここで神経変性疾患の1つハンチントン病の解析を始め、そのモデルマウスの脳神経細胞で、活性が低下する転写

因子としてNF-Y等を新たに同定してきました。

次にNF-Yが実際に神経細胞の維持や変性を制御するのかを調べるために、そのノックアウトマウスを作製したところ、脳神経細胞が脱落すること、その過程でユビキチンやp62が蓄積することを発見しました。これらタンパク質の蓄積は多くの神経変性疾患で観察される現象であり、NF-Yが神経細胞の維持・変性に強く関わることを初めて明らかにすることができました。ただここで問題になったのはこれらがどこに蓄積して

いるかということです。そのような中、包括脳ネットワークの研究支援（脳機能分子発現解析）に採択され、電子顕微鏡解析及び免疫電顕を行っていただきました。その結果、興味深いことに、NF-Y ノックアウト神経細胞では小胞体が異常に増加していること、ここにユビキチンや p62 が蓄積していることがわかりました（下

図）。よって、今回の NF-Y ノックアウトの研究から、小胞体が異常タンパク質の蓄積する「場」となるという新しい病態を提示することができました。今後は、変性メカニズムについて解析を進め、小胞体の機能・構造変化を示す神経変性疾患の病態解明につなげたいと考えております。

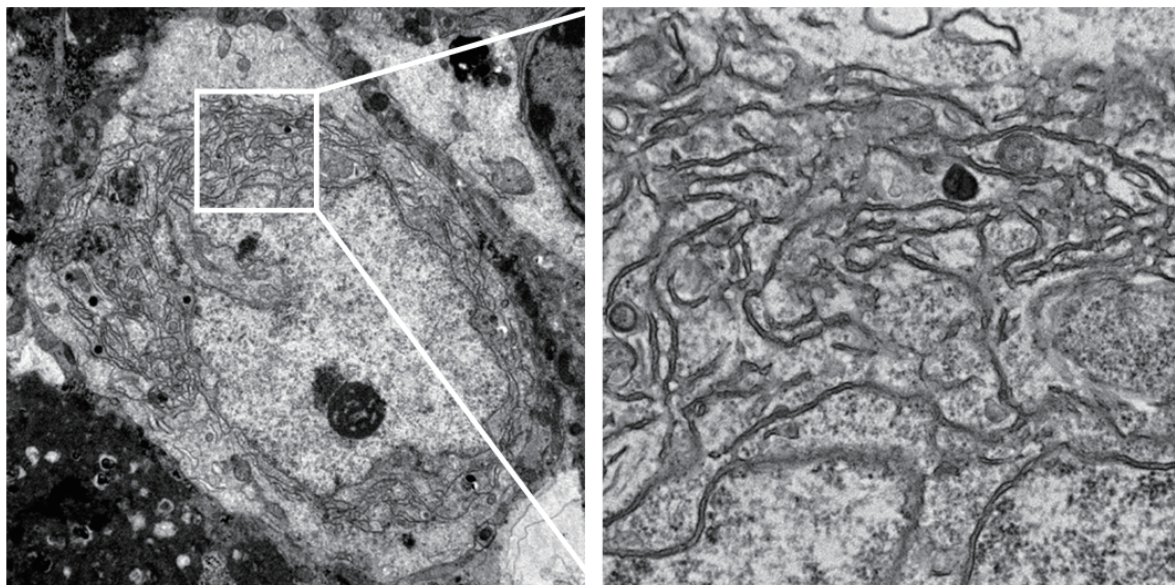


図 NF-Y ノックアウトマウスの海馬神経細胞の電顕写真。小胞体が異常に増加し核周囲に集積しているのが観察される（順天堂大学小池正人先生撮影）

NF-Y inactivation causes atypical neurodegeneration characterized by ubiquitin and p62 accumulation and endoplasmic reticulum disorganization. Yamanaka T, Tosaki A, Kurosawa M, Matsumoto G, Koike M, Uchiyama Y, Maity SN, Shimogori T, Hattori N, Nukina N. *Nat Commun.* 2014 Feb 25;5:3354. doi: 10.1038/ncomms4354.

井上拠点

小早川和

九州大学大学院医学研究院 整形外科学分野

アストロサイト初代培養におけるミクログリア除去法の開発
小早川和

リソース・技術支援を受けて

私は2011年度から包括脳ネットワークによるリソース・技術支援（グリア機能解析）を受け、アストロサイト初代培養中のミクログリア除去法に関する研究と、脊髄損傷病態におけるミクログリアの役割に関する研究をさせて頂きました。

我々の研究室（九州大学医学研究院先端医療医学講座 岡田誠司准教授）では脊髄損傷の病態を解明する為にマウス脊髄損傷モデルを用いて、主にアストロサイト・ミクログリアの役割に関して解析を行っています。当時、アストロサイトの転写因子 Stat3 が発現を

調節する分子を ChIP-Seq 法で網羅的に同定するために、アストロサイト初代培養を行っていました。しかし従来の方法ではアストロサイト初代培養中に混在するミクログリアが Stat3 を発現して解析結果に影響を与えることが判明しました。そこで、アストロサイト初代培養からミクログリアを選択的に除去する方法の開発を行っていたのですが、培養ミクログリアに関する技術・知識・マテリアルが十分でないために研究が頓挫しておりました。そのような折に、リソース・技術支援によって九州大学薬学研究院の井上和秀教授（兼同大学副学長）、齊藤秀俊准教授よりマウスミクログリ

ア細胞株を供与して頂き、実際の培養方法をご教授頂きました。更には培養に必要な物品をも支援して頂いたおかげで、道が開けて無事ミクログリアを除去することができるようになり、本研究の成果も2012年5月に *Journal of Neuroinflammation* (Kumamaru et al.) に掲載されました。

この様にミクログリア除去に躍起になっていた私ですが、リソース支援で細胞株を頂いたのがきっかけで

ミクログリア自体にも興味を持つようになりました。そうしてミクログリアの研究を続けているうちに、脊髄損傷急性期の高血糖がミクログリアの過度な活性化を引き起こして機能予後を増悪させる事を発見し、この研究成果は2014年10月に *Science Translational Medicine* に掲載されました。これら2つの研究を通してご支援頂いた包括脳ネットワークの皆様、九州大学薬学院の井上和秀教授、齊藤秀俊准教授に心より御礼申し上げます。誠に有難うございました。

1. Kumamaru H, Saiwai H, Kobayakawa K, Kubota K, van Rooijen N, Inoue K, Iwamoto Y, Okada S. Liposomal clodronate selectively eliminates microglia from primary astrocyte cultures. *J Neuroinflammation*. 2012 May 31;9:116.
2. Kobayakawa K, Kumamaru H, Saiwai H, Kubota K, Ohkawa Y, Kishimoto J, Yokota K, Ideta R, Shiba K, Tozaki-Saitoh H, Inoue K, Iwamoto Y, Okada S. Acute hyperglycemia impairs functional improvement after spinal cord injury in mice and humans. *Sci Transl Med*. 2014 Oct 1;6(256):256ra137.

<input checked="" type="checkbox"/> 井上拠点												
宝田剛志												
金沢大学医薬保健研究域薬学系												
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; transform: rotate(45deg);"></div> <div> <p>ミクログリア時計システムの入出力機構に関する解析 宝田剛志、中里亮太、中村早希、程肇、榛葉繁紀、檜井栄一、米田幸雄</p> </div> </div>												

まずはじめに、包括脳ネットワーク支援の機会を与えてくださり、井上先生をはじめ、関係各位の方々に厚く御礼申し上げます。国内脳研究の大きな柱である貴ネットワークに参加できたことは、私にとって非常に誇らしいものでした。今回、印象記を執筆させていただき機会を得ましたので、駄文ではございますが、私自身の研究紹介も含めて、参加させていただいた感想を書かせて頂きたいと思っております。

私の研究内容は、「ミクログリア時計システムの入出力機構に関する解析」です。体内時計システムは、睡眠覚醒のリズムなど、生体の基本動作原理の根幹に必須な生体システムの一つですが、実はこのシステムが神経細胞ネットワークだけではなく、体中のあらゆる組織・細胞にも備わっていることが明らかとなっています。しかしながら、それぞれの時計システムが生体内でどのような役割を担うのかについては未だ明らかとはなっておりません。体内時計の基本モデルは、「入力」、「発振」、および「出力」機構から構成されます。例えば、光の入力経路である網膜視床下部路が入力系にあたり、この光刺激が視交叉上核に存在する発振系を同調させ、そして出力として睡眠・覚醒、ホルモン分泌等に概日リズムを付与するとされております。

時計遺伝子とは、このモデルの発振系を構成する必須因子であり、各種時計遺伝子 (Bmal1, Clock, Period, Cry など) の転写と翻訳を介する負のフィードバックループ機構の存在が明らかとなっています。私は以前に、脳内ミクログリア細胞に各種時計遺伝子が発現していることを見出しておりましたが、それが何をしているのか、どのような役割を担うのかなど、全く手付かずの状態でありました。本支援では、ミクログリア培養法やその解析手法、あるいは個体レベルでの解析方法について等、幅広い内容について支援をいただき、一定の研究成果を得ることができました。つまり、ミクログリア細胞に発現する ATP 受容体である P2X7 受容体の活性化により、ミクログリア細胞内の時計遺伝子の発現が同調し、約 24 時間周期のリズムを刻み、その出力として炎症性サイトカインの放出を制御する可能性を見出しました。つまり、ミクログリア細胞内での時計システムは、ATP 受容体を入力系とした脳内免疫調節を担う可能性があるのではないかと考えております。脳内の免疫機能担当細胞であるミクログリアは、脳梗塞や神経障害性疼痛等のニューロンの損傷や変性に起因する疾患との関連性が深いことが知られております。各種病態・障害時の脳機能制御メカニズムと、ミクログリアの体内時計出力システムとを包括的に解析

することにより、病態の時間軸からミクログリア細胞の機能的変遷を明らかにすることができるものと期待しております。この度支援いただいたことで、ミク

ログリア研究手法の基盤を確立することができました。現在の研究内容をより発展させ、脳研究・グリア研究の発展に貢献できればと強く感じております。

<input checked="" type="checkbox"/> 井上拠点														
吉川雄朗														
東北大学大学院医学系研究科										グリア細胞とヒスタミンとの関連について 吉川雄朗				

九州大学大学院の井上和秀先生が拠点代表である「グリア機能解析」から支援を頂戴して、ミクログリア研究を行って参りましたので、その報告をさせていただければと存じます。

当研究室（谷内一彦教授）は30年ほど前から中枢神経系におけるヒスタミンの役割について研究しております。ヒスタミンはアレルギーや胃酸分泌との関連が有名で、皆さんもご存じだと思います。一方、脳内での作用はあまり知られておりませんが、花粉症に用いられる抗ヒスタミン薬の中には、脳内ヒスタミン作用を遮断し、眠気などの中枢抑制作用を引き起こす薬も多いことから、脳内でヒスタミンが機能していることをうかがい知ることはできるのではないのでしょうか。

さてミクログリアにおけるヒスタミンの役割は、ミクログリア研究の重鎮である Helmut Kettenmann 先生もヒスタミンがミクログリアのカルシウム制御に関わるという報告をなさっていました。しかし食欲能やサイトカイン分泌などのミクログリア機能に関してはまだ十分に研究がなされておらず、個人的には非常に興味を持っておりました。我々はミクログリアに関して全くの素人でありましたが、井上拠点の「興味があるが、実験をした経験も無く、そのため予算措置も当てがえない」研究者でも応募できるという寛大さに期待して申請させていただいたところ、採択していただき、なんとか研究をスタートさせることができました。最先端の研究を推進するのはもちろん重要ですが、底辺を広

げていくような予算配分は駆け出しの研究者にとって本当に有り難いです。

基本的な実験手技については、井上先生のラボに伺い、助教の齊藤秀俊先生に全て教えていただきました。おかげさまでミクログリアの単離から、食欲能や遊走能の評価、カルシウムアッセイといった基本的な事項から、スライスカルチャーを用いた実験系など多くのことを学ぶことができました。予算だけでなく、基本手技に至るまで手厚くサポートしてもらえるのもこの技術支援の良いところではないかと思っています。

私が以前扱ってきた細胞はあまり動きのないものが多かったのですが、ミクログリアは遊走したり、アメーバ状になったりと、顕微鏡で覗いてみても非常に面白いです。試薬を添加したりするとすぐに形態的变化が見られることが多く、これまでに実験した中で一番楽しい細胞でした。包括脳からの支援のおかげで、ミクログリア機能におけるヒスタミンの役割について基礎的なデータを集めることもできましたし、今後も更にミクログリア研究を発展させていきたいと思っています。本当は論文が採択されていればデータを紹介したかったのですが、リバイス中につき割愛させていただきます。

最後になりますが、このような機会を与えてくださった井上先生、技術的なサポートをくださった齊藤先生、包括脳ネットワークの関係者の方々にこの場を借りて心よりお礼を申し上げます。

1. Iida T, Yoshikawa T, Matsuzawa T, Naganuma F, Nakamura T, Miura Y, Mohsen AS, Harada R, Iwata R, Yanai K.: Histamine H3 receptor in primary mouse microglia inhibits chemotaxis, phagocytosis, and cytokine secretion. *Glia* 2015 (in press)
2. Naganuma F, Yoshikawa T, Nakamura T, Iida T, Harada R, Mohsen A, Yamato M, Yanai K. : Predominant role of plasma membrane monoamine transporters in monoamine transport in 1321N1, a human astrocytoma-derived cell line. *J Neurochem* 129: 591-601, 2014
3. Yoshikawa T, Naganuma F, Iida T, Nakamura T, Harada R, Mohsen A, Kasajima A, Sasano H, Yanai K.: Molecular mechanism of histamine clearance by primary human astrocytes, *Glia* 61: 905-916, 2013

☑ 虫明拠点

小山純正

福島大学共生システム理工学類

Interaction of brainstem neurons at the state transition investigated through Si neural probe

Yoshimasa Koyama, Kazumi Takahashi, Kunihiro Nishimura, Naoki Haruyama

虫明拠点から、多点電極の支援を受け、脳幹のセロトニンニューロンの活動記録を試みました。ノルアドレナリンニューロンやセロトニンニューロンといったモノアミンニューロンは、睡眠・覚醒の調節に重要な役割を果たしており、覚醒時には持続的な発火を続けますが、徐波睡眠時には活動が著しく減少し、レム睡眠時には完全に停止します。この傾向は麻酔下でも見られます。ウレタン麻酔によって、動物は、脳波に振幅の大きな徐波の現れる状態（深睡眠：Deep Sleep）と、低振幅でやや速波化した脳波を示す状態（浅睡眠：Light Sleep）を繰り返します。モノアミンニューロンは、高振幅徐波のときは活動が低下し、低振幅脳波のときに活動が上昇します。また、周辺の他のニューロンに比べ、幅の広い活動電位を発生します。このような性質を踏まえ、ウレタン麻酔下のラットを用い、多点電極によって、背側縫線核のセロトニンニューロンの活動記録を試みました。

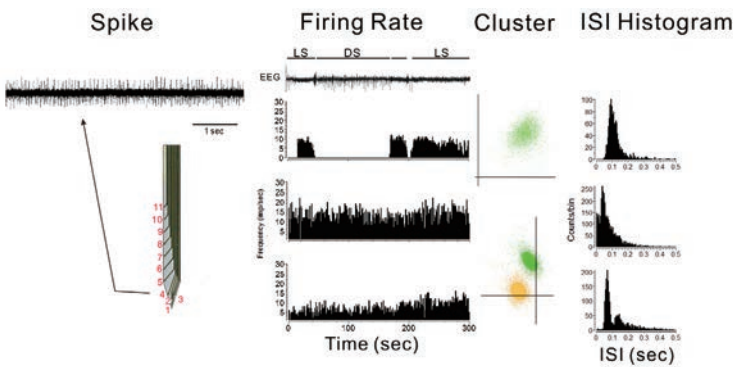


図1：多点電極の1点から複数のニューロンが記録できた例

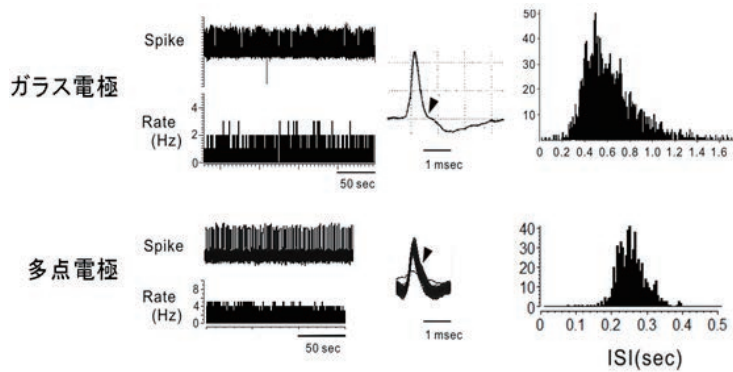


図2：ガラス電極と多点電極で記録したニューロンの比較

図1は、多点電極の1点から1個の陽性スパイクと2個の陰性スパイクが記録された例を示します。陽性スパイクは、他の2個と異なり、脳波 (EEG) が低振幅 (Light Sleep: LS) のときには、規則正しい持続的な発火を示しますが、大きな徐波が現れるとき (Deep sleep: DS) には発火が停止します。このような発火様式は、セロトニンニューロンが示す発火様式に酷似しています。

図2は、多点電極で記録したニューロンとガラス電極で記録したセロトニンニューロンのスパイク波形を比較したものです。ガラス電極で記録したセロトニンニューロンは、スパイクの下行相に肩があり (図2 ▼)、陽性成分の持続時間は約 1 ms と、非セロトニンニューロンより長くなります。陰性成分も振幅が小さく持続時間が長い、という特徴を示します。多点電極で記録したニューロンにも、このような特性が再現されています。発火様式からも、このニューロンはセロトニンニューロンと考えられます。

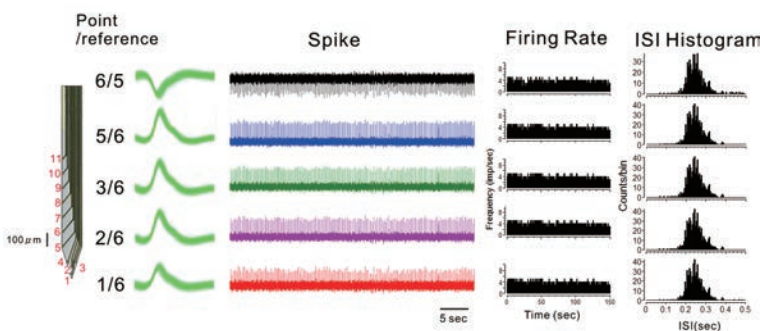


図3：複数の記録点から同じニューロンの活動が記録された例

図3は、複数の記録点から同じニューロンが記録された例を示します。スパイク発火のタイミング、スパイク間隔 (ISI) ヒストグラムから、これらのチャンネルで記録された活動は、同一のニューロンのものと判断できます。スパイクの振幅から推測するとニューロンは、記録点5、3、2を結ぶ三角形の重心付近 (やや5に近い点) にあり、少し離れた記録点1でも、その電場電位を記録していると考えられます。

この研究にあたっては①光感受性チャンネルを発現した *in vivo* 海馬②光刺激用のファイバー③多点計測・解析装置と、多岐にわたる専門知識を必要としました。そのような状況にあって、当初何も持っていなかったわれわれを本制度は強く後ろ盾してくれました。この研究は当初アイデアのみの裸一貫で発足したところがあり、臨床の教室から研究を立ち上げて実際の成果に結びつける基礎医学研究のノウハウについて、不足の部分が多かったとつくづく思います。しかしながら本研究支援制度によって生体内光刺激装置と多点記録電極等のハード面の能力を得たのみならず、支援を得た先生方と当初の思惑を超えて深く知り合うことができました。これによって機器のより有効な使用方法や解析方法についても議論をすることができ、さらに人の輪も増えていき、結果的に当初は思ってもみなかった独創的な結果を導き出せたと考えています。

基礎研究の世界ではそれぞれの分野の人が素晴らしいカッティングエッジを持っていますが、その人同士で交流するからこそ生まれる相乗効果・化学変化が従来にはない発想の実験、解析方法や解釈を作りだし、より素晴らしい成果に繋がるのだと思います。研究とは本来そうしたもののなのでしょうが、当初のわれわれのような駆け出しの研究者は、交流のきっかけを掴めずにもがいていることが多いのかもしれない。近寄りがたさを自分が勝手に感じているだけのよう、しかしながら確かに存在するコラボレーションの壁に対し、一歩踏み出して他の専門家と会話することの重要性を本制度は教えてくれました。研究によって得られた直接的な成果以上に大事なものと考えています。

本制度を通じて、もしくは他の場でわれわれと出会い、この研究を後押しして下さった方々は 30 名を超えます。方々に心からの御礼を述べて支援成果の報告を結びたいと思います。

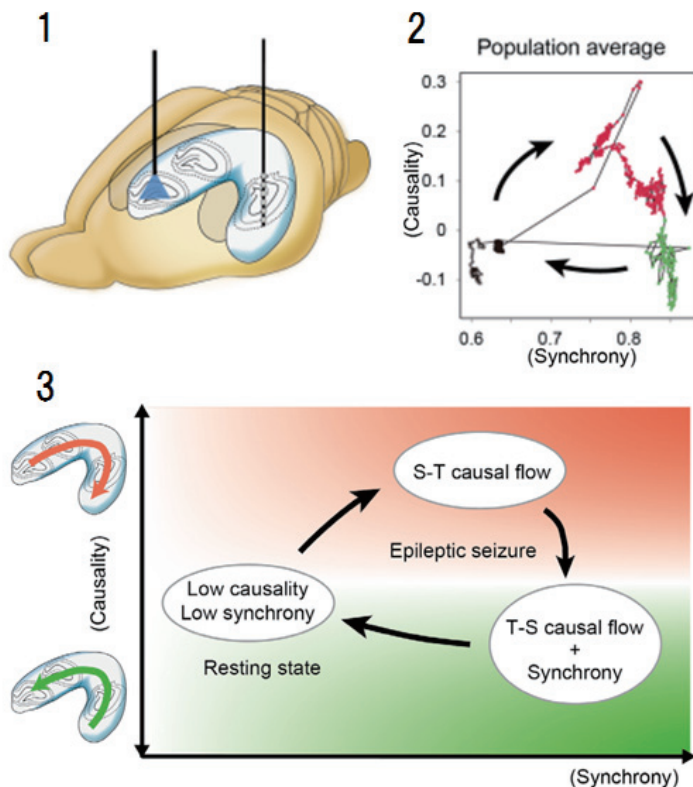


Figure 2
海馬中隔側に光刺激を行い、側頭側で海馬長軸方向に沿って多点電極を用いて脳波を記録する (1)。電極間の同期性 (Synchrony) 及び因果性 (causality) を経時的にプロットすると 3 つの状態に区分された (2)。光刺激によって誘発されるけいれん発作は、①発作間欠期、②誘発—自律活動期、③発作の終了と間欠期への回帰の 3 状態の経時的な遷移と考えられた (3)。

Osawa S, Iwasaki M, Hosaka R, Matsuzaka Y, Tomita H, Ishizuka T, Sugano E, Okumura E, Yawo H, Nakasato N, Tominaga T, Mushiake H Optogenetically induced seizure and the longitudinal hippocampal network dynamics. *PLoS one*. 8 e60928.(2013)

虫明拠点 岡戸拠点

戸田春男、川寄圭祐、長谷川功

新潟大学医学部

脳内局所電位の垂直・水平方向伝搬における周波数特性の差異

長谷川功、戸田春男、川寄圭祐、堀江正男、中原潔、Bepari A.K、澤畑博人、鈴木隆文、竹林浩秀

近年、大脳の高次機能を特定の周波数の同期的神経活動が担うことを示す知見が増えています。しかし、信号が脳回路を伝わる際に周波数特性がどのように変化するかは解明されていません。この問題に取り組むため、しなやかに脳の表面に貼りつく微小皮質脳波 ECoG 電極 (Toda et al Neuroimage 2011) と、光遺伝学のアプローチを組み合わせました。CaMKII プロモータを用いて皮質深層の興奮性ニューロンに選択的に ChR2 を発現させ、光刺激により発生した局所電位のさまざまな周波数の成分がどのように伝わるかを、垂直方向と水平方向に分けて調べました。その結果、皮質深層から浅層の垂直方向には比較的低い周波数の信号が伝わりやすく、この際に low-gamma 波が発生すること、一方、表面に沿った水平方向の伝搬ではこのような周波数特異的な変化は起こらないことが判りました。

これにより、カラム方向の局所神経回路によって周波数特異的な同期が生まれ、水平結合によって空間的に統合される、という脳の情報処理の図式が浮かび上がりました。

この実験は、岡戸拠点と虫明拠点のリソース・技術支援を受けて、AAV9 により大脳 1 次視覚野 V1 にチャンネルロドプシン ChR2 を発現させたラット実験系で、光刺激、特に周波数特異的光刺激に対する神経活動の時空間特性の変化を独自開発した網状 ECoG 電極の多点記録法により評価することで初めて可能となりました。この紙面を借りて両拠点の支援に対して深謝申し上げます。将来的には、霊長類への応用を目指したいと考えています。

岡戸拠点

和多和宏

北海道大学理学研究院

発声行動依存的遺伝子発現動態変化と発声学習臨界期制御

小嶋一平、早瀬晋、和多和宏

2010 年度より岡戸拠点よりリソース技術支援をいただきました。当初の支援希望は、遺伝子改変実験がほとんど導入されてこなかった非動物モデルである鳴禽類ソングバードに、ウイルス発現系による遺伝子改変実験を施行できるようにしたいという内容でした。以前より、自前でレンチウイルス系の導入を試みてきましたが十分な遺伝子発現を誘導するには至らず、ソングバードでの脳内遺伝子発現にどのようなウイルス・プロモータを使えばよいのかと、悩んでいた時期でした。このような状況で、どうにかして様々なウイルスタイプ・プロモーターの組み合わせで試してみたいと思っていた時に、タイミングよく支援をいただきました。第 3 世代のレンチウイルス、アデノ随伴ウイルスではセロタイプ 8 型・9 型、またプロモーターでは CMV, CAG と岡戸先生から分与していただけるウイルスを片っ端から脳内にインジェクションをすることを

繰り返しました。その中から、アデノ随伴ウイルス 9 型で CAG プロモーターの組み合わせでこれまでにない程に強力で脳内遺伝子発現が誘導ができることを見つけました。さらに、アデノ随伴ウイルスの作成方法においても、研究室の学生を岡戸先生の研究室に派遣させていただき、直接手ほどきを受けさせていただく機会を得ました。この際に教えていただいた方法が、今、私の研究室のメンバーに広がり、またそれが他の共同研究者の研究室へと伝播し始めています。これまで、実際の「モノ」としてのリソースの支援のみならず、時々様々な有用な情報やアドバイスをいただけたことは、本当に大きな有形無形の支援をしていただいたと思っています。現在、これまでに得た知見をもとに当初の目的である、ソングバードを用いた発声学習とその学習臨界期制御の分子基盤を脳内遺伝子改変によって明らかにしていくべく研究を進めております。

☑ 岡戸拠点

石垣 診祐

名古屋大学大学院医学系研究科神経内科

Quality loss of FUS and SFPQ causes FTL-like behavioral abnormalities by altering the ratio of Tau isoforms.

Shinsuke Ishigaki, Yusuke Fujioka, Tsuyoshi Udagawa, Daiyu Honda, Satoshi Yokoi, Masahisa Katsuno, Haruo Okado, and Gen Sobue

私たちは、神経変性疾患とりわけ筋萎縮性側索硬化症 (ALS) とその類縁疾患である前頭側頭葉変性症 (FTLD) についての病態解明の研究に携わっています。5年近く前になりますが、FTLD のモデルマウスの作成を通じて高次機能障害についての病態機序を解析する計画を立てました。当初予定では ALS/FTLD 関連遺伝子である TDP-43 や FUS といった機能喪失モデルを作成するために KO マウスの樹立を目指しましたが、樹立までの期間短縮のために virus を用いた stereotaxic injection による部位特異的な抑制モデルの構築も同時に開始しました。当初は恒久的な効果を狙って lentivirus で開始しましたが、導入できる範囲が限定されること、titer を上げていくと viscosity のために物理的に injection が難しくなることなどから、AAV を用いた injection への変更を模索しておりました。経験・知識不足のために、この時点ですでに 1 年以上を費やしてしまいました。そんな折に包括脳ネットワークの活動を通じ、東京都医学総合研究所の岡戸晴生先生から AAV の作成と精製について共同研究の形でご支援をいただけるこ

とになり、無事に ALS/FTLD のモデルとして TDP-43、FUS KD マウスの樹立に成功することができました。これらのマウスは高次機能障害のフェノタイプ、長期観察での神経細胞脱落など神経変性疾患のモデルとして妥当かつ興味深いフェノタイプを呈しており、また精製いただいた AAV の質が高いことから、導入範囲も大変広範でフェノタイプも安定しています。また 1.5 年経過した時点においても、AAV による GFP の発現が十分に確認できることから、神経変性疾患のように長期にわたって in vivo の観察が必要とされる場面でもご支援をいただいた AAV が十分に機能していることがわかりました。特定領域への導入が容易であることから、モデル樹立後の各分子の機能解析にもとても有用であり、レスキュー実験や治療介入実験などのためにこれまでに 20 以上の AAV についてご支援をいただきました。この場をお借りして岡戸先生と包括脳ネットワークの皆様のご厚意に深謝いたします。まだ発展途上の研究でありますので、今後ご支援とご指導を是非ともお願い申し上げます。

☑ 尾藤拠点

足澤 悦子

生理学研究所視覚情報処理部門

リソース・技術支援活動に参加して

私は生理学研究所・視覚情報処理部門（吉村由美子研究室）において、パッチクランプ技術を急性脳スライスに適用し、大脳皮質神経回路の形成メカニズムについて研究しています。

昨年 12 月に行われた“包括脳ネットワーク 冬のシンポジウム”に参加した際に、同世代のいわゆる“若手研究者”より、どうすれば技術支援してもらえるのか、具体的にはどのような支援をしてもらえるのか、とい

う質問を受けました。今回“技術支援側の立場から”ということでニュースレターへの執筆の機会をいただきましたので、実際に私自身がリソース・技術支援活動に関わった研究課題を例に、具体的にどのような支援が可能か、また行ったか、ということをご紹介します。

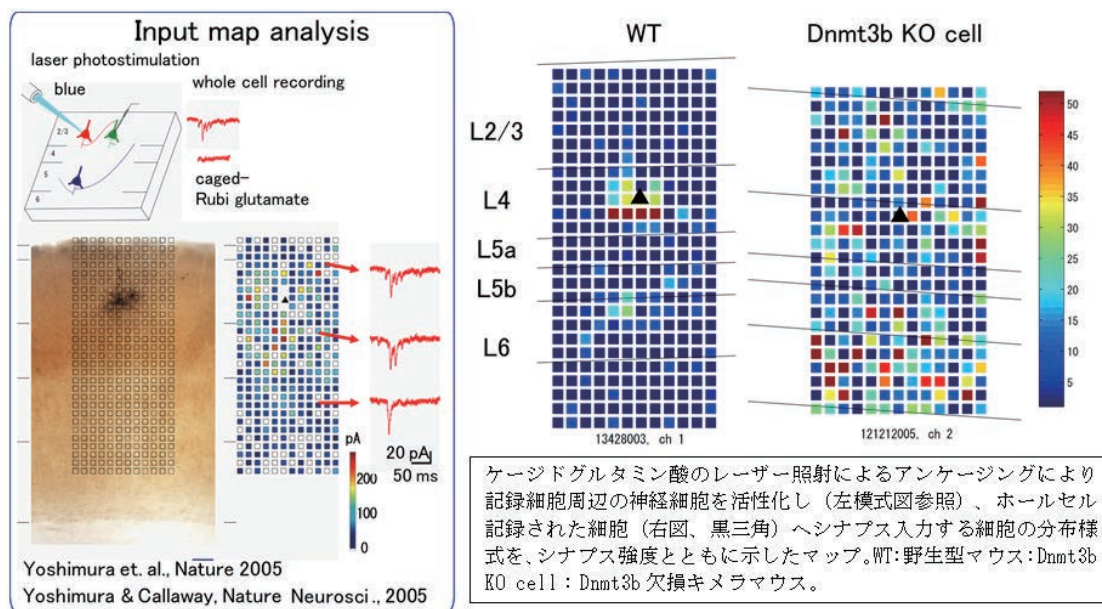
吉村研究室では、主に脳スライス標本を対象に、光刺激法とパッチクランプ法を併用した神経回路解析に

関する技術支援を行っています。具体的には、光感受性陽イオンチャネル（ChR2 等）を特定の神経細胞に発現させたマウスから急性スライスを作製し、それらの神経細胞をレーザー照射によって興奮させる光刺激とホールセル記録法を組み合わせ、シナプス結合特性、神経細胞間結合関係を解析します。また、スライス標本上の個々の神経細胞を、ケージドグルタミン酸のアンケーシングにより網羅的に刺激し、ホールセル記録している細胞へシナプス入力する神経細胞の分布様式やシナプス応答特性を検証します。

今回、私たちは大阪大学八木健教授の研究を支援しました。支援内容は、胎生期に高い発現を示す DNA メチル化酵素 Dnmt3b を欠損した神経細胞が形成する大脳皮質神経回路の解析です。吉村研究室において私が神経回路に関する実験・解析を行うことで技術支援という形を取りました。Dnmt3b は致死性分子のため、Dnmt3b を欠損したホモのマウスから iPS 細胞を樹立し、野生型の胚盤胞へ iPS 細胞を注入することで、Dnmt3b を欠損した細胞を含むキメラマウスが作製されました。私は、生後 2 週 -3 週齢のキメラマウスの大脳皮質から急性スライス標本を作製し、大脳皮質体性

感覚野の Dnmt3b 欠損細胞からホールセル記録をし、ケージドグルタミン酸のレーザー照射によるアンケーシングにより記録細胞周辺の神経細胞を活性化することにより、Dnmt3b 欠損細胞が受けるシナプス入力について解析しました。その結果、Dnmt3b 欠損細胞の個々のシナプス応答は正常である一方、野生型の神経細胞に比べて大脳皮質のより広い領域からシナプス入力を受けており、シナプス形成の層特異性が減少していることを見出しました。これらの結果から、胎生期の Dnmt3b によるエピジェネティックな遺伝子発現制御が生後の大脳皮質の神経回路形成に重要な役割を果たすことが示唆されました。

この研究課題の支援は私自身の研究を発展させる機会にもなり、技術支援の側においても大変メリットのある取り組みになりました。今回の技術支援では、結果を得るまでに動物の準備なども含めて半年以上かかりました。これは支援の一例ですが、研究課題や目標設定によって結果を得られるまでの期間はいろいろではないかと思います。今後もこのような共同研究として技術支援を行い、日本の脳科学の進歩に貢献できればと考えています。



包括脳ネットワーク研究集会委員会

「テーマ設定シンポジウムや研究会支援プログラム」 で支援を行った研究会

※敬称略 / 掲載所属は採択時の所属

2010 年度

包括脳ネットワーク 研究集会委員会では、新しい発想による研究や、研究者間の情報交換を推進するために実施する研究集会をサポートしてきました。

研究者が主体的に研究集会を提案し包括脳ネットワークが支援を行うことにより、より規模を膨らませた研究会の実施が可能になり、国内外の研究者の交流が生まれ、共同研究へと結びつく事例も多く報告されています。

支援を受けた研究者から寄せていただいた声をご紹介します。

- 飯高哲也 名古屋大学大学院医学系研究科
第3回社会感情神経科学研究会
- 貝淵弘三 名古屋大学
神経科学・構造生物学合同研究会
- 橋本亮太 大阪大学大学院大阪大学・金沢大学・
浜松医科大学連合小児発達学研究所
第一回脳表現型の分子メカニズム研究会
- 山中章弘 生理学研究所
神経活動の光操作（行動制御への応用）
- 白尾智明 群馬大学大学院医学系研究科
放射線神経生物学研究会
- 筒井健一郎 東北大学大学院生命科学研究所
Advancement of research on the premotor and prefrontal cortex
- 大森隆司 玉川大学
脳と心のメカニズム 第11回冬のワークショップ

2011 年度

- 尾藤晴彦 東京大学大学院医学系研究科
生理研究会「神経活動の光操作（行動制御への応用）」
- 小林和人 福島県立医科大学、群馬大学
柳川右千夫
トランスジェニックラットを応用した脳科学研究の最先端
- 椎名伸之 自然科学研究機構
岡崎統合バイオサイエンスセンター
第2回 神経科学と構造生物学の融合
- 北澤茂 順天堂大学
脳と心のメカニズム 第12回冬のワークショップ
- 中井敏晴 国立長寿医療研究センター研究所
ワークショップ 脳機能計測と在宅運動計測
- 永井真貴子 北里大学医学部神経内科
神経疾患のモデル動物研究会
- 久恒辰博 東京大学大学院新領域創成科学研究科
Ultra High Field MRI
- 田中真樹 北海道大学
第9回北海道大学脳科学研究教育センターシンポジウム
「高次脳機能のメカニズム」
- 山口陽子 理化学研究所脳科学総合研究センター
The 11th Japan-Korea-China Joint Workshop On Neurobiology
and Neuroinformatics(NBNI 2011)

2012 年度

- 橋本亮太 大阪大学大学院連合小児発達学研究所
第三回脳表現型の分子メカニズム研究会
- 船橋新太郎 京都大学こころの未来研究センター
3rd International Symposium on Prefrontal Cortex - Searching
for Mechanism of Mind
- 饗場篤 東京大学大学院医学系研究科
第3回神経科学と構造生物学の融合研究会
- 田川義晃 京都大学大学院理学研究科
Circuit construction in the mammalian cerebral cortex: Genetic
and imaging approaches
- 花川隆 国立精神・神経医療研究センター
Motor Control 研究会
- 山口正洋 東京大学大学院医学系研究科
嗅覚情報処理の神経基盤
一匂い分子から嗅覚神経回路、行動・情動まで一
- 北澤茂 大阪大学生命機能研究科
脳と心のメカニズム 第13回冬のワークショップ

2013 年度

- 田中謙二 慶應義塾大学
国際シンポジウム Optogenetics 2013
- 林康紀 理化学研究所 BSI
日米科学技術協力事業「脳研究」分野
「シナプス可塑性研究の最近の潮流と未来」
- 窪田芳之 生理学研究所
第 6 回国際局所神経回路会議
The 6th International Neural Microcircuit Conference
- Functional Mechanism of Cortical Microcircuit -
- 神谷温之 北海道大学大学院医学研究科
シナプス・神経ネットワークの機能ダイナミクス
- 今村一之 前橋工科大学
The 2013 International Conference on Active Media
Technology Brain and Health Informatics
(知的メディア技術・脳情報学及び健康情報学会 2013)
- 橋本亮太 大学院連合小児発達学研究所
子どものこころの分子統御機構研究センター
第四回脳表現型の分子メカニズム研究会
- 西村幸男 生理学研究所
Frontiers in Neural Control of Actions
- 岩里琢治 国立遺伝学研究所
哺乳類脳の機能的神経回路の構築メカニズム
- 鮫島和行 玉川大学脳科学研究所
計算神経科学オータムスクール ASCONE2013
- 北澤茂 大阪大学大学院生命機能研究科
脳と心のメカニズム 第 14 回冬のワークショップ

2014 年度

- 文室知之 京都大学学際融合教育研究推進センター
神経オシレーション：共振とディスリズミア
(Conference on Neural Oscillation)
- 宇賀貴紀 順天堂大学
第 14 回生理学若手サマースクール「前頭葉機能」
- 鮫島和行 玉川大学脳科学研究所
計算神経科学オータムスクール ASCONE2014
- 河崎洋志 金沢大学
哺乳類脳の機能的神経回路の構築メカニズム
- 橋本亮太 大学院連合小児発達学研究所
子どものこころの分子統御機構研究センター
第五回脳表現型の分子メカニズム研究会
- 藤山文乃 同志社大学大学院 脳科学研究所
大脳基底核の直接路・間接路モデルから 25 年：その先の発展
を目指して
- 梅田達也 国立精神・神経医療研究センター
Fetz 博士来日記念シンポジウム：運動制御システムの研究の
最前線
- 西丸広史 筑波大学
Motor Control 研究会
- 小西史朗 徳島文理大学・香川薬学部
第 18 回活性アミンに関するワークショップ
- 神谷温之 北海道大学大学院医学研究科
分子と回路をつなぐ基盤的脳研究の新潮流
- 磯村宜和 玉川大学脳科学研究所
玉川大学脳科学トレーニングコース 2014
- 松井広 東北大学
光操作研究会 in 東北大学 2014

V O I C E



神経疾患のモデル動物研究会

永井真貴子

2012 年 1 月 14 日と 15 日の 2 日間に渡って、「神経疾患のモデル動物研究会」と題してセミナーを行いました。大阪大学神経内科，国立精神神経医療センター，京都大学霊長類研究所，北里大学神経内科から動物モデルを用いた研究発表があり，有意義な情報交換となりました。ご支援ありがとうございました。

嗅覚情報処理の神経基盤－匂い分子から嗅覚神経回路、行動・情動まで－

山口正洋

嗅覚研究は近年急速に進展していますが，多くの嗅覚研究者が集まって自由な議論を行う機会はこれまでほとんどありませんでした。今回，嗅覚研究について集中的に議論する機会をいただき，現状を把握して今後の研究の方向性や問題意識を明確にすることができました。特に，手厚いご支援のおかげで遠方からも多くの若い研究者や学生が参加できました。今後のますますの発展に期待を持た次第です。心より御礼申し上げます。

脳表現型の分子メカニズム研究会

橋本亮太



脳表現型の分子メカニズム研究会におきましては、5年間の支援をいただきました。脳科学分野を中心に様々な研究分野の研究者（神経科学、分子生物学、ゲノム科学、精神医学、脳画像学、認知科学、神経生理学、心理学等）が集まり、交流することにより新たな研究分野を開拓・推進することを目的といたしました。この中で多数の共同研究が生まれ、その結果、COCORO(Cognitive Genetics Collaborative Research Organization: 認知ゲノム共同研究機構)という形で結実し、基礎研究者と臨床研究者が一体となった組織ができ、これを中心にALL Japanの精神医学研究体制が構築されました。本研究会へのご支援がなければ成し遂げられなかった成果であり、感謝申し上げます。

ワークショップ 脳機能計測と在宅運動計測

中井敏晴

当研究室では平成24年2月に「ワークショップ 脳機能計測と在宅運動計測」を開催いたしました。神経科学に基づく知見と在宅運動支援などのフィールドワークというやや遠いものを連携させるフレームワークを構築し、認知機能低下が背景となって日常生活の中で生じる問題を解決するための研究者のネットワークを形成することが狙いでした。財政的な面だけでなく、実験的な研究集会をオーソライズしていただけたことが支援の意義として大きかったと思います。また、採択から開催までが3ヶ月という短期間であったにも関わらず、スムーズに準備を進めることができ、機動的なサポートをいただきました。ご支援による招聘研究者との共同研究が発展し、平成27年度にはその成果も含めて、認知訓練の評価をテーマとした国際ワークショップを開催する計画が進んでいるところです。包括型脳科学研究推進支援ネットワークからのご支援に改めて感謝申し上げます。



脳と心のメカニズム第15回夏のワークショップ 「分子とシステム—分子とシステム神経科学の融合を目指して」

北澤茂

平成26年度は脳と心のメカニズム第15回夏のワークショップ「分子とシステム—分子とシステム神経科学の融合を目指して」にご支援いただきましてありがとうございました。「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開催されています。第15回夏のワークショップでは「分子とシステム」をテーマに分子生物学とシステム神経科学の融合の最先端を展望しました。特に「分子とシステム」の「分子」を1) システムが作動するために必要な分子の働きを調べる、2) システムを解析するためのツールとして「分子」を使う、3) その両方と捉え、それぞれ安田涼平先生、Martyn Goulding先生、伊佐正先生にご講演いただきました。会場には実験と理論研究に及ぶ幅広い分野から、ベテランから学生までさまざまな年齢層の参加者が集まって、熱心な議論が続きました。すばらしい講師の方々にお越しいただいて、設備の整った会場でワークショップを開催できたのは、ひとえに包括脳からのご支援のおかげです。心より感謝申し上げます。

Circuit construction in the mammalian cerebral cortex: Genetic and imaging approaches

田川義晃



包括脳のご支援により、シンポジウム「Circuit construction in the mammalian cerebral cortex: Genetic and imaging approaches」を2012年12月15-16日に国立遺伝学研究所にて開催することができました。4名の海外若手著名研究者に来ていただき、国内からも若手研究者8名が講演し、中小規模研究集会の利点を生かして参加者43名で熱く議論しました。特に大学院生・ポスドクの参加者が講演・ポスターで英語で積極的に質疑に参加する姿は、海外研究者の印象に強く残ったそうです。距離感が近く密な議論ができました。ご支援に深く感謝致します。

日米科学技術協力事業「脳研究」分野
「シナプス可塑性研究の最近の潮流と未来」

林康紀



「シナプス可塑性研究の最近の潮流と未来」研究会を開催するにあたり、包括脳ネットワークからのご支援をいただきありがとうございました。日米両国の研究者が集うことができ、有意義な議論ができました。今後、シナプス可塑性研究がどこへ向かっていくかというのは難しい問題ですが、現状を俯瞰するには非常に良い会となったと自負しております。また、若手研究者に発表や交流の機会を与えられたことも有意義であったと思います。今後もよろしくお願いいたします。

大脳基底核の直接路・間接路モデルから 25 年：
その先の発展を目指して

藤山文乃

9月に生理研において国際集会「大脳基底核の直接路・間接路モデルから25年：その先の発展を目指して」を開催させていただいた。大脳基底核の直接路・間接路モデル提唱から四半世紀という節目にあたり、神経生理学、神経解剖学、数理モデルの研究者による相互討論の場となった。国内外の50名以上の参加者を集め、Neuro2014のシンポジウムのサテライトシンポジウムとして、学会では時間的に難しい深い議論や周辺領域に渡った広い議論をかわす事ができた。ご支援に感謝申し上げます。



The 2013 International Conference on Active
Media Technology Brain and Health Informatics

今村一之



包括脳ネットワーク研究会委員会からの助成をいただき、2013年の10月末に「The 2013 International Conference on Active Media Technology Brain and Health Informatics (知的メディア技術・脳情報学及び健康情報学会2013)」を群馬県前橋市で開催しました。海外からのアクセスの不便さがあって、日本を紹介し、地元群馬の特徴や前橋で催す事の難しさの中での開催となりました。ボランティア直営運営になった中で研究会委員会からの援助により無事会議を成功裏に終えることができました。

Fetz 博士来日記念シンポジウム：
運動制御システムの研究の最前線

梅田達也

研究会は、多様な分野の若手研究者から最近の研究成果について発表があり、45名が参加する研究会となった。Fetz博士からは、博士の長年の研究成果をまとめた発表をはじめて行っていただき、Fetz博士の歩みがわかるような講義であった。包括脳ネットワークからご支援をいただいたことで、11名ものシンポジストを擁する事ができ、感謝いたします。



哺乳類脳の機能的神経回路の構築メカニズム

岩里琢治



2013年12月19日から20日にかけて、国立遺伝学研究所(三島市)にて、包括脳のご支援のもと研究会「哺乳類脳の機能的神経回路の構築メカニズム」を開催いたしました。海外からの2名のPIの方を含む11名の招待講演者による講演、一般参加者による3題の講演、16題のポスター発表がありました。また、夜は1カ所に泊まり込みで遅くまで熱い議論が交わされました。若手の議論への積極的な参加が見られたのが特に印象的でした。ご支援に深く感謝いたします。

哺乳類脳の機能的神経回路の構築メカニズム

河崎洋志



包括脳ネットワークのご支援を頂き、2014年12月1日、2日に国立遺伝学研究所において、「哺乳類脳の機能的神経回路の構築メカニズム」というシンポジウムを開催させて頂きました。若手研究者が気軽に深く議論する機会を作ることを心がけていますが、実際に参加して下さった大学院生や研究員の方々より「お互いを深く知ることができた」、「キャリアなどの話がきけてとても良かった」という声を頂きました。このようなシンポジウムが開催できたのも包括脳ネットワークのご支援のおかげと深く御礼申し上げます。

光操作研究会 in 東北大学 2014

松井広

光操作研究会は生理研研究会の一環として始まり、第6回目が、昨年、東北大学で開催された。オプトジェネティクスの創始の経緯に具現されたように、生物物理と神経科学の融合のような、異分野交流を通して初めて、ブレイクスルーが実現する。包括脳のみが、大学の枠を越えて、次代を担う若手を一堂に集めるための資金を提供している。我が国の国際的競争力向上のために、今後も、若手への技術と知識の継承は不可欠である。



包括脳ネットワーク育成支援委員会

「国内研究室相互の訪問研究プログラム」

で支援を行ったプログラム

包括脳ネットワーク育成支援委員会では、若手研究者を対象に3つの支援を行っています。その一つ「国内研究室相互の訪問研究プログラム」はこれまでに35名の若手研究者が活用してくれました。

自分の研究室だけでは実施できない新たな研究手法を訪問先で学ぶことができるなど、研究の進展をもたらし、さらには、共同研究の足がかりとなり、成果にも結びついたプログラムも数多くありました。

35名の研究者が提案した研究課題を採択年順にまとめました。また、実際に支援を受けての感想や活用方法など寄せていただいた若手研修者の「声」をお届けします。

※敬称略 / 掲載所属は採択時の所属

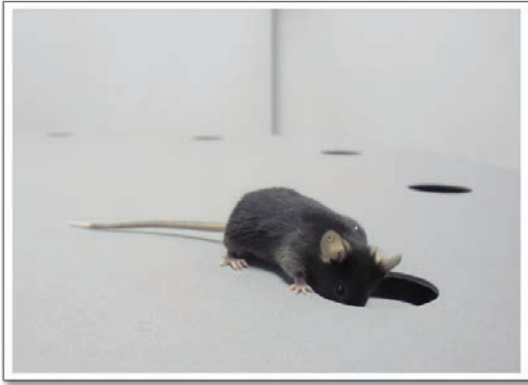
この支援によって、下丘の局所回路を調べるのに適したウイルストレースャーについて複数種類検討することができた。その内の2種類を用いて、1本論文を発表し (Ito and Oliver, 2014. J Comp Neurol)、1本論文投稿中である (minor revision につき、現在改稿中)。

この共同研究は私が2年半にわたり東大と九大の研究室を往復する形で行われたのですが、その最初の2ヶ月間を包括脳ネットワークに支援していただきました。支援期間の間に良い共同研究になるとの確信をもつことができたため、その後も尾藤先生・大木先生のご支援の下に共同研究を持続することが出来、論文を発表することが出来ました (Kawashima et al., Nature Methods, 2013)。大変感謝しております。

形態学を専門としていた私が、電気生理学・イメージング技術の基礎を学ぶことができました。その成果は未だ論文となっていないものの、分野横断的に研究を遂行する駆動力となっております。また、訪問中に新たな共同研究を立ち上げ、論文として発表しております (Mizunuma et al., 2013)。現在も様々な共同研究を展開しており、強固な関係を築く機会を与えて下さった本支援は、長期的視点からも非常に有用であると思っております。

2010年度

- 伊藤哲史 福井大学医学部人体解剖学・神経科学
単一下丘ニューロンを組換えウイルスを用いて可視化する
- 佐々貴之 北海道大学大学院薬学研究院
神経機能の発現、維持における極長鎖脂肪酸の役割
- 名取貴光 山梨学院大学健康栄養学部管理栄養学科
硫酸化多糖による神経可塑性抑制機構の解明
- 稲葉清規 筑波大学人間総合科学研究科
動機付けに関与する神経機構の神経生理学的研究
- 奥田耕助 東京大学大学院医学系研究科
Cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5) ノックアウトマウスの網羅的行動テストバッテリースクリーニングによるてんかん・発達障害原因遺伝子の生体内分子機能解析
- 深谷昌弘 北里大学医学部解剖学教室
遺伝子欠損マウスの作製技術の習得
- 金子卓司 東北大学大学院情報科学研究科
部位特異的遺伝子組換え法を用いた神経内分泌局所神経回路の可視化
- 川島尚之 東京大学大学院医学系研究科
大脳皮質における前初期遺伝子発現のリアルタイムイメージング法の開発
- 田中智子 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所
電気生理学的手法による経頭蓋直流電気刺激の作用機序の解明
- 日置寛之 京都大学大学院医学研究科
『神経細胞膜電位高速イメージング法』の技術開発



網羅的行動解析実験を行うことができた。該当実験を行うことができる施設が近隣に無く、滞在費用を支援していただけで2か月におよぶ行動解析実験を完成することができ、薬剤の生体への効果を論文として報告することができた。

行動関連遺伝子の探索において、実験システムの樹立、大規模な遺伝的解析など、所属機関では設備上の問題で困難だった作業を、国内研究室訪問支援制度により、専門家とともに1年間継続して行うことができた。その結果、候補遺伝子の絞り込みにつながる成果が得られた。

所属大学が地方にあるため、他研究室との共同研究は実現しないことが多かったが、此の度包括脳ネットワークより支援を受け、派遣先研究所との複数回にわたる実験が可能となった。その結果、研究室内だけでは不可能であった様々な取り組みが可能となり、研究の大幅な飛躍につながった。支援が終了した現在も共同研究を続けており、研究発展の糸口を与えてくれた本ネットワークには大変感謝している。

2011 年度

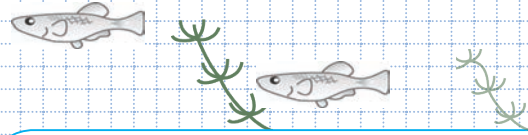
- 横橋悠 東北大学大学院 情報科学研究科
新規転写因子によるカテコールアミンニューロン機能制御機構の解明
- 小賀智文 大阪大学大学院 生命機能研究科
マーモセットにおける大脳皮質錐体細胞の生後発達
- 長谷川拓 京都大学大学院生命科学研究科
可逆的神経伝達遮断による視床下核の機能解明
- 奥山 輝大 東京大学理学系研究科
メダカを用いた視覚依存の配偶者選択行動の神経・分子基盤の解析
- 鳥羽菜 大阪市立大学医学部細胞機能制御学教室
滑脳症モデルマウスを用いたカルバイン阻害薬による滑脳症治療法の開発
- 中尾章人 京都大学大学院工学研究科
電位依存性 Ca²⁺ チャンネル形質膜発現制御タンパク質 Caprin の脳高次機能における役割の解明
- 名取貴光 山梨学院大学健康栄養学部
ミクログリアによる抑制性シナプス伝達の調節とその作用機序の解明
- 栃谷史郎 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
神経前駆細胞における GABAA 受容体刺激による細胞内 Ca²⁺ 変動機構の解析
- 跡部 祐太 京都大学大学院薬学研究科
トランスポゾンを利用した時計遺伝子変異マウスの作成
- 仁平友子 北里大学神経内科
ウイルスベクターを用いた神経変性疾患の遺伝子治療計画

2012 年度

- 関善弘 九州大学大学院 医学研究院
ペリニューロナルネットによる神経伝達の可塑的制御メカニズムの解明
- 犬束歩 名古屋大学 環境医学研究所
AAV ベクターを用いた特定神経機能制御による睡眠覚醒調節機構の解明
- 中島明日香 順天堂大学脳神経内科
サルによるボルタメトリーを用いた DBS 下でのドーパミン測定
- 西田 洋司 九州大学大学院 システム生命科学府
カオス理論を用いた新しい神経活動解析法の開発
- 伊藤文人 東北大学大学院医学系研究科
他者の顔に対する価値表象に関わる神経基盤の解明

2013 年度

- 利嶋奈緒子 九州大学 システム生命科学府
ショウジョウバエにおける体内栄養状態に応じたアミノ酸摂食行動の制御機構
- 坪子理美 東京大学大学院 理学系研究科
メダカ近交系を用いた視覚刺激依存の驚愕反応特性に影響する遺伝子の探索
- 川口彰子 名古屋市立大学大学院精神・認知・行動医学分野
うつ病に対する修正電気けいれん療法の実験的効果の海馬体積等脳構造による治療効果予測に関する研究
- 千葉杏子 北海道大学大学院生命科学院 神経科学研究室
神経軸索輸送を制御する kinesin-1 power stroke 機構の解析
- 芦塚あおい 京都大学医学研究科附属脳機能総合研究センター
意味性認知症の症候学と脳機能ネットワーク：MRI 拡散強調画像を用いた意味記憶障害の臨床研究
- 小野大輔 北海道大学大学院医学研究科光バイオイメージング部門
概日時計の in vivo 制御による睡眠・覚醒リズムの評価
- 西田知史 京都大学 医学研究科 認知行動脳科学分野
視覚探索中の刺激選択に関連したニューロン活動に対する神経修飾物質の作用
- 暮地本宙己 旭川医科大学
神経細胞体における小胞体関連蛋白の分子局在化機構の解明



国内研究室相互の訪問研究プログラムは、研究費のない学生にとって、これから行いたいという研究課題についてもその可能性を探索できる非常に貴重なプログラムだと感じた。現在、訪問した機会にディスカッションした内容に基づき、実際に実験プログラムを作成し、研究プロジェクトとして継続している。

国内研究室訪問プログラムに採択して頂いた事により、透過電顕技法の一つである凍結超薄切片法の最先端技術を新たに習得する機会を得る事ができました。また研究室訪問により、技術習得のみならず、様々な方と新たな研究協力関係を発展させることもできました。本プログラムでの研究成果の一部は、既に日本顕微鏡学会第70回記念学術講演会シンポジウムで発表させて頂いており、着実に研究が進展しております。包括脳ネットワークのご支援に深く感謝申し上げます。

2014 年度

- 三輪秀樹 群馬大学大学院医学系研究科
極微細内視鏡による深部脳部位の細胞活動イメージング
- 生友 淳嗣 神戸大学大学院医学研究科
Rapgef6 ノックアウトマウスの行動解析

新たな実験系を立ち上げるにあたって、論文を読み、必要な機材を購入するだけでは、相当の困難な過程を伴っていたが、実際にワークしている機器を見て、トラブルシューティングを教えていただき、セットアップが容易になった。よく開催されている技術講習会などは短期間で集中的に学ぶが、実際に自分のラボで1人でセットアップし始めると、わからないことが多々発生し、(特に若手研究者は)再度訪問する機会になかなか恵まれないので、その時点で挫折することが多い。本支援プログラムでは、1年という期間に数回分訪問できる旅費・宿泊費をご支援していただいたので、その都度出てきた不明な点を再度訪問したときに解決できる機会を持つことができたので大変有意義であった。

包括脳ネットワーク 育成支援委員会

「海外研究室での技術研修や海外での技術習得コース」 で支援を行ったプログラム

※敬称略 / 掲載所属は採択時の所属

若手研究者が、海外の研究室に滞在し新たな研究手法を習得したり、共同研究の基礎固めを行ったり、することに対して、旅費、滞在費、参加費を支援しています。

旅費のサポートをうけることで、海外での技術習得コースへの参加を実現させた若手研究者もいます。

現在、私は、大脳皮質錐体細胞の樹状突起形成過程における軸索ガイダンス分子 Robo の役割について研究を行っている。Robo 受容体の一般的なリガンドとしては、Slit 分子がよく知られており、自分の研究にも Robo-Slit シグナル系が重要であると考えていた。しかし、昨年、包括脳の支援を受けて、Institute de la vision(フランス)の Dr.Alain Chedotal の研究室で Slits 遺伝子欠損マウスを用いた研究を行い、現在は、その結果を受けて、大脳皮質錐体細胞の樹状突起形成には、通常とは異なる Slit 以外のリガンドが関与している可能性を考えている。また、短期間ではあったが、初めて海外で研究を行う機会を得て、海外の研究者の研究に対する考え方や視点の違い、またそのベースになる文化を肌で感じることができ、今後、研究活動を行う上でも、とても有意義な時間であったと思う。

私は国内研究室訪問、海外研究室訪問の両方に採択していただきました。これらの助成により今までの環境では実施が困難であった実験を他の研究環境にて行うことができました。



2011 年度

- 中井信裕 京都大学大学院生命科学研究科
自閉症モデルマウスの脳機能解析
- 相田知海 東京医科歯科大学難治疾患研究所
興奮性 - 抑制性アンバランス仮説に基づく自閉症モデルマウスの作製

2012 年度

- 中井信裕 京都大学大学院生命科学研究科
自閉症モデルマウスにおける興奮・抑制性神経活動の解析
- 高橋宗良 九州大学大学院システム生命科学府
行動下の大規模な多細胞同時記録を可能にする多電極マイクロドライブ設計法の習得
- 小見悠介 理化学研究所脳科学総合センター
光ピンセット法を用いた一分子力学計測による酵母プリオン Sup35NM モノマーのコンフォメーション空間の解析

2013 年度

- 板倉由季 東京大学大学院新領域創成科学研究科
ショウジョウバエ幼虫のぜん動運動を制御する神経回路内において新規同定した介在神経細胞の機能解明
- 権田裕子 理化学研究所発生・再生科学総合研究センター
大脳皮質錐体細胞の樹状突起形態形成機構の解明
- 伊藤文人 京都大学こころの未来研究センター
Eye tracker と tDCS による埋没費用がもたらす選好の変化に関わる神経メカニズムの検討

2014 年度

- 鈴木実佳 大阪大学大学院生命機能研究科
能動的視覚情報処理における注視行動に影響を与える要因の探索
- Dwi Wahyu Indriani National Institut for Physiological Science
L-DOPA induced dyskinesia in 6-OHDA treated mice
- 内田周作 山口大学医学部附属病院
記憶形成の強度を制御する新たな分子経路の同定

包括脳ネットワーク 育成支援委員会

「新研究法・新分野・新研究領域開拓のための研究会支援」 で支援を行った研究会

※敬称略 / 掲載所属は採択時の所属

2010 年度

- 関和彦 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所
第四回 MotorControl 研究会
- 吉田正俊 生理学研究所
認知神経科学の先端 身体性の脳内メカニズム
- 鮫島和行 玉川大学脳科学研究所
計算神経科学オートムスクール ASCONE 2010
- 松田哲也 玉川大学脳科学研究所
第 10 回生理学若手サマースクール「社会的意志決定メカニズム」
- 星英司 玉川大学脳科学研究所
行動制御における脳領域間の機能連関

先駆的研究・萌芽的研究など、新しい発想による研究を推進するために、若手研究者が企画をし、実施する研究会をサポートしてきました。

若手を中心とした研究会を企画していただき、普段交流のなかった異分野の研究者とも多くの議論を交わし、新たなコミュニティ作りや研究の進展にも役立ててもらうことができました。

本研究会において、精神医学の多施設共同の臨床研究体制 (COCORO: CognitiveGenetics Collaborative Research Organization) が組織され、現在、全日本で 29 施設が参加している。この中には、臨床の教室だけではなく、基礎の教室も加わっており、トランスレーショナルな研究が推進できるようになった。本研究会から、毎年、数編の論文の成果が得られており、国際共同研究にまで発展している。

私たちの主催したオプトジェネティクス講習会の参加者への旅費支援をしていただいたことで、多くの若手研究者・学生に応募・参加していただくことができ、情報交換・交流の場として大変有意義な会にすることができました。

包括脳の支援により、若手の会は「伊香保 BS の会」として生まれ変わり、研究会として活動を続けています。これまでに多分野交流会 3 回、学内研究会 19 回を行っているほか、ML を用いた学内での情報共有 (「〇〇の実験方法を教えてください」「△△の抗体を貸してください」など) を行い、日常の研究推進に役立っています

2011 年度

- 土谷尚嗣 JST さきがけ専任 (ATR と理研で研究)
注意と意識の神経生理学
- 橋本亮太 大阪大学大学院大阪大学・金沢大学・浜松医科大学連合小児発達学研究所
第二回脳表現型の分子メカニズム研究会
- 酒井誠一郎 東北大学生命科学研究科
第 1 回 オプトジェネティクス講習会
- 鮫島和行 玉川大学脳科学研究所
計算神経科学オートムスクール ASCONE 2011
- 高鶴裕介 群馬大学大学院
第一回伊香保 BS の会
- 田中真樹 北海道大学
生理学研究会「グローバルネットワークによる脳情報処理」
- 宇賀貴紀 順天堂大学
第 11 回生理学若手サマースクール
「高次脳機能研究の先端技術」

生理学若手サマースクールでは、講師の交通費を含め、開催費用全てを包括脳にご支援いただいています。従いまして、包括脳の支援がなければ、会の開催自体ができなかったと思います。重ねて、トラベルグラントは包括脳の支援なしでは設けることはできませんでした。トラベルグラントなしでは参加できなかった若手研究者 (主に大学院生) が多くいますので、若手研究者育成は包括脳支援の成果と考えます。

2012 年度

- 小川正 京都大学大学院医学研究科
認知神経科学の先端「推論」の脳内メカニズム
- 本城達也 東北大学生命科学研究科
第2回 オプトジェネティクス講習会
- 門松健治 名古屋大学医学系研究科
軸索再生クラブ
- 山中章弘 名古屋大学環境医学研究所
光操作研究会 動作原理の理解と行動制御への応用
- 宇賀貴紀 順天堂大学
第12回生理学若手サマースクール「脳の時間」
- 鮫島和行 玉川大学脳科学研究所
計算神経科学オータムスクール ASCONE 2012
- 山岸覚 浜松医科大学
包括的神経グリア研究会 2013
- 内藤栄一 NICT 脳情報通信融合研究センター
ヒューマンパフォーマンス研究会
- 田中真樹 北海道大学
グローバルネットワークによる脳情報処理

研究会での討論の質を高めるため、講演者8名に加えて講演内容に専門的な知識を持つ指定討論者8名の研究者を招きましたが、目論見どおり活発な討論のある研究会となりました。講演者・指定討論者の合計16名の旅費は包括脳からの支援なくしては成立しませんでした、当研究会への開催助成に対し厚くお礼を申し上げます。

包括脳によって支援していただいたお陰で、ゲストとして生理学研究所池田一裕教授を招聘することができました。また、経済的事情により参加困難だった方々も交通費を支援して頂き参加することができました。研究会は活発な討論により大いに盛り上がり、とても密度の濃い2日間となりました。

2013 年度

- 篠本滋 京都大学理学研究科
Workshop on statistical analysis of neurophysiological and clinical data (神経生理学および医療データの統計解析)
- 野村真 京都府立医科大学大学院神経発生生物学
Molecular and Cellular Mechanisms of Brain Development and Evolution
- 細島頌子 東北大学生命科学研究科
第3回オプトジェネティクス講習会
- 美馬達哉 京都大学
Conference on Neural Oscillation
- 畠山淳 熊本大学発生医学研究所
熊本シンポジウム2013
- 宇賀貴紀 順天堂大学
第13回生理学若手サマースクール「光計測と操作による先端脳研究」



「リソース技術開発支援」「研究集会支援」
「育成支援」の支援公募を平成 27 年度も実
施します。公募時期・詳細はメールおよび
ホームページでお知らせします。

https://www.hokatsu-nou.nips.ac.jp/?page_id=1365

平成 27 年 3 月 25 日

包括脳ネットワーク NewsLetter No.8

代表者：[木村實](#)

事務局：[高田昌彦](#) [渡辺雅彦](#)

編集：[原田彰宏](#) [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