

Neuroscience News

神経科学ニュース

Message from the president



Advancing Neuroscience for Tomorrow

Michisuke Yuzaki, President, the Japan Neuroscience Society,
 Professor, Keio University School of Medicine

How many people imagined one year ago that we would see the world as we do today? The year 2020 was consumed by a widespread confusion and shock that our daily lives—arguing with colleagues in the research laboratory, enjoying delicious meals with friends, delivering in-person lectures, interacting with other researchers at academic meetings and conferences—were no longer taken for granted. Last year when I accepted the role of President of the Japan Neuroscience Society (JNS), I mentioned that “we are in the same boat.” We are all crew of the metaphorical ship called the JNS, whose mission is to advance neuroscience research in Japan. Coronavirus disease 2019 (COVID-19), which first broke out in the central part of China, has caused drastic changes to people’s lives across the world. The COVID-19

Contents 目次

- 1 Advancing Neuroscience for Tomorrow
- 3 The 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
- 5 Membership website has been renewed (Your conformation required)
- 6 Toshihiko Tokizane Memorial Award for Excellent Graduate Study in Neuroscience
- 7 We Welcome Submissions to Neuroscience News
- 8 新しい時代の神経科学に向けて
- 9 第44回日本神経科学大会のご案内
- 11 会員サイトリニューアルのお知らせ 【会員情報確認のお願い】
- 12 時実利彦記念神経科学優秀博士研究賞 2021年度募集要項
- 13 研究室紹介：鹿児島大学桜ヶ丘キャンパスより（奥野 浩行）
- 15 研究室紹介：実験室とフィールドを往来する研究室（高橋 晋）
- 17 留学記：おなじ空の下で（山口 隆司）
- 20 留学記：Janelia Research Campus/HHMIでの研究生生活（田中 進介）
- 23 留学記：韓国留学記 ～日本のお隣にて～（黒木 暁）
- 25 神経科学トピックス：新生ニューロンの低頻度活動が睡眠中の記憶固定化に必要（小柳 伊代）
- 28 神経科学トピックス：新規DREADDs アゴニストDCZ の開発と評価（宮川 尚久）
- 31 神経科学トピックス：幼少期の社会的孤立の前頭前皮質－視床室傍核回路への影響と社会性との関わり（山室 和彦）
- 33 神経科学ニュースへの原稿を募集しています
- 34 広告募集
- 35 編集後記

日本神経科学学会 The Japan Neuroscience Society

〒113-0033 東京都文京区本郷7丁目2-2 本郷ビル9F

Hongo Bldg. 9F, 7-2-2 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan

Tel: +81-3-3813-0272 Fax: +81-3-3813-0296 E-mail: office@jnss.org

pandemic has exposed the fragility of the society of which we are all a part.

COVID-19 has a tremendous impact on mental health. In April 2020, the Union of Brain Science Associations in Japan, of which the JNS is a member, released its "Urgent Recommendations Regarding the Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Related Mental Health Crises and Neuroscientific Measures to Deal with Them." The JNS will continue to take necessary actions in cooperation with other academic associations.

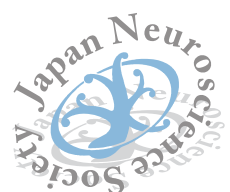
Since public research budgets are primarily funded by national taxes, public research grant systems may undergo a major revision in the post-coronavirus future. Clinical research programs and research projects leading to commercialization opportunities should be considered priorities for funding. At the same time, long-term funding strategies are needed for fundamental research programs because they provide the foundation for breakthrough innovation. The recent success of the Hayabusa-2 space probe mission was welcomed by nationwide enthusiasm. The success encourages us to take proactive actions and communicate the scientific value and challenges of neuroscience research to the general public and policy-makers. I kindly invite the JNS board and individual members to consider and do what they can to achieve this goal.

I find a silver lining in the COVID-19 cloud. We have realized the importance of social gathering and in-person interactions. We will increase the opportunities to have person-to-person exchanges with leading national and international neuroscientists and general lay people after the COVID-19 crisis is over. The COVID-19 pandemic also helped us recognize the usefulness and benefits of online conferences. A questionnaire survey was conducted after the 43rd JNS Annual Meeting held completely online from July 29 to August 1, 2020, under the Chair Dr. Kitazawa. The questionnaire showed that teleconferencing is a viable option for those who cannot come to the meeting because of travel issues or major life events. Taking note of the survey results, the JNS is going to provide in-person and virtual participation options for the next (44th) Annual Meeting, which is going to be held from July 28 to July 31, 2021, under the Chair Dr. Bito. This 44th Annual Meeting will be the first Japan-China-South Korea tripartite international conference. I am looking forward to your active participation.

As I indicated in my 2020 greetings, we will gradually

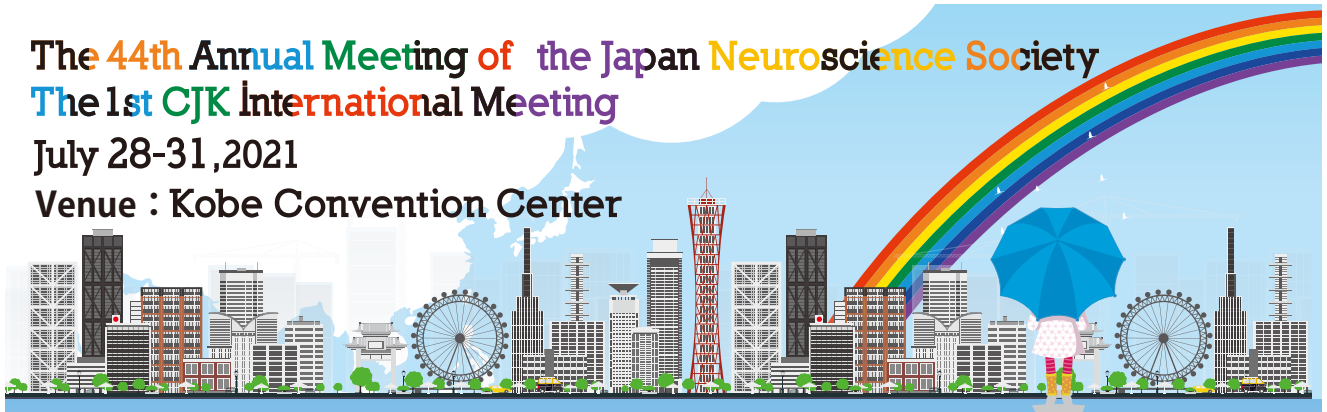
review and revise the activities and roles of the JNS to meet the challenges of tomorrow. The JNS helps individual members grow and maximize their potential to fulfil their challenges and dreams. As you may have noticed, the updated JNS website has a function by which members can easily make their inputs and suggestions. I cordially ask for your help and cooperation. It would be great if we could all contribute to human wellbeing and culture by advancing neuroscience in Japan.

January 2021



Neuroscience2021

The 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
The 1st CJK International Meeting
 July 28-31, 2021
 Venue : Kobe Convention Center



<https://neuroscience2021.jnss.org/en/>

Towards Global Neuroscience

President : Haruhiko Bito (Graduate School of Medicine, The University of Tokyo)

Date : July 28-31, 2021

Venue : Kobe Convention Center (6-9-1, Minatojima-nakamachi, Chuo-ku, Kobe, Japan)

URL : <https://neuroscience2021.jnss.org/en/>



! The Deadline for Abstract Submission is February 10, 2021 at 5:00 P.M. (JST)

■■■■■ Program Overview ■■■■■

■ Plenary Lectures

Mark Schnitzer

Stanford University

Rui Costa

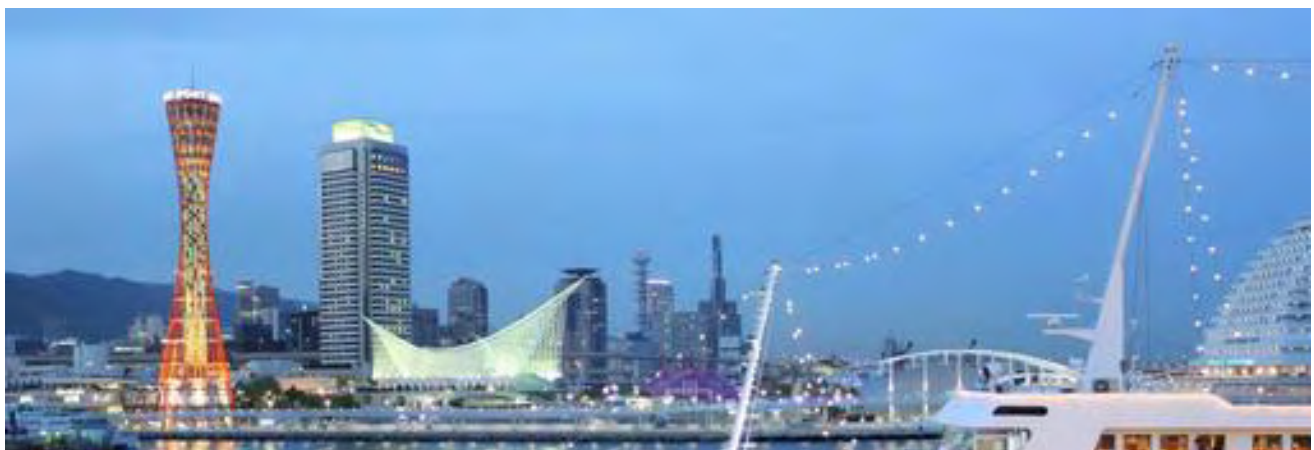
Columbia University

Eleanor Maguire

University College London

Feng Zhang

Massachusetts Institute of Technology



■ Brain Prize Lecture

Michel Goedert

MRC Laboratory of Molecular Biology

■ Inamori Foundation Endowed Chair Special Lecture

Karl Deisseroth

Stanford University

■ Special Lectures

Kaoru Inokuchi

Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama

Yukiko Goda

RIKEN Center for Brain Science

Takeshi Sakurai

Faculty of Medicine, University of Tsukuba

■ Educational Lectures (in Japanese)

Hiroaki Wake

Graduate School of Medicine, Nagoya University

Tomoyuki Furuyashiki

Graduate School of Medicine, Kobe University

Takayasu Mikuni

Brain Research Institute, Niigata University

Shinji Nishimoto

Center for Information and Neural Networks,
National Institute of Information and Communications
Technology

Aya Ito-Ishida

Keio University School of Medicine

Kazuhiro Nakamura

Nagoya University Graduate School of Medicine

Kenichi Ohki

Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

Yukie Nagai

International Research Center for Neurointelligence,
The University of Tokyo

Mariko Miyata

Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Kiyoto Kasai

Graduate School of Medicine, University of Tokyo

Important Dates

Call for Papers	Deadline is Feb. 10 at 5:00 P.M. (JST)
Early-bird Registration	Dec. 1, 2020 - Apr. 15, 2021
Late Advance Registration	Apr. 16, 2021 - Jun. 10, 2021
Neuroscience2020	July 28-31, 2021

Notice!

Neuroscience2021 Secretariat

A & E Planning, Co., Ltd
6th floor, Shin-Osaka Grand Bldg., 2-14-14, Miyahara,
Yodogawa-ku, Osaka, 532-0003, JAPAN
TEL: +81-6-6350-7163 FAX: +81-6-6350-7164
E-mail: jns2021@aeplan.co.jp

Info.

Membership website has been renewed (Your conformation required)

To the members of the Japan Neuroscience Society

We have recently renewed our membership website. Please login to the following new site and check your membership information migrated from the old site at your earliest convenience.

<https://membership.jnss.org/>

The login ID (membership number) and password are the same as those of the old site.

*Please see **Note!!** about password at the bottom this letter.

How to check your membership information

After logging in, click on "My Page" in the menu on the left side of the screen and then click on "Profile". Check your membership information and update them with the latest information in "Edit Profile" page if necessary. When you update your profile, please do not forget to click on "Save" button.

For instructions on how to use the new site, please refer to the notes in the "Notice List" that will appear on the page after you log in.

On the new membership site, you can do the following:

- Pay a membership fee / Check your payment status (for the past three years).
- Download an invoice and a receipt of payment
- Check the date of admission
- Request to change membership type
- Recommend someone for membership
- Update your profile and contact information
- Search members
- Answer questionnaires
- View Neuroscience News (from the first issue)
- Send your opinions and requests to the society's office

..... Note!!

for those who used symbols for passwords on the old site.

On the new site, only six symbols can be used for passwords:

"! @ # \$ * _" (see below).

! (exclamation mark)

@ (at-mark)

(sharp)

\$ (dollar)

* (asterisk)

and _ (underscore).

For this reason, all other symbols except for the above six have been converted into underscores (_). When entering your password, please change all symbols except "! @ # \$ * _" into underscores (_).

e.g.) Old password: sam#pl.2/!

↓

New password: sam#pl_2_!

("#" and "!" are as they are, but "." and "/" have been converted into underscores "_".)

If you have any questions, please contact us.

The secretariat of the Japanese Society for Neuroscience

E-mail: membership@jnss.org

Info.

Guidelines for applications in 2021

Toshihiko Tokizane Memorial Award for Excellent Graduate Study in Neuroscience

1. Purpose

This Award applauds excellent graduate studies in the field of neuroscience and thereby encourages young researchers and promotes further development of research in the field.

2. Research theme

The study proposed for the award should be the applicant's graduate study in the field of Neuroscience.

3. Award content

An award certificate and a supplementary prize of 100,000 yen (research fund) are provided to each awardee.

4. Application

The applicant shall submit an application form in accordance with the prescribed format, together with a copy of the applicant's student identification card or that of the applicant's Ph. D. certificate, to the Toshihiko Tokizane Memorial Brain Research Promotion Fund Secretariat.

The PhD supervisor who supervised (or is currently supervising) the applicant's doctoral study shall submit a recommendation letter in accordance with the prescribed format directly to the Toshihiko Tokizane Memorial Brain Research Promotion Fund Secretariat.

5. Target researchers

The award is intended for the researchers who satisfy the following two conditions.

- 1) Enrolled in a doctoral course or within two years after receiving the doctoral degree at the time of application deadline.
- 2) A study proposed for the award should be the one related to neuro/brain science and pursued during the applicant's doctor program.

6. Application deadline

Both the application and recommendation letter have to be sent to the Toshihiko Tokizane Memorial Brain Research Promotion Fund Secretariat by March 5th, 2021 (due NLT).

Application deadline: March 5th, 2021 (due NLT)

7. Selection

No more than five awardees will be selected among the applicants each year. The awardees will be first selected by the Selection Committee of the Toshihiko Tokizane Memorial Award for Excellent Graduate Study and then by the Steering Committee of the Toshihiko Tokizane Memorial Brain Research Promotion Fund. Ten to fifteen candidates will be selected from the applicants by the application documents, and the applicants who have passed this first step of selection will make presentations in the Selection Session held on July, 2021 at the same site where the JNS meeting will be held from July 28th. Those who do not attend the Selection Session will be excluded from the selection.

8. Commendation and fund delivery

The awardees will be commended in the 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society in 2021. The research funds will be sent to the awardees by bank transfer.

9. Mailing address for application

The Toshihiko Tokizane Memorial Brain Research Promotion Fund Secretariat

Public Trust Group, Retail Trust Assets Administration Division,
Mitsubishi UFJ Trust and Banking Corporation
3-36-16, Nakano, Nakano-ku, Tokyo 164-0001, Japan
For international Fax: +81-3-5328-0586
For domestic/Japan Fax: 03-5328-0586
(Office Hours: Monday through Friday from 9:00 to 17:00
Saturday, Sunday and Public Holidays: closed)

- Application Form: Toshihiko Tokizane Memorial Award for Excellent Graduate Study in Neuroscience
- Recommendation Letter: Toshihiko Tokizane Memorial Award for Excellent Graduate Study in Neuroscience

Info.

We Welcome Submissions to Neuroscience News

Please submit articles that make a positive contribution to the development of neuroscience, such as proposals to the Society, comments on neuroscience, meeting reports, and book reviews. Submissions should conform to the requirements noted below.

- Manuscripts should be sent in the form of an electronic file which complies with the following file format requirements as email attachments to the following email address: newsletter@jnss.org
 - Manuscript texts should be prepared in MS Word format. Images such as photos and figures should not be embedded in the main body of the manuscript. Send the original files of images separately from the text file.
 - Images should be in the format of JPEG, TIFF, etc. and have enough resolution to be printed, up to 300 pixels or so per inch. Also, the images need to be compressed so that they can be sent by email. Their preferable size is up to about 2 MB to 3 MB per image, which is only as a guide.
 - The print version of the Neuroscience News is printed in black and white, while the PDF version is in color. Make sure that color images appear clearly even when printed in black and white before submitting them.
- An article should be compiled in one or two pages of the newsletter. (In the case of requested manuscript, please ask the person who requested it about the required number of the pages.)
- The date of issue of the Neuroscience News and the deadline for the manuscript submission for each issue are usually as follows; however, these dates are subject to change. Please contact the secretariat for the exact dates.

Date of issue and the submission deadline:

(The submission deadline is noted in parentheses.)

February 10th issue (Early December)

April 10th issue (Around the end of January)

July 10th issue (Around the end of April)

November 10th issue (Around the end of August)

- There is no charge for publication of submissions in Neuroscience News. In principle, the authors of the articles should be members or supporting members of the Japan Neuroscience Society.

Information regarding job vacancies, academic meetings, symposiums, and subsidies will be posted on the website of the Japan Neuroscience Society. Please see <https://jnss.org/en/submissions>

Maximum number of alphanumeric characters per page(s):

1 page: 4300 characters

2 pages: 9500 characters

An image is counted as alphanumeric characters based on the following criteria. Please specify which size you desire to have each image printed in when submitting images.

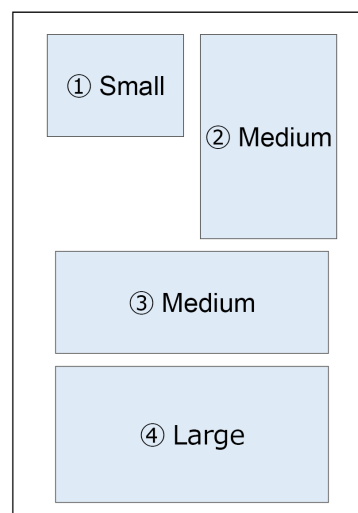
The size of images (width and length) and the number of alphanumeric characters replaced:

Small (①8cm x 6cm): 660 characters

Medium (②8cm x 12cm) or (③16cm x 6cm): 1,350 characters

Large (④16cm x 8cm): 1,800 characters

- As a rule, replacement of manuscripts is not allowed after submission; it is thus your own responsibility to ensure that they do not contain any errors or mistakes. Please note that the Neuroscience News Editing Committee may ask the authors to revise their documents in certain cases.
- The Neuroscience News Editing Committee will decide the acceptance and timing of publication of submitted manuscripts, depending on their contents.



The Japan Neuroscience Society now has an official Facebook page and an official Twitter account. We will provide various latest information, such as upcoming events and open recruitment.

Find us on Facebook or Twitter.



facebook.com/JapanNeuroscienceSociety



[@jnsorg](https://twitter.com/jnsorg)

ご挨拶

新しい時代の神経科学に向けて

日本神経科学学会会長

柚崎 通介

(慶應義塾大学医学部)



昨年の今頃に、果たしてどれほどの人がこのような時代となることを予想したでしょうか？研究室で仲間と議論しながら研究したり、楽しく食事したり、学生に講義したり、学会や研究会で夜遅くまで交流したり、といった当たり前のような日常が全く当たり前でないということに気付かされた一年であったと思います。昨年に本学会会長を拝命した折に、私は「We are in the same boat」と書きました。日本という地域で、同時代に神経科学研究を行っているという意味において、私達は日本神経科学学会という大きな船の乗組員です。今回の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、中国の一地域で発生したウイルスであるにもかかわらず、世界の在り方に大きな変容を迫りました。私たちが普段立っている土台が実は非常に脆いものであることとともに、私たちは地球の上で同じ船に乗っていることを強く実感させられました。

COVID-19 は、とりわけメンタルヘルスに甚大な影響を及ぼしています。日本神経科学学会も会員学会として属している日本脳科学関連学会連合（脳科連）では、既に2020年4月に緊急提言「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に係るメンタルヘルス危機とその脳科学に基づく対策の必要性」を提出しました。日本神経科学学会では、引き続き関連する他学会と連携して、必要な対応を取っていききたいと思います。

公的研究費を支えるのが税金である以上、ポストコロナ時代には公的研究費についての見直しが進むことが予想されます。臨床研究や出口に近い研究は重要でありしっかりと支える必要がります。その一方で、結果がすぐに出なくても基礎科学への長期的な投資が必須であり、新しい発見は基礎科学なしには生まれません。はやぶさ2による惑星探査研究が熱く支持されていることを見習い、神経科学の面白さや重要さを一般の方々や政治家に伝えていく活動を今こそ続けていく必要があります。学会レベルのみでなく、会員の皆様による地道なアウトリーチ活動をお願いしたいと思います。

COVID-19 がもたらした良い影響もあります。まず何より、人との対面の交流の重要性について多くの人が痛

感したのではないのでしょうか。COVID-19 が収束した暁には、国内外の神経科学者や、一般の方々と対面で交流できる機会を、より積極的に推進していきたいと考えています。一方、2020年7月29日-8月1日に完全にオンライン開催で行われた第43回日本神経科学大会（北澤大会長）の後のアンケートでは、これまでライフイベントや、遠隔地のために学会や研究会に参加しづかった人々からオンライン開催の利点についての声も多く寄せられました。そこで、2021年7月28日-31日に開催される第44回日本神経科学大会（尾藤大会長）では、対面とオンラインのハイブリッド形式での開催が予定されています。本大会は第一回日中韓国際会議でもあり、是非、会員の皆さまで盛り上げていただきたいと思います。

昨年のご挨拶にも書きましたように、皆さまが乗っている船である日本神経科学学会を、新しい時代に向けて少しずつオーバーホールしていきたいと考えています。同時に、個々の乗組員が自分の夢をかなえるために成長し、自己実現を最大化させることも必要です。お気づきのように、新しくなった学会ホームページの会員ページには、皆さまの声を随時お聞きするシステムができています。是非、皆さまのお力添えをいただきつつ、日本の神経科学の発展を通して、人類の福祉や文化に貢献できれば素敵と思います。

2021年1月



大会案内



第44回 The 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
The 1st CJK International Meeting

日本神経科学大会 CJK 第1回 国際会議

Towards Global Neuroscience

2021年 7月28日(水) - 31日(土) July 28-31, 2021

神戸コンベンションセンター
Kobe Convention Center

大会長: 尾藤 晴彦 (東京大学大学院医学系研究科)
President: Haruhiko Bito
(The University of Tokyo Graduate School of Medicine)



<https://neuroscience2021.jnss.org/>

Neuroscience2021 第44回 日本神経科学大会 Towards Global Neuroscience

会期: 2021年7月28日(水) ~ 31日(土)

会場: 神戸コンベンションセンター

大会長: 尾藤 晴彦 (東京大学大学院医学系研究科)

大会ホームページ: <https://neuroscience2021.jnss.org/>



❗ 演題登録 募集中! 一般演題: 2021年2月10日(水) 17:00

..... プログラム概要

■ プレナリーレクチャー

Mark Schnitzer
Stanford University

Rui Costa
Columbia University

Eleanor Maguire
University College London

Feng Zhang
Massachusetts Institute of Technology

■ Brain Prize Lecture

Michel Goedert
MRC Laboratory of Molecular Biology

■ 稲盛財団特別講演

Karl Deisseroth
Stanford University

■ 特別講演

井ノ口 馨
富山大学学術研究部医学系

合田 裕紀子
理化学研究所脳神経科学研究センター

櫻井 武
筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構

■ 教育講演

和氣 弘明
名古屋大学大学院医学系研究科

古屋敷 智之
神戸大学大学院医学研究科

三國 貴康
新潟大学脳研究所

西本 伸志
情報通信研究機構脳情報通信融合研究センター

石田 綾
慶應義塾大学医学部

中村 和弘
名古屋大学大学院医学系研究科

大木 研一
東京大学大学院医学系研究科

長井 志江
東京大学ニューロインテリジェンス国際研究機構

宮田 麻理子
東京女子医科大学医学部

笠井 清登
東京大学大学院医学系研究科

今後の主な日程

一般演題登録期間	2021年2月10日(水) 17:00
事前参加(前期)登録	2020年12月1日(火) ~ 2021年4月15日(木)
事前参加(後期)登録	2021年4月16日(金) ~ 6月10日(木)
Neuroscience2021	2021年7月28日(水) ~ 7月31日(土)

Notice!

Neuroscience2021 運営事務局

株式会社エー・イー企画
〒532-0003
大阪府大阪市淀川区宮原 2-14-14
新大阪グランドビル 6F
TEL : 06-6350-7163
FAX : 06-6350-7164
E-mail : jns2021@aeplan.co.jp

案内

会員サイトリニューアルのお知らせ 【会員情報確認のお願い】

この度、会員サイトをリニューアルオープン致しました。会員情報は旧サイトから移行されていますので、会員の皆様におかれましては、下記の新サイトにログインして、速やかにご自身の登録情報のご確認をお願い致します。 <https://membership.jnss.org/>

ログイン時に必要な ID（会員番号）とパスワードは、旧サイトと同じです。
（パスワードについては下記【注意】参照）

■ 会員情報の確認方法

ログイン後、画面左側のメニューにある「マイページ」をクリックし、さらに「プロフィール」をクリックして下さい。登録内容を確認後、必要に応じて「プロフィールの編集」で最新情報に更新して下さい。更新する際は、最後に画面下の「保存」を必ずクリックして下さい。

新サイトのご利用方法については、ログイン後のページに表示される「お知らせリスト」の各項目をご参照下さい。

■ 新しい会員サイトでできることは下記の通りです

- * 年会費の支払い/支払い状況の確認（過去3年分）
- * 年会費の請求書・領収書のダウンロード
- * 入会年月日の確認
- * 会員種別変更手続き
- * 入会希望者の推薦
- * プロフィール・連絡先の更新
- * 会員検索
- * アンケートへの回答
- * 神経科学ニュース閲覧（創刊号から）
- * 学会へのご意見・ご要望などの送信

【注意】

旧サイトでパスワードに記号を使用されていた方へ

新サイトでは、パスワードに使用できる記号は「! @ # \$ * _」の6種類（下記）のみです。

!(エクスクラメーションマーク)
@(アットマーク)
#(シャープ)
\$(ドル)
*(アスタリスク)
_(アンダーバー)

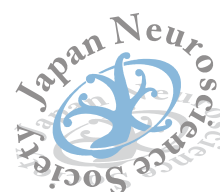
そのため、上記6種類以外の記号については、アンダーバー（_）に一括変換されています。パスワード入力時、「! @ # \$ * _」以外の記号はアンダーバー（_）に変えて入力して下さい。

例) 旧サイトのパスワード「sam#pl.2/!」
↓
新サイト「sam#pl_2_!」

（「#」「!」はそのまま、「.」「/」が「_（アンダーバー）」に変換されています）

ご不明な点がございましたら、学会事務局までご連絡ください。

日本神経科学学会 事務局
E-mail: membership@jnss.org



案内

公益信託 時実利彦記念脳研究助成基金

『時実利彦記念神経科学優秀博士研究賞』
2021 年度募集要領

1. 趣旨

神経科学・脳科学分野における大学院学生による優秀な研究への助成により、同分野の若手研究者を顕彰し、日本における同分野の研究の更なる発展を促進することを目的とする。

2. 研究テーマ

神経科学・脳科学研究に関する大学院博士課程の研究テーマとする。

3. 研究助成金

『時実利彦記念神経科学優秀博士研究賞』として賞状及び副賞（研究費）10 万円を授与する。

4. 応募方法

応募者は、所定の申請書様式に必要事項を記入し、学生証（または学位記）の写しを添付のうえ、下記事務局宛送付する。

応募者の博士研究を指導した（している）指導教官（博士課程学位論文の正式な指導教員）は、所定の推薦書様式に必要事項を記入し、下記事務局宛に直接提出する。

5. 応募資格

- 1) 申込締切日において、博士課程在学中あるいは博士号取得 2 年以内であること。
- 2) 選考対象となる研究は、神経科学・脳科学研究に関する大学院博士課程の研究テーマであること。

6. 申込締切日

2021 年 3 月 5 日（金）必着

7. 選考の方法

選考は、「時実利彦記念神経科学優秀博士研究賞選考委員会」の選考を経て、「公益信託 時実利彦記念脳研究助成基金運営委員会」にて行う。

1 次審査として書類審査により候補者 10 ～ 15 名程度を選ぶ。書類審査を通過した候補者は、2021 年 7 月に「第 44 回日本神経科学大会」会場にて開催する選考セッションで発表を行う（選考セッションに不参加の場合は選考の対象外とする）。発表後に運営委員会において採否を決定する。

8. 表彰及び助成金の交付

2021 年 7 月に開催される「第 44 回日本神経科学大会」において表彰する。

後日、銀行振込み等により研究助成金を贈呈する。

※委任経理とする場合、助成金による間接経費の支払はできません。

9. 申請書提出先・問合せ先

公益信託 時実利彦記念脳研究助成基金 事務局

〒164-0001 東京都中野区中野 3 - 36 - 16

三菱 UFJ 信託銀行リテール受託業務部

公益信託課 時実利彦記念脳研究助成基金担当

TEL 0120-622372

（受付時間 平日 9:00 ～ 17:00 土・日・祝日等を除く）

研究室紹介

鹿児島大学桜ヶ丘キャンパスより

鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科
生体機能制御学講座 生化学・分子生物学分野
教授 奥野 浩行



✉ okuno@m.kufm.kagoshima-u.ac.jp



<https://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~biochem2/>

2018年4月より鹿児島大学大学院医歯学総合研究科に赴任いたしました。このたび研究室紹介の機会をいただき大変光栄です。

医歯学総合研究科は鹿児島市中心部に位置する大学本部(郡元キャンパス)から5~6kmほど離れた桜ヶ丘キャンパスにあり、敷地内に医学・歯学・医療系学部と大学病院を有します。このキャンパスは名前の通り小高い丘の上にありまして、鹿児島のシンボルである桜島がとてもきれいに見えます。今年の桜島は比較的落ち着いていますが、それでも日常的に噴煙をあげている姿を見ることができます。そして風向きによっては火山灰が降ってきます。洗濯物は風向きを考えないと外に干せません。降灰があった日は洗車場がとても混みます。灰の微粒子は屋外のみならず研究室内にも入り込みます。最初はかなりとまどいましたが、だいたいは慣れました。

さて、私たちの研究室では大脳認知機能の基盤となる分子・細胞機構の解明に向けて研究を行っています。特にシナプス可塑性や神経回路の再編成などに重要な働きを果たしていると考えられる“神経活動依存的遺伝子”について焦点を当てて研究を進めています。着任後早々に研究室のある建物が耐震補強改修となり1年間ほど仮部屋暮らしをいたしました。昨年度より改修後の新しくなった研究室で研究活動を再始動いたしました。研究室セットアップがひと段落した今年はコロナ禍の影響もありましたが、幸いなことに意欲ある学生さんも研究室に出入りしてくれるようになり、だいたいは活気が出てきました。

私は東京大学理学部生物化学科の出身で、学部・修士課程時代はがん原遺伝子として同定された最初期遺伝子 *c-fos* の細胞増殖制御機構の研究に携わりました。あるとき所属教室のジャーナルクラブで“*c-fos*は大脳において神経刺激に応答して一過的に発現している”という研

究論文を読む機会があり、“細胞増殖しない神経細胞において *c-fos* はどのような機能を果たしているのでしょうか?”と思ったのが私の神経科学との出会いです。今でこそ *c-fos* は神経活動マーカーとして汎用されていますが、当時は *c-fos* などの最初期遺伝子が神経細胞で発現することはほとんど知られていませんでした。大学院博士課程では東京大学医学部の宮下保司研究室の門をたたき、大脳生理学と神経科学を学びました。宮下研究室では二ホンザルを対象として視覚性長期記憶の形成にともなう遺伝子発現変化の解析に取り組みました。10年間ほど自由に研究をさせていただいた後、米国ジョンスホプキンス大学医学部 Paul Worley 研究室に留学の機会を得て、神経特異的最初期遺伝子 *Arc* の機能解析を行いました。3年半ほどの留学期間後、東京大学医学系研究科の尾藤晴彦先生のもとで引き続き *Arc* 遺伝子に関する研究を自由に行わせていただきました。その後、2013年より京都大学医学研究科・メディカルイノベーションセンターにて特任准教授として研究グループを率いる機会を得ました。ここでは木下彩栄先生をプロジェクトリーダーとする産学連携協働プロジェクト(京都大学-塩野義製薬協働研究プロジェクト、第1期SKプロジェクト)に参画し、“認知症改善のための新たな創薬標的分子を探索・同定する”という目標を掲げ新規の活動依存的遺伝子探索を行いました。企業の研究員の方々とオープンラボで実際に毎日実験して創薬基礎研究を行う経験ができたことは私にとって大変意義深く、今日の私の研究方向にも大きく影響しています。また、同じグループリーダーとして5年間一緒に研究を行った今吉格先生(現京都大学)と平野恭敬先生(現香港科技大学)とは継続して共同研究を続ける得難い関係を築くことができました。

鹿児島大学ではこれまでの研究を発展させ、さまざまな活動依存的遺伝子がどのように認知機能、特に記憶形

成や維持に寄与しているのか、という研究を進めています。活動依存的遺伝子発現を示す神経細胞群は脳において記憶の形成・維持に本質的な役割を果たしていることが示されており、近年、たいへん競争の激しい研究分野になっています。私たちもその中で後世に残るような成果を出すべく日夜奮闘しています。現在研究室には准教授、助教の2名のスタッフと実験補助員・技術員、数名の医学部学生が在籍しています。また、臨床系の教室や連携講座とも共同研究を進めており、スタッフの先生や大学院生も私たちの研究室で研究を行うようになり、全員で“面白い良い研究をしていこう！”という気概を共有して日々実験に励んでいます。

鹿児島大学医歯学総合研究科では研究科内で行われている様々な研究のうち中核となる研究を「コア研究」と称して特に支援しており、“ニューロサイエンス”もコア研究領域に含まれています。薬理学（宮田篤郎教授）や生理学（桑木共之教授、田川義晃教授）、免疫学（原博満教授）、歯科機能形態学（後藤哲哉教授）、口腔生理学（齋藤充教授）などの基礎系教室に加え、精神科、心身内科、脳神経外科、神経内科、リハビリテーション科などの臨床教室、さらには法文部（心理学）や理学部、工学部、水産学部などに所属する神経科学を専門または関連領域とする先生方が連携して研究を進める体制が構築されつつあります。ニューロサイエンスコア研究プロジェクトはまだ始動したばかりですが、学内連携により鹿児島大学の神経科学研究がますます活発になることを大いに期待しています。

以上のように鹿児島大学には神経科学分野の研究者が多く集まっており、情報や刺激をやり取りしながら研究を行う環境が整っています。私たちの研究室はまだ発展途上ですが、神経科学の発展に少しでも多くの貢献をしたいと思っています。現在一緒に研究を行っていただける大学院生やポスドクの方を募集しております。興味を持たれた方は是非ご連絡ください。

最後になりましたが、これまで私が研究を続けてこれたのは宮下保司先生や尾藤晴彦先生をはじめとする多くの先生方の親身のご指導・ご支援のおかげです。すばらしい共同研究者の方々にも恵まれました。この場を借りて改めて御礼申し上げます。また、この度の執筆の機会を頂きました神経科学ニュース編集委員会委員をはじめとする関係者の先生方にも深く感謝いたします。

一時期は落ち着いていた新型コロナウイルス感染は2020年11月現在、感染拡大第3波が全国的に深刻化しており研究活動へのさらなる影響も懸念されます。神経科学学会の会員の皆様方におかれましては、まずはご自身やご家族の安全と健康を第一にお考えいただきたく存じます。そのうえで海外往来も含めた自由な研究活動の一日でも早い再開を心より願っております。そして鹿児島にお越しいただいた際には、お気軽に私たちの研究室にお立ち寄りいただければ幸いです。今後ともご指導ご鞭撻のほどお願い申し上げます。



奥野研究室メンバー（2020年 春）。中央が筆者。

研究室紹介

実験室とフィールドを往来する研究室

同志社大学大学院 脳科学研究科
認知行動神経機構部門
教授 高橋 晋 (たかはし すすむ)



✉ stakahas@mail.doshisha.ac.jp

🌐 <https://www.takahashilab.com>

2017年4月より、同志社大学で教授として部門を主宰しています。部門開設からアツという間に4年が経ち、助教2名、研究補佐員1名、大学院生（一貫制博士課程）5名の体制となり、教育研究環境が整ってきました。当部門が所属する脳科学研究科は、分子細胞脳科学、システム脳科学、病態脳科学の3分野からなる、5年一貫制博士課程のみを設置した独立研究科です。学費相当額の奨学金を5年間給付しているため、学生にとっては研究に集中しやすい環境であり、学振の特別研究員（DC）も多数在籍しています。随時見学できますので、脳科学に興味がある学生の方は、ぜひお問い合わせください。

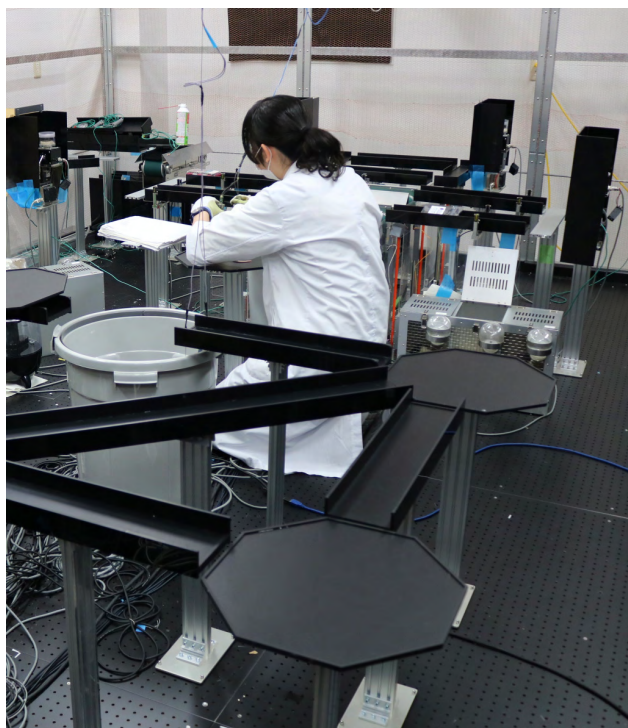
同志社大学というと、京都市内にある今出川キャンパスを想像する方が多いと思いますが、脳科学研究科は、京都駅から電車を乗り継いで1時間程度の距離にあり、ATRなどがある「けいはんな学研都市」と呼ばれる地域に位置する京田辺キャンパスにあります。よくある訪問者の感想は「遠い」ですが、それは今出川を想定しているからかもしれません。裏を返せば、自然豊かな生活環境があるということですが、160平米程度の実験室を確保でき、私がこれまでに経験してきた国立・私立大学の理系非医学部や文系と比較すると、格段に恵まれた研究環境といえるかと思っています。

このように移動経路を交えた説明をすると、あたかも心の中に地図（認知地図）があり、道程に沿ってナビゲーションしながら、「いつ、どこで、なにを、どのようにした」というエピソードを思い出す方もいるかと思っています。当部門は、そのようなエピソード記憶やナビゲーションの神経基盤を、特に海馬やその周辺部位を対象として解明することを当面の目標としています。マルチニューロン活動記録法と呼ばれる電気生理学的手法を駆使し、学習・記憶過程を覗き見るために、海馬にある場所細胞などの活動を道具として活用しています。オプトジェネティクスなども導入して

いますが、脳深部の海馬を対象としているため、新皮質を大幅に損傷させるマイクロエンドスコプは今のところ導入していません。私自身は電気工学やコンピュータ科学のバックグラウンドがありますので、実験室内は独自設計の計測装置や解析ソフトで溢れており、実験室は理学系というよりは工学系のように見えるかもしれません。

当部門は、開設当初の目標として基盤技術の構築と新領域への挑戦を掲げ、取り組んできました。認知地図やナビゲーションの神経基盤を解明するためには、迷路が欠かせませんが、研究目的に合わせその形状を変更しなければいけません。従来の迷路は、一度作ってしまうと簡単にはその形状を変更できず、またラボ毎に仕様が違ったり、大きなものは実験スペースを圧迫します。リアルな現象をみたいので Virtual Reality という選択肢はありません。そこで、柔軟性、再現性、反復可能性、スケーラビリティを持つという欲張った仕様で迷路システムを開発しました。開発当時に息子が遊んでいた LEGO にヒントを得て完成した迷路システムは、再構成可能迷路 (Hoshino et al., *iScience*, 2020; 特許出願済み) と名付け、サイズの異なるマウス用とラット用を作製しました。写真にあるように、所属する大学院生は、この迷路を活用し自由な発想で日々実験しており、いまでは当部門の教育研究に欠かせないプラットフォームになっています。高架式なので、オプトジェネティクスや *neuropixels* probe といった海外発のツールとの親和性も高く、バージョンアップも随時行っています。

新たな研究領域の開拓にも挑戦してきました。ナビゲーションは、生物学の教科書では「海鳥の渡り」や「サケの母川回帰」などを例として紹介されていますが、それらの神経基盤は未解明です。モデル動物を対象とすれば、再現性の高い現象を報告できますが、それらの知見は果たして、動物が自然界で示す驚異的なナビゲーション能力を説明できるものなのでしょうか。この疑問に答えることはけっ



ラット用迷路 を活用し実験する大学院生 (三重野華菜)

して容易なことではありません。そこで、科研費の新学術領域研究「生物移動情報学」のサポートを受け、生態学者と共同することで、海鳥やサケ科魚類の空間認知について研究をはじめました。野生動物が相手なので、年に数回しかできない渡り鳥実験や、無線・水中でのニューロン活動

記録などフィールド研究特有の難題が多々ありますが、屋内実験とは違った“景色”をみることができ、貴重な経験を得ることができました。また、モデル動物の有用性と問題点を深く考える機会にもなりました。これらの研究成果は、近々発表予定です。

このような新領域の開拓は、新技術導入への後押しにもなりました。モデル動物を使った屋内実験では、マーカーを追跡するモーショントラッキングを長年使っていましたが、野生動物を相手にするとそうはいきません。そこで、深層学習を活用したトラッキングを導入し、そのリアルタイム版を構築中です。また、野生動物の自然な活動を捉えるために、無線で神経活動を記録するロガーなども導入しました。屋内実験用としてはオーバースペックなだけに、野生動物を対象としなければ、このような先端技術の導入を躊躇したかもしれません。結果的に、フィールドで導入した技術に後押しされ、屋内実験設備も大幅に改変することになりました。

今後は、これらの構築したプラットフォームを活かし、エピソード記憶やナビゲーションの神経科学的な理解を深めたいと考えています。当部門では、認知地図、エピソード記憶、渡りや母川回帰までもを含めた広い意味でのナビゲーションの神経基盤に興味があり、フィールドでの研究を物ともしない体力・気力のある大学院生を歓迎します。興味のある方は、ぜひご連絡ください。



マウス用迷路 を活用し実験する大学院生 (大塚知世)

留学記

おなじ空の下で

NYU Neuroscience Institute

Postdoctoral Fellow 山口 隆司

2019 年末から始まった新型コロナウイルスの流行は、一部の地域にとどまらず世界各国へと広まり、日常の生活にまで大きな影響を及ぼしたことは、多くの方が痛感されていることかと思えます。今回は水関健司先生より留学記執筆の依頼を受けまして、今後研究留学を検討されている方々に少しでも役立つ情報を提供できればと思い、筆を執った次第です。

疾風怒濤：コロナ流行、都市封鎖そして大統領選

ニューヨークでは3月下旬より約2カ月ほど都市封鎖（ロックダウン）が行われ、当然ながら所属しているニューヨーク大学での研究活動も中断することとなりました。3月に入った段階で、「アメリカ国内外への私用及び公用の旅行を控えるように」と大学側の勧告もありましたが、ニューヨーク州及び市が都市封鎖を通達する2-3週間より、研究所閉鎖という可能性も踏まえた議論が Faculty 会議でなされ、ポスドクや学生にも各 PI から閉鎖時に備えた指示があり、にわかに慌たしい空気となってきました。そして3月22日より研究所は閉鎖となり、原則すべての実験を停止することとなりました。この間マンハッタンは昼間でも人通りが少なく閑散とし、外出制限もあるせいか、春先の肌寒い雨の日には心寂しい雰囲気にも包まれていたように思います。6月3日より徐々に制限が解除され、以前に近い形で生活できるようになった現在でも、研究および日常生活においてはまだ様々な制約が続いています。研究においては、Social distance を保つためにラボにおける人数制限が設けられ、毎週、「誰が、いつ、どこで」実験をするのかという計画書をラボごとにまとめて事務所に提出する必要があります。さらにその日の健康状態等（平熱である、直近14日間に感染拡大州に移動していない、もしくは外国に旅行していない）を専用のアプリで回答し、出勤しても問題がないことを Security check で示すことが毎回求められます。もちろん、屋内ではマスク着用は義務です。勤務時間も朝6時から夜11時までの間とされ、深夜の実験も禁止されています。また、Lab meeting や thesis defense、セミナーを含む会合および集会はほぼ全てオンラインに移行して、主に Zoom 経由で行われています。さらに冬が近づき、第2波の到来に備えて、各ラボが現時点において、

どれだけのガウン、マスクそして手袋といった PPE（Personal Protective Equipment：個人防護具）を所持するのかといったアンケートも行われたりしています。日常生活の面では、食料を含む生活必需品の調達に困るということはないのですが、スーパー（Trader Joe's とか Whole Foods）によっては入場者数の制限を厳守しているため、店外で列に並んだうえで入店することになります。レストランにおける屋内飲食も10月初旬より制限付きで可能となったのですが、店内での飲食を避ける人も未だ多い気がします。映画館やコンサートホールといった娯楽施設は未だに閉鎖しています。新型コロナの流行以前とは違う暮らし方を求められてはいるのですが、現在では当初のような混乱もなく、制限がありながらも新しい状況に少しずつ慣れ始めている段階なのかもしれません。ちなみに、開票に数日かけ大接戦となった大統領選の結果が確定したとき、ニューヨークの街では長い抑圧から解放されたかのように、あちこちから歓声や拍手が挙がり続けました。新型コロナウイルスの流行から大統領選に至る半年間は数多くのことを経験することになりました。

破竹之势：新鋭 NYU Neuroscience Institute とは？

私の所属するニューヨーク大学神経科学研究所（NYU Neuroscience Institute）はマンハッタン島の中心から少し下って、East River 沿いの Midtown キャンパスに位置します。この研究所は医学部付属の施設であり、シ



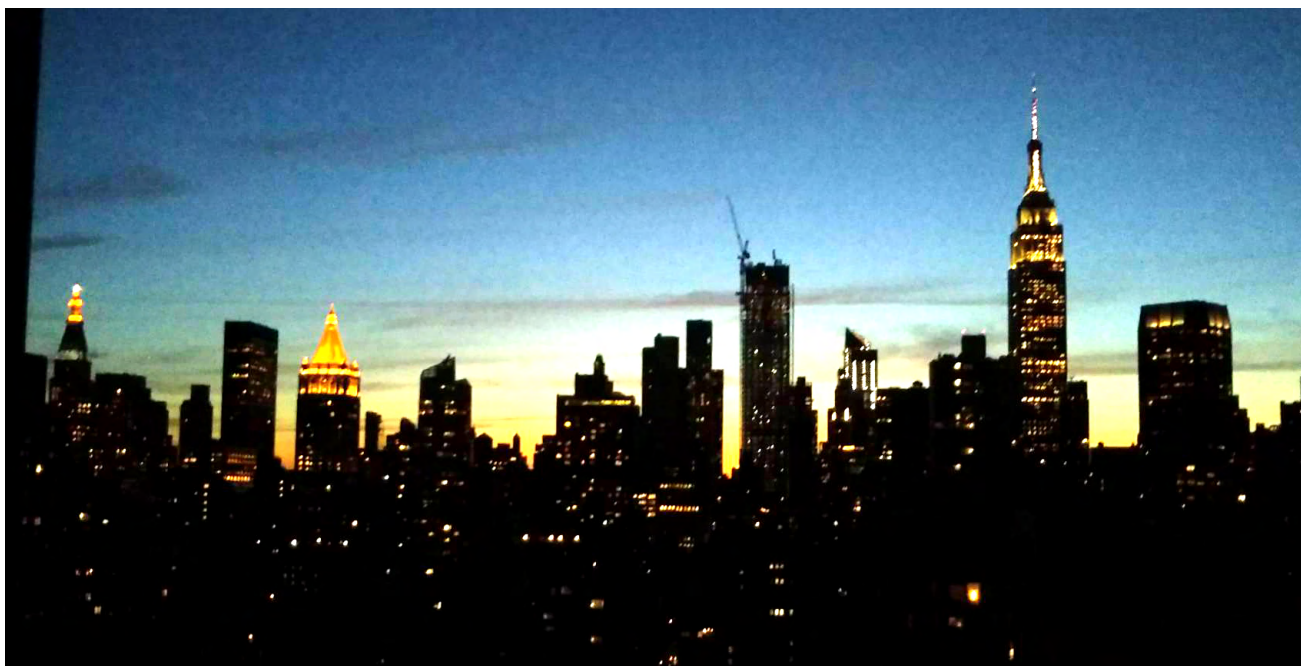
NYU Science Building 13 階から東側を望む。
East River 越しの Queens と Brooklyn

STEMおよび計算論的神経科学で一線を走る Downtown キャンパスにある NYU CNS (Center for Neural Science) とは密な交流を図りながらも、独立した組織として運営されています。2011 年に設立された新しい組織なのですが、所長である Richard Tsien 博士のリーダーシップの元で、若手 PI の採用が積極的になされた結果、優秀なポストドクや大学院生が国内外を問わず集まり、質の高い研究成果を出し続けることで、この 10 年の間で躍進した研究機関となりました。今では、博士課程の大学院生として入学することはかなり厳しい競争を勝ち抜く必要があるようで、筆頭著者としてすでに論文をもつ出願者も多いようです。2018 年からはキャンパス内で分散していた神経科学関連のラボを一カ所に集約するために、13 階建ての新営棟にほぼ全ての研究室が移動を完了しました。20 ほどの研究室が 3 フロアを占めているのですが、各研究室の専門分野はハエの方向感覚、トリの歌学習、サカナの平衡感覚、マウスの神経発生、ラットの空間学習等々と、モデル動物を問わず多彩なのですが、単なる寄せ集めではなくお互いが刺激し合い研究所全体を盛り上げていっているように思います。これにはアメリカという国の文化が大きく関係しているのかもしれませんが、また大学院生やポストドクの出身国やキャリアも多彩なのですが、アジアからはやはり中国からの学生やポストドクが目立つ存在であるように思います。

点滴穿石：Dayu Lin 研の秘訣！

所属研究室の主宰者である Dayu Lin 博士は、カリフォルニア工科大学の David Anderson 教授の元で神経回路の機能操作にオプトジェネティクスをいち早く導入する

ことで、視床下部にある攻撃行動の中枢を同定したことはご存知の方も多いと思います。研究室は攻撃行動に主軸を置きつつも、養育及び性行動にも対象を広げていき、各社会性行動に関与する主要な脳部位の機能を明らかにする“Circuit Mapping”と共に、攻撃行動にオペラント行動課題を適応することで視床下部が“攻撃する意欲”を調節していることを明らかにするなど、印象的な仕事を発表し続けています。Dayu が 2018 年に Tenure を認められ、研究費も切れ目なく獲得し続けていることから、研究室は安定期に入ったように思います。今ではポストドク 6 名、大学院生 5 名と人も増えてきましたが、私が参加した当初は半分程の人数でした。研究室の特筆すべき点は、今まで所属していたポストドク及び学生全員が必ず一本は筆頭著者として論文を発表していることです。またその半数以上が“姉妹誌”への論文掲載が叶っています。ただし、周囲の研究室から Nature、Science、Cell に発表する学生やポストドクも数多くいるので、やはりこの研究所全体の質の高さを思われます。研究室がここまで良い仕事をし続けることができた大きな要因は、Dayu 自身の能力に依る所も大きいと思うのですが、やはり真摯に研究に打ち込む人材が集まったことが一番大きいように感じています。私自身は昨年の 7 月に論文を発表することが出来た一方で、反省点も多く感じています。実験を進めるにあたって、根本的な問い（その分野において、何が未知で重要な問いであるのか？それは自分が究明したい問いなのか？）を長い間立てることができず、同じような実験を繰り返し行ったり、しなくてもよいことに長らく時間を費やしていたような気がします。また社会性行動の分野において、“Circuit Mapping”がひと段落しつつある今、次の“重要かつ面白い問い”は



NYU Science Building 13 階から西側を望む。エンパイアステートビルを含んだ Midtown

何なのか？ということを考える毎日です。こういう時は、ひととき周囲が優秀に思え、「みな迷うことや失敗することなどないのだろうか？」などと考えてしまうのですが、一人一人と話してみると、実験が上手く動いていなかったり、何度もグラントの獲得に失敗していたりと、それぞれに悩むことはあるようで、自分と同じように周囲の研究者も悩むのだとホッとさせられたりします。

今しばらくコロナウィルスの流行は続くと思います。皆様、お体には十分にご注意ください。

進取果敢 : There is no reason to wait.

NYU で研究を始めてから 5 年ほどの月日が流れたのですが、手探りだった 5 年前の自分自身へのアドバイスを記して、この文章を締めくくりたいと思います。

1. 興味がある研究室には積極的に連絡し、実際に来訪してセミナーをして来る。(現段階では Zoom 等での Virtual Meeting になると思いますが)

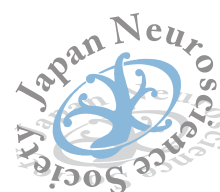
他の研究室を検討することなく Dayu Lin にしか連絡を送らず、さらに実際に NYU を訪れてみることもしませんでした。積極性がなかったように思います。PI も数多くの候補者の中からポスドクを選ぶのなら、ポスドクも自分自身を研鑽できると思う研究室を選んで良いのだと思います。そういう意味で「志望している」意志を相手に示すことは、こちらでは好感をもって受け入れられるとともに、求められている態度のように感じます。現在の状況は研究留学するには厳しいのですが、周囲には国を跨いで就職活動を行う学生やポスドクもいるので、このような状況でも関心のある研究室に積極的に連絡を取ることをお勧めします。できる範囲で PI も援助してくれるように思います。

2. SfN はもとより、GRC (Gordon Research Conference), CSHL (Cold Spring Harbor) meeting といった学会や学術集会に参加してみる。(これも現段階では Zoom 経由になるでしょうが…)

所属研究室の財政状況により気軽に参加できないかもしれませんが、関心のある分野の動向を知り、その分野の一線で活躍する研究者と実際に知り合う機会を得るという意味でも、機会があれば海外で開催される学会や研究会に参加できることは大きなチャンスです。日本における知名度は低いけど、確立した研究を行い分野をリードされている研究者もたくさんいます。

3. 頼れるのならお願いしよう。

希望する研究室の情報収集や応募時の推薦書、英語の添削等、周囲にお願いすることも出てくるかと思います。そういう時は、ご厚意に甘えましょう。その代わりに、次は自分が後進に同じように力添えをすればよいのです。助けたいと思ってもらえる人になることも大切です。



留学記

Janelia Research Campus/HHMI での研究生生活

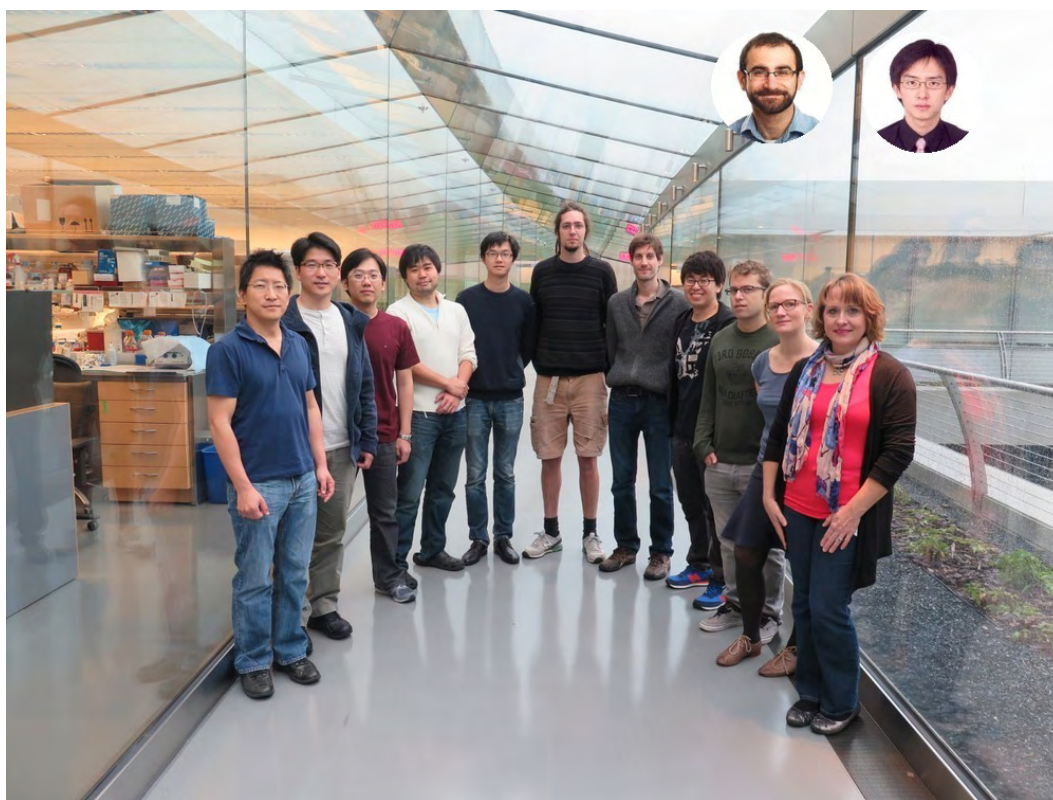
Janelia Research Campus
Research Scientist 田中 進介

出会い

2014 年 6 月、私は京都大学平野研究室から、Janelia Research Campus、Albert Lee 博士の研究室にてポストドクへ移動した。平野研究室では、私は小脳抑制性シナプス可塑性の運動学習への寄与について研究しており、スライス標本上のホールセル記録と行動実験から得られた運動学習の結果を遺伝子改変マウスと比較した。今でも初めてホールセル記録をして、神経活動を目の当たりにした時の感動を覚えているが、Albert 博士が自由行動中のマウスからホールセル記録をした発表を見た時、さらなる衝撃を受けた。博士は海馬で場所情報をコードしていないと考えられていたサイレントセルと呼ばれる神経細胞が、実は場所依存的な入力を受けており、その入力から活動電位への変換が静止活動電位により非線形的に制御されることを示した。私は行動中、特に学習中の

実験動物から細胞内の電氣的神経活動を詳細に見ることを長らく夢みていた。そこで、その発表後、すぐ私は彼にメールでどれだけ私が彼の研究に興味を持ったかを伝え、そこから少々議論が発展し、最終的に私は Janelia 面接を兼ねた研究発表をする事になった。

Albert 博士とやり取りの中で、私は Janelia が独特なシステムを持っている事を告げられた。Janelia の研究室は厳しい人数制限があり、研究室の規模を小さく保つ事で、全ての主任研究者自身が研究もしくは実験を行える環境になっている。そして、HHMI 以外の基金への応募は禁止されており、全ての Janelia 内の研究者の給料及び、研究費は HHMI によって支払われている。主任研究者の研究活動は定期的に監査され、その結果によっては Janelia 外で HHMI 研究者として、研究を行えるとのことだ。



Janelia Research Campus 内での Albert Lee 研究室集合写真。左端が Albert Lee 博士、左から 4 番目が筆者。

最初の訪問

Janelia はワシントン DC から北西に 30 Km 程、Dulles 国際空港のすぐ近くにあり訪問は楽だった。キャンパスは農場と閑静な住宅に囲まれ、喧騒からはかけ離れていた。メインビルディングは Rafael Vinoly によって設計され、神経科学の透明性と共有を象徴し全面がガラス張りである。その前には、手入れの行き届いた庭園と池があり、花壇と水面を見ながら歩くと長旅の疲れが癒される心地がした。片隅には訪問者用のホテルが併設されており、私はそこに泊まる事が許された。

発表のために早朝に起床し、初めてメインビルディングに足を踏み入れた。建物は 3 階建てで、1 階には昼食のためのカフェテリアと夕食及び朝食のためのパブがあった。そのパブで朝食をとっていると、Albert 博士が現れ発表の場へと案内してくれた。一階にある幾つかのセミナールームはまるで映画館のようだったが、私の会場は控えめだった。そこには、彼の研究室のメンバーも含め 10 人ほどの聴衆がいた。発表の後、幾人かの主任研究者たちに会うため、研究の行われている 2、3 階へと足を踏み入れた。研究者用のデスクや実験台は窓側に配置され、ほぼ全ての場所から先ほどの美しい庭園を見ることができた。主任研究者たちとは彼らのオフィスで会うこととなり、大学院では何をしていたのか、Janelia で何をしたいのかといった、いくつかの基本的な質問を受けた。主任研究者たちとの面接後、Albert 博士と昼食をとった。昼食用のカフェテリアは 11 時 30 分から 1 時まで開いており、50 個ほどある大きめの円卓に座り食事していた。この時間と円卓は異なる背景を持つ研究者たちの交流と共同研究を促進するためにデザインされており、私が座った円卓でも化学者や CPU の設計者だった主任研究者たちと話ができた。昼食後、Albert 博士は彼の研究室を私に見せてくれた。実験台のエリアから奥に入ったところに、新たなセキュリティドアがあり、その中に実験動物の飼育施設と実験動物を使う実験室エリアがあった。そこで行動中のマウスからホールセル記録を取るセットアップと仮想現実を用いた行動実験機器を見た。その後 4 時間ほど Albert 博士との議論をした。私がこの研究室で何ができるか、場所細胞の集団発火のパターンを場所情報だけでなく、他の行動や概念の展開に一般化できるか、またその時どのような神経活動が起こるべきか、などを取り止めもなく話し続け、彼はそれに辛抱強く議論してくれた。そのままた食の時間となり、他の研究者たちがパブで食事をする中、最後まで研究室に参加する可能性を模索した。これが私の面接のスケジュールだが、多くの場合候補者たちは、複数の研究室と面接する事が多く、数日に渡る事が多い。この比較的短かくも濃密な面接の数ヶ月後、Albert 博士の研究室に空きが出たため、無事参加する事ができた。

Janelia への参加

参加決定後、Janelia の事務部門とオンラインで契約を交わす事になった。彼らはよく私をサポートしてくれ、福祉や条件について詳細に説明し、質問に答えてくれた。特に健康保険はほぼ HHMI によって賄われており、歯科、眼科を含むほぼ全ての定期検診の費用は保険から支払われている。また Janelia には VISA を扱う専門の部署があり、現在までに 2 回 VISA を更新しているが、政治的状況を配慮した上で柔軟に対応し、一度、必要事項を記入しただけで、二週間以内には必要書類が集まった。最後に Janelia 内の居住施設のサービスと連絡をとった。ここではコンドミニアムとアパートのオプションがあり、コンドミニアムは家族用、もしくは複数人でシェアされていた。どちらのオプションも家具は備え付けられており、インターネット、電気、ガス、水道は HHMI から提供されている。私の時は、アパートは家族用のものではなく、コンドミニアムで他二人とシェアする生活から始まった。シェアされるスペースはキッチンとリビングであり、個人用のベッドルームにはトイレとシャワーが備え付けられ、とても快適に過ごす事ができたが、半年ほどで独身者用のマンションが完成したため、そこへ移った。仕事とプライベートを分けたい方々はキャンパス外に住み、Wifi 完備のシャトルバスで仕事をしながら通っている。

Janelia に加わって最初にする事は、研究を始めるためのオリエンテーションと安全訓練である。オリエンテーションにはその月に加わる全てのメンバーが参加しており、私の時は 20 名を超えていたが、ほとんどは夏のインターンシップの参加者たちだった。このプログラムでは大学生及び大学院生たちが世界中から集まり、数ヶ月にわたってそれぞれの研究室で研究に参加する事ができる。幾人かの参加者は数シーズンに渡り参加して、論文執筆を行った者もあり大変有意義なものとなっている。このオリエンテーションでは Janelia の活動理念を説明しており、記憶している限りだと発表論文の単純な数を出すのではなく、より野心的で革新的な仕事をする事が推奨されている。また、革新的なプロジェクトを行うため、共同研究が推奨され、研究室間の垣根が低く、役職の上下関係などはできるだけ排除されるように努められている。そして、研究者たちは研究に集中するため、授業を行う必要はない。オリエンテーションの最後に必要書類に署名し、遂に Janelia での生活が始まった。

研究に際して

新しい研究活動には Janelia の研究支援部署の助力によりスムーズに移行する事ができた。IT、Scientific computing、Janelia Experimental Technology (JET)、動物飼育室、そして組織学部門が特に私を助けてくれた。Science Computing では仮想現実を実現するためのソフトウェアエンジンを構築し、得られた実験記録を通し

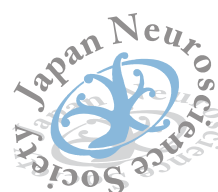
て柔軟に仮想現実上の環境の制御が可能となった。JETでは光学、電子工学等のスペシャリストの助けを借りて、実験機器をカスタムメイドする事ができる。私の実験では、ラットは円錐状のスクリーンに囲まれ、その体は電気生理学記録用のコンピュータに固定されている。そこでラットは空気圧より浮いているボールの上を体の向きを制御しながら走る事で、2次元上の仮想現実空間をより自然に探索する事ができる。この映像投影、電気生理学記録、報酬制御、トレッドミル等の配置構築にはJETの助けがあった。動物飼育室は、動物の基本的な世話はもちろん行動実験に不可欠な計画的な給餌給水の制御、動物の訓練、手術、ウィルスによる遺伝子導入前に至るまで行える。また、動物の健康状態は専門の獣医によってケアされており、より適切な実験環境を提供している。組織学部門では、実験動物を還流固定し、免疫染色や組織拡大処理等を施し、私の電気記録部位確認等ができた。

交流

理念通り、Janelia では研究室間の垣根が低く交流が盛んである。個人的には、研究室外の友達とDCのクラブ、ハイキングやサイクリングなどへ外出する事が多く、Shenandoah 国立公園や、W & ODトレイルと言った自然豊かな環境は、予想しない共同研究や幅広い議論につながることもあった。また、Janelia は世界中から訪問を受け入れており、例えば、Janelia の革新的なイメージングシステムは Advanced Imaging Center (AIC) によって管理されており、外部からの使用要請に応じている。また、機器や画像解析のワークショップを行っており、私は、イメージングに明るくはないが、訪問者たちとの議論は大変意義深かった。Janelia で行われている学会口頭発表はほぼ全て、記録されており、見逃したとしても動画で見直す事ができる。また、少ないながらも Johns Hopkins 大学からの研究室への学生の受入れがあり、彼らの情熱と斬新さをよく羨ましく思っている。

最後に

Janelia は研究者にとって申し分ない環境であり、何より Albert 博士の忍耐強い指導と議論は私の研究の原動力であり続けている。これ以上の環境を見つけることは大変困難だとは思いますが、前へ歩き続けていきたいと思う。最後に、この文章を書くにあたり、Debra B. Speert 氏、Virginia M.S. Rutten 氏、Alyssa Chadha 氏、D. Gowanlock R.Tervo 博士、Albert K. Lee 博士に助言をいただいた。この場を借りて感謝申し上げたいと思う。



留学記

韓国留学記 ～日本のお隣にて～

韓国科学技術研究院
ポスドク研究員 黒木 暁

私は現在、韓国科学技術研究院 (Korea Institute of Science and Technology, KIST) で Sebastien Royer 先生のもとでポスドクとして働いています。理化学研究所の糸原重美先生のもとで研究を行い、博士号を取得（早稲田大で取得・大島登志男先生）した後にこちらに来ました。

Royer 研究室は主にトレッドミル装置で行動中のマウスの海馬およびその周辺領域の活動をシリコンプローブによる電気生理記録や光遺伝・化学遺伝的技術による神経活動操作を用いて、脳がどのように空間を記録しているのかを調べています。空間に紐づく標識物体 (landmark object) の条件を細かく操作することで、空間上の物体やマウスの動きがそれぞれ個別に空間認知にどのような影響を及ぼすのかを精緻に解析しています。また実験結果を再現するような単純なネットワークモデルの構築も行っています。

Sebastien はフランス系カナダ人で、ポスドクの頃はニューヨーク大の György Buzsáki や Janelia farm の

Jeffrey Magee らのもとで研究を行っていた in vivo の海馬の電気生理記録の専門家で、光標識 (opto-tagging、チャンネルロドプシンを用いて電気生理記録した細胞の種類を特定する手法) を最初期に行ったうちの一人です。現在、ボス一人、ポスドク二人、学生二人と小さい研究室です。ものづくりが好きな人で、特徴の異なる二台の3D プリンターやマイコン (Arduino)、その他電子部品や様々な資材を駆使して、行動実験装置 (トレッドミルなど)、電気生理用マイクロドライブ、オプトロード、ウイルス注入器、手術の際の血や生理食塩水用吸引器など割と何から何まで自作します。私自身も工作が好きなので、3D プリンターの二台構えが研究室選択の決め手 (装置作りを学びたい) になっていたりします。シリコンプローブ以外の実験に必要な機材は格安の部品から作っていくので、研究のコストパフォーマンスはかなり高いと思います。ウイルスや染色用抗体などは普通に既製品を使っています。自作ゆえのトラブルも多発しますが、それも



写真左: Sebastien 宅の近くの川沿いでスケボーをしたときの様子。グレーのシャツが Sebastien。黒シャツが筆者。Sebastien が連れている犬は元々研究所内にいた野良犬だったのを昔引き取ったようです。

写真右: 同日カフェにて。写真左端が Sebastien。中央左が筆者。

含めて楽しんで研究を行っています。

Sebastien は普段は軽口ばかり言っているのですが、研究の話だと頭の回転が速く、ややこしい解析についての私の拙い英語の説明でも意図を素早く把握してくれるので、その辺はさすがだなと思います。研究の裁量はかなり個々人に任せていて、良くも悪くも研究を進めさせるプレッシャーがほとんどありません。スケートボード (Sebastien の趣味) への勧誘のプレッシャーの方が大きいぐらいです。

KIST は韓国の国立の研究所でソウル市にあります。ほとんど同じ名前の KAIST (Korea Advanced Institute of Science and Technology) がありますが、これは別組織で大田 (デジョン) にあります。KIST にはウイルスを作製してくれるセンターがあったり、食堂に補助が出て非常に安くなっていたり (来たときは夕飯無料でした) と、研究面・生活面のサポートは共にしっかりしていると思います。

海外からの留学生やポスドクも多数在籍しています。中国語圏の人があまりおらず、その代わりロシア語圏 (旧ソ連、東ヨーロッパや中央アジア) から来ている人が多いです。なぜだかはわかりません。日本人や日本語を話せる韓国人の職員もいて (色々助けてもらっています)、日本語を使う機会もそこそこあります。若い PI の採用も結構積極的に行っているように見えます。

韓国は文化的にとっても近く、書いてある言語以外、ソウルの風景は日本の都市とそれほど違いを感じません。治安も日本と並ぶほど良く、女性が夜中に飲み歩いて大丈夫です。韓国国民の中には日本にいい感情を持っていない人もいて聞いていたので、石とか投げられるのではと心配していましたが、今のところそんなことは起こらずにすごく優しく接してもらっています。

食事辛いことを除けば、日本人の口によく合うと思います。辛さに関してもしばらくいと慣れます。韓国に来て一週間くらいは辛さでお腹がずっと痛かったのですが、最近は何も感じません。韓国には安くて美味しい牛豚鳥肉料理 (と安い酒、主にビールと焼酎) が山ほどあるので、肉 (と酒) 好きにはいいかもしれません。ただしビールと焼酎はそんなに美味しくはないです。

ソウル市には漢江 (ハンガン) に流れる支流が多くあり、それぞれに沿ってサイクリングロードが併設されていて、たまに川沿いでサイクリングを楽しんでいます。Sebastien はスケボーを楽しんでいるようです。

物価も東京と比べて同じか少し安いぐらいですが、電気代、交通費 (バス、電車、タクシー)、肉、酒などいくつかの生活必需品は圧倒的に安くなっていて、経済的には少し楽です。支払いもほぼカードなので楽です。税金・社会保険料も日本よりだいぶ安いです。

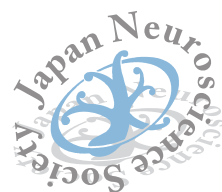
問題は冬で、寒いときは -10 度くらいまで下がり特に夜は本当に冷凍庫の中にいるようです。しかも乾燥しているので寒さがダイレクトに肌を刺します。完全武装が必須です。真冬は外に長時間いることはできませんが、

建物の中は中央式暖房設備や床暖房 (オンドル) があるので部屋の中はとても暖かいです。

韓国は早さを尊ぶ文化 (パリパリ) があって、良くも悪くも特徴的です。一度クレジットカードを紛失して再発行をお願いした際は 20 分程度で発行されました (日本だと二週間掛かりました)。部屋の改修工事は 1,2 ヶ月で終わります。悪い面は法律やルール、書類作成方法などがコロコロしかも急に変わるので結構振り回されます。なかなか制度が変わらない日本と対照的ですが、どちらも大変なので中間くらいがちょうどいいなと感じます。

韓国は日本と地理的に最も近い国で、村社会だったり、ハードワーカーだったり文化的に近い部分も多いですが、パリパリの文化だったり、人との接し方だったり異なる部分もあるので、日本と比較して考えることは多くその点は面白いです。一度日本以外の文化圏に出てみて研究面でもそれ以外でも日本式以外のやり方を体験してみるのはいいい経験になると思います。

現在コロナの影響で特に国を跨いだ移動が制限されていて、海外組の方々は日本に帰りづらい状況にあるかと思っています。また海外での研究を中止して日本に帰ったり、逆に留学の予定が無くなってしまった方もいるかもしれません。国内でも場所によっては研究や実験を行える時間が一部制限されたと伺っています。他国と比べかなり軽い方だとは思いますが、KIST でも一時期実験室に入れる人数に制限が掛かりました。どこも大変な状況ですが、ここを乗り切ってまた以前のように皆が自由に動いて集まれるようになることを願っています。



神経科学トピックス

新生ニューロンの低頻度活動が睡眠中の記憶固定化に必要

筑波大学 人間総合科学学術院
国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIS)

博士課程大学院生 小柳 伊代



私たちが眠っている状態でも脳は活動を続けており、その記憶学習への役割が示唆されています。例外的に大人の脳で新生する海馬のニューロンが記憶に重要であることは解っていましたが、その睡眠中の活動や機能は全く不明でした。今回、小型顕微鏡を用いた Ca^{2+} イメージングと脳波の同時記録によって、睡眠中の新生ニューロンの活動記録に世界で初めて成功しました。新生ニューロンは記憶学習後のレム睡眠中に活動が低下しました。一方で、学習直後に活動する新生ニューロンはその後のレム睡眠中に再活性化することが分かりました。さらに、このような新生ニューロンの活動を人為的に抑制または活性化することで、レム睡眠中の新生ニューロンの活動が記憶固定化に必要であることを見出しました。

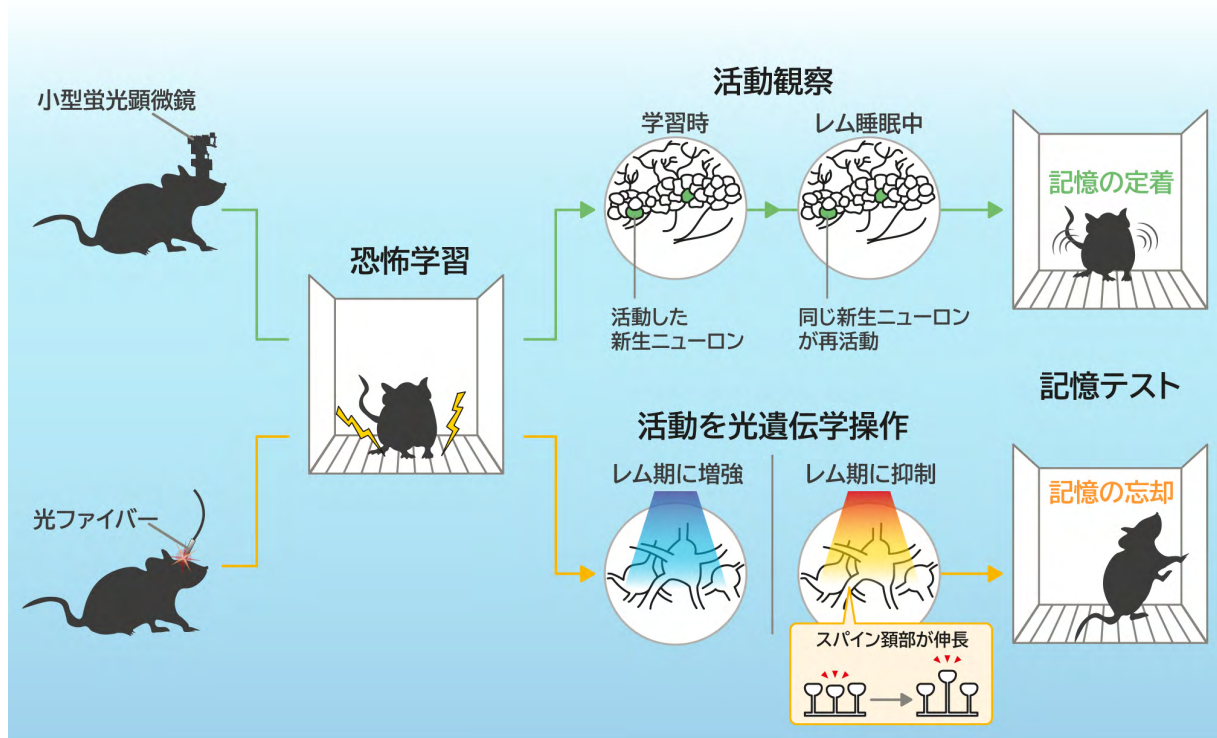
哺乳類の中樞神経では、成熟後には基本的には新しいニューロンは産生されません。しかし海馬の歯状回では例外的に生涯にわたって新しいニューロンが産生されます。海馬の歯状回は哺乳類で特に発達しているため、その優れた記憶能力への寄与が注目されてきました。歯状回の新生ニューロンは嗅内皮質からの入力を受け海馬 CA3 へ出力する機能的な神経回路を作ります。新生ニューロンは分化から約 4 週間後に最も興奮性とシナプス可塑性が高まります。この時期の新生ニューロンが記憶学習に重要な役割を果たしていることが分かっています。一方で、記憶学習には睡眠が深く関わりますが新生ニューロンの睡眠中の機能は全く不明でした。そこで私たちは今回、学習中のマウス脳内の新生ニューロンの活動を単一細胞レベルで解析しました。また、光遺伝学を使って新生ニューロンの活動を操作することで、そのどのような活動が記憶固定化を担っているのかを検討しました。

まず自由行動下での神経活動記録が可能な小型顕微鏡を用いて、学習後の記憶固定化に重要とされる期間の新生ニューロンの Ca^{2+} イメージングを行いました(図上 - 左)。学習課題には一回の操作で記憶が成立し記憶固定化期間が明確に判別できるという理由から、文脈的恐怖条件付け課題を用いました。新生ニューロンの活動頻度を睡眠・覚醒を区別して解析すると、学習する前と比較して、学習後のレム睡眠中でのみ活動頻度が低下することが分かりました。次に学習に関わる新生ニューロンの睡眠中の活動を調べるため、それぞれの学習段階での活動を記録しました。その結果、学習中に活動した新生ニューロンは、レム睡眠

中に再活動する可能性が高いことが明らかになりました(図上 - 中央)。

続いて、この新生ニューロンの活動を光遺伝学を用いて時期特異的に操作し、その影響を検討しました。学習後に記憶が固定化される期間のレム睡眠中の新生ニューロンの活動を抑制し(図下 - 中央) 次世代シーケンサーにより新生ニューロンを含む歯状回の遺伝子発現を調べました。定量された約 5 万遺伝子のうち 1 遺伝子で発現が上昇、7 遺伝子において減少がみられました。発現が減少した遺伝子はそのすべてが最初期遺伝子に分類され、さらにその転写調節領域にシナプス可塑性を制御する Serum Response Factor (SRF) の結合領域を持つことが分かりました。そこで次に記憶固定化期間のレム睡眠中に活動を抑制した新生ニューロンで、その樹状突起スパイン(シナプス)の構造を解析すると非抑制群と比べてスパイン頸部の伸長がみられました。長いスパイン頸部をもつシナプスは、伝達効率が低いことが知られています。よって新生ニューロンのレム睡眠中の活動がシナプス伝達効率の強化に必要である可能性が示唆されました。

さらに記憶固定化期間のレム睡眠中に新生ニューロンの活動を抑制したマウスでは、記憶テスト時に記憶の強さの指標であるフリージング時間が減少していました(図下 - 右)。同様にノンレム睡眠中の新生ニューロンの活動を抑制しても、フリージングには対照群と同様でした。以上からレム睡眠特異的な新生ニューロンの活動が記憶固定化に必要であることが明らかになりました。また、レム睡眠中の新生ニューロンを人為的に活性化(図下 - 中央)すると、



図．本研究が明らかにした新生ニューロンの活動と、活動操作による行動あるいはシナプス構造への影響

上部：小型顕微鏡を付けたマウスの、学習 / 睡眠中の Ca^{2+} イメージング。学習直後に活動した新生ニューロンがレム睡眠中に再活性化される。下部：光ファイバーを埋め込んだマウスに、恐怖学習後のレム睡眠中に新生ニューロンの活動を抑制あるいは活性化すると、記憶固定化が障害される。学習後に活動抑制された新生ニューロンは長いスパイン頸部を持つ。(図は Pablo Vergara 作成)

こちらでも記憶の固定化が阻害されました。

以上の結果から、学習に関わった新生ニューロンはレム睡眠中に再活性化され、このレム睡眠中の活動は記憶固定化に必須であることが示されました。また、新生ニューロンの活動を人為的に高めても記憶固定化が阻害されたことから、学習に関わる新生ニューロンの活動はレム睡眠中に精密に制御されることが示唆されました。すなわち人為的な活動促進は記憶固定化に必要な精密な活動を阻害してしまうのではないかと考えられます。レム睡眠中に海馬内の多くの神経細胞はシータ帯域 (6~9Hz) で同期した活動をすることが知られています。そこで今後レム睡眠中の新生ニューロンの同期活動を調べ、その記憶固定化とシナプス可塑性への意義について検討したいと考えています。これらの研究が将来、睡眠中の記憶固定化の異常で生じる症状の軽減や、脳の再生医療の進展に貢献できれば幸いです。

【掲載論文】

Sparse Activity of Hippocampal Adult-Born Neurons during REM Sleep Is Necessary for Memory Consolidation.

Kumar D, **Koyanagi I**, Carrier-Ruiz A, Vergara P,

Srinivasan S, Sugaya Y, Kasuya M, Yu TS, Vogt KE, Muratani M, Ohnishi T, Singh S, Teixeira CM, Chérasse Y, Naoi T, Wang SH, Nondhalee P, Osman BAH, Kaneko N, Sawamoto K, Kernie SG, Sakurai T, McHugh TJ, Kano M, Yanagisawa M, Sakaguchi M. **Neuron** 107(3):552-565, 2020. DOI:10.1016/j.neuron.2020.05.008.

【参考文献】

Memory consolidation during sleep and adult hippocampal neurogenesis.

Koyanagi I, Akers KG, Vergara-García P, Srinivasan S, Sakurai T, Sakaguchi M.

Neural Regen Res 14(1):20-23, 2019. DOI:10.4103/1673-5374.243695.

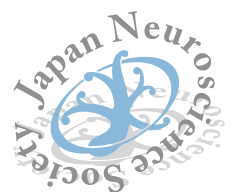
【研究者の声】

睡眠中の記憶処理機構の一端を明らかにできたことを大変光栄に思います。私が研究室に入った頃はこのような論文を発表するために長年の歳月とこれほど沢山の研究技術の集約を要することを知りませんでした。論文の執筆に

携わる過程で、素晴らしい研究者の方々から Ca イメージング技術、光遺伝学、行動実験等の研究手法や論理構築を学ぶ機会に恵まれ、今後の研究の糧となる経験をさせていただきました。筆頭著者である Deependra Kumar 博士、責任著者である坂口昌徳先生をはじめ、お世話になった皆様にこの場をお借りして御礼申し上げます。

【略 歴】

1995 年生まれ、2016 年 3 月奈良高専物質化学工学科卒業。同年 5 月より筑波大学 WPI-IIIIS 坂口昌徳准教授のもとで研究を始め、学士号と修士号を所得。現在は同大学院人間総合科学学術院博士後期課程に在籍中。



神経科学トピックス

新規 DREADDs アゴニスト DCZ の開発と評価

国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構
放射線医学総合研究所 脳機能イメージング研究部
システム神経回路研究グループ

主任研究員 宮川 尚久



最もポピュラーな化学遺伝学ツール、変異型ムスカリン受容体 DREADDs に作用し、脳移行性・代謝安定性・選択的活性を高いレベルで兼ね備えた新規アゴニスト DCZ を見出しました。副作用が少なく時間精度の高い神経活動操作と行動操作が実現できました。また PET トレーサーとして使うことで、DREADDs 発現部位の高精度の可視化も実現できました。

化学遺伝学は、内在性の伝達物質には活性を持たない人工受容体を標的神経細胞に発現させ、これを内在性受容体には活性を持たない人工薬剤によって活性化し、神経細胞の活動を興奮性または抑制性のいずれかに操作する技術です (図 1A)。代表的な人工受容体、変異ムスカリン型 DREADDs (designer receptors exclusively activated by designer drug、以降、特に断らない限り DREADDs は変異ムスカリン型 DREADDs を指します) は、元のムスカリン型受容体の内在性アゴニストであるアセチルコリンへの結合性は著しく減弱し、生体には作用しない人工薬剤 clozapine-N-oxide (CNO) にアゴニスト活性を持ちます^{1,2)}。光遺伝学と並んで代表的な神経操作ツールとして用いられてきましたが、近年アゴニストである

CNO の代謝物による副作用が指摘されるなど、安全性への懸念の払拭が課題となっていました³⁾。

CNO は、血管から脳への移行性が悪いものの、大量に用いれば脳に入り作用すると考えられていました。しかし、特にげっ歯類において、体内で CNO の一部が Clozapine に代謝され、それが実際に脳内に入って DREADDs に作用していることが報告されました³⁾。Clozapine は向精神薬として臨床的にも用いられていることもあり、十分な量が投薬されれば、当然本来の標的機能分子に作用し、DREADDs 実験の観点からすれば副作用を呈することが懸念されます。よって、CNO に替わる選択性の高い人工薬剤の開発が急務でありました。理想的なアゴニストは、1) DREADDs に対する結合性と選択性 (標

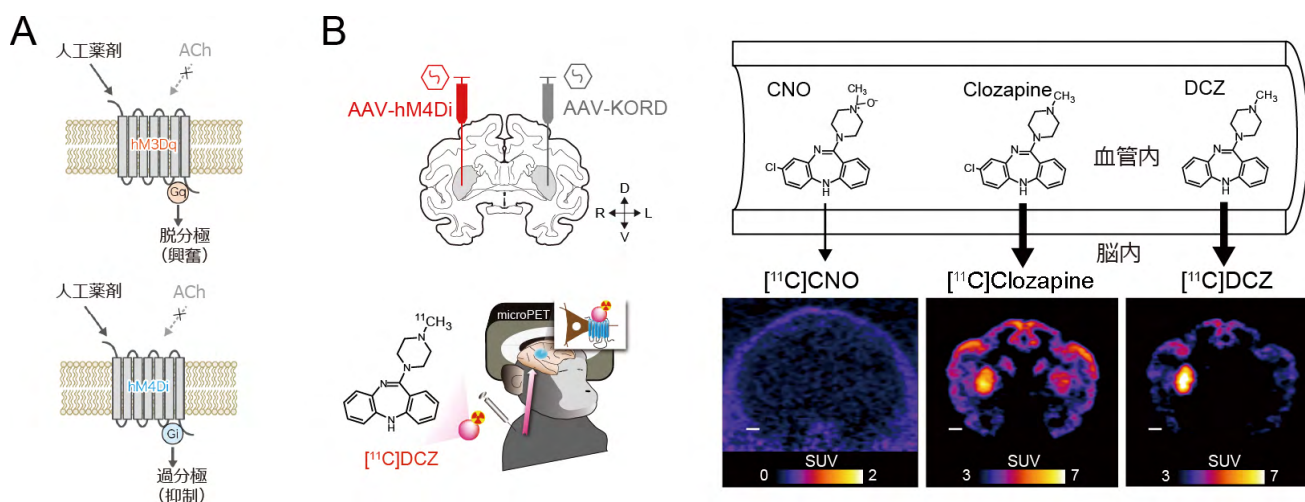


図 1

(A) 変異ムスカリン受容体型 DREADDs である hM3Dq および hM4Di の作用機序。

(B) 放射性同位体ラベルされた各種薬剤を用いた PET イメージング。脳血液関門を超える脳内移行性の高さと、標的受容体への結合の強さ、非特異的結合の程度が見て取れる。文献 5 より引用。

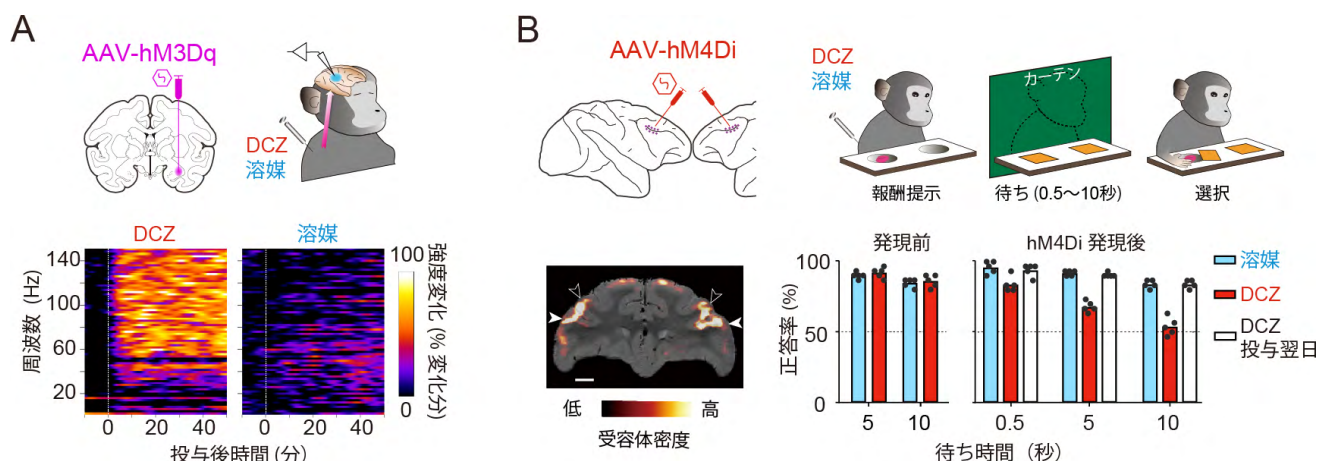


図2

- (A) 興奮性 DREADDs である hM3Dq と DCZ による神経活動の賦活化。局所電場電位の特に高周波領域で、DCZ 投与後数分のうち信号強度が上昇している。
- (B) 抑制性 DREADDs である hM4Di と DCZ により引き起こされた、個体の認知能力の変容。外側前頭前野の機能である空間作業記憶の能力が、hM4Di 発現と DCZ 投与に依存して損なわれている。

的以外への結合・作用が相対的に小さい)の高さ、2) DREADDs に対するアゴニスト活性の高さ、3) 脳移行性や代謝安定性の高さ、という複数の薬理学的な特性を備え、最終的には4) 神経活動操作を通じ安全かつ再現性高く動物の認知・行動に変容を起こす、必要があります。第二世代アゴニストとして C21 や Perlapine が発表されていましたが⁴⁾、いずれも選択性や脳移行性などが不十分でした。我々は既存の化合物の中から、これらの特徴を満たす新規アゴニスト Deschloroclozapine (DCZ) を見出し、さまざまなアッセーの結果、CNO、C21、Clozapine と比較して、1)～4) において優れた性質を持つことを確認しました。

我々は *in vivo* 条件における薬物の作用および動態を探るため、マカクザルおよびマウスで、1) については放射性ラベルされた DCZ の PET 解析、2) については電気生理やカルシウムイメージングによる神経生理学的な解析、3) については血液・脳脊髄液の代謝動態から確認しました。また、4) の検証実験として、背外側前頭皮質の神経活動操作による空間作業記憶への影響を検証しました。

DCZ のマカク脳内における DREADDs に対する結合性と選択性、また脳移行性の確認のため、脳内に発現した DREADDs に対する集積を検証しました。まず片側の被殻に抑制性の変異ムスカリン型 DREADDs である hM4Di、反対側にコントロールとして非ムスカリン型 DREADDs である KORD を運ぶ AAV ベクターをそれぞれ注入しました(図 1B 左上)。約 1.5 か月後、放射線同位体である ¹¹C でラベルされた CNO、Clozapine、および DCZ を静脈内投与したうえ PET で確認すると(図 1B 左下)、CNO は血管から脳への移行が悪く、Clozapine は反対側の被殻を含む広範囲に結合しましたが、DCZ は標的分子で

ある hM4Di が発現している部位に対し、選択性高く集積していました(図 1B 右)。

次に、DCZ のマカク脳内における DREADDs に対するアゴニスト活性を確認するため、脳内に発現した興奮性 DREADDs に対する DCZ の神経賦活化作用を検証しました。片側の扁桃体に興奮性 DREADDs である hM3Dq を発現させ(図 2A 左上)、発現部位に細胞外記録電位を刺入し(図 2A 右上)、溶媒(コントロール)および DCZ (1 μg/kg 体重量)の血中投与条件で、局所電場電位の変化を確認すると、DCZ 投与時に、神経細胞の発火活動と良く相関する高周波帯域が上昇していました。この活動上昇は DCZ 投与後 5 分以内に現れ、少なくとも 50 分安定していました(図 2A 下)。

マウス大脳皮質に hM3Dq およびカルシウムインジケータである GCaMP を発現させて同様の実験を行っても、やはり素早く立ち上がる神経活動の上昇(カルシウム濃度上昇)が観測でき、少なくとも 120 分は変わらないレベルで持続しました。また、サルおよびマウスで、DCZ 投与後の血清および脳脊髄液内での DCZ および代謝物の動態を計測したところ、DCZ は代謝されておらず、安定して脳内に移行しておりました。

最後に、前頭前野背外側部(DLPFC)が関与する空間作業記憶(物の位置を覚えておく能力)を、抑制性 DREADD を用いて阻害可能か、Proof-of-concept 実験を行いました。マカクザルの両側 DLPFC に抑制性 DREADDs である hM4Di を発現させました(図 2B 左)。動物の眼前のくぼみの片方にエサを入れて蓋をし、カーテンで視線をしばらく遮った後、正しくエサがある方に手を伸ばせば、そのエサをもらえる行動課題を課しました(図 2B 右上)。溶媒および DCZ (100 μg/kg 体重量)を投与した際の、空間作業記憶課題の正答率を比較したとこ

ろ、DCZ 投与条件においては、記憶への負荷が高い（遅延時間が長い）条件で正答率がより低下し、次の日には正答率は元に戻りましたが、hM4Di を発現させていない動物ではこの効果は生じず、DCZ の非特異的な副作用ではないことが示唆されました（図 2B 右下）。

以上のように DCZ が、DREADDs に対する結合性・選択性アゴニスト活性が高く、脳移行性や代謝安定性にも優れ、神経活動操作を通じ安全かつ再現性高く動物の認知・行動に変容を起こす、優れた DREADDs アゴニストであることが確認できました。マウスのみならずヒト応用前段階の試験で重要視されるサルで、神経活動とそれに伴う行動を素早く高精度に制御する化学遺伝学を可能としました。今後、脳機能や精神・神経疾患の基礎・応用研究に大きく貢献することが期待されます。また DCZ は、放射線標識した PET トレーサーとすることで、人工受容体発現の PET モニタリングにも使えます。サルは遺伝子導入効率が悪く、その確認効率も悪いことが課題でしたが、化学遺伝学の遺伝子導入 - 確認部分の飛躍的な高精度化にも大きく貢献しました。

【掲載論文】

Deschloroclozapine, a potent and selective chemogenetic actuator enables rapid neuronal and behavioral modulations in mice and monkeys

*Nagai Y, ***Miyakawa N** (*co-first authors), Takuwa H, Hori Y, Oyama K, Ji B, Takahashi M, Huang XP, Slocum S, DiBerto JF, Xiong Y, Urushihata T, Hirabayashi T, Fujimoto F, Mimura K, English JG, Liu J, Inoue K, Kumata K, Seki C, Ono M, Shimojo M, Zhang MR, Tomita Y, Suhara T, Takada M, Higuchi M, Jin J, Roth BL, Minamimoto T. **Nat Neurosci**, 23, 1157-1167 (2020). 2020,

【参考文献】

- 1) Evolving the lock to fit the key to create a family of G protein-coupled receptors potently activated by an inert ligand.
Armbruster BN, Li X, Pausch MH, Herlitze S, Roth BL. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 104, 5163-5168 (2007).
- 2) DREADDs for Neuroscientists.
Roth BL. **Neuron**, 89, 683-694 (2016).
- 3) Chemogenetics revealed: DREADD occupancy and activation via converted clozapine.
Gomez JL, Bonaventura J, Lesniak W, Mathews WB, Syta-Shah P, Rodriguez LA, Ellis RJ, Richie CT, Harvey BK, Dannals RF, Pomper MG, Bonci A, Michaelides M. **Science**, 357, 503-507 (2017).

- 4) The first structure-activity relationship studies for designer receptors exclusively activated by designer drugs.

Chen X, Choo H, Huang XP, Yang X, Stone O, Roth BL, Jian J. **ACS Chem Neurosci**, 6, 476-484 (2015).

- 5) 新しい DREADDs アゴニスト DCZ と霊長類における DREADDs 実験例 .

宮川尚久, **実験医学** 2020 年 11 月号, 3137-3145, 羊土社

【研究者の声】

この研究は国際的な競争の中、関係者による総力戦で進められました。共同筆頭著者の永井さん、責任著者の南本先生および Roth 先生、共著者および著者には入らなかった技術員の方々、皆さんにお礼申し上げます。

【略 歴】

2004 年に東京医科歯科大学にて博士号（医学）を取得。その後、理研 BSI、新潟大学医学部、国立精神・神経医療研究センターを経て、2017 年 4 月より現職。

神経科学トピックス

幼少期の社会的孤立の前頭前皮質 －視床室傍核回路への影響と社会性との関わり

奈良県立医科大学 精神医学講座

助教 山室 和彦



前頭前皮質－視床室傍核回路機能が社会性に関わり、社会隔離マウスでみられる社会性の低下を同回路のモジュレーションによって回復できることを明らかにしました。

幼少期の社会的孤立体験は大人になっても脳機能や行動への影響が持続していることが、哺乳類での報告で数多くされています。齧歯類において、離乳直後の2週間のみ社会隔離（社会隔離マウス）をすると社会性が低下することが報告されており、この2週間が社会性を構築する臨界期であると考えられています。しかし、社会隔離マウスにおける社会性の低下の原因となる神経回路は不明でした。今回、前頭前皮質第V/VI層からどの皮質下領域に投射をする神経回路が異常なのか、この回路異常が個体レベルで因果関係をもって社会性行動に影響を与えているかについて検討しました。

私たちはまず正常マウスのさまざまな投射先候補領域にレトロビーズを注入し cFos でマッピングを行ったところ、視床室傍核でのみオブジェクトの暴露と比較して新規マウスの暴露で cFos が有意に増加したので、前頭前皮質－視床室傍核回路が社会性に関わることを同定しました。次にマウスが自由に動き回れる環境下で、ファイバーフォトメトリーを用いて前頭前皮質第V/VI層から視床室傍核に投射をする神経細胞の活動を観察しました。その結果、社会隔離マウスでは新規マウスへの反応が低いことが分かりました。これは、幼少期の社会的孤立が大人になっても社会性行動中の前頭前皮質－視床室傍核回路に影響を与えていることを示唆しています。実際に、光遺伝学という特定の神経細胞を光照射により活動を制御させる技術を用いて前頭前皮質－視床室傍核回路の活動を抑制すると社会性行動を減少させることも分かりました。

次に、前頭前皮質第V/VI層の視床室傍核に投射をする神経細胞をホールセルパッチクランプ法を用いて記録したところ、社会隔離マウスでは自発的抑制性シナプス後電流 (sIPSC) が増加し、細胞興奮性が低下している

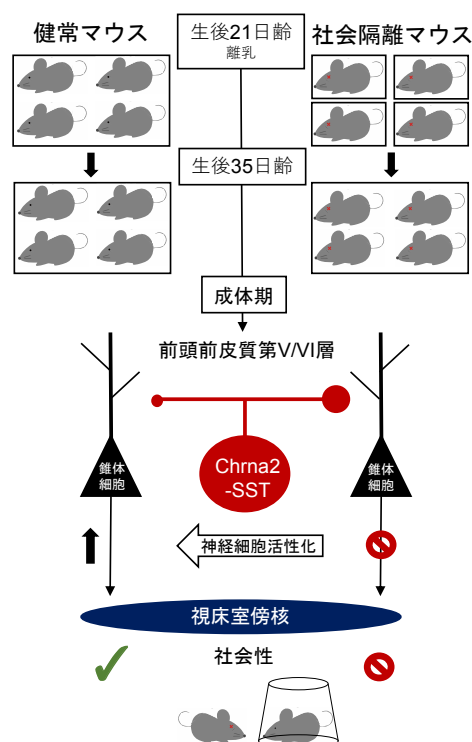


図1. 幼少期の社会的孤立体験が前頭前皮質－視床室傍核回路に影響を与え社会性を低下させるが、同回路を光遺伝学を用いて活性化したところ、社会隔離マウスでみられた社会性の低下が回復することが明らかになりました。Chrna2-SST: ニコチン性アセチルコリン受容体α2サブユニット陽性インターニューロン。バースト状に発火するソマトスタチン陽性インターニューロンのサブグループであり、皮質下に投射する錐体細胞のみに投射をするという特徴をもちます。

ことが分かりました。さらに、光遺伝学による前頭前皮質から視床室傍核への応答は社会隔離マウスにおいて低下しており、誘発されたシナプス伝達の持続的な減少も示唆されます。また、前頭前皮質第 V/VI 層のニコチン性アセチルコリン受容体 $\alpha 2$ サブユニット陽性インターニューロン (Chrna2-SST) は皮質下に投射する神経細胞にのみ投射をするという特徴をもちますが、社会隔離マウスでは Chrna2-SST の細胞興奮性が増加していることが分かりました。また、Chrna2-SST を薬理遺伝学的に活性化させると社会性は低下するため、前頭前皮質 – 視床室傍核回路の活動の減少に寄与し、社会性を低下させることが示唆されます。

最後に、前頭前皮質 – 視床室傍核回路を光遺伝学を用いて活性化したところ、社会隔離マウスでみられた社会性の低下が回復することが明らかになりました。これらの結果から、幼少期の社会的孤立体験が大人になっても前頭前皮質 – 視床室傍核回路の活動を変化させ、社会性の低下に寄与していることが示唆されると同時に、この神経回路は、社会性障害の治療開発の有力なターゲットになると期待されます。

【掲載文献】

A prefrontal-paraventricular thalamus circuit requires juvenile social experience to regulate adult sociability in mice

Yamamuro K, Bics LK, Leventhal M, Kato D, Im S, Flanigan M, Garkun Y, Norman K, Caro K, Sadahiro M, Kullander K, Akbarian S, Russo S, Morishita H. Nat Neurosci. 23:1240-1252. 2020.

【研究者の声】

本研究は奈良県立医科大学にて博士研究員として行った研究を、留学先のマウントサイナイ医科大学 Morishita ラボでさらに発展させ、薬理遺伝学や光遺伝学を駆使し、前頭前皮質 – 視床室傍核回路が社会性に関わることを明らかにした論文になります。社会性は自閉スペクトラム症に限らずさまざまな精神疾患でもみられ、本研究のように前頭前皮質 – 視床室傍核回路と社会性との関わりを明らかにすることで、多くの精神疾患に対する新規治療法の神経基盤としての研究が発展していくことが期待されています。Morishita ラボでは多くの設備や技術があるだけでなく、他のラボとの交流も盛んで多くの議論ができ、また社会性や注意機能の発達などヒト研究にも直結する研究を行っていることが特徴だと思います。最後に本研究に関与して下さった全ての共同研究者に感謝いたします。特にどんな時でも議論に応じていただき、素晴らしい研究環境を与えてくださった森下先生には深く感謝申し上げます。

【略 歴】

2006 年 奈良県立医科大学医学部 卒業、2008 年 市立伊丹病院にて前期研修、2010 年 奈良県立医科大学精神医学講座医員、2011 年 天理よろづ相談所病院神経精神科医員、2016 年 奈良県立医科大学大学院医学研究科博士課程終了、博士（医学）、2017 年 マウントサイナイ医科大学 Morishita 研究室にて博士研究員、2019 年 奈良県立医科大学精神医学講座助教

募 集

神経科学ニュースへの原稿を募集しています

学会への提言、研究雑感、学会見聞録、書評等、神経科学の発展につながるものであればどのようなものでも結構ですので以下の要領でお送りください。英文での掲載も希望される方は、英文記事をあわせてお送り下さい。

1. 原稿は下記フォーマットの電子ファイルを、メール添付で newsletter@jnss.org までお送り下さい。
 - a. 文章はMS Wordで作成して下さい。画像(写真・図)は文中に貼り付けず、オリジナルファイルを別にお送り下さい。
 - b. 画像はJPEG, TIFFなどのフォーマットで、印刷にたえる解像度(最大で300pixel/inch程度まで)、かつメール添付可能なサイズ(1点当たり2~3MB程度)に調整して下さい(数値は目安です)。
 - c. PDF版はカラーですが、プリント版は白黒印刷になりますので、カラー画像は白黒になっても問題ないかご確認の上、ご入稿下さい。
2. 記事1編は1ページまたは2ページ以内に収めて下さい。(依頼原稿のページ数は依頼者にご確認下さい。)

1ページの場合(日本語全角で約2000字程度)

2ページの場合(日本語全角で約4600字程度)

但し画像は以下の基準で文字数に換算します。ご入稿時に、ご希望の掲載サイズをご指定下さい。

画像(小) : ①横8cm・縦6cm以内。300字相当。

画像(中) : ②横8cm・縦12cm以内か③横16cm・縦6cm以内。600字相当。

画像(大) : ④横16cm・縦8cm以内。800字相当。

3. ご入稿後の原稿の差し替えは原則として行わず、お送りいただいたファイルをそのまま利用しますので、誤りの無いことをお確かめの上、原稿をお送り下さい。ただし、編集委員会から修正をお願いする場合があります。
4. 掲載の可否と時期については、ニュース編集委員会で検討の上、決定させていただきます。
5. 発行日と入稿締切日は通例以下のとおりですが、都合により変動することがあります。具体的な締切日については、事務局までお問い合わせ下さい。

2月10日発行号(12月初旬入稿締切)

4月10日発行号(1月末頃入稿締切)

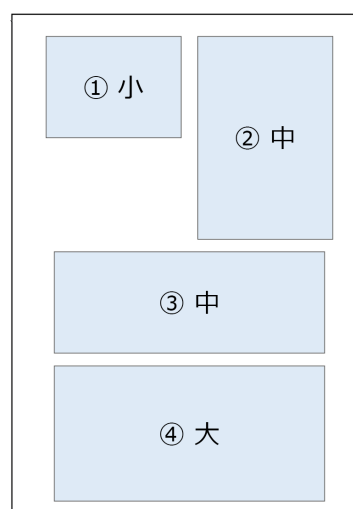
7月10日発行号(4月末頃入稿締切)

11月10日発行号(8月末頃入稿締切)

6. 掲載料は不要ですが、記事の執筆者は原則として学会員あるいは協賛・後援団体である必要があります。

求人情報、学会・シンポジウムの案内、助成金の案内は、ホームページにて、掲載させていただきますので、<https://jnss.org/submissions> を、ご参照ください。

紙 面



日本神経科学学会の Facebook と Twitter の公式アカウントができました。各種のイベント情報や、求人公募情報など、様々な最新情報を発信しています。ご興味のある方はぜひチェックしてください。



facebook.com/JapanNeuroscienceSociety



[@jnsorg](https://twitter.com/jnsorg)

募 集

● ● ● ● 広 告 募 集 ● ● ● ●

神経科学ニュース広告募集

募集要項

1. 掲載媒体: 日本神経科学学会
会報「神経科学ニュース」
2. 媒体判型: A4判
3. 発行部数: 6,000部
4. 配布対象: 日本神経科学学会 会員
5. 発行回数: 年4回
6. 契約期間: 1年間 (4回)
7. 掲載場所: 後付A4 (1ページ)
8. 掲載料: 45,000円 (1回)
9. 入稿形態: 完全データ入稿 (白黒)
10. 入稿方法: メール添付

11. 広告掲載費のご請求:

神経科学ニュース発行後、広告掲載誌のサンプルと一緒に請求書を発行・郵送いたします。到着後、1か月以内にお支払いください。

初回掲載時は先にサンプルをPDFデータでお送りください。神経科学ニュース編集委員会で確認させていただきます。修正等をお願いする場合もございますのでご了承ください。

なお、表3と表4は既に固定の契約がございまして、販売することができません。

また、学会HPでのバナー広告 (月1万円)も募集しております。

<https://www.jnss.org/adinfo/>

神経科学ニュース折り込み広告募集

募集要項

1. 掲載媒体: 日本神経科学学会
会報「神経科学ニュース」
2. 媒体判型: A4判
3. 発行部数: 6,000部
4. 配布対象: 日本神経科学学会 会員
5. 折込広告料: 80,000円 (1回)納品形態: チラシ (完成品)を学会の指定する神経科学ニュース発送業者に直接お送りください。

6. 広告掲載費のご請求:

神経科学ニュース発行後、広告掲載誌のサンプルと一緒に請求書を発行・郵送いたします。到着後、1か月以内にお支払いください。

お申込み時にサンプルをPDFデータでお送りください。神経科学ニュース編集委員会で配布の可否を判断させていただきます。

2021年の発行スケジュール

2021年1号 2月発行予定
2021年2号 4月発行予定
2021年3号 7月発行予定
2021年4号 11月発行予定

お申込み・お問い合わせ

日本神経科学学会 事務局
〒113-0033 東京都文京区本郷7丁目2-2本郷ビル9F
TEL:03-3813-0272/FAX: 03-3813-0296
E-mail: office@jnss.org
URL: <https://www.jnss.org/>

賛助会員一覧 Supporting Members

- 株式会社医学書院
IGAKUSHOIN Ltd.
<http://www.igaku-shoin.co.jp/top.do>
- 特定非営利活動法人医学中央雑誌刊行会
NPO Japan Medical Abstracts Society
<https://www.jamas.or.jp/>
- エーザイ株式会社
Eisai Co., Ltd.
<https://www.eisai.co.jp/index.html>
- 株式会社エヌ・ティ・ティ・データ経営研究所
NTT DATA INSTITUTE OF MANAGEMENT
CONSULTING, INC.
<https://www.nttdata-strategy.com/>
- 応用脳科学コンソーシアム
CAN : Consortium for Applied Neuroscience
<https://www.nttdata-strategy.com/can/>
- 科研製薬株式会社
KAKEN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.
<http://www.kaken.co.jp/>
- ゼロシーセブン株式会社
ZeroCSeven, Inc.
http://0c7.co.jp/products/research_medical.html
- 武田薬品工業株式会社
Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.
<https://www.takeda.com/jp/>
- 株式会社成茂科学器械研究所
NARISHIGE Group
<http://www.narishige.co.jp/japanese/index.html>

敬称略 (五十音順)

編集後記

昨年は通天閣も太陽の塔も真っ赤に激怒した大阪では近年色々ありました。大阪市制100周年を記念して1987年に設立され世界トップレベルの研究所以り続けた大阪バイオサイエンス研究所が、大阪市からの補助金が打ち切られたため存続が困難となり2015年に解散しました。「神経科学の東京一極集中が一段と加速された」などと揶揄されない様、大阪市の大学の一員として私も研究に励んで参ります。さらに、大阪府立大学と大阪公立大学が統合され2022年度に大阪公立大学が開校されます(正式決定は2021年度の予定)。学部の入学生定員数では国公立大学の中で大阪大学、東京大学に次ぐ3位の規模になるそうです。一方で府大・市大を合わせても然程多くない教員数が統合で更に削減されないことを祈るばかりです。新大学は開校10年後に「世界大学ランキング200位以内」に入る目標を掲げており、私も新大学の一員としてこの高い目標に見合うだけの志と成長戦略を持たなければと身の引き締まる思いです。さて、昨年1月23日に武漢が都市封鎖された後もしばらくは海外からの旅行者を普段通りよく見かけましたが、5年ぶり2度目の「大阪都構想」住民投票後は第3波に見舞われ、2021年元旦の時点ではうがい薬の宣伝も虚しく、大阪市大では大学病院の入院患者のPCR検査を今後は医学部の基礎系教員が「ボランティア」として行うかもしれないほど、大阪の医療は逼迫しています。本年が平穏な年になります様に。

神経科学ニュース編集委員 水関 健司

発行：日本神経科学学会

編集：神経科学ニュース編集委員会

委員長

古屋敷 智之 (神戸大)

委員

荒田 晶子 (兵庫医大)、竹本 さやか (名古屋大)、
松尾 直毅 (九州大)、水関 健司 (大阪市立大)、
村松 里衣子 (国立精神・神経医療研究センター)、
山中 章弘 (名古屋大)