



2022 No.2 May

Contents 目次

- 2 The 45th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
- 4 Please make sure to update your membership information!
- 5 Announcement of the 24th recipients of the Tokizane Award in 2022
- 6 Winners for the 22nd Japan Neuroscience Society Young Investigator Award Selected!
- 8 Announcement of the Awardee of the 2022 Joseph Altman Award in Developmental Neuroscience
- 9 Announcement of the Awardees of the 2022 Neuroscience Research (NSR) Paper Awards.
- 10 We welcome Submissions to Neuroscience News
- 11 第45回 日本神経科学大会のご案内
- 13 新年度から所属などが変更になる方へ：会員情報の更新をお忘れなく！
- 14 ブレインサイエンス振興財団 2021年度塚原仲晃記念賞及び研究助成受領者
- 15 ブレインサイエンス振興財団 2022年度塚原仲晃記念賞及び研究助成公募開始
- 16 2022年度 第24回 時実利彦記念賞 受賞者決定
- 17 2022年度 第22回 日本神経科学学会奨励賞 受賞者決定
- 19 2022年 ジョセフ・アルトマン記念発達神経科学賞 受賞者決定
- 20 2022年 Neuroscience Research (NSR) 論文賞 受賞論文決定
- 21 Neuroscience Researchハイライト：筋萎縮性側索硬化症の病態進行におけるglymphatic systemの関与
(廣瀬 美嘉子)
- 23 研究室紹介：名市大IBS から研究室紹介 (野村 洋)
- 25 研究室紹介：大阪公立大学大学院医学研究科より (近藤 誠)
- 26 留学記：コロナ禍でのカナダ渡航 (大屋 知徹)
- 28 留学記：COVID-19流行下での研究留学 -パリより中間報告 (大久保 真理子)
- 30 留学記：「いちゃりばちよーでー」の研究留学 (山城 邦比古)
- 32 神経科学トピックス：記憶の獲得によって形成される脳領域横断的に情報を統合するネットワーク (宮脇 寛行)
- 34 神経科学トピックス：精神疾患の新たな環境要因を提唱、表現型を発見 (平井 志伸)
- 36 神経科学トピックス：微弱なカルシウムシグナルによるアストロサイトの持続的活性化は慢性搔痒を悪化させる
(白鳥 美穂)
- 38 神経科学トピックス：神経幹細胞の温度受容体がストレスによる成体神経新生の障害に関与する (星 雄高)
- 40 神経科学トピックス：亜急性期脳梗塞の治療効果を発揮するVEGF徐放性超分子ゲル化ペプチドの開発 (矢口 敦也)
- 42 脳科学辞典：新項目紹介 (林 康紀)
- 43 神経科学ニュースへの原稿を募集しています
- 44 広告募集：目次配信メールへのバナー広告掲載について
- 45 編集後記・編集委員氏名・賛助会員一覧

Neuro2022

The 45th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
Yui-maaru (Spirit of Mutual Help) -Connecting Brain Sciences-



<https://neuro2022.jnss.org/en/index.html>

Dates : June 30 (Thu) - July 3 (Sun), 2022
Venues : Okinawa Convention Center / Ginowan City Gymnasium / Laguna Garden Hotel
Presidents :



President
The 45th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
Kenji Doya
Okinawa Institute of Science and Technology Graduate University



President
The 65th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry
Kohtarō Takei
Yokohama City University



President
The 32nd Annual Conference of the Japanese Neural Network Society
Kazushi Ikeda
Nara Institute of Science and Technology

●●● Information for Participants ●●●

About the format of the Annual Meeting

Neuro2022 will be held in a hybrid format, both on-site and online, as previously planned (although this will be reconsidered if the rapid spread of COVID-19 infection leads local authorities to issue guidelines restricting the meeting). All presentations, both oral and poster, are basically to be given on-site. However, if it is difficult for overseas participants to enter Japan, they may present their presentations online.

Program Overview

Plenary Lectures

Anne Churchland
University of California, Los Angeles, US

Martin Schwab
University of Zurich, Switzerland

Erin M. Schuman
Max Planck Institute for Brain Research, Germany

Brain Prize Lecture

Adrian Peter Bird
University of Edinburgh, UK

※This program is supported by The Lundbeck Foundation.



Special Lectures

Takeshi Sakurai
International Institute for Integrative Sleep Medicine,
University of Tsukuba

Mikio Hoshino
National Institute of Neuroscience, National Center of
Neurology and Psychiatry

Tetsuya Ogata
School of Fundamental Science and Engineering, Waseda
University / Artificial Intelligence Research Center, AIST

Akiko Hayashi
Center for Brain Science, RIKEN

Award Lectures

Nakaakira Tsukahara Memorial Award Lecture

Noriyuki Matsuda
Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

Takafumi Minamimoto
National Institutes for Quantum Science and Technology

Toshihiko Tokizane Memorial Award Lecture**Masato Hasegawa**

Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

Masashi Yanagisawa

International Institute for Integrative Sleep Medicine

Joseph Altman Award in Developmental Neuroscience Award Lecture**Denis Jabaudon, M.D., Ph.D.**

University of Geneva, Geneva, Switzerland

Neuroscience Research (NSR) Paper Award Lecture**Haruka Suzuki**

International Institutes for Integrative Sleep Medicine (WPI-IIS), University of Tsukuba

■Educational Lectures**Taro Toyozumi**

Center for Brain Science, RIKEN

Rieko Muramatsu

National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry

Yuichi Yamashita

National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry

Itaru Hamachi

Graduate School of Engineering, Kyoto University

Yukinori Okada

Graduate School of Medicine, Osaka University

Ryuta Koyama

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

Tadashi Yamazaki

Graduate School of Informatics and Engineering, The University of Electro-Communications

Haruhiko Bito

Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

Tomomi Shimogori

Center for Brain Science, RIKEN

Dan Ohtan Wang

Center for Biosystems Dynamics Research, RIKEN

Emi Tamaki

Faculty of Engineering, University of the Ryukyus

Yoichi Miyawaki

Graduate School of Informatics and Engineering, The University of Electro-Communications

In addition to the above-mentioned lectures, Neuro2022 will provide numerous planned lectures, including 58 symposia (280 presentations), 52 general oral presentation sessions (197 presentations), 22 Wakate Dojo sessions (89 presentations), 1093 poster presentations, and "Late-Breaking Abstracts (LBA)" poster presentations, with a total of over 1800 scheduled

presentations. The chair person and members of the Program Committee have made the greatest possible efforts and used a good deal of detailed ingenuity to ensure that all these presentations can be given at appropriate times and places, and that participants will be able to hear as many presentations as possible in an efficient way. Please visit the Program page on the Meeting website for details.

<https://neuro2022.jnss.org/en/program.html>

Meeting Badge

Please note that a meeting badge will not be sent to you by post. Please download and print your meeting badge, and bring it with you on site on the day of the Meeting.

For on-site registrants, please receive the meeting badge and receipt when you register for the meeting on-site.

Pre-Registration<Last minutes> and On-site Registration

Pre-registration <Late> is open until 17:00 (JST) on Wednesday, May 11, 2022.

Pre-Registration <Last minutes> will start on Wednesday, June 1. We will accept On-site Registration also during the conference for those who did not register in advance.

For details, please refer to the Registration page on the Meeting website.

<https://neuro2022.jnss.org/en/registration.html>

On-site Child Care Service

The daycare service will be provided at an extremely affordable fee, Single day price: JPY3,300 incl. tax per child. For details, please visit the website. The deadline for reservations is Thursday, June 16, 2022. Reservations received after the deadline will be accommodated only when space is available.

<https://neuro2022.jnss.org/nursery.html>

The Japan Neuroscience Society Desk

The JNS Desk is located near the Registration Desk. New JNS membership applications and annual fee payments are accepted here. Please feel free to stop by anytime. Note that the membership needs to be approved by the Director of General Affairs later. Payments are accepted in cash only.

Neuro2022 Congress Secretariat

Okinawa Congress Corporation

TEL : 098-869-4220

E-mail : neuro2022@okicongre.jp

Info.

Please make sure to update your membership information!

Log in to renew your account at:



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

You will need your membership ID and password to log in.

Member information (profile) update

When there are changes to your affiliation or email address, please update using the following instructions.

- 1) Log in to the membership website, and click on “MY PAGE” menu item from the “Home” menu on the left side of the page.
- 2) At the top of “MY PAGE”, click on “Profile” (you can view your current profile information).
- 3) Click on the “Edit Profile” button on the right side of the Profile page; the editing page will appear.

* The “Edit Profile” button can also be found on the right side of the “MY PAGE”. Clicking the button will bring you to the editing page.

* Profile information is separated into three tabs.

Members can only edit items in the “Contact Info” tab; the content of the other two tabs, “Other Info” and “Member History”, are for viewing only.

* A red “*” indicates a required item. Please fill in all the required items.

* Items that are not editable by members are shown in grey.

- 4) After updating profile items, **make sure to click on the “Save” button** at the bottom of the page. Please note that if you do not click the button, your updated profile will not be saved.

Award

Announcement of the 24th Recipients of the Tokizane Award in 2022

The 24th Recipients of the Tokizane Award were decided. This year's award ceremony and lectures will be conducted during NEURO2022 (the joint meeting of the 45th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, the 65th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry and the 32nd Annual Conference of the Japanese Neural Network Society).

<https://neuro2022.jnss.org/en/program.html>

The 24th Tokizane Prize Awardee

Masato Hasegawa

Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

[Award Ceremony and Lecture]

Date and Time: July 1 (Fri), 15:30 - 16:30

Venue: Room 1 (Theater, Okinawa Convention Center)



Masashi Yanagisawa

International Institute for Integrative Sleep Medicine

[Award Ceremony and Lecture]

Date and Time: July 3 (Sun), 14:00 -14:50

Venue: Room 2 (Conference Building A1, Okinawa Convention Center)



Award

Winners for the 22nd Japan Neuroscience Society Young Investigator Award Selected!

We are pleased to announce the winners for the 22nd Japan Neuroscience Society Young Investigator Award. This year's award ceremony will be held during the 45th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (NEURO2022).

The Japan Neuroscience Society Young Investigator Award Ceremony

Date and Time: July 1st, 2022, 2:00 p.m.

Venue: Okinawa Convention Center Theater Building

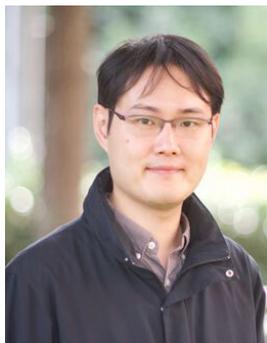


<https://neuro2022.jnss.org/en/index.html>

All award winners are young researchers who are expected to play a leading role in the field of neuroscience and the Japan Neuroscience Society. We hope many Society members will attend the award ceremony.

Please note that the selection of this award is not based on individual papers, but rather on the applicant's research achievements, research concept and potential for development, and history of activities in the Society (including presentations at conferences). We encourage young researchers in a wide range of fields, without being biased toward fields that tend to produce a large number of papers. We look forward to receiving applications from many young researchers (in principle, within 10 years of receiving their degrees) in the next fiscal year. The Society particularly encourages applications from female researchers.

Winners for the 22nd Japan Neuroscience Society Young Investigator Award



Dr. Akihiro GOTO

Department of Pharmacology, Kyoto University Graduate School of Medicine

Awarded theme:

"A new optical method for identifying the time window of synaptic plasticity during memory consolidation."

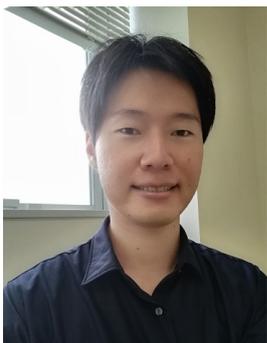


Dr. Tomomi KARIGO

Departments of Neuroscience, Johns Hopkins University School of Medicine, Kennedy Krieger Institute

Awarded theme:

"Hypothalamic neural circuit underlying internal state-dependent control of mounting behavior"



Dr. Daisuke MIYAMOTO

Laboratory for Sleeping-Brain Dynamics, Research Center for Idling Brain Science, University of Toyama

Awarded theme:

"Neural circuitry mechanisms for cognitive exploration during sleep"



Dr. Daisuke ONO

Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University

Awarded theme:

"Circadian regulation of sleep and wakefulness in mammals"



Dr. Sho YAGISHITA

Laboratory of Structural Physiology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

Awarded theme:

"Dopaminergic modulation of spine structural plasticity and generalization/discrimination learning"

(Alphabetical order)

Award

Announcement of the Awardee of the 2022 Joseph Altman Award in Developmental Neuroscience

We are pleased to announce that the awardee of the 2022 Joseph Altman Award in Developmental Neuroscience has been selected. We here extend our heartfelt congratulations to the following awardee. The award ceremony and lecture will be held on June 30, 2022, in Okinawa during NEURO2022, a joint conference of the 45th Japan Neuroscience Society, the 65th Japanese Society for Neurochemistry, and the 32nd Japanese Neural Networks Society.

<https://neuro2022.jnss.org/en/program.html>



Denis Jabaudon, M.D., Ph.D.

Department of Basic Neurosciences,
University of Geneva, Geneva, Switzerland
Department of Clinic Neurosciences,
Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland

Educational background

1996-2000: MD-PhD student, Brain Research Institute, University of Zurich, Switzerland.

2000-2004: Neurology resident, Lausanne University Hospital (CHUV) and Geneva University Hospital (HUG).

Work experience

2004-08: Postdoctoral fellow, Harvard Medical School, Cambridge, USA.

2008-09: Junior Group Leader, Faculty of Medicine, University of Geneva, Switzerland.

2009-: Attending physician, Department of Clinical Neuroscience, Geneva University Hospital, Switzerland.

2009-15: Assistant Professor, Faculty of Medicine, University of Geneva, Switzerland.

2015-: Full Professor, Faculty of Medicine, University of Geneva, Switzerland.

2018-: Director, Department of Basic Neuroscience, Faculty of Medicine, University of Geneva, Switzerland.

Award

NEW!



Announcement of the Awardees of the 2022 Neuroscience Research (NSR) Paper Awards.

We here extend our heartfelt congratulations to the following awardees of the 2022 NSR Paper Awards*. The award ceremony and lecture will be held during NEURO2022.

<https://neuro2022.jnss.org/en/program.html>

NSR Best Paper Award

“Metabolomic and pharmacologic analyses of brain substances associated with sleep pressure in mice”

<https://doi.org/10.1016/j.neures.2021.11.008>

Haruka Suzuki-Abe, Kazuhiro Sonomura, Shinya Nakata, Kazuya Miyanishi, Asmaa Mahmoud, Noriko Hotta-Hirashima, Chika Miyoshi, Taka-Aki Sato, Hiromasa Funato, Masashi Yanagisawa



Awardee

Haruka Suzuki-Abe

Educational Background (university level and above):

2012 (y) 4 (m): Entered International Christian University (Mitaka, Tokyo, Japan)

2016 (y) 3 (m): Graduated from International Christian University (Bachelor of Arts diploma, Major: Biology)

2016 (y) 4 (m): Entered, Ph.D. program in Human Biology, University of Tsukuba (Tsukuba, Ibaraki, Japan)

2022 (y) 3 (m): Graduated from University of Tsukuba (Ph.D. in Human Biology, Research field: Omics study, Neuroscience)

2022 (y) 4 (m): R&D division in a private enterprise

NSR Excellent Paper Award

“Temporally multiplexed dual-plane imaging of neural activity with four-dimensional precision”

<https://doi.org/10.1016/j.neures.2021.02.001>

Masanari Onda, Ryosuke F. Takeuchi, Keisuke Isobe, Toshiaki Suzuki, Yuji Masaki, Nao Morimoto, Fumitaka Osakada

“Changes in beta and high-gamma power in resting-state electrocorticogram induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex in unanesthetized macaque monkeys”

<https://doi.org/10.1016/j.neures.2021.02.002>

Yasutaka Honda, Shinya Nakamura, Kentaro Ogawa, Rintaro Yoshino, Philippe N. Tobler, Yukio Nishimura, Ken-ichiro Tsutsui

“Transcriptome analysis of human neural cells derived from isogenic embryonic stem cells with 16p11.2 deletion”

<https://doi.org/10.1016/j.neures.2021.03.005>

Yoshiko Nomura, Jun Nomura, Hiroyuki Kamiguchi, Toru Nishikawa, Toru Takumi

*Please visit [here](#) for NSR Paper Awards.

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. The mailing of the printed version of Neuroscience News has been discontinued after No. 4 of 2021. Since then, an all-color PDF version has been posted on our website. Please download and view them from the following link. https://www.jnss.org/en/neuroscience_news

1. 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
 - a. 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.
 - b. Images should be in the format of JPEG, TIFF, etc. and have enough resolution, 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.
2. 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.)

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 placed 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 (④16m x 8cm): 1,800 characters

3. 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.
4. The Neuroscience News Editing Committee will decide the acceptance and timing of publication of submitted manuscripts, depending on their contents.
5. 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)

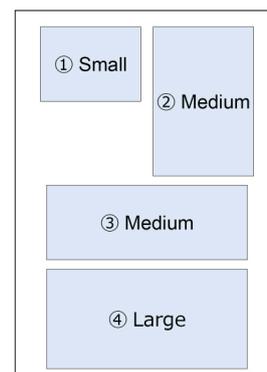
Only for 2022, the issuance schedule will be changed as follows.

Date of issue and the submission deadline:

February 10th issue (Early December)
May 10th issue (Around the end of February)
August 10th issue (Around the end of May)
November 10th issue (Around the end of August)

6. 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>



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



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

Neuro2022

第45回日本神経科学大会

ゆいま〜る - つながる脳科学 -

Yui-maaru(Spirit of Mutual Help)-Connecting Brain Sciences-

<https://neuro2022.jnss.org/index.html>

会期：2022年6月30日(木)～7月3日(日)

会場：沖縄コンベンションセンター / 宜野湾市立体育館 / ラグナガーデンホテル

第45回日本神経科学大会 大会長
銅谷 賢治 沖縄科学技術大学院大学第65回日本神経化学会大会 大会長
竹居 光太郎 横浜市立大学第32回日本神経回路学会大会 大会長
池田 和司 奈良先端科学技術大学院大学

●●●● 参加者へのご案内 ●●●●

大会の開催方式について

第45回日本神経科学大会は合同大会 Neuro2022 として、かねてより予定しておりました通り、現地とオンラインのハイブリッド形式にて開催いたします（ただし、新型コロナウイルス感染状況の急速な深刻化により、沖縄県等の指針で集会開催が制限される場合には、再検討を行います）。

発表は、口頭発表、ポスター発表のいずれも、基本的に現地で行っていただきます。ただし、海外からの参加者が、日本へ入国することが困難な場合には、オンラインにて発表することも可能とします。

プログラム概要

■ プレナリーレクチャー

Anne Churchland
University of California, Los Angeles, US

Martin Schwab
University of Zurich, Switzerland

Erin M. Schuman
Max Planck Institute for Brain Research, Germany

■ Brain Prize Lecture

Adrian Peter Bird
University of Edinburgh, UK

※このプログラムは The Lundbeck Foundation にご支援いただきました。



THE
BRAIN
PRIZE
Founded by the
Lundbeck Foundation

■ 特別講演

櫻井 武
筑波大学 医学医療系

星野 幹雄
国立精神・神経医療研究センター 神経研究所

尾形 哲也
早稲田大学 理工学術院 / 産業技術総合研究所 人工知能研究センター

林 (高木) 朗子
理化学研究所 脳神経科学研究センター

■ 受賞記念講演

■ 塚原伸晃記念賞受賞記念講演

松田 憲之
東京都医学総合研究所 プロジェクトリーダー

南本 敬史
量子科学技術研究開発機構 グループリーダー

■ 時実利彦記念賞受賞記念講演

長谷川 成人
東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野 教授

柳沢 正史
筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 教授

■ ジョセフ・アルトマン記念発達神経科学賞受賞記念講演

Denis Jabaudon, M.D., Ph.D.
University of Geneva, Geneva, Switzerland

Neuroscience Research (NSR) 論文賞受賞記念講演**鈴木 遥**

筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 / プレシジョン・メディスン開発研究センター

■教育講演**豊泉 太郎**

理化学研究所 脳神経科学研究センター

村松 里衣子

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所

山下 祐一

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所

浜地 格

京都大学 工学研究科

岡田 随象

大阪大学 大学院医学系研究科

小山 隆太

東京大学 大学院薬学系研究科

山崎 匡

電気通信大学 大学院情報理工学研究科

尾藤 晴彦

東京大学 大学院医学系研究科

下郡 智美

理化学研究所 脳神経科学研究センター

王 丹

理化学研究所 生命機能科学研究センター

玉城 絵美

琉球大学 工学部

宮脇 陽一

電気通信大学 大学院情報理工学研究科

■市民公開講座**田中 沙織**

奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科

村山 正宜

理化学研究所 脳神経科学研究センター

本城 咲季子

筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構

三浦 恭子

熊本大学 大学院生命科学研究部

今大会では、上記に加えて、シンポジウム 58 企画 (280 題)、一般口演 52 セッション (197 題)、若手道場 22 セッション (89 題)、ポスター発表 1093 題、さらに Late-Breaking Abstracts (LBA) によるポスター発表やランチョン大討論会等を加えた、合計 1800 件以上の発表が予定されており、大変充実したプログラムをご用意しております。プログラム委員長 3 名をはじめとする大会委員一同で、全ての演題をなるべく適時適所にて発表いただけるよう、また参加者の皆様になるべく沢山の演題を効率よくお聞きいただけるよう、最大限努力し、細部にまで工夫を凝らしました。詳細については大会ホームページの「プログラム」(<https://neuro2022.jnss.org/program.html>) をご覧ください。

研修単位制度

本大会は各種学会の専門医、認定医、及び、研修認定薬剤師の研修単位制度のポイント取得対象学会として認定されています。詳細については各学会、及び薬剤師研修センターへ直接お問い合わせください。

各種補助金での大会参加

大会参加費は、文部科学省の科学研究費補助金など、各種の研究費から支出可能な場合があります。詳しくは所属機関の事務担当者にお尋ねください。

参加証 (ネームカード)

参加証 (ネームカード) は、郵送されません。

事前参加登録をし、参加費の支払が完了した方は、登録システムよりダウンロードができます。当日は、ご自身にて参加証 (ネームカード) をダウンロード、印刷の上、会場にお持ちください。

当日参加登録をされる場合は、会場で登録される際、参加証 (ネームカード)、参加登録費の領収証をお渡しいたします。

直前および当日参加登録について

後期事前参加登録は 2022 年 5 月 11 日 (水) の 17:00 (JST) までとなっております。

6 月 1 日 (水) より、直前および当日参加登録が開始されますので、事前参加登録をされなかった皆様は、こちらよりお申込みください。

詳細は大会ホームページ「事前参加登録のご案内」(<https://neuro2022.jnss.org/registration.html>) をご覧ください。

託児室・親子休憩室のご案内

今年の大会では、感染対策を十分に行い、例年通り利用しやすい価格設定 (一人 1 日あたり 3,300 円 (税込)) となっております。事前利用申し込みの締め切りは 6 月 16 日 (木) です。締切日以降も余裕があれば対応いたしますのでご相談ください。託児室の詳細は大会ホームページをの該当部分 (<https://neuro2022.jnss.org/nursery.html>) をご覧ください。

学会デスク

大会参加受付の付近に、学会デスクを設置します。学会への新規入会、会員の皆様の年会費の支払いを受け付けますのでご利用ください。年会費の支払い状況の確認等も可能です。お気軽にお立ち寄りください。また、お知り合いの非会員の方々にもぜひ入会をお勧めください。ただし入会時には庶務理事による審査・承認手続きがありますので、その場での会員番号の発行は出来ません。なお、支払い方法は現金のみとなりますのでご了承ください。

Neuro2022 運営事務局

株式会社沖縄コングレ

TEL : 098-869-4220

E-mail : neuro2022@okicongre.jp

案内

新年度から所属などが変更になる方へ 会員情報の更新をお忘れなく！

新年度から所属が変更になる方は、下記の会員専用サイトで会員情報の更新をお願いいたします。



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

※ログインには ID (会員番号) とパスワードが必要です。

会員情報(プロフィール)の更新

所属先や E-mail アドレスが変更になった場合は、以下の方法で情報を更新して下さい。

- ① 会員サイトにログイン後、画面左上の「会員専用」メニューの「マイページ」をクリック。
- ② マイページのトップ画面で、「プロフィール」をクリック(登録されているプロフィール情報が閲覧できます)。
- ③ プロフィール画面の右上の「プロフィールの編集」ボタンをクリックすると、編集画面に変わります。

※上記②のマイページトップ画面にも、画面右側に「プロフィールの編集」ボタンがあるので、これをクリックすると、すぐに編集画面に変わります。

※プロフィール情報は3つのタブに分かれています。会員ご自身が内容を編集できるのは、「Contact Info」タブ内の項目のみで、「Other Info」タブ内の一部と「Member History」タブの内容は閲覧専用です。

※赤い「*」マークが付いているのはシステム上の入力必須項目です。「*」マークのもの、または「入力必須」と書かれている項目には、必ず入力してください。

※会員ご自身で編集できない項目はグレーになっています。

- ④ プロフィール項目を更新したら、**画面下の「保存」ボタンを必ずクリック**して下さい。クリックしないと保存されませんのでご注意ください。

報告

 **公益財団法人ブレインサイエンス振興財団**
2021年度 塚原伸晃記念賞及び研究助成受領者

 <http://www.bs-f.jp>

第36回 2021年度 塚原伸晃記念賞 2名 ※五十音順・所属は推薦時のもの

「パーキンソン病を抑制するマイトファジー」

松田 憲之

東京都医学総合研究所 プロジェクトリーダー



「霊長類脳回路の可視化と操作による機能理解」

南本 敬史

量子科学技術研究開発機構 グループリーダー



第36回 2021年度 研究助成 11名 ※五十音順・所属は申請時のもの

衣斐 大祐

名城大学薬学部 准教授

「ストレス抵抗性獲得に関わる神経回路の解析」

久保 郁

国立遺伝学研究所新分野創造センター 准教授

「視蓋における方位選択性マップの解析」

後藤 明弘

京都大学大学院医学系研究科 助教

「記憶の固定化における記憶動態の時空間解析」

鈴木 基高

アムステルダム大学スワメルダム生命科学研究所 Assistant Professor

「視床から大脳皮質へ送られる並列経路の解明」

高橋 直矢

IINS 研究所 (CNRS UMR5297) チームリーダー

「注意に関わる投射入力の時空間構造に迫る」

廣川 純也

同志社大学研究開発推進機構 准教授

「不確実性下の視覚バイアスに関わる神経回路」

松田 隆志

東京工業大学科学技術創成研究院 特任助教

「水分・塩分摂取を抑制する神経機構の解明」

緑川 光春

東京女子医科大学医学部 講師

「経路依存的シナプス成熟メカニズムの解明」

宮本 大祐

富山大学研究推進機構アイドリング脳科学研究センター 准教授

「睡眠時の記憶神経回路のイメージングと光操作」

米原 圭祐

国立遺伝学研究所遺伝形質研究系 教授

「視覚運動処理と空間認知システムの機能連関」

クスタフ・ロイ

筑波大学国際統合睡眠医学研究機構 研究員

「統合失調症の新しい治療戦略に関する研究」

2022年度の公募開始について

公益財団法人ブレインサイエンス振興財団は、「塚原仲晃記念賞」「研究助成」「海外派遣研究助成」「海外研究者招聘助成」について、下記日程で本年度の公募を開始いたします。

公募要領公開日（各助成共通）

2022年7月1日（金）

URL : <http://www.bs-f.jp>

締切日

塚原仲晃記念賞 : 2022年10月7日（金）

研究助成 : 2022年10月7日（金）

海外派遣研究助成 : 2023年1月13日（金）

海外研究者招聘助成 : 2023年1月13日（金）

お問合せ先

公益財団法人ブレインサイエンス振興財団

〒104-0028

東京都中央区八重洲 2-6-20

ホンダ八重洲ビル 7F

TEL : (03)3273-2565

FAX : (03)3273-2570

E-mail（応募受付専用） : shinsei@bs-f.jp

受賞者紹介

**2022 年度 第 24 回時実利彦記念賞 受賞者決定**

2022年度の第24回時実利彦記念賞受賞者が、下記の通り決定いたしましたのでご報告いたします。今年のNEURO2022（第45回日本神経科学大会・第65回日本神経化学学会大会・第32回日本神経回路学会大会 合同大会）の会期中、授賞式・受賞講演を行います。

<https://neuro2022.jnss.org/program.html>

第 24 回 時実利彦記念賞受賞者**長谷川 成人**

公益財団法人東京都医学総合研究所

受賞課題名：

「神経変性疾患における異常タンパク質の病変形成機構」

【授賞式と受賞記念講演】

日時：2022年7月1日（金）15時30分～16時30分

会場：第1会場（沖縄コンベンションセンター 劇場棟）

**柳沢 正史**

筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 教授

受賞課題名：

「フォワード・ジェネティクスによる睡眠 - 覚醒制御機構の解明」

【授賞式と受賞記念講演】

日時：2022年7月3日（日）14時～14時50分

会場：第2会場（沖縄コンベンションセンター 会議場 A1）



受賞者紹介

 **2022 年度 第 22 回日本神経科学学会奨励賞 受賞者決定!**

2022 年度の第 22 回日本神経科学学会奨励賞受賞者が決定いたしました。今年の第 45 回日本神経科学大会 (NEURO2022) の会期中、授賞式が行われます。

日本神経科学学会奨励賞 授賞式

日時: 2022 年 7 月 1 日 午後 2:00 ~

場所: 沖縄コンベンションセンター 劇場棟

<https://neuro2022.jnss.org/index.html>

いずれの受賞者も、本学会及び神経科学分野で活躍することが期待される若手研究者です。是非、授賞式には多数の皆様のご出席をお願いいたします。

なお、本賞は、個々の論文を対象とするものではなく、申請者の研究実績、研究構想と発展性、本学会での活動歴（学会発表を含む）を評価して選考します。論文数の出やすい分野に偏ることなく、幅広い分野の若手研究者を奨励しています。次年度も多数の若手研究者（学位取得後原則 10 年以内）からのご応募をお待ちしています。本学会では女性研究者の応募を特に推奨しています。

2022年度 日本神経科学学会奨励賞 受賞者紹介**小野 大輔**

名古屋大学 環境医学研究所

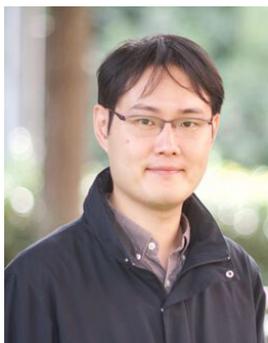
受賞テーマ:

哺乳類概日時計による睡眠・覚醒調節メカニズムの解明**苺郷 友美**

ジョンズ・ホプキンス大学医学部 神経科学、ケネディ・クリーガー研究所

受賞テーマ:

情動状態に応じてマウント行動を制御する視床下部神経回路の解明

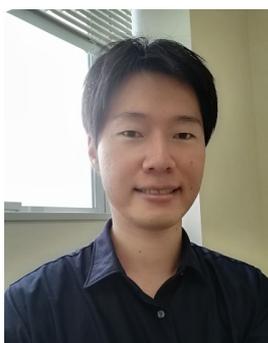


後藤 明弘

京都大学大学院医学研究科 システム神経薬理

受賞テーマ：

記憶固定化におけるシナプス可塑性の時間枠を検出する新規光学技術

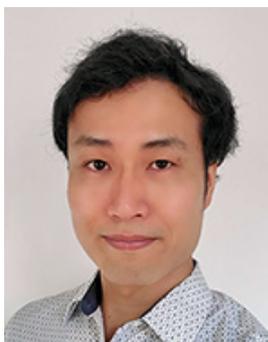


宮本 大祐

富山大学 研究推進機構 アイドリング脳科学研究センター 睡眠脳ダイナミクス研究室

受賞テーマ：

睡眠時の認知的探索の神経回路メカニズム



柳下 祥

東京大学 大学院医学系研究科 構造生理学部門

受賞テーマ：

ドーパミンによるスパイン形態可塑性と汎化弁別学習の制御

(五十音順、敬称略)

受賞者紹介

👑 2022 年ジョセフ・アルトマン記念発達神経科学賞 受賞者決定

2022 年度ジョセフ・アルトマン記念発達神経科学賞 受賞者が、下記の通り決定いたしましたのでご報告いたします。今年の NEURO2022（第 45 回日本神経科学大会、第 65 回日本神経化学学会大会、第 32 回日本神経回路学会大会の合同大会）の会期中、2022 年 6 月 30 日（木）に、授賞式・受賞講演を行います。

<https://neuro2022.jnss.org/program.html>



受賞者

Denis Jabaudon, M.D., Ph.D.

Department of Basic Neurosciences,
University of Geneva, Geneva, Switzerland
Department of Clinic Neurosciences,
Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland

Educational background

1996-2000: MD-PhD student, Brain Research Institute, University of Zurich, Switzerland.
2000-2004: Neurology resident, Lausanne University Hospital (CHUV) and Geneva University Hospital (HUG).

Work experience

2004-08: Postdoctoral fellow, Harvard Medical School, Cambridge, USA.
2008-09: Junior Group Leader, Faculty of Medicine, University of Geneva, Switzerland.
2009-: Attending physician, Department of Clinical Neuroscience, Geneva University Hospital, Switzerland.
2009-15: Assistant Professor, Faculty of Medicine, University of Geneva, Switzerland.
2015-: Full Professor, Faculty of Medicine, University of Geneva, Switzerland.
2018-: Director, Department of Basic Neuroscience, Faculty of Medicine, University of Geneva, Switzerland.

受賞者紹介

NEW!  **2022 年 Neuroscience Research (NSR) 論文賞****受賞論文決定**

2022 年 Neuroscience Research (NSR) 論文賞 * の受賞論文が、下記の通り決定いたしましたのでご報告いたします。NEURO2022 の会期中に授賞式と受賞講演を行います。

<https://neuro2022.jnss.org/program.html>

NSR Best Paper Award

“Metabolomic and pharmacologic analyses of brain substances associated with sleep pressure in mice”

<https://doi.org/10.1016/j.neures.2021.11.008>

Haruka Suzuki-Abe, Kazuhiro Sonomura, Shinya Nakata, Kazuya Miyanishi, Asmaa Mahmoud, Noriko Hotta-Hirashima, Chika Miyoshi, Taka-Aki Sato, Hiromasa Funato, Masashi Yanagisawa

**受賞者****鈴木 遥****経歴**

2012年4月-2016年3月: 国際基督教大学 教養学部 アーツサイエンス学科 (専攻: 植物生理学)

2016年4月-2022年3月: 筑波大学 グローバル教育院 ヒューマンバイオロジー学位プログラム (5年一貫性博士課程, 博士(人間生物学))

2022年4月-現在: 民間企業 研究職

NSR Excellent Paper Award

“Temporally multiplexed dual-plane imaging of neural activity with four-dimensional precision”

<https://doi.org/10.1016/j.neures.2021.02.001>

Masanari Onda, Ryosuke F. Takeuchi, Keisuke Isobe, Toshiaki Suzuki, Yuji Masaki, Nao Morimoto, Fumitaka Osakada

“Changes in beta and high-gamma power in resting-state electrocorticogram induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex in unanesthetized macaque monkeys”

<https://doi.org/10.1016/j.neures.2021.02.002>

Yasutaka Honda, Shinya Nakamura, Kentaro Ogawa, Rintaro Yoshino, Philippe N. Tobler, Yukio Nishimura, Ken-Ichiro Tsutsui

“Transcriptome analysis of human neural cells derived from isogenic embryonic stem cells with 16p11.2 deletion”

<https://doi.org/10.1016/j.neures.2021.03.005>

Yoshiko Nomura, Jun Nomura, Hiroyuki Kamiguchi, Toru Nishikawa, Toru Takumi

*NSR 論文賞については[こちら](#)。

Neuroscience Research ハイライト

筋萎縮性側索硬化症の病態進行におけるglymphatic systemの関与

慶應義塾大学薬学部 薬理学講座

廣瀬 美嘉子



筋萎縮性側索硬化症(ALS)の病態進行に、中枢神経系からの老廃物排泄機構 (glymphatic system) の破綻が関与している可能性を示唆した。疾患特異的な異常タンパク質が蓄積しやすくなることにより、病態進行の加速が起これと考えられる。

ALSは、進行性・選択的に上位及び下位運動神経が死滅していく神経変性疾患である。病態の進行は早く、患者の多くは3~5年で呼吸筋麻痺により死亡する。本邦で承認されている治療薬には病態進行抑制効果があるが、根本的な治療薬は未だ存在しない。ALS患者のうち9割は孤発性、1割は家族性で、家族性のうち2割でスーパーオキシジスムターゼ1(SOD1)の変異が検出される。

変異ヒトSOD1を過剰発現させたトランスジェニックマウスは、ALSの病態をよく再現する。本研究においてはSOD1^{G93A}マウスを使用した。このマウスでは、主病変部位(脊髄)で病態進行に伴い、疾患特異的な異常構造タンパク質であるミスフォールド型SOD1やSOD1オリゴマーが蓄積する。野性型SOD1は2量体を形成し、亜鉛と銅を配位することで、極めて安定な構造を取っている。一方で、変異SOD1では、金属配位が外れると、体温付近でミスフォールディングが起これやすくなる。これにより分子内のジスルフィド結合のシャッフルや、分子間のジスルフィド結合が起これ、SOD1オリゴマーと呼ばれる多量体構造が形成される。このミスフォールド型SOD1やSOD1オリゴマーといった異常タンパク質が運動神経細胞に蓄積し、神経細胞死を引き起こすことでALS病態に関与すると考えている。

一方で近年、中枢神経系からの老廃物の排泄機構として“glymphatic system”という概念が提唱されている。脳血管周囲には脳脊髄液(CSF; Cerebrospinal fluid)が流れている。CSFが動脈周囲から脳実質内に入り、組織間質液(ISF; Interstitial fluid)が実質内の老廃物を静脈周囲に向かって一方向に押し流すことで

脳の外に排泄すると考えられている。グリア細胞の一種、アストロサイトは脳血管周囲全体を覆うように足突起を伸ばし、その部分に水チャネルのアクアポリン4(AQP4)が高密度に集積している。このAQP4の局在がCSFの一方方向の流れを作っている。

Aβが蓄積するアルツハイマー病では、モデルマウスのAQP4を欠損すると病態進行とAβの蓄積が加速し、glymphatic systemとの関与が示唆されている。しかし、同じく疾患特異的な異常タンパク質が蓄積するALSでは、その関与は明らかでない。我々は以前、SOD1^{G93A}マウスでAQP4を欠損させると、ALS発症時期と生存期間が短縮することを明らかにした(Watanabe-Matsumoto et al., 2018)。そこで本研究では、glymphatic systemがALSの発症・病態進行にどう関与しているかを明らかにすることを目的とした。

まず、主病変部位の脊髄における異常SOD1の蓄積を調べた。SOD1^{G93A}マウス脊髄のミスフォールド型SOD1とSOD1オリゴマーの量をサンドウィッチELISA法で測定した。SOD1^{G93A}マウスのAQP4を欠損すると、ミスフォールド型SOD1とSOD1オリゴマーの脊髄における蓄積が亢進していた。次に、この異常SOD1がglymphatic systemにより脊髄から排泄されるかを調べた。脊髄実質内にSOD1オリゴマーを微量投与し(脊髄内投与)、投与後一定時間の投与部位組織を採取し、ウエスタンブロット法により組織内の残存量を定量し排泄能の指標とした。脊髄内に投与したSOD1オリゴマーは、投与後、時間経過に従って徐々に排泄されることを確認し、その排泄能はAQP4欠損により低下することがわかった。

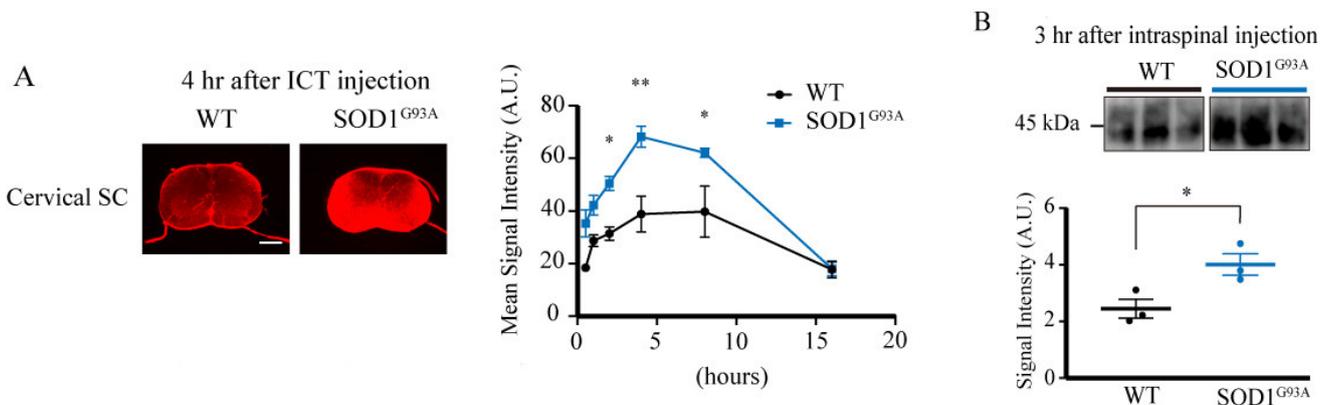


図1. SOD1^{G93A}マウスではISFの乱れと異常タンパク質の排泄遅延が見られた

(A) 左: OVA-555大槽内投与(ICT)4時間後の頸髄の蛍光顕微鏡写真。右: OVA-555をICT後、頸髄における蛍光輝度値を経時的に示した。(B) OVA-555を脊髄内投与した3時間後に脊髄内に残存するOVA量を比較した。(Hirose et al., 2021より引用)

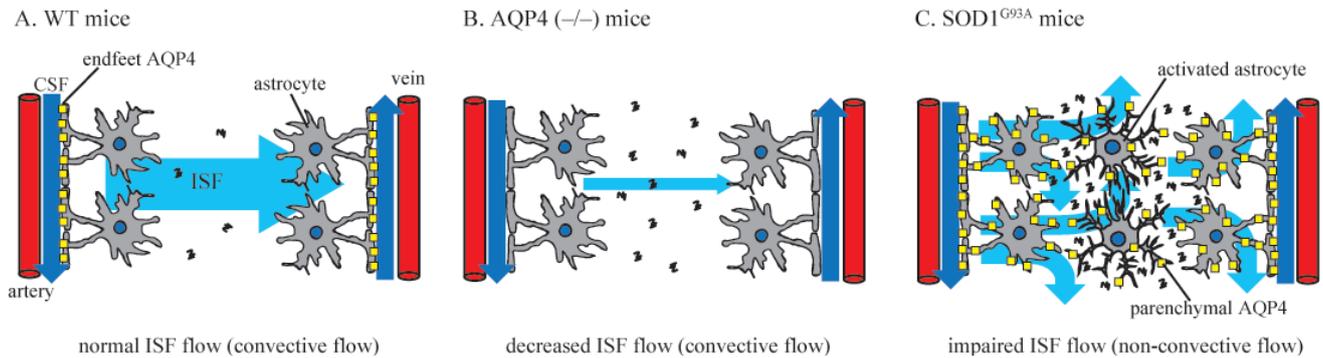


図 2. SOD1^{G93A}マウスのglymphatic system (A) 野生型マウスでは、AQP4が血管周囲に局在しISFは一方方向に流れる。そのため、老廃物は効率よく脊髄外に排泄される。(B) AQP4欠損マウスでは、血管周囲のAQP4がなく、ISFの流れが弱く、老廃物の排泄は遅延する。(C) SOD1^{G93A}マウスでは、AQP4の発現上昇と局在異常が見られ、異所性に発現したAQP4によりISFの流れが乱れ、老廃物の排泄が遅延すると考えられる。(Hirose et al., 2021より引用)

これらの結果から、ALS 病態と異常 SOD1 の排泄に glymphatic system が関与することが示された。

そこで次に、ALS マウスにおける glymphatic system の異常の有無を調べた。先行研究において、SOD1^{G93A} マウスでは、病態進行に伴った、脊髄 AQP4 の発現上昇・局在異常を観察した (Watanabe-Matsumoto et al., 2018)。AQP4 のこの変化が glymphatic system にどう影響するかを調べるため、蛍光標識したトレーサタンパク質 (OVA-555; Ovalbumin Alexa Fluor™ 555 conjugate) を CSF 中に投与し (大槽内投与)、脊髄内への流入・脊髄からの流出を観察した。その結果、野生型マウスに比べ SOD1^{G93A} マウスでは、一旦脊髄内に流入した OVA が脊髄内により長時間留まる様子が観察され、OVA の蓄積が起こりやすくなっていることが示唆された (図 1A, Hirose et al., 2021)。また、OVA を脊髄実質内に投与し、その排泄能を評価すると、SOD1^{G93A} マウスで排泄遅延が起こっていることが明らかとなった (図 1B, Hirose et al., 2021)。この結果から、SOD1^{G93A} マウスの glymphatic system は異常で、ISF が脊髄実質内を一方方向に流れる過程が大きく障害されている可能性が示唆された。

以上の結果から、ALS モデルマウスにおける glymphatic system の異常が示された。SOD1^{G93A} マウスでは、過剰量になった AQP4 が、本来局在する血管周囲部 (アストロサイト足突起) だけでなく、脊髄実質部 (アストロサイト細胞体など) にまで広く存在し、異所性に分布した AQP4 による水輸送がランダムに起こることで、一方方向性の ISF の流れを形成できなくなっているのではないかと考えた (図 2C, Hirose et al., 2021)。ISF の乱れた流れにより、異常 SOD1 が脊髄内に通常より長く留まることで蓄積が亢進し、運動神経毒性を介する ALS の病態進行を加速している可能性がある。

そのため、ISF の一方方向性の流れを取り戻し、異常タンパク質の排泄を促進できれば、ALS の発症・病態進行を遅らせることができるのではないかと考えている。ALS マウスでは、脊髄が炎症状態になりアストロサイト数が増加する、アストログリオーシスが

知られている。このアストロサイトの異常増殖を抗炎症薬で抑えることで、それに付随して AQP4 発現上昇と局在異常の改善が見込めるのではないかと考えた。

本研究は、ALS における glymphatic system の異常を解析した初めての報告であり、ALS の病態理解と新規治療法の開発に新たな視点をもたらす成果となると考えている。

【紹介論文】

M. Hirose, M. Asano, S. Watanabe-Matsumoto, K. Yamanaka, Y. Abe, M. Yasui, E. Tokuda, Y. Furukawa, H. Misawa, 2021. Stagnation of glymphatic interstitial fluid flow and delay in waste clearance in the SOD1-G93A mouse model of ALS. *Neurosci. Res.*, 171, 74-82.

<https://doi.org/10.1016/j.neures.2020.10.006>

【参考文献】

S. Watanabe-Matsumoto, Y. Moriwaki, T. Okuda, S. Ohara, K. Yamanaka, Y. Abe, M. Yasui, H. Misawa, 2018. Dissociation of blood-brain barrier disruption and disease manifestation in an aquaporin-4-deficient mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci. Res.*, 133, 48-57.

【研究者の声】

これまで、glymphatic system は脳での観察が主流だったため、より小さな組織である脊髄での実験系を作ることに苦労した。特に、微量タンパク質投与実験は、投与できる量が限られるうえ、投与量が少なすぎるとウエスタンブロットでの検出ができず、試行錯誤の連続であった。一番苦労した過程だったが、その分、考える→手を動かすの繰り返しが多かったため、今振り返るととても楽しかった。未解明なことを明らかにする際、新しい手法を確立することも重要なアプローチの一つだと学んだ。

学会機関誌 *Neuroscience Research* に発表された研究を紹介するコーナーです。
優れた論文のご投稿をお待ちしています。

【お問い合わせ】

Neuroscience Research編集部 E-mail: editnsr@jnss.org

研究室紹介

名古屋市大 IBS から研究室紹介

名古屋市立大学大学院医学研究科脳神経科学研究所
認知機能病態学寄附講座
寄附講座教授 野村 洋



✉ hnomura@med.nagoya-cu.ac.jp

🌐 <http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/cogfunc/>

2021年4月に名古屋市立大学大学院医学研究科脳神経科学研究所 (Institute of Brain Science, IBS) の認知機能病態学寄附講座教授に着任いたしました。私は東京大学大学院薬学系研究科の松木則夫先生、池谷裕二先生の研究室 (薬品作用学教室) で博士号を取得し、そのまま助教として研究を行いました。この間、研究の基礎と、とことん独自の研究を目指すべきという研究に対する姿勢を教えてくださいました。特に先輩、同期、後輩のアクティビティが高く、周りがかんたん成果を出す姿を見て、負けていられないと思って実験をしていた気がします。すでに独立している後輩が何人もいて、今でも刺激を受けています。その後、ノースカロライナ大学チャペルヒル校のGarret Stuber先生の研究室に留学し、*in vivo* Ca²⁺イメージングやオプトジェネティクスなどを用いたシステム神経科学を学びました。トップジャーナルに成果をガンガン出す研究者たちも進路に悩みながら、研究と家庭の両立に悩みながら地道に努力している姿がとても参考になりました。2016年に帰国し、2021年3月まで北海道大学大学院薬学研究院の南雅文先生の研究室 (薬理学研究室) で講師をさせていただきました。北大薬学は学部内でも仲がよく、ずっといたいと思う居心地が良い環境でしたが、この度、研究室を主宰する機会をいただき名古屋に参りました。

学部生で研究をスタートさせた当初は *in vivo* の電気生理学をやっていたのですが、修士1年の時にたまたま聴きに行ったセミナーで行動解析の面白さを知り、それ以来、主に行動解析を用いた記憶の研究を進めています。そのセミナーは当時東京農業大学にいた喜田聡先生が東大農学部に来たときのセミナーで、CREBの活性やタンパク質合成を薬物によって操作し、記憶のメカニズムを解明するという内容でした。こうしてCREBやタンパク質合成の役割を調べるだけでなく、記憶の固定化や再固定化自体について考えられるということを知って驚いたことを今でも覚えています。さっそく研究室に戻って、当時の教授であった松木先生にお願いしたところ、すんなり記憶研究をやらせてもらうことができました。当時はあまりわかっていませんでしたが、今思うとこれは本当にありがたいことです。というのも当時、研究室内でマウスの行動実験を行っている人は誰もいない状況で、ラボ

で進んでいる研究とは関係ないテーマだったからです。松木先生と、当時の研究を支えてくださった研究室のメンバーにはとても感謝しております。こうして始めた記憶研究と、恐怖記憶から派生して情動の神経回路の研究を進めてきました。

現在は主に2つの研究を推進しています。1つは、思い出せなくなった記憶を思い出せるようにする、そのための神経機構を明らかにする研究です。アルツハイマー病を始めとした様々な認知機能障害では、過去の記憶を思い出せないことが問題となります。自分の子供の顔や名前を思い出せなくなったり、家への帰り道を思い出せずに徘徊したりしてしまうという問題です。しかし、「忘れた」という脳の状態は神経科学の視点では十分に解明されていません。ただ面白いのは、忘れたあとでも、ふとした瞬間に思い出せることがある、ということです。つまり、記憶の痕跡は脳に残っていて、再活性化できないだけと考えられます。この忘却とは神経活動、神経回路としてどのような状態か、忘却と想起の切り替わりはどのように制御されているのか、そして忘却した記憶の想起をどうしたら回復できるか、を明らかにしていきます。幸い、以前に行った研究で脳内のヒスタミン神経系を活性化させる薬によって、学習時に活性化した細胞が再活性化しやすくなり、想起が回復することを明らかにしています。この成果を基盤として現在研究を進めています。

もう1つの研究は、人工的な神経回路による脳機能の補完です。心臓ペースメーカーが心疾患の患者さんの心臓を代替するように、高次脳機能を代替する人工的な神経回路の創出に取り組んでいます。これによって神経・精神疾患の治療を目指すだけでなく、もともとの神経回路について記述的な視点とは別な視点から理解することを目指しています。本研究はJSTの創発的研究支援事業によって支援いただいているもので、長期間かかっても独創的な研究をしたいと考えています。私はもともと薬理学の出身ですが、2つの研究はどちらも薬理学の影響を受けているように感じます。薬理学は薬の作用機序を明らかにするだけでなく、薬による生体の反応を評価して生体メカニズムを明らかにする学問でもあります。さらに最近では薬に限らず、さまざまな人為的な操作、刺激に対する生体の反応から、生体のメカニズムを理解

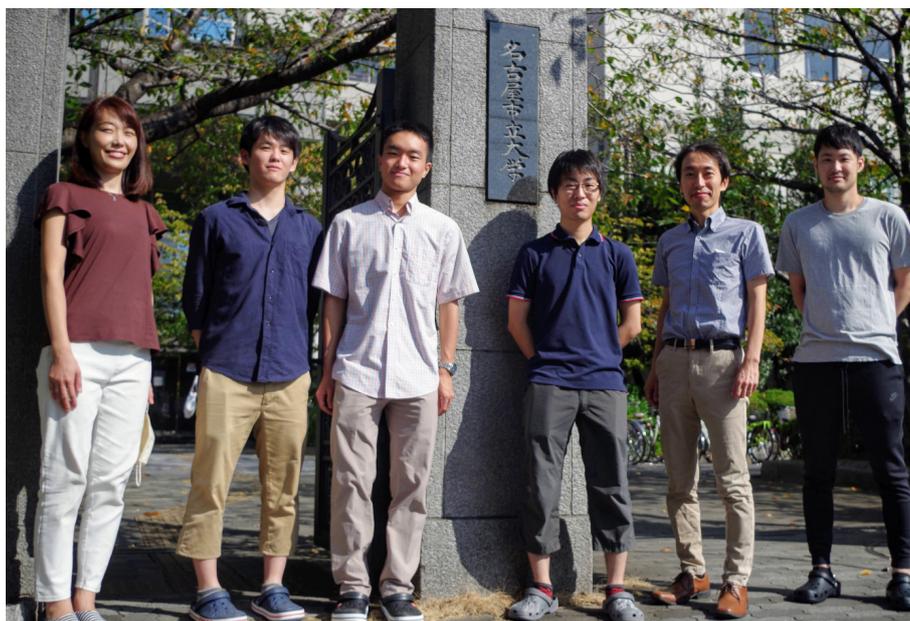
するという方向に進んでいます。ヒスタミン神経の活性化や人工的な神経回路を通じて、記憶・学習のメカニズムを明らかにしたいと考えています。

私たちの研究室は、もともと共通のRI実験室だった場所に新たにラボスペースを作った新設の研究室ですので、ヒトもモノもない完全にゼロからのスタートでした。教授室だけは作っていただいたのですが、机や椅子もないので初めは会議室から机と椅子を借りてくるという1ヶ月でした。とはいえ考えようによっては、自分の理想の研究室を作るチャンスと考えて楽しくセットアップをしています。最初の半年に行ったことは、研究室内の設計と工事です。私の研究はマウスの行動実験と*in vivo*での神経回路解析がメインですので、どうしてもマウス個体を使う実験スペースが必要です。幸い、もともとRI実験室だったということで暗室が2部屋あり、そのまま行動実験室にすることができました。1箇所はバーズ迷路、新規物体認識試験、オープンフィールドなどのフリームービングの行動試験とオプトジェネティクス、miniscopeを用いたCa²⁺イメージング、ファイバーフォトメトリーをできるように設計しました。もう1箇所は頭部固定下で各種条件づけを行いながらイメージングができるようにしました。あと足りないのはマウス飼育室と手術室、ということでこれらは研究室内に壁を作って仕切り、空調、排気、脱臭装置を設置して完成させました。ラボ内でマウスを飼育できるか、飼育にあたってどのような制限があるか、どのくらい大規模な工事をしていいか、共通の動物飼育施設でどのくらいのスペースを使えて何ができるかは研究を進めるのにとても重要ですが、大学や学部によって大きく異なり、着任前の打ち合わせでははっきりしないことが多かったです。ただ周囲の先生方のご協力のおかげで、無事に部屋の工事を終えることができ、大変感謝しております。

さて私たちの研究室があるIBSについて簡単に紹介させてください。IBSは2019年に医学研究科に開設された脳神経科学研究所で、私たちの研究室を含めて6つのコア研究室と

10個の連携研究室によって構成されています。神経科学は多領域にまたがる学問で分野融合が特に重要ですので、このように神経科学の多くの研究室が（バーチャルではなく実際に）集まる環境はとても重要に感じます。比較的新しい研究所ですので、所長の澤本和延先生のリーダーシップのもと、より良い研究環境を目指してさまざまな新しい取り組みが実施されています。月に1回以上の頻度で実施されるIBSセミナー、ラボをまたいだ勉強会、ラボ間のインタラクションを促進する交流スペースの設置などなど、IBS全体としてレベルの高い研究を実施する努力をしています。でもなんといい点も、雰囲気の良い点です。学生から教員まで全員の意見を聞いて、IBSのキャッチコピーを考えたり、玄関の様様替えアイデアを考えたり、みんなが研究所をより良くしようという雰囲気なところがいいです。ちなみにキャッチコピーは激戦で決選投票までもつれた結果、「脳研究で未来を拓く」に決まりました。研究面でも各種の共通機器がIBSの建物内に設置されていることも良い点です。2022年4月からは共通の行動解析室がIBS内に設置され、様々な精神・神経疾患のモデルマウス研究にも大いに役立つと期待されています。このようにIBSはどんどん新しいことを進めていこうというアクティブな流れがあって、その一員に加わることができたのを嬉しく思っています。

研究室の紹介ということで、宣伝もさせていただきます。記憶・学習に興味のある方、一緒に研究を進めてくださる方を絶賛募集中です。IBSでの研究環境はとても整っていますが、それに甘んじることなくさらにより良くしようというアクティブな雰囲気があります。もちろん名古屋は神経科学分野の研究者が多く、東京にも関西にも出やすく便利なところ。ぜひ記憶や情動の神経回路に興味のある方はご連絡ください。最後になりますが、この度の研究室紹介の機会を与えてくださった村松里衣子先生、そしてこれまでの研究を支えてくださった松木則夫先生、池谷裕二先生、Garret Stuber先生、南雅文先生に改めて御礼申し上げます。



研究室の集合写真。右から2番目が筆者。

研究室紹介

大阪公立大学大学院医学研究科より

大阪公立大学大学院医学研究科
脳神経機能形態学

教授 近藤 誠

✉ mkondo@omu.ac.jp



2021年10月より、大阪市立大学大学院医学研究科に着任いたしました。このたびは、研究室紹介の機会をいただき、大変光栄です。誠にありがとうございます。

私は、幼少時から脳や神経に興味があり、学部生のころから基礎医学の研究室に出入りし、脳神経科学の基礎研究に携わっておりました。その後、臨床実習や卒業臨床研修などの臨床現場での経験の中で、脳神経系の仕組みやその疾患の病態・治療メカニズムを明らかにし、将来、臨床に繋がる基礎研究をしたいと考えるようになりました。そして、東京大学大学院医学系研究科の廣川信隆先生のもとで大学院生として、基礎医学研究の道に進みました。ここでは、私のこれまでの研究内容についてご紹介させていただきます。

東京大学の廣川先生のもとでは、生育環境が脳に与える効果のメカニズムについて、マウスを用いて研究しました。そして、刺激の多い環境で育ったマウスの海馬の神経細胞では、BDNF依存的にモーター蛋白KIF1Aの発現が増加しており、KIF1Aによるシナプス小胞蛋白の軸索輸送が増えることでシナプス形成が促進され、海馬のシナプスが増加すること、さらに記憶学習能力が向上することを新たに見出しました (Neuron 2012)。

大学院終了後は、大阪大学大学院医学系研究科の島田昌一先生のもとで、記憶や情動の分子メカニズムに関する基礎研究をさらに深めてまいりました。最初に、情動記憶である恐怖記憶のメカニズムについて研究し、セロトニン3型 (5-HT₃) 受容体のノックアウトマウスが恐怖記憶の獲得や保持は正常であるが、恐怖記憶の消去学習のみを正常に行えないことを明らかにしました (Learning & Memory 2014)。次に、運動によって情動や記憶が変化するメカニズムについて研究しました。そして、運動によって海馬で増加したセロトニンが、5-HT₃受容体を介して海馬の神経新生を増加させ、抗うつ効果をもたらすことを見出しました (Molecular Psychiatry 2015)。さらに、海馬の5-HT₃受容体陽性細胞がIGF-1を産生しており、5-HT₃受容体の活性化を介してIGF-1放出が促されることで海馬の神経新生が増加し、抗うつ効果が得られることを明らかにしました。この研究から、既存の主要な抗うつ薬であるSSRIとは異

なる新しい抗うつメカニズムが存在することを明らかにしました (Molecular Psychiatry 2018)。これらの研究成果により、PTSDやうつ病などの精神疾患に対する新たな治療ターゲットの可能性が示唆されました。最近、製薬企業と新薬の共同開発に取り組み始めたところで

今後は、マウスやラットを用いて記憶や情動などの脳高次機能に関する研究や、脳神経疾患や精神疾患の病態・治療メカニズムに関する研究を展開し、新たな予防治療法の開発を目指すことで、人々の健康や社会に貢献できるよう努力していきたいと考えております。また、医学部や大学院の教育においては、講義実習や研究指導を通して、将来の医学・生命科学をリードする医師や研究者の育成に取り組んでいきたいと思っております。私たちの研究に興味のある方、参画していただける先生方や大学院生、学生さんがおられましたら、是非ともお気軽にご相談いただけますと幸いです。大阪市立大学は、2022年4月より大阪公立大学として新たに生まれ変わりました。開学した新大学は、幅広い学問領域を擁する、全国最大規模の公立総合大学となります。国際レベルでの高度研究型大学を目指し、大きく展開していくことが期待されており、私自身も大変楽しみであります。そして私たちの研究室も、脳神経機能形態学という講座名になりました。研究、教育に精一杯努力いたす所存でございますので、今後ともご指導、ご鞭撻のほど、何卒よろしくお願い申し上げます。

最後になりましたが、これまで研究を続けることができたのは、多大なるご指導、ご支援を頂戴いたしました、東京大学の廣川信隆先生、大阪大学の島田昌一先生、そして多くの先輩の先生方、共同研究者の先生方、研究室のスタッフの皆様のおかげです。心より感謝申し上げます。そして、日本神経科学学会の皆様には、今後ともご指導、ご鞭撻を賜りますよう、心よりお願い申し上げます。

留学記

留学記 コロナ禍でのカナダ渡航

University of Western Ontario
Research associate 大屋 知徹

編集委員の村松里衣子先生から執筆依頼をうけましたので、私の研究滞在先の University of Western Ontario での研究やオンタリオ州ロンドンの街の紹介、また Covid-19 蔓延による渡航規制中でのカナダ、オンタリオ州への渡航について、何かの参考や記録になると思い記させていただきます。

わたしはこちらに来る前は国立精神・神経医療研究センター、モデル動物開発研究部にてマカクサルをモデルとして、精緻な運動を行うための感覚情報と運動出力の神経機構を明らかにするために筋—脊髄—脳幹—大脳皮質という階層性と情報処理の詳細について追いかけてきました。現在は University of Western Ontario にて Andrew Pruszynski 博士が主宰する研究室にて研究を行っています。Pruszynski 博士は、最適フィードバック制御における神経機構や、末梢神経系の感覚情報処理について精力的に研究しており、とくに近年では巧みな実験系を構築することで脊髄や末梢神経などが従来考えられているより複雑な情報処理を行っていることを示してきています。こうした末梢に近い部位の感覚運動制御の貢献への着眼、それを明らかにするための行動実験のアイデアが、私自身のめざす方向性と合致することからこの研究室に参加することにしました。

ここ University of Western Ontario は公式の略称として Western University を使用しており、多くの教員やスタッフは多くの場合 Western University を使用しています。この大学は伝統的に、Handbook of Physiology の運動にまつわる神経系の編集者を務めた Vernon Brooks 博士が在籍していた当時から、神経科学、とりわけ運動系の研究が盛んにおこなわれてきています。現在でも The Brain and Mind Institute という神経科学に関する、部局を越えた研究組織をつくり、眼球運動系から骨格筋運動系、運動学習、認知系と多岐にわたる研究グループが多く活躍しています。私の属する Pruszynski 研究室は、ヒトと Non-human primate (非ヒト霊長類) のなかでもアカゲサル、マーモセットを用いた研究を行っています。構成員は多少の出入りがありますが私が参画したときには私を含めてポスドクが 4 人、博士課程の学生が 3 人、修士課程の学生が 1 人、学部学生が 4 – 5 人が在籍しており、概ねこのくらいの規模で推移しています。

一方で研究活動としては Pruszynski ラボ単独ではなく他の 2 つの感覚運動系の研究室が集まり Sensorimotor Superlab というゆるやかなラボとして、ミーティング、Journal Club、プロGRESSリポートを通じたディスカッションを定期的に行っています。Superlab の活動として Motor Control 分野でよく知られているのは、運動制御や神経科学

などに近い領域での興味深い論文を紹介する Reading List を週間で発行していることです (<https://superlab.ca/>)。20 人近くいるラボのメンバーが面白そうだった論文をラボ内で共有するだけでなくオープンにすることで、近くの方の研究者たちとの交流をやすくしています。

私自身まだこちらに来て間もなく、研究についての進展の話はあまりできませんが、コロナ禍における海外への異動についての経過を記す貴重な機会だと思いますので、それについて書こうと思います。

大学からのオファーレターをもらった後はまずワークパミット (労働許可証) の申請をしました。この申請にあたっては元同僚や知り合いの研究者にカナダにポスドクとして渡ったことがあるかたがいたので、詳細を聞くことができたいへん助かりました。私の場合、ある週の木曜に電子申請し、その週明け月曜にはワークパミットがおりました。おそらくパンデミックの影響で渡航する申請者そのものがたいへん少なかったために例外的に早かったのではないかと思います。また、その当時はワークパミット所持者本人しか入国が認められていなかったため、家族の分の入国・滞在許可は別途移民局に特例を申請する必要があり、発給されるまでは気をもんだことを記憶しています。

実際の渡航時には 72 時間以内の PCR の陰性証明や、カナダ政府の指定する入国用アプリをスマートフォンにインストールし、そこに情報をすべて入力、アップロードの必要がありました。また入国後の PCR 検査の結果を待つ間、政府指定ホテルに自費で最低 3 泊滞在することが義務付けられていたため、そのホテルの予約にくわえ、2 週間の自己隔離のための滞在先の確保、使用する航空便、空港からの移動ルートを含む滞在計画書の提出、など多くの準備が必要でした。カナダへは初めての入国だったのもあり、入国、隔離時にトラブルがないかすごく神経をとがらせていたように思います。実際には入国審査時には大きなトラブルはなく、その後は無事大学の宿泊施設に移動し、10 日の自己隔離を経て自由に行動できるようになりました。自己隔離中はラボメンバーと Zoom でミーティングをしたり、オンライントレーニングコースをこなしていました。銀行開設、家探しなど生活のセットアップは全く身動きがとれなかったため、落ち着いたのはそこからまた数週間経ってからでした。私自身は最初は単身で生活をセットアップしてから家族を迎えにいくという手はずだったので、こちらに長いあいだお住まいのご家族の家に居候させていただき、家探しができたのでたいへん助かりました。

研究についてですが、現在従事しているプロジェクトは Pruszyński 博士が参画している Simons-Emory Consortium という、歌鳥、げっ歯類、マカクサルから人間まで、異種間における運動ニューロンとその支配からなる運動単位の制御様式について多細胞レベルで検証する枠組みで、私はその霊長類の担当として運動単位の計測技術の開発とその振る舞いや中枢神経系との関わりについて研究しています。とくに随意運動中の脊髄運動ニューロンの集団的活動を明らかにするため、骨格筋の筋線維から運動単位活動電位を記録する多極電極を開発しています。運動単位活動電位の記録において、運動に伴って筋が動くこと、活動電位の振幅と時間幅が大きく、複数の活動電位が重なりあって波形に干渉しあうことから単離が難しく、中枢の神経細胞における大規模な数の細胞外活動記録のように多数の運動単位活動電位を同時に観察することは現在できていません。この問題に取り組むため、数十点のコンタクトを配置した電極をマカクサルやヒトに入れられるような電極を開発しています。

また同時にマカクサルをロボットアームを装着し、その状態で随意運動や外乱に対する反応ができるように行動トレーニングを鋭意行っています。これはマカクサルの実験をやるのに不可欠な一方で、一番苦労するところで、国をまたいても動物にいかにか働いてもらうか、尽きない悩みを抱えています。

動物施設のサポートは、飼育、健康管理など日本の施設より多くのスタッフに支えられ、安定したケアが行われていると感じます。MRI や CT などの構造画像の撮像も研究者ではなく、ラボのテクニシャンが行ってくれるので、手厚いと感じます。実験に関わる器具の作製などについても専属のスタッフに依頼できるので、日本にいた時と比べて DIY をする機会なく円滑に進む印象があります。

The Brain and Mind Institute として神経科学に関係するいろんなラボの学生、ポスドクがオープンなオフィスに在席しているため、多くの交流が本来ならばあるはずなのですが、現在は実験以外の作業はリモートワーク推奨という環境なので、実は同僚と気軽に話せる環境とはなっていません。ミーティングはほとんどの場合オンラインで行っています。研究室や Superlab としては議論の場として隔週でミーティングがあり、そこではジャーナルクラブや進行中のプロジェクトに関する議論、外部からの発表者をオンラインで招いての議論などは活発に行われています。時々ですが、ラボメンバーの出身ラボとの合同ジャーナルクラブがここロンドンと東海岸と西海岸をまたいで行われ、熱い議論が交わされていたことがあり、たいへん印象に残っています。

ロンドンときいて不思議におもわれる読者のかたもおられるとおもいます。わたしもそうでした。ここはカナダオンタリオ州にありますが、イギリスからの移民の集団が作った街で、故郷のロンドンにちなんで街の中央を流れる川をテムズ川としたり、ハイパークという公園をつくったり、通りの名前もイギリスにちなんで名前をつけるなどしています。ロンドンは人口40万人強と中規模の都市で、家賃や物価などは現時点ではトロントなどに比較するとリーズナブルですが、多くの人口流入があり、それにともない物価は高騰し始

めている印象をうけます。

緯度は旭川と同じくらいで、カナダの中でもかなり南に位置しますが、雪は比較的降ります。気温も氷点下20度近くまで降るものの、建物は断熱がしっかりしており、セントラルヒーティングで部屋の中は快適なので、日本の冬と比べて過ごしにくさはあまり感じません。

こちらへは家族できており、家族の適応に関しても不安はありましたが、家族の頑張りもあり、適応しつつあります。こどもを通わせる公立の現地校の教育費は無料ですし、新しく入ってきた生徒へは ESL (English as Second Language) のサポートもしていただいて、こどもたちもなんとか楽しく過ごせているようです。日本語の学習についても日本語補習校はありませんが文化継承校があり、毎週末は日本語を同年代のこどもたちと過ごせる機会があるので、それも助かっています。

夏は週末に家族と過ごすのに近くの湖に行ったりしました。冬には市内にはスキー場や近くの公園に無料のスケートリンクがあるのですが、まだいけてません。その代わりにこどもたちと雪遊びや、近くの丘でそりすべりをしたりして遊んでいます。

Western University はロンドンという落ち着いた街で、大きな神経科学コミュニティの中でじっくり研究に取り組みると環境です。実験動物と向き合うという生活はこれまでとあまり変わりませんが、実験のすすめ方や実験をとりまく環境や人、体制など日本と異なる点、共通する点を肌で感じながら、大きな刺激を受けて取り組み、海外のラボに在籍することのメリットを感じています。一方でこれまで培ってきた技術が通用すること、評価されることにこれまでの日本での研究環境、実験技術も通用するものだと思います。

海外のネットワークに参加すると、ラボ間でのジャーナルクラブや、様々なレベルでの議論が活発に行われることが伺い知れ、たいへん刺激になると同時に、このようなやりとりが研究をより洗練させ、発展させていくので、こうしたネットワークに参加できるか否かは大きな違いを生むと痛感しています。今後は実データが取れ始めたときにどうやって実験をブラッシュアップしていくのか、議論をどのように展開するのかについて学んでいけたらと思っています。



ラボのポットラックパーティーにて。左が Pruszyński 博士、右が筆者。

留学記

COVID-19 流行下での研究留学 – パリより中間報告

Team 1, Centre de Recherche en Myologie,
Sorbonne Université-Inserm UMRS974, Institute de Myologie

Postdoctoral Researcher 大久保 真理子

私は2021年9月末から、フランス、パリのInstitute de myologyのGisèle Bonneのチームにポスドクとして留学し、遺伝性筋疾患に対する遺伝子治療の研究を行っています。まだ渡仏から数か月ではありますが、COVID-19流行下での留学までの道のりや、こちらでの生活などご紹介します。

COVID-19による渡航延期

私は小児科、小児神経科医として臨床経験を積んだ後、東京大学大学院医学系研究科に進学し、国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部で筋疾患研究を行っていました。実は大学院入学当初、留学はもとより、卒業後に研究を続けることは深く考えていませんでした。実際、研究生生活は臨床医として働いていた時とはあまりに違う環境で、最初は純粋に楽しいとは言えませんでした。徐々に自分で考えて動けるようになってくると、研究の楽しさを感じるようになり、もう少し続けてみたいと思うようになりました。そして大学院4年の際、日本学術振興会DC2を取得できたことから、卒業後に海外の研究室で研究を行うことを考え始めました。行先を決めるにあたっては、「〇〇の研究がしたい！」という積極的な姿勢というよりも、海外に住むならヨーロッパに住んでみたいというミーハーな気持ちがあったことは否めません。また、私の研究分野である遺伝性筋疾患は、稀少疾患ゆえに比較的小さなコミュニティであり、トップの研究者同士は顔見知り同士という状況でした。そのため、日本の研究室の上司に紹介してもらい、年1回参加していたWorld muscle societyという筋疾患研究の国際学会で現在の上司に挨拶をし、大学院卒業後にポスドクとして受け入れてもらうことが決まりました。そして2020年3月に大学院を卒業したのですが、この時すでにロックダウンが始まっていたことから、状況が落ち着くまでは日本に残り研究を続けることにしました。ただ、その後もいつになったら安心という目的が立たないまま数か月が過ぎてしまったため、思い切って年度内はPDとして日本で研究を続けることにしました。そうすると私の場合、留学最初の1年間の費用は持参する約束になっていたため、新たな奨学金獲得が必須となってきました。しかし実際には、私は臨床医を経て大学院に進んでいるため年齢制限もあり、応募できる奨学金が少なく、奨学金を得るまではなかなか大変でした。最終的に小児医学振興財団のフェローシップを得ることができたのですが、これがダメなら留学も無理かもしれないという気持ちでいましたし、この延期の期間中に日本での研究が今まで以上に楽しくなり、海外に行かなくてもいいかなという気持ちも芽生えてしまっていました。それでも、結果的に奨学金を得て、行くしかないという状況になり、

当初の予定から1年数か月遅れで渡仏となりました。

渡航後の生活

まずCOVID-19による生活への影響ですが、2021年9月下旬に渡仏した際には、感染者数も少し落ち着いており、生活に大きな制限はなく、カンファレンスも対面、レストランでの食事やワクチンを接種していれば特に問題なくできました。しかしオミクロン株の流行により、年末からリモートワークが推奨され、現在はカンファレンスはすべてオンラインになっています。ただ、個人的には大人数での食事会を控えている以外に大きな制限はなく過ごしていますし、3月にはさらに規制緩和されるようで、COVID-19による不自由さは日本に居たときほど感じていません。そう考えると、1年数か月延期になってしまいましたが、渡仏したタイミングは結果的に良かったと思っています。

パリでの生活についてですが、パリには国際大学都市という様々な国からの学生、研究者を受け入れる施設があり、その敷地内には各国の建物があります。私はパリに留学経験のある先輩方から話を聞き、まずはこの国際大学都市に住むことを決めました。私が住んでいる日本館は、居住者が日本人7割、外国人3割、居住者の多くが学生で、文系、理系、芸術系と幅広い分野の方がいます。日本館は古いという話は聞いていたのですが、フランス語ができないまま渡仏したこと、単身であることから、最初は安心と安全を求め日本館を希望しました。実際に来てみると、写真でもわかるように確かに古いのですが、噂よりは十分生活しやすく（トイレ、キッチンが共同ですが）、何より渡仏後すぐに日本人の友人ができたことはとても心強かったです。もちろん生活に慣れてきてからは、キッチン、トイレ付の部屋に引越したいという気持ちが強くなっていますが、今は寮生活を楽しんでいます。

研究室の特徴としては、最初に感じたのが女性が多いということでした。私のチームはボスを始め9割が女性で、同じフロアの他のチームをみても女性がとても多いです。研究室内では女性に限らず、とにかくみんなよく喋り、声も大きく議論も活発で、最初は圧倒されてしまいましたが、全体的にとっても明るい雰囲気です。また、私のチームが所属するのはInstitute de myologyという機関で、筋疾患に関連した研究を行う10チーム程度で構成されています。そのInstitute de myology自体がフランス人研究者ばかりで、留学生は私のチームは私のみ、同じフロアでも2-3人しかいません。そのため、カンファレンスや日々の会話のみならず、機械の使い方などもすべてフランス語で書かれています。もちろん研究者たちは英語を話せるので、私と

の会話やカンファレンスは英語に切り替えてくれますが、テクニシャンの方はフランス語しかできない方も多くですし、どうしても日常会話はフランス語なので、フランス語ができないと不便だと強く感じました。ただ、渡仏して最初の2週間程は、フランス語問題よりも、自分の英語の発音に通じないこと、相手の英語の発音がわかりづらいことにショックを受けました。私の英語はいわゆるジャパニーズイングリッシュのため、フランス人には聞き取りづらく、彼らのフランス語交じりの英語は私には非常に聞き取りづらかったのです。何度も聞き返されることがすごくストレスで、最初の2週間はすごく落ち込みました。それでも段々とお互いの癖になれてきたり、私自身もできないなりに堂々と話せるようになってからは、だいぶストレスはなくなりました。もちろん、自分の英語力の低さに落ち込むことは今もありますが・・・そして生活の基盤ができたころ、ようやくフランス語も勉強しようという気持ちになり、渡仏後3か月が経過してから、週1回家庭教師（日本語を勉強しているフランス人大学生）に来てもらい、フランス語を習い始めました。習ったフレーズを日常で使うと同僚たちがとても喜んでくれるので、フランスに来て仲間になるにはやはりフランス語が必要だと痛感しているところです。

研究内容としては、遺伝性筋疾患の1つであるラミノパチーに対し、AAVを用いた遺伝子治療の開発を行っています。今までは遺伝学的解析や新規遺伝子の病態解明などを行ってきたため、遺伝子治療は新たな挑戦であるとともに、実際に患者さんに直結することなので、やりがいもある分野だと感じています。新しい分野に慣れないこともありますが、基本的には日本でやってきた研究を活かすことができますし、同僚たちのサポートもあり、実験に失敗することはあっても、研究そのものにはあまりストレスなく、楽しんで進めることができている。また、この施設の特徴としては、Institute de myology全体のカンファレンスがあり、各チームごとの研究発表や外部の研究者のレクチャーなど、筋疾患に携わるいろいろな研究者の話を聞くことができます。さらにチーム間の垣根が低く、機械



国際大学都市内の日本館

1929年に建てられた歴史ある建物。日本庭園があり、週末には観光客が写真を撮りに来ています。中は洋室で、ほとんどの部屋がキッチン・トイレ共同ですが、想像よりは住み心地が良くホッとしました。

の共有はもちろんのこと、他のチームの人に質問もしやすいため、幅広い技術や知識を共有することができ、筋疾患研究を行う上では非常に良い環境だと感じています。

さて、日本館での生活については前述しましたが、パリの生活に慣れる上で、もう一つ大きな支えとなった存在があります。それが、パリの日本人研究者の会です。私の研究室は留学生が少ないと述べましたが、パリに留学している日本人研究者は多く、その方たちと知り合い、こちらの研究生生活について日本人同士で話せたことは、精神的にとっても大きな支えになりました。渡仏して2-3週間程で、言葉の壁に落ち込んでいた際に、日本人研究者の方たちと食事に行き、悩みを共有できたことが、精神面での転機になったと思っています。現在毎月1回の勉強会があり、それぞれ分野の違う研究者が自分の研究内容を発表し、意見交換をしています。COVID-19の影響で、年末からオンラインになってしまいましたが、また対面で開催される日が来るのが楽しみです。

フランスの生活は、役所の事務手続きや公共交通機関などのトラブルでストレスを感じたり、物価が高いなどの問題はありますが、街を歩いているだけで歴史を感じることができ、食事・ワインも美味しいし、基本的にはとても過ごしやすいです。また、同僚たちが良く「That's life (c'est la vie)!」と言うのもフランス人らしく、だんだんとそのマインドが好きになってきました。外国でその国の生活文化を体感できる機会はなかなか得られないので、研究成果を出すのはもちろんのこと、なるべくその土地の人たちと同じように季節を過ごすことを心がけて、これからも生活していけたらと思っています。今後どのくらいの期間フランスにいるのか、具体的には決まっていますが、いずれはこの経験を日本に持ち帰り、若手研究者の方々に伝えていけたらいいなと思っています。

最後になりましたが、本稿執筆の機会を賜りました国立精神・神経医療研究センターの村松里衣子先生、ならびに渡航時に援助頂きました小児医学研究振興財団に心より感謝申し上げます。



研究室があるBabinski棟 (ピティエ=サルベトリエール病院内)

バビンスキー反射のBabinski医師の名前がつく建物。研究室はサルベトリエール病院内のこの建物の中にあります。敷地内の各棟に名前がついていて、Charcot-Marie-Tooth病のCharcot医師の名前もあつたりと歴史を感じます。

留学記

「いちゃりばちよーでー」の研究留学

UT Southwestern Medical Center
Department of Neurology

Postdoctoral Researcher 山城 邦比古

✉ Kunihiko.Yamashiro@UTSouthwestern.edu

1. ポスドク留学の経緯

米国テキサス州ダラスにある UT Southwestern Medical Center (UTSW) の Peter Tsai ラボにポスドク留学しております、山城邦比古と申します。留学以前、私は「小脳発生における自閉症関連遺伝子 AUTS2 の解析」をテーマに博士論文をまとめていました。それと同時に、次のポストについて考えなければいけない時期に迫っていた私は、指導教員の先生に留学を軽く打診されました。「今の若者はあんまり留学しなくなっちゃったよね。留学は楽しいよ、大変けども。」その当時、私は研究留学にそんなに関心がありませんでしたが、「トップジャーナルに掲載される仕事は、日本よりも海外の方が多い気がする。研究環境の違いからくるものなのだろうか」という点と、「海外の研究者は何を考えて研究しているのだろうか。研究哲学や研究に対するアプローチに違いがあるのだろうか」という点は非常に興味がありました。留学するか否か、色々悩みましたが、「単純に海外生活がどんなもんか経験してみたいし、人生やるなら楽しく生きよう」という自分の直感に従い、研究留学に踏み切ることになりました。

2. ポスドク留学戦略「どのラボにアプライすべきか？」

留学をするにあたって考えるべき要素はなんでしょうか。研究内容、生活のしやすさ、給料の額など十人十色の答えがあると思います。私の考えとしては、「まず自分は何をしたいのか、次にラボで何ができるかを明確にすること」が研究留学で最も大事なことだと思います。私の場合、博士課程で神経発生学を中心に勉強し、小脳発達と社会性行動の関係について研究していましたが、その中で社会性行動の一端を担う小脳の神経活動を直に記録し、その神経活動と社会性行動を紐づけて解析したい！と思うようになり、そういうことができそうなラボをひたすらググりました。それと同時に、「興味あるラボのグラント獲得状況はどうだろうか」という観点からも絞り込みを行いました。言うまでもなく、グラント獲得は研究に重要なファクターであり、必要な実験器具の購入だけでなく、ポスドクのサラリーを供給可能なラボなのかどうか、事前に把握できるに越したことはありません。そこで NIH の Web サイト「RePORTER: <https://reporter.nih.gov/>」を利用し、関心あるラボの R01 グラント獲得状況も含めて検索しました。その後、3つのラボに絞り、アプライの準備を進めました。カバーレターや CV をどう書けばいいのか、初めてでわからないことだらけだったので、米国留学

経験ある先生に添削してもらいました。また、門川俊明先生の「研究留学術第2版」や UJA の「研究留学のすゝめ！」を参考にしました。その努力の甲斐もあってか、2つのラボから返事をいただきました。

3. コロナ禍が回復しつつある中での留学準備

新型コロナウイルス感染症により私たちの日常が大きく揺らいだ 2020 年は、私がちょうど海外ラボにアプライし、ZOOM によるインタビューを受けていた頃でした。コロナ禍以前は現地に赴き、直接インタビューすると聞いていましたが、当然それはできず、オンラインですることになりました。ZOOM でのインタビューは至ってシンプルで、自分のこれまでの研究内容とそのラボで何をしたいのかをボスとメンバー全員に向けて発表し、次にボス以外のラボメンバーと直接お話しします。それによってラボの研究環境や雰囲気を知ることができます。ただ、ZOOM でのインタビューには難点が一つあります、それは時差です。日本 - 米国間は 14-16 時間程の時差があるので、都合上、日本時間の夜 10-11 時からインタビューが始まり（米国現地では朝 8-9 時頃）、終わる頃には深夜 2 時を回っていました。インタビューが始まる直前までプレゼン練習を行ない、内容を記憶するために近所を歩き回りながら英語をブツブツ発し、とにかく緊張していましたが、インタビュー終盤は、とにかく眠たくて仕方ありませんでした。眠い中でラボの雰囲気や情報を少しでも得ようと必死に話していたことを覚えています。また、2つのラボでのインタビューで、どちらもコロナウイルスの蔓延防止として、研究室への入室人数制限が行われており、実験スケジュールの調節が大変だ、と話していました。日本も米国も状況は同じなのだと、非常に印象深かったことを覚えています。その後、テキサスの今のラボからオファーを頂き、採用手続きやビザ取得を進めました。米国へのポスドク留学は基本的に J-1 ビザを取得することになります。J-1 ビザ取得には自分のポスドクとしての雇用と給料を証明する DS-2019 という書類が必要なのですが、この書類は Ph.D. の transcript を送ってからでないとももらえなかったもので、J-1 ビザ取得は博士課程修了後の 2021 年 4 月でした。コロナ禍が始まって一年過ぎたからなのか、DS-2019 受領から J-1 ビザ取得まで 1 ヶ月もかからず意外とすんなりいきました。また、渡米するためには PCR 検査による陰性証明の提出が必要で、渡米前の一週間はコロナウイルスに感染しないよう、とても神経質になっていました。渡米当日、成田空港国際線

は観光客が誰もいないガラガラの状態でしたが、コロナ禍による便数減少の影響で、航空機内は満員でした。「これ密じゃないの…？」と思いながら、テキサス州ダラスへ出発しました。

4. 留学生活スタート

オファーをもらった後、生活基盤をどう整えようか悩み、情報収集をしていた頃、父から「ダラス - フォートワース (DFW) 沖縄県人会」というコミュニティが現地にあるからメールしてみたら、と紹介されました。調べてみると、どうやら私の出身である沖縄のコミュニティが、日本全国のみならず世界各国に存在し、米国ではカリフォルニア、フロリダ、ニューヨークなどに点在しており、DFW はそのうちの一つでした。そこで DFW 沖縄県人会の代表の方にコンタクトを取り、どうやって住居を探せばいいのか、車はどうやって購入すればいいのかなど質問し、情報を得ることができました。また、大学の近くに住んでいる、沖縄にルーツを持つ日系ペルー人と DFW 沖縄県人会を介して知り合い、私のアパートが決まるまで泊めてもらうことになり、渡米後の宿泊場所を確保できました。その間に、住居と車を探しましたが、アパートも車も私が思っていたよりも価格が高騰していました。調べたところ、テキサス州はカリフォルニア州に次ぐ全米 2 位の GDP を誇る経済規模と、税制優遇を利用するために多くの企業がテキサス州に移転（最近ではイーロン・マスク氏がテスラ本社をテキサス州オースティンへ移転することを表明）してきた結果、人が多く集まり、アパートの家賃が上昇傾向にあるそうです。また、コロナ禍の影響で半導体が不足し、それによって新車の供給が滞ることで中古車販売が人気となり、中古車の価格も高騰しているそうです。つまり、私は自分のお財布事情に悪い時期に渡米してしまい、なんて運が悪いのかと思いました。仕方ないので結果的に月 \$1200 のアパートを借り、約 \$13000 の中古車を購入しました。幸先が悪い中、ポストドク生活がスタートしました。

私が渡米した 2021 年 6 月、日本ではコロナワクチン接種が開始された頃、UTSW では、大学に勤務している人や学生は皆すでにコロナウイルスワクチンの摂取を終えていました。人数制限も解除され、ラボのミーティングは対面で行なうことが許可されつつあり、大学ではもう通常の勤務状態に戻っているようでした。また、デパートに行くとマスクをしていない人が多数おり（店のエントランスには「MASK REQUIRED!」とデカデカと看板があるのに）、バーでは普通にお酒がふるまわれていました。もうコロナ禍は問題ないのか？と錯覚するほどでした。勤務については、今のところ、コロナ禍の影響はさほどないように感じます。Tsai ラボではポストドクは私一人で、それ以外は学生が 8 人と、テクニシャンが 2 人います。メンバーも米国、プエルト・リコ、中国、日本と国際色豊かで、英語、スペイン語、中国語がラボ内で飛び交います。先日、「上下左右」と中国人テクニシャンが書いたメモを発見し、彼と話したところ、中国でも同じ意味だと知りました。アジアから離れた土地で、異なる国同士が同じ文字を認識できるという事実に、何故か私はとても感動しました。これが海外に出る醍醐味なのかもしれない、と思

いました。また、プエルト・リコの留学生は朗らかな性格の人が多く、私のブアな英語で話しても親切に接してくれます。そのおかげで今では英語で会話することへの忌避感は無くなりました（英語が上達したかどうかはともかく）。今では、楽しくコミュニケーションをとりながら研究を進めることができます。

研究以外では、DFW 沖縄県人会の方達と二ヶ月に一回集まって、ゆんたく（おしゃべり）しています。話を聞くと、DFW にいる沖縄の人は、沖縄の米軍基地で出会って結婚し、その後旦那さんの仕事についていった結果、こちらに住んでいる方が多かったです。また、それ以外には、月に一回エイサーの練習をしています。というのも、フォートワースにある日本庭園で毎年秋祭りが開催され、太鼓演奏や空手、居合といった日本文化を多くの人々が楽しめます。そこに、DFW 沖縄県人会エイサー部「琉球魂」も招待されており、2021 年は私も参加しました。まさか米国でエイサーするなんて夢にも思っていませんでしたが、沖縄の文化を日本国外の人に伝えることができ、非常に感慨深かったです。

5. おわりに

研究よりも研究以外のことをたくさん書いてきました。幸運にも、留学してから多くの経験を得ることができ、自分の人生をより豊かにすることができていると実感しています。沖縄方言の「いちやりばちよーでー（一度会えばみな兄弟）」という言葉の通り、私の研究留学は DFW 沖縄県人会をはじめ、たくさんの人との繋がりや、（兄弟のような）親切から成り立っており、感謝しかありません。留学は大変ですが、楽しいです。これから留学を志す読者の方にとって、これまで書いてきた留学の大変さ、楽しさ、お金事情などが参考になれば幸いです。今後は渡米前に疑問に思っていた「日米での研究の考え方、進め方はどう違うのか」という点を意識しながら研究を進め、残された貴重な時間を楽しく過ごしたいと思います。末筆になりますが、本稿執筆の機会を与えて頂いた精神・神経医療研究センターの村松里衣子先生、ならびに留学を後援頂いた星野幹雄先生、堀啓先生に厚くお礼申し上げます。



Japanese Festivals at Fort Worth Botanic Garden.
エイサー 出番待ちの DFW 沖縄県人会の皆さん(真ん中が筆者)

神経科学トピックス

記憶の獲得によって形成される脳領域横断的に情報を統合するネットワーク

大阪公立大学大学院医学研究科神経生理学教室

助教 宮脇 寛行



1つの記憶に関する情報は様々な脳領域で並列的に処理されていますが、これらの情報がどのように統合されているのかは不明でした。本研究では記憶情報を表現する神経活動パターンそのものは記憶の獲得前から各脳領域に存在しているのに対し、これらの情報を統合する脳領域間ネットワークは記憶の獲得によって形成されることを発見しました。さらに、この脳領域間ネットワークを介した同期活動は局所電場電位の高周波数オシレーションによって担われており、記憶の想起の際にも同様の同期活動が生じることを明らかにしました。

ヒトを含む動物は経験を通して記憶を獲得し、その記憶を想起することで行動を変化させています。脳は様々な領域から構成されており、それぞれの脳領域において記憶の情報は同時に活動する神経細胞の組み合わせ（アンサンブル）として表現されています。近年、ある記憶に対応するアンサンブルは、記憶を獲得する際にも想起する際にも活動することが示されてきました。これは、脳領域の局所ネットワークのレベルでは、記憶情報の表現は記憶の獲得から想起まで変化していないことを意味しています。一方、記憶情報はまず短期記憶として主に海馬などに貯蔵され、その後の睡眠中などに大脳皮質などに移されることで安定的な長期記憶として固定化されると考えられています。このことは、脳領域間ネットワークのレベルでは記憶情報の表現が変化してゆくことを示しています。このように、記憶情報の安定性については、注目する解剖学的なスケールによって異なる結果が得られてきました。この2つの相反する描像を統合するためには、複数の脳領域から多数の神経細胞の活動を同時に記録し、局所ネットワークでのアンサンブル活動と脳領域間ネットワークの活動を同時に

解析する必要があります。しかし、そのような記録・解析は技術的に極めて困難であり、アンサンブル活動の領域横断的な相互作用については検証されていませんでした。

この点を明らかにするため、本研究では恐怖条件づけ課題をモデルとして用い、この課題にかかわる脳領域である扁桃体・海馬・大脳皮質前頭前野からの大規模電気生理学記録を同時に、長時間連続して行いました（図1）。次に、恐怖条件づけ課題遂行中の神経発火パターンに対し独立成分分析を適用し、それぞれの脳領域で記憶に関わるアンサンブルを同定しました。さらに、それぞれのアンサンブルの活動強度を推定し、相関関数解析を用いて異なる脳領域におけるアンサンブル活動の相互作用を評価しました。その結果、扁桃体-前頭前野ならびに海馬-前頭前野では、同期活動を示すアンサンブル・ペアの割合が記憶の獲得前後で有意に増加していることが明らかになりました。そこで本研究ではこれらの脳領域ペアに注目し、詳細な解析を行いました。その結果、以下の3つの主要な結果を得ました。

第一に、扁桃体-前頭前野ならびに海馬-前頭前野のアン

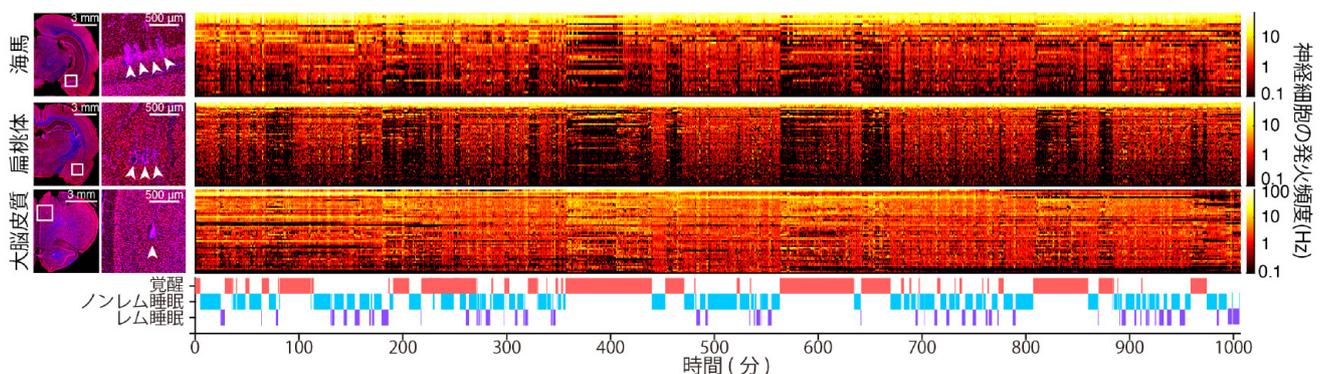


図1 多領域同時・大規模電気生理学記録による長時間連続記録

シリコン製微小電極を複数同時に用い、自由に行動しているラットの腹側海馬、扁桃体、大脳皮質前頭前野から多数の神経細胞の活動を同時に、0.1ミリ秒レベルの時間分解で17時間にわたり記録しました。この手法により、複数の脳領域のアンサンブル活動の相互作用の解析が可能となりました。

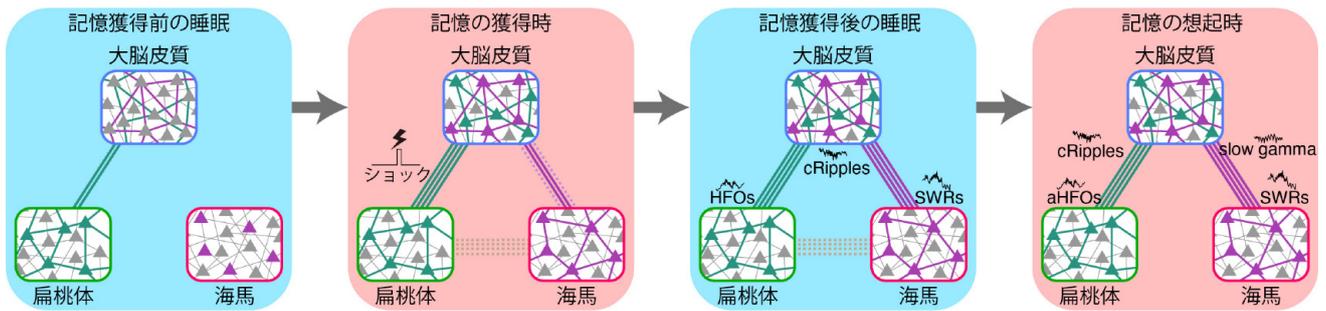


図2 記憶の獲得とともに脳領域横断的なネットワークの変化

本研究の成果から考えられるモデル。新たな経験の情報は、記憶の獲得前に既に存在している活動パターンに紐付けられることで保持され、それらのパターン同士が一過的な高周波数オシレーションを介して脳領域横断的に繋がり合うことで記憶が獲得されると考えられます。また、同様の脳領域間の同期したアンサンプル活動によって記憶が想起されると考えられます。

サンプル同期活動はともに記憶の獲得によって生じるようになりますが、その時間発展が異なることを発見しました。具体的には、扁桃体—前頭前野の同期活動は記憶獲得時に既に生じているのに対し、海馬—前頭前野の同期活動は記憶獲得時にはごく弱い同期活動しか示しませんでした。一方で、記憶獲得後の睡眠では、どちらの領域ペアも入眠直後から有意な同期活動を示しました。さらに、有意な同期活動を示すアンサンプルのペアの割合を記憶の獲得時と想起時で比較すると、扁桃体—前頭前野のペアでは記憶獲得後の睡眠を経て減少する傾向が見られるのに対し、海馬—前頭前野のペアでは増加する傾向が見られました。これらの結果は、扁桃体—前頭前野のネットワークは経験時に急速に形成されるのに対し、海馬—前頭前野のネットワークは経験後に比較的ゆっくりと発達することを示しています。

第二に、脳波上に見られる海馬リプル振動 (SWR)、扁桃体高周波振動 (HFO)、前頭前野リプル振動 (cRipple) などの一過的な局所電場電位の高周波数オシレーション活動の際に脳領域横断的なアンサンプルの同期活動は特に強く生じることを明らかにしました。この傾向は、記憶獲得後の睡眠中ならびに記憶の想起を行っている間、両方で認められました。先行研究により、一過的な高周波数オシレーション活動は睡眠による記憶の固定化や、覚醒時の記憶の想起との関係が指摘されてきました。これらのことから、脳領域横断的なアンサンプルの同期活動が、記憶の固定化や想起に関与している可能性が示唆されます。

第三に、脳領域横断的な同期活動に関与しているアンサンプルそのものは、扁桃体ならびに前頭前野では記憶の獲得前から存在しているのに対し、海馬では経験依存的に現れることを発見しました。このことと、脳領域横断的なアンサンプルの同期活動は記憶の獲得前には見られないことから、新たな経験の情報が扁桃体や前頭前野に既に存在している活動パターンに紐付けられることで素早く獲得されるのに対し、これらの情報を統合する脳領域横断的なネットワークは経験に依存して比較的ゆっくりと形成されることが示唆されます。

以上の解析を通し、記憶の獲得・固定化とともに、脳領域横断的なアンサンプルの同期活動が変化してゆくダイナミクスが明らかになりました (図2)。脳における記憶システムは、経験したことを素早く記憶する柔軟性と、記憶したことを

長期間保持する安定性の2つの相反する性質を両立させています。本研究の結果は、「記憶の獲得前から存在する局所ネットワーク」と「経験依存的に生じる脳領域横断的なネットワーク」という異なるダイナミクスをもつネットワークを組み合わせることで、脳が柔軟性と安定性を両立させている可能性を示唆しています。

【掲載論文】

*Miyawaki, H., and *Mizuseki, K. (*corresponding authors)

De novo inter-regional coactivations of preconfigured local ensembles support memory.

Nature Communications 13, 1272 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28929-x>

【研究者の声】

「脳を構成する多数の領域のうちの1領域だけを精緻に調べ上げて全体像は見えてこないのではないか」「同じ脳領域の中に混在する多様な神経細胞を十把一絡げに扱っては大事な要素を見落とすのではないかと考え、「ならば多細胞記録を複数の脳領域で同時にやれば良いだろう」と始めたのが今回の研究です。その結果、私の両手では余ほどの量のデータに圧倒される毎日を送ることとなりましたが、それはとても刺激的で楽しい日々でした。こうして何とか個々の細胞の活動を睨みつつ脳領域間ネットワークの動態を解明するところまでたどり着いたのは、決して成果を急かすこと無く、自由な環境でのびのびと研究させていただいた大阪公立大学の水関健司教授のおかげです。この場を借りてお礼を申し上げます。

【略歴】

2005年 京都大学理学部卒業、2011年同大学大学院理学研究科生物科学専攻博士課程終了。博士 (理学)。2011年米国ウィスコンシン大学ミルウォーキー校博士研究員、2016年大阪市立大学大学院医学研究科特任講師、2017年同助教を経て2022年より現職。

神経科学トピックス

精神疾患の新たな環境要因を提唱、表現型を発見



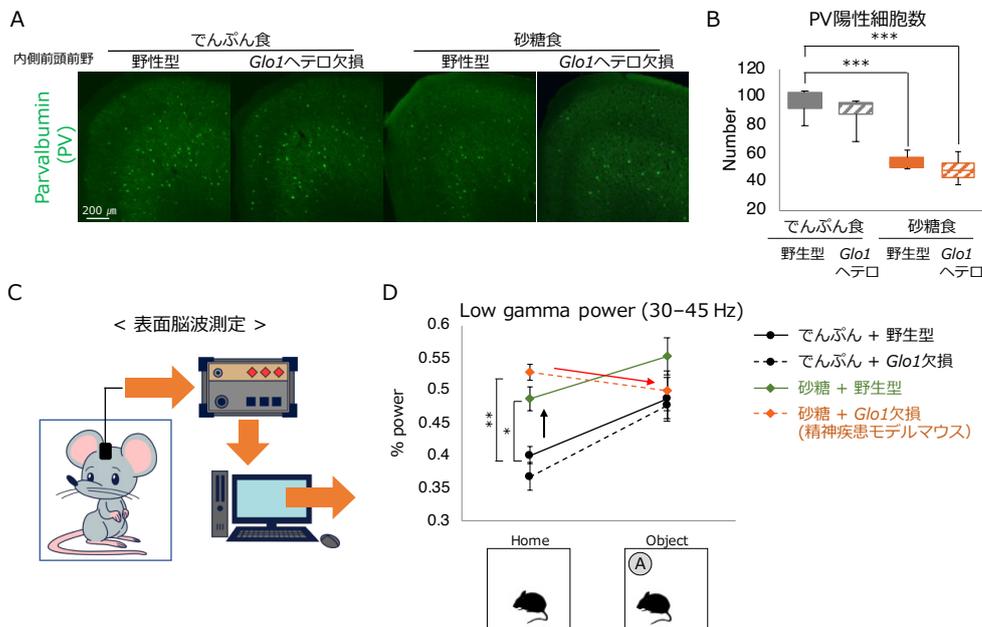
東京都医学総合研究所
精神行動医学研究分野

主任研究員 平井 志伸

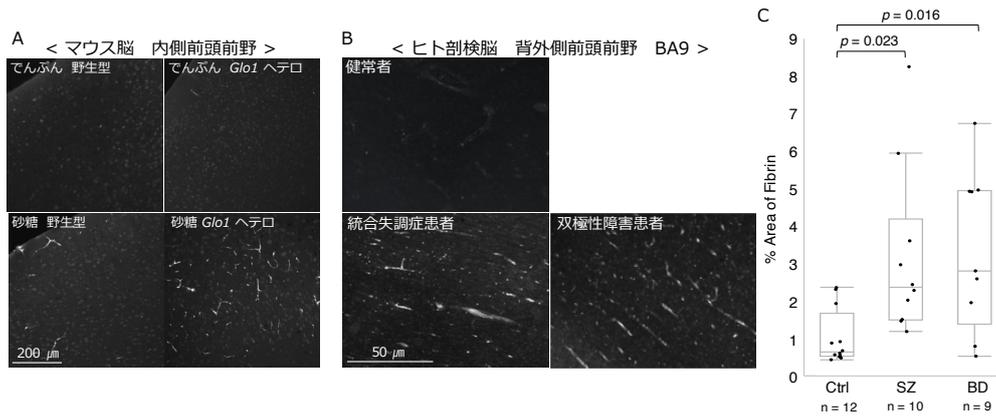
新たにモデルマウスを作出し、精神疾患の環境要因として『思春期の砂糖の摂取過多』を提唱、また、同マウスの解析をきっかけに精神疾患の新たな表現型として『脳の毛細血管障害』をヒトで発見しました。

精神疾患（ここでは統合失調症と双極性障害を指します）は、若年発症の難治性慢性疾患で発症メカニズムが不明のため、予防法、治療法が確立していません。遺伝的要因のほか、非遺伝的要因が複数関連して発症する為、脳機能を障害する確固たる細胞・分子メカニズムは未だ同定されていません。我々は、①精神疾患患者は健常者よりも過剰に砂糖などの単純糖質を摂取する、②砂糖を、より過剰に摂取する統合失調症患者の予後が悪い、などの報告から、精神疾患発症と糖代謝障害の関連性（因果関係）を着想し、栄養環境依存的な新規精神疾患モデルマウス作出の発案に至りました。すなわち、思春期の砂糖（グルコースとフルクトースからなる二糖）の過剰摂取は、背景に適当な遺伝的リスク要因を伴うと、成長後の脳機能に影響を与えることを、行動学、組織学、生理学、生化学などの複数の

領域の研究手法を駆使することで実証しました。例えば、精神疾患の認知機能障害の原因と考えられているパルブアルブミン（PV）陽性ニューロンにおけるPVタンパク質の発現低下、及びこのニューロン自身の機能異常（脳波異常という形）を検出しています（図①）。コントロール食として用いたデンプン含有食（グルコースのみが重合）では、野生型でも遺伝的な脆弱性を有するマウスでも顕著な異常は表出しなかったことから、砂糖や果糖ブドウ糖液糖（異性化糖のこと）を構成するフルクトース、もしくはフルクトースとグルコースを同時に多量に摂取することが、脳機能不全の原因と考えられます。モデルマウスの脳内では、特異的な終末糖化産物（AGEs）の蓄積という形で、脳の毛細血管内皮細胞とミクログリアには糖代謝異常が検出されています。



図① 砂糖を与えたGlo1ヘテロ欠損変異体マウス（精神疾患モデルマウス）におけるパルブアルブミン(PV)陽性ニューロンの異常
 A) 餌とマウスの組み合わせ(4群)の内側前頭前野におけるPV陽性細胞の免疫染色像。B) 一定以上の染色強度を有するPV陽性細胞数の定量図。n = 4。Dunnett's test, *** $p < 0.001$ 。C) 脳波測定模式図。D) モデルマウスおよび、砂糖を与えた野生型マウスで Home cageにおけるガンマ帯神経振動パワーの異常増大(黒矢印)、及びモデルマウスでObject提示時のパワー増強の欠如が観察される(赤矢印)。D)の図中のアスタリスクはHome Cage内測定時のControl（でんぷん+野生型）に対するDunnett's testの検定結果を示す。Home cageとNovel object提示間のガンマ帯振動の増加度の検定は、Repeated Measures ANOVAを用いた。でんぷん+野生型($F_{1, 5} = 8.29, p = 0.035$), でんぷん+Glo1ヘテロ欠損($F_{1, 6} = 29.75, p = 0.0016$), 砂糖+野生型($F_{1, 6} = 12.04, p = 0.013$), 砂糖+Glo1ヘテロ欠損($F_{1, 7} = 4.038, p = 0.084$). ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ 。



図② マウス、およびヒト剖検脳のFibrin蓄積像

(A)マウス内側前頭前野、および(B)健康者、統合失調症患者(SZ)、双極性障害患者(BD)の背外側前頭前野切片を用いた。砂糖食を給餌したGlo1ヘテロ欠損マウス、SZおよびBD患者の毛細血管内皮細胞には顕著にFibrinが蓄積し、内皮細胞が障害されていることを示す。白い線のように見えるのが血管内皮細胞の血管内腔側に蓄積するFibrin。(C)Bの定量図。画像中の一定以上の蛍光強度を有するFibrin陽性エリアの割合を示す。図中のp値は One-way ANOVA 実施後、post hoc testとしてTukey-Kramer testを行った際の値を示す。

また、本モデルマウスを詳細に検証することで、2つの新たな精神疾患表現型を見出した。①フィブリン陽性の脳毛細血管の内皮細胞障害、②血中から脳内へのグルコース取り込み量の低下、です。①に関しては患者でも検証可能であり、その所見の一般性を確認する為に、ランダムに集めた統合失調症、双極性障害患者の死後脳を解析したところ、同様の脳毛細血管の内皮細胞障害を見出すことに成功しました(図②)。注目すべきは、集めた患者は必ずしも砂糖の過剰摂取の記録を有するわけではなく、様々なストレス環境下で疾患を発症している為、種々のストレスが血管障害に収斂している可能性予想される点です。近年、社会敗北ストレスや、母子分離、ウイルス感染モデル動物において、脳毛細血管障害が惹起されることが、候補者の研究室も含めて次々と報告されています(田中、平井ら、*Exp.Neurol.* 2021)。図らずも、これらのストレスは精神疾患の環境リスク要因と重なります。すなわち我々によって見出された脳毛細血管障害と精神疾患との関連性が、今後さらに探求すべき重要な課題であることが強く示唆されました。

我々はさらに、餌を与え始めた時期からのアスピリンの持続投与により、血管障害、グルコースの脳内取り込み低下、認知行動異常の概ねの予防に成功し、『脳内でのエネルギー(グルコース)代謝不全が精神疾患発症の原因となりうる』という仮説を提唱しました(図③)。今後、代謝の改善という新たな角度からの、予防法、治療薬の開発につながるが見込まれると共に、脳毛細血管障害の画像解析手法の開発によって、我々の仮説の検証が希求されます。

【掲載論文】

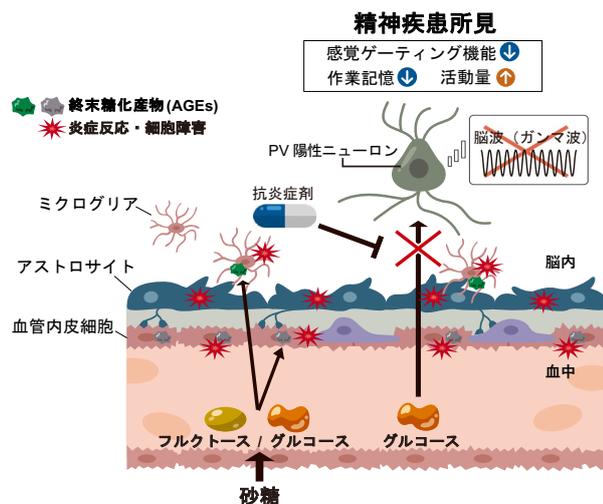
High-sucrose diets contribute to brain angiopathy with impaired glucose uptake and psychosis-related higher brain dysfunctions in mice. Hirai S*, Miwa H, Tanaka T, Toriumi K, Kunii Y, Shimbo H, Sakamoto T, Hino M, Izumi R, Nagaoka A, Yabe H, Nakamachi T, Shioda S, Dan T, Miyata T, Nishito Y, Suzuki K, Miyashita M, Tomoda T, Hikida T, Horiuchi J, Itokawa M, Arai M, Okado H* (*: 共同責任筆者), *Science Advances*, 2021, 7(46):eabl6077.

【研究者の声】

本研究内容をScience Advance誌に投稿するとほぼ同時期に妊娠がわかり、かつ1年後には当時所属していた研究室のクローニングが決まっていた為、ハードなリバイス作業になりました。2度目のリバイス時にも大量の追加実験要求があり、臨月に入っていた為に研究継続を諦めかけましたが、当時のリーダーの岡戸晴生先生、及び研究室所属の学生さん、技術研究員の方々がバックアップすると宣言してくださり論文受理に漕ぎ着けました。今でも感謝の気持ちでいっぱいです。研究室全体で作上げた思い出深い論文になりました。この場を借りて心よりお礼申し上げます。

【略歴】

2011年 東京医科歯科大学 医歯学総合研究科博士課程 修了、2011年より7年間 東京都医学総合研究所 神経細胞分化プロジェクトの非常勤、常勤研究員を経て、2021年より 同研究所 睡眠プロジェクト 主任研究員。



図③ 作出したモデルマウスの概念図

砂糖を構成するフルクトースとグルコースの思春期の過剰摂取は、非神経細胞群に炎症反応や障害を引き起こし、血中から脳実質へのグルコース流入を妨げ、結果、精神疾患のコア症状を引き起こす特定の神経細胞(PV陽性ニューロン)の機能不全を招くと考えられる。

微弱なカルシウムシグナルによるアストロサイトの持続的活性化は慢性掻痒を悪化させる

九州大学大学院
薬学研究院薬理学分野
助教 白鳥 美穂



皮膚炎症に伴う慢性的な痒み（慢性掻痒）において、IP₃R1 依存的な微弱なカルシウムシグナルによる脊髄アストロサイトの持続的活性化が起こり、慢性掻痒の悪化に寄与していることを明らかにしました。

痒み（かゆみ）は皮膚感覚の一種であり、皮膚や粘膜を掻きむしりたくなるような不快な感覚とされています。痒みの生理的役割として、寄生虫などの外界の有害物が身体の表面に付着あるいは侵入した際に、引掻き反応を起こすことでそれらを掻き出し自らの身体を守ることが考えられています。通常の痒みは短時間の引掻きを伴い自然に消失しますが、アトピー性皮膚炎などの炎症性皮膚疾患では、断続的な強い痒みやそれに伴う激しい引掻き（慢性掻痒）が患者のQOLを大きく低下させます。アトピー性皮膚炎は国民の1割が罹患する慢性掻痒を伴う代表的な疾患ですが、多くのケースで抗ヒスタミン薬など既存の治療薬が効きにくいいため、メカニズムの解明は重要な課題です。

痒み伝達はまず皮膚から始まります。表皮と真皮の境界部付近に存在する一次求心性感覚線維（C線維）の自由終末がヒスタミンなどの痒み物質による刺激を受け興奮し、シナプスを介して脊髄後角の神経細胞に伝わり、最終的に脳へと情報が伝達されます。この伝達経路は皮膚感覚の一種である痛みのそれと同じであるため、痒みは痛みの一部であると考えられてきました。しかし、2007年に脊髄後角神経細胞に発現するガストリン放出ペプチド受容体（GRPR）が痒み特異的に寄与することが発見されたことをきっかけに¹⁾、ヒトナトリウム利尿ペプチドA型受容体（NPRA）陽性神経²⁾など痒み特異的な受容体及び神経細胞の発見が相次ぎました（図1）。現在は痒みと痛みの神経伝達経路は異なると考えられています。

痒みの神経伝達機構の理解が進む一方で、アトピー性皮膚炎などに伴う慢性掻痒のメカニズムについてはその多くが不明でした。特に、慢性掻痒時には痒み過敏など普段は見られない特徴的な現象が起こることが知られています。これまでの慢性掻痒研究は皮膚の免疫学的変化などの皮膚変化を中心に進展してきました。しかし、痒み過敏の一部は皮膚の変化だけでは説明がつかないもの

があり、中枢神経系の関与が指摘されてきたものの詳細は不明でした。そのような中、近年の著者らのグループの研究により、脊髄後角のアストロサイトが転写因子STAT3 依存的に活性化し、それに伴い発現増加するリポカリン2（LCN2）が痒み特異的なシグナルであるGRPRシグナルを増強することで痒み過敏を引き起こし慢性掻痒の進行・維持に寄与することがわかり、中枢神経系の変化の関与が初めて示されました（図1）³⁾。

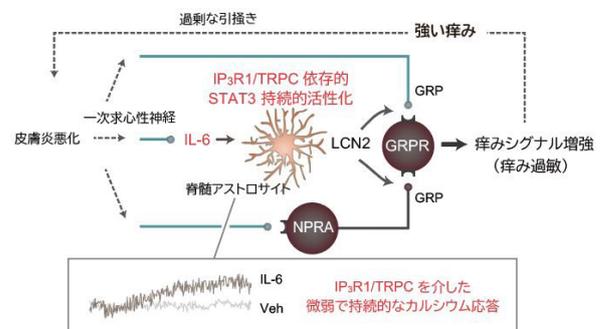


図1 慢性掻痒時のアストロサイトSTAT3の持続的活性化にはIP₃R 依存的な微弱なカルシウムシグナルが関与する

続いて著者らは慢性掻痒時の脊髄アストロサイト活性化に関わる因子特定を試みました。インターロイキン6（IL-6）は末梢免疫担当細胞においてSTAT3活性化を誘発する因子であるため、モデルマウスの発現量を調べたところ、一次求心性神経の細胞体が集積する後根神経節で発現増加していました。アデノ随伴ウイルスベクターを用いて一次求心性神経選択的にIL-6の発現を抑制すると慢性掻痒及び脊髄でのLCN2の発現が抑制されたことから、慢性掻痒時の脊髄アストロサイトSTAT3活性化には一次求心性神経で発現増加するIL-6が寄与することが示唆されました。

従来知られてきたIL-6によるSTAT3活性化機構には、非受容体型チロシンキナーゼのJAK活性化が関与します。

ただ、同時進行する JAK 抑制機構により STAT3 活性化は一過性にしか起きません。しかしながら、慢性掻痒時の STAT3 依存的なアストロサイト活性化は長期間にわたって続きます。実際に培養アストロサイトに IL-6 を処置すると、一過性の強い活性化に加えて持続的な活性化が認められました。そのため、著者らは慢性掻痒時のアストロサイト STAT3 活性化機構は従来のものとは異なると考え、カルシウムシグナルに着目しました。

アストロサイトのカルシウムシグナルは種々の神経疾患（アルツハイマー病や脳虚血など）においてシグナル亢進が確認されています。一方、アストロサイト STAT3 活性化も同様の疾患で確認されていますが、両者の関係性は不明でした。カルシウムシグナルを検討するにあたって、アストロサイトのカルシウム動態との深い関わりが示唆されてきたイノシトール 3 リン酸受容体 (IP₃R) の関与を検討しました。IP₃R には 3 種類のサブタイプ (IP₃R1-3) が同定されており、特に IP₃R2 はアストロサイトからのグリオトランスミッター放出や鬱様症状などへの関与が示唆され、アストロサイトのカルシウムシグナルにおいて中心的な役割を担うと想定されています。しかし、IP₃R2 欠損マウスを使用した検討から、IP₃R2 非依存的な微弱で持続的なカルシウム応答の存在も確認されていました⁴⁾。

培養細胞を用いた発現解析の結果から、IP₃R1 と IP₃R2 がアストロサイトで比較的強く発現していることが分かりました。サブタイプ選択的な siRNA を使用したところ、IL-6 による持続的な STAT3 活性化は、IP₃R1 選択的な siRNA によってのみ抑制され、IP₃R2 に対する siRNA では抑制されませんでした。また、モデルマウスを用いた検討でも、脊髄後角アストロサイト選択的に IP₃R1 の発現を抑制したマウスでは、慢性掻痒や脊髄後角 LCN2 の発現が減少しましたが、IP₃R2 の欠損ではそれらの減少は認められませんでした。IL-6 処置後の IP₃R2 欠損マウスの脊髄後角アストロサイトのカルシウム動態を観察すると、微弱で持続的なカルシウム応答が見られました。IP₃R の活性は一過性で持続時間が短いですが、筋細胞では IP₃R1 と transient receptor potential canonical (TRPC) チャネルが機能的に連携することで持続的な細胞機能変化が起こることが示唆されています⁵⁾。TRPC を阻害すると IL-6 による STAT3 持続的活性化及び微弱なカルシウム応答は抑制されました。また、慢性掻痒モデルマウスに TRPC 阻害薬を脊髄腔内投与すると、慢性掻痒及び脊髄後角 LCN2 の発現が抑制されました。

以上の結果から、慢性掻痒時の脊髄後角アストロサイト STAT3 の持続的活性化には、一次求心性神経で発現増加した IL-6 による IP₃R1/TRPC 依存的な微弱で持続的なカルシウムシグナルが寄与していることが示唆されました (図 1)。本研究によって、アストロサイトのカルシウムシグナルに主要な役割を果たすとされてきた IP₃R2 ではなく IP₃R1 が選択的に病態に関与することや、カル

シウムシグナルと STAT3 活性化との関連が初めて明らかになりました。本研究成果は、アストロサイトのカルシウムシグナルの理解や、慢性掻痒だけでなくアストロサイト STAT3 の長期的活性化が認められるアルツハイマー病などの様々な神経疾患の病態理解に繋がることが期待されます。

【掲載論文】

Shiratori-Hayashi M, Yamaguchi C, Eguchi K, Shiraishi Y, Kohno K, Mikoshiba K, Inoue K, Nishida M, Tsuda M. Astrocytic STAT3 activation and chronic itch require IP3R1/TRPC-dependent Ca²⁺ signals in mice. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Apr;147(4):1341-1353.

【参考文献】

1. Sun YG, Chen ZF. A gastrin-releasing peptide receptor mediates the itch sensation in the spinal cord. *Nature.* 2007;448(7154):700-3.
2. Mishra SK, Hoon MA. The cells and circuitry for itch responses in mice. *Science.* 2013;340(6135):968-71.
3. Shiratori-Hayashi M, et al. STAT3-dependent reactive astrogliosis in the spinal dorsal horn underlies chronic itch. *Nat Med.* 2015;21(8):927-31.
4. Sherwood MW, et al. Astrocytic IP₃ Rs: Contribution to Ca²⁺ signalling and hippocampal LTP. *Glia.* 2017;65(3):502-13.
5. Adebisi A, et al. Caveolin-1 assembles type 1 inositol 1,4,5-trisphosphate receptors and canonical transient receptor potential 3 channels into a functional signaling complex in arterial smooth muscle cells. *J Biol Chem.* 2011;286(6):4341-8.

【研究者の声】

これまで不明であった慢性掻痒のメカニズムの一端を明らかにできたことを大変嬉しく思っています。本研究を遂行するにあたり、多大なるご指導を賜りました九州大学薬学研究院の津田誠教授に心より感謝申し上げます。また、ご協力及びご助言を賜りました井上和秀先生、御子柴克彦先生、西田基宏先生、山口千春修士、江口和志修士、九州大学薬学研究院薬理学分野の皆様にも厚く御礼申し上げます。

【略歴】

2014年九州大学大学院薬学研究院博士課程修了。その後同大学学術研究員、テニュアトラック助教を経て2021年4月より現職。博士課程より慢性掻痒メカニズムの研究に従事。

神経科学トピックス

神経幹細胞の温度受容体がストレスによる成体神経新生の障害に関与する

東京大学 大学院薬学系研究科 薬品作用学教室

博士研究員 星 雄高



これまで、ストレスを受けると防御反応として深部体温が上昇することが知られていました。本研究では脳の海馬歯状回に発現する温度受容体である TRPV4 と、脳内免疫細胞であるマイクログリアに着目し、ストレス応答における TRPV4 の関与を明らかにしました。

私たちが心理的・社会的ストレスを受けると、心因性発熱と呼ばれる持続的な発熱が生じます。発熱による深部体温の上昇は脳内の温度上昇も引き起こすことが報告されており、この温度変化が、うつ状態といったストレスによる行動変化などにつながる可能性があります。しかし、温度変化がどのようなメカニズムで脳に影響を及ぼすのか、またどの細胞や分子が関与しているのかについてはこれまで明らかとされていませんでした。

これまでの研究から、脳の海馬歯状回という領域に存在する神経幹細胞と、それによる成体神経新生がストレス応答に重要な因子であることがわかっていました。本研究では、海馬に温度受容体である Transient Receptor Potential Vanilloid 4 (TRPV4) が多く発現しているというこれまでの報告に着目し、温度受容体を介したストレスの成体神経新生への影響を検証しました。

本研究では、ヒトでの心理的・社会的ストレスを模倣するとされる社会的敗北ストレスモデルマウスを用い、神経幹細胞特異的な TRPV4 のノックアウトと蛍光標識、および神経幹細胞とマイクログリアのライブイメージングを組み合わせ、ストレスへの温度受容体 TRPV4 の関

与と成体神経新生への影響を検証しました。

まず、社会的敗北ストレスを与えられたマウスの深部体温を測定し、温度が上昇していることを確認しました。さらに深部体温の上昇によって脳内温度が上昇することを確認したため、ストレスによる体温上昇が脳にも何らかの影響を及ぼしているのではないかと考えました。生体には、温度変化を伝達する温度受容体という様々なタンパク質が発現することが知られています。私たちはその中でも、27℃から 34℃以上という体温付近で活性化するイオンチャネルである TRPV4 が、ストレスによる脳への影響に関与するのではないかと考えました。

そこで TRPV4 を発現しない TRPV4 KO マウスに社会的敗北ストレスを与え、海馬歯状回の新成細胞の密度を比較しました。その結果、野生型のマウスではストレスによって神経新生が減少したのに対し、TRPV4 KO マウスでは、ストレスによる減少が生じませんでした。さらに、海馬における TRPV4 の発現を免疫組織化学染色により調べると、海馬歯状回において、TRPV4 が神経幹細胞に多く発現していることがわかりました。そこで、神経幹細胞でのみ TRPV4 を発現できなくしたマウスを新

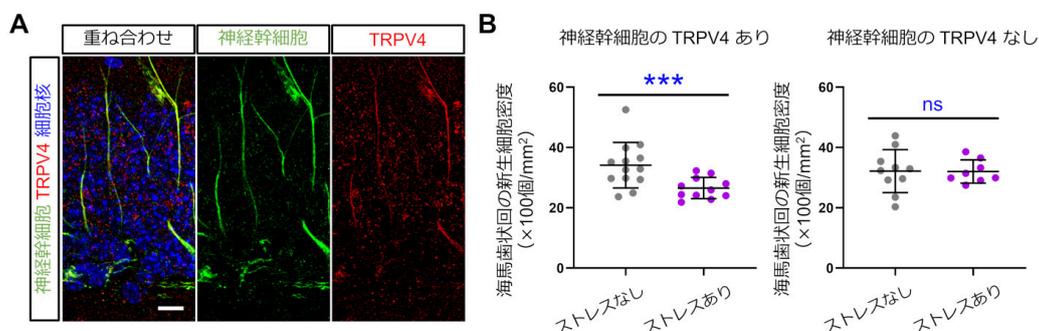


図1. 神経幹細胞の TRPV4 がストレスによる神経新生の減少に関与する

A. TRPV4 と神経幹細胞マーカー(Nestin)の免疫染色画像。TRPV4(赤)が神経幹細胞(緑)の突起部分に発現している。スケールバー：10µm。

B. 神経幹細胞でのみ TRPV4 を発現しないマウスでは、ストレスによる新生細胞の減少が抑制されていた(右)。

たに作成し、同様にストレスの影響を調べました。すると、神経幹細胞でのみ TRPV4 を発現しないマウスにおいても、ストレスによる神経新生の減少が抑制されていることがわかりました。以上の実験から、ストレスによって神経幹細胞の TRPV4 が活性化することで、成体神経新生が減少することが示唆されました。

これまで、成体神経新生は脳内免疫細胞であるマイクログリアによって制御されることが報告されています。本研究においても、CSF1R 阻害薬である PLX3397 によってマイクログリアを除去したマウスでは、ストレスによる成体神経新生の減少が生じませんでした。そこで、マイクログリアと神経幹細胞の相互作用に着目し、TRPV4 を介したストレスの影響を検証しました。

マイクログリアの役割の一つとして、貪食による成体神経新生の数の制御が挙げられます。そこで、ストレスを受けたマウスでマイクログリアによって貪食された神経幹細胞の割合を比較しました。その結果、ストレスを受けたマウスの脳では、マイクログリアによる神経幹細胞の貪食が促進していることがわかりました。一方で、神経幹細胞でのみ TRPV4 を発現できなくしたマウスでは、マイクログリアによる神経幹細胞の貪食が抑制されていました。以上の結果から、神経幹細胞の TRPV4 が活性化することで、マイクログリアによる貪食が促進されることが示唆されました。

最後に、神経幹細胞の TRPV4 活性化がマイクログリアによる貪食を促進するメカニズムを調べました。TRPV4 が活性化すると、細胞内にカルシウムイオンが流入します。本研究では、細胞内のカルシウム濃度上昇によって細胞表面に表出するホスファチジルセリンと呼ばれる分子に着目しました。ホスファチジルセリンは細胞が貪食される目印として働く分子として知られています。

本研究では、神経幹細胞とマイクログリアを異なる蛍光タンパク質で標識し、細胞表面に露出したホスファチジルセリンと同時に観察しました。すると、ストレスによって神経幹細胞上のホスファチジルセリンが増加し、この増加には神経幹細胞の TRPV4 が必要であることがわかりました。また、ホスファチジルセリンがちょうど神経幹細胞のマイクログリアによって貪食されている部分に存在していたことから、神経幹細胞の TRPV4 活性化と、それによるホスファチジルセリンの露出がマイクログリアによる貪食を促進する可能性が考えられます。

今回の結果から、ストレスによる温度受容体 TRPV4 の活性化がストレスによる成体神経新生の減少、およびホスファチジルセリンの認識を介したマイクログリアによる神経幹細胞の貪食を促進することがわかりました。

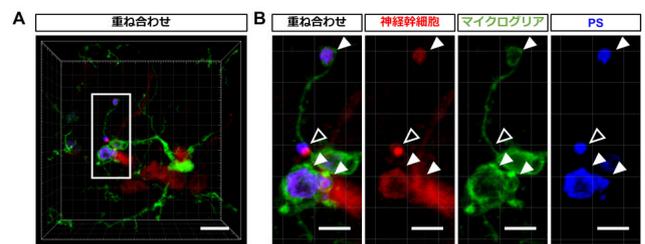


図3. マイクログリアはホスファチジルセリンを介して神経幹細胞を貪食する

A. 蛍光標識した神経幹細胞(赤)、マイクログリア(緑)、ホスファチジルセリン(PS: 青)を同時に観察。スケールバー: 10 μm.
B. (A)の白枠内拡大画像。マイクログリアによって貪食されている部分に、PSが存在していることがわかる(白矢じり)。また、マイクログリアに貪食されていない部分にも、PSが存在している(黒矢じり)。スケールバー: 5 μm。

【掲載ジャーナル】

Thermosensitive receptors in neural stem cells link stress-induced hyperthermia to impaired neurogenesis via microglial engulfment
Yutaka Hoshi, Koji Shibasaki, Philippe Gailly, Yuji Ikegaya, and Ryuta Koyama. Science Advances, 2021, Volume 7, Issue 48, eabj8080.

【研究者の声】

この研究は博士課程に進学した頃からスタートし、気づけば publish まで 4 年近くかかる大作になりました。思うように成果が出ず苦しんだ時期もありました(むしろ大部分がそうかもしれません)が、無事に論文として形にすることができ大変嬉しく思います。この場をお借りして、最後までご指導頂いた小山隆太先生、池谷裕二先生をはじめとして、共同研究者の先生方、ご支援くださった皆様に感謝申し上げます。

【略歴】

2020 年東京大学大学院薬学系研究科薬品作用学教室で博士(薬学)取得。その後、同研究室にて博士研究員。

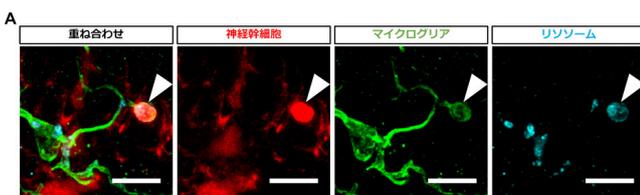


図2. マイクログリアによる神経幹細胞の貪食には TRPV4 の活性化が関与する

A. 海馬歯状回のマイクログリア(緑)と神経幹細胞(赤)の免疫染色画像。マイクログリアのリソソーム(青)内に、神経幹細胞が存在しており(矢じり)、貪食されていることがわかる。スケールバー: 10μm.
B. 神経幹細胞でのみ TRPV4 を発現しないマウスでは、マイクログリアによる神経幹細胞の貪食が抑制されている。

亜急性期脳梗塞の治療効果を発揮する VEGF 徐放性超分子ゲル化ペプチドの開発

東京農工大学大学院工学府 応用化学専攻
博士後期課程 1年 矢口 敦也



脳内で血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) を徐放する超分子ゲル化ペプチド JigSAP を開発しました。脳梗塞発症 1 週間後のモデルマウスに対し、その脳内に JigSAP タグを付加した VEGF を JigSAP ゲルと共に単回投与することで、歩行機能の改善が見られました。亜急性期脳梗塞に対する細胞フリー再生治療技術として期待されます。

脳梗塞に対して、現在、血栓溶解治療と血栓回収治療が行われていますが、それぞれ発症から 4.5 時間以内と 8 時間以内に治療が限定されるなど、その治療対象者は限定的です。また治療後も後遺症が残るなど、社会的にも重要な問題です。本研究では、未だ治療法が確立されていない発症から約 1 週間後の亜急性期脳梗塞に対して臨床応用可能な治療技術として、分子集合を精密制御する超分子化学のアプローチからゲル化ペプチドの開発に取り組みました。

細胞外マトリクスは、コラーゲンなどの線維状蛋白質から構成されるゲル状組織であり、細胞接着性だけでなく、増殖因子などの分泌性蛋白質の徐放を調節することで、細胞の分化や生存、増殖を制御する場として機能しています。我々は、組織再生の中心的機能を担う細胞外マトリクスの、これら多面的な機能を再構築した材料を開発することで、細胞フリー再生治療技術を確立できる

と考えました。その基盤材料として、一次元集積により線維状構造体を構築する自己集合性ペプチドに注目しました。一般的に、自己集合性ペプチドから形成されるヒドロゲルは細胞接着性を持ち、また分解後に元のペプチド、およびアミノ酸に戻る特性から安全性が期待され、臨床応用に適しています。しかしながらこれまで、増殖因子などの分泌性蛋白質のゲル内への取り込みと、ゲル外への徐放を両立した超分子ゲル化ペプチドの報告はありませんでした。自己集合性ペプチドは、疎水性相互作用や水素結合によって集積し、ナノファイバーを形成します。従来開発されてきた自己集合性ペプチドは両親媒性、すなわち親水面と平面状の疎水面を持ち、蛋白質を取り込ませるために両親媒性タグを蛋白質に付加する事で、ナノファイバーに取り込ませることは可能でした。しかしながら、平面上の疎水面同士が強く凝集するため、

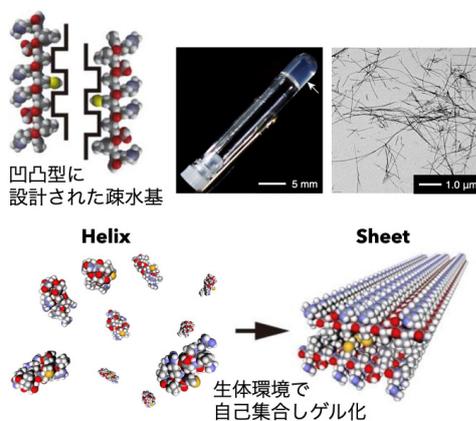


図1 両親媒性ペプチドの疎水基をジグソーパズルのような凹凸型に設計することで、生体環境でゲル化する新規自己集合性ペプチド JigSAP を開発した。膜蛋白質グリコホリン A の一部配列が組み込まれており、水中でヘリックスからシートへと高次構造変化する。

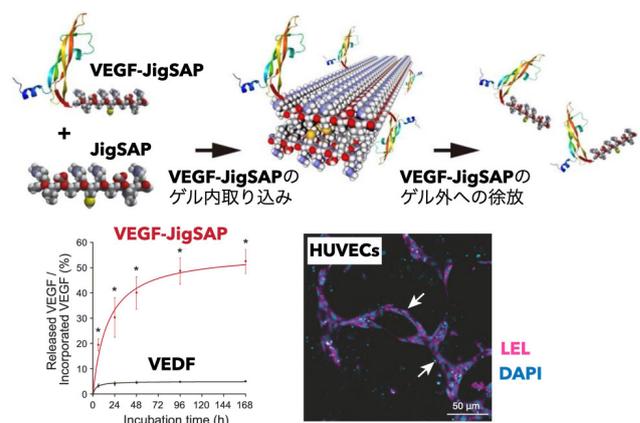
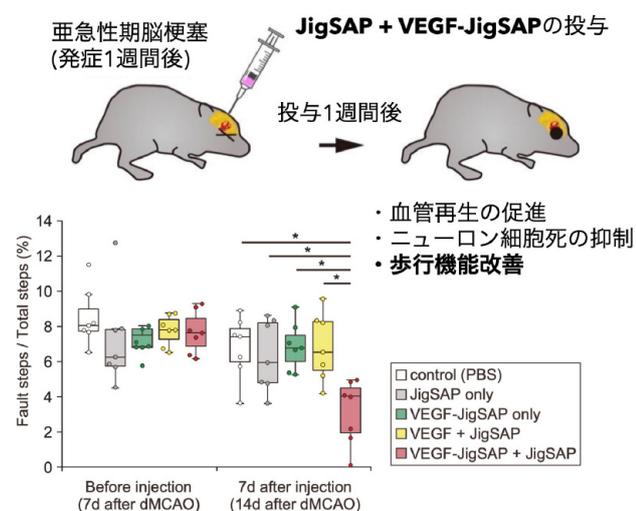


図2 血管内皮細胞増殖因子(VEGF)のC末端にJigSAP配列を付加したVEGF-JigSAPを過剰量のJigSAPと混合してゲル化すると、1週間かけてVEGF-JigSAPがゲルから徐々に放出されることが明らかになった。*in vitro*でヒト臍帯内皮細胞(HUVEC)を用い、VEGF-JigSAPとJigSAPの混合ゲルが管腔様構造の形成を促進することが示された。

結果として取り込み蛋白質を効率的に徐放させることは困難でした。

我々は、この蛋白質の取り込みと徐放を両立する初めての自己集合性ペプチドとして、凹凸状疎水面を有し、11アミノ酸残基から構成されるジグソー型ペプチド JigSAP (jigsaw-shaped self-assembling peptide) を開発しました。凹凸状疎水面は、グリコホリン A などのホモ二量体蛋白質に広く見られます。そこに含まれる特徴的な構造モチーフである AXXXA 配列や GXXXG 配列は、 α ヘリックスから β ストランドへとコンフォメーション変化することが知られています。この動的な特性に着目し、凹凸状疎水面を組み込んだペプチドを設計しました。実際に JigSAP は、水中でヘリックスから β シートへの構造変化を示し、ゲル化しました。親水性アミノ酸残基を多く含む構造ながらゲル化したことから、JigSAP が高い次元集合性を有することが示されました。そこで、連続投与で亜急性期脳梗塞の治療効果を発揮することが知られている VEGF の C 末端に JigSAP 配列を付与した VEGF-JigSAP を JigSAP と混合したところ、VEGF-JigSAP が効率的にゲル内へ取り込まれるとともに、生理的環境で 1 週間かけてゲル外へ徐放されることが示されました。高い自己集合性に加え、構造可変性と親水性などの構造特性により、分泌性蛋白質の取り込みと徐放の両立に成功したと考えられます。

VEGF-JigSAP と JigSAP の混合ゲルを脳梗塞発症 1 週間後のマウス脳内に投与すると、脳損傷周辺部において血管新生促進効果とニューロンの細胞死抑制効果が確認されました。さらに、亜急性期脳梗塞モデルマウスへの混合ゲルの投与により、歩行機能が改善することが示されました。一方、凝集性の強い従来の自己集合性ペプチドを用いたコントロール群では、歩行機能の改善は見られませんでした。本研究は、亜急性期脳梗塞に対し、細



胞移植ではなく、薬剤の単回投与で治療効果を示す超分子ゲル化ペプチドに関する初の報告です。化学合成できるペプチド材料は、安全性、品質安定性と大量生産性に優れます。今回の研究成果は、超分子化学を駆使してボトムアップ構築された細胞外マトリクス類似ペプチド材料を用いる、臨床応用可能な亜急性期脳梗塞治療の新たな可能性を実証するものです。

【論文】

Efficient protein incorporation and release by a jigsaw-shaped self-assembling peptide hydrogel for injured brain regeneration. Atsuya Yaguchi, Mio Oshikawa, Go Watanabe, Hirotsugu Hiramatsu, Noriyuki Uchida, Chikako Hara, Naoko Kaneko, Kazunobu Sawamoto, Takahiro Muraoka, Itsuki Ajioka. Nature Communications, 19 Nov. 2021, Volume 12, Article number: 662.

【研究者の声】

私が開発した材料を用いて、亜急性期脳梗塞に対する新しい治療法の開発という、多くの方々のQOLを改善し得る成果が得られたことに大変喜ばしく思います。また本研究において、動的構造モチーフを独自に導入したペプチドが、期待通りゲル化し、さらに未だ達成されていなかった全長蛋白質の取り込みと徐放を示した際は、非常に嬉しかったです。本研究は、細胞外マトリクスに着目し、人工材料を用いた再生治療技術の新たな第一歩を踏み出す研究成果として、様々な疾患に対する治療方法を提供し得る可能性があると考えています。最後になりましたが、議論を重ねながらも自由に研究を進めさせてくださった本論文の共同研究者の皆様、粘弾性測定法に関してご助言いただきました岩田直人先生(東京理科大学)、X線回折測定を行って下さった梶谷孝博士(東京工業大学)にこの場をお借りして厚くお礼申し上げます。

【略歴】

2020年3月に東京農工大学工学部有機材料化学科卒業。2021年9月に同学大学院工学府応用化学専攻博士前期課程早期修了。2021年10月より同学大学院工学府応用化学専攻博士後期課程に進学し現在に至る。2022年4月より日本学術振興会特別研究員 DC1。

脳科学辞典 新項目紹介

京都大学大学院医学研究科 システム神経薬理学分野

林 康紀

(脳科学辞典編集委員会委員長)

BRAIN SCIENCE
DICTIONARY
脳科学辞典

日本神経科学学会では、脳科学辞典編集委員会を設置し、オンライン辞典である脳科学辞典を開設しています。下記の項目は、2021年12月1日-2022年2月28日に完成された項目です。解説用語の新規提案も受け付けておりますので、編集部(bsd@jnss.or.jp)までご連絡下さい。

- 自己組織化マップ ----- 古川 徹生
- 位相コーディング ----- 佐藤 直行
- 恐れ ----- 尾仲 達史
- 脊髄下行路 ----- 武井 智彦、関 和彦
- 手と眼の協調運動 ----- 安部川 直稔
- 事象関連電位 ----- 松本 敦

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。

なお、神経科学ニュースのプリント版の郵送は、2021年 No.4 を最後に終了させていただきました。

以降は、オールカラーのPDF版を学会ホームページに掲載しています。

下記よりダウンロードしてご覧ください。

https://www.jnss.org/neuroscience_news

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、適度な解像度(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)。

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)

2022年に限り、発行スケジュールを下記のとおり変更いたします。

2月10日発行号(12月初旬入稿締切)

5月10日発行号(2月末頃入稿締切)

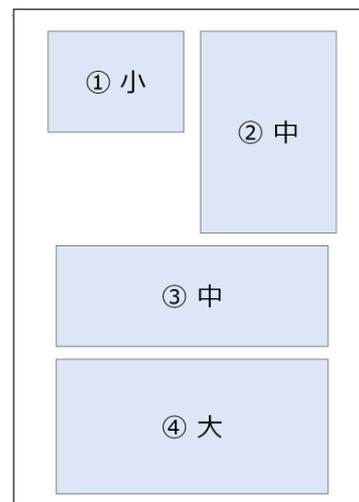
8月10日発行号(5月末頃入稿締切)

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・後援団体である事が必要です。

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



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

募集



神経科学ニュース目次配信メール バナー広告募集要項（2022年版）

募集要項

- 掲載媒体：日本神経科学学会 会報「神経科学ニュース」の目次配信メール（HTMLメール）
- 送信メール数：約**6,200**通（日本語版 約**5,200**通、英語版 約1,000通）
- 送信対象：日本神経科学学会 会員
- 送信回数：年**4**回
- 契約期間：1年間（4回）
- 掲載場所：目次配信のHTMLメール中に掲載（日本語版・英語版の両方）
※HTMLメールを受信拒否している人のために、テキストメールも同時配信します。
テキストメールにも「スポンサー」の欄を設け、バナーに設定するリンク先URLをテキストで掲載いたします。
- 掲載料：**40,000円/1回（日本語版+英語版 両方への掲載）** × 4回 = **160,000円**（不課税取引）
- 入稿形態：**フォーマット：JPG**（GIFアニメ不可）
大きさ：**幅 134 pixel x 高さ 75 pixel**
（バナーに設定するリンク先URLもお送り下さい）
※日本語版と英語版で、バナーのデザインやリンク先URLが違う場合は、2種類のデータとURLをお送り下さい。
※契約期間中のバナーの差し替えは無料です。
- 入稿方法：メール添付
- 広告掲載費のご請求：毎年1月に1年分をまとめてご請求させていただきます。

年間の発行スケジュール

※バナーの入稿締切日の詳細につきましては、事務局にお問い合わせ下さい。

※2022年は、発行スケジュールが例年とは異なります。（例年の発行は、**2月、4月、7月、11月**）

- 2022年1号 2月10日発行予定
（バナーデータ入稿締切：2022年1月末）
- 2022年2号 **5**月10日発行予定
（バナーデータ入稿締切：2022年4月末）
- 2022年3号 **8**月10日発行予定
（バナーデータ入稿締切：2022年7月末）
- 2022年4号 11月10日発行予定
（バナーデータ入稿締切：2022年10月末）

ご入稿の前に

初回掲載時は、入稿締切日より1週間ほど前を目安に、バナー画像のサンプルをお送りください。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がございますのでご了承ください。

別途、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/>

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>
- 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/>
- ゼロシーブン株式会社
ZeroSeven, 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

新緑の候、心地よい季節となって参りました。本号では、来月から沖縄で開催される Neuro2022 に関する記事を掲載いたしました。コロナ禍での大会ということで開催形式はハイブリッドになりましたが、非常に充実したプログラムが企画されており、現地参加でも Web 参加でもとても楽しめるものと期待しています。研究室紹介は、独立してまもない若手の方からご紹介いただきました。これまでのご研究に関して丁寧に記載していただき、今後どのようにご発展されるのか、大変興味深いものとなっております。留学体験記では、カナダ、アメリカ、フランスに留学中の先生方から、研究を含め日々のご様子をご紹介いただきました。コロナの影響がある中でも、日々工夫しながら充実した生活を送られている様子が何え、読んでいて楽しい気分になりました。トピックスではごく最新の成果についてご説明いただきましたが、今回は化学分野の研究者など、神経研究と深い関連がある異分野を専門とする先生方に執筆いただいたものも含まれています。最近ではコロナで自粛していた活動がやや再開する兆しがあり、今後、様々な分野の先生との交流がますます盛んになっていくように思います。まずは来月の Neuro2022 が、皆様にとって素晴らしい交流の場になることを願っています。

神経科学ニュース編集委員 村松 里衣子

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)