The Japan Neuroscience Society, since 1974
https://www.jnss.org

Neuroscience News

神経科学ニュース

2023 No.4 November

Contents 目次

2 The 47th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4 Thank You for Joining Neuroscience 2023
5 Report of the General Assembly of the Japan Neuroscience Society (JNS) in 2023
6 Brain Bee Award Ceremony
7 Notice of Membership Fee Payment Slip
8 Joseph Altman Award in Developmental Neuroscience
9 Call of papers – Neuroscience Research Special Issue of “Does Big Data Change Neuroscience?”
10 We welcome Submissions to Neuroscience News
11 第47回 日本神経科学大会のご案内
13 第46回 日本神経科学大会　終了報告
14 2023年度 日本神経科学学会　総会報告
15 脳科学五輪の報告
16 請求書の発送と口座引き落としのお知らせ
17 公益信託 時実利彦記念 脳研究助成基金　時実利彦記念賞　2024年度 申請者の募集について
18 ジョセフ・アルトマン記念発達神経科学賞 【第8回募集案内】
19 第31回 脳の世紀シンポジウムのお知らせ
20 Neuroscience Research特集号の論文募集 ： ビッグデータは神経科学を変えるのか？
21 Neuroscience Researchハイライト ：
小鳥の歌と地鳴きに関連した大脳基底核ニューロンの発声準備活動 （柳原 真）
23 学術変革領域 ： 行動変容を創発する脳ダイナミクスの解読と操作が拓く多元生物学 （松崎 政紀）
25 研究室紹介 ： 研究は国境や分野、常識を越えて （米原 圭祐）
27 神経科学トピックス ： 統合失調症の新しい病態仮説 ： 巨大な樹状突起スパインの出現 （小尾 （永田）紀翔）
29 神経科学トピックス ： 背側縫線核セロトニン神経による海馬歯状回快経験アンサンブルの選択的再活性化
（永安 一樹）
31 神経科学トピックス ： 末梢組織の小胞体ストレス応答経路が睡眠の調節に関与する （河野 泰三）
33 神経科学トピックス ： 夢見るレム睡眠時におけるグリア細胞・脳内環境の大規模変化 （生駒 葉子）
35 神経科学トピックス ： マーモセット前頭前野のコネクトーム ： 「収束」と「拡散」の２つの顔 （渡我部 昭哉）
37 神経科学トピックス ： 睡眠の深さと量を制御するリン酸化経路 （岩﨑 加奈子）
39 神経科学トピックス ： AMPA受容体が関与するシナプス可塑性変化がてんかん病態を制御する （永露 毅）
41 脳科学辞典 ： 新項目紹介 （林 康紀）
41 事務局のつぶやき
42 神経科学ニュースへの原稿を募集しています
43 広告募集 ： 目次配信メールへのバナー広告掲載について
44 編集後記・編集委員氏名・賛助会員一覧

10 November 2023 Consecutive Number 236

一般社団法人 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

Neuro2024

NEURO2024

Deciphering the mind: Transcending borders for the future

the 47th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (JNS)
the 67th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry (JSN)
the 46th Annual Meeting of the Japanese Society of Biological Psychiatry (JSBP)
the 8th FAONS Congress

Dates: July 24-27, 2024
Venue: Fukuoka Convention Center

https://neuro2024.jnss.org/en/

President
The 47th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (JNS)

Shigeo Okabe
The University of Tokyo

President
The 67th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry (JSN)

Schuichi Koizumi
University of Yamanashi

President
The 46th Annual Meeting of the Japanese Society of Biological Psychiatry (JSBP)

Hidenori Yamasue
Hamamatsu University School of Medicine

Fukuoka International Congress Center

Marine Messe Fukuoka

Greetings

We are excited to welcome you to NEURO2024, the joint meeting of the 47th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (JNS), the 67th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry (JSN), and the 46th Annual Meeting of the Japanese Society of Biological Psychiatry (JSBP), which will be held in Fukuoka Convention Center (Fukuoka City) from July 24th (Wed) to 27th (Sat), 2024. The last joint meeting of JNS and JSN was in 2022 as Neuro2022, and the last joint meeting of JSN and JSBP was in 2018. Based on these previous activities, NEURO2024 will introduce a new partnership between JNS and JSBP. The three Societies share the common goal of promoting the continuous development of brain science in basic, applied, and clinical research domains while maintaining the uniqueness of each society. Today, brain science covers various topics, disciplines, and fields. Therefore, early and mid-career researchers must obtain a wide range of knowledge and skills related to biology, medicine, pharmacy, engineering, social science, and humanities. The contribution of three unique Societies, JNS, JSN, and JSBP, will benefit the participants of NEURO2024 to experience such diversity in brain science.

We are also pleased to host the 8th Federation of Asian-Oceanian Neuroscience Societies (FAONS) Congress in NEURO2024. The purpose of the Federation is to promote neuroscience research and education in the Asian Oceanian regions through the active interaction of neuroscientists between multiple countries. With its international airport connecting 22 international cities with more than 800 flights per week, Fukuoka City is an ideal place to establish a global partnership in the 8th FAONS Congress. Historically Fukuoka has been an important harbor city and prospered as a hub for diplomacy and trading with the Korean peninsula and the Eurasian continent. The King of Nakoku Gold Seal, a national treasure, was unearthed in 1784 in Fukuoka and has been taken as evidence of the diplomatic relationship between ancient China and Japan. We hope researchers with diverse backgrounds from multiple countries form new partnerships and strengthen ties with old friends in Fukuoka, the city of active international exchanges.

Exposure to exciting new findings in brain science is a top priority in NEURO2024. Brain science in the coming decade will unravel how individual neurons and glial cells interact and construct complex circuits and tissue structures, ultimately integrated into the entire brain, where the human mind resides. The accumulating knowledge about the human brain, both in health and disease, contributes to developing new strategies to predict, prevent, and cure brain or psychiatric disorders once thought to be incurable and reduce the suffering for patients, their families, and entire societies. Brain science is rapidly expanding, with its frontiers merging with physical sciences and humanities. We, aspiring brain researchers, believe brain science transcends borders of science, culture, and society for the future and advances ever closer to deciphering the human mind.

Join NEURO2024 and experience new trends in brain science!

Report

Thank You for Joining Neuroscience2023 in Sendai

Kazuto Kobayashi
President, The 46th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
Department of Molecular Genetics, School of Medicine, Fukushima Medical University

The 46th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Neuroscience2023 was held August 1 (Tuesday) through 4 (Friday), 2023 at the Sendai International Center. In line with the Tanabata Festival and under the title 'Towards the Galaxy of Neuroscience', the meeting has been planned with the hope that many brilliant research results will continue to emerge from the field of neuroscience as many stars in the galaxy, and to develop useful activities that will lead to such results. Specifically, we aimed to promote activities such as national and international information sharing and personnel exchange, international collaboration, interdisciplinary cooperation including collaboration between basic and clinical research, support for the activities of diverse researchers, fostering young scientists and bringing research results back to society.

Although we had initially considered holding the annual meeting in a hybrid format, we held it on site only in light of the current social situation. This meeting became a completely face-to-face meeting for the first time in four years. We hope that it helped to promote exchange and cooperation among the participants.

The program consisted of 4 Plenary Lectures, 1 Brain Prize Lecture, 4 Special Lectures, 5 Award Lectures, 14 Educational Lectures, 57 Symposia (273 presentations), 241 general oral presentations, 839 poster presentations, 207 Late-Breaking Abstracts (LBA) poster presentations, and 19 Trainees' sessions, with a total of over 1,600 scheduled presentations.

Neuroscience2023 has finally closed with 2,771 participants in total. The meeting was a great success, with many excellent presentations and lively discussions. We would like to express our deepest gratitude to those who visited the venue. The reception held in a local arcade shopping street under the decorations of the Sendai Tanabata Festival, taking ventilation into consideration, was also very successful and led to a good cooperation with the local community.

The results of the survey completed by participants will be used to help us improve future meetings. Thank you very much for your cooperation.

Finally, I would like to express my sincere gratitude to the members of the Organization Committee, Executive Committee, Program Committee and administration office. We also heartily appreciate all the organizations, foundations, and companies, who financially supported the meeting.

We are looking forward to seeing you next year in Fukuoka for NEURO2024, July 24-27.

Report

Minutes of the Extraordinary General Assembly for 2023

1. Date and Time
June 29th, 2023, 15:00-15:30

2. Location
Conference Room, 9F Hongo Bldg, 7-2-2 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

3. Number of attendees
Number of councilors: 100
Number of attendees: 96
Breakdown
Attendees via web conference system: 68
Attendees by proxy: 23
Advance Voters: 4
Attendee at the venue: 1
Total number of voting rights of all members: 100
Number of voting rights of councilors present: 96

4. Chairperson
Michisuke Yuzaki

5. Directors in attendance
Directors: Michisuke Yuzaki, Koji Yamanaka and Yoshikazu Isomura
(The former two persons attended via web conference system.)
Auditor: Yuki Goto

6. Summary of proceedings and results
The Chairperson called the meeting to order after confirming that the voices of the attendees were immediately transmitted to the other attendees and that the attendees were able to express their opinions to each other in a timely and appropriate manner as if they were all present in the same room.

<Items for resolution>
Agenda Item No. 1:
Increasing the number of Directors to 17

The Chairperson proposed that the following 17 persons be elected as Directors in addition to the three Directors at the time of the establishment of the new corporation. After the Chairperson discussed the pros and cons of each candidate individually, all were approved by a majority of the votes cast.

New Directors:
Shigeo Okabe, Hitoshi Okamoto, Tadafumi Kato, Fumi Kubo, Yukiko Goda, Kazuto Kobayashi, Ryosuke Takahashi, Kenji Tanaka, Takashi Hanakawa, Yasunori Hayashi, Hirokazu Hirai, Fumino Fujiyama, Mariko Miyata, Ikeda (Muramatsu) Rieko, Masanori Murayama, Masashi Yanagisawa, Ayako M. Watabe

Agenda Item No. 2:
Increasing the number of Auditors by one

The Chairperson proposed that Taisuke Tomita be elected as Auditor in addition to the current Auditor. After consultation with the council, the proposal was approved by a majority of the votes cast.

The web conferencing system was in good working order throughout the meeting, and with that, the meeting was closed. In order to clarify the above resolutions, these minutes shall be prepared, and the person preparing the minutes shall affix his name and seal below.

July 5th, 2023
Preparer of the minutes : Michisuke Yuzaki
Representative of a board of directors
The Japan Neuroscience Society, General Incorporated Association

Report

Report of the 10th Brain Bee Japan Championship

At the 10th Brain Bee Japan Championship, 40 junior and senior high school students participated in a qualifying session. This year's qualifying session was held in computer based online test, CBT, format. The top 8 students passed the qualifying session, and these 8 winners were invited to the 46th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society held in Sendai.

The final round was held in Tokyo and Osaka in June. Followings are winners of the 10th Brain Bee Japan Championship.

The 1st Place Winner is Kana Matsuyanagi. Keita Tsuzuki, Rion Fuchigami, Waka Shimada, Ryo Narukami, Remi Matsumoto, Takumi Moriyasu and Kengo Kuriaki won the 2nd place to 8th place, respectively. Ms. Matsuyanagi, who won the 1st place participated in the International Brain Bee World Championship as the representative of Japan and won 13th place.

Photo of award ceremony held in the 46th annual meeting of the Japan Neuroscience Society
From the left facing the back row:
Prof. Kazuto Kobayashi, Mr. Kuriaki, Mr. Moriyasu, Mr. Tsuzuki and Mr. Narukami.
From the left facing the front row:
Prof. Tetsu Okumura, Ms. Shimada, Ms. Matsumoto, Ms. Fuchigami, Ms. Matsuyanagi and Prof. Koji Yamanaka.

Notice

Notice of Membership Fee Payment Slip

Dear Members,

Thank you for your cooperation in making your annual membership fee payment.

We will send payment slips to those who have not yet paid the membership fees for this fiscal year as of October 20th. Alternatively, please make use of the payment with a credit card, for which the procedure is now available on the membership page.

◆ **Payment Slip *(Japanese Language Only)**

For members who live in Japan and have not paid the member fees, we will send a payment slip starting from early November, 2023. Payment with the slip can be made at a convenience store or by Japan Post office. Please check your payment status on your membership page.

https://membership.jnss.org

◆ **Direct Debit *(Japanese bank account only)**

For members who have already registered a debit account, the withdrawal had been processed on November 6th, 2023 (Monday). Receipts will be available for download from the membership page on the JNS website around November 10th (Friday).

If you would like to start a new direct debit from this fiscal year's membership fee, please refer to the following website for the procedure.

https://www.jnss.org/payment_bank_auto_8

For the payment method, payment status, and billed amount, please refer to the website for members. Invoices and receipts can also be downloaded from the website.

Best Regards,

Secretariat of the Japan Neuroscience Society

[Contact Information]
Secretariat of the Japan Neuroscience Society
E-mail: membership@jnss.org

Info.

Joseph Altman Award in Developmental Neuroscience

Announcement of the call for the 8th Joseph Altman Award
in Developmental Neuroscience, 2024

Application Deadline is on January 31st, 2024

On April 19, 2016, Dr. Joseph Altman, who discovered neurogenesis in the adult mammalian brain and received the International Prize for Biology from His Majesty the Emperor of Japan, passed away. Dr. Shirley A. Bayer, Dr. Altman's widow who conducted research with him for over 30 years, offered to make a donation to the Japan Neuroscience Society (JNS) with the goal of instituting an award in developmental neuroscience. Accordingly, after discussion in a JNS special committee, the Board of Directors of JNS, at the Board meeting on July 19, 2016, decided that JNS would establish and administer the Altman Award in Developmental Neuroscience (hereinafter "the Award").

We are now calling for **the 8th Joseph Altman Award in Developmental Neuroscience, 2024**.
Application submission site opens on November 1st, 2023.
Application deadline is on January 31st, 2024

■ Scope of the Award

Research in developmental neuroscience at the tissue and cellular levels. The scope of the Award is not limited to phenomena during fetal or developmental stages; it also includes adult neurogenesis and its biological significance and its changes resulting from aging and diseases. (As a general rule, applied studies are not included within the scope of the Award.)

■ Eligibility

As a general rule, researchers who have received their doctorate or comparable academic degree less than 20 years prior to the application submission deadline. (Not limited to members of the Japan Neuroscience Society.)

■ Supplemental Prize

10,000 USD (Fixed total amount if the Award is granted to two or more recipients.)

■ Selection Criteria

Submit three articles.

1. One corresponding author article published within five years of the application deadline
2. Two first or corresponding author articles (no limitation of published year)
3. Only original articles are evaluated, and review papers should not be included.

■ How to Apply

Applications shall be submitted to the Award website.
https://www.jnss.org/en/joseph-altman-award

The following three sets of documents are required to be uploaded via website.

1. One article which was published within five years of the application deadline and the applicant shall be a corresponding author. (PDF of article),
2. Other two articles representing the applicant's achievements and the applicant shall be a first or corresponding author (PDF of two articles)
3. Application Form with Brief summary of scientific achievements (Application form is available on the website)

■ Obligation of the Recipient

To make an award lecture at the Japan Neuroscience Society annual meeting to be held in the same year. (Economy-class tickets and an accommodation fee will be provided for the recipient if he/she is an overseas researcher and will fly to Japan).

■ Application Deadline

Applications must be received by January 31st, 2024

■ Method of Selection and Notification of the Result

The Selection Committee will evaluate the applications to determine the recipient. The applicants will be notified of the selection results by the end of March 2024.

■ Award Ceremony

The Award recipient will be recognized and presented with the prize money at the meeting of the Japan Neuroscience Society held July 24th – July 27th,2024.
https://neuro2024.jnss.org/en/index.html

Info.

Call for papers – Neuroscience Research Special Issue of "Does Big Data Change Neuroscience?"

The development of measurement technology has made it possible to collect vast amounts of data (Big Data) from the brain, which has never been possible before. Big data can change a research field. For instance, Big Data has revolutionized artificial intelligence (AI). It has led to significant advances in artificial neural networks, including Deep Learning, and neural networks have become the most popular technique in machine learning. Moreover, AI technologies, e.g., machine translation and Chat GPT, are changing our lives. So, what about neuroscience? Does Big Data change neuroscience? How can we utilize Big Data for a better understanding of the brain?

In this special issue, we invite researchers to submit articles relevant to the question of "How neuroscience is changing with Big Data?". This special issue in Neuroscience Research is published in commemoration of the Elsevier/NSR symposium "Does Big Data Change Neuroscience?" held at Neuroscience2023. However, the authors of the paper are not necessarily to be participants in this symposium.

You may select two types of papers for this special issue:
(a) Research papers presenting original results of research.
(b) Review papers on recent research, data, and concepts.

The content of the paper should be relevant to the question of "Does Big Data change Neuroscience?" Topics include but are not limited to the following:
1.Techniques for obtaining big data (e.g., measurement techniques)
2.Techniques for utilizing big data (such as databases and data analysis methods)
3.Case studies analyzing big data in Neuroscience,

Detailed submission rules will follow those of Neuroscience Research (see Guide for Authors https://www.elsevier.com/journals/neuroscience-research/0168-0102/guide-for-authors for details).

Deadline: **End of Feburuary, 2024**
Guest Editor: Ryota Kobayashi (The University of Tokyo), Ken Nakae(National Institute of Natural Science)
Contact Information: r-koba@k.u-tokyo.ac.jp

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:

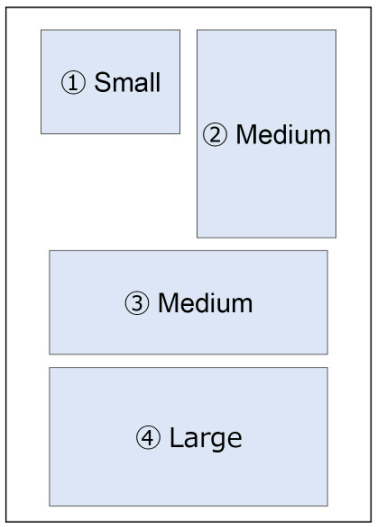
   Small (①8cm x 6cm): 660 characters
   Medium (②8cm x 12cm) or (③16cm x 6cm): 1,350 characters
   Large (④16m x 8cm): 1,800 characters

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 (Around the end of November)
   April 10th issue (Around the end of January)
   July 10th issue (Around the end of April)
   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.
7. The copyright of the articles published in this newsletter belongs to the Japan Neuroscience Society (JNS). However, if the authors and co-authors reproduce articles for academic and educational purposes, no request to JNS is necessary as long as the source is clearly indicated in the acknowledgments or references.

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



Please follow the official Facebook and X (formerly Twitter) accounts of the Japan Neuroscience Society. We provide a variety of up-to-date information such as Neuroscience Flash, Neuroscience Topics, various events, job openings, and more.
Please check them out!

facebook.com/JapanNeuroscienceSociety

twitter.com/jnsorg (@jnsorg)

大会案内

NEURO2024

Deciphering the mind: Transcending borders for the future

第 47 回 日本神経科学大会
第 67 回 日本神経化学会大会
第 46 回 日本生物学的精神医学会年会
第 8 回 アジアオセアニア神経科学連合コングレス

https://neuro2024.jnss.org/

岡部 繁男 東京大学
第 47 回日本神経科学大会
大会長

小泉 修一 山梨大学
第 67 回日本神経化学会大会
大会長

山末 英典 浜松医科大学
第 46 回日本生物学的精神医学会年会
大会長

会　期：2024 年 7 月 24 日（水）～ 27 日（土）
会　場：福岡コンベンションセンター

福岡国際会議場

マリンメッセ福岡

ようこそ NEURO2024 へ

2024 年 7 月 24 日（水）～27 日（土）に福岡コンベンションセンター（福岡市）で開催される、日本神経科学学会（JNS）第 47 回大会、日本神経化学会（JSN）第 67 回大会、日本生物学的精神医学会（JSBP）第 46 回大会の合同大会、NEURO2024 へのご参加をお願いいたします。JNS と JSN の合同学会は Neuro2022 として 2022 年に、JSN と JSBP の合同会議は 2018 年に開催されていますが、NEURO2024 では、これらの過去の活動を踏まえ、JNS と JSBP が新たな連携を開始します。三学会は、それぞれの学会の独自性を保ちつつ、基礎・応用・臨床研究領域における脳科学の継続的な発展への寄与を共通の目的としています。今日、脳科学は多様なテーマ、分野、領域をカバーしており、若手研究者にとっては生物学、医学、薬学、工学、社会科学さらには人文学にも関わる幅広い知識と技術を身につけることが重要になっています。JNS、JSN、JSBP というユニークな三学会の協力は、NEURO2024 の参加者にとって、そうした脳科学の多様性を体験する上で有益なものとなるでしょう。

また、NEURO2024 では、第 8 回アジア・オセアニア神経科学学会連合（FAONS）大会を併催することになりました。本連合は、複数国間の神経科学者の活発な交流を通じて、アジア・オセアニア地域の神経科学研究・教育の振興を図ることを目的としています。福岡市には 22 の国際都市を結ぶ国際空港があり、週 800 便以上のフライトがあるため、第 8 回 FAONS 大会において国際的なパートナーシップを築くには最適な場所となっています。歴史的にも福岡は重要な港湾都市であり、朝鮮半島やユーラシア大陸との外交・交易の拠点として栄えてきました。1784 年に福岡で発掘された国宝「漢委奴国王印」は、古代中国と日本の外交関係を示す証拠とされています。国際交流の盛んな福岡の街で、複数の国の多様なバックグラウンドを持つ研究者が新たな友人を見つけ、また旧交を温めることを願っています。

脳科学の刺激的な新知見に触れることを、NEURO2024 は最も重視します。今後 10 年間の脳科学は、個々のニューロンやグリア細胞がどのように相互作用し、複雑な回路や組織構造を構築し、最終的に人間の心が存在する脳全体の機能に統合されるのかを解明するでしょう。健康な脳と病気の脳に関する知識の蓄積は、脳疾患を予測、予防、治療する新しい戦略の開発に貢献します。かつては不治の病とも考えられていた脳疾患あるいは精神疾患に苦しむ当事者、さらに社会全体のためにも脳科学の発展は欠かせません。脳科学の境界は、物理科学や人文科学と融合し、急速に拡大しています。私たち脳研究者は、脳科学が科学、文化、社会の枠を超え、人間の心を読み解くために、未来に向けて前進していくと信じています。

NEURO2024 に参加して、脳科学の新しい潮流を体感しましょう！

大会報告

第 46 回日本神経科学大会　終了報告

第 46 回日本神経科学大会
大会長　小林 和人
福島県立医科大学　医学部　生体機能研究部門

第 46 回日本神経科学大会は、2023 年 8 月 1 日（火）～ 4 日（金）までの 4 日間、仙台国際センターにおいて開催されました。第 46 回大会は、1997 年の第 20 回大会以来 26 年ぶりに東北地方で開かれ、折しも仙台七夕祭の直前での開催となりました。本大会では、七夕祭にあやかり、「銀河に輝く神経科学」の標題のもと、今後とも神経科学の分野から、銀河に輝く多数の恒星のように多くの輝かしい研究成果が生まれることを祈るとともに、その成果につなげるために有益な活動を展開したいと考えて計画を進めてきました。具体的には、国内および国際的な情報収集や人材交流、国際連携、基礎と臨床研究の連携も含めた異分野間連携、ダイバーシティーを考慮した多様な研究者の活動支援、若手研究者の育成、研究成果の社会への還元などの活動を促進することを目指しました。

当初はハイブリッド開催も視野に入れておりましたが、昨今の社会情勢を鑑み、最終的には現地での開催とさせていただきました。4 年ぶりの完全な対面での開催となり、さまざまな交流や連携の促進に役立ったと思います。プレナリー講演 4 題、Brain Prize Lecture 1 題、特別講演 4 題、受賞記念講演 5 題、教育講演 14 題、シンポジウム 57 企画（273 題）、一般口演 241 題、ポスター発表 839 題、Late-Breaking Abstracts（LBA）によるポスター発表 207 題、若手育成塾 19 セッションに、ランチョン大討論会等を加えた、合計 1,600 件を超える発表が行われました。会期中には 2,771 名もの方にご参加いただき、たくさんの優れた発表と活発な議論が行われ、大変盛況のうちに終わることができました。連日の暑さの中、会場へ足を運んでくださった方々へ、深く感謝申し上げます。七夕祭りの装飾の中、換気を考慮して地元のアーケード商店街で行った懇親会も、地域との連携に繋がり、大変好評となりました。

また、8 月 5 日には、東北大学星陵キャンパスの星陵オーディオトリアムにて、市民公開講座が開催されました。一般の方や近隣の大学生、大学院生の皆様にご参加いただき、震災後の現場でメンタルヘルスの問題に直接関わった専門家のお話を伺うとともに、今後の課題について参加者の皆様と話し合う良い機会となりました。8 月 26 日には東京の日本科学未来館にて市民公開講座「脳科学の達人 2023」が開催され、「最先端の脳研究を、驚きのわかりやすさ、面白さであなたに！」をコンセプトに、4 名の研究者から、それぞれの研究のリアルな面白さを語っていただきました。多くの来場者からたくさんの質問も寄せられ、大変な盛り上がりとなりました。

参加者の皆様にご回答いただきましたアンケートにつきましては、来年以降の大会をさらに充実させるための参考とさせて頂きます。ご協力をありがとうございました。

最後に、企画と運営にご尽力くださいました組織委員会、実行委員会、プログラム委員会、大会事務局の方々、また本大会の運営をご支援くださいました諸団体、財団、企業の皆様に、この場を借りて、心からお礼を申し上げます。来年の福岡大会も、一層充実したものとなることを心からお祈り致します。

報 告

2023 年度 日本神経科学学会 臨時社員総会議事録

1. 開催年月日及び時刻
2023 年 6 月 29 日（木）15:00-15:30

2. 開催場所
東京都文京区本郷七丁目 2 番 2 号 当法人事務所会議室

3. 出席社員数
総社員数　　100 名
出席社員数　　96 名
内訳 ：
　WEB 会議システムにより出席　68 名
　委任状出席　23 名
　事前の議決権行使　4 名
　会場出席　1 名
総社員の議決権数　100 個
出席社員の議決権数　96 個

4. 議長
柚﨑通介

5. 出席役員
理事 ： 柚﨑 通介 ・ 山中 宏二 （以上 2 名 WEB 会議システムにより出席 ）・ 礒村 宜和
監事 ： 後藤 由紀

6. 議事の経過の要領及び結果
議長は、 出席者の音声が即時に他の出席者に伝わり、 出席者が一堂に会するのと同等に適時 ・ 的確な意見表明が互いにできる状態となっていることを確認して開会を宣し、 上記のとおり定足数にたる社員の出席があったので、 本総会は適法に成立した旨を述べ、 議案の審議に入った。

【決議事項】
第 1 号議案　理事 17 名の増員に関する件
議長は、 新法人設立時の理事 3 名に加え、 以下 17 名を理事として選任することを提案し、 議長が候補者毎に個別にその賛否を諮った結果、 いずれも議決権の過半数を以って可決承認した。

岡部 繁男　岡本 仁　加藤　忠史
久保 郁　合田 裕紀子　小林 和人
高橋 良輔　田中 謙二　花川 隆
林 康紀　平井 宏和　藤山 文乃
宮田 麻理子　池田（村松）里衣子
村山 正宜　柳沢 正史　渡部 文子

第 2 号議案　監事 1 名の増員に関する件
議長は、 現在の監事 1 名に加え、 以下の者を監事として選任することを提案し、 議場に諮ったところ、 議決権の過半数を以って可決承認した。

富田 泰輔

Web 会議システムは終始異常なく、 以上をもって本日の議事が終了したので、 議長は閉会を宣した。
上記決議を明確にするため、 本議事録を作成し、 議事録作成者が次に記名押印する。

令和 5 年 7 月 5 日
一般社団法人日本神経科学学会　臨時社員総会
議事録作成者　代表理事　柚﨑 通介

報 告

第 10 回脳科学五輪のご報告

第 10 回脳科学五輪日本大会では、コンピュータを用いた CBT 方式で予選大会を行い 40 名の中高生が参加しました。予選を通過した上位 8 名は 6 月に東京および大阪において開催された決勝大会に出場し、その結果、以下の順位が確定致しました（敬称略）。

8 名の入賞者は仙台で開催された第 46 回日本神経科学学会大会に招待され、大会中に表彰式が行われました。また 1 位の松柳さんは、ブレインビー世界選手権に日本代表として出場し、13 位に入賞しました。みなさん、おめでとうございます！

第 10 回脳科学オリンピック日本大会の最終順位
松柳 佳奈（1 位：日本代表）、都築 啓太（2 位）、淵上 理音（3 位）、島田 和佳（4 位）、鳴神 諒（5 位）、
松本 恋実（6 位）、守安 巧（7 位）、栗秋 健吾（8 位）

第４６回日本神経科学学会大会（８月１日）で行われた表彰式の様子（敬称略）

後列　向かって左から
　　小林和人大会長、栗秋さん、守安さん、都築さん、鳴神さん
前列　向かって左から
　　奥村ブレインビー委員会委員長、島田さん、松本さん、淵上さん、松柳さん、山中宏二理事長

お知らせ

年会費の払込票発送のご案内

会員各位

一般社団法人　日本神経科学学会事務局

日頃、年会費支払いへご協力頂き誠にありがとうございます。
本年度の年会費が10月20日時点で未納の方宛てには、コンビニまたは郵便局でご利用いただける払込票を発送します。また、現在会員ページよりクレジットカード支払いが可能となっておりますのでご活用ください。

◆ コンビニ・ゆうちょ払込票

日本国内居住者で、引き落とし口座を登録しておらず、2023年10月20日までにクレジットカード決済やお振込みによる年会費のお支払いがなかった方を対象に、コンビニ・ゆうちょ払込票を**2023年11月初旬**より順次発送いたします。ご自身の支払い状況については会員サイトでご確認ください。

https://membership.jnss.org

◆ 口座振替（口座引き落とし）

既に口座振替（お引き落とし）をご登録済みの方は、2023年11月6日（月）に引き落としをさせていただきました。領収書は、11月10日（金）頃より会員サイトからダウンロード可能です。

新たに口座振替（お引き落とし）を希望される方は、下記サイトをご参照の上、お手続きください。

https://www.jnss.org/payment_bank_auto_8

上記以外のお支払い方法（クレジットカード・郵便振替・銀行振込）、ご請求額や過去の支払状況などについては会員サイトをご覧ください。会員サイトから請求書や領収書もダウンロード可能ですので、是非ご利用ください。

■ お問い合わせはこちら
一般社団法人 日本神経科学学会事務局
E-mail: membership@jnss.org

案 内

『時実利彦記念賞』
2024 年度募集要領

1. 趣　　旨

脳研究に従事している優れた研究者を助成し、これを通じて医科学の振興発展と日本国民の健康の増進に寄与することを目的とする。

2. 研究テーマ

脳神経系の機能及びこれに関連した生体機能の解明に意義ある研究とする。

3. 研究助成金

「時実利彦記念賞」として賞状および副賞（研究費）２００万円を授与する。

4. 応募方法

所定の申請書様式に必要事項を記入し、主要論文のうち代表的なもの５篇の別刷それぞれ一部および主要論文リスト、主要招待講演リストを含む申請者略歴書を添付のうえ、下記受託者あて送付する。
申請書および主要論文については印刷物での送付の他、PDF での送付も可とする（印鑑部分はスキャンを使用）。
メールアドレスは本ページ末尾に記載。

5. 応募資格

研究者として継続して研究を行っているもの。

6. 申込締切日

2023 年 12 月 22 日（金）必着

7. 選考の方法および採否の通知

時実利彦記念賞選考委員会において審査のうえ、採否を決定し、2024 年 3 月中に採否を文書で通知する。

8. 表彰および助成金の交付

2024 年 7 月に開催される第 47 回日本神経科学大会において表彰し、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・請求先

＜公益信託 時実利彦記念脳研究助成基金 受託者＞

〒 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
TEL：　0120-622372
（受付時間　平日 9：00 ～ 17：00　土・日・祝日等を除く）
メールアドレス：koueki_post@tr.mufg.jp
（メール件名には基金名を必ずご記入ください）

時実利彦記念賞に応募される方へ

この基金は、故時実利彦先生夫人の時実伸様が私財を拠出されてのご篤志により実現いたしました基金です。日本で広く脳研究ができる基礎を固める目標を持たれ、無私の努力をされた時実利彦先生のご意志に沿うよう、わが国で生まれた真に独自性のある優れた研究を助成支援することがこの基金の重要な目的でもあります。

申請書の「本研究課題に関する申請者の業績概要」については、何を問題として捉え、どのような手法を用いてどのような成果をあげたかを、具体的かつ簡明にまとめて記してください。当該分野の研究者だけでなく、なるべく広範囲の研究者に分かる記述にしてください。

「本研究課題に関する内外の研究動向の中での申請者の研究業績の位置づけ」については、世界における関連分野の研究との違い、独自性、優位性等について分かりやすく説明してください。

「本研究課題に関する今後の研究計画」については、短期的な研究計画とともに、中・長期的にどのようにご研究を発展させていくのかについて簡単にご説明ください。

上記この基金の趣旨をご理解いただき、多くの方にご応募くださるようお願い申し上げます。選考に際しては、研究分野・ジェンダーその他のダイバーシティも考慮しておりまして、特に女性研究者からの積極的な応募をお待ちしております。

案 内

ジョセフ・アルトマン記念発達神経科学賞
募 集 案 内

応募期限：2024 年 1 月 31 日

「成体脳のニューロン新生」の発見者であり、昭和天皇を記念して創設された国際生物学賞を受賞された Joseph Altman 博士が 2016 年 4 月 19 日に逝去されました。Altman 博士の夫人であり、長年 Altman 博士とともに研究を行って来られた Shirley A. Bayer 博士から当学会へ、発達神経科学に関する賞設立を目的とした寄付の申し出がありました。学会の特別委員会で賞設立に関する詳細が検討され、同年 7 月 19 日に開催された第 90 回理事会において、当学会が本賞を設立し運営することが承認されました。

この度、第 8 回ジョセフ・アルトマン記念発達神経科学賞の募集を行います。

申請応募サイトの開始：2023 年 11 月 1 日
申請応募期限：2024 年 1 月 31 日

■ 賞の範囲
組織、細胞レベルの発生神経生物学研究。ただし胎生期・発達期の事象に限定せず、成体ニューロン新生やその生理的意義、老化・病態時の変化も含む。（応用研究は、原則として賞の対象としない。）

■ 応募資格
締切日時点で博士取得後（原則として）20 年以内（日本神経科学学会会員に限定しない）

■ 副賞
1万 US ドル（共同授賞の場合も総額の変更はなし）

■ 審査対象
募集締め切り前 5 年以内に発表された応募者が責任著者である論文1本と、その他発表年度に係わらず責任著者又は筆頭著者の論文2本の計3本の論文を審査対象として決定する。なお、総説は審査対象には含まれない。

■ 応募方法
Altman Award のサイトから応募。以下の 3 点をアップロードする。
https://www.jnss.org/joseph-altman-award

1. 募集締め切り前 5 年以内に発表された責任著者論文（1 編 PDF）
2. その他の責任著者または筆頭著者の論文（2 編 PDF）
3. 申請書（これまでの業績の要約を含む）（申請書の書式は HP よりダウンロード可）

■ 受賞者の義務
受賞年の日本神経科学大会で講演（海外の受賞者で航空機を利用する場合はエコノミークラスと宿泊費を支給）

■ 募集締切日
2024 年 1 月 31 日（水）必着

■ 選考の方法及び採否の通知
選考委員会において審査の上、採否を決定し、2024 年 3 月中に採否を通知する。

■ 表彰及び助成金の交付
2024 年 7 月 24 日～7 月 27 日に開催される第 47 回日本神経科学大会（https://neuro2024.jnss.org/index.html） において表彰し、研究助成金を贈呈する。

案 内

第 31 回脳の世紀シンポジウムのお知らせ

NPO 法人「脳の世紀推進会議」は現代社会における脳科学の重要性を広く認識していただくため、一般市民や高校生、大学生、院生、若手・中堅研究者及びマスコミや科学技術行政関係者などを主な対象として、1993 年以来毎年脳の世紀シンポジウムを開催してきました。本年はコロナ感染症に対する制限緩和を受けて対面とオンライン配信のハイブリッド形式で代々木の国立オリンピック記念青少年総合センターを対面会場として 11 月 18 日（土）に開催します。テーマは「**睡眠と脳**」で特別講演は筑波大学の**柳沢正史**教授です。続いて「脳を知る」、「脳を守る」、「脳を創る」、「脳を育む」の４分野から最新の研究成果について講演があります。「脳を知る」分野では**夏堀晃世**東京都医学総合研究所睡眠プロジェクト主席研究員 、「脳を守る」分野では**三島和夫**秋田大学医学系研究科精神科学講座教授、「脳を創る」分野では**上野太郎**サスメド社代表取締役、「脳を育む」分野では**玉置應子**理研脳神経科学研究センター白眉研究チームリーダーの講演です。これらの講演後、講演者と司会者全員のパネルディスカッションをライブで行う予定です。また、脳の世紀推進会議が主催或いは共催している世界脳週間イベントや脳科学オリンピックに高校生時に参加した学生からのビデオレターの放映もあります。これらのプログラムの詳細は脳の世紀推進会議のホームページ (https://www.braincentury.org) で御覧いただけます。ハイブリッド形式のため事前の参加登録が必要ですが、これもホームページから登録可能です。日本脳科学関連学会連合からは協賛いただいておりますので、皆様におかれましては是非ご参加いただくとともに関係する方々に広く広報していただければ幸いです。宜しくお願い致します。

水澤英洋
脳の世紀推進会議理事長／日本脳科学関連学会連合元代表

画像をクリックすると、脳の世紀の web サイトでポスターを拡大表示します

案 内

Neuroscience Research 特集号の論文募集：ビッグデータは神経科学を変えるのか？

計測技術の驚異的な発展により、これまでにないような莫大なデータ (ビッグデータ) を脳から収集することが可能になりました。ビッグデータは研究分野を大きく変えうるものです。例えば、ビッグデータは人工知能分野 (AI) を大きく変えました。ビッグデータの活用に着目することにより、深層学習をはじめとするニューラルネット技術は大きく発展し、ニューラルネットは機械学習の主要技術になりました。さらに、機械翻訳や Chat GPT など AI 技術は私たちの生活をも変えようとしています。では、神経科学にとってビッグデータは何を意味するのでしょうか？ 脳をよりよく理解するためには、このビッグデータをどのように活用すればよいのでしょうか?

本特集号では “ビッグデータによって神経科学がどのように変わりつつあるのか?” という問いに関連した論文を募集しております。本特集号は第 46 回日本神経科学大会 (Neuroscience2023) で開かれたエルゼビア/NSR シンポジウム “ビッグデータは神経科学を変えるのか?” を記念したものになります。ただし、論文の著者は必ずしもこのシンポジウムの参加者である必要はありません。

以下の 2 種類の論文を投稿できます。
(a) オリジナルな研究成果を発表する研究論文。
(b) 最近の研究、データ、技術などについての総説。

投稿される論文は “ビッグデータは神経科学を変えるのか?” という問いに関連する必要があります。以下のようなトピックが想定されますが、必ずしも これらに限定されるものではありません。

1. ビッグデータを得るための技術 (計測技術)
2. ビッグデータの活用するための技術 (データベース、データ分析の手法など)
3. ビッグデータ解析を行った神経科学の研究事例

詳細な投稿規定は Neuroscience Research 誌に準じます (詳しくは Guide for Authors https://www.elsevier.com/journals/neuroscience-research/0168-0102/guide-for-authors をご覧ください)。

締め切り : **2024 年 2 月末**
Guest Editor: 小林亮太 (東京大学)、中江健 (自然科学研究機構)
Contact Information: r-koba@k.u-tokyo.ac.jp

Neuroscience Research ハイライト

小鳥の歌と地鳴きに関連した大脳基底核ニューロンの発声準備活動

東京大学大学院医学系研究科 梅本 祥央
帝京大学先端総合研究機構 柳原 真
帝京大学先端総合研究機構 岡ノ谷 一夫

小鳥の歌は、個体間の音声コミュニケーションに用いられますが、オスの小鳥は他個体が存在しない状況であっても歌をうたうように強く動機づけられています。大脳基底核のニューロンが、歌の発声に先行して発声準備活動を示し、しかも、歌と異なる地鳴きを発声した場合に比べてより早く準備活動が始まることを見出しました。

小鳥の発声は歌と地鳴きの２種類に大きく分けられます。歌は比較的長く続く複雑な鳴き声で、多くの場合オスがメスに向けて求愛のためにさえずります。小鳥はそれぞれの種に特異的な歌をうたいますが、歌をうたうためには同種の成鳥から歌を学ぶ必要があります。これに対して、地鳴きはかなり短く特定の行動文脈において発せられる学習によらない発声です。幼鳥のオスは臨界期と呼ばれる生後の発達期に歌を学習します。感覚学習期と呼ばれる時期に、幼鳥は親鳥がうたう歌を聴き憶え、引き続く感覚運動学習期に繰り返し歌の発声練習をおこないます。この時、聴き憶えた歌と自己が発する歌との誤差を小さくするように自己の発声を修正し、最終的には聴き憶えた歌と同じ歌をうたえるようになります。脳の局所破壊実験の結果などから、歌の学習には大脳基底核の Area X と呼ばれる領域が必須であることが知られています。この基底核領域は運動前野 HVC から入力を受け、視床を経由して皮質運動野へ情報を送ることで大脳皮質 - 基底核回路を形成しています。

歌をうたっている小鳥の脳内からニューロン活動を計測した研究から、運動前野 HVC や基底核 Area X の細胞は歌に関連した神経活動を示すことが知られています [1-3]。運動前野 HVC の細胞は発声に先行して神経活動を上昇させることから、この活動は発声の準備に関わると考えられます。同様に、基底核 Area X においても歌の開始に先行して神経活動を上昇させる細胞の存在は報告されていますが、その性質の詳細はよくわかっていませんでした。大脳基底核 Area X は、運動前野 HVC 以外にも、中脳の腹側被蓋野・黒質 VTA/SNc からドーパミン入力も受けており、これらの領域から発声の準備や開始、動機づけ等に関連した入力を受けている可能性があります。

同じ発声であっても、学習によって獲得された歌をうたう場合と地鳴きを発声する場合では、発声に対する準備状態や動機づけが異なり、その違いが発声に先行する神経活動に反映されている可能性があります。本研究では、ブンチョウという小鳥を対象として、大脳基底核 Area X の神経活動を計測し、歌と地鳴きに関連する神経活動の比較をおこないました [4]。小鳥の歌の学習や運動制御の神経機構を調べる研究では、キンカチョウやジュウシマツを対象とすることが一般的ですが、本研究ではブンチョウを研究対象としました。これは、ブンチョウが複数の異なる音要素が配列された歌をうたうことに加えて、トリルと呼ばれる特徴的な地鳴きを発声するためです（図１）。ブンチョウは短い音の要素が高速で繰り返されるトリルを発声し、しばしば１秒以上にわたって持続することもあります。他個体がいる場合には威嚇行動や親和行動に伴ってトリルを発声し、その速さは行動文脈によって変化することから、トリルは情動発声の一種と考えられます [5]。ここでは、歌をうたう時とトリルを発声する場合で大脳基底核 Area X のニューロン活動にどのような違いが見られるかを調べました。

ブンチョウの基底核 Area X に慢性的に電極を埋め込み、防音箱の中で自由に行動しているブンチョウが歌やトリルを発声している時のニューロン活動を計測しました。大脳基底核 Area X の神経細胞は、発火特性の違いから細胞タイプを分類することができ、線条体型と淡蒼球型の細胞の存在を確認できました。いずれのタイプのニューロンも歌に関連した神経活動の変化を示し、歌の開始に２秒程度先行して神経活動が上昇することを見出しました。さらに、線条体ニューロンの中には、歌の開始に７秒程度先行して神経活動が緩やかに上昇する細胞も見られました（図２）。これに対して、トリルの発声に関連した活動を示したニューロンは、トリルの発声開始に１秒程度先行した神経活動の上昇を示しました。

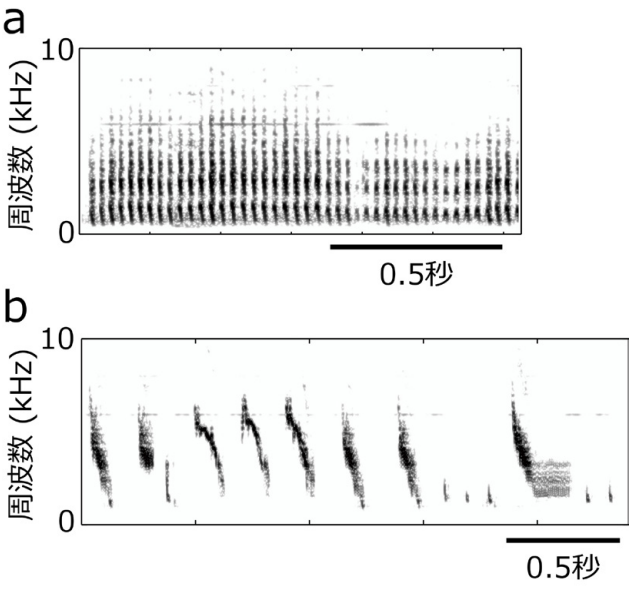


図１. ブンチョウの地鳴きトリル（a）と歌（b）のサウンドスペクトログラム。（参考文献 [4] より改変）

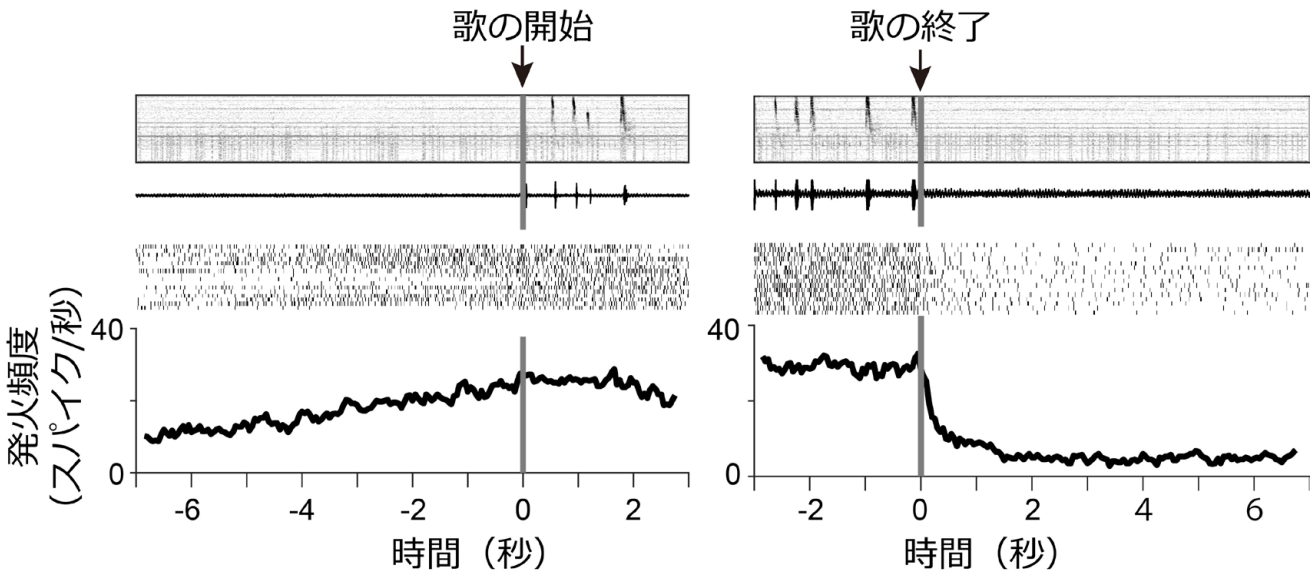


図 2. 歌の開始に先行して神経活動の変化を示した大脳基底核ニューロン。（参考文献 [4] より改変）

つまり、歌を発声する場合の方が、トリルの発声に比べて、かなり早い時点で基底核において発声準備活動が始まると考えられます。これまでに、基底核 Area X へ投射する運動前野 HVC の細胞は歌に 1 秒程度先行した活動の上昇を示すことが報告されていますが、本研究によって基底核 Area X の活動はそれよりもかなり早く活動の変化が生じていることが分かりました。このことから、運動前野以外の入力、例えば、腹側被蓋野・黒質からの直接入力や視床下部からの間接入力によって、歌に先行する緩やかな活動の変化が基底核で引き起こされていると考えられます。基底核への様々な入力がどのように影響して歌と地鳴きという異なる発声の開始につながるのか、その神経機構の詳細を明らかにしていくことが今後の課題として残されています。

【紹介論文】

Umemoto S, Yanagihara S, Okanoya K. 2022 Durations of preparatory motor activity in the avian basal ganglia for songs and calls in a species of songbirds. Neurosci Res. 181:66-73.
https://doi.org/10.1016/j.neures.2022.03.008

【参考文献】

1.Rajan, R. (2018). Pre-Bout Neural Activity Changes in Premotor Nucleus HVC Correlate with Successful Initiation of Learned Song Sequence. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience *38*, 5925-5938.

2.Hessler, N.A., and Doupe, A.J. (1999). Singing-related neural activity in a dorsal forebrain-basal ganglia circuit of adult zebra finches. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience *19*, 10461-10481.

3.Goldberg, J.H., Adler, A., Bergman, H., and Fee, M.S. (2010). Singing-related neural activity distinguishes two putative pallidal cell types in the songbird basal ganglia: comparison to the primate internal and external pallidal segments. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience *30*, 7088-7098.

4.Umemoto, S., Yanagihara, S., and Okanoya, K. (2022). Durations of preparatory motor activity in the avian basal ganglia for songs and calls in a species of songbirds. Neuroscience research *181*, 66-73.

5.Furutani, A., Mori, C., and Okanoya, K. (2018). Trill-calls in Java sparrows: Repetition rate determines the category of acoustically similar calls in different behavioral contexts. Behav Processes *157*, 68-72.

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

学術変革領域

「行動変容生物学」領域
行動変容を創発する脳ダイナミクスの解読と操作が拓く多元生物学

東京大学大学院医学系研究科

教授　松崎 政紀

2022 年度から、科学研究費助成事業・学術変革領域研究 (A)「行動変容を創発する脳ダイナミクスの解読と操作が拓く多元生物学」（行動変容生物学）の研究領域を推進することとなりました。この場をお借りして、日本神経科学学会会員の皆様に、本研究領域につきましてご紹介させていただきます。

人の行動変容の過程では、多次元な行動変容、目標とする行動変容だけでなく、動機付け、葛藤、成功の喜びなどの内的状態と関連して“いそうな”顔面運動などの変容が現れることを、私たちは経験的に知っています。他人のそれを見て、その人の内的状態や、目標とする行動変容がこれから起こるのかなど“ある程度”推測できます。これはヒトに限らず多くの動物種にも共通するはずですが、マウスのような小動物で微細な行動変容を計測することは困難で、多くの研究で見逃されてきました。しかし、この数年のAI技術の飛躍的進展により、ビデオデータだけからマウスの目、ヒゲ、舌、顎の動きなどが高精度に抽出可能となってきました。

そこで本研究領域は、新学術領域研究「脳情報動態」（2018～2022年度、代表・東京大学・尾藤晴彦教授）における多次元脳活動動態の計測・解析・モデル化の成果に基づき、その後継領域として、多次元の行動変容と行動変容を創発する脳のダイナミクスの関係性を“定量的”に解明することを目指して発足いたしました。関連回路のダイナミクスがどのような原理で作動することで行動変容が創発されるのか、この関係性は個体間、また健常個体と疾患個体の間でどのように異なるのか、関連回路の動態を直接的に操作、または行動介入により間接的に操作できれば、望ましい行動変容を促進できるのかを、大域情報フロー・細胞ロジックのレベルで解明していきます。

上記の目的のために、げっ歯類、サル、ヒトの多次元行動変容データと高品質な多次元脳動態データをできるだけ網羅的に計測し、取得データを標準化して解析する革新的手法によって、行動変容を創発する細胞機能構築と情報処理原理を明らかにしていきます。このことで、神経生物学に新たな変革と転換をもたらし、動物行動学や行動科学と融合した行動変容生物学を創成します。そして、さらなる将来に向けた多元生体情報学と、脳参照アーキテクチャ（BRA）に基づくAIの礎を築いていくことを大きな目標として掲げました（図１）。

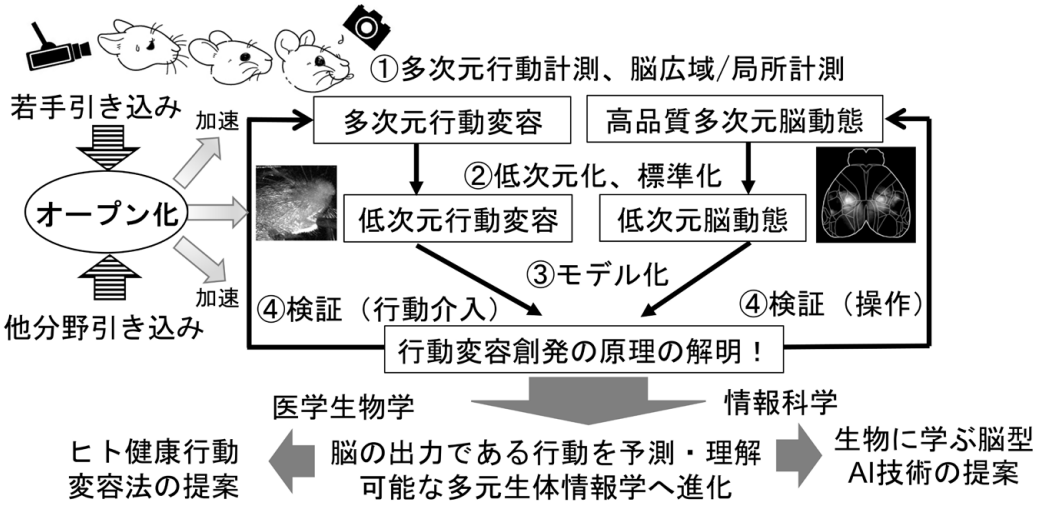


図 1. 領域研究概要に関する図

領域の研究項目はA01「行動変容の広域脳動態」と、A02「広域脳動態と局所脳動態の相互作用」によって構成されます。A01では、行動変容を創発する全脳レベルの活動を計測し、多次元行動変容と各回路内、回路間でのダイナミクスを関連付けます。A02では、広域脳活動に限らず、単一細胞・単一シナプスレベルでのダイナミクスを多次元行動変容と関連付け、局所回路内、領域間での情報の流れを厳密な細胞構築に基づき理解するとともに、行動変容を創発する脳回路のモデル化を行います。A01の計画班では、春野 雅彦（情報通信研究機構）が「社会行動の行動変容を生む脳ダイナミクスの解読と操作」を、Aurelio Cortese（ATR脳情報通信総合研究所）が「Metacognitive control of the neural signals that shape behaviour changes」を、井上 謙一（京都大学）が「行動変容を支える広域脳ネットワークの構造解明とその制御」を、石田 綾（理化学研究所）が「発達とその障害における行動変容と広域脳動態の解明」を、山川 宏（東京大学）が「脳参照アーキテクチャを用いた行動変容の分析」を推進していきます。A02の計画班では、松崎が「行動変容の基盤となる認知・記憶回路動態の解明」を、喜多村 和郎（山梨大学）が「行動変容の表出を規定する運動回路動態の解明」を、田中 康裕（玉川大学）が「行動変容を導く皮質－皮質下相互作用」を、中江 健（自然科学研究機構）が「脳回路動態に基づく行動変容の標準化」を進めていきます。これらの研究を領域内の強い連携によって推進することで、健常人や患者の健康行動変容のテーマである「望ましい行動変容を促進する」方法を、生物学的理解に基づいて開発できるようになることを期待しています。

本領域の総括班活動の課題として、行動、神経活動データをいかに高品質計測するか、得られた画像データをいかに標準化して共有化し、最先端の解析を進めるか、そして、いかに革新的プラットフォームを構築して、生物学、医学、物理学・情報科学の研究者や若手学生にアピールし、次世代研究への飛躍的展開と次世代研究者育成を実現するか、ということに力点を置いています。そのためにこれまでの領域会議では、データ解析に関する技術ワークショップを開催し、情報共有と技術の底上げを図っています。本領域では2023年3月に第1回国際シンポジウムを行いましたが、このシンポジウムに合わせて、今や動物行動の画像解析に必須となったDeepLabCutやCEBRAという最新の神経活動ダイナミクス解析法について、これらの開発者である、スイスのAlexander Mathis博士とMackenzie Mathis博士によるワークショップを行いました。加えて、強化学習理論の専門家である、フランスのStefano Palminteri博士と彼の研究室の若手研究者による、強化学習モデル構築ワークショップも行いました。会場において、学生からPIまで自分のノートPCを使って解析を行いその威力を実感できたことは、大変有意義であったと感じています。

2023年度からは新たに20名の素晴らしい公募班員を迎え入れることができました。行動変容を創発する脳のダイナミクスの解明に向けて、一層の連携を深めてまいりたいと考えています。日本神経科学学会の皆様にも本領域の活動にご協力、ご支援、ご指導を賜りますよう、何卒宜しくお願い申し上げます。

第 1 回国際シンポジウム（京都）

研究室紹介

研究は国境や分野、常識を越えて

情報・システム研究機構　国立遺伝学研究所
遺伝形質研究系　多階層感覚構造研究室
教授　米原 圭祐

keisuke.yonehara@nig.ac.jp
https://www.nig.ac.jp/nig/ja/research/organization-top/laboratories/yonehara

2021 年 10 月に 13 年ぶりに欧州から本帰国して静岡県三島市の国立遺伝学研究所（以下、遺伝研）に研究室を構えました。研究室名は多階層感覚構造研究室と名付けました。これは、視覚を始めとする感覚機能は神経回路の構造に裏打ちされると仮定し、その構造原理を遺伝子から分子、細胞、回路、演算、脳機能までの様々な階層において理解し、それらを有機的に繋げることで、脳機能の創発原理を理解し、更には神経疾患の原因解明や神経系の進化の理解にまで繋げたいという壮大な目標を込めたものです。2015 年 2 月からラボを主宰しているデンマーク王国オーフス大学ダンドライト研究所とはクロスアポイントメントをしています（オーフス大学 2 割、遺伝研 8 割）ので、しばらくは 2 カ国間を行ったり来たりの生活をしています。2023 年の前半だけでも、博士学生の PhD ディフェンスが 2 件あったこともあり、4 往復しました。オーフス大学の研究室紹介は 2018 年 No.4 の神経科学ニュースに” デンマーク王国 米原研究室” というタイトルで書かせて頂きましたので、それまでの研究についてはそちらをご参照下さい。

遺伝研のある三島市は日本の象徴である富士山、人気の温泉地である箱根や伊豆、さらには駿河湾に開けた、お魚が新鮮な沼津などの錚々たるシンボルに囲まれています。三島市の名物は富士山の伏流水で臭みを抜くことで美味しくなるウナギで、遺伝研は桜の名所です。このように、遺伝研は日本の良さを凝縮したようなエリアにあります。その一方で、新幹線ひかりで東京駅まで 44 分、新横浜駅まで 26 分程度と、首都圏からも十分通勤できる場所に位置しており、週末に東京で遊んでくることも容易です。新幹線より時間はかかりますが、高速バスなら新宿や横浜にその半額で往復できます。デンマークではアパートに湯船がないのが一般的でしたし、美味しいお寿司を食べるのは難しかったので、今では 2 日おきに寿司を食べたり、毎週 2 回温泉に通うなど生活をフルに満喫しており、ここに永住しても良いと思っています。実際、三島市の中心に建設中の新築タワマンを先週に契約してしまいました。

大変幸運なことに、日本に帰国する直前に JST さきがけ（多細胞領域）及び帰国発展研究を頂くことができましたし、その他にも頑張って日本の民間財団の助成金に帰国前から沢山応募し、大変有難いことに 10 を越える助成金を頂くことができました。これらの資金をフル活用してラボのスタートアップを速やかに完了することができました。帰国直後に摘出網膜用および生体内用の 2 光子イメージング用顕微鏡、計 2 台及び多光子励起用レーザー 2 台や、その他の分子生物学実験やウイルスベクター作製に必須な機器類を揃えることができました。また、デンマークの規格外に優秀な日本人ポスドクの方々も続々と遺伝研に移籍してくれており、松本彰弘さんが助教として、徳岡広太さんが学振ポスドクとして遺伝研に参加してくれており、来春には現在 Lundbeck ポスドクである山本悠さんが異動してくれる予定です。記事を書いている 2023 年 8 月現在では、遺伝研のラボメンバーは 12 名（教授 1、助教 1、技術職員 1、JSPS ポスドク 1、総研大生 2、技術補佐員 4、秘書 2）、オーフス大学は 9 名（私の他にポスドク 2、大学院生 1、リサーチアシスタント 1、学部生 1、技術補佐員 1、学生バイト 2）の陣容です。さらに、つい先日に総研大遺伝学コースに合格した 2 名の学生（日本人とデンマーク人）が 2024 年 4 月からラボに参加する予定です。遺伝研でポスドクとして研究することに興味のある方は、学振あるいは遺伝研博士研究員の制度（https://www.nig.ac.jp/nig/ja/career-development/2024nig-postdoc）が利用できます。

研究費に恵まれたデンマークを後にして日本になぜ帰ってきたのか、よく聞かれます。日本の QOL の高さに加えて、私は当初から海外で修行と実績を積んだ後は日本に帰って後進の育成に励みたい、日本の科学の発展に貢献したいという思いが（あまり口外はしていませんでしたが）強くありました。また、バーゼルでのポスドク時代の恩師の Botond Roska 博士（当時は FMI のグループリーダー、現在は Institute of Molecular and Clinical Ophthalmology Basel の所長。最近、失明した患者の網膜に AAV で光遺伝学ツールを導入し、視覚機能を一部回復させた：Sahel et al., Nature Medicine 2021）の影響により、いつかはマウスで得られた知見をヒトのシステムの理解に繋げるような研究を行い、また失明を含めた視覚系疾患の治療法開発まで自分の手で行いたいという思いが強くなり、橋渡し研究に有効な動物モデルであるマーモセットを自由に使うことのできる日本で研究をしたいと思っていました。現在、遺伝研にマーモセットの飼育実験施設を整備中です。マーモセットを用いて、主に 2 つのラインの研究を行う予定です。1 つ目はこれまでマウスで行ってきたような網膜や視覚中枢の神経回路の基礎実験です。マウスとサルの視覚系にはいくつか顕著な違いがあり、例えばサルやヒトには中心窩という高解像の視力を可能とする構造がある点、立体視が顕著である点、昼行性であり色がよく見える点などがマウスとの主な違いで、これらを研究するためにはサルを使う必要があります。まずは、マウスとマーモセットでセルタイプやそれらの神経接続の比較や、方向選択性などの基本的な演算機構の比較を行う予定です。生体内イメージングや生体内ゲノム編

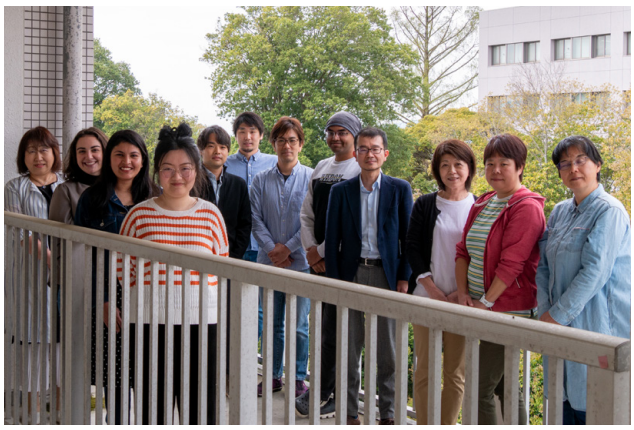
集による分子の標識と操作、分子ツール送達のためのウイルスベクター開発などを組み合わせることで、マウスで行っているような精度の基礎研究をマーモセットで行いたいと考えています。このような研究により、視覚機能の創発原理のみならず、多様性まで理解することを目指しています。２つ目は、ヒト遺伝子治療に有用なウイルスベクター開発や新規遺伝子治療法開発を、マーモセットを用いて行う研究です。マウスで開発したウイルスベクターは霊長類では同様に機能しないことが多いことが分かっています。このような野心的な研究に必要な資金を研究グラントだけで賄うのは厳しいと予想しており、ボストンのバイオテック業界の友人 Peixin Zhu 博士と二人で遺伝子治療法開発を目指したベンチャー企業を立ち上げる予定です。幸いなことに、遺伝研所長の花岡文雄先生や副所長の仁木宏典先生からもベンチャー立ち上げ準備に関してこれまで全面的にバックアップして頂いています。順調に行った場合は研究室の活動にも利益を還元したいと考えています（本当の夢は Botond Roska 先生のように、いつか自分の研究所を作ることです）。

マーモセットを用いた新しい研究に加えて、従来のマウスの視覚系の研究も継続しています。遺伝研には管理の行き届いた広大な動物飼育施設と、ゲノム編集によるマウス作成を安価で行ってくれる小出剛先生率いる変異マウスユニットがあり、マウスの研究をするには国内有数の恵まれた研究機関であると考えています。さらには最近遺伝研を退官された相賀裕美子先生のラボで長年ジーンターゲティングマウス作成を行ってきた技術補佐員の大久保明美さん（クローニング担当）と遺伝研技術職員の木曽誠さん（ES 細胞培養と移植担当）が米原研に参加して下さったため、ラボ内で ES 細胞からジーンターゲティングマウスの作製も開始しました。オーフス大学ではマウスモデルの作製に苦労していたため、これまでの弱点が全て強化されたと考えています。また、遺伝研でデグロンによる急速タンパク質分解法を開発された鐘巻将人教授と共同でマウスやマーモセットの中枢神経系に応用する研究も始めるところです。

今年から国際先導研究に記憶メカニズムの多次元解析というテーマで採択していただいています（https://plaza.umin.ac.jp/mamm/）。京都大学の林康紀先生を研究代表とし、慶應義塾大学の柚崎通介先生、東京大学の池谷裕二先生、生理研の根本知己先生、新潟大学の三國貴康先生、遺伝研（現・理研 CBS）の久保郁先生、遺伝研の米原を国内パートナーとし、海外パートナーとして Daniel Choquet 先生率いる Bordeaux Neurocampus, Ryohei Yasuda 先生率いる Max Planck Florida Institute から成るコンソーシアムです。先日、第一回のリトリートを御殿場の時之栖で開催しました。会場の選定からプログラム作製、参加者の招待と旅程調整、当日の運営など含め、多岐に渡る業務を急遽雇った山梨奈津子さんという英語が堪能で非常に優秀な秘書さんと、ほぼ２人でこなしました。準備はかなり大変でしたが、リトリートで活発な討論が行われ盛況に終わり、次回のリトリートは海外で行われることが話し合われ、非常に良い経験を積みました。コンソーシアムの目標は若手研究者の人材育成で、とりわけ国際的に活躍できる PI を多く輩出したいと考えています。これらのパートナーラボに所属する学生やポスドク、その他若手研究者には、海外のパートナー研究所に短期あるいは２－３年の長期で留学するためのフェローシップに応募する権利が生じます（給料も現地のスタンダードに合わせた良い内容です）ので、このような勢いがありサポーティブなラボから構成されるコンソーシアムの中で切磋琢磨しながら自分の才能をインキュベートして国際的に開花させることに興味のある方は、気軽にお声がけ下さい。

この活動に加えて、遺伝研の留学生担当を拝命しており、海外での経験を活かして研究の国際化に尽力したいと考えています。重要な活動として NIG Global Scholar Selection（https://www.nig.ac.jp/nig/phd-program/admissions-top/admissions/nig-gs）を担当しており、これは国費を財源として留学生をフルファンディングで５年間大学院生として雇用するシステムです。また国内、海外含めて、大学院生には月に１万円で借りられる学生宿舎が提供され、またリサーチアシスタントとして月に６万円程度の給料が出るため、贅沢をしなければ三島での生活は可能です。ただ、全ての大学院生にしっかりとした給料を提供するシステムを作ることは日本として急務であると考えています（セレクションは今より多少厳しくなるとは思いますが）。デンマークでは大学院生には 650 万円を超える給料が支払われていますし、オーフス大学の米原研のラボの大学院生も家や電気自動車を所有していました。国際的な人材の流動性が高い世界的状況を考慮すると、このままでは日本の国際競争力の益々の低下は免れない危機的な状況であると考えています。微力ながらも自分にできることは貢献して参りたいと思います。

最後になりましたが、これまで研究のサポートをして頂いた先生方に感謝いたします。東京大学農学部の元教授の西原真杉先生には研究を楽しむ機会を与えて頂きました。東京工業大学（私が大学院生当時は基生研）の野田昌晴先生には研究者としての心構えを中心として文字通り大変厳しく鍛えて頂き、また私が沼－野田の研究の系譜にいるという事実は、もっとしっかり考えてやらないといけないという研究哲学のバックボーンとなっています。バーゼルの Botond Roska 先生には先まで考えるビジョンの重要さ、限界を自分自身で押し広げていく重要性、常識を越えていく強さ、基礎と応用を両輪で進める凄さと巧さを教えて頂きました。ダンドライト所長の Poul Nissen 先生には初めてのラボを立ち上げるに当たり研究所としての惜しみないサポートを頂きました。日頃の研究生活を暖かくサポートしてくれる家族にも感謝します。また、本原稿を執筆する機会を頂いた筑波大学の高橋阿貴先生に感謝いたします。



遺伝研のラボメンバー。右から4人目が本人。（2023年4月撮影）

神経科学トピックス

統合失調症の新しい病態仮説：巨大な樹状突起スパインの出現

理化学研究所 脳神経科学研究センター 多階層精神疾患研究チーム

客員研究員　小尾（永田）紀翔

統合失調症の原因は未だ解明されておらず、これまで様々な病態仮説が提唱されてきました。本研究では、統合失調症モデルマウスと統合失調症患者由来の死後脳に共通して観察された巨大な樹状突起スパインの出現が統合失調症の病態生理を説明し得る新たな仮説となることを示しました。

統合失調症の病態生理は未だ十分に解明されていませんが、大規模ゲノム解析や患者死後脳を用いた研究結果はシナプスにその責任因子が潜む可能性を示唆しています。本研究は、シナプスのどのような要素が統合失調症の原因となり得るのか、という疑問を基に始まりました。まず我々はSETD1A Knockout modelとDISC1 Knockdown modelという2つの統合失調症マウスモデルの、樹状突起スパインというシナプス後部を形成する構造の形態解析を行い、2つのモデルマウスに共通する表現型として、スパインの直径が有意に増加していることを見出しました。この発見を原動力として、スパインの“大きさ”と神経発火にどのような関係があるのか、検証する運びとなりました。

シナプスは1つの神経細胞に約1万個存在し、このシナプスへのまとまった入力により神経細胞の膜電位が上昇し、神経発火が起きます。情報を新たに別の神経細胞に送るために重要なこの流れをSynaptic integrationと呼びますが、これまでの研究で、樹状突起スパインの数、シナプス入力のタイミング、そしてスパイン間の距離という数・時間・空間の3つの要素を中心に、Synaptic integrationの研究は深められてきました。しかしながら、個々の樹状突起スパインの“大きさ”がどのように神経発火に関与するのかということは十分に分かっていませんでした。そこで我々は、スパインの大きさという観点からシナプス入力が如何に統合され、神経発火を引き起こすのかということをはじめに検証しました。

まず、パッチクランプ法と、スパインレベルの空間解像度でシナプス入力を再現することが出来る2光子アンケージング法、さらにCa^{2+}イメージングを組み合わせることで、グルタミン酸アンケージング刺激により発生するCa^{2+}流入を計測し、スパインの大きさがスパイン内の脱分極に与える影響を検証しました（図1A）。本実験により、スパインがある一定以上の大きさを超えると、アンケージング刺激により生じるCa^{2+}流入は線形を超えて急峻に大きくなる現象が認められました（図1B）。次に、著しいシナプス入力増幅効果を持つこのスパイン群を巨大スパインと

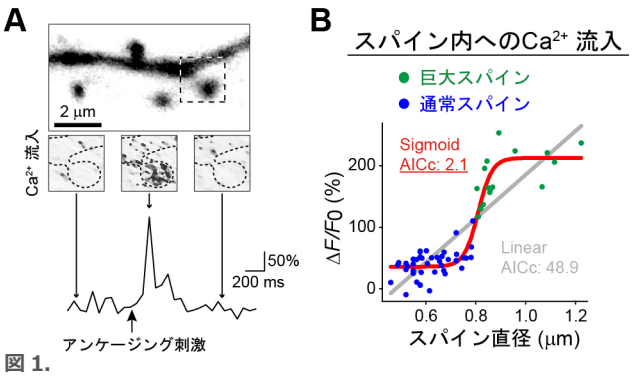


図 1.
A. 2 光子スパインアンケージングによって発生したスパイン内 Ca^{2+} 流入の一例。
B. AICc（赤池情報量基準）により、スパイン直径とスパイン内で観察される Ca^{2+} 流入の関係は、線形ではなく、シグモイド関数で示されることが明らかになった。急峻な Ca^{2+} 流入の増加が認められる直径 0.8 μm 以上のスパインを巨大スパインと定義した。

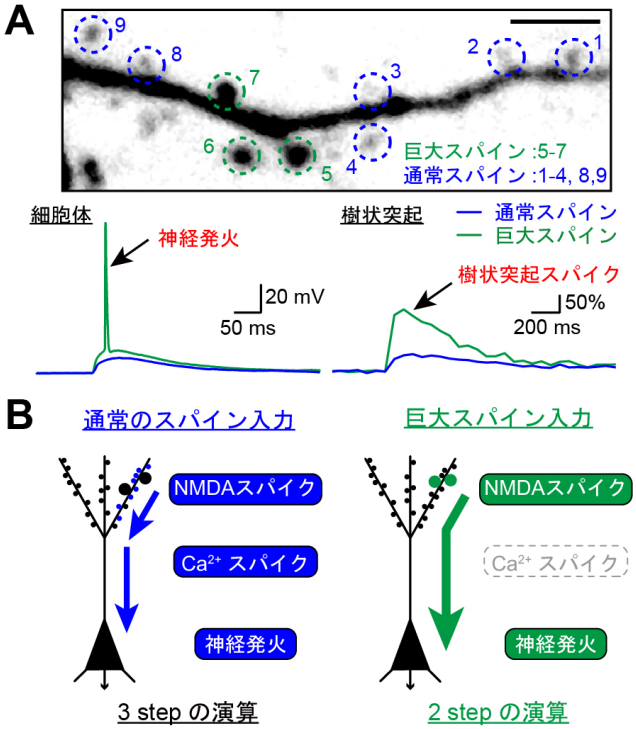


図 2.
A. 巨大スパイン群と通常の大きさのスパイン群をアンケージング刺激することで発生させた Synaptic integration の一例。巨大スパインは少ないスパイン入力で樹状突起スパイクと神経発火を引き起こす。
B. 巨大スパインを介したシナプス入力は、樹状突起上で発生する Ca^{2+} スパイクという電位増幅効果を必要とせず、神経発火を引き起こす。

定義し（直径0.8μm以上）、巨大スパインがSynaptic integrationに与える影響を検証しました。通常の大きさのスパイン群と巨大スパイン群にアンケージング刺激を行い、複数スパインへの入力が神経発火に与える影響を比較したところ、巨大スパインを介した入力は、通常の大きさのスパインと比較し、より少ないスパイン入力で神経発火を引き起こすことが明らかになりました（図2A）。さらに、薬理学的な検証と、巨大スパインのAMPA受容体やNMDA受容体のコンダクタンスを組み込んだSingle cell modelによる検証を経て、巨大スパイン入力による神経発火は、本来発火に不可欠なCa^{2+}スパイクという樹状突起上で発生する電位増幅効果を必要とせず、神経発火を引き起こすことが明らかになりました。（図2B）。

数あるシナプス入力を絶えず受け続けている中、ごく短い時間の中で十分なシナプス入力を受けた時のみ発火する性質が興奮性ニューロンの本質だとするならば、巨大スパインの出現は無秩序な神経発火を引き起こし、脳機能の破綻の一要因となり得るのではないかと仮説を立てました。実際に統合失調症モデルマウスの前頭前野における自発的な神経発火を計測すると、野生型に比べて有意に発火頻度が上昇していました。また、巨大スパイン数の比率と統合失調症様行動の一つであるWorking memoryの間には負の相関があることが明らかになり、この巨大スパインの増加を光遺伝学的手法で抑制することで、Working memoryの低下が抑制されたことから、巨大スパインがモデルマウスの統合失調症様行動を説明し得ることが示唆されました（図3A）。

最後に、巨大スパインの増加という現象がヒトでも観察されるのか検証するため、統合失調症患者由来の死後脳データを解析したところ、健常群に比べて有意に巨大スパインが多いことが明らかになりました（図3B）。

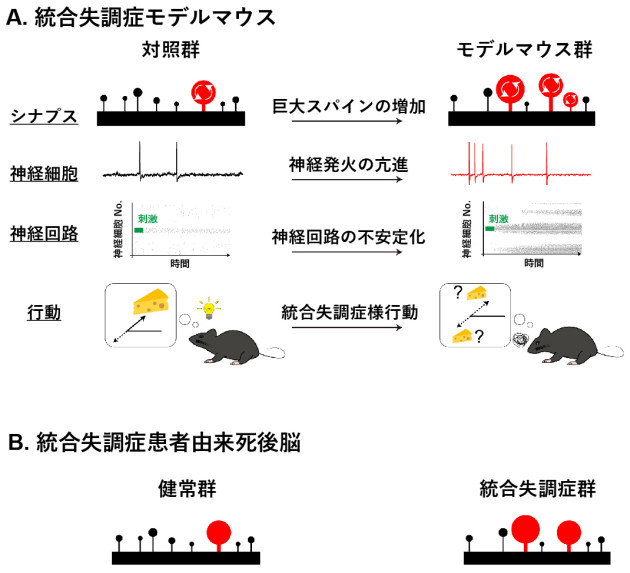


図 3.
A. 統合失調症モデルマウスでは、対照群に比べて巨大スパインの数が増加していた。モデルマウスに関して、神経細胞の発火亢進、神経回路の不安定化、そして統合失調症様行動が観察された。
B. 統合失調症患者由来の死後脳においても、健常群に比べて巨大スパインの数が増加していた。

本研究の意義は、Synaptic integrationという研究分野にスパインの大きさという要素を取り入れたこと、そしてシナプス入力の“一致”を検出する興奮性ニューロンの性質を変えてしまう巨大スパインの出現が統合失調症の病態生理の一端を担う可能性を示したことです。本研究を経て、シナプス入力が神経発火を生み出す精緻なメカニズムに感銘を受け、現在はヒトニューロンにおけるSynaptic integrationに注目し、げっ歯類や霊長類と比べて、どのような差異があるのか研究を進めています。

【掲載ジャーナル】
論文タイトル：
Distorted neurocomputation by a small number of extra-large spines in psychiatric disorders.
著者：
Kisho Obi-Nagata, Norimitsu Suzuki, Ryuhei Miyake, Matthew L. MacDonald, Kenneth N. Fish, Katsuya Ozawa, Kenichiro Nagahama, Tsukasa Okimura, Shoji Tanaka, Masanobu Kano, Yugo Fukazawa, Robert A. Sweet, and Akiko Hayashi-Takagi
掲載誌等：
Science Advances 2023, 9(23):eade5973.
https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.ade5973

【研究者の声】
統合失調症の発症メカニズムを明らかにしたいという気持ちを原動力に、一つの細胞に数%しか存在しない巨大スパインに出会うため、昼夜問わず実験を繰り返し、ついに論文としてまとめることが出来ました。本研究が統合失調症の病態理解に少しでも踏み込めたものになったのなら、これ程嬉しいことはありません。本研究の遂行にあたり、全力の指導を頂いた理研CBS・多階層精神疾患研究チームの林朗子先生、電気生理を基礎から教えて頂いた鈴木紀光先生、何度も実験をサポートしてもらった医学生の三宅隆平君、そして本研究にご協力頂いた共著者の先生方には、感謝してもしきれません。この場を借りてお礼を申し上げます。

【経歴】
2017年、群馬大学医学部医学科卒業。2019年より理化学研究所・脳神経科学研究センター・多階層精神疾患研究チーム・外部研修生。2022年、群馬大学大学院医学系研究科博士課程修了、博士（医学）。同年より現職、群馬大学大学院医学系研究科応用生理学分野・研究科助教。

神経科学トピックス

背側縫線核セロトニン神経による海馬歯状回快経験アンサンブルの選択的再活性化

京都大学　大学院薬学研究科　生体機能解析学分野
助教　永安 一樹

うつ病は全世界で大きな社会問題となっていますが、その薬物療法の中心である抗うつ薬の作用メカニズムには未解明の点が多く残されています。これまでに、抗うつ薬は脳内のセロトニンという物質の働きを強めることが明らかにされています。本研究で私たちは、セロトニン神経が海馬歯状回の神経の中でも過去の快経験時に活性化していた神経を選択的に再活性化することを明らかにしました。

うつ病は全世界で大きな社会問題となっていますが、その薬物療法の中心である抗うつ薬の作用メカニズムには未解明の点が多く残されています。これまでに、抗うつ薬は脳内のセロトニンという物質の働きを強めることが明らかにされています。また抗うつ薬と同様に、過去の楽しかった経験を積極的に思い出すことも抗うつ効果をもたらすことが過去の臨床研究で報告されてきました。一方で、このセロトニンと楽しかった経験の関係性は全くわかっていませんでした。

これまでに私たちは、最大のセロトニン神経核である背側縫線核に局在するセロトニン神経の光遺伝学的活性化により、尾懸垂試験や強制水泳試験における無動時間が短縮する、すなわち抗うつ薬様作用が誘導されることを報告してきました。一方でこの抗うつ薬様作用は光刺激を止めると速やかに消失してしまうことから、うつ病の寛解という目標を考えると不十分な効果しか得られていないとも考えられました。そこで光による人工的活性化を止めたのちにも持続するような抗うつ薬用作用が得られるかを調べるため、セロトニン神経を繰り返し活性化する検討を行いました。慢性社会的敗北ストレスを負荷したのち、5分間のセロトニン神経光刺激を１日2回5日間にわたり行った結果、尾懸垂試験における無動時間の短縮および社会的相互作用試験における社交性の亢進が光刺激の非存在下でも持続することがわかりました。興味深いことに、過去の快経験時に活性化した海馬歯状回の神経細胞（快経験アンサンブル）についても、単回の光刺激により一過性の抗うつ薬様作用が、繰り返しの光刺激により持続的な抗うつ薬様作用が誘導されることが過去の報告から明らかになっていました。そこで、表現型の高い類似性が見られるこの両者の間に何らかの因果関係があるのではと考え、一方の光遺伝学的活性化後の他方のc-fos発現について調べました。Fosプロモーター下でCreER^{T2}を発現するアデノ随伴ウイルス(AAV)とCre依存的にmCherryを発現するAAVを海馬歯状回に投与したのち、マウスにとって楽しい経験である異性マウスとの同居、新奇ケージへの滞在（中立経験）あるいは単回の社会的敗北ストレス経験時（不快経験）に活性化した神経細胞をラベル付けしました。背側縫線核セロトニン神経を活性化させたのちmCherryとc-fosの共発現率を調べたところ、快経験アンサンブルのc-fos発現率は、セロトニン神経の活性化により有意に上昇しただけでなく、中立および不快経験アンサンブルのそれよりも高いことがわかりました。一方で快経験アンサンブルを光遺伝学的に活性化しても、背側縫線核セロトニン神経におけるc-fos発現に有意な影響は観察されませんでした。これらの結果は、セロトニン神経が海馬歯状回の快経験アンサンブルを選択的に再活性化することを示唆しています(図１)。

背側縫線核セロトニン神経のうち、ドパミン神経核である腹側被蓋野に投射するものの活性化が抗うつ薬様作用を誘導することが過去に示されていたことから、腹側被蓋野に投射する背側縫線核セロトニン神経について同様の検討を行った結果、持続的な抗うつ薬様作用と快経験アンサンブルの選択的再活性化のいずれもが腹側被蓋野に投射する

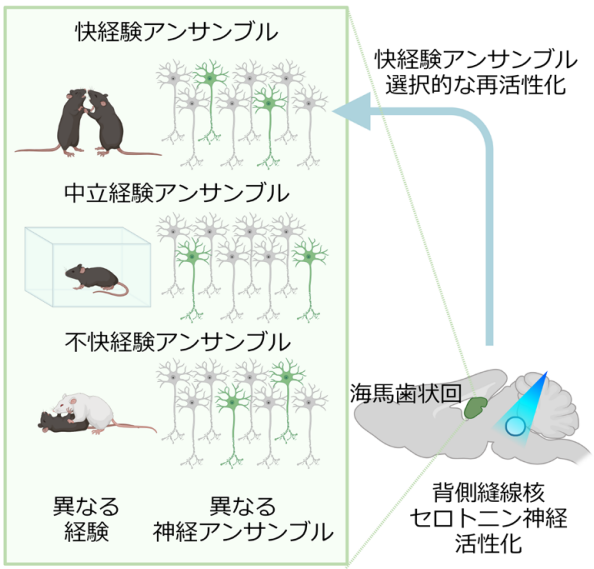


図1. タモキシフェン投与後に各条件を経験させることで、各経験時に活性化した神経細胞を蛍光タンパク質でラベルした。同時に背側縫線核セロトニン神経に ChR2 変異体である CheRiff を発現させた。慢性社会的敗北ストレスおよび光遺伝学的活性化ののち組織学的解析を行い、c-fos および蛍光タンパク質の共局在率を調べたところ、快経験によりラベリングされた神経においてのみ c-fos 陽性率の有意な上昇が観察された。

セロトニン神経の活性化により引き起こされることがわかりました。セロトニン神経の活性化により腹側被蓋野ドパミン神経におけるc-fos発現は顕著に増加したことから、快経験アンサンブルの選択的再活性化および抗うつ薬様作用のドパミン受容体依存性について薬理学的に検討しました。セロトニン神経の光刺激の直前にドパミンD_1受容体の阻害薬およびD_2受容体の阻害薬を腹腔内投与したところ、阻害薬の前投与により快経験アンサンブルの再活性化および尾懸垂試験における無動時間の短縮が有意に減弱しました。一方で、社会的相互作用試験における社交性についてはセロトニン神経による改善効果に有意な変化は観察されませんでした（図２）。これらの結果は、セロトニン神経は複数の神経機序を通じてうつ病の様々な症状を改善している可能性を示唆しています。

今回の研究で、快経験時に活性化した神経細胞を選択的に再活性化するというセロトニン神経の新たな機能が明らかとなりました。セロトニン神経による無動時間の短縮効果は、快経験アンサンブルの再活性化と同じくドパミン受容体の活性化依存的でしたが、社交性の亢進はドパミン受容体阻害薬の影響を受けませんでした。腹側被蓋野ドパミン神経の光遺伝学的制御を用いた過去の報告では、慢性緩和ストレスによる無動時間の延長はドパミン神経活性化により有意に短縮する一方で、同じドパミン神経の活性化は社会的敗北ストレス負荷後の社交性を悪化させるという、抗うつ薬様作用という観点からは一見矛盾するような結果が得られていました。今回の研究結果からも、社交性の亢進と無動時間の短縮という抗うつ薬様作用としてまとめられがちな表現型が、異なる神経メカニズムを介して生じていることが強く示唆されます。セロトニン神経は、この異なる神経メカニズムの両方を同時に亢進させることでストレスに対する耐性を我々にもたらしてくれているのではないかと想像されます。

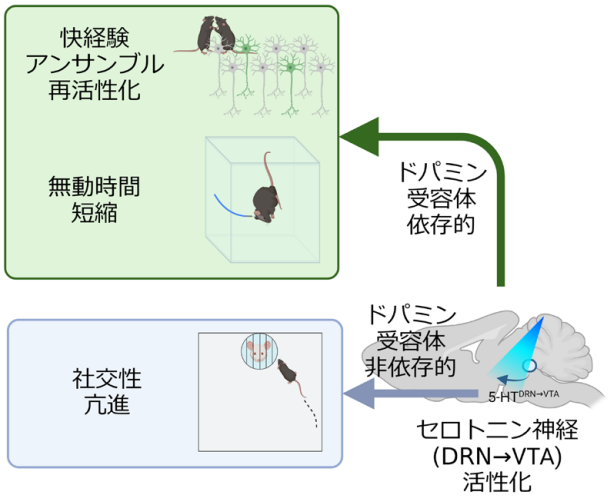


図2. 腹側被蓋野（VTA）に投射する背側縫線核（DRN）セロトニン神経の活性化は、快経験アンサンブルの選択的再活性化、尾懸垂試験における無動時間の短縮および社会的相互作用試験における社交性の亢進をもたらした。ドパミン受容体阻害薬のセロトニン神経活性化前投与は、快経験アンサンブルの再活性化および尾懸垂試験における無動時間の短縮をほぼ完全に抑制した一方、社交性の改善には有意な影響を及ぼさなかった。

【論文】

Dorsal raphe serotonergic neurons preferentially reactivate dorsal dentate gyrus cell ensembles associated with positive experience.
Nagai Y, Kisaka Y, Nomura K, Nishitani N, Andoh C, Koda M, Kawai H, Seiriki K, Nagayasu K*, Kasai A, Shirakawa H, Nakazawa T, Hashimoto H, and Kaneko S. (*Lead Contact)
Cell Rep. 42(3): 112149, 2023.
https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112149

【研究者の声】

大学院進学以降ずっとセロトニン神経の研究をしてきましたが、神経アンサンブルを選択的に制御するという機能は全く予想していませんでした。光遺伝学的に活性化した際の表現型があまりにも酷似していたので、十中八九うまくいかないだろうと思いながらやってみた検討だったのですが、最終的に論文にまとめることができて良かったです。ただ詳細な機序については明らかにすべき点が多く残っていますので、セロトニンが脳で何をしているのかについて今後も解析していきたいと思っています。最後に、ラボPIであった金子周司教授、共同研究をご快諾頂いた大阪大学の橋本均教授をはじめ、共著者の先生方、お世話になった皆様に改めて御礼申し上げます。

【経歴】

2008年　京都大学薬学部卒業
2013年　京都大学大学院薬学研究科　博士後期課程　修了
2013年-2016年　大阪大学大学院薬学研究科　特任助教
（橋本均教授研究室）
2016年-2017年　京都大学大学院薬学研究科　特定助教
（金子周司教授研究室）
2017年-　同　助教

神経科学トピックス

末梢組織の小胞体ストレス応答経路が睡眠の調節に関与する

筑波大学　国際統合睡眠医科学研究機構
研究員　河野 泰三

私たちの健康に欠かせない睡眠ですが、眠気をもたらす仕組みについてまだあまり分かっていません。本研究では線虫をモデルとした順遺伝学的手法により、末梢組織の小胞体ストレス応答経路が睡眠を促すことを見出しました。さらに、マウスを用いた逆遺伝学的手法により、哺乳類にも保存された機構である可能性を見出しました。

慢性的な睡眠不足は糖尿病や高血圧などの生活習慣病のリスクを高めます。また、睡眠は脳からの不要な老廃物の排出を促進し、アルツハイマー病のリスク要因であるアミロイドβなどの蓄積に影響すると考えられています。これらのことから、適切な睡眠をとる方法への社会的な関心が高まるとともに、睡眠の制御機構についてより詳細な理解が求められています。しかし、長時間眠らずにいる時に感じる強い眠気や、運動して疲れたときなどに感じる眠気など、眠気をもたらす仕組みについてはよく分かっていません。

多くの睡眠の研究では哺乳類がモデルとして使われていますが、世代交代の長さや実験操作にかかる労力などから、哺乳類を使った変異体のスクリーニングには多くの困難があります。一方線虫*C.elegans*は、わずか三日で卵から成虫へと成長しておよそ300匹の子孫を生み出すという性質を持った、大量の変異体のスクリーニングに適した動物です。線虫は体長1ミリメートル程度の小さな動物ですが、ヒトの持つ遺伝子のおよそ半数が線虫にも存在し、アポトーシスや寿命に関わる遺伝子の働きなど多くの分子的な経路の解明に貢献しています。これらのことから、線虫の睡眠の仕組みを理解することが私たち人間の睡眠の理解につながると考えられます。線虫は幼虫から成虫になる間に四回脱皮を繰り返します。脱皮直前の２～３時間程の間は動きが少なくなり、この期間は、刺激に対する応答が鈍く、無理に起こすとその後より深く眠るという睡眠の特徴を示します。さらに、ほかの動物で睡眠の制御に関わることが知られているPERIODやSIKなどの遺伝子が、線虫でも睡眠制御に関与することが知られているため、睡眠の仕組みを調べるためのモデルとして利用されています。そこで私たちは、順遺伝学的手法を使って睡眠に異常が起きる変異体を探し、その原因遺伝子の働き方を調べることで、睡眠の制御メカニズムを探究することにしました。

まず、変異体のスクリーニングを効率よく行うために、大量の線虫の睡眠を測定するシステムを開発しました。小型で安価なコンピューターとカメラを組み合わせたこのシステムは、一度に48個体の睡眠を測定し、その睡眠の解析結果を参照して、ある特定の個体を回収することができます（図1）。これを使って、様々な遺伝子をランダムに変異させた線虫の睡眠を測り、睡眠に異常が起きる変異体を探しました。およそ500系統の線虫のスクリーニングから、睡眠が長くなったり逆に短くなったりする、20以上の睡眠異常系統を見つけることができました。その中でも、通常の二倍近く長く眠るいくつかの変異体に今回着目し、そのゲノム配列を調べた所、*sel-11*と*sel-1*という遺伝子が機能しなくなると睡眠が長くなることが分かりました。

*sel-11/1*遺伝子は、小胞体にできた異常なタンパク質を分解する仕組みである小胞体関連分解（ER associated degradation:ERAD）に重要な働きをしています。これらの遺伝子は酵母から哺乳類まで広く存在する遺伝子ですが、睡眠の制御に関わることはこれまで知られていませんでした。マウスを使った実験でも、*sel-11*相同遺伝子である*Syvn1/Hrd1*の働きを阻害すると睡眠が増えることが分

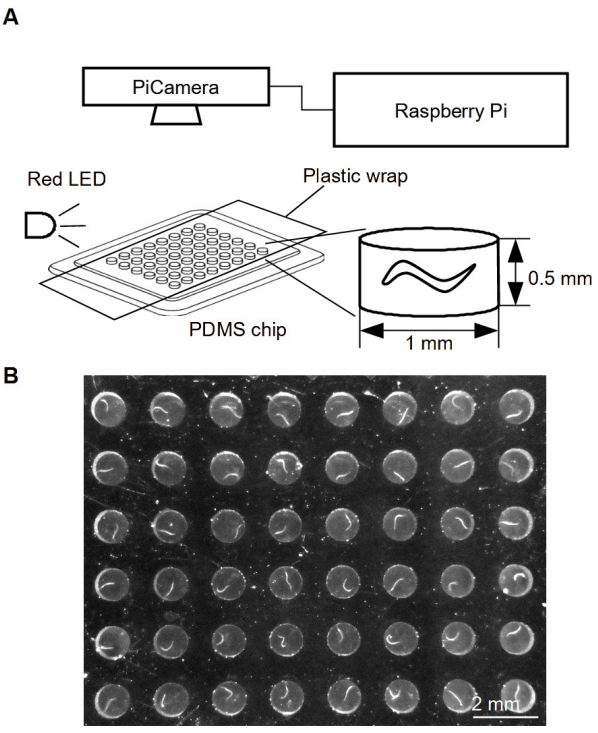


図1. 今回開発した睡眠計測装置。**A** システムの模式図。**B** 撮影された画像。それぞれの円の中に一個体の線虫が入っている。

かり、*sel-11*遺伝子が哺乳類でも線虫と同様に睡眠の制御に関わっていると考えられます。*sel-11*遺伝子は全身で発現していますが、睡眠の制御に重要なのはどの組織での働きでしょうか。野生型の遺伝子を神経細胞、筋肉、腸、表皮などの特定の組織でのみ発現させた所、表皮での発現が*sel-11*変異体の長い睡眠を元に戻すことが分かりました。このことは、多くの既知の睡眠制御因子が神経細胞で働くことと異なり、末梢の非神経組織から睡眠に影響を及ぼす仕組みがあることを示しています。

次に、*sel-11*がどのようにして睡眠制御に関わるのか明らかにすることを目指し、ERADに関連する遺伝子との関係を調べました。翻訳されたタンパク質が正常に機能するためには、正しく折り畳まれる必要がありますが、折り畳みに失敗したタンパク質は細胞の機能を阻害するので、ERADなどを介してこれを取り除く必要があります。ERADが機能しなくなると小胞体に異常なタンパク質が蓄積し、小胞体ストレス応答が引き起こされます。小胞体ストレス応答には3つの経路があることが知られていて、それぞれIRE-1、PERK、ATF-6という小胞体膜タンパク質が関わります。これらの経路の活性化により、タンパク質の翻訳抑制、折り畳みを促進するシャペロンの発現誘導、さらにERAD経路の活性化やアポトーシスの誘導などが引き起こされ、異常なタンパク質の蓄積による害から生体が守られています。*sel-11*変異体で見られる長い睡眠に、これらの経路が関わっているかどうか調べた所、*sel-11*の変異に加えてPERKの働きを阻害した二重変異体は、ほぼ野生型の睡眠時間を示しました。このことから、*sel-11*変異体では小胞体ストレスによりPERKが活性化されることで睡眠が長くなると考えられました。PERKは翻訳開始因子eIF2αをリン酸化し、リン酸化されたeIF2αは全般的なmRNAの翻訳の抑制と、ストレス応答などに関わる一部のmRNAの翻訳を促進することで小胞体ストレスの解消に貢献します。そこで、非リン酸化型eIF2αを*sel-11*変異体の表皮に発現させた所、*sel-11*の変異によって伸びた睡眠時間が短くなりました。これらのことから、*sel-11*の変異により表皮組織で活性化されたPERK-eIF2α経路が、何らかの仕組みで睡眠を制御する神経に作用することで睡眠が増加にすることが分かりました（図2）。

これまでに、疲労や睡眠の阻害によって様々な組織の小胞体ストレスが誘導されることが報告されていました。今回私たちが見いだした、末梢組織の小胞体ストレスによる睡眠促進の仕組みと合わせて考えると、睡眠は全身の小胞体ストレスをフィードバック制御する役割を持つ可能性が考えられます。また小胞体ストレスはパーキンソン病やアルツハイマー病など様々な神経変性疾患と関与すると考えられています。睡眠剥奪後の回復睡眠と小胞体ストレス応答が加齢により低下することが知られており、小胞体ストレス経路の機能低下が睡眠制御の異常や神経変性疾患へとつながり、不足した睡眠がさらに小胞体にストレスを与えていると考えられます。小胞体ストレスと睡眠の相互作用の詳細な機構を明らかにすることが、疾患の原因の解明や新しい治療法の開発へとつながると考えられます。

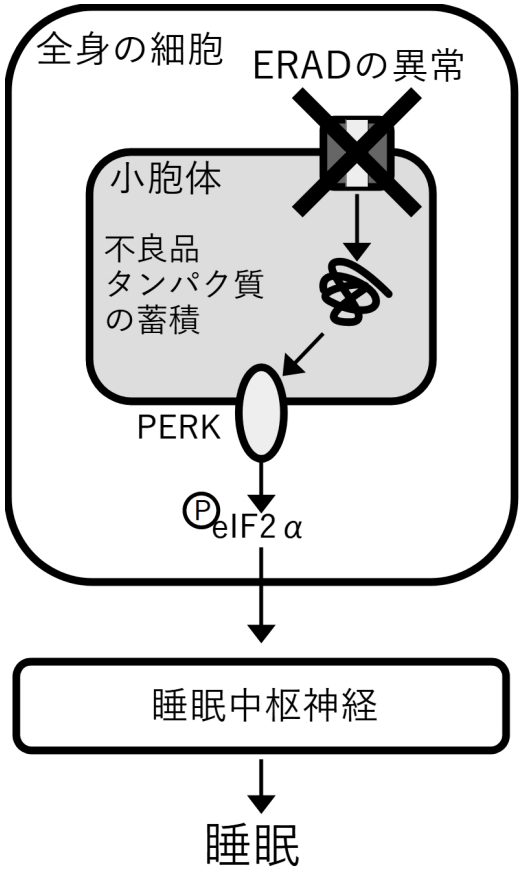


図 2. 不良品タンパク質の蓄積によって小胞体ストレスが引き起こされ、PERK-eIF2α経路を介して睡眠が促される。

【掲載論文】

Taizo Kawano, Mitsuaki Kashiwagi, Mika Kanuka, Chung-Kuan Chen, Shinnosuke Yasugaki, Sena Hatori, Shinichi Miyazaki, Kaeko Tanaka, Hidetoshi Fujita, Toshiro Nakajima, Masashi Yanagisawa, Yoshimi Nakagawa, Yu Hayashi. ER proteostasis regulators cell-non-autonomously control sleep. Cell Rep. 2023 Mar 28;42(3):112267.
https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112267

【研究者の声】

このプロジェクトは、睡眠測定実験のスループットを上げるために新しいシステムの構築を目指したことが出発点となりました。ネイル用品売り場で紫外線硬化樹脂を探したり、合板を鋸で加工したり、試行錯誤で実験系を作り上げ、その結果が複数の睡眠関連遺伝子の単離へとつながりました。今後、これらの遺伝子の働きを調べることで、なぜ眠くなるのか、なぜ眠る必要があるのか、といった睡眠の根本的な謎へと迫る研究へと発展することを期待しています。本研究は筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構より助成を受けて行われました。本研究を行うにあたり、様々なご指導いただいた林悠教授をはじめ共同研究者の皆様方に深く感謝いたします。

神経科学トピックス

夢見るレム睡眠時におけるグリア細胞・脳内環境の大規模変化

東北大学大学院 生命科学研究科 超回路脳機能分野
助教　生駒 葉子

夢を見ているとされているレム睡眠時、脳内の環境は大きく変化することが明らかになりました。レム睡眠時特有の神経活動の変化に 20 秒ほど先立ち、脳内のグリア細胞や血管の活動が変化することが明らかになり、脳内環境は、神経細胞と協調して、睡眠等の脳機能変化を担うことが示唆されました。

寝ている間でも、レム睡眠と呼ばれる特定の時期に、過去の経験を記憶として整理し、夢を見ると考えられています。たくさんの神経細胞の電気的活動が合わさったものが脳波であり、レム睡眠時には特有の周波数の脳波が計測されます。したがって、レム睡眠時には脳内で特有の情報処理が行われていることが示唆されます。それでは、電気的には記録されない脳内の環境も、脳内情報処理のモードの変化と連動するのでしょうか。脳の半分を占めるグリア細胞は電気的信号を発生しないため、従来、脳内情報処理には関わらず、単に神経細胞の間隙を埋める「ノリ」のような存在であると考えられてきました。しかし、グリア細胞は、神経細胞とは異なり、脳波では観測されない別の信号を使って、脳内情報処理に関わる可能性があります。そこで、今回、光ファイバーを用いて動物の生体脳の情報を読み取る新手法（改良型光ファイバーフォトメトリー法）を開発し、レム睡眠時の視床下部の脳内環境の変化を調べることにしました（Ikoma et al., *Brain* 2023a）。

視床下部は、睡眠や代謝等の機能を制御していることが知られています。蛍光センサータンパク質をグリア細胞のうちのアストロサイトに遺伝子発現させたマウスの視床下部に細い光ファイバーを刺し入れ、今回、光信号解析の新手法を使うことで、脳内で生じる素過程を分離し、脳内アストロサイトの細胞内カルシウム、pH、脳血流量の変化を調べることに成功しました。すると、レム睡眠にともない、視床下部のアストロサイト細胞内カルシウム濃度は低下し、細胞内pHは酸性化し、局所血流量は増加する等の脳内環境の変化が生じることが示されました（図１）。

光ファイバーフォトメトリーは、脳内に刺した光ファイバーを使って蛍光を計測する方法で、高価な顕微鏡を必要とせず、しかも、顕微鏡下に動物を拘束する必要もないため、無拘束・自由行動下で、脳深部から２４時間以上の連続記録することが可能であり、現在、脳科学研究の分野で急速に普及している技術の１つです。特に、いつ寝るか分からない動物を対象にして、視床下部のような脳表から遠い部位での研究には最適な技術と言えます。これまでにも、先行研究では、レム睡眠時の蛍光変化が解析されてきましたが、細胞内外のpHが変動する可能性、局所血流量が変化することによる蛍光測定値の変化については検討されてきませんでした。すなわち、光ファイバーを伝わる蛍光には、複数の信号が混じり合っているため、従来のファイバーフォトメトリー法では、脳内環境の変化を反映した正しい情報を引き出せていなかった可能性があります。今回開発された新手法では、特に、生理的な状態での脳内活動の変化にともない、細胞内が酸性化することを新たに発見しました。細胞内のpHは、細胞内の重曹（HCO_3^-）によって強く緩衝されています。したがって、脳梗塞や心停止時などでは強く酸性化しますが、生理的な状態では、pHはほとんど変動しないとこれまでは考えられてきました。

一般的に、細胞の代謝・呼吸活動にともない二酸化炭素（CO_2）が発生すると酸性化が生じますが、局所血流量が増大すれば、CO_2の除去が進むため、酸性化が解消され、相対的にはアルカリ化すると考えられます。レム睡眠時、局所血流量が増大したにも関わらず、アストロサイトが酸性化したということは、アストロサイトの代謝が大きく亢進したか、神経活動の活発化により、興奮性伝達物質のグルタミン酸が多く放出され、アストロサイトのグルタミン酸トランスポーター等に働きかけることで細胞内が酸性化したなどのメカニズムが働いたことが予想されます。なお、これまでの研究を通して、アストロサイト酸性化は、アストロサイトからのグルタミン酸放出にもつながることが示されています（Beppu et al., *Neuron* 2014; *J Physiol* 2021; Kanaya et al., *Glia* 2023）。今回の研究の結果、レム睡眠時特有の脳内情報処理や学習・記憶につながる神経回路の可塑性には、アストロサイトを介したフィードバ

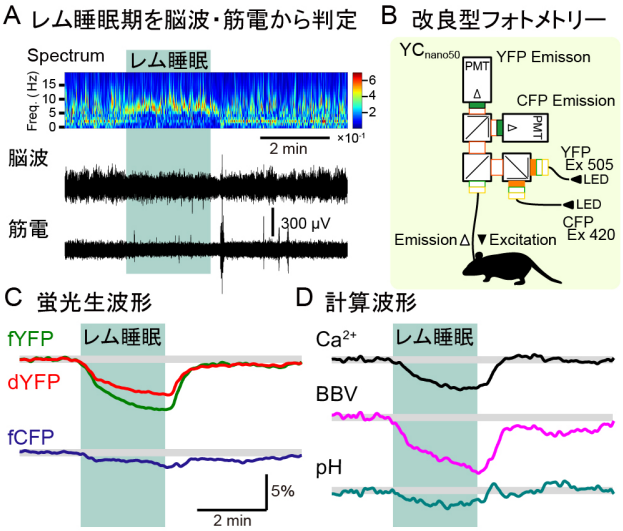


図 1. レム睡眠期の脳内環境変動を割り出す改良型ファイバーフォトメトリー法。
（A）脳波と筋電図からレム睡眠期を割り出すことができます。**（B）**改良型ファイバーフォトメトリー法では、ふたつの波長の励起光を交互に切り替えて送り出し、ふたつの波長の蛍光を光電子倍増管で読み出します。FRET 現象の影響を受ける CFP と YFP 蛍光（fCFP, fYFP）と、YFP を直接励起した時の蛍光（dYFP）が計測されます。**（C）**計測される蛍光波形には、FRET 現象特有の fCFP と fYFP の鏡像関係が見られませんでした。**（D）**Ca2+ に影響を受けない dYFP を基準として計算し、３本の蛍光波形から、細胞内 Ca2+、局所脳血流量（BBV）、細胞内 pH の変動が推測されました。

ック回路が大きな役割を担うことが示唆されました。また、レム睡眠時には、脳波は特徴的な周波数に変化しますが、光ファイバーで計測された脳内環境の変化は、脳波に現れる神経細胞の電気的活動の変化に20秒ほど先行することが示されました（図２）。また、アストロサイトに遺伝子発現させたチャネルロドプシン2（ChR2）を光刺激して、視床下部アストロサイトを酸性化したところ、レム睡眠様の脳波波形に変化することも示されました（図３）。したがって、神経活動の結果としてアストロサイト活動や血流の変化が生じるだけでなく、アストロサイトや血流などの末梢機能が中枢神経機能の動作に影響を与えていることが示唆されました。

また、海馬を電気的に刺激するとてんかん様の発作が生じますが、このような刺激を繰り返すと、数日に渡って、てんかん様発作症状は悪化することが知られています（Ikoma et al., *Brain* 2023b）。そこで、健常時のレム睡眠とてんかん発作の生じやすい病態脳でのレム睡眠を比較して調べてみることにしました。すると、てんかん病態時のレム睡眠では、アストロサイトのカルシウムや局所血流量の変動はほとんどなくなる一方、アストロサイトはより強く酸性化するようになることが明らかになりました。

これまで、脳の電気的特性を脳波として調べることで、脳の病気を診断し、心の状態を推測する研究が広く行われてきました。今回は、マウスの脳深部に光ファイバーを刺し入れる方法で、脳内アストロサイトの酸性化や局所血流量変化が計測されました。一方、ヒトに対して機能的MRI技術を活用すれば、アストロサイト細胞内に限局した解析は無理ですが、非侵襲的に脳内pH変動や局所血流量変動を記録することはできます。したがって、ヒトにおいてもレム睡眠にともなう脳の酸性度や血流変動を計測することで、てんかん病態の発展度のバイオマーカーとして使える可能性があり、てんかんの診断に応用できる可能性があります。本研究は、実験動物のマウスを用いた基礎生物学的な研究ですが、アストロサイトのpHを安定化するなどの方法が開発されれば、今後の臨床医学との連携次第で、より重篤なてんかん症状への発展を予防する新たな治療戦略に結び付くことが期待されます。

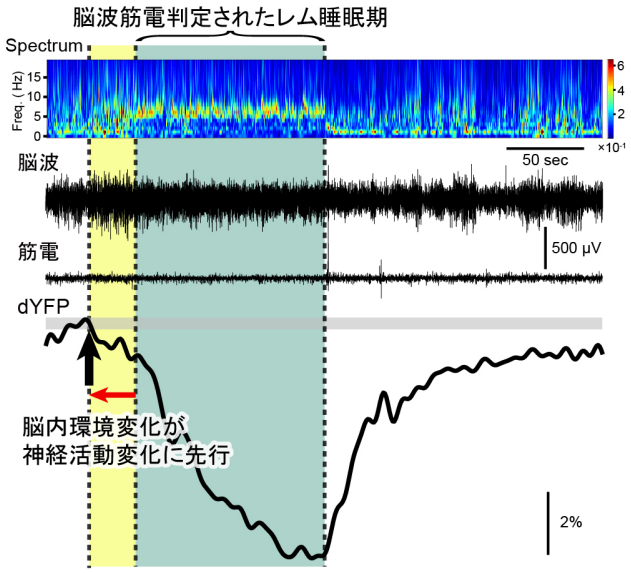


図 2. 神経活動変化に先行する脳内環境変動。
神経活動の変化が起きるレム睡眠期は、脳波と筋電図から判定することができます。今回、改良型ファイバーフォトメトリー法で評価された脳内環境変動は、レム睡眠にともなう神経活動変化から 20 秒ほど先行することが示されました。

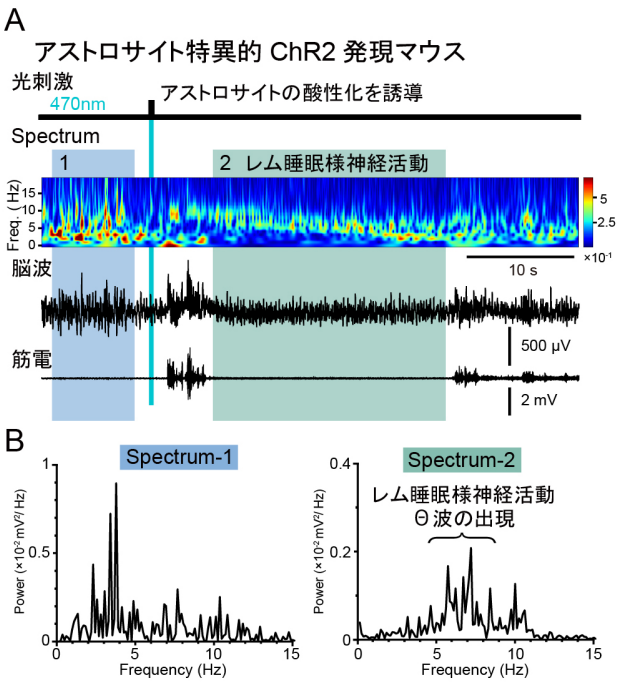


図 3. アストロサイト酸性化によって誘導されるレム睡眠様神経活動。
アストロサイト特異的に光感受性陽イオンチャネル（ChR2）を遺伝子発現させたマウスを用いて、視床下部のアストロサイトを光刺激してみました。ChR2 は水素イオンを通すチャネルなので、細胞内は酸性化することが予想されます。ChR2 光刺激後、一瞬の筋電反応があり、その後、レム睡眠特有のシータ波の神経活動が誘導されました。

【掲載ジャーナル】

Ikoma Y, Takahashi Y, Sasaki D, Matsui K (2023a) Properties of REM sleep alterations with epilepsy. Brain, **146**: 2431-2442.
https://doi.org/10.1093/brain/awac499

Ikoma Y, Sasaki D, Matsui K (2023b) Local brain environment changes associated with epileptogenesis. Brain, **146**: 576-586.
https://doi.org/10.1093/brain/awac355

【研究者の声】

こころは、身体の反応としてあらわれます。その身体反応からこころを探るために、鹿児島大学では、ストレスを受けた時にあらわれる、心拍数が増えたり、呼吸数が増えたり、体温が上がったりというようなストレス誘発性の生理反応と脳内のセロトニン神経について研究を行ってきました。脳の働きは身体の反応としてあらわれるとともに、末梢や代謝の変化は、脳の働きにも影響をあたえます。今後の研究では、この末梢や代謝の変化の側面からこころを探ります。脳内には、末梢と中枢の経路のひとつである血管と神経細胞とをつなぐグリア細胞があり、脳内環境を支配していると考えられます。このグリア細胞とこころのつながりを解明できるように楽しく研究を行っていきます。

【経歴】

鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科 統合分子生理学分野（桑木共之研究室）にて修士課程修業中、2013年 オーストラリア フリンダース大学（現、大塚曜一郎研究室）に研究留学。2018年 鹿児島大学 博士課程修了。博士（医学）。同年 東北大学 大学院生命科学研究科 超回路脳機能分野（松井広研究室）学術研究員を経て、2021年 助教（研究特任）。

神経科学トピックス

マーモセット前頭前野のコネクトーム :「収束」と「拡散」の2つの顔

理化学研究所 脳神経科学研究センター 触知覚生理学研究チーム
（研究当時： 高次脳機能分子解析チーム）
研究員 渡我部 昭哉

大脳皮質前頭前野は、霊長類、特にヒトで著しく発達し、計画的、社会的な行動、感情の調節などに関与しており、精神・神経疾患と深い関係がある非常に重要な脳構造です。前頭前野はマウスにおいても盛んに研究されていますが、霊長類の背側前頭前野 (dlPFC) に相当する部分はマウスにはありません。一方、マーモセットの脳はヒトに比べると小型ですが、明確な霊長類特有の前頭前野構造を持つことが知られています。そこで私たちは、霊長類前頭前野の構造を解明するモデル動物としてマーモセットを選び、その投射パターンの全体像を明らかにすることを試みました。

このプロジェクトの開始に当たって意識していたのは、1970年～1990年代に行われたマカクザルのトレーサー研究です。この頃、軸索輸送を利用した神経トレーサーが開発され、さまざまな発見がありました。カラム状投射もその１つです。マカクザルの前頭前野に順行性トレーサーを注入すると、注入サイズに関わらず投射先の軸索は200-500μm径のカラム（柱）状の束に分離します。これは皮質間神経結合がカラム構造を機能単位としていることを示唆しています。今回の私たちの論文では、このカラム状投射を可視化し、系統だった定量的解析を行いました。それを象徴したのがニューロン誌の表紙です（図１A）。

この表紙には２つの重要なエレメントが含まれています。１つは林立するカラム（柱）で、もう１つは蔦です。もちろん蔦は軸索のメタファーで、軸索が集合してカラムを作る様子を表現すると同時に、蔦（＝軸索）が広く分布している様子を表現しています。この表紙の元になったイメージデータが図1のBとCですが、このようなスムーズな３D再構築画像を取得するために使ったのが、TissueCyte (TissueVision Inc.)という顕微鏡です。TissueCyteは、切削とステージ移動を自動で行なう２光子顕微鏡で、アガロースに包埋した脳を表面から順番に撮像することで、脳全体の３次元画像の取得を可能にします。私たちはこの顕微鏡を使って、マーモセット全脳を約650枚の高解像度(～1.3μm/pixel)連続切片写真として記録しました。この膨大な画像データはそれ自体重要ですが、真の価値は画像プロセシングパイプラインを経て、解析可能な定量データに変換されて初めて発揮されます。ここで重要なポイントは２つあります。まず第一は標準脳へのレジストレーション。これはサイズや形が違うそれぞれのサンプルを共通のテンプレートに変形する操作で、これによって複数サンプルの比較が可能になります。第二は、トレーサーシグナルと背景画像の識別です。この作業はかつては人力で行うしかない大きな律速段階でしたが、機械学習の導入で大規模データを正確にアノテーションできるようになりました。標準脳上では解剖学的な構造がすでにアノテーションされているので、それを利用して注目領域のシグナルのみを抜き出すことができます。

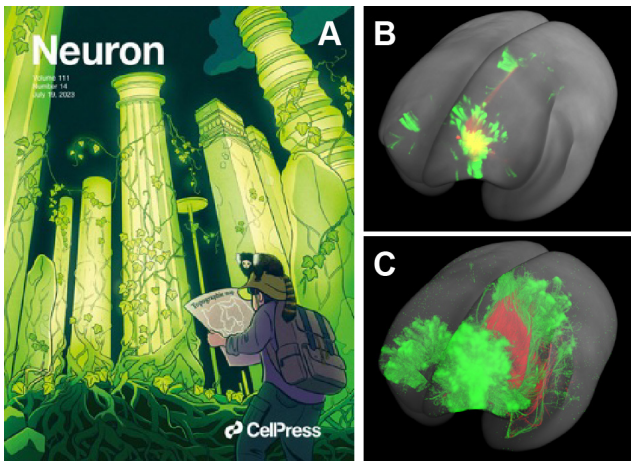


図 1.（A）論文掲載誌表紙。林立するカラム構造を「柱」によって表し、広範囲に広がる弱いシグナルを「蔦」で表現した。**（B）**8aD 野からの皮質間投射を 3D 表示したもの。大脳皮質内のシグナルを緑で、白質部分のシグナルを赤で表示。**(C)** 同じデータを Log 表示し閾値を下げると、広範囲に広がる拡散的なシグナルが可視化される。

さて図１のBとCの話に戻ります。これは、大脳皮質のシグナルを緑で、白質のシグナルを赤で示しています。パネルBは、元データをそのまま使っており、こうすると強いシグナルがカラム状に立ち並んでいる様子がわかります。この強い緑のシグナルには注入部位のニューロンからの軸索が集まり、分枝し、神経終末を作っています。これこそマカクザルで観察されたカラム構造のマーモセットバージョンであり、霊長類におけるカラム状投射を初めて全脳かつ完全３Dで記録したものになります。一方パネルCは、シグナル強度をLog変換しノイズ以上のシグナルをすべて表示したものになります。この表示方法だとカラムは見えなくなり、拡散的に広がる弱い投射の成分が強調されます。つまり、マーモセットの前頭前野からの投射は、カラム状に収束的に結合する成分と、それよりもずっと弱いけれども拡散的に広範囲に広がる成分の２つを含んでいるのです。収束的成分と拡散的成分を分けて考えることの重要性、これがこの論文で伝えたいメッセージの１つです。以下、その解析から得られた結果を簡単に紹介します。

まず図２で示したのは、収束的成分の解析例です。これら一連の解析は、大脳皮質を平面化したフラットマップで局所最大点（パッチと呼びます）を同定することから始まります。パネルAの解析では、各パッチにおけるトレーサーシグナルの立体形状を計測することで、パッチがカラム状であることを調べました。一方、パネルBのように層特異性をクラスタリングしてみると、カラム状に収束していると言っても実はさまざまな層特異性があることがわかりました（ちなみに１層特異的なタイプはニューロン表紙に隠れ

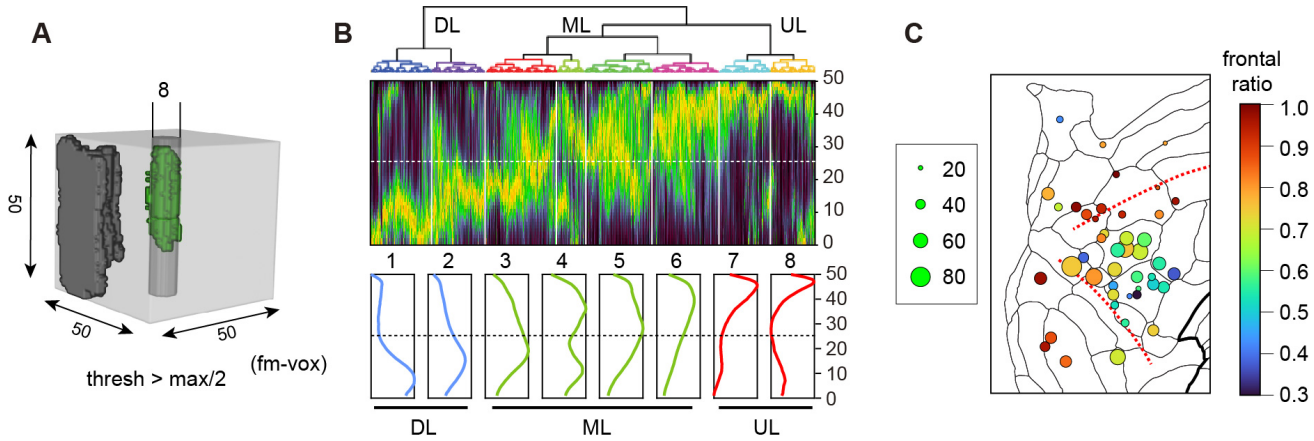


図 2.（A）フラットマップ上の局所最大点（パッチ）を中心に、トレーサーシグナルを２値化したもの。中心領域と連結しているボクセルを緑で示している。**（B）**中心の円柱領域内でのシグナル強度の層分布をクラスタリングによって分類。**(C)** 前頭皮質の 44 ヶ所の注入部位それぞれについて、生成するパッチの数を円の大きさで、前頭皮質内外の比率を色で表示した。

ています）。最後にパネルCでは、44ヶ所の注入部位それぞれから生じるパッチの数及び前頭皮質内比率を計測し、それらの値が背外側領域と、内側（波線より上側領域）、眼窩部（波線より下側領域）とで大きく違うことを示しました。図では示しませんが、これらの注入点から生じるカラム状パッチの位置は、注入部位の座標を反映します。以上のように、私たちのデータによって、カラム状投射は定性的な概念から定量可能な測定実体になり、その領域特異的な性質が明らかになってきました。

次に拡散的に広がる弱い成分の話をします。この成分は、Log変換するとよく見えてきます。この成分の大きな特徴は、それぞれのパターンの重なりが大きいことです。しかも注入部位が近いと似たパターンになります。そこで44サンプルの投射パターンの中から共通成分を見つけるために、非負値行列因子分解の手法で解析したところ、44サンプルのパターンが、図３で示したような４つの基本パターンの組み合わせで説明できることがわかりました。これらのパターンは大雑把には前後、背腹の２つの軸に沿っており、注入部位の位置関係を反映していました。つまり収束的な結合も拡散的な結合もおのおのトポグラフィックな位置関係を反映していることになります。

以上、マーモセット前頭前野の大脳皮質間投射パターンを、収束的成分と拡散的成分に分けて概観しました。これらの観察は、基本的には古典的なトレーサー研究と一致していますが、包括的かつ定量的なデータの積み重ねによって、よりはっきりとした全体像が見えてきました。私が特に重要だと思うのは、カラム単位の結合と、カラムと無関係な結合の両者が皮質間結合に寄与するという認識です。2000年代以降、神経結合の全体像を「コネクトーム」と呼びネットワークとして理解する機運が高まりました。その理論的基盤の１つがグラフ理論です。グラフ理論は、

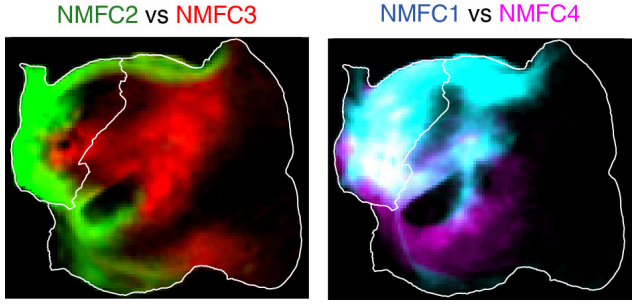


図 3. 非負値行列因子分解で得た４つの成分を色を変えて表示。これらは、互いに相補的な成分同士の組み合わせで表現できる。NMFC2 は、Buckner らの transmodal network によく似ている（Buckner and Margulies 2019）。

構成要素を頂点（ノード）と辺（エッジ）に見立てて、複雑なネットワーク関係を単純なモデルで解析できる優れた方法ですが、今回の論文のような複合的な結合関係は想定されていません。霊長類脳をより深く理解するためには、収束と拡散の機能的意義を明らかにし、さらにはそのネットワークを理解する新しい理論的枠組みが必要なのではないかと考えています。

【掲載論文】

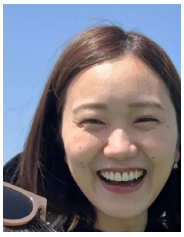
Local and long-distance organization of prefrontal cortex circuits in the marmoset brain
Watakabe A, Skibbe H, Nakae K, Abe H, Ichinohe N, Rachmadi MF, Wang J, Takaji M, Mizukami H, Woodward A, Gong R, Hata J, Van Essen DC, Okano H, Ishii S, Yamamori T.
Neuron. 2023 Jul 19;111(14):2258-2273.

【研究者の声】

私は元々本質を表すきれいな絵を描きたいタイプの研究者なのですが、今回定量データの強みをつくづく感じました。”Wet的”には、高発現AAVベクターの開発や、マーモセットへのトレーサー注入、TissueCyteへのサンプル実装など、重要なポイントはいくつかありましたが、なんと言っても”Dry”の画像解析パイプラインこそが要であり、これをほぼ独力で開発してくれたSkibbe博士には本当に感謝しています。またマーモセットの飼育管理、MRI撮像、データポータルでのデータ公開、データの解釈をめぐっての議論など、多くの人の協力なしにはこのプロジェクトは成立しませんでした。共同研究者や、ラボメンバーに深く感謝します。なお、本研究は革新脳プロジェクトの一環として山森チームにて行われました。山森チームでは引き続き他の大脳皮質領野のデータを取得しており、順次公開予定です。ぜひデータポータルをご訪問ください(https://dataportal.brainminds.jp/marmoset-tracer-injection)。

神経科学トピックス

睡眠の深さと量を制御するリン酸化経路



スタンフォード大学 Luis de Lecea 研究室
（研究当時:筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IIIS）柳沢・船戸研究室）
研究員 岩﨑 加奈子

夜更かしをした翌日に普段より深い眠りにつくのは、睡眠不足を取り戻そうとする睡眠恒常性によるものです。しかし、そのメカニズムはよく分かっていません。本研究では、睡眠の深さと量を制御する分子パスウェイを同定し、それぞれが脳の異なる領域で制御されることを示しました。

睡眠は生命の維持に必須の生理現象です。そのため、睡眠が不足すると、深い睡眠をとることで睡眠負債を取り戻そうとします。このように睡眠の量は恒常的に制御されており、近年では、いくつかの神経細胞群が睡眠の恒常性に関与することも報告されています。しかし、特定の細胞群を通じて、どのような細胞内イベントが睡眠の量や深さを調節しているのかは明らかになっていません。そこで、柳沢・船戸研究室では、睡眠の量と質を制御する新規の睡眠制御分子の探索が行われました。無作為に点変異を導入したマウスの脳波および筋電図に基づくスクリーニングにより、リン酸化酵素SIK3が睡眠の恒常性維持に重要な役割を果たしていることが明らかになりました。*Sik3*遺伝子上のスプライス変異*Sleepy*（*Slp*）は、SIK3のエクソン13によりコードされる領域の欠損を引き起こし、ノンレム睡眠量と、睡眠の深さの指標であるノンレム睡眠中の脳波デルタパワーの増加をもたらします。Sleepy変異SIK3（SIK3（SLP））で失われるエクソン13には、プロテインキナーゼA（PKA）のリン酸化標的部位のセリン残基（S551）が含まれています。これまでに、このS551が睡眠の増加に重要であることや、神経細胞におけるSIK3(SLP)の発現がノンレム睡眠量とノンレム睡眠中の脳波デルタパワーの増加に十分であることが明らかになっています。そこで本研究では、次の課題として、(1) SIK3(SLP)が脳のどこで睡眠を制御しているのか、また (2) SIK3シグナル伝達の上流と下流の分子経路の解明を目指しました。

(1) SIK3(SLP)が脳のどこで睡眠を制御しているのか

SIK3(SLP)が睡眠を変化させる脳領域と神経細胞種を探索するため、エクソン13を挟む位置にloxP配列を挿入した*Sik3*$^{slp\text{-}flox}$マウスと様々なCreマウスを交配させ、Cre発現細胞でのみSIK3(SLP)を発現させました（図1A）。すると、*Vglut2*^{Cre}、*Vglut1*^{Cre}、*Camk2a*^{Cre}、*Foxg1*^{Cre}マウスと*Sik3*$^{slp\text{-}flox}$マウスを交配させた場合に、ノンレム睡眠中の脳波デルタパワーが増加しました（図1B-D）。この結果から、大脳皮質を含む終脳の興奮性神経細胞におけるSIK3(SLP)の発現が、ノンレム睡眠中の脳波デルタパワーを増加させることが明らかになりました。一方で、*Foxd1*^{Cre}マウスと*Sik3*$^{slp\text{-}flox}$マウスを交配させるとノンレム睡眠時間が増加したことから、視床下部の神経細胞におけるSIK3(SLP)の発現がノンレム睡眠の増加に十分であることが示されました（図1E-G）。これらの結果は、SIK3のパスウェイが、睡眠の深さと量を異なる神経細胞集団において制御していることを示します。

(2) SIK3シグナル伝達の上流と下流の分子経路

SIK3はAMPキナーゼファミリーに属するリン酸化酵素です。AMPキナーゼファミリーのキナーゼ活性には、キナーゼドメイン内のスレオニン残基がリン酸化酵素LKB1によってリン酸化されることが必要であることが知られています。このことから、LKB1がSIK3のキナーゼドメイン内スレオニン残基（T221）をリン酸化して、睡眠を制御することが予想されました。そこで、神経細胞特異的にLKB1を欠失させたところ、睡眠量が減少し、ノンレム睡眠中の脳波デルタパワーが減少しました（図2A）。さらに、SIK3(SLP)のス

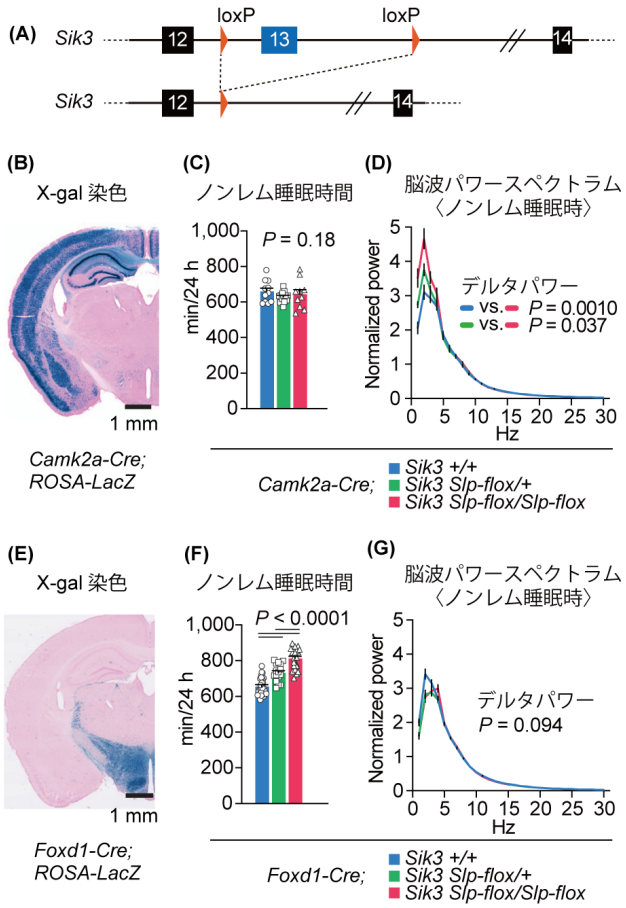


図1 SIK3が睡眠覚醒を制御する脳領域
(A) Cre依存的にSIK3(SLP)を発現する*Sik3*$^{slp\text{-}flox}$アリル。**(B)** *Camk2a*^{Cre}により組み換えが起こる細胞が青色に染まっている。**(C, D)** *Camk2a*^{Cre}; *Sik3*$^{slp\text{-}flox}$マウスではノンレム睡眠時間は変わらず、脳波デルタパワーが増加する。**(E)** *Foxd1*^{Cre}により組み換えが起こる細胞が青色に染まっている。**(F, G)** *Foxd1*^{Cre}; *Sik3*$^{slp\text{-}flox}$マウスではノンレム睡眠時間が増加し、脳波デルタパワーは変化しない。

レオニン残基（T221）をアラニンに置換してLKB1から受けるリン酸化を阻害すると、SIK3(SLP)によるノンレム睡眠量やノンレム睡眠時の脳波デルタパワーの増加が消失することが分かりました。これらの結果は、LKB1が睡眠を促進すること、また、SIK3(SLP)による睡眠増加にはLKB1によるリン酸化が必要であることを示します。

では、SIK3の基質は何でしょうか。*Sleepy*変異を同定したときと同様の順遺伝学的なアプローチにより樹立した*Sleepy2*変異家系の原因遺伝子を探索したところ、ヒストン脱アセチル化酵素*Hdac4*遺伝子上の変異が見出されました。*Sleepy2*変異は、HDAC4の発現量を著しく低下させ、ノンレム睡眠量とノンレム睡眠中の脳波デルタパワーを増加させました。SIKファミリーは、HDAC4のセリン残基（S245）をリン酸化して、HDAC4を細胞質に局在させることが知られています。そこで、HDAC4のセリン残基（S245）をアラニン置換することでSIK3によるリン酸化を阻害したマウスで睡眠覚醒行動を調べると、ノンレム睡眠量と、ノンレム睡眠中の脳波デルタパワーの両方が減少しました（図2B）。*Sleepy2*変異ではHDAC4の総量が減少するのに対して、HDAC4（S245A）ではSIKによるリン酸化を回避することでHDAC4が核内に多く局在すると考えられます。このことから、核内に存在するHDAC4の量が減ると睡眠が促進され、核内に存在するHDAC4の量が増えると覚醒が促進されると解釈できます。さらに、*Sleepy*変異マウス脳内のHDAC4ではS245のリン酸化が亢進しており、核に局在するHDAC4が減少していることが確認されました（図2C）。したがって、SIK3(SLP)ではHDAC4のリン酸化状態が高まり、核に局在するHDAC4が減少した結果、ノンレム睡眠量とノンレム睡眠中の脳波デルタパワーが増加したと考えられます。

今回の結果から、LKB1-SIK3-HDAC4経路がノンレム睡眠およびノンレム睡眠時の脳波デルタパワーを制御するというスキームが提唱されました（図2D）。具体的には、一連の実験により、LKB1がリン酸化を介してSIK3を活性化し、さらにSIK3がリン酸化を介してHDAC4を細胞質に保持することで、睡眠が促進されることが示唆されました。核内のHDAC4/5が減少することで、下流の遺伝子発現が促進されると考えられ、標的遺伝子は睡眠の深さや量の制御に関わることが期待されます。HDAC4と相同性の高いHDAC5についても、発現量の低下によりノンレム睡眠が増加することが示されており、HDAC4/5ともにSIK3の下流で機能している可能性が高いと考えられます。また、北京生命科学研究所のリウ博士らのグループからも、アデノ随伴ウイルスを用いたアプローチによって本研究と同様のスキームが報告されており、成体における後天的な遺伝子操作がこのパスウェイによる睡眠覚醒の変化に十分であることが示されています。今後は、この細胞内のイベントがどのような神経回路を介して睡眠量を制御しているのか、また、どのようにして大脳皮質の神経細胞の同期性を変化させ、ノンレム睡眠時の脳波デルタパワーの増加につながっているのかといった疑問を解決していくことが重要と考えられます。

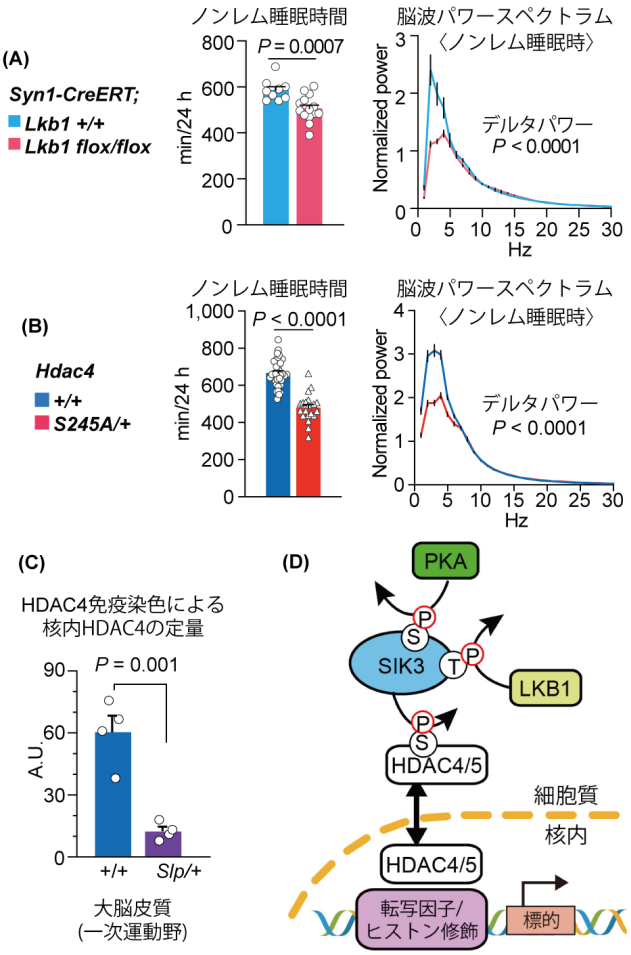


図2 LKB1-SIK3-HDAC4 パスウェイによる睡眠覚醒制御
(A)*Syn1*^{CreERT2} マウスを用いて後天的に神経細胞で *Lkb1* をノックアウトすると、ノンレム睡眠時間とノンレム睡眠中の脳波デルタパワーが減少した。**(B)** HDAC4 の SIK3 によるリン酸化標的部位をアラニンに置換すると、ノンレム睡眠時間とノンレム睡眠中の脳波デルタパワーが減少した。**(C)** *Sleepy* 変異マウスでは、核に局在する HDAC4 が減少した。**(D)** 本研究結果から得られたスキーム。

【掲載ジャーナル】
Staci J. Kim*, Noriko Hotta-Hirashima*, Fuyuki Asano*, Tomohiro Kitazono*, Kanako Iwasaki*, Shinya Nakata*, Haruna Komiya*, Nodoka Asama*, Taeko Matsuoka, Tomoyuki Fujiyama, Aya Ikkyu, Miyo Kakizaki, Satomi Kanno, Jinhwan Choi, Deependra Kumar, Takumi Tsukamoto, Asmaa Elhosainy, Seiya Mizuno, Shinichi Miyazaki, Yousuke Tsuneoka, Fumihiro Sugiyama, Satoru Takahashi, Yu Hayashi, Masafumi Muratani, Qinghua Liu, Chika Miyoshi, Masashi Yanagisawa, and Hiromasa Funato
Kinase signalling in excitatory neurons regulates sleep quantity and depth. Nature 612, 512–518 (2022).
https://doi.org/10.1038/s41586-022-05450-1

【研究者の声】
本論文はKimさんを中心とした筆頭著者8名による研究がまとめられた集大成です。HDAC4/5はKimさんと浅間さん、SIK3(SLP)は堀田さん、*Sik3*ノックアウトは浅野さん、LKB1は北園さん、SIK3(T221)変異は中田さんと小宮さん、トランスクリプトーム解析は岩﨑が主に担当しました。この他にも、様々な手技やマウスラインを取り入れた内容となっており、多くの共著者・共同研究者の方々のご協力があって、この論文が完成しました。この研究に関わってくださった共著者・共同研究者の皆さまに深く感謝いたします。また、丁寧にご指導くださいました船戸弘正教授、柳沢正史教授を始め、研究室の皆さんにもこの場を借りてお礼申し上げます。

【略歴】
2022年　筑波大学人間総合科学研究科システム医学専攻、柳沢・船戸研究室にて博士課程修了。2022年4月より、同研究室にて研究員。2023年10月より現職。

神経科学トピックス

AMPA 受容体が関与するシナプス可塑性変化がてんかん病態を制御する

横浜市立大学
医学部生理学
助手 永露 毅

横浜市立大学大学院
医学研究科生理学
教授 高橋 琢哉

てんかんは発作を引き起こす神経疾患で、二次性全般化する症例では突然死のリスクもあると言われていますが、これまでに分子メカニズムは分かっていませんでした。今回、私たちの開発したAMPA受容体を可視化するPET（AMPA-PET）でてんかん患者を撮像し、てんかん脳で起こっているシナプスの可塑的変化のメカニズムをAMPA受容体を切り口として明らかにしました。

てんかんは、反復性の発作を引き起こす脳内の過剰な電気的活動を特徴とする神経疾患であり、世界中で何百万人もの人々が罹患しています。中でも二次性全般化群では突然死のリスクが高いことが知られていますが、明確な作用機序は分かっていませんでした。

AMPA受容体は中枢神経系の興奮性神経伝達を担うグルタミン酸受容体です。てんかんモデル動物ではAMPA受容体量の増加することや、AMPA受容体拮抗薬（ペランパネル）が既に上市されるなどAMPA受容体の過剰な発現がてんかんに関わることが知られていました。

当教室ではAMPA受容体をヒトの生体内で可視化・定量化できる世界初の技術となるPET用薬剤（[^{11}C]K-2）の開発に成功しました(Miyazaki et al., *Nature medicine*, 2020)。[^{11}C]K-2　は細胞表面のAMPA受容体への高い親和性と特異性を有しています(Arisawa et al., *Neurosci Res*, 2021)。

脳波は神経細胞の過剰な電気的発火を直接検出するツールです。てんかん患者の脳波では、てんかん発作に関与する脳領域においてgamma帯域の振幅が上昇することが知られています。また、抑制性の神経活動を起こすインターニューロンの活性が高まると、theta帯域における振幅が上昇すると考えられています。

本研究では、てんかん患者30名と健常者31名に対し、AMPA受容体密度と頭皮上脳波から検出される

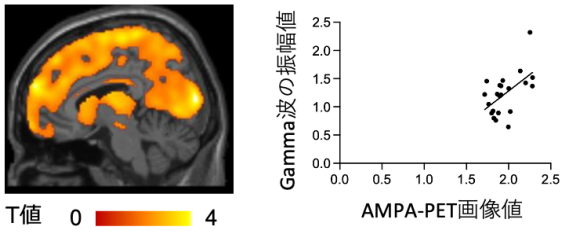


図1. 焦点性てんかんではAMPA受容体量が増えるにつれ、てんかん性活動が高まる領域が存在。
左：焦点性てんかん患者22例でAMPA受容体密度とF8（電極）でのgamma波の振幅に正の相関がある領域（オレンジ色）。
右：左で相関を認めた領域での散布図。

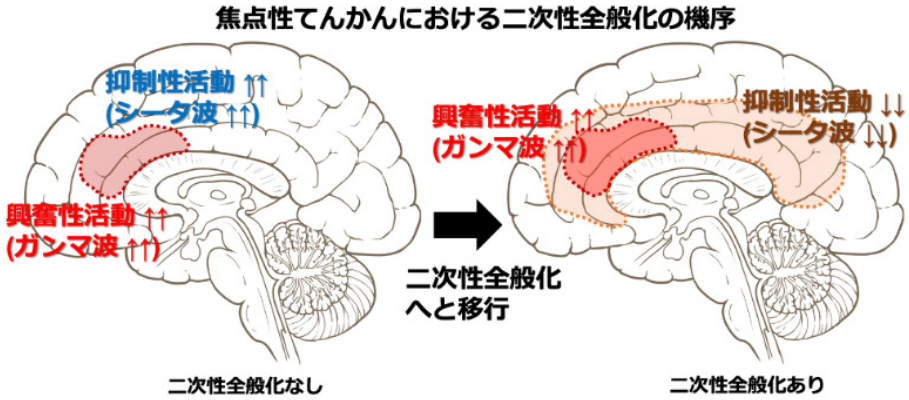


図 2. てんかん二次性全般化のメカニズムの仮説
二次性全般化なし群ではAMPA 受容体の増加に伴いてんかん性活動が活性化している領域と同じ領域で抑制性の神経活動が働いているが、二次性全般化あり群ではAMPA 受容体の増加によりてんかん性活動が増える領域と、抑制性の活動が破綻している領域が相補的に大脳皮質に広がることで全脳的に興奮が伝播していると考えられる。

gamma/theta波の振幅の相関を調べることで、てんかん二次性全般化発症の分子メカニズムを明らかにできると考えました。また、全般性てんかんでも同様の相関解析を行い、かつてんかん患者と健常者におけるAMPA受容体密度に差があるかどうかも検証しました。

結果として、焦点性てんかん22例では、細胞表面のAMPA受容体密度とgamma波の振幅との間に正の相関を認めました(図1)。このうち、二次性全般化を伴わない5例ではgamma波とAMPA受容体密度に正の相関を認める脳領域と、theta波とAMPA受容体密度に正の相関を認める脳領域が概ね一致していました（図2左）。一方で、二次性全般化を伴う17例ではgamma波とAMPA受容体密度に正の相関を認める脳領域と、theta波とAMPA受容体密度に負の相関を認める脳領域が相補的に広がっていることが明らかになりました（図2右）。

これらのことから、二次性全般化を伴わない焦点性てんかんでは、抑制性の神経活動（theta波）も機能することで興奮がある程度抑えられていますが、二次性全般化を伴う焦点性てんかんにおいては、抑制性の機能（theta波）が破綻したことで興奮が広範に波及し、二次性全般化を起こしていると考えられます（図2）。

一方、全般性てんかん8例では、焦点性てんかん患者と対照的に細胞表面のAMPA受容体密度とgamma波の振幅との間に負の相関を認めました。

さらに、てんかん患者は健常対照者よりも低いAMPA受容体密度を示し、これは焦点性てんかん患者ではてんかん性活動に伴ってAMPA受容体密度が上昇している領域の周辺の領域で認められました。全般性てんかんの患者は、健常者よりAMPA受容体密度が低下している領域はgamma活性異常の振幅の増加に伴ってAMPA受容体密度が低下している領域と概ね一致していました。これらの知見から、てんかん回路を特異的に作る異常発火によりAMPA受容体の移行を促進するヘブ型シナプス可塑性と、過興奮を抑制するためのシナプス機能の代償的な低下を引き起こす恒常的シナプススケーリングが、てんかんの脳機能を制御している可能性が示唆されました（図3）。

【掲載ジャーナル】

Dynamics of AMPA receptors regulate epileptogenesis in patients with epilepsy ／ Tsuyoshi Eiro, Tomoyuki Miyazaki, Mai Hatano, Waki Nakajima, Tetsu Arisawa, Yuuki Takada, Kimito Kimura, Akane Sano, Kotaro Nakano, Takahiro Mihara, Yutaro Takayama, Naoki Ikegaya, Masaki Iwasaki, Akitoyo Hishimoto, Yoshihiro Noda, Takahiro Miyazaki, Hiroyuki Uchida, Hideaki Tani, Nobuhiro Nagai, Teruki Koizumi, Shinichiro Nakajima, Masaru Mimura, Nozomu Matsuda, Kazuaki Kanai, Kazuhiro Takahashi, Hiroshi Ito, Yoji Hirano, Yuichi Kimura, Riki Matsumoto, Akio Ikeda, and Takuya Takahashi

– Cell Reports Medicine（2023, 4 101020）

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666379123001301

【研究者の声】

当教室にて開発された、生きたヒトの脳内でAMPA受容体を可視化したPETとてんかんにおける伝統的なデバイスである脳波を用いて、てんかんのbiologyの一端を明らかにすることができました。今回、高橋琢哉教授をはじめとする多くの先生方のご指導・ご助力のおかげで結果を出すことができました。この場を借りて深謝申し上げます。

【略歴】

永露毅

2014年3月横浜市立大学医学部医学科卒業。初期研修、精神科後期研修を経て2019年同大学生理学博士課程へ進学。2023年より現職。

高橋琢哉

1995年慶應義塾大学医学部卒業、1995年から2000年までYale大学大学院博士課程（Department of Biology）、2000年から2006年までCold Spring Harber 研究所ポストドクトラルフェロー、2006年より横浜市立大学大学院医学研究科生理学教授。

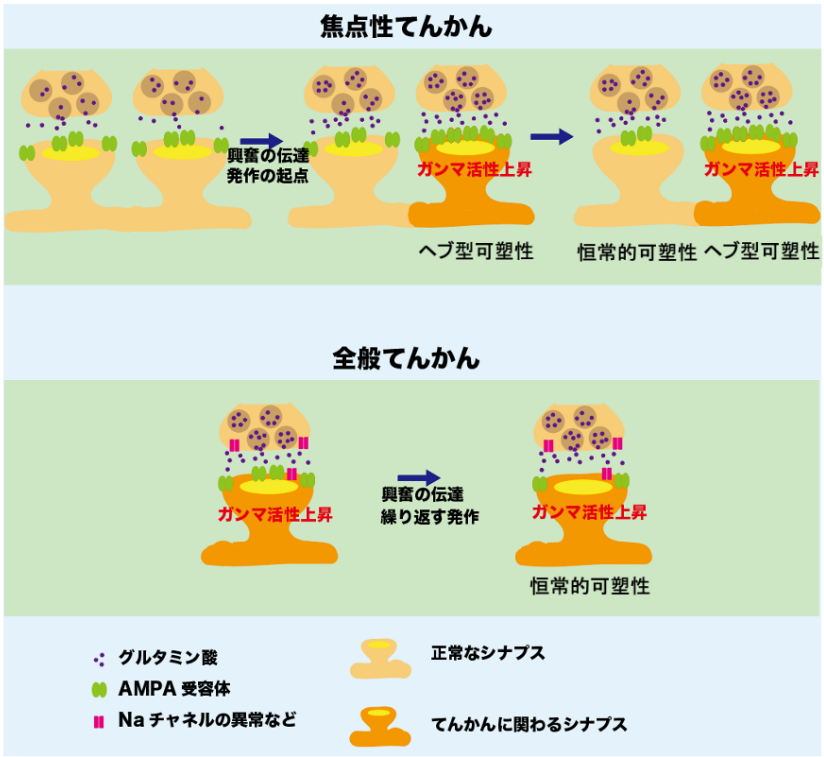


図 3. 焦点性てんかんではヘブ型可塑性によるてんかん性活動に伴う AMPA 受容体の増加と同時に恒常性可塑性による AMPA 受容体の減少が起きることで恒常性を維持しようとしている。
全般性てんかんでは Nach 等の他の ch 異常によるてんかん性活動に対して AMPA 受容体は代償的に低下する恒常性可塑性が働いている。

脳科学辞典

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）

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、最近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。

- ミュラーグリア ---------- 須賀 晶子、高橋 政代
- 網膜 ---------- 松本 彰弘、米原 圭祐
- 両眼立体視 ---------- 藤田 一郎
- 脳スライス標本 ---------- 小林 静香、真鍋 俊也
- こだま定位 ---------- 長谷 一磨、飛龍 志津子
- 認知的構え ---------- 赤石 れい
- ホスホリパーゼA2 ---------- 村上 誠
- 外側膝状核 ---------- 津本 忠治
- ワーキングメモリー ---------- 平林 敏行
- Activity-regulated cytoskeleton-associated protein --- 比嘉 なつみ、奥野 浩行
- アカシジア ---------- 稲田 俊也
- Developing brain homeoboxファミリー ---------- 江角 重行

事務局のつぶやき

江口：来年は本学会設立50周年。事務局は現在の本郷に事務所を構えて19年になります。あちこち老朽化も進み、そろそろ引っ越しのタイミング。しかし昨今の賃料上昇などもあり二の足を踏んでいます。いい事務所が見つかりますように。

吉田：学会が利用しているメール・Webサーバの移転を、水面下で進めています。皆様の目には見えない部分ですが、大幅なコスト削減・効率アップが実現できる予定なので、色々調べて勉強しながらがんばっています。

三瓶：仙台大会が盛況に終わり、学会事務局も次の福岡大会へ向け本格始動に。実は大会会場は３年前に予約を取付するため、2027年会場の決定もこの秋行われます。乞うご期待！

地主：もう1名のスタッフとともに編集アシスタントとしてNSR発行に関わっています。NSRをより盛り上げていくためには皆様からのご投稿が不可欠です！ぜひお待ちしております！

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下さい。
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300pixcel/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）

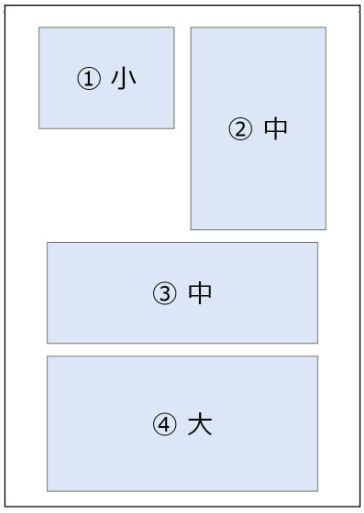
   但し画像は以下の基準で文字数に換算します。ご入稿時に、ご希望の掲載サイズをご指定下さい。

   画像（小）：①横8㎝・縦6㎝以内。300字相当。
   画像（中）：②横8㎝・縦12㎝以内か③横16cm・縦6㎝以内。600字相当。
   画像（大）：④横16㎝・縦8㎝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（11月末頃入稿締切）
   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・後援団体である事が必要です。
7. 本誌に掲載する著作物の著作権は、日本神経科学学会に帰属します。ただし、著者および共著者が学術教育目的で使用する場合は、謝辞あるいは参考文献に出典を明記すれば、本会への申し出は必要ありません。

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 X(旧 Twitter) の公式アカウントのフォローをお願いします。
神経科学トピックス・神経科学速報や、各種のイベント情報、求人公募情報など、様々な最新情報を発信しています。
ぜひチェックしてみてください。

facebook.com/JapanNeuroscienceSociety

twitter.com/jnsorg（@jnsorg)

募 集

●●●● 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（2024 年版）

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」の目次配信メール（HTMLメール）
2. 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）
3. 送信対象：日本神経科学学会 会員
4. 送信回数：年**4** 回
5. 契約期間：1年間　（4回）
6. 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。
7. 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）
8. 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。
9. 入稿方法：メール添付
10. 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。

- 2024年1号　2月10日発行予定
  （バナーデータ入稿締切：2024年1月末）
- 2024年2号　4月10日発行予定
  （バナーデータ入稿締切：2024年3月末）
- 2024年3号　7月10日発行予定
  （バナーデータ入稿締切：2024年6月末）
- 2024年4号　11月10日発行予定
  （バナーデータ入稿締切：2024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も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

敬称略 (五十音順)

- アレクシオンファーマ合同会社
  Alexion pharma GK
  https://alexionpharma.jp/
- 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/
- 小原医科産業株式会社
  O'HARA & CO., LTD.
  https://ohara-time.co.jp/
- 科研製薬株式会社
  KAKEN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.
  http://www.kaken.co.jp/
- 住友ファーマ株式会社
  Sumitomo Pharma Co., Ltd.
  https://www.sumitomo-pharma.co.jp/
- ゼロシーセブン株式会社
  ZeroCSeven,Inc.
  https://www.0c7.co.jp/products/
- 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
- ミルテニーバイオテク株式会社
  Miltenyi Biotec K.K.
  https://www.miltenyibiotec.com/

PDF ファイル閲覧の推奨環境について

神経科学ニュースは「Adobe Acrobat Reader」または「Adobe Reader」（無料）によりご覧いただくことを前提としております。

ブラウザ上でご覧になる場合、ブラウザの種類やバージョン等により挙動が異なる場合がありますので、ご了承ください。

編集後記

2023 年第 4 号をお読みいただき、ありがとうございました。2 年ぶりに再び神経科学ニュース編集委員を担当させていただくこととなり、さてどなたに神経科学トピックスを依頼しようかと見まわしてみると、ここ最近も大変多くの素晴らしい神経科学関連の研究が日本の研究室から報告されていることが次々と見つかって、とてもうれしい気持ちになりました。ご多忙にもかかわらずご執筆をお引き受けくださった先生方に、この場を借りて厚く御礼申し上げます。また、この 8 月には猛烈な夏の暑さの中、仙台において第 46 回日本神経科学大会が完全対面で行われました。どの会場も非常に盛況で、特にポスター会場では歩き回るのも大変なほど多くの人が、それぞれのポスターの前で熱い議論を交わしている姿が見られて、サイエンスへの情熱が感じられました。久しぶりに（もしくは初めて）学会参加した学生さんたちにとっては、直にこの情熱的な雰囲気や楽しさを感じることで、研究へのモチベーションが高まったのではないかと思います。本号の神経科学ニュースにおいても、研究の面白さが伝わる多くの記事を掲載させていただくことができたと思っておりますので、これを読んでよい刺激を受けて明日への活力にしていただければ幸甚です。

神経科学ニュース編集委員
高橋 阿貴

発行：一般社団法人 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
村松 里衣子 (国立精神・神経医療研究センター)

委員
荒田 晶子 (兵庫医大)、北西 卓磨 (東京大学)、
高堂 裕平 (量子科学技術研究開発機構)、
高橋 阿貴 (筑波大)、増田 隆博 (九州大)
オブザーバー : 古屋敷 智之 (神戸大)