

Neuroscience News

神経科学ニュース



FY 2023 No.5 February

本会は2023年4月に一般社団法人となり、事業年度が4月始まりになりました。
これに伴い、神経科学ニュースの発行番号も4月号をNo.1に変更いたします。
2024年2月号は、2023年度No.5とさせていただきます。

Contents 目次

- 2 Neuro2024 (The 47th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society)
- 4 Renewal of Student Member / Overseas Student Member for FY2024
- 5 Please make sure to update your membership information.
- 5 Please select your academic domain!
- 6 Toshihiko Tokizane Memorial Award for Excellent Graduate Study in Neuroscience
- 7 We Welcome Submissions to Neuroscience News
- 8 第47回日本神経科学大会のご案内
- 10 2024年度 学生会員／海外学生会員資格更新と卒業見込み時期登録のご案内
- 11 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！
- 11 学術ドメインの選択をお願いします！
- 12 時実利彦記念神経科学優秀博士研究賞 2024年度募集要項
- 13 Neuroscience Researchハイライト：オキシトシンを介した交尾行動の抗うつ様作用（松下 博昭）
- 15 研究室紹介：Care Fish, Cure Human（松井 秀彰）
- 17 研究室紹介：琵琶湖（のほとり）より研究愛をこめて（石垣 診祐）
- 19 神経科学トピックス：僧帽細胞が樹状突起刈り込みによって単一の主樹状突起を確立するためのシナプス競合の仕組み（藤本 聡志）
- 22 神経科学トピックス：TDP-43タンパク質の単量体化が筋萎縮性側索硬化症における早期病態解明の鍵となる（大岩 康太郎）
- 24 神経科学トピックス：神経炎症時の活性化グリア細胞の制御機構の解明
ーグリア細胞は神経変性疾患に対する創薬標的になるか？ー（小林 亜希子）
- 26 神経科学トピックス：Exploring the Neural Mechanisms of Facial Movements during Reward Processing
(Wan-Ru Li)
- 28 神経科学トピックス：神経細胞コンパートメントの選択的除去メカニズムの解明（古澤 孝太郎）
- 30 神経科学トピックス：アルツハイマー病患者における脳エネルギー代謝異常とアストロサイトとの関連（平田 浩聖）
- 32 神経科学トピックス：うつ症状を生じる脳内メカニズムとその制御法（竹内 雄一）
- 34 脳科学辞典：新項目紹介（林 康紀）
- 34 事務局のつづやき
- 35 神経科学ニュースへの原稿を募集しています
- 36 広告募集：目次配信メールへのバナー広告掲載について
- 37 編集後記（高堂 裕平）

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



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

Dates: July 24-27, 2024

Venue: Fukuoka Convention Center

(Fukuoka International Congress Center, MARINE MESSE FUKUOKA Hall B)
2-1 Sekijo-machi, Hakata-ku, Fukuoka City



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)

Shuichi Koizumi

University of Yamanashi



President

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

Hidenori Yamasue

Hamamatsu University School of Medicine

Program Overview

Plenary Lectures



Gina Turrigiano

Brandeis University

Date: July24,10:50-11:50

Venue:Room1



Simon Baron-Cohen

University of Cambridge

Date: July25,14:50-15:50

Venue:Room1



Bong-Kiun Kaang

Seoul National University

Date: July25,10:50-11:50

Venue:Room1



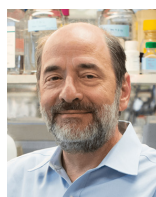
Baljit Khakh

UCLA

Date: July26,10:50-11:50

Venue:Room1

■ Brain Prize Lecture



Michael Greenberg
Harvard Medical School

Date: July 26, 14:50-15:50
Venue: Room 1

THE
BRAIN
PRIZE

***This program is supported by the Lundbeck Foundation.**

■ Special Lectures



Hitoshi Hashimoto
Osaka University
Date: July 25, 8:45-9:45



Makoto Higuchi
National Institutes for Quantum
Science and Technology
Date: July 25, 9:45-10:45



Yukiko Gotoh
Faculty of Pharmaceutical Sciences,
The University of Tokyo
Date: July 26, 8:45-9:45



Masaru Mimura
Keio University
Date: July 26, 8:45-9:45

Public Lecture for Citizens: "Masters of Neuroscience 2024" *To be held in Japanese

Date and Time: Saturday, July 27, 2024, 14:00-16:00

Venue: Fukuoka Convention Center Main Hall

Speakers:

- Kunimichi Suzuki (Oxford University)
- Aya Takeoka (RIKEN)
- Taisuke Tomita (The University of Tokyo),
- Chie Hieida (Nara Institute of Science and Technology)

Facilitator:

- Keita Saeki

Music:

- Dr. DJ ATSUKO

Pre-Registration

To avoid long lines for onsite registration, pre-registration options are available at a discount. Please refer to the "Main Schedule" for the dates of pre-registration ("Early Bird" and "Late").

		Pre-Registration <Early Bird>	Pre-Registration <Late>
JNS Members	Regular Members	16,000 JPY	18,000 JPY
	Graduate Students	1,000 JPY	2,000 JPY
	Under-Graduate Students	Free*	Free*
Non- Members	General	22,000 JPY	24,000 JPY
	Graduate Students	3,000 JPY	4,000 JPY
	Under-Graduate Students*	Free	Free

*For the first authors, the registration fee will be 1,000 yen (Early Bird) or 2,000 yen (Late).

For the registration, please visit the official website of NEURO 2024.

<https://neuro2024.jnss.org/en/registration.html>

Main Schedule

Call for Papers	Dec. 1, 2023 - Feb. 8 Feb. 15 , 2024 17:00 Japan time Deadline Extended
Pre-Registration <Early Bird>	Dec. 1, 2023 - Apr. 18, 2024 11:59Am, Japan time
Pre-Registration <Late>	Apr. 18, 2024 Noon - Jun. 28, 2024 Noon Japan time
NEURO2024	Jul. 24-27, 2024

NEURO2024 Secretariat

NEURO2024 Secretariat
Hitotsubashi Bekkan 4F, 2-4-4, Hitotsubashi,
Chiyoda-ku, Tokyo 101-0003 Japan
(A&E Planning Co., Ltd.)
Tel: +81-3-3230-2744
E-mail: neuro2024@aeplan.co.jp

Info.

Renewal of Student Member / Overseas Student Member for FY 2024**Please Submit Your Student ID and Register Expected Graduation Date**

To Student Members/Overseas Student Members,

To confirm your eligibility for student or overseas student membership for the academic year 2024, kindly submit an official proof of enrollment (such as a certificate of enrollment or student ID) that validates your current student status. Please note that if you do not complete the renewal procedure, your membership status will be automatically changed to Junior Member/Overseas Junior Member for the fiscal year 2024.

Starting in 2024, by registering your student ID and expected graduation date, you will no longer need to undergo the annual renewal process. (Your student membership will remain active throughout your academic tenure) You will be automatically converted to a Junior Member/Overseas Junior Member from the following year of your expected graduation.

Even if you lose your Student Member/Overseas Student Member status due to graduation or completion of your studies in the middle of the fiscal year, you will be eligible for Student Member/Overseas Young Member status during the fiscal year 2024 if you are a student as of April 1, 2024. However, when attending the Annual Meeting, please pay the registration fee according to your membership status at the time of the meeting, regardless of your membership type.

Period:

January 25, 2024-March 25, 2024

Method:

Please upload a certificate of enrollment or student ID from the website for members. Also, please register your expected graduation date.

<https://membership.jnss.org/C00/login>

Note:

Please upload a proof of enrollment or student ID with a valid expiration date. In the case of a student ID, if the expiry date is indicated on the reverse side, kindly provide a copy of both the front and back of the card.

If you cannot upload the data from the website, you may send us the re-registration form by e-mail (student-junior@jnss.org). The subject should be: "Re-registration as a Student Member (your membership number: your name)". The following items 1 to 5 should be described in the body and item 6 should be attached to the e-mail as a scanned data file (PDF, JPEG, GIF, or PNG format, 2MB or below).

1. Name
2. Membership number
3. University and department affiliation

4. E-mail address

5. **Expected graduation date**

6. **Certificate of enrollment or a copy of your student ID** (the term of validity should be visible)

Send to: student-junior@jnss.org

* Junior Member/Overseas Junior Member

Junior Member and Overseas Junior Member are membership categories designed to support young researchers who have completed graduate school, and the annual membership fee is 6,000 yen (3,000 yen for Overseas Junior Member). If Student Members/Overseas Student Members do not follow the above renewal procedures, they will automatically be changed to Junior Members/Overseas Junior Members for the next five years.

Confirmation, change, and withdrawal of your membership

<https://membership.jnss.org/C00/login>

For inquiries:

The Japan Neuroscience Society

E-Mail: membership@jnss.org

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.

Payment of membership fees and withdrawal/leave-of-absence requests can be made through the website for members.

<https://membership.jnss.org/C00/login>

Membership will be automatically renewed in April of each year unless you request to cancel your membership (except Student Member) .

Info.

Please select your academic domain!

In the Profile of My Page, the item "Academic Domain" has been added to replace the previous "Panel". Please select an academic domain from among the 3 options (A. Basic Neuroscience / B. Systems & Information Neuroscience / C. Clinical & Pathological Neuroscience) based on the perspective from which you would like to be involved in the society.

The Academic Domain is an important item, as it determines the number of councilors based on its composition, so it is required to be entered. We appreciate your cooperation.

Info.

Toshihiko Tokizane Memorial Award for Excellent Graduate Study in Neuroscience Guidelines for applications in 2024

1. Purpose

This Award make a grant for excellent graduate studies in the field of neuroscience or brain science and thereby encourages young researchers and promotes further development of research in the field.

2. Research theme

A study proposed for the award should be an applicant's graduate study in the field of neuroscience or brain science.

3. Research grants

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

4. How to apply

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

A PhD supervisor who supervised (or is currently supervising) the applicant's doctoral study shall submit a recommendation letter in accordance with the prescribed format directly to the Toshihiko Tokizane Memorial Brain Research Promotion Fund Secretariat. The application form and recommendation letter can also be submitted in PDF format by e-mail to koueki_post@tr.mufg.jp.

5. Application eligibility

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

- 1) Applicants should be researchers who are enrolled in a doctoral course or have received their doctoral degree less than 2 years prior to the application deadline.
- 2) A study proposed for the award should be the one related to neuro/brain science and pursued during the applicant's doctor program.

6. Application deadline

Both an application form and a recommendation letter must be sent to the Toshihiko Tokizane Memorial Brain Research Promotion Fund Secretariat by Friday, March 22, 2024 (due NLT).

7. Selection

The awardees will be first selected by the Selection Committee of the Toshihiko Tokizane Memorial Award

for Excellent Graduate Study and then by the Steering Committee of the Toshihiko Tokizane Memorial Brain Research Promotion Fund. As the first selection, about 15 candidates will be selected from applicants by application document screening. In the subsequent selection session, the applicants who have passed the first selection shall make presentations on the research theme described in the application form. (The method and date of the selection session will be notified separately, and those who do not participate in the session are not considered for selection.) After the presentation in the selection session, the steering committee will decide the results of the selection.

Academic domains and diversity including gender are also considered in the selection.

If the selection session is held at the NEURO2024, actual travel expenses to the venue of the congress, up to 10,000 yen, will be provided. (Please note that the grant money will be transferred in Japanese yen, and a bank account to receive the money must be an account of a financial institution located in Japan.)

8. Award ceremony and providing grant money

The awardees will be recognized and presented with the grant money in the NEURO2024. The research grant money will be sent to awardees by bank transfer at a later date.

*If applicant's affiliations receive grant money instead of applicants, the money are not allowed to be spent on overheads.

9. Mailing address for application and contact

<The Toshihiko Tokizane Memorial Brain Research Promotion Fund Secretariat>

Public Trust Group, Retail Trust Assets Administration Division,

Mitsubishi UFJ Trust and Banking Corporation

3-36-16, Nakano, Nakano-ku, Tokyo 164-0001, Japan

Email: koueki_post@tr.mufg.jp

For international Fax: +81-3-5328-0586

For domestic/Japan Fax: 03-5328-0586

(Office Hours: Monday through Friday from 9:00 to 17:00 JST, Saturday, Sunday and Public Holidays: closed)

Application Form: [Toshihiko Tokizane Memorial Award for Excellent Graduate Study in Neuroscience](#)

Recommendation Letter: [Toshihiko Tokizane Memorial Award for Excellent Graduate Study in Neuroscience](#)

Info.

We Welcome Submissions to Neuroscience News

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

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:

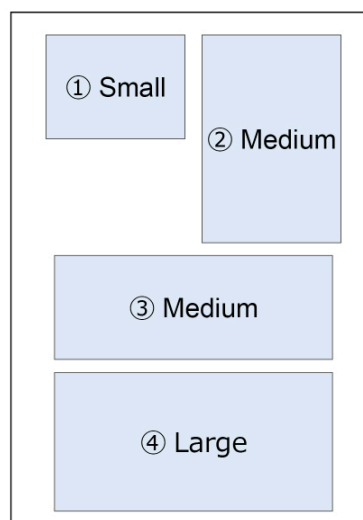
(The submission deadline is noted in parentheses.)

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)



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



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

<https://neuro2024.jnss.org/>

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 B 館）

〒812-0032 福岡県福岡市博多区石城町 2-1



第 47 回日本神経科学大会 大会長
 岡部 繁男 東京大学



第 67 回日本神経化学学会大会 大会長
 小泉 修一 山梨大学



第 46 回日本生物学的精神医学会年会 大会長
 山末 英典 浜松医科大学

■■■■■■ プログラム概要 ■■■■■■

■ プレナリーレクチャー



Gina Turrigiano
 Brandeis University

日時：7月24日（水）10:50-11:50
 会場：第1会場



Simon Baron-Cohen
 University of Cambridge

日時：7月25日（木）14:50-15:50
 会場：第1会場



Bong-Kiun Kaang
 Seoul National University

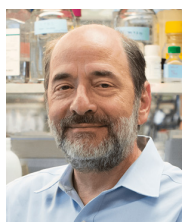
日時：7月25日（木）10:50-11:50
 会場：第1会場



Baljit Khakh
 UCLA

日時：7月26日（金）10:50-11:50
 会場：第1会場

■ Brain Prize Lecture



Michael Greenberg
Harvard Medical School

日時：7月26日（金）14:50-15:50
会場：第1会場

* 本プログラムは The Lundbeck Foundation にご支援
いただきます。

■ 特別講演



橋本 均
大阪大学
日時：7月25日（木）8:45-9:45



樋口 真人
量子科学技術研究開発機構
日時：7月25日（木）9:45-10:45



後藤 由季子
東京大学大学院薬学系研究科
日時：7月26日（金）8:45-9:45



三村 将
慶應義塾大学
日時：7月26日（金）8:45-9:45

市民公開講座 「脳科学の達人2024」

「脳科学の達人」は日本神経科学学会による市民公開講座シリーズで、今回が第10回目の開催となります。神経科学の第一線で活躍している新進気鋭の研究者が、最新の研究成果とそこから得られる興奮と魅力をわかりやすく伝えます！

日時：2024年7月27日（土）14:00-16:00
会場：福岡コンベンションセンター メインホール
演者：
- 鈴木 邦道 (Oxford University)

THE
BRAIN
PRIZE

- 竹岡 彩（理化学研究所）
- 富田 泰輔（東京大学）
- 日永田 智絵（奈良先端科学技術大学院大学）
(五十音順)

ファシリテーター：

- 佐伯 恵太

音楽：

- Dr. DJ ATSUKO

事前参加登録のお願い

当日参加登録は混雑が予想されます。また、当日参加登録される場合よりも参加費がお得になりますので、事前参加登録をお勧めします。事前参加登録（早期、後期）の日程については、「今後の主な日程」をご覧ください。

		事前登録 <早期>	事前登録 <後期>
会員	一般	16,000円	18,000円
	大学院生	1,000円	2,000円
	学部学生	無料※	無料※
非会員	一般	22,000円	24,000円
	大学院生	3,000円	4,000円
	学部学生	無料	無料

※筆頭発表者の場合は1,000円（早期）2,000円（後期）となります。

参加登録は大会ホームページよりお願いいたします。

<https://neuro2024.jnss.org/registration.html>

今後の主な日程

一般演題募集	2023年12月1日（金）～2024年2月8日 2月15日（木）17:00 JST 締切延長!
事前参加登録（早期）	2023年12月1日（金）～2024年4月18日（木）11:59AM JST
事前参加登録（後期）	2024年4月18日（木）12:00PM JST～2024年6月28日（金）12:00PM JST
NEURO2024	2024年7月24日（火）～27日（土）

NEURO2024 運営事務局

NEURO2024 大会事務局
〒101-0003
東京都千代田区一ツ橋 2-4-4 一ツ橋別館 4F
（株式会社エー・イー企画内）
TEL：03-3230-2744
E-mail：neuro2024@aeplan.co.jp

案内

2024 年度 学生会員／海外学生会員資格更新と卒業見込み時期登録のご案内

学生会員／海外学生会員資格継続のため学生証・卒業見込み時期登録をお願いいたします!!

学生会員／海外学生会員の皆様へ

2024 年度（2024 年 4 月以降）も学生会員／海外学生会員に該当する方は、更新手続きのため、学生会員／海外学生会員の資格を満たしていることが確認できる公的証明書（在学証明書、学生証等）をご提出ください。更新手続きをしないと、2024 年度の会員種別は自動的に若手会員／海外若手会員に変更されますのでご注意ください。

なお、2024 年度より、学生証と卒業見込み時期を登録することで、毎年の更新手続きが不要となりました（学生在学中は学生会員として有効）。卒業見込みの次年度より、自動的に若手 / 海外若手会員へ移行されます。

2024 年度の途中で卒業・修了により学生会員／海外学生会員の資格を失う予定の方でも、2024 年 4 月 1 日時点で学生であれば、2024 年度中は学生会員／海外学生会員となります。ただし年次大会参加の際には、会員種別に関わりなく、大会開催時点での身分にあわせた参加登録費をお支払いください。

更新期間

2024 年 1 月 25 日（木）～2024 年 3 月 25 日（月）

手続き方法

会員サイトにログインし、在学証明書または学生証をアップロードしてください。また、卒業見込み時期をご登録ください。

<https://membership.jnss.org/C00/login>

注意事項

在学証明書もしくは学生証は、有効期限が確認可能なものをご提出ください。学生証の場合、有効期限が裏面に記載されていることがあります。その場合には裏面もあわせてご提出ください。

上記サイトで手続きができない場合のみ、メールでも受け付けます（送付先: student-junior@jnss.org）。件名を「学生会員再登録（会員番号：氏名）」とし、下記 1～5 をメール本文に記載し、6 をスキャンして電子データ化したファイル（PDF、JPEG、GIF、PNG、2MB 以内）を添付してください。

1. 氏名
2. 会員番号
3. 所属
4. E-mail address
5. 卒業見込み時期
6. 在学証明書、もしくは有効期限が確認可能な学生証

提出先

student-junior@jnss.org

※件名は「学生会員再登録（会員番号：氏名）」

※若手会員／海外若手会員について

若手会員／海外若手会員は、大学院修了後の若手研究者を支援するための会員カテゴリーで、年会費は 6,000 円（海外若手会員は 3,000 円）で、期間は 5 年間です。学生会員／海外学生会員が上記で登録した卒業見込み時期を経過すると、次年度以降自動的に若手会員／海外若手会員に変更になります。

会員情報の確認・変更・退会・休会はこちらから

<https://membership.jnss.org/C00/login>

問い合わせ先

〒113-0033

東京都文京区本郷 7 丁目 2-2 本郷ビル 9F

一般社団法人 日本神経科学学会事務局

TEL: 03-3813-0272

FAX: 03-3813-0296

E-MAIL: membership@jnss.org

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下さい。

年会費のお支払い、退会・休会の申請は会員サイトからお手続きいただけます。

<https://membership.jnss.org/C00/login>

会員資格は、退会のお申し出がない限り、
毎年 4 月に自動的に更新させていただきます
(学生会員を除く)。

案内

学術ドメインの選択をお願いします！

マイページのプロフィールにあった従来の「パネル」という項目に代わり、「学術ドメイン」が追加されました。3つの選択肢 (A. 基礎神経科学 / B. システム・情報神経科学 / C. 臨床・病態神経科学) の中から、ご自身がどの立場から学会に関与したいかという観点に基づいて、学術ドメインを選択して下さい。

学術ドメインは、その構成比に基づいて評議員の定数を決めるなど重要な項目ですので、入力必須となっています。ご協力をお願いいたします。

案内

『時実利彦記念神経科学優秀博士研究賞』 2024 年度募集要領

1. 趣 旨

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

2. 研究テーマ

神経科学・脳科学研究に関する大学院博士課程の研究テーマとする。

3. 研究助成金

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

4. 応募方法

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

応募者の博士研究を指導した（している）指導教官（博士課程学位論文の正式な指導教員）は、所定の**推薦書**様式に必要事項を記入し、下記事務局宛に直接提出する。
申請書および推薦書については、印刷物での送付のほか、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

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

6. 申込締切日

2024 年 3 月 22 日（金）必着

7. 選考の方法

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

1 次審査として書類審査により候補者 15 名程度を選ぶ。
書類審査を通過した候補者は、その後の選考セッションで、申請書に記載した研究テーマに沿った内容で発表を行う。（選考セッションの開催方法および日時は別途通知し、不参加の場合は選考の対象外とする）

選考セッションの発表後に運営委員会において採否を決定する。なお、選考に際しては、学術ドメイン・ジェンダーその他のダイバーシティも考慮する。

※選考セッションを「NEURO2024」にて開催する場合、会場までの交通費については、1 万円を上限として実費相当を補助する。（但し、補助金の振込口座は、日本国内の金融機関に限る）

8. 表彰および助成金の交付

2024 年 7 月に開催される「NEURO2024」において表彰する。後日、銀行振込み等により研究助成金を贈呈する。
※委任経理とする場合、助成金による間接経費の支払はできません。

9. 申請書提出先・問合せ先

＜公益信託時実利彦記念脳研究助成基金 事務局＞

〒164-0001 東京都中野区中野 3-36-16

三菱UFJ 信託銀行 リテール受託業務部

公益信託課 宛て

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）

申請書のダウンロードはこちらから

https://www.jnss.org/tokizane_research-award

Neuroscience Research ハイライト

オキシトシンを介した交尾行動の抗うつ様作用

長崎国際大学薬学部

講師 松下博昭

情動および社会行動を調節するホルモンとして注目されているのがオキシトシンである。本研究では、オキシトシンを介した雄の交尾行動の抗うつ様作用とその作用機序を明らかにした。

オキシトシンは、下垂体後葉から血中に分泌されるホルモンで子宮の収縮および乳汁の分泌を促進する作用が古くから知られている。オキシトシン受容体は、子宮や乳腺だけでなく、海馬、扁桃体、前頭前野などにも発現しており、不安、ストレス、うつ症状を軽減する作用がある。近年、オキシトシンのストレスとうつ症状を軽減する作用が注目されている。うつ病患者では血中オキシトシン濃度が低いことが示されている。さらに、妊娠中の血中オキシトシン濃度が低い女性は、産後うつのリスクが高いことが示されている。一方、げっ歯類を用いた実験で、雌雄共に交尾行動や性的活動によって脳内でのオキシトシンの分泌が増加することが明らかになった。ヒトにおいても男女共に性的活動によって血中オキシトシンレベルが増加することが示されている。我々は、これまで交尾行動にオキシトシンを介した抗うつ様作用があることを明らかにした。しかし、その抗うつ様作用の分子機構は不明であった。げっ歯類を用いた研究から抗うつ薬の投与による海馬での転写因子 cAMP response element binding protein (CREB) リン酸と CREB により発現調節を受けている脳由来神経栄養因子 Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) の発現の増加が、抗うつ作用の機構の 1 つと考えられている。我々は、オキシトシンが海馬において MAP キナーゼ系を活性化して、CREB リン酸化を増加し、長期記憶を増強することを示している。これまでに得られた研究成果をもとに、CREB リン酸化とそれに続く BDNF の発現に着目し、交尾行動のオキシトシンを介した抗うつ様作用の機序を明らかにした。

実験には、オキシトシン受容体欠損雄マウスを用い、雄の交尾行動の相手となる雌には発情した野生型を用いた。まず雄マウスを用いて交尾行動により海馬で CREB リン酸化が増加するか解析した。その結果、雄の交尾行動により海馬における CREB リン酸化が増加した (図 1 A)。また、複数の小さな穴の開いた透明な板でケージ内が仕切られているため雌マウスと直接接することができない非交尾行動の雄マウスでは、リン酸化が増加しなかった。次に、オキシトシン受容体欠損雄マウスを用いて、交尾行動後の CREB リン酸化への影響を解析した。その結果、受容体欠損マウスでは CREB リン酸化が抑制された (図 1 B)。またオキシトシンが海馬に直接的に作用して、CREB リン酸化を増加するかを解析するために、マウス海馬スライスにオキシトシンを添加して、CREB リン酸化への影

響を解析した。マウスの海馬スライスにオキシトシンを添加した場合には、CREB リン酸化が増加したが、それはオキシトシン受容体欠損マウスでは増加しなかった。次に、交尾行動の BDNF の発現への影響を解析した。雄の交尾行動は、海馬における BDNF の発現を増加したが、それはオキシトシン受容体欠損マウスでは認められなかった。交尾行動の抗うつ様作用は、げっ歯類のうつ様行動を強制水泳試験により評価した。交尾行動後の雄マウスでは、うつ様行動が軽減したが、オキシトシン受容体欠損雄マウスでは抑制された。さらに交尾行動後の雄では、ストレスホルモンの血中濃度が低下していた。以上の結果から、雄の交尾行動はオキシトシンによる CREB リン

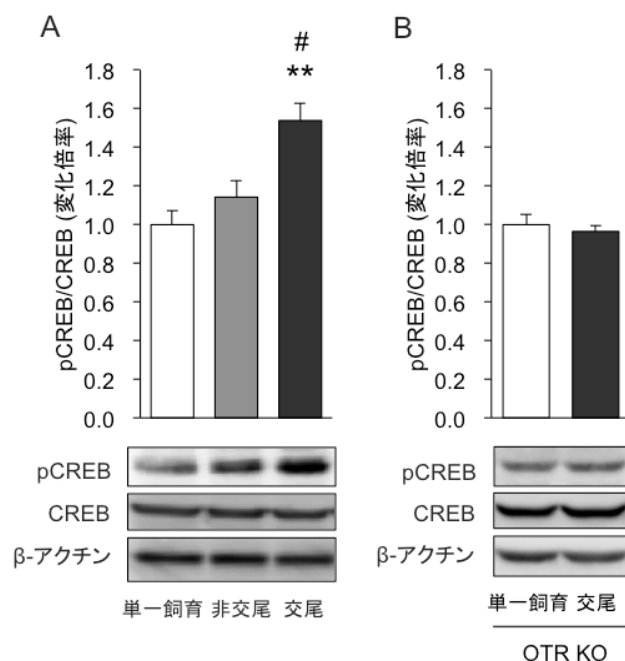


図1 交尾行動によるオキシトシンを介した海馬での CREB リン酸化

(A) 単一飼育および非交尾行動群と比較して、交尾行動群では有意に CREB リン酸化 (pCREB) が増加した。

(B) オキシトシン受容体欠損マウス (OTR KO) では、交尾行動による CREB リン酸化が抑制された。β - アクチンは、電気泳動法で分離した総タンパク質量の標準化のために検出した。(Matsushita et al., 2022 より改変)

酸化を介して BDNF の発現が増加することにより、うつ様行動が軽減することが示唆された (図 2)。

慢性的なストレスは、うつ病発症の主要な原因の 1 つと考えられている。強いストレスが加わるとストレスホルモンが分泌され、それにより神経細胞死が誘導される。そのため、持続的なストレスが加わると海馬の萎縮が起こると考えられている。オキシトシンは、ストレス刺激によって脳内での分泌が増加することが知られている。我々は、以前にオキシトシン受容体が海馬神経細胞の細胞体に発現していることを示した。さらにオキシトシンがストレスホルモンによる神経細胞死を抑制していることを示した。その際、ストレスホルモンで神経細胞死を起こす濃度では、グリア細胞の細胞死は誘導されなかった。これらの結果から、オキシトシンはストレスによる神経細胞死を抑制することにより脳を守っている可能性が示唆される。オキシトシンによる抗うつ様作用には、ストレスホルモンによる神経細胞死の抑制と BDNF を介した神経細胞の生存維持が関与している可能性がある (図 2)。

また、オキシトシンの抗うつ様作用の機構としてオキシトシンとメラニン凝集ホルモン経路を介した系が報告されている。この報告では、我々が示した雄の交尾行動によるオキシトシンを介した抗うつ様作用の研究も参考にし、それがオキシトシンとメラニン凝集ホルモン経路

系を介していることを示している。さらにオキシトシンとドーパミン神経の活性化を介した系が報告されている。オキシトシン受容体の活性化は、ドーパミン作動性神経伝達に作用して報酬系を活性化することが知られている。このように、雄の交尾行動にはオキシトシンがドーパミン神経に作用し、モチベーションを上げることににより、うつ様行動を軽減している可能性もある。

我々は雄の交尾行動という生理的な刺激によって脳内でオキシトシンの分泌が増加し、うつ様行動が軽減することを明らかにした。性行動は、ほ乳類にとって種の存続に不可欠な本能行動である。雌と雄が出会い、そして交尾に至るまでの性行動時に起こる脳内の変化については、比較的解明が進んでいる。その一方、性行動後の脳内の変化については、これまで詳細な研究はあまり行われてこなかった。本成果は、ほ乳類の性行動に関する新しい研究領域の突破口になるかもしれない。さらに、本結果をヒトに外挿できるとするならば、夫婦およびパートナー間の良好な関係が維持できる社会環境を整備することにより、ストレスとうつ症状が軽減し、うつ病の予防および社会的費用の軽減につながる可能性がある。

【紹介論文】

Matsushita H, Sasaki Y, Yunoki A, Matsui A, Latt HM, Onishi K, Tomizawa K, Matsui H. 2022. Antidepressant-like effect of male mating behavior through oxytocin-induced CREB signaling. *Neurosci Res.*, 181:74–78.
<https://doi.org/10.1016/j.neures.2022.04.002>

【参考文献】

Matsushita H, Latt HM, Koga Y, Nishiki T, Matsui H. 2019. Oxytocin and Stress: Neural Mechanisms, Stress-Related Disorders, and Therapeutic Approaches. *Neuroscience.*, 417:1–10.

【研究者の声】

本研究は、岡山大学在籍時に、松井秀樹先生の研究室で行いました。この原稿を執筆するにあたり、現岡山理科大学の西木禎一先生より貴重なご助言を頂きました。深く感謝申し上げます。

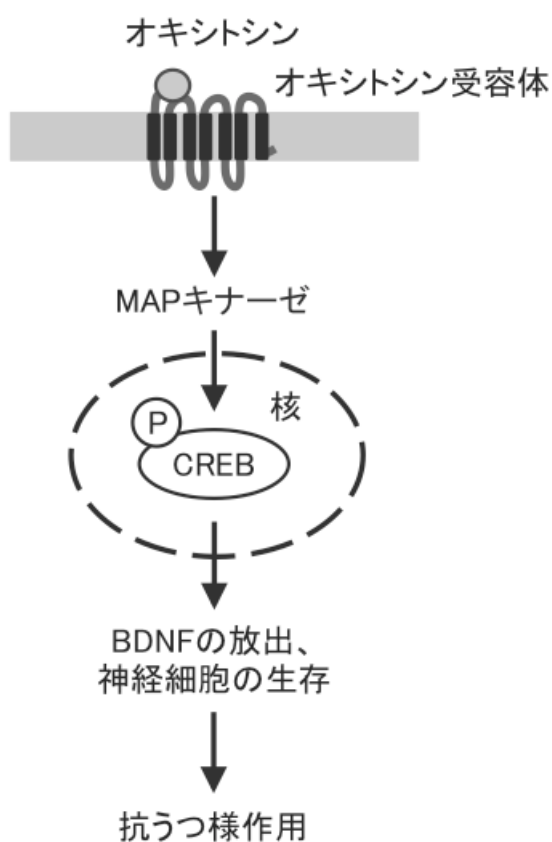


図 2 オキシトシンによる抗うつ様作用機序の概略図
交尾行動により脳内にオキシトシンが分泌されると MAP キナーゼカスケードを活性化し、CREB リン酸化を介して、BDNF と神経細胞の生存に影響を与え、抗うつ様作用が生じると考えられる。

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。

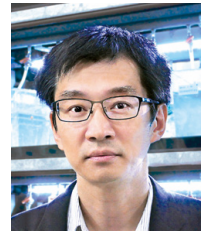
【お問い合わせ】
Neuroscience Research編集部
E-mail: editnsr@jnss.org

研究室紹介

Care Fish, Cure Human

新潟大学脳研究所
生命科学リソース研究センター / 脳科学リソース研究部門 脳病態解析分野

教授 松井 秀彰



✉ hide0729@bri.niigata-u.ac.jp

 https://www.bri.niigata-u.ac.jp/~neuroscience_of_disease/

この度は研究室紹介の機会をありがとうございます。私たちの研究室は2016年1月に私が准教授として新潟大学脳研究所に着任して始まったものです。そこから長い間スタッフは私1人だったので実験や講義や予算管理や掃除など、何でも自分でやるしかない状況でした。2020年に教授になる前後から徐々にスタッフや学生さんも増えてきて現在では教授1、准教授2、助教3、ポスドク1、テクニカルスタッフ3、学生多数と賑やかになりました。外国籍の方が多いのも特徴で、ベナン、バングラデシュ、インド、カナダなどに出自を持つ方々が在籍あるいは出入りしています。外国籍の方を多くしたいと思っているわけではなく、私が国籍や性別や年齢を気にしていないという方が正確です。

私たちの研究室は脳研究所にあります。脳研究所はその名の通り脳の研究所ですが、特に脳の病気や障がいの原因解明を目指している点が特徴です。その中で私たちの研究室では3つの目標

1. 難病を克服する
2. 障がいを支え合う
3. 科学の歴史を刻む

を掲げています。そのために**-小型魚類を中心とした様々な研究対象-**、**-最新の脳病態科学と進化学的手法-**、**-脳研究所が誇るブレインバンク-**、**-20~50年後のAIができない研究手法-**を融合しています。脳疾患の進化的な起源を解明すること、脳疾患の原因となる分子の生理機能の理解などに立脚した脳病態の根本的な理解をすること、その両輪を相乗的に前進させ、脳疾患や障がいの本質を明らかにしたいと考えています。そして克服すべき脳疾患に対する研究成果は産学連携・創薬研究・予防医学などに発展させ、その治療と人々の健康長寿に貢献し、一方で、共存すべき障がいや老化とはどのようにして共生していくかを積極的に提案します。

小型魚類を中心とした様々な研究対象

具体的にはin vitroの系、細胞、ゼブラフィッシュ、メダカ、アフリカメダカ、マウス、ヒトサンプルなどを使うことが多いです。私自身は京都大学臨床神経学の博士課程（高橋良輔教授）の時から結局ずっと小型魚類を大事に利用しています。例えば生命の根幹に関わるような現象は当然細胞や小型魚類にも存在しますし、多くの難病はヒトや哺乳類の専売特許ではなく、小型魚類でも普通に罹患します。近年の遺伝子工学の発展は細胞でも小型魚類でも遺伝子改変を容易にしましたので、疾患の危険因子や原因遺伝子の改変などで小型魚類の中にヒト疾患を再現することが可能です。またアフリカメダカ（学名 *Nothobranchius furzeri*）、は非常に短命な脊椎動物でなおかつアンチエイジング機構が進化していません。そのためその短命な寿命の間に様々なヒト疾患に罹患します。アフリカメダカを日本に初めて導入した際には大変な苦労がありましたが、愛好家の方々や水産学科の先生方のアドバイスのこともあり、やっとこさ安定飼育や実験に成功した思い出があります。今ではいくつかの研究室への配布や指導、論文発表なども行っており、

研究室内でも遺伝子改変や一細胞解析なども進めていますのでだいぶ使いやすくなったと思います。マウスは遺伝子改変のものを導入したり、脳研究所の上野研究室にお願いしてアデノ随伴ウイルス（AAV）による遺伝子過剰発現や遺伝子ノックダウンを行ったりしています。様々な小型魚類もマウスも研究目的によって使い分けていて、慣れると何を使うべきか何となくわかるのですが、それを日本語にするのは難しいですね。例えばより生命現象の基盤に関わるようなことは小型魚類を用い、ヒト疾患に関わる重要な現象でたくさんの読者や難攻不落の査読者を説得しないといけないと感じる時はマウスを用いているかもしれません。老化や加齢関連疾患で何かとても新しいことを言いたいときはアフリカメダカの活用を考えます。

最新の脳病態科学と進化学的手法

脳疾患という非常に複雑でヒト特有のものと考えられるかもしれませんが。しかし様々な生き物がヒトと同様の脳疾患に自然経過や老化の過程で罹患します。例えば私たちの研究室ではアフリカメダカが老化の過程でパーキンソン病に非常に酷似した病態を呈することを明らかにし、そのことからヒト脳疾患の新たな病態解明に繋がる知見を多数得ています。様々な動物の認知症も時折ニュースや論文レベルで散見されます。さらにパーキンソン病の原因分子である α シヌクレインは魚類から登場する分子であり、アルツハイマー病の原因分子であるアミロイド前駆タンパク質は進化の過程で魚や昆虫にも存在します。

私たちは病気や障がいを明らかにする、ということには2つの意味が含まれていると考えています。一つ目の意味は病気や障がいの表層だけでなく、本当の病態を明らかにすることです。これには関連分子の生理機能の理解も含みます。現状私たちが立ち向かうものはほとんどが難病であり、あるいはメカニズムがほぼ不明な障がいです。誰かが病態やメカニズムの本質を理解する試みをしないと、もしかししたらそれらはいつまでたっても難病や難しい障がいのままです。私たちの研究室では必要ならば新しい技術をその都度取り入れていくことに何の躊躇もありません。一細胞解析やその他の網羅解析も実施していますし、超解像顕微鏡やハイスループットの共焦点顕微鏡も揃っています。もちろんその他の専門的なことは他の研究室と共同研究で進めていくこともあります。二つ目の意味は病気や障がいの現在だけでなく、ヒトの進化の歴史の中でいつどのようにしてそのような病気や障がいが出現したのか、その起源を明らかにすることです。このことは一つ目の病態や障がいの本質の理解とリンクしています。その2つの解明作業の共同で病気や障がいを明らかにしていきます。進化学を専門とする先生方との共同研究も進めています。

脳研究所が誇るブレインバンク

脳研究所には診断を詳細に再検討し、非常に高度な管理環境で保管された剖検脳ライブラリーが存在します。年末年始であっても病理部のスタッフの方々が現地向かい、そしてそれま

での臨床診断をそのまま受け入れるのではなくその上で再度病理確定診断を行なっています。脳の一部はパラフィン切片用に、別の一部はディープフリーザーで凍結脳として保管されています。場合によってはその他の臓器も管理されています。その管理環境がとても厳しいために、組織学的解析・生化学的解析・分子生物学的解析のみならず最近の単核解析にも適した剖検脳として世界中から問い合わせがあるものです。脳研究所では私たちの研究室の小型魚類飼育室の隣がブレインバンクであり、ヒトでの検証が必要な際に私たちも解析に利用させていただいています。もともととても厳重な管理をしている剖検脳ですが、私たちの研究室がブレインバンクの隣にあるために世界で最もその本来の品質を保ったまま利用できる環境にいます。もちろん培養細胞や小型魚類で正しいことは、それはそれで正しくなおかつ重要な知見だと考えていますが、ヒトの病気や障がいを対象にする場合はやはりヒトでの検証は重要なエビデンスとなりますし、私たちが培養細胞や小型魚類あるいはマウスなどで見出した知見の説得力を増すことができます。

20～50年後のAIができない研究手法

人工知能=AIは進歩しており、早いうちにこれまでの研究手法はAIでもできるようになるでしょう。ではAIができない研究手法とは何か、それは少なくとも2種類あります。私たちの研究室では設立当初よりそれを実行してきましたが、その詳細は内緒です。どのようにしてそれを実施しているかは私たちの研究室に本格的に所属しないと伝えることはできません。どうしてもという方は修士課程・博士課程・学術振興会特別研究員・募集があればスタッフ募集などの門戸を叩いて下さい。

現在主に力を入れている研究はグラントのタイトルや抄録に詳しいです。主なものは、「老化における細胞外廃棄の生理学、およびその破綻による加齢関連疾患の病態生理学 (AMED-

CREST)」、「異所性のDNAがもたらす老化・加齢関連疾患・感染症病態の網羅的比較解析 (JSPS-基盤研究(A))」、「APPと α シヌクレインの生理機能に立脚したアルツハイマーとパーキンソンのシン病態 (JSPS-挑戦的研究(開拓))」、「腸管免疫に着目したパーキンソン病における臓器間ネットワークの解明 (JST-ムーンショット)」です。このように主にはアルツハイマー病やパーキンソン病あるいは筋萎縮性側索硬化症、多系統萎縮症などの加齢に伴う神経難病、加えて老化そのものの研究が中心です。スタッフや学生の多くもその研究に携わっていますが、一方でスタッフは独自のテーマでパーキンソン病、老化、細胞生物学、再生、自閉症やADHDなどの研究グラントを獲得しており、そういった研究も進めています。また小児科の先生もよく出入りするので、小児疾患の研究も行っています。比較的研究テーマの多様性を許容できるのは、実験を開始しやすい小型魚類の恩恵だと思います。

このようにスタッフや学生にも、そして実施している研究にも多様性があります。しかしながら無秩序に研究が進んでいるわけではなく、繰り返しになりますが3つの目標、**1.難病を克服する、2.障がいを支え合う、3.科学の歴史を刻む**、を必ず守るようにしています。最近では発展途上国だけでなく欧米からの留学の問い合わせも多く、国内でも見学の要望が増えてきてきます。それでもできるかぎり真摯に対応しますので関心がある方はメールなどで松井に連絡して下さい。脳研究所は研究環境が大変に良いところですし、新潟の食事もアルビレックスのサッカーも素晴らしいです。私のような関西出身の人間には年に数回あるかもしれないドカ雪が大変ですが、それでも川澄選手のSNSを見れば除雪の疲れも吹き飛ばハズ。



2023年8月の研究室の集合写真。多様性に富むので皆で食事をするときは食材などへの配慮が必要です。

研究室紹介

琵琶湖（のほとり）より研究愛をこめて

滋賀医科大学 神経難病研究センター 橋渡し研究ユニット

教授 石垣 診祐



2022年5月より、滋賀医科大学神経難病研究センターで研究室を主宰している石垣診祐です。このたびは神経科学ニュースで教室紹介の機会をいただき、心より感謝申し上げます。来年2024年に開学50周年を迎える滋賀医科大学は、全国で3校しか無い国立医科大学の1つです。規模は小さいですが、その分、教職員と学生、教員同士の距離が近く、アットホームな雰囲気が緑豊かなキャンパスに満ちています。他の医学部と比べると多様なバックグラウンドを持つ学生が多く、臨床や研究も独自性の高いハイレベルなものが多いと感じています。

「滋賀医科大学ってどこにあるの?」とよく聞かれますが、地図的には大津市と草津市の境界で、最寄りの駅（JR瀬田駅）からは3kmほど、琵琶湖湖畔からは5kmほど南へ行ったら山の中にあります。さらに南東の山に入れば滋賀のチベットと称される信楽焼で有名な信楽、その先は甲賀地方へと繋がります。面白いのは、夏になるとヒグラシの鳴き声を耳にすることができます。関東では市街地でも生息するヒグラシですが、西日本ではかな

り山奥に行かないと出会えないはずなのですが、滋賀医大のあたりから気候や植生も若干変化するのでしょうか、ヒグラシが生息してクマゼミはあまりいなくなります。冬には、琵琶湖畔に近いJRの駅周辺より気温は2-3℃低くなり、降雪時は平地より積雪も多くなるので、一気に雪国の風景になったりします。

さて、私たちの教室は神経難病研究センター・橋渡し研究ユニットという名称をいただいており、まさに基礎研究と臨床研究の橋渡しを標榜しておりますので、研究で得られた成果をいかに臨床にフィードバックしていくかが私たちに課せられたミッションになります。着任後、1年半が経過してようやく研究が軌道に乗りつつあり、私を含めて教員、大学院生、秘書・技官、学部生合わせて10名強で研究を進めています。大学院生が全員非日本語話者であることから、ラボ内の会話は半分以上が英語になります。期せずして多様な背景の研究者が集まって、斬新な考えを生み出せる環境が出来上がりつつあることは、喜ばしい限りと感じています。



SfN2023、Washington DCにて

滋賀医科大学は単科大学ではありますが、神経難病研究を含めて神経科学分野の優れた研究者が多く、また一方でカニクイザルを用いた研究設備や動物のMRI施設などが充実しているという特徴があります。こうした独創的なアドバンテージのもとに、分子生物学、神経科学、神経病理学から脳神経内科学まで一気通貫的に、一方で人間が作った学問の枠にとらわれない自由な発想で研究を進めていけることを理想としています。

神経難病の橋渡し研究、なかでも神経変性疾患・認知症を中心に、その病態と疾患病態修飾薬開発、および疾患バイオマーカー開発研究を進めています。私自身は大学院に入った時点では筋萎縮性側索硬化症（ALS）の病態解明をテーマに研究を始めたのですが、ALSが前頭側頭葉変性症（FTLD）と表裏一体の疾患スペクトラムを形成することから、現在では進行性核上性麻痺（PSP）なども含む広義FTLDスペクトラムが興味の対象となっています。分子から考えるとFUSやTDP-43などのRNA結合タンパク質、それらが制御するRNA結合代謝、またFUSが標的とするタウのisoformなどに興味を持って研究を進めてきました。こうやって少し専門的に書くと、「ふーん」と思われて読み飛ばされる方々も多いかもしれません。実際のところ、大学院生の頃からポストドクくらいまでは細胞生物学的な視点を中心に病態研究をしていたのですが、細胞生物学や分子生物学を専門としている周囲の研究者のレベルの高さに圧倒され、自分の研究内容も煮詰まってしまい研究に悩むことも多かったです。それが直接の理由ではなかったのですが、もっと脳の機能を含めて疾患研究をしたいという欲求もあり、アルツハイマー病（AD）やFTLDなど認知機能障害を対象に少

し趣旨替えをしてみたら、わからないことだらけでどんどん研究自体が面白くなっていったというのが本当の経緯かもしれません。

最近（ようやく）、日本の科学研究力の低下ということがメディアやなどでも盛んに語られるようになりました。もちろん、分野によって異なるでしょうし所属する大学や研究所ごとの事情もあるでしょう。ただ、自分自身でも海外の学会（SfNとか）での日本からの発表や参加者が目に見えて減ってきていることなどから、この残念な事実は体感できるものです。最大の効果を得るための方策は、政府が科学研究費を倍以上に増額することなのでしょうが、それは夢物語……。私は経済的な事柄以上に、研究の自由度をもっと大切にすべきだと考えています。

自分を含めてほとんどの皆さんは研究そのものが楽しく、喜びを感じ取れるから研究者になったのだと思います。経済的な理由や、名誉欲にかられてという人はほとんどいないでしょう。それであれば、研究環境を「研究に喜びを感じる」ことを実践できるものに整備していくことこそが求められると思います。

私たちの研究室では「予定調和的」ではない自由な発想で研究をすることで、独創性の高い成果をあげることができたらと考えています。研究を通じて少しでも神経難病の解決の一助になっていけたらと考えています。教室のサイトや論文などを通じて研究の詳細に興味を持たれたら、ぜひ気軽に声をかけてください。共同研究が私たちの研究の生命線のひとつです。よろしくお願い申し上げます。



滋賀医科大学に隣接するびわこ文化公園（瀬田文化ゾーン）でのひととき

神経科学トピックス

僧帽細胞が樹状突起刈り込みによって単一の主樹状突起を確立するためのシナプス競合の仕組み

九州大学大学院 医学研究院 疾患情報研究分野

助教 藤本 聡志



発達期の脳では、シナプス刈り込みによってニューロンの受容野が確立されますが、刈り込みを駆動する「シナプス競合」の仕組みはよく分かっていませんでした。本研究では、嗅球の僧帽細胞の樹状突起刈り込みが自発神経活動に依存して生じること、入力を受けたシナプスを「局所保護」しつつ、それ以外のシナプスの刈り込みを促進する「側方抑制」の仕組みによって単一の主樹状突起が確立されることを明らかにしました。

哺乳類の脳では、発達初期に神経細胞どうしの接続（シナプス）が過剰に作られますが、その後、それらが再編成されることで精緻な神経回路が作られます。回路を精緻化するにはシナプスからの入力に応じて特定のシナプスを強化する仕組みと、それ以外のシナプスを刈り込む仕組みの両方が必要です。シナプスの強化については長期増強（LTP）という仕組みがあり、1949年にDonald Hebbがヘブ則を提唱して以来、詳細なメカニズムの理解が進みました。一方、シナプスの刈り込みについても、積極的に刈り込む仕組みがあることが示唆されています。発達期には、1個のニューロンに異なる種類のシナプス入力が入ると、それらの間で競合が起こり、1種類のシナプス以外は刈り込まれるという現象が広く知られていますが、どのようにして離れた位置にあるシナプスどうしが競合し、勝者と敗者が決まるのかは長らく不明でした。

この問題を解決するため、我々はマウス嗅球の僧帽細胞をモデルとして研究を行いました。僧帽細胞は、生まれた直後には複数の主樹状突起を複数の糸球体へと接続していますが、発達期に1本の主樹状突起のみを強化し、それ以外の樹状突起を刈り込みます。その結果、1つの僧帽細胞は1つの糸球体へと接続することで特定の嗅覚受容体によりのみ対応した受容野を確立します（図1）。我々は、胎生12日齢のマウスに対して子宮内エレクトロポレーション法による遺伝子導入を行い、僧帽細胞特異的に遺伝学的標識・操作を行いました。さらに、得られた脳組織に対し組織透明化処理を行うことにより、僧帽細胞の樹状突起形態を可視化し、定量する手法を確立しました。まず、僧帽細胞の樹状突起刈り込みに神経活動が必要かどうか調べるため、Kir2.1を過剰発現させ僧帽細胞の神経活動を抑制しました。その結果、僧帽細胞の樹状突起刈り込みが阻害されることが判明しました。一方で、嗅神経細胞の活動は僧帽細胞の樹状突起刈り込みに必要ないことが分かりました。刈り込みに必要な神経活動の実体を明らかにするため、僧帽細胞特異的にGCaMPを発現するトランスジェニックマウスを用いて、新生仔期における*in vivo*カルシウムイメージングを行いました。その結果、覚醒下で僧帽細胞の自発神経活動が観察されました。この自発活動は嗅神経細胞からの入力を遺伝学的に遮断したマウスや、単離した嗅球

の急性スライスにおいても観察されました。さらに、嗅球のスライスに対する薬理学実験や僧帽・房飾細胞特異的な遺伝学的実験から、僧帽・房飾細胞によって放出されるグルタミン酸が自発活動や樹状突起の刈り込みに必要であることを明らかにしました。僧帽・房飾細胞は樹状突起からもグルタミン酸を放出し、スピルオーバーによって互いに活性化することが知られており、この仕組みが自発活動に関わっているものと考えられます。

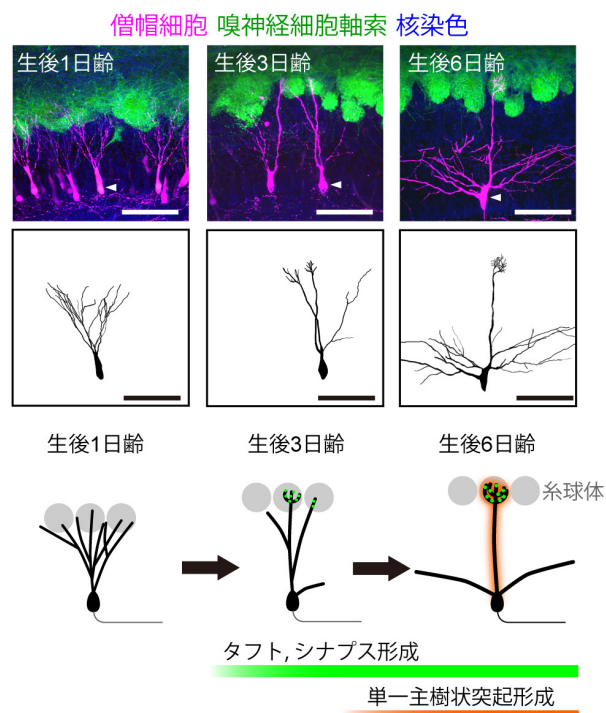


図1 生後1日目の僧帽細胞は、複数の樹状突起を複数の糸球体へと伸ばしている。生後3日目には、樹状突起の数を減らしつつ数本の樹状突起にタフト（多数の分枝による房状の構造）と興奮性シナプスを形成する。生後6日目までに多くの僧帽細胞が1本の樹状突起のみを安定化し、それ以外の樹状突起の刈り込みを行う。こうして1つの僧帽細胞は1つの糸球体へと接続し、1種類の嗅覚受容体由来の興奮性入力を受け取ることができるようになる。スケールバー：100 μ m

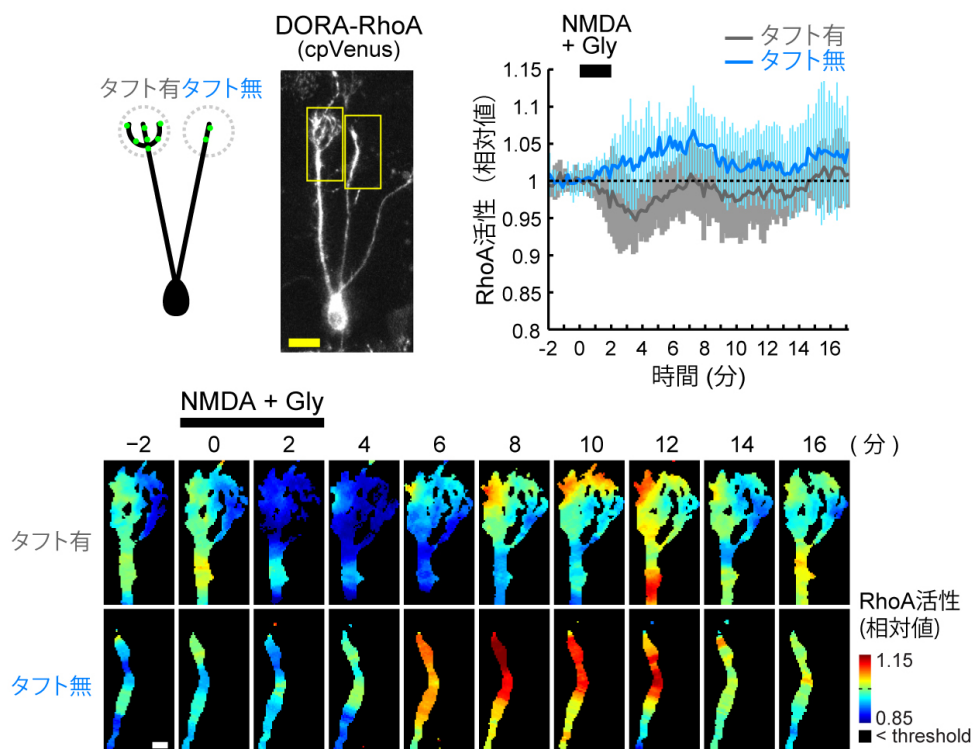


図2 タフトを有しシナプスが豊富に存在する樹状突起では、NMDA 受容体への入力により局所的に RhoA の活性が低下する一方、タフトが無く NMDA 受容体への入力から離れた樹状突起では RhoA の活性が上昇する。スケールバー：20 μm (上)、5 μm (下)

次に、自発活動依存的なグルタミン酸シグナルがどのように1本を残しつつ、それ以外の樹状突起を刈り込むかについて調べました。遺伝学実験から、NMDA受容体と、その下流で活性化されるRhoAが刈り込みに必須であることを見出しました。そこで、RhoAのFRETイメージングを行ったところ、1本の樹状突起でNMDA受容体が活性化されると、その近傍で局所的にRhoAの活性が低下した一方、入力部位から離れた樹状突起ではRhoAの活性が上昇することが判明しました(図2)。したがって、NMDA受容体からの入力は、入力のあった樹状突起を「局所保護(RhoA抑制)」する一方で、保護されていない樹状突起の刈り込みを促進する「側方抑制(RhoA活性化)」を行います。これによって、入力依存的な樹状突起間の競争を生じ、1本以外の樹状突起の刈り込みを実現していると考えられます。同様の分子機構はヒゲ感覚に関わる大脳皮質のパレル皮質4層の神経細胞の樹状突起刈り込みにおいても必須であることがわかり、発達期における樹状突起刈り込みの普遍的なメカニズムであることが示唆されました(図3)。

神経活動依存的なシナプス刈り込みが受容野形成に関わることはHubel & Wieselによって1960年代に報告されていましたが、その仕組みは長らく不明でした。本研究では、刈り込みにニューロン内の側方抑制が関わっていることを初めて直接的に示すことができ、シナプス刈り込み研究における大きな一歩になったと考えています。今後は、RhoAがNMDA受容体の近位と遠位でどのようにして相反的な作用を及ぼすことができるのか、その分子機構に迫りたいと考えています。

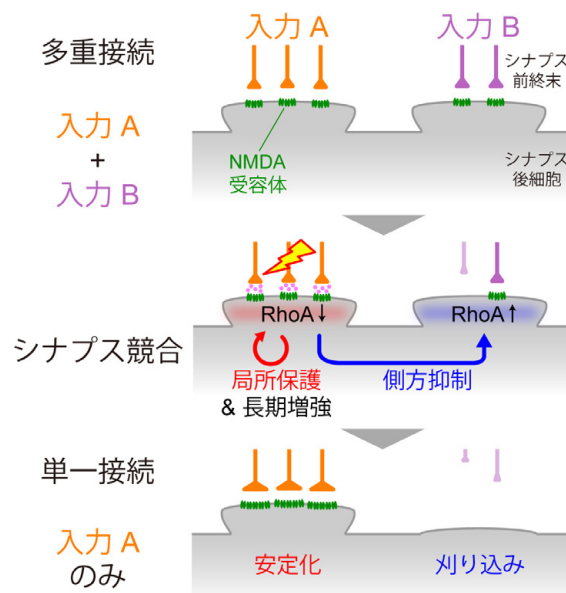


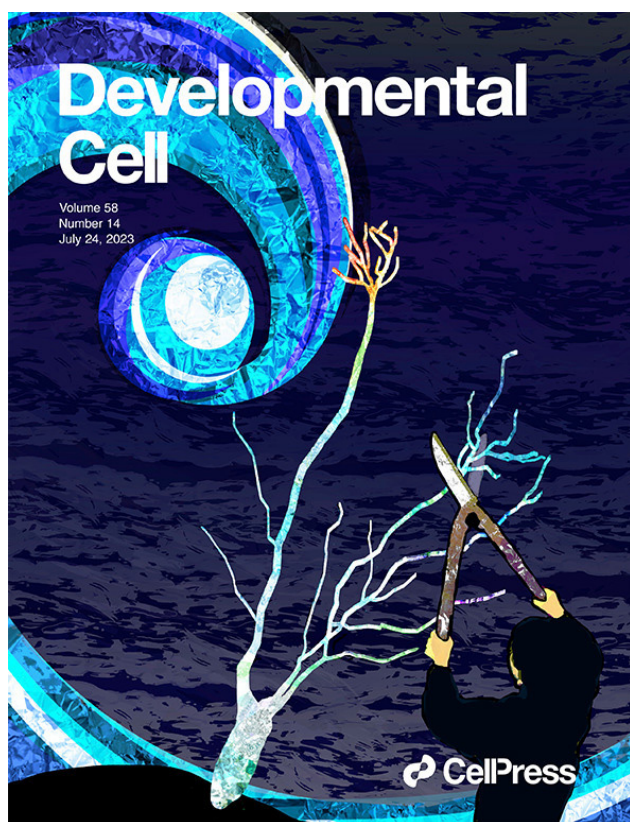
図3 発達初期の回路では、しばしば異なる入力(ここでは入力 A と入力 B)が1つの神経細胞に入力しており「混線状態」にある。シナプス後細胞が入力 A からグルタミン酸の入力を受け取ると NMDA 受容体を介して局所的に RhoA の活性が低下し、そのシナプスは刈り込みから保護される(局所保護)。一方、入力 A のシナプスから遠位にある入力 B のシナプスでは RhoA の活性が上昇し、刈り込みが促進される(側方抑制)。自発活動によってこのプロセスが繰り返されることにより、シナプス間での競争が起こり、最終的には単一の入力以外のシナプスが全て刈り込まれ、特異的な回路が形成される。

【掲載論文】

Activity-dependent local protection and lateral inhibition control synaptic competition in developing mitral cells in mice

Satoshi Fujimoto, Marcus N. Leiwe, Shuhei Aihara, Richi Sakaguchi, Yuko Muroyama, Reiko Kobayakawa, Ko Kobayakawa, Tetsuichiro Saito, Takeshi Imai
Developmental Cell 58(14): 1221–1236, 2023
<https://doi.org/10.1016/j.devcel.2023.05.004>

本研究は、Developmental Cell誌2023年7月24日号の表紙を飾った。発達期の僧帽細胞において、自発活動の「波」を受けた樹状突起（赤色）が保護される一方、それ以外の樹状突起（青色）が刈り込まれる様子を表している。



【研究者の声】

2011年、当時理研CDBにあった今井研に研究員として参加し、ほぼゼロの状態から実験系を立ち上げ、約12年の歳月をかけてようやく謎が解けました。学生の頃より、神経回路はどのようにして作られるのかという疑問に答えるべく研究を続けてきました。今回の研究により、「シナプス強化の原理」と同じくらい重要な「シナプス競合による刈り込みの原理」を明らかにできたことをうれしく思います。共著者の皆様、特に最前線で共に戦ってくれたMarcus Leiwe博士と藍原周平博士、辛抱強くサポートしてくださった今井猛教授には、この場を借りて感謝申し上げます。

【経歴】

2010年、京都大学大学院生命科学研究科博士課程修了。博士（生命科学）。千葉大学大学院医学研究院助教、理化学研究所多細胞システム形成研究センター研究員を経て、2017年4月より現職。

神経科学トピックス

TDP-43 タンパク質の単量体化が筋萎縮性側索硬化症における
早期病態解明の鍵となる

名古屋大学環境医学研究所

病態神経科学分野

特任助教 大岩 康太郎



筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の病巣では TDP-43 タンパク質が異常蓄積することが病理学的特徴として知られていますが、そのメカニズムは不明でした。本研究では、ALS 剖検脳および脊髄組織、iPS 細胞由来運動神経などを用いて、ALS では TDP-43 タンパク質の生理的な二量体化・多量体化が障害されて単量体化していることを発見し、TDP-43 単量体化が ALS 病態を再現することを示しました。さらに、TDP-43 の二量体化・多量体化を定量する新規測定法「TDP-DiLuc」を開発し、TDP-43 の単量体化が ALS の早期病態である可能性を見出しました。

ALS は運動ニューロンが選択的に障害される神経変性疾患です。全身の筋肉が萎縮して筋力が低下していき、発症から 2 ～ 5 年で死亡する重篤な疾患で、根本的な治療法は確立されていません。ALS 患者の大部分は遺伝歴がない孤発性ですが、ほぼ全ての孤発性 ALS 患者の脳および脊髄では「TDP-43 病理」と呼ばれる変化がみられ、神経病理学的診断マーカーとされています。TDP-43 病理とは、正常運動ニューロンでは核内に存在する TDP-43 タンパク質が、ALS 患者の運動ニューロンでは核外の細胞質に脱出してリン酸化

された凝集体を形成している状態を指します。この TDP-43 タンパク質の変化が ALS の病態において重要な役割を果たしていると考えられますが、どのようにして TDP-43 病理が形成されるのか、特にその上流メカニズムはほとんど解明されていません。近年、TDP-43 が N 末端ドメインを介して二量体化・多量体化しており、RNA スプライシングなどの TDP-43 の生理的機能において重要であることが報告されています。しかしながら、TDP-43 の二量体化・多量体化がどのように ALS 病態へ関与しているのかは不明なままでした。

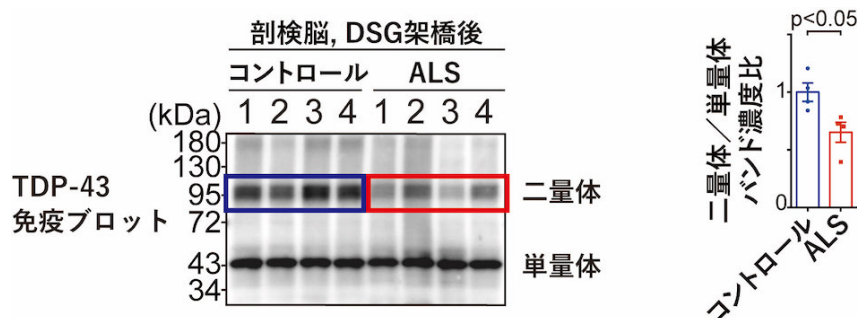


図 1. ALS 脳組織のイムノブロット

コントロールと ALS 患者の脳組織を架橋剤 (DSG) で処理した後にイムノブロット法で解析した。コントロールの二量体 (青枠) と比較して、ALS 患者の二量体 (赤枠) が減少している (左パネル)。二量体/単量体比を比較すると、コントロールに比べて ALS で低下していた (右パネル)。

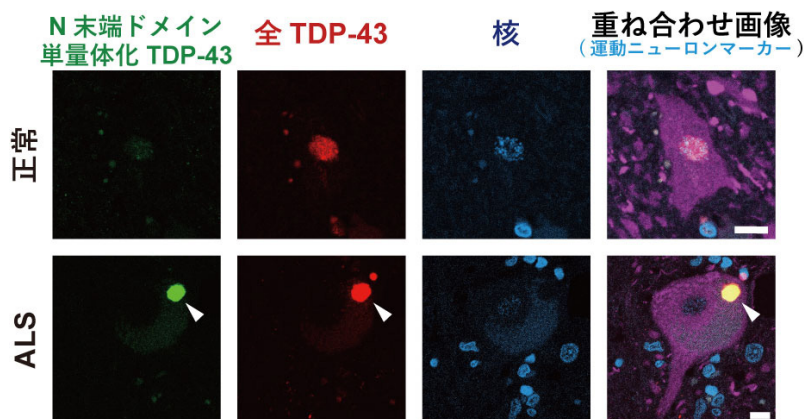


図 2. ALS 脊髄運動ニューロンの免疫染色

コントロール (正常) と ALS 患者の脊髄運動ニューロンを、単量体化した TDP-43 の N 末端ドメインを認識する E2G6G 抗体 (緑) と、全 TDP-43 を染色する 3H8 抗体 (赤) で共染色した。正常な運動ニューロンの核内に存在する TDP-43 は E2G6G 抗体では染色されないが (上段)、ALS 患者の運動ニューロン内の凝集体 (矢頭) は E2G6G 抗体で強く染色される (下段)。N 末端ドメインが単量体化した TDP-43 が ALS における病的凝集体を構成していることを示唆する。赤紫色 (重ね合わせ画像内) は運動ニューロンマーカー (ChAT) による染色。スケールバーは 10μm。

そこで我々は、ALS 患者の病変組織で TDP-43 の二量体化・多量体化を 2 つの方法で評価しました。まず、disuccinimidyl glutarate (DSG) という架橋剤を用いて複合体を形成する分子同士を結合して、イムノブロット法で評価を行いました。その結果、ALS 患者の脳組織及び脊髄組織では TDP-43 の二量体化・多量体化が低下して単量体化していることがわかりました（図 1）。次に、我々は単量体化した TDP-43 の N 末端ドメインを特異的に認識して染色できる抗体として、E2G6G 抗体を同定しました。E2G6G 抗体を用いて ALS 患者の剖検脊髄組織の免疫染色を行うと、正常な運動ニューロンの核内に存在する TDP-43 は E2G6G 抗体でほとんど染色されない一方で、ALS の運動ニューロン内の病的凝集体は強く染色されました（図 2）。このことから、ALS の病的凝集体を構成する TDP-43 の N 末端ドメインが単量体化していることがわかりました。

さらに、二量体化・多量体化ができないように遺伝子変異を加えた単量体変異体 TDP-43 を、神経系培養細胞やヒト iPS 細胞由来運動ニューロンに遺伝子導入したところ、単量体変異体 TDP-43 は核外へ脱出する傾向がみられ、リン酸化を伴う凝集体を形成しました（図 3）。これらの変化は、孤発性 ALS の運動ニューロンでみられる TDP-43 病理を再現していました。

最後に、我々は生細胞内で TDP-43 の二量体化・多量体化を簡便・迅速に定量評価できる測定技術「TDP-DiLuc」を開発しました。TDP-DiLuc を用いて、ALS の病態に関与していると考えられている様々なストレスを与えた細胞における TDP-43 の二量体化・多量体化を評価したところ、これら全てのストレス条件下で TDP-43 は単量体化していることが判明しました。この TDP-43 の単量体化は、RNA スプライシングに重要な Gem と呼ばれる核内構造体の破綻と密接に関係していました。細胞モデルを用いて TDP-43 の経時的な変化を追跡したところ、これまで重要視されてきた TDP-43 病理（核外への脱出・リン酸化を伴う凝集体）が形成されるよりも早期に TDP-43 が単量体化していることを見出しました。

以上から、TDP-43 の単量体化は ALS における TDP-43 病理を誘発する上流のメカニズムであると考えました（図 4）。本研究により、TDP-43 の単量体化が ALS の早期病態において重要な役割を果たしていることが明らかになりました。これまで TDP-43 病理の上流メカニズムはほとんど未解明でしたが、TDP-43 の単量体化に着目することで、将来的に ALS における早期病態解明、早期バイオマーカーの発見につながることを期待されます。

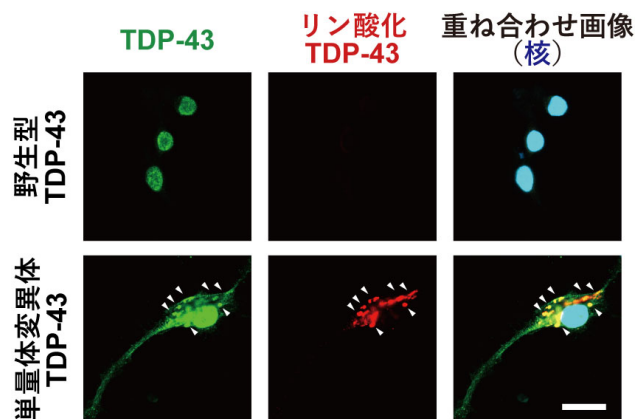


図3. 単量体変異型 TDP-43 は ALS 運動ニューロンの特徴を再現する

神経系培養細胞に TDP-43 遺伝子を導入して免疫染色を行った。TDP-43 を緑、リン酸化 TDP-43 を赤で示す。変異をもたない野生型 TDP-43 は核内に存在するが（上段）、単量体変異体 TDP-43 は核外への局在異常やリン酸化を伴う凝集体形成（矢頭）などの ALS 運動ニューロンにおける病的特徴を再現した（下段）。スケールバーは 10μm。

【掲載ジャーナル】

K. Oiwa et al., Monomerization of TDP-43 is a key determinant for inducing TDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Science Advances* 9, ead6895 (2023).

【研究者の声】

私は本研究を始める前は臨床医で、学部生時代の実習で少しだけピペットを握ったことがあるだけでした。研究開始当初は一つ一つの実験に苦戦しながら、試行錯誤を繰り返す日々でした。そのような中で、何度もリバイスを乗り越えて、この論文を完成させることができたのは、実験初心者の私の意見にも耳を傾けてくださり、自由な環境で研究させてくださった山中宏二教授のおかげです。この場を借りてお礼を申し上げます。

【略歴】

2011 年名古屋大学医学部医学科卒業。その後、初期研修を経て脳神経内科医として市中病院および大学病院に勤務。2021 年名古屋大学大学院医学系研究科博士課程満期退学。2021 年名古屋大学医学系研究科神経内科学客員研究員。2023 年より現職。

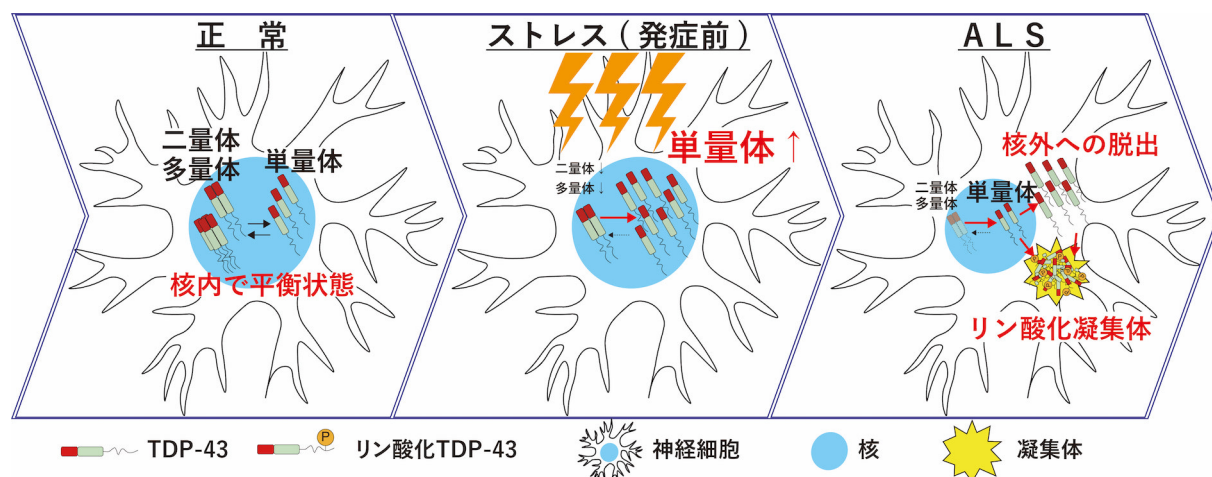


図 4. 本研究で明らかとなった ALS 病態の概念図

正常な運動ニューロンでは TDP-43 タンパク質は単量体と二量体・多量体の平衡状態にある（左）。ストレスが加わると、早期に TDP-43 が単量体化する（中）。TDP-43 の単量体化は、TDP-43 の核外への脱出やリン酸化を伴う凝集体形成などの ALS 患者の運動ニューロンでみられる特徴を引き起こす（右）。これらの TDP-43 の変化が、最終的には運動ニューロンの細胞死を誘発する。

神経科学トピックス

神経炎症時の活性化グリア細胞の制御機構の解明 —グリア細胞は神経変性疾患に対する創薬標的になるか?—

京都大学大学院医学研究科 / 呼吸器疾患創薬講座

助教 小林 亜希子



本来脳機能を支えるグリア細胞が過剰に活性化すると神経炎症が引き起こされ、神経細胞死に至ります。本研究では神経炎症時にミクログリアからのサイトカインに応じて活性化し、神経細胞死を誘導する因子を放出するアストロサイトに着目し、その制御機構を明らかにしました。

背景

脳には神経細胞とそれを支えるグリア細胞が存在します。グリア細胞のなかでもアストロサイト（星状細胞）は、脳組織の中で一番数が多く、神経細胞に栄養を送り、神経保護に関与しています。ところが「神経炎症」状態では、過剰に産生されたサイトカインに反応して神経細胞死を引き起こす「活性化アストロサイト」に変容します。「神経炎症」はアルツハイマー病やパーキンソン病などの進行性神経変性疾患の特徴と言われており、「活性化アストロサイト」はこれら神経変性疾患の患者脳で見つかっています。このことから、「活性化アストロサイト」の産生を抑制すれば、これらの進行性神経脱落を示す神経変性疾患を抑えられるのではないかと示唆されていました。

研究成果

わたしたちは「活性化アストロサイト」の産生を制御するキー分子として炎症を抑制することが知られている Nrf2 という転写因子に着目しました。Nrf2 は酸化ストレス時に抗酸化遺伝子群の発現誘導を制御するマスター転写因子であると同時に、炎症性サイトカインの転写を抑制することでも知られています。神経炎症を起こしているアルツハイマー病モデルマウス (5xFAD) の脳組織で「活性化アストロサイト」を検討したところ、Nrf2

遺伝子が欠損していると、5xFAD マウス脳で「活性化アストロサイト」の産生がより亢進していることが見出されました。このことから Nrf2 が神経炎症時の活性化アストロサイト産生を制御していることが示唆されました (図1)。

そこで、クロマチン免疫沈降シーケンス (ChIP-seq) を行い、Nrf2 と炎症制御転写因子 NF- κ B の p65 サブユニットが「活性化アストロサイト」遺伝子の転写開始領域にどのように分布しているかを解析しました。(図2)。その結果、神経炎症時に「活性化アストロサイト」遺伝子の転写開始領域への NF- κ B の p65 サブユニットの集積が、Nrf2 存在下で抑制されることを見出しました (図2 緑下段)。さらに新生 RNA シーケンス法を用いて、神経炎症時の遺伝子発現を網羅的に確認したところ、クロマチン免疫沈降シーケンスの結果と相関して、Nrf2 存在下で活性化アストロサイト遺伝子の発現が抑制されていることがわかりました (図2 青下段)。この結果から、Nrf2 は神経炎症時に「活性化アストロサイト」の産生を制御することが判りました。

それでは、Nrf2 を介して「活性化アストロサイト」の誘導を抑制すると、アルツハイマー病のような神経炎症を伴う疾患の発症を抑制できるのでしょうか？ 私たちは、以前に見出した Nrf2 タンパク質を安定化することができる化合物アルジャーノ

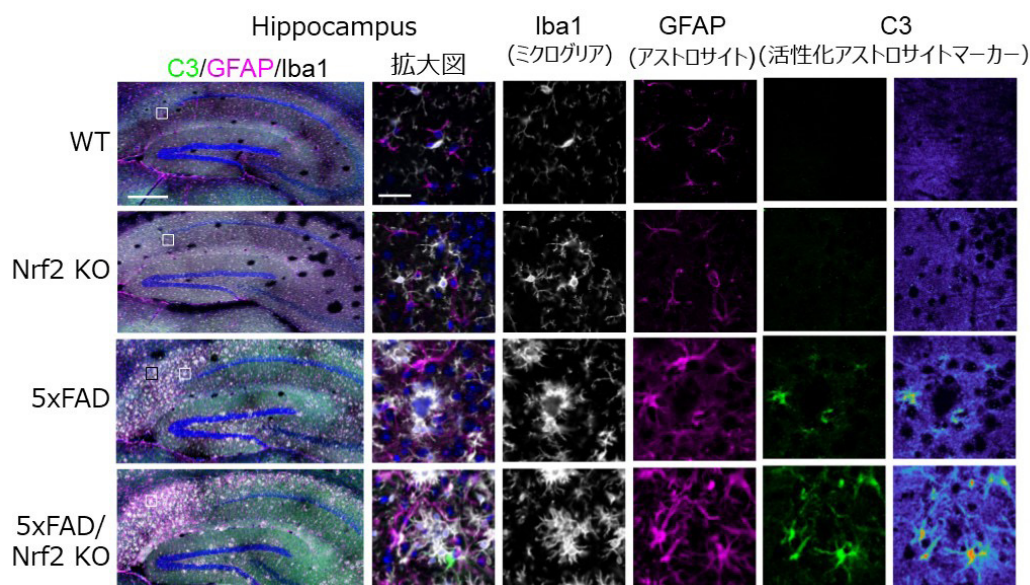


図1 Nrf2 欠損は神経炎症脳における活性化アストロサイトの産生を促進する

5xFAD マウス脳でアミロイド斑周囲に集積するミクログリア、さらに GFAP、C3 で示される活性化アストロサイトが、Nrf2KO で亢進しているのが観察される。

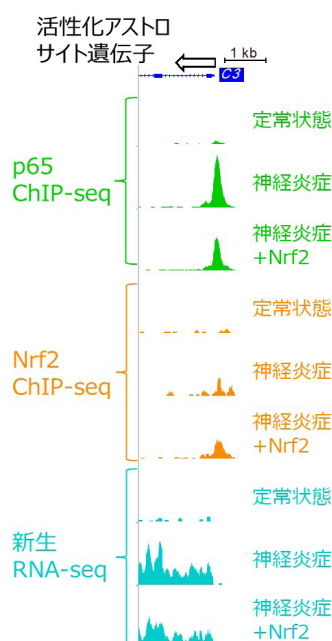


図2 Nrf2はNF-κBによる活性化アストロサイトの遺伝子発現を抑制する

アストロサイトにおける p65, Nrf2 ChIP-seq と新生 RNA-seq の一例：活性化アストロサイト遺伝子 C3 転写開始領域。神経炎症時には NF-κB サブユニット p65 が C3 遺伝子転写開始領域に集積するが（緑中段）、Nrf2 存在下ではその集積が抑制される（緑下段）。Nrf2 は神経炎症時に C3 遺伝子転写開始領域に集積する（オレンジ）。C3 遺伝子発現は神経炎症時に誘導されるが（青中段）、Nrf2 存在下では抑制される（青下段）。

ン2を 5xFAD マウスに飲ませました。その結果活性化アストロサイトの産生と神経脱落の抑制および認知機能の改善が観察されました（図3）。

以上の結果から、Nrf2 経路により神経炎症時の「活性化アストロサイト」の産生を抑制することで、神経細胞死を抑え、認知機能の低下を抑制できることが示唆されました（概要図）。

【掲載論文】

Astrocyte-targeting therapy rescues cognitive impairment caused by neuroinflammation via the Nrf2 pathway. Nakano-Kobayashi A*, Canela A, Yoshihara T, Hagiwara M* (* 共同責任著者), PNAS, 2023, 120 (33) e2303809120

【研究者のコメント】

この研究は著者がアメリカ留学時代に知り合った友人と京都大学で7年ぶりに再会したことから始まりました。ChIP やインフォマティクス解析について全く未経験だった著者が Nrf2 による活性化アストロサイトの制御機構までたどり着けたこと、そしてそれを可能としたご縁に感慨ひとしおの論文となりました。とはいえ最近の技術の進歩は目覚ましく、それにともなう研究分野の変遷に取り残されないよう精進する日々です。

【略歴】

2006 年 東京大学薬学系研究科博士課程修了、筑波大学、コールドスプリングハーバー研究所での博士研究員を経て 2012 年 10 月より京都大学に赴任。2023 年より同大学特定准教授。

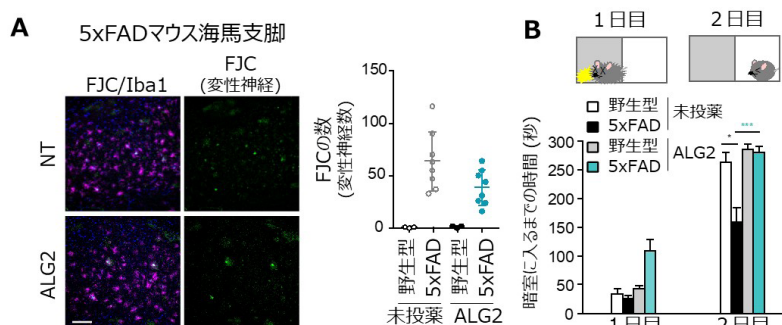
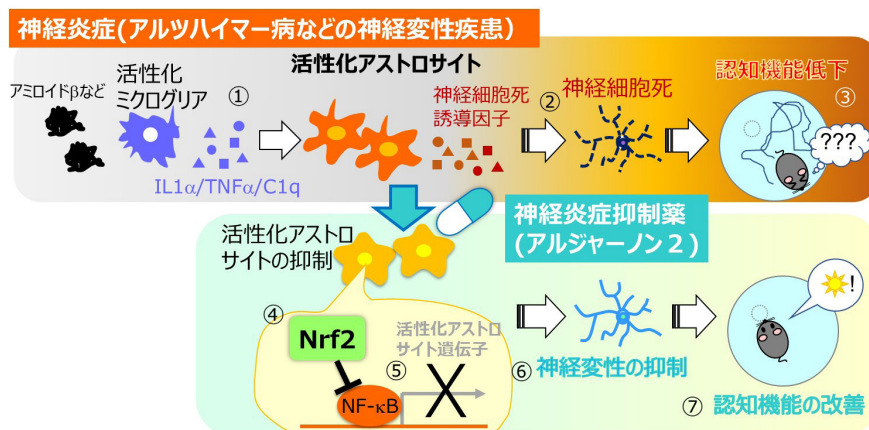


図3 アルジャーノン2は神経細胞の脱落を抑制し、認知機能を改善する

A Fluoro-Jade C (FJC) 染色による変性神経細胞の検出。**B** 受動回避テストによる認知テスト



研究概要図

神経変性疾患などで引き起こされている神経炎症では、ミクログリアが活性化しており、過剰な炎症性サイトカインが放出されています（①）。そのため本来神経細胞を支える機能をもつアストロサイトが活性化され、神経細胞死を引き起こす因子が放出されます（②）。その結果、神経の変性がおこり、認知機能低下などに至ります（③）。グリア機能制御薬アルジャーノン2投与により Nrf2 転写因子が安定化され（④）、活性化アストロサイト遺伝子産生が抑制されます（⑤）。その結果、神経細胞の生存（⑥）・認知機能の改善へつながります（⑦）。

神経科学トピックス

Exploring the Neural Mechanisms of Facial Movements during Reward Processing

Nagoya University Graduate School of Medicine / Fujita Health University
Graduate School of Medicine

PhD student / Visiting student Wan-Ru Li



We explored how mice exhibit facial movements during reward processing. Acquisition and anticipation of a reward elicited distinct motions in their orofacial parts via mesolimbic dopamine-dependent and -independent pathways, respectively, both of which converged in the primary motor cortex.

Neuroscientists employing animals engaged in reward-based learning tasks have noticed that these animals display spontaneous body movements, independent of explicit task instructions or obligations. These uninstructed movements are recognized to correlate with brain-wide neuronal activities. Nonetheless, a comprehensive understanding of the precise mechanisms that generate and coordinate these uninstructed movements remains elusive.

To address this issue, we first analyzed the movements of the whiskers (elongated, tactile facial hairs) of mice performing simple stimulus-reward association tasks. We found that mice move their whiskers at the timings of reward expectation and acquisition. We used a water reward in these tasks, and these uninstructed whisker movements were almost coincident with goal-directed licking behaviors. We then attempted to elicit uninstructed movements in mice without providing liquid rewards. Our strategy here was to stimulate dopamine neurons within the ventral tegmental area in the midbrain because activating these neurons is rewarding and reinforcing to mice. We employed optogenetics (a method to stimulate specific neural populations using light), and notably, we found that stimulating the dopamine neurons effectively triggered facial movements in the rostral regions, including the whiskers and nose (Figure 1). When further applying Pavlovian (or classical) conditioning by associating a sensory cue with the stimulation of dopamine neurons, we observed that a whisker protraction and quick nose twitch were induced immediately after cue presentation, the timing when the mice expect the rewarding stimulation. Thus, we could evoke whisker and nose motions at the timings of reward expectation and acquisition. Additionally, these oral-facial (orofacial) movements of two different timings could be well distinguished through machine learning techniques, suggesting distinct underlying mechanisms.

We next explored the neuronal circuits responsible for triggering these two types of orofacial movements. Blocking the mesolimbic dopamine pathway, renowned for its role in motivation, significantly reduced orofacial movements upon reward acquisition, while movements induced by reward expectation remained unaffected.

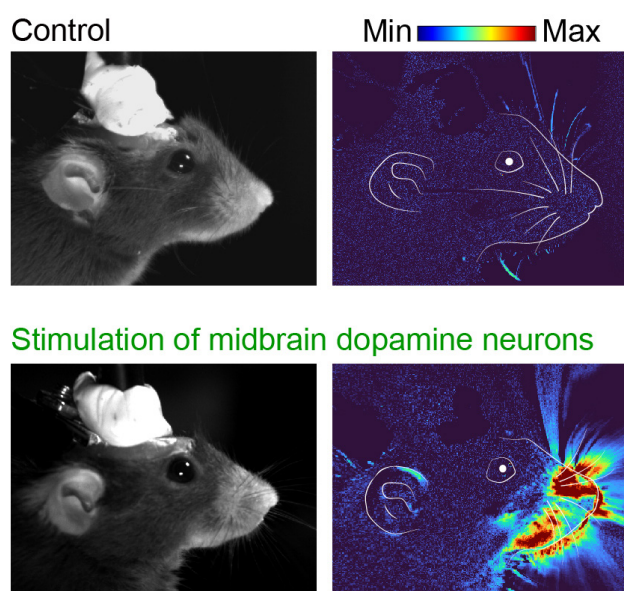


Figure 1.
Stimulation of midbrain dopamine neurons triggered orofacial movements (bottom). In control mice, such movements were not observed (top).

These outcomes strongly suggest that separate neuronal signaling pathways govern these two distinct orofacial movements. In contrast, both types of orofacial movements diminished when we suppressed neuronal activity in the whisker primary motor cortex known to control whisker movement. Based on these findings, we proposed a neural circuit model where two distinct signal streams converge into the motor cortex to generate diverse types of orofacial movements (Figure 2).

To the best of our knowledge, this study is the first documentation of neuronal mechanisms underlying uninstructed facial movements and can provide potential clinical insights into understanding the connection between facial movements and internal states in mental health disorders. Furthermore, our findings could contribute to creating more appropriate conditions for laboratory animals and improving animal welfare.

[Published Journal]

Li W-R*, Nakano T*, Mizutani K, Matsubara T, Kawatani M, Mukai Y, Danjo T, Ito H, Aizawa H, Yamanaka A, Petersen CCH, Yoshimoto J, Yamashita T. Neural mechanisms underlying uninstructed orofacial movements during reward-based learning behaviors. *Current Biology* 2023 Aug 21;33(16):3436-3451.e7.

* equal contribution

<https://doi.org/10.1016/j.cub.2023.07.013>

[Voice of Researchers]

When I joined this project, my supervisor, Dr. Takayuki Yamashita, had just noticed that whisker movements during the task were concurrent with licking. We decided to investigate how we could induce reward-related internal states in mice without providing a water reward. Setting up a new behavioral paradigm using optogenetics required a great deal of hard work, but we are now pleased to have discovered circuit mechanisms that generate facial movements without goal-directed actions. I am profoundly grateful for Takayuki-sensei's unwavering

commitment and infectious enthusiasm, which have fueled this remarkable research journey. I would also like to thank Prof. Junichiro Yoshimoto and Dr. Takashi Nakano for their help analyzing big data. Collaborating with them has been an immensely rewarding experience.

[Academic Career Summary]

2011-2016 Dalian Medical University (China), Bachelors in Medicine

2016-2019 Capital Medical University (China), Master's in Neurobiology

2020- Nagoya University, Graduate School of Medicine, Doctoral Course Student, under the supervision of Dr. Takayuki Yamashita, Fujita Health University Graduate School of Medicine

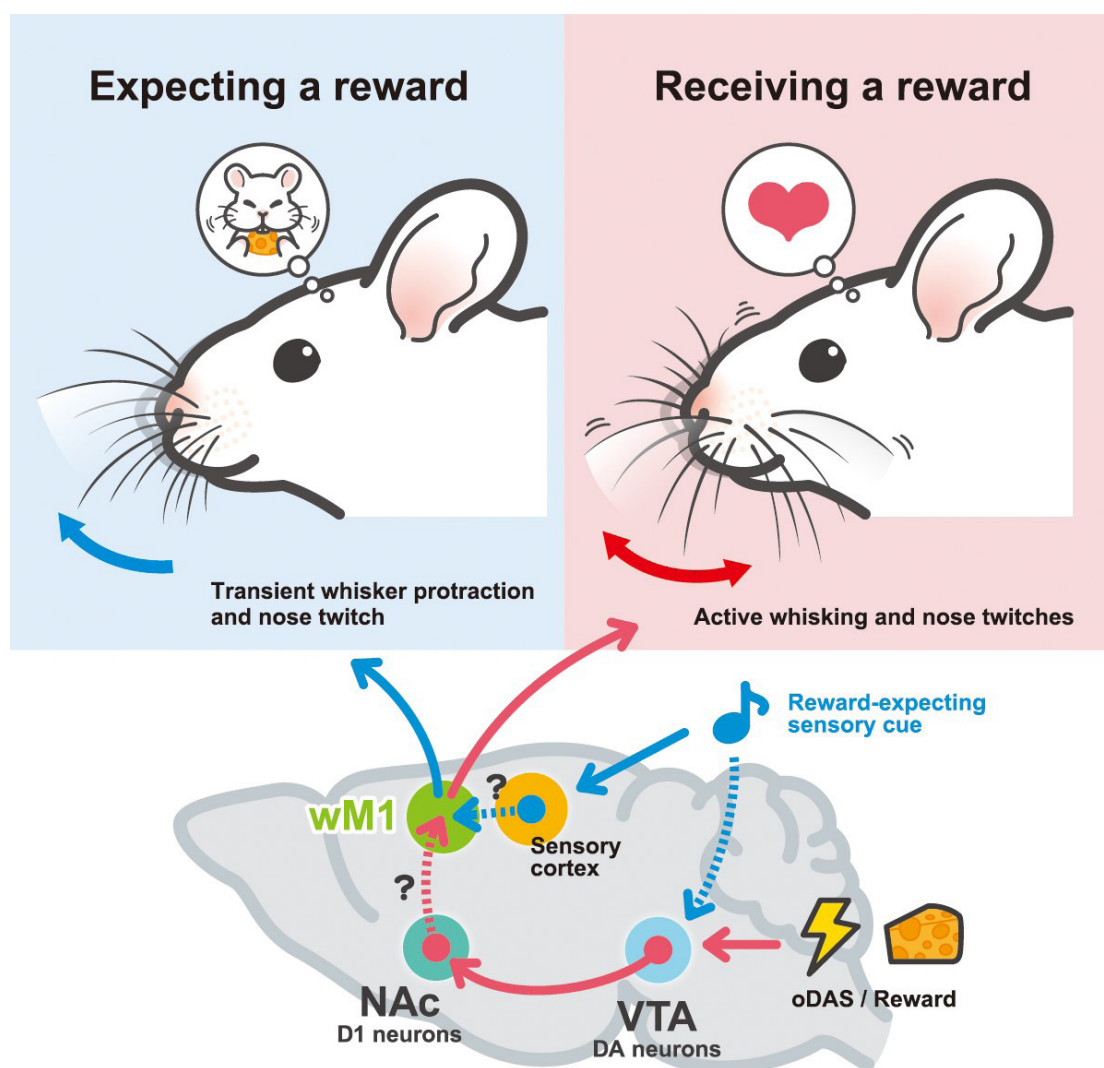


Figure 2.

Two separate neural pathways govern two different orofacial movements. The mesolimbic dopamine pathway is crucial for orofacial movements upon reward acquisition, while the other pathway is independent of mesolimbic dopamine, generating rapid orofacial movements upon reward anticipation. These distinct signals converge in the whisker primary motor cortex to orchestrate these two different types of movements. (Illustration by Hiroko Uchida)

神経科学トピックス

神経細胞コンパートメントの選択的除去メカニズムの解明

東京大学理学系研究科生物科学専攻脳機能学分野

特任助教 古澤 孝太郎



発達期の脳神経回路を構成するニューロンは、軸索・樹状突起・シナプスなど特定のコンパートメントを選択的に刈り込むことにより、不要な回路を除去し、機能的な情報処理回路へと成熟します。本研究では、ショウジョウバエ神経回路を実験モデルとして、シナプスと樹状突起という異なる神経コンパートメントが選択的に除去される時空間制御メカニズムを明らかにしました。

脳神経回路の大まかな配線は胎児期に形成されますが、この時期の脳神経回路は過剰量の神経突起やシナプスを含みます。そのため、その後の発達過程において不要な回路を刈り込むことにより、機能的な情報処理回路へと成熟します¹⁾。これまで、発達期における脳神経回路刈り込みの制御メカニズムは、軸索・樹状突起・シナプスなどの異なる神経コンパートメントごとに研究されてきましたが^{1, 2)}、単一ニューロン内の神経コンパートメントが選択的に刈り込まれる時空間制御メカニズムは全く理解されていませんでした。この問題に取り組むためには、単一ニューロンにおいて、それぞれの神経コンパートメントの刈り込みを同時に観察できる実験モデルを新たに確立する必要があります。

ショウジョウバエのクラス IV 感覚ニューロン (C4da ニューロン) は、自身の樹状突起を体表に張り巡らせ、軸索を腹側神経索へ伸ばしシナプスを形成します (図 1A)。幼虫期に形成された樹状突起は、蛹形成後 24 時間以内に完全に刈り込まれることから、筆者らは樹状突起と同時に軸索末端におけるシナプスも刈り込まれる可能性について検証しました。その結果、樹状突起と同様の時間枠においてシナプスも刈り込まれることを発見しました (図 1B)。この結果から、筆者らは C4da ニューロンを実験モデルとして用いることに

より、神経コンパートメント (シナプス・樹状突起) 選択的除去メカニズムの解明に繋げることができると考え研究に取り掛かりました。

まず、遺伝子の機能欠失スクリーニングにより、シナプス刈り込み、および樹状突起刈り込みに必要な遺伝子を探索したところ、E1 ユビキチン活性化酵素 (Uba1) の機能欠失において、シナプス刈り込みと樹状突起刈り込みの両方が強く阻害されることが分かりました。このことから、シナプス刈り込みと樹状突起刈り込みの双方において、ユビキチン-プロテアソーム経路が必要であることがわかりました。Uba1 の下流において、Cullin1 と呼ばれる E3 ユビキチンリガーゼが樹状突起刈り込みに必要であることが既に報告されていたため³⁾、Cullin1 がシナプス刈り込みにも必要であるのかを解析したところ、興味深いことに Cullin1 の機能欠失においてシナプス刈り込みは正常でした。この結果は、シナプス刈り込みには、Cullin1 とは異なる E3 ユビキチンリガーゼが機能していることを示唆します。そこで、シナプス刈り込みに必要な E3 ユビキチンリガーゼを探索したところ、Ube3a と呼ばれる E3 ユビキチンリガーゼがシナプス刈り込みに必要であることを突き止めました。これらの結果から、樹状突起刈り込みには Cullin1 が必要である一方、シナプス刈り込みには Ube3a が必要であることが明らかになりました。

それでは、いかにして Ube3a はシナプスを特異的に刈り込むのでしょうか？ひとつの可能性として、Ube3a がシナプス特異的に局在するというシナリオが考えられます。そこでタグを付加した Ube3a を C4da ニューロンに発現させて神経コンパートメントの発現レベルを比較したところ、Ube3a は細胞体や樹状突起に比べてシナプスに強く局在することが分かりました。さらに、キネシンモータータンパク質の機能欠失体において Ube3a のシナプス局在が強く阻害されることから、Ube3a はキネシンモーター依存的にシナプスへと輸送されることが明らかになりました。

次に、シナプス刈り込みを誘導する Ube3a の下流経路を検証しました。仮に、Ube3a がユビキチン-プロテアソーム経路依存的に標的基質を分解することによりシナプス刈り込みを誘導するとしたら、その Ube3a 基質の過剰発現下においてシナプス刈り込みは阻害されることが想定されます。

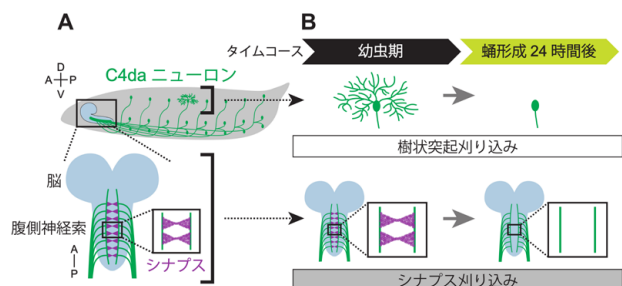


図1 ショウジョウバエのクラス IV 感覚ニューロン(C4da ニューロン) は変態期においてシナプスおよび樹状突起を刈り込む
(A) 上: 幼虫期の C4da ニューロンは、樹状突起を体表に張り巡らせ、軸索を腹側神経索へ投射する。下: 腹側神経索へ投射した軸索は、軸索末端においてシナプスを形成する。(B) C4da ニューロンは、蛹形成後 24 時間以内にシナプスおよび樹状突起を刈り込む。

そこで、Ube3a の基質候補を C4da ニューロンに過剰発現させることにより、シナプス刈り込みに必要な Ube3a の基質候補を探索しました。その結果、ショウジョウバエ BMP 受容体である Thickvein (Tkv) の過剰発現下において、シナプス刈り込みは阻害されました。次に、発達期において Tkv の発現レベルの変化を経時的に解析したところ、刈り込みが起こる時間枠において Tkv の発現レベルがシナプスで大きく減少すること、さらには、この Tkv 発現レベルの減少は Ube3a 機能欠失において抑制されることがわかりました。これら結果は、Ube3a による Tkv の分解がシナプス刈り込みに必要である可能性を支持します。さらに、Ube3a 機能欠失におけるシナプス刈り込み阻害は、Tkv の機能欠失、もしくは Tkv の下流因子である Mad の機能欠失によりレスキューされたことから、Ube3a 機能欠失における BMP シグナリングの上昇がシナプス刈り込みを阻害することが強く示唆されました。以上の結果から、Ube3a は BMP シグナリングの下方制御を介してシナプス刈り込みを誘導することが明らかになりました。

本研究では、C4da ニューロンにおいて、樹状突起刈り込みと同様の時間枠においてシナプス刈り込みが起こることを明らかにしました。さらに、C4da ニューロンを実験モデルとして採用することにより、神経コンパートメントが除去される時空間制御メカニズムの解明に取り組みました。その結果、樹状突起刈り込みには Cullin1、シナプス刈り込みには Ube3a が機能する、という異なる E3 ユビキチンリガーゼによる神経コンパートメントの選択的除去メカニズムが明らかになりました (図 2A)。さらに、Ube3a によるシナプス刈り込みメカニズムを探索したところ、キネシンモータータンパク質によってシナプスへと輸送された Ube3a が、BMP シグナリングの下方制御を介してシナプス刈り込みを誘導することを明らかにしました (図 2B)。本研究では、神経コンパートメントの選択的除去メカニズムをはじめて示しましたが、筆者らはそのメカニズムの一端を明らかにしたに過ぎません。例えば、C4da ニューロンの樹状突起刈り込みには、

内因性シグナル (ユビキチン - プロテアソーム経路など) に加え、外因性シグナル (周辺細胞による樹状突起の貪食など) も必要であることから⁴⁾、複数の内因性および外因性シグナルによって神経コンパートメントの選択的除去が調節される可能性があります。本稿では、E3 ユビキチンリガーゼを介した内因性シグナルによる選択的除去メカニズムを示しましたが、実際に筆者らは、C4da ニューロンの周辺細胞が、外因性シグナルを介した選択的除去に寄与することも明らかにしつつあります。今後は、この研究において新たに確立された実験モデルを駆使することにより、神経コンパートメント選択的除去の分子基盤の解明に貢献したいと考えております。

【掲載論文】

Furusawa K, Ishii K, Tsuji M, Tokumitsu N, Hasegawa E, Emoto K. Presynaptic Ube3a E3 ligase promotes synapse elimination through down-regulation of BMP signaling. *Science* 381: 1197-1205, 2023.

【参考文献】

- 1) Faust TE, Gunner G, Schafer DP. Mechanisms governing activity-dependent synaptic pruning in the developing mammalian CNS. *Nat Rev Neurosci*. 22: 657-673, 2021.
- 2) Vanderhaeghen P, Cheng HJ. Guidance molecules in axon pruning and cell death. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2: a001859, 2010.
- 3) Wong JJ, Li S, Lim EK, Wang Y, Wang C, Zhang H, Kirilly D, Wu C, Liou YC, Wang H, Yu F. A Cullin1-based SCF E3 ubiquitin ligase targets the InR/PI3K/ TOR pathway to regulate neuronal pruning. *PLoS Biol*. 11: e1001657, 2013.
- 4) Furusawa K, Emoto K. Spatiotemporal regulation of developmental neurite pruning: Molecular and cellular insights from Drosophila models. *Neurosci Res*. 167: 54-63, 2021

【研究者の声】

私は C4da ニューロン樹状突起刈り込み時に発生する Ca^{2+} 振動の美しさに魅了され、この研究を開始しました。C4da ニューロンを実験モデルに、ニューロン構造再編過程の詳細な観察を通じて、神経コンパートメント選択的除去メカニズムの理解を深めることができ心から嬉しく思います。責任著者である榎本和生先生をはじめ、共著者の方々、お世話になった皆様にこの場を借りて御礼申し上げます。

【略歴】

東京都立大学理学系研究科にて日本学術振興会特別研究員 (DC2) (2016 年～ 2018 年) を経て博士 (理学) を取得 (2018 年)。その後、東京大学理学系研究科脳機能学分野にて日本学術振興会特別研究員 (PD) (2018 年～ 2021 年) を経て現職。

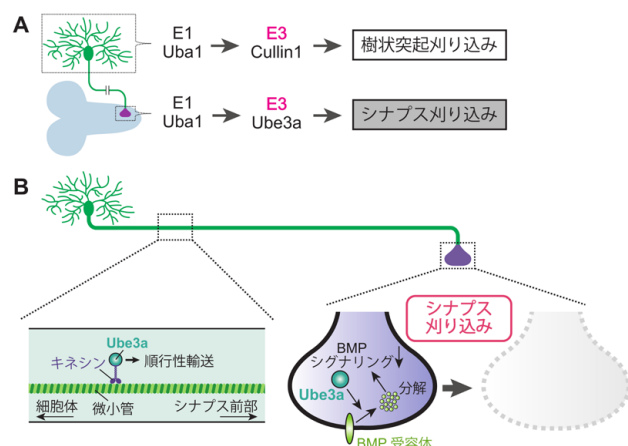


図 2 E3 ユビキチンリガーゼによる神経コンパートメント選択的除去メカニズム

(A) E1 ユビキチン活性化酵素 (Uba1) は、シナプス刈り込みと樹状突起刈り込みの両方に必要であるが、その下流において異なる E3 ユビキチンリガーゼが機能する。Ube3a はシナプス刈り込みを誘導する一方で、Cullin1 は樹状突起刈り込みを誘導する。(B) Ube3a はキネシンモータータンパク質依存的にシナプス前部へと輸送され、BMP 受容体の分解を介してシナプス刈り込みを誘導する。

神経科学トピックス

アルツハイマー病患者における脳エネルギー代謝異常と
アストロサイトとの関連

東京医科歯科大学 脳神経病態学分野 プロジェクト助教
量子科学技術研究開発機構 量子医科学研究所 脳機能イメージング研究部 協力研究員
平田 浩聖



アルツハイマー病 (AD) をはじめとする神経変性疾患の病態における反応性アストロサイトの関与に注目が集まっています。アストロサイトは脳内のエネルギー代謝において重要な役割を担う細胞です。本研究では、AD 患者の脳エネルギー代謝異常に焦点を当て、磁気共鳴スペクトロスコピー (MRS) を用いて AD 患者における脳エネルギー代謝異常 (乳酸の上昇) と反応性アストロサイトの関連性を明らかにしました。

グリア細胞の一種であるアストロサイトは、脳内で最も豊富に存在し、中枢神経系の恒常性の維持に重要な役割を果たしています。病的な状態では、アストロサイトの形態や機能が反応性に変化し、これらの反応性アストロサイトが神経変性疾患の病態に関与することが示されています。脳は主にグルコースをエネルギー源として利用します。アルツハイマー病 (AD) では、病初期から後部帯状回や楔前部などの領域でグルコースの利用が低下していることが、FDG-PET を用いたグルコース代謝評価の先行研究で示されています。しかし、脳のエネルギー代謝異常の背景病態はまだ十分に解明されていません。アストロサイトは脳内のエネルギー代謝に中

心的な役割を担っており、本研究ではアミロイド PET およびタウ PET で診断された AD 患者の脳内で、反応性アストロサイトがエネルギー代謝異常病態にどのように関与しているかを検証しました (図 1A)。アストロサイトのエネルギー代謝は解糖系が主であるため、エネルギー分子として乳酸に着目しました。最近の報告によると、様々な精神神経疾患モデルマウスでは脳内の乳酸濃度上昇が認知機能低下と関連しているため (Hagihara et al., eLife 2023)、乳酸は認知症病態における重要な分子である可能性があります。一方、脳内の乳酸濃度は低く、生体内での測定は困難でした。そこで、本研究では非侵襲的に脳の局所的な代謝物を測定できる磁気共鳴スペクトロスコピー (MRS) を用い、撮像方法を工夫して脳内の乳酸濃度およびミオイノシトール (アストロサイトマーカー) を測定しました。関心領域として、FDG-PET の先行研究結果とデフォルトモードネットワークのハブとして知られる後部帯状回を選択しました (図 1B)。その結果、AD 患者では健常群に比べて後部帯状回のミオイノシトール濃度と乳酸濃度が上昇していることがわかりました (図 2A)。また、ミオイノシトール濃度と乳酸濃度の間には有意な正の相関を認め、これは反応性アストロサイトと乳酸上昇の関連を示唆しています (図 2B)。さらに、MRS で測定した代謝物と認知機能との関連を調べたところ、ミオイノシトール濃度と乳酸濃度は認知症の重症度を示す CDR sum-of-boxes スコアと有意な相関を示しました (図 2C)。また、血液バイオマーカーとして、血漿中のアストロサイトマーカー (GFAP) と AD マーカー ($A\beta$ 42/40 比および p-tau 181) も測定しました。AD 患者では健常者と比較して血漿 GFAP は有意に上昇し、 $A\beta$ 42/40 比は低下、p-tau 181 は上昇していました (図 3A)。MRS で測定した代謝物と血液バイオマーカーの関連性を調べた結果、ミオイノシトールと GFAP および p-tau 181 との間に有意な相関を認めました (図 3B)。

本研究では、MRS を用いて AD 患者の後部帯状回における乳酸濃度の上昇を明らかにし、乳酸とアストロサイトマーカー (ミオイノシトール) の関連から、脳のエネルギー代謝異常の背景病態に反応性アストロサイトが関与していることが示唆されました。また、乳酸およびミオイノシトールは認知症の重症度と関連しており、これらが AD 病態のバイオマー

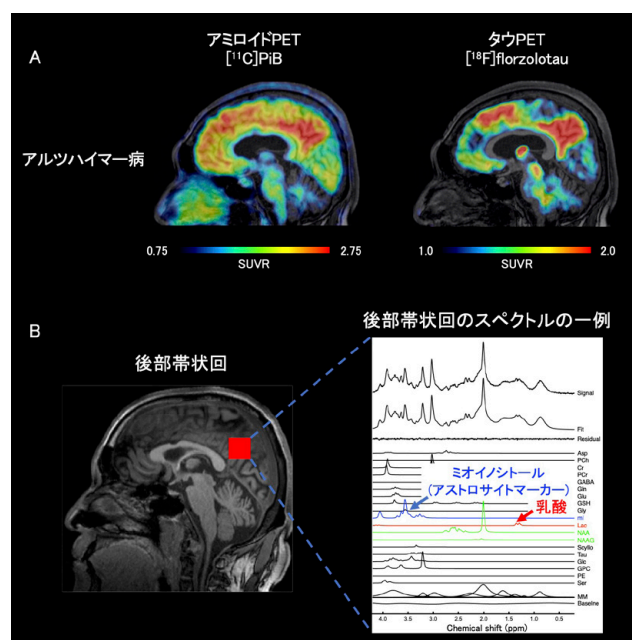


図1 アルツハイマー病患者のアミロイド PET とタウ PET の画像、及び MRS 解析の一例

(A) アルツハイマー病の診断に用いたアミロイド PET とタウ PET の画像。後部帯状回にアミロイドとタウの蓄積が観察できる。(B) 今回の MRS 解析における後部帯状回のボクセル位置と、そこから得られた MRS データのスペクトルの一例。

カーや治療標的となることが期待されます。また、アストロサイトマーカーには様々なものがありますが、本研究で用いたミオイノシトールと GFAP は共にアストロサイトの形態維持に関わると考えられます。そのため、本研究で示されたミオイノシトールと血中 GFAP の関連からは、両者が AD バイオマーカーとして類似のアストロサイトの变化を反映している可能性が示唆されました。

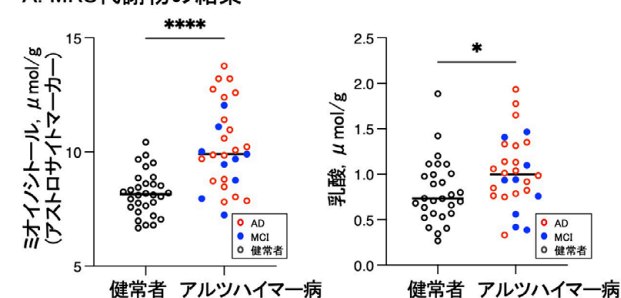
【掲載ジャーナル】

Altered Brain Energy Metabolism Related to Astrocytes in Alzheimer's Disease.

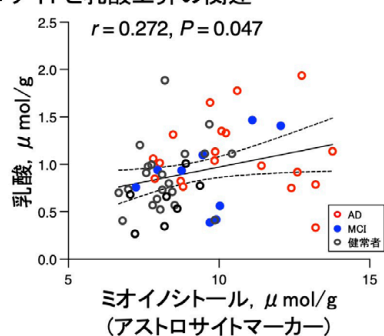
Hirata K, Matsuoka K, Tagai K, Endo H, Tatebe H, Ono M, Kokubo N, Oyama A, Shinotoh H, Takahata K, Obata T, Dehghani M, Near J, Kawamura K, Zhang MR, Shimada H, Yokota T, Tokuda T, Higuchi M, Takado Y. Altered Brain Energy Metabolism Related to Astrocytes in Alzheimer's Disease. Ann Neurol. 2023.

<https://doi.org/10.1002/ana.26797>

A. MRS代謝物の結果



B. アストロサイトと乳酸上昇の関連



C. MRS代謝物と認知機能との関連

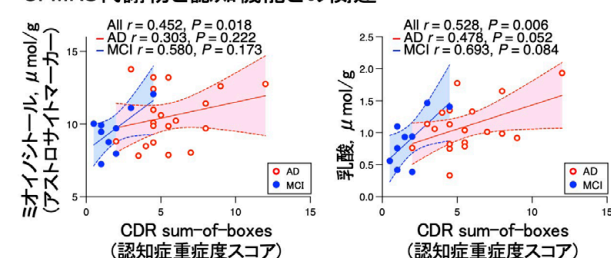


図2 MRSの結果(ミオイノシトール、乳酸)、ミオイノシトールと乳酸の相関、及びMRS代謝物と認知機能との関連

(A) 健常者とアルツハイマー病患者の後部帯状回におけるMRSの結果。アストロサイトマーカーであるミオイノシトールと乳酸は、健常群に比べてアルツハイマー病群で有意に上昇していた。(B) 乳酸とミオイノシトールの間に有意な正の相関が認められた。(C) ミオイノシトールと乳酸はCDR sum-of-boxesと有意な正の相関を示した。

【研究者の声】

本研究ではMRS/MRI、PET、血液バイオマーカーといった複数のモダリティを組み合わせで解析を行いました。それぞれのモダリティの強みをうまく活かすことができたと感じています。多くの方々のご協力とご指導のおかげで、論文を発表することができました。また、このような臨床研究は患者様とご家族の方々のご協力によって成り立っています。この場を借りて心からの感謝を申し上げます。今後も脳神経内科医としての研鑽を積み重ねながら、神経変性疾患の病態解明や治療法の開発に繋がる研究を続けていきたいと思っています。

【略歴】

2012年東京医科歯科大学医学部医学科卒業。2年間の初期研修の後に、脳神経内科医として勤務。2020年東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科博士課程修了。2020年東京医科歯科大学脳神経病態学分野特任研究員。2021年より現職。

A. 血液バイオマーカーの結果

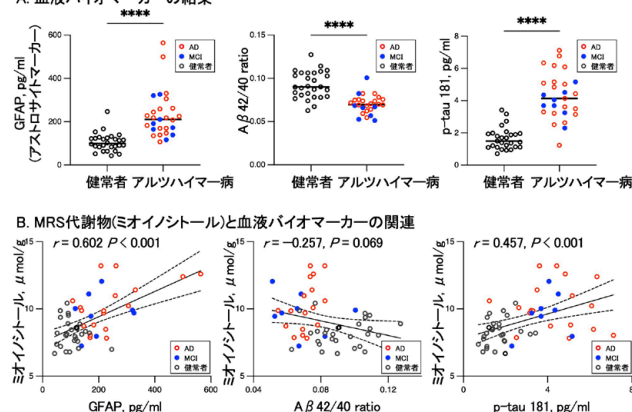


図3 血液バイオマーカーの結果とミオイノシトールとの関連

(A) 健常者とアルツハイマー病患者の血液バイオマーカーの比較結果。アストロサイトマーカーとしての血中GFAPは、健常群に比べてアルツハイマー病群で有意に上昇していた。また、アルツハイマー病のバイオマーカーであるAβ42/40比とp-tau 181も、健常群とアルツハイマー病群の間に有意な差が認められた。(B) MRS代謝物であるミオイノシトールと血液バイオマーカーとの関連性を検証。アストロサイトマーカーであるミオイノシトールと血中GFAPの間に有意な正の相関が認められた。

神経科学トピックス

うつ症状を生じる脳内メカニズムとその制御法

北海道大学大学院薬学研究院

准教授 竹内 雄一



うつ病態の理解に基づいた治療法の開発が求められています。本研究は、嗅球—梨状皮質間のガンマ周波数帯コヒーレンスの減弱がうつ症状を生じること、その修復によりうつ症状を制御可能であることを見出しました。

うつ症状の原因は未だ不明ですが、近年複数の脳領域間におけるコミュニケーション（機能的やり取り）の障害が原因である可能性が示唆されています。特に最近、情動を司る大脳辺縁系に属する脳領域間のコミュニケーションが正の気分の維持に関わる可能性が報告されています。脳領域間の効果的なコミュニケーションにはガンマオシレーションと呼ばれる 30–80 Hz の律動的脳活動が必要です。うつ病にも用いられる薬であるケタミンが脳内のガンマオシレーションを増強する事実も、うつ病と大脳辺縁系のガンマオシレーションの関連を示唆します。加えて近年、嗅球が脳全体のガンマオシレーションの発生源であることが報告されました。実は昔からうつ病の動物モデルの一つとして嗅球摘出動物が用いられていました。実際我々も嗅球の摘出が脳全体のガンマオシレーションを減弱すること、同時に不安様行動などうつ病様症状が生じることを確認していました。しかしながら嗅球摘出は、ガンマオシレーションの減弱のみならず、嗅球神経の喪失や脳損傷による炎症反応等も同時に生じるため、それらのいずれが（または複数要因が）うつ病様症状を生じるのは不明でした。そこで本研究は、嗅球由来ガンマオシレーションを選択的に操作することで「うつ病様症状の原因はガンマリズムを介した脳領域間のコミュニケーション障害である」、という仮説の検証に挑みました。

まずマウスにおいて、化学遺伝学的手法で嗅球全体における神経活動を抑制する実験を行いました。その結果、嗅球におけるガンマオシレーションの減弱およびうつ病様症状の惹起が確認できました。次にラットにおいて嗅球から嗅球の主要な標的脳領域である梨状皮質へのシナプス伝達を、遺伝的 CALI (Chromophore-Assisted Light Inactivation) で経路特異的かつ可逆的に阻害する実験を行いました。その結果、梨状皮質におけるガンマオシレーションが減弱し、スクロース嗜好性試験の成績低下等のうつ病様症状が生じることが分かりました。次に、ラットで嗅

球—梨状皮質間のガンマ周波数帯コヒーレンスをガンマ嗅球由来ガンマオシレーションの位相特異的な梨状皮質刺激（逆位相閉ループ脳深部刺激法）を用いて選択的に阻害する実験を行いました。その結果、やはりスクロース嗜好性試験の成績低下等のうつ病様症状が生じたことから、当該経路における機能的結合の障害がうつ病様症状を生じる十分条件であると分かりました。さらに、逆位相閉ループ脳深部刺激法で生じたう

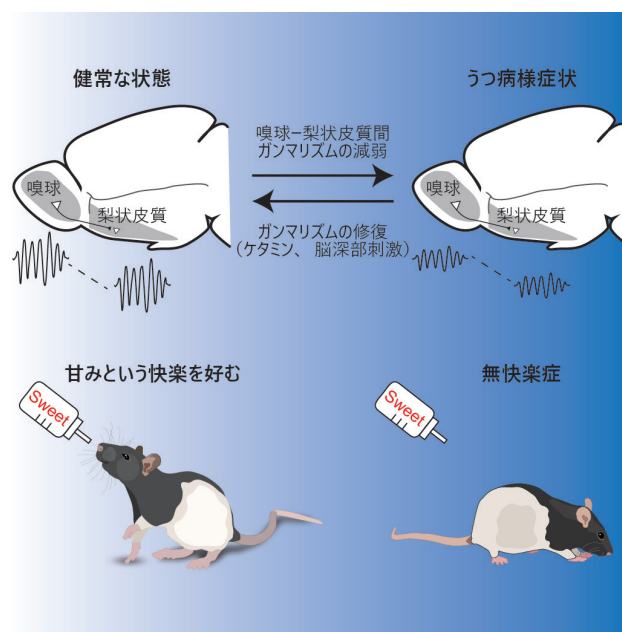


図 健全な状態では嗅球—梨状皮質間は、約 50–70 Hz のガンマ周波数帯コヒーレンス（ガンマリズム）で機能的に結合している。その機能的結合を化学遺伝学、光遺伝学、または閉ループ脳深部刺激法で人工的に減弱させると、不安様行動が上昇するとともにスクロース嗜好性試験の成績が低下した（うつ病様症状）。減弱した機能的結合を薬（ケタミン）や閉ループ脳深部刺激法で修復すると、うつ病様症状は緩解した。

うつ病様症状は、脳内ガンマオシレーションを増強する薬であるケタミンの投与により部分的に緩解しました。さらにリポポリサッカライド投与うつ病モデルラットにおいて、順位相関ループ脳深部刺激法によって嗅球—梨状皮質間ガンマ周波数帯コヒーレンスを修復することで、うつ病様症状を緩解することに成功しました。

本研究で、うつ症状を生じる脳内メカニズムの一端を解明し、その制御法を見出すことができました。本研究の成果は、特に薬剤抵抗性の症例の新規治療法開発の端緒となると期待されます。

【掲載ジャーナル】

Reinstating Olfactory Bulb-Derived Limbic Gamma Oscillations Alleviates Depression-like Behavioral Deficits in Rodents

Qun Li[†], Yuichi Takeuchi[†], Jiale Wang, Levente Gellért, Livia Barcsai, Lizeth K. Pedraza, Anett J. Nagy, Gábor Kozák, Shinya Nakai, Shigeki Kato, Kazuto Kobayashi, Masahiro Ohsawa, Gyöngyi Horváth, Gabriella Kékesi, Magor L. Lőrincz, Orrin Devinsky, György Buzsáki, Antal Berényi
Neuron 111: 2065–2075, 2023.

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.04.013>

†：共筆頭著者

【研究者の声】

本研究は、竹内ともう一人の筆頭著者であるLi博士が、2018年から主としてハンガリーセゲド大学医学部のAntal Berényi研究室において実施したものです。大変時間はかかりましたがLi博士と励まし合い、データと上司らに導かれ、何とか発表までたどり着くことができました。Li博士は数学者で全くウェット実験の経験が無かったため私が彼女に動物実験を一から教えることになりました。一方、Li博士の数学力を背景としたデータ解析は大変力強かったです。共同研究者の先生方の手厚いサポートにも助けられました。この場を借りて御礼申し上げます。

【経歴】

2010年 総合研究大学院大学生命科学研究科 修了。博士（理学）。日本学術振興会 特別研究員、東京女子医科大学医学部 助教、セゲド大学医学部 特任助教、大阪市立大学大学院医学研究科 特任講師を経て、2021年より現職。

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。

- Bienenstock-Cooper-Munro理論 ----- 小林 静香、真鍋 俊也
- 嗅覚受容体 ----- 伊原 さよ子、東原 和成

事務局のつぶやき



江口：2023年の第46回大会（仙台）の参加者数は約2,800人で、うち海外からの参加者は400人と、コロナの収束を実感する会となりました。対面での開催を喜ぶ声も多かったです。2024年は福岡で、よりたくさんのご参加をお待ちしています。



吉田：サーバ移転が無事に完了したと思いきや、新たな試練が！GoogleとYahooがメール送信者に対する新ガイドラインを公表し、それに対応しないと会員の皆様へのメール配信に支障が生じることが判明しました。対応は大変ですが、安全で信頼できる方法でメール配信ができるようにがんばります！



三瓶：2024年は学会設立50周年のキックオフ。事務局も時代に合わせ様々な変換期に対応すべく日々奮闘しています。イベント増えると残業も増え・・・ないですよね？理事長？大会運営の楽しみも増えてきた今日この頃です。



地主：Neuroscience Research編集部です。NSRもオープンアクセス化を迎え変貌の時。皆様からのご投稿がNSRを活気づけます。ご投稿お待ちしております！



窪寺：はじめまして！新たに事務局に加わりました、窪寺です。業務を通じて学術の世界に触れられることに、わくわく新鮮な気持ちで日々従事しております。より良い学会運営が執り行えるよう努めます。よろしくお願いします！

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(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)

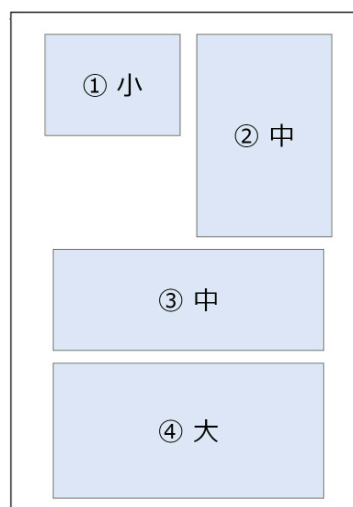
11月10日発行号(8月末頃入稿締切)

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・後援団体である必要があります。

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



[@jnsorg](https://twitter.com/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が違えば、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。

- 2023年5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1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2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3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ック株式会社
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

2024 年第 1 号をお読みいただきありがとうございます。このたび 2023 年度より神経科学ニュース編集委員を務めさせていただくこととなりました、どうぞよろしくお願いいたします。このような学会活動は私個人には初めてのことで、経験豊富な他の委員の皆様の進め方をまねて楽しく活動させていただいております。神経科学ニュース編集委員は、村松里衣子委員長のとおりまとめ及び吉田様をはじめとする事務局の手厚いサポートのもと、委員数名の持ち回りで各号の担当を行い、トピックニュース記事、研究室紹介、そして学術変革領域の紹介や留学記などを書いていただける方の候補を検討し、掲載記事の諸々の準備を協力して進めています。今回の第 1 号では、多彩な研究バックグラウンドの先生方に、病態科学から神経生理、物理学・統計学を用いた脳の理論研究まで、幅広いトピックの記事を執筆いただきました。どれもとても読み応えのある記事となっています。お忙しい中執筆を快くお引き受けくださいました著者の先生方、大変ありがとうございました。この場を借りて厚く御礼申し上げます。この記事が掲載されるのは 2 月、春の訪れを待つ冬真っ盛りだと思います。会員の皆様、残り少しの寒い冬、十分に栄養・休息をとって COVID19、インフルエンザ等にかからず元気にお過ごしいただけますようお願いしております。

神経科学ニュース編集委員
高堂 裕平

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)