

# GLIA

グリアデコーディング:脳-身体連関を規定するグリア情報の読み出しと理解

# DECODING

Deciphering information critical for brain-body interactions



## News Letter 2021 MAR.

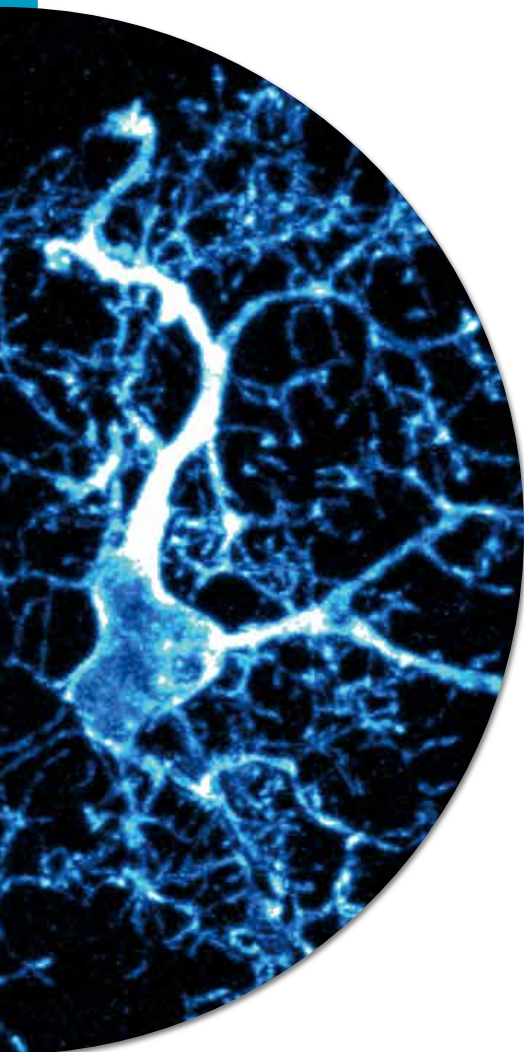
# vol.01

# GLIA

グリアデコーディング:脳-身体連関を規定するグリア情報の読み出しと理解

# DECODING

Deciphering information critical for brain-body interactions



## contents

- 領域代表ご挨拶、研究組織 . . . 02
- 計画研究班 . . . 03
- グリア研究者からの寄稿 . . . 13
- 最近の研究成果 . . . 16
- 活動報告 . . . 17
- 活動と予定 . . . 19

News Letter  
2021 MAR.

VOL.01

● 文部科学省科学研究費補助金 学術変革領域研究(A) 令和2年度～令和6年度  
● 略称：グリアデコード ● 領域番号：20A301



領域代表  
**岡部 繁男**  
 Shigeo Okabe  
 東京大学大学院医学系研究科  
 神経細胞生物学分野 教授

## 学術変革領域研究「グリアデコーディング:脳-身体連関を規定するグリア情報の読み出しと理解」の発足にあたって

令和2年度より、学術変革領域研究「グリアデコーディング:脳-身体連関を規定するグリア情報の読み出しと理解」が発足することとなりました。本研究領域では、多様なグリア細胞の状態・機能・細胞間シグナル伝達を包括的に読み出す技術(グリアデコーディング技術)を開発して、脳と身体の間で生体情報が統合されるメカニズムを解明することをゴールに設定しています。脳は全身の状態をコントロールする重要な器官ですが、一方で脳も臓器として全身の器官から多様な制御を受けています。脳と個体環境の間では様々な情報のやり取りが行われ、多様かつダイナミックな双方向性の制御によって個体全体の機能が維持されていますが、その全貌については未だ解明されていません。この研究領域では、脳-身体連関を解明する鍵は両者のインターフェースを形成するグリア細胞からの情報の包括的な読み出しである、というコンセプトの元にグループ研究を推進していきます。

脳-身体連関の制御については視床下部-下垂体系を介したホルモン制御、食欲・睡眠・体温などの代謝に関連した制御系についてこれまでも活発な研究が行われ、成果が得られてきました。このような研究の中で最近特に注目されているのはグリア細胞の役割です。グリア細胞による神経回路の制御、特にシナプスの発達や可塑性

の制御については多くの研究成果が蓄積しています。また一方で、グリア細胞は血管や免疫細胞とも密接に関連して、個体環境のシグナルを様々な形で受容することが明らかになりつつあります。

このようなグリア細胞と神経回路、グリア細胞と個体環境の相互作用を解明する上で、様々な革新的な技術、特にイメージング技術の進歩が大きな役割を果たしてきました。本領域でもイメージングなどのグリア情報の読み出し技術、更にグリア細胞の個体レベルでの操作技術の開発に力を入れ、グリア研究の新しいフロンティアを開拓したいと思います。そのために全く異なるアイデアや計測技術を取り込み、研究の新規性、技術的な優位性を重視したグループ研究を実施します。

本領域の発展には異分野連携が必須です。これまでの日本のグリア研究のリソースを活用しつつ、若手研究者、分野外の研究者の参入により研究の多様性が増すことを期待しています。また各班員の研究の進展と連携の強化により、広い意味での生体環境の制御メカニズムの解明へとこの領域が更に発展できるよう、これからの5年間で様々な取り組みを実施する予定です。

どうぞ本領域に温かいご支援・ご鞭撻を賜りますようお願いいたします。

## ●研究組織 Research Organization

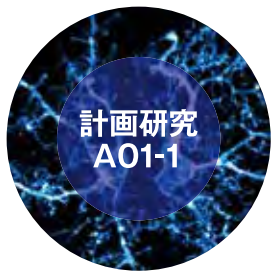


### ●【総括班】

岡部 繁男	東京大学	大学院医学系研究科	領域代表、企画実行WG
小泉 修一	山梨大学	大学院総合研究部医学域	企画実行WG
石井 優	大阪大学	大学院医学系研究科	企画実行WG
和氣 弘明	名古屋大学	大学院医学系研究科	広報・シンポジウムWG (ホームページ、ニュースレター)
津田 誠	九州大学	大学院薬学研究院	広報・シンポジウムWG (ホームページ、ニュースレター)
田中 謙二	慶應義塾大学	医学部	ワンストップサービスWG, YoungGlia
小山 隆太	東京大学	大学院薬学系研究科	ワンストップサービスWG, YoungGlia
星野 歩子	東京工業大学	生命理工学院	技術支援WG
史 蕭逸	東京大学	大学院医学系研究科	技術支援WG
松田 道行	京都大学	大学院生命科学研究所	技術支援WG

### ●【計画班】

A01	岡部 繁男	東京大学	大学院医学系研究科	グリア・神経ネットワークの統合デコーディング
	田中 謙二	慶應義塾大学	医学部	グリア・神経ネットワークの統合による脳内エネルギー代謝機構
	小山 隆太	東京大学	大学院薬学系研究科	ミクログリアの時間依存性構造変化のデコーディングと生体機能への介入
	松田 道行	京都大学	大学院生命科学研究所	グリア細胞間情報伝達の可視化
A02	和氣 弘明	名古屋大学	大学院医学系研究科	全身臓器の生理的・病理的免疫状態遷移の脳による検出機構
	津田 誠	九州大学	大学院薬学研究院	グリア多様性を軸にした介入法による感覚など全身機能の変容
	石井 優	大阪大学	大学院医学系研究科	末梢神経による免疫・炎症システムの時空間的制御機構の解明
A03	小泉 修一	山梨大学	大学院総合研究部医学域	ミクログリアデコーディングによる全身監視・制御システムの解明
	史 蕭逸	東京大学	大学院医学系研究科	全脳全細胞イメージングによる睡眠覚醒サイクルに伴うグリア機能の可視化
	星野 歩子	東京工業大学	生命理工学院	エクソソームを介した脳-臓器コミュニケーション



# グリア・神経ネットワークの統合デコーディング

●研究代表者 岡部 繁男 (東京大学大学院医学系研究科 神経細胞生物学分野 教授)  
●研究分担者 宮田 宗明 (神戸大学大学院医学研究科 生化学・分子生物学講座 病態シグナル学分野 特命助教)



岡部 繁男 Shigeo Okabe



宮田 宗明 Muneaki Miyata

個体の内部環境に応答して、脳内活動の調節が起こり、その結果として脳からの情報が末梢にフィードバックされることで機能的な脳-身体連関が成立しています。個体の内部環境に応答した脳内の機能調節のメカニズムを理解するにはグリア細胞によるインターフェースの役割を明らかにする必要があります。これまで我々の研究グループは脳内での神経回路の発達や疾患に関連した変化を直接観察するための技術として二光子顕微鏡によるシナプス・スパイン観察の手法を開発し、自閉症スペクトラム障害などのモデル動物での神経回路障害を明らかにしてきました(文献3)。また超解像顕微鏡等の手法を用いたスパイン形態の新規解析技術など、回路変化の詳細を解明する技術の開発にも注力しています(文献1)。更にシナプス改変の過程では周囲のアストログリア・ミクログリアによる多様な制御機構が存在することも示してきました(文献2)。今回、「グリアデコーディング」の学術変革領域においては、こうした先端的なシナプス・グリア

イメージング技術を基盤として、更に体外環境・個体の内部環境との相互作用を読み解くための新しい技術開発を推進します。第一のアプローチは脳細胞移植と二光子顕微鏡イメージングの統合です。脳内前駆細胞を単離し、別の動物の脳へ移植することで、移植後の脳組織に組み込まれた細胞の機能イメージングを実現します。特に研究項目A01内での連携として、松田班で開発された機能プローブ、小山班が開発するニューロン・グリア共培養系を活用します。更に田中班で取り上げる脳内エネルギー代謝との関連についても連携して研究を実施する予定です。第二のアプローチは脳深部神経回路・グリアのイメージング解析です。脳深部のイメージングは技術的に困難ですが、脳内視鏡などにより活動状態をリアルタイムに追跡できる可能性があります。脳深部でのグリア機能を個体レベルで追跡する技術を開発し、史班での睡眠・覚醒サイクルの研究、星野班でのエクソソーム研究などと連携していきたいと考えています。



【図1】 脳-身体連関と神経・グリア相互作用の統合的理解

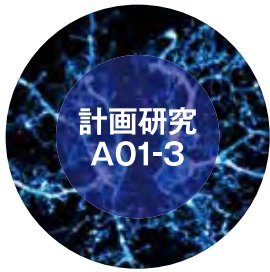


【図2】 細胞移植技術を活用した神経・グリア相互作用の解析

## 代表文献

1. Computational geometry analysis of dendritic spines by structured illumination microscopy. Kashiwagi Y, Higashi T, Obashi K, Sato Y, Komiya N H, Grant S G N, Okabe S. *Nat Commun*. 2019 10(1):1285. doi: 10.1038/s41467-019-09337-0.
2. Spatial impact of microglial distribution on dynamics of dendritic spines. Iida T, Tanaka S, Okabe S. *Eur J Neurosci*. 2019 49(11):1400-1417. doi: 10.1111/ejn.14325. Epub 2019 Jan 16.
3. Enhanced synapse remodelling as a common phenotype in mouse models of autism. Isshiki M, Tanaka S, Kuriu T, Tabuchi K, Takumi T, Okabe S. *Nat Commun*. 2014 Aug 21;5:4742. doi: 10.1038/ncomms5742.





# ミクログリアの時間依存性構造変化の デコーディングと生体機能への介入

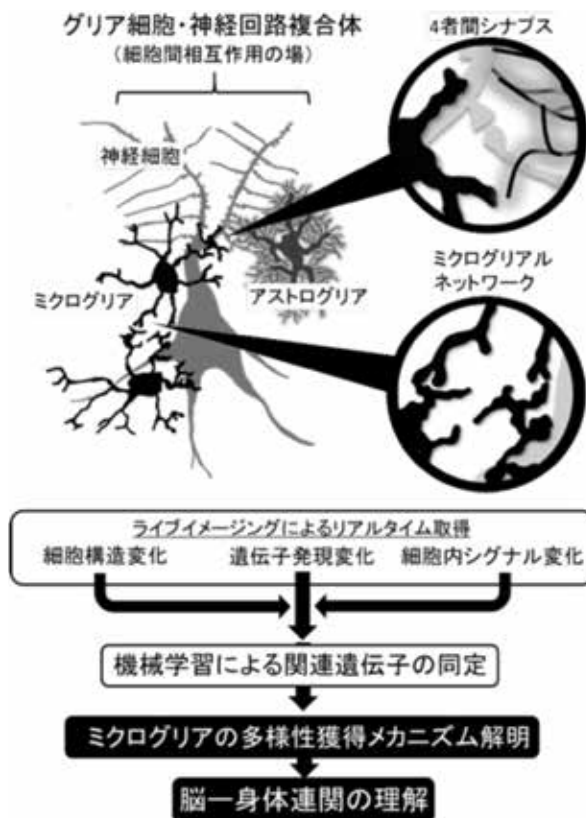
●研究代表者 小山 隆太 (東京大学大学院薬学系研究科 薬品作用学教室 准教授)



小山 隆太 Ryuta Koyama

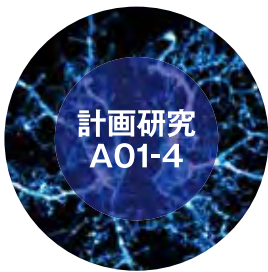
本計画研究では脳機能の要となる神経回路の形成・成熟におけるミクログリア・アストログリア・神経細胞間の相互作用によって生じる、ミクログリアの細胞構造変化・細胞内シグナリング変化・遺伝子発現変化を3つの主要な情報としてデコーディングする。ミクログリアは異種細胞と頻りに接触するほか、ミクログリア同士で集合してミクログリアルネットワークを形成する。しかし、これらの細胞間相互作用が誘導されるメカニズムや、相互作用の意義には不明な点が多く、ミクログリアをターゲットにした生体制御を困難にしている。そこで、本研究では細胞間相互作用によって生じるミクログリア多様性の形成メカニズムを遺伝子レベルで

解明し、ミクログリアの機能調節に基づいた生体制御を達成することを目的とする。この目的を達成するために、in vivoのミクログリア形態を再現した新規グリア培養系を確立済みである。本系を利用して、グリア細胞・神経回路複体内の細胞間相互作用によって生じるミクログリアの構造変化や細胞内シグナル変化を超解像ライブイメージングで捉える。さらに、ライブイメージング中に単一ミクログリアをピックアップし、その発現遺伝子をRNAシーケンスで解析する。そして、機械学習を用いることで、目的の構造変化と細胞内シグナル変化に関連する遺伝子発現情報を得る。



## 代表文献

1. Zhou Z, Okamoto K, Onodera J, Hiragi T, Andoh M, Ikawa M, Tanaka KF, Ikegaya Y, #Koyama R. Astrocytic cAMP modulates memory via synaptic plasticity. PNAS, 118: e2016584118, 2021.
2. Onodera J, Nagata H, Nakashima A, Ikegaya Y, #Koyama R. Neuronal brain-derived neurotrophic factor manipulates microglial dynamics. Glia, doi: 10.1002/glia.23934, 2020.
3. Andoh M, Shibata K, Okamoto K, Onodera J, Morishita K, Miura Y, Ikegaya Y, #Koyama R. Exercise reverses behavioral and synaptic abnormalities after maternal inflammation. Cell Reports, 27:2817-2825, 2019.



## グリア細胞間情報伝達の可視化

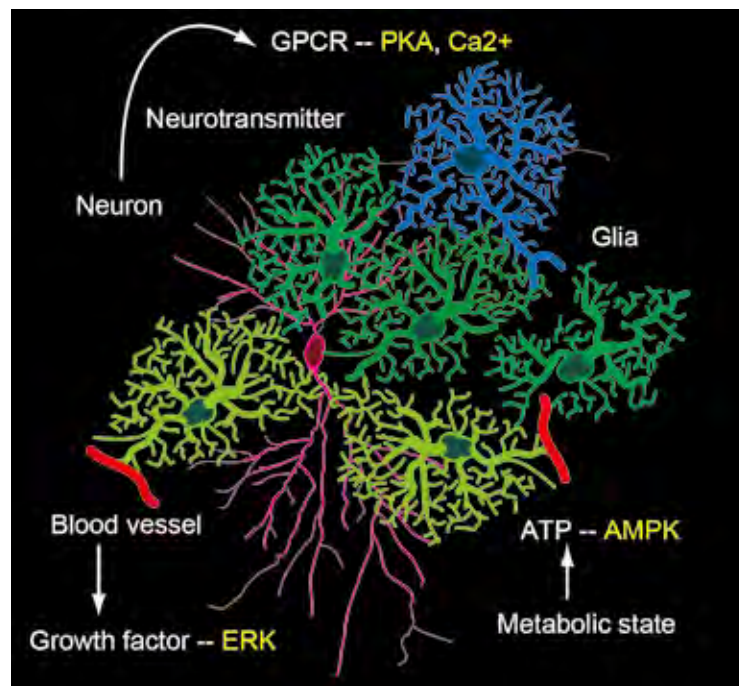
● 研究代表者 松田 道行 (京都大学大学院生命科学研究科 生体制御学 教授)



松田 道行 Michiyuki Matsuda

グリアの活性変動が統合失調症を始めとする様々な精神神経疾患の原因ではないかとされ、その神経活動全体のトーンを制御する機能が注目を集めています。しかし、これまではグリアをマスとしてとらえる研究や固定標本を用いた研究が主であり、グリア間、グリアーニューロン間、グリアー血管等の情報伝達を一細胞レベルで解析した研究は多くはありません。私たちは多光子顕微鏡を用いて生きた組織で細胞間の情報伝達を可視化する技術を開発してきました。この技術を使って、上皮細胞増殖因子受容体の活性化が表皮細胞間を伝搬する現象を発見し、それが協調した細胞運動に重要であることを報告しています。本学術変革研究の「問い」はグリアにおいても細胞間で情報を共有するメカニズムがあるのではないかと?というものです。アストログリアは神経栄養因子・成長因子の貯蔵・産生、血液脳関門の形成・血流の調整、神経伝達物質の取り込みなどさまざまな活動を行うことが知ら

れています。無数にあるグリアに個々に指令を出すのは効率が悪いので、グリアが同調して活性を発現するメカニズムがあるのではないのでしょうか。反面、様々な環境変動に対応するためには細胞の個性も必要でしょう。このような、グリア細胞の多様性と同調性を理解することが、神経回路の研究だけではわからないヒトを含めた様々な動物の行動や疾病の理解に役立つのではないかと考えています。このような環境変動をとらえる方法として、分~時間で変動するタンパク質リン酸化酵素の活性変動が適していると考えています。私たちのチームでは、GPCRに反応するAキナーゼ(PKA)の活性変動を検出するPKAchuマウス、細胞増殖刺激に反応するERK MAPキナーゼの活性変動を検出するEISUKEマウス、細胞内AMP濃度変動を検出するAMPAMマウスを開発済みです。これらのマウスをグリア戦線に動員し、ライブでグリア情報伝達を可視化します。



### 代表文献

1. N. Mochizuki et al., Spacio-temporal images of growth factor-induced activation of Ras and Rap1. *Nature (London)* 411, 1065-1068 (2001).
2. K. Aoki et al., Stochastic ERK activation induced by noise and cell-to-cell propagation regulates cell density-dependent proliferation. *Mol. Cell* 52, 529-540 (2013).
3. T. Kinjo et al., FRET-assisted photoactivation of flavoproteins for in vivo two-photon optogenetics. *Nat Methods* 16, 1029-1036 (2019).



# 全身臓器の生理的・病的免疫状態遷移の脳による検出機構

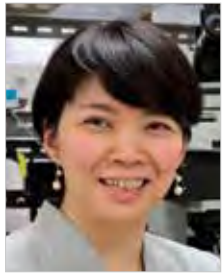
●研究代表者 和氣 弘明 (名古屋大学大学院医学系研究科 機能形態学講座 分子細胞学 教授)  
 ●研究分担者 足澤 悦子 (大阪大学大学院生命機能研究科 心生物学研究室 助教)



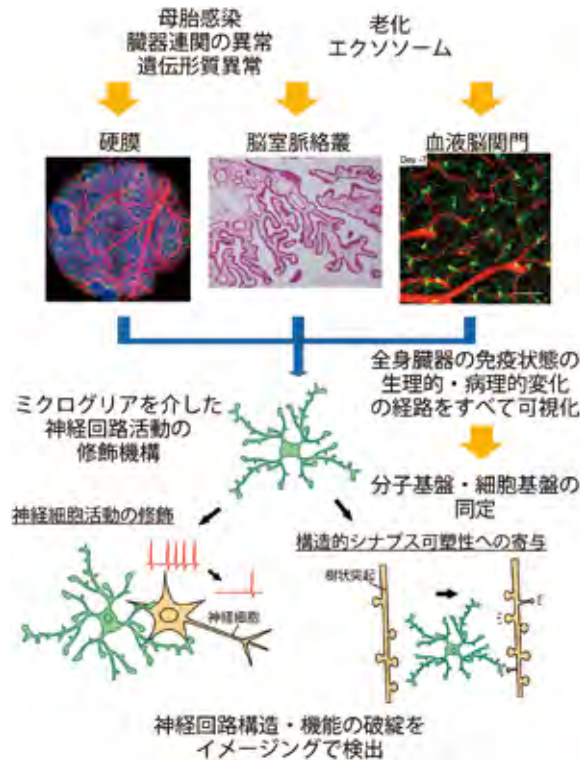
和氣 弘明 Hiroaki Wake

脳-身体連関の重要な要素である免疫・炎症シグナルの実体解明を目指して、脳において全身の免疫状態を検出できる三つのインターフェースである脳硬膜、脳室脈絡叢、血液脳関門の三つの構造の生理的状態から病態への遷移を可視化する。自己免疫性疾患や悪性腫瘍・老化に伴い全身の炎症性変化が起こることが知られている。これらの疾患において精神症状などの中枢神経系病態はよく知られている。しかしながら体循環系の免疫がどのように中枢神経系に伝わるのかは明らかではない。私たちはこれまでマイクログリアが血液脳関門の透過性に寄与することでこのような病態に関与する

ことを明らかにしている (Haruwaka et al., 2019)。そこで本研究では、脳において全身の免疫状態を検出できる三つのインターフェースである脳硬膜、脳室脈絡叢、血液脳関門における体循環系免疫細胞と中枢神経系免疫細胞相互作用を可視化し、この分子基盤を明らかにするとともに、変化したマイクログリアが神経回路にどのように作用するのかを明らかにすることで、脳外の情報がグリアを介して神経回路に影響を与えるシグナル経路を明確にする。さらに新規光学技術を開発することで、領域の推進に貢献していきたいと考えております。



足澤 悦子 Etsuko Tarusawa

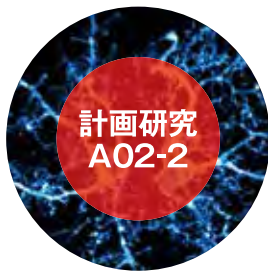


全身臓器の免疫状態の生理的・病的変化

## 代表文献

1. Okada T, Kato D, Nomura Y, Obata N, Quan X, Morinaga A, Yano H, Guo Z, Aoyama Y, Tachibana Y, Moorhouse A, Matoba O, Takiguchi T, Mizobuchi S, and Wake H\*, Pain induces stable, active microcircuits in the somatosensory cortex that provide a new therapeutic target, Science Advances, 2021 (in press).
2. Kato D, Wake H\*, Lee PR, Tachibana Y, Ono R, Sugio S, Tsuji Y, Tanaka YH, Tanaka YR, Masamizu Y, Hira R, Moorhouse AJ, Tamamaki N, Ikenaka K, Matsukawa N, Fields RD, Nabekura J, Matsuzaki M, Motor learning requires myelination to reduce asynchrony and spontaneity in neural activity, Glia 68 (1):193-210 (2020).
3. Haruwaka K, Ikegami A, Tachibana Y, Ohno N, Konishi H, Hashimoto A, Matsumoto M, Kato D, Ono R, Kiyama H, Moorhouse AJ, Nabekura J, Wake H\*, Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation, Nat Commun 10 (1):5816 (2019).





## グリア多様性を軸にした 介入法による感覚など全身機能の変容

- 研究代表者 津田 誠 (九州大学大学院薬学研究院 薬理学分野 教授)
- 研究分担者 齊藤 秀俊 (九州大学大学院薬学研究院 薬理学分野 准教授)



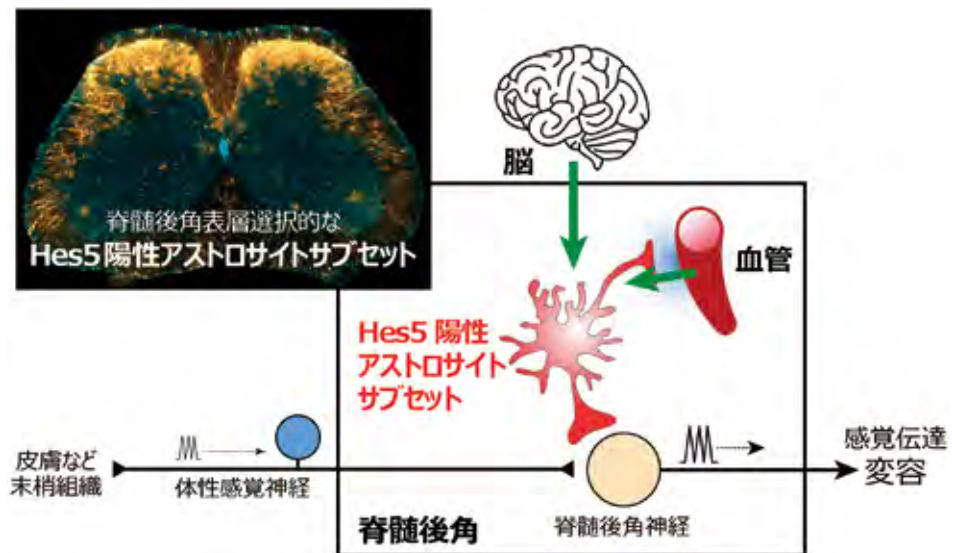
津田 誠 Makoto Tsuda

近年、脳や脊髄の各領域におけるグリア細胞の多様性が注目されています。本計画研究では、生体内部環境シグナルの中樞神経系におけるインターフェースとしてのグリアサブセットの役割を検討します。具体的には、代表者のこれまでの研究基盤と実績 (Nature 2003, 2005; PNAS 2009; Cell Rep 2012; Nat Commun 2014, 2016; Nat Med 2015, Nat Rev Neurosci 2018など) をもとに、皮膚を介した外環境変化に伴う生体内部環境シグナル (炎症、痛みと痒み) の脊髄後角での情報処理と、その結果として表出する行動変容におけるグリアサブセット固有の役割とその

分子機構の解明を目指します。さらに、グリアサブセットの細胞活動を誘導・調節するメカニズムとして、脳からのトップダウン神経シグナルや末梢組織からの遠隔シグナルなどに注目し、領域内の各研究班との有機的な連携によりそれらを明らかにしていきます。本研究目標の達成に向けて、グリアサブセット特異的機能および遺伝子発現制御技術やin vivoイメージング、脊髄後角シナプス伝達の電気生理学的解析、1細胞遺伝子発現解析 (scRNAseq)、そして行動解析などを組み合わせた包括的な研究を行い、新しい成果や視点の創出を狙います。



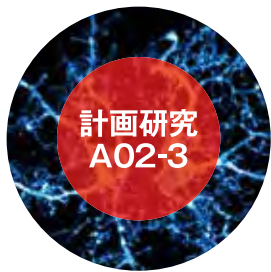
齊藤 秀俊 Hidetoshi Tozaki-Saitoh



アストロサイトサブセットによる皮膚感覚シグナルの新しいゲーティング機構

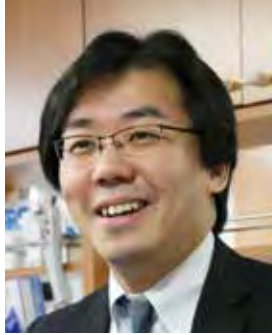
### 代表文献

1. Inoue K, Tsuda M. Microglia in neuropathic pain: cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential. Nat Rev Neurosci 19: 138-152 (2018)
2. Shiratori-Hayashi M, Koga K, Tozaki-Saitoh H, Kohro Y, Toyonaga H, Yamaguchi C, Hasegawa A, Nakahara T, Hachisuka J, Akira S, Okano H, Furue M, Inoue K, Tsuda M. STAT3-dependent reactive astrogliosis in the spinal dorsal horn underlies chronic itch. Nat Med 21: 927-931 (2015)
3. Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S, Mizokoshi A, Kohsaka S, Salter MW, Inoue K. P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. Nature 424: 778-783 (2003)



# 末梢神経による免疫・炎症システムの 時空間的制御機構の解明

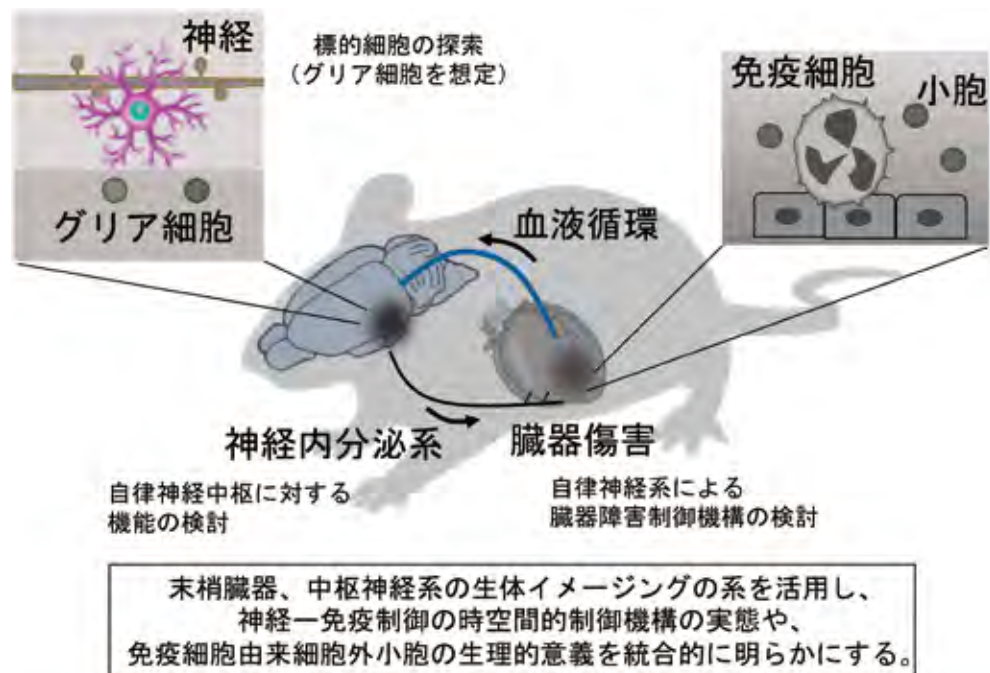
●研究代表者 石井 優 (大阪大学大学院医学系研究科 免疫細胞生物学研究室 教授)



石井 優 Masaru Ishii

自律神経と免疫・炎症システムには密接な関連があることが知られている。しかしながら、炎症の進行とともに神経系の機能や、それを取り巻く組織構造との関係も含めてどのように変化していくのか、そしてその結果、炎症細胞の局所への動員や機能がどのように変化するか、それらのダイナミクスを時空間的に可視化し追跡できている例はほとんどなかった。本研究室ではこれまでに生体多光子励起イメージングを駆使して免疫・炎症システムの生体内動態を研究してきたが、最近、骨髄に投射する交感神経が炎症時の骨髄からの好中球の動員を促進することを明らかにした。さらには、こ

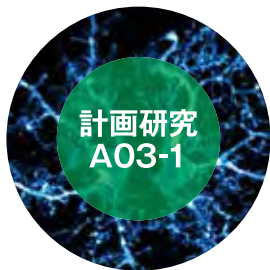
の神経—免疫連関には、免疫細胞が分泌する細胞外小胞が様々な形で関与していることを予備的に見出している。本研究では、領域内の緊密な連携により、本研究室が開発してきた末梢臓器のイメージング技術と中枢神経のイメージング技術を融合させて「神経—炎症連関」研究の新機軸を確立する。また研究を進めるにあたり、幅広い領域内連携により、機能プローブや透明化技術、小胞・エクソソーム解析を積極的に活用する。これらの基盤の下、様々な炎症・病態モデルを駆使することで、神経—免疫・炎症連関の病態生理における意義を統合的に明らかにし、新たな治療法の開発を目指す。



神経-免疫-炎症ネットワークの総合的解明

## 代表文献

1. Ishii M, Egen JG, Klauschen F, Meier-Schellersheim M, Saeki Y, Vacher J, Proia RL, Germain RN. Sphingosine-1-phosphate mobilizes osteoclast precursors and regulates bone homeostasis. *Nature*, 458 (7237): 524-528, 2009.
2. Nishikawa K, Iwamoto Y, Kobayashi Y, Katsuoka F, Kawaguchi S, Tsujita T, Nakamura T, Kato S, Yamamoto M, Takayanagi H, Ishii M. Dnmt3a regulates osteoclast differentiation by coupling to an S-adenosyl methionine-producing metabolic pathway. *Nat. Med.*, 21(3):281-7, 2019.
3. Hasegawa T, Kikuta J, Sudo T, Matsuura Y, Simmons S, Ebina K, Hirao M, Okuzaki D, Yoshida Y, Hirao A, Kalinichenko VV, Yamaoka K, Takeuchi T, Ishii M. Identification of a novel arthritis-associated osteoclast precursor macrophage regulated by FoxM1. *Nat. Immunol.*, 20(12):1631-1643, 2019.



# マイクログリアデコーディングによる 全身監視・制御システムの解明

- 研究代表者 小泉 修一 (山梨大学大学院総合研究部医学域 薬理学講座 教授)
- 研究分担者 篠崎 陽一 (学部内准教授) 繁富 英治 (学部内准教授) パラジュリ ビージェイ (特任助教) 齋藤 光象 (特任助教)  
山梨大学・院医・薬理学、山梨大学GLIAセンター



小泉 修一 Schuichi Koizumi



篠崎 陽一  
Yohichi Shinozaki



繁富 英治  
Eiji Shigetomi



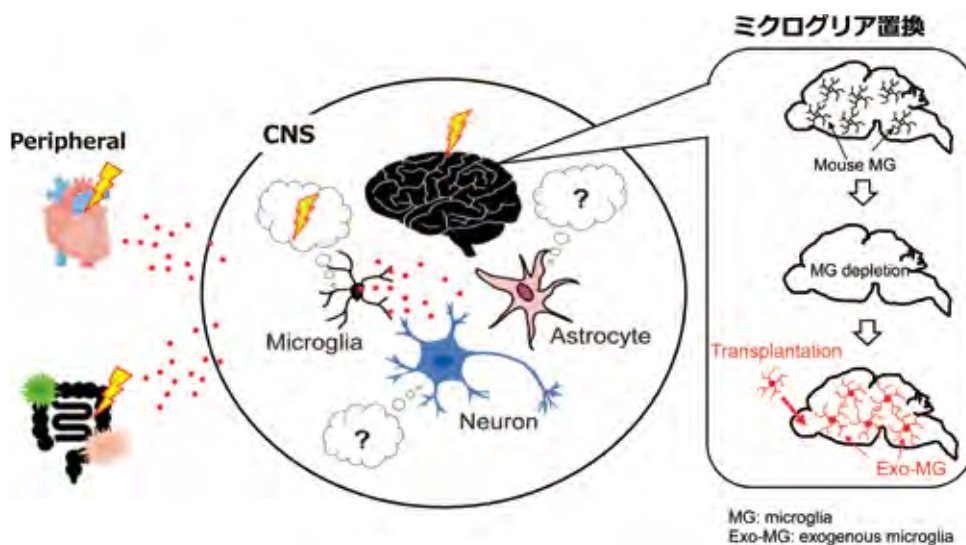
パラジュリ ビージェイ  
Parajuli Bijay



齋藤 光象  
Kozo Saito

まだまだ若いと思っても、私のような中年期になると既に脳内でマイクログリアの活性化が始まっている。マイクログリアは脳内外の環境変化に非常に敏感であり、いち早く何らかの「変化」「老化」を感知すると、性質が大きく異なる活性化型となる。これが引き金となって、シナプス数減、神経活動異常等の脳の老化、また皮膚非薄化、筋肉量低下、免疫機能等の末梢臓器の老化が進行し、これは寿命にも影響することが明らかにされつつある。マイクログリアは種々の細胞、臓器と積極的に連絡をとることから、周辺グリア細胞(アストロサイト、オリゴデンドロサイト)、神経細胞、血管、さらに末梢臓器、免疫細胞等との双方向性のコミュニケーションが変化し、これにより脳及び末梢臓器の異常及び老化の進行が起こると予想されるが、これら情報感知様式、メカニ

ズム、さらに発信様式には不明点が多い。そこで本研究は「マイクログリアによる全身監視・全身制御メカニズムの解明」と題し、本課題の全容解明を目的とするものである。具体的には、先ず複数の非侵襲性マイクログリア置換法を開発し、マイクログリアを若返らせる、分子生物学的及び薬理的に制御したマイクログリアと入れ替える、さらにヒトを含む異種マイクログリアと置換する、等を可能とする。次いで、本技術と各種脳及び末梢機能解析を組み合わせることにより「マイクログリアデコーディング」が脳機能及び末梢機能に果たす役割を明らかにする。チャレンジングな技術開発とその提供、さらに領域内外の有機的な共同研究により、マイクログリアデコーディングの実態及び脳及び全身制御における役割の解明に貢献したい。



マイクログリアによる末梢監視・末梢制御

## 代表文献

1. Morizawa YM, Hirayama Y, Ohno N, Shibata S, Shigetomi E, Sui Y, Nabekura J, Sato K, Okajima F, Takebayashi H, Okano H and \*Koizumi S. (2017) Reactive astrocytes function as a phagocyte after brain ischemia via ABCA1-mediated pathway. Nat Commun, 8, 28.
2. Kim SK, Hayashi H, Ishikawa T, Shibata K, Shigetomi E, Shinozaki Y, Shinozaki Y, Inada H, Roh SE, Kim SJ, Lee G, Bae H, Moorhouse AJ, Mikoshiba K, \*Koizumi S and \*Nabekura J. (2016) Cortical astrocytes rewire somatosensory cortical circuits for peripheral neuropathic pain. J Clin Invest, 126, 1983-1997.
3. Koizumi S, Shigemoto-Mogami Y, Nasu-Tada K, Shinozaki Y, Ohsawa K, Tsuda M, Joshi BV, Jacobson KA, Kohsaka S and Inoue K. (2007) UDP acting at P2Y6 receptors is a novel mediator of microglial phagocytosis. Nature, 446, 1091-1095.



# 全脳全細胞イメージングによる睡眠覚醒サイクルに伴うグリア機能の可視化

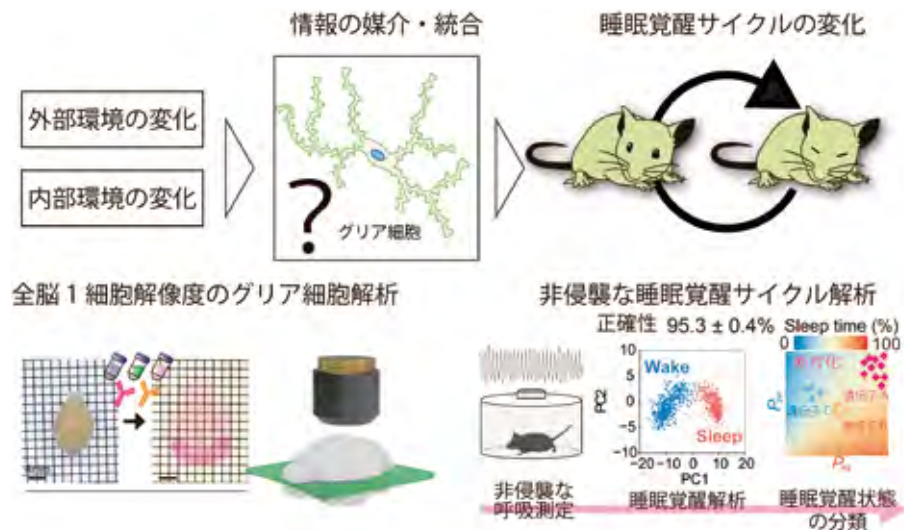
●研究代表者 史 蕭逸 (東京大学大学院医学系研究科 機能生物学専攻 薬理学講座 助教)



史 蕭逸 Shi Shoyu

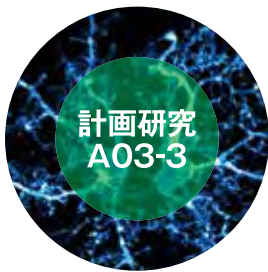
睡眠は動物に広く保存された生理現象の一つである。動物種によって睡眠時間が異なり、同種内の個体は近い睡眠時間を示すことから、その背後に遺伝的な制御が潜んでいると考えられる。近年、我々のグループを含む複数のグループが睡眠覚醒サイクルおよび睡眠時間の制御に重要な遺伝子を報告しており(Tatsuki et al., Neuron, 2016; Funato et al., Nature, 2016)、シナプスタンパク質のリン酸化を通じた睡眠覚醒サイクルの制御メカニズムが明らかになりつつある(Ode KL and Ueda HR, Front. Psychol., 2020)。一方で、例えば、発熱時には睡眠時間が上昇することや、性周期などの内分泌系の変化による過眠や不眠の誘導といった内外の環境変化による睡眠覚醒サイクルの構造変化に関する説明はまだ不十分である。このように睡眠覚醒サイクルは遺伝的にある程度堅牢に規定されているものの、外部や内部の環境によって一時的もしくは慢性的にかつ柔軟にその構造を変容させることが知られている。近年、睡眠覚醒サイクルの重要な側面である睡眠恒常性(1日の睡眠時間が

一定に保たれるメカニズム)に関して、アストロサイトの機能を薬理的に阻害すると断眠後のリバウンド睡眠が観察されないことが報告され(Blum et al., Curr. Biol., 2021)、睡眠研究におけるグリア細胞の重要性が注目されている。また、睡眠覚醒サイクルの破綻が観察されるナルコレプシーや特発性過眠症候群といった疾患では、脳内における炎症反応や免疫活動の上昇が報告されており、ミクログリアの関与が強く示唆される。このように、グリア細胞が睡眠覚醒サイクルのような長い時間スケールの生理現象において、中心的な役割を果たす可能性が示唆されている。グリア細胞が担う長い時間スケールの生体機能の制御機構を明らかにするために、我々は全脳1細胞解像度のグリア細胞解析技術の開発を軸に、特にミクログリアの形質を変化させたときの睡眠覚醒サイクルへの影響、睡眠覚醒サイクルに伴うエクソソームの変化、全身性の免疫応答が睡眠覚醒サイクルに及ぼす影響およびグリア細胞の役割などに着目し、解析を進める。



## 代表文献

1. \*Yoshida K, \*Shi S, Ukai-Tadenuma M, Fujishima H, Ohno RI, and Ueda HR. Leak potassium channels regulate sleep duration. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 115 (40) E9459-E9468 (2018)
2. Shi S and Ueda HR. Ca<sup>2+</sup>-Dependent Hyperpolarization Pathways in Sleep Homeostasis and Mental Disorders. BioEssays News Rev Mol Cell Dev Biol. 40 (2018)
3. \*Tatsuki F, \*Sunagawa GA, \*Shi S, \*Susaki EA, \*Yukinaga H, \*Perrin D, Sumiyama K, Ukai-Tadenuma M, Fujishima H, Ohno RI, Tone D, Ode KL, Matsumoto K, Ueda HR. Involvement of Ca<sup>2+</sup>-Dependent Hyperpolarization in Sleep Duration in Mammals. Neuron. 90, 70-85 (2016)



## エクソソームを介した 脳-臓器コミュニケーション

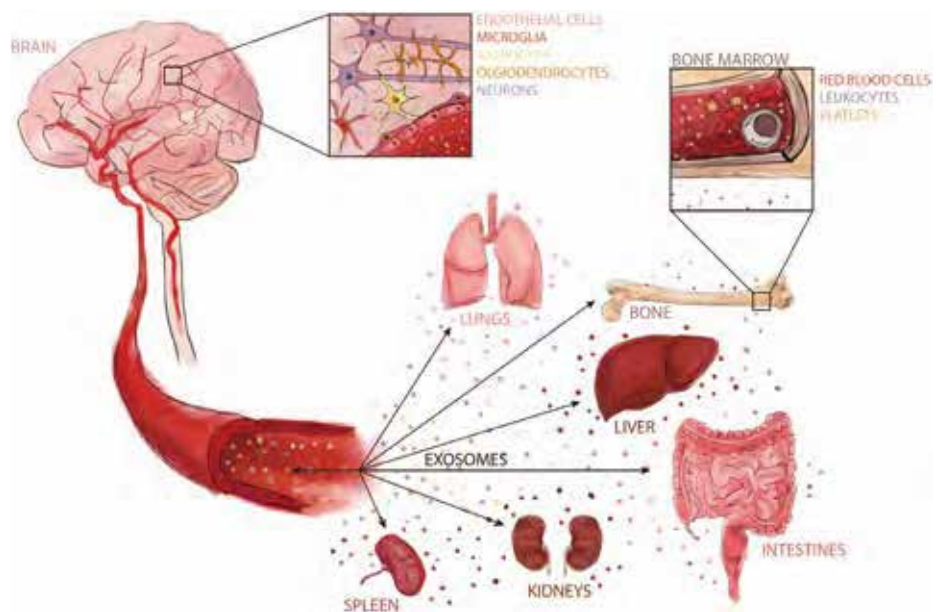
●研究代表者 星野 歩子 (東京工業大学生命理工学院 生命理工学系 生命理工学コース 准教授)



星野 歩子 Ayuko Hoshino

エクソソーム研究はがんやアルツハイマー病等様々な疾患研究で急速に発展している。血漿1ミリリットル中にエクソソームは何兆個も存在しており、そのタンパク質やRNAを含む核酸情報を用いたバイオマーカーがそれぞれの疾患を反映していると報告されている。また、体内状況を反映したマーカーだけでなく、病態に関わる機能分子であることも分かってきている。研究代表者はこれまで、がん細胞の産生するエクソソームは原発腫瘍から拡散し、その結果未来転移先へ選択的に分布していくことを発見した。さらに、脳を含む未来転移先臓器、特にエクソソームを特異的に取り込んだ細胞では形質変化が起き臓器全体として転移促進的な微小環境が形成されることを報告した (Hoshino *et al.*, Nature 2015 ; Rodrigues\*, Hoshino\* *et al.*

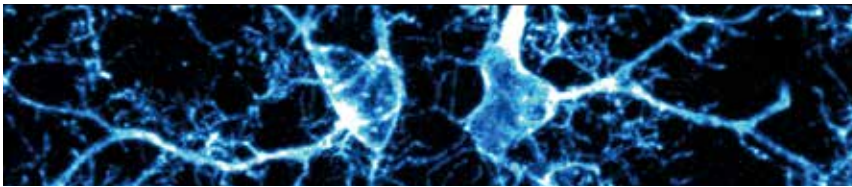
共筆頭著者, Nature Cell Biology 2019)。また、体内にがん細胞がある患者血漿内エクソソームのタンパク質解析を行うと、がん種別にエクソソームに含まれるタンパク質組成が異なり、それ故にがん種別に患者をクラスターできることを報告している (Hoshino *et al.*, Cell 2020)。すなわち、末梢血中のエクソソームは体内で起きているシステミックな変化を反映した物質を保持した状態で、脳内に取り込まれる物質の制御をしている脳関門を通り抜けることができる。本計画研究ではエクソソームを媒体とした脳-身体コミュニケーションに着目し、グリアエクソソームによる体内環境情報の読み出しおよび脳内エクソソームによる臓器への影響について解析シグリアが司る体内制御デコーディングを明らかにする役割を担う。



エクソソームを介した脳-臓器コミュニケーション

### 代表文献

1. Hoshino A, Sang Kim H *et al.* Extracellular Vesicle and Particle biomarkers define multiple human cancers. Cell 2020 Aug 20;182(4):1044-1061 (First and Corresponding author)
2. Rodrigues G\*, Hoshino A\* *et al.* Tumour exosomal CEMIP protein promotes cancer cell colonization in brain metastasis. Nature Cell Biology 2019 Nov 4;21(11):1403-1412 (Co-first author)
3. Hoshino A, Costa-Silva B *et al.* Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. Nature 2015 Nov 19;527(7578):329-335



東京薬科大学  
名誉教授

工藤 佳久

Yoshihisa Kudo

### 「グリアデコーディング：脳-身体連関を規定するグリア情報の読み出しと理解」に期待する

令和2年度から岡部繁男先生を領域代表とする学術変革領域研究(A)「グリアデコーディング:脳-身体連関を規定するグリア情報の読み出しと理解」が発足した。この知らせを頂き、本当に嬉しかった。これで日本の、いや世界のグリア研究がさらに新しいステージにレベルアップするに違いないと確信し、今後の研究の進捗を楽しみにしている。

21世紀もすでに20年が過ぎた今、脳機能とその病態へのグリア細胞の関与に関する研究は脳神経科学において最重要研究分野の一つになっている。しかし、20世紀末までの神経科学におけるグリア研究はマイナーな存在であり、大きな領域研究が採択されることはなく、不遇を託っていた。この状態に風穴を開けたのが、平成10年に採択された池中一裕先生を代表とする「特定領域研究(B):グリア細胞による神経伝達調節機構の解明」研究班である。期間は4年間、公募班員もなく、小規模なプロジェクトであったが、その成果はめざましく、最終評価はA+を獲得した。この成果で我が国におけるグリア研究の地盤は固まったと班員一同喜び合った。これに勢いを得て、終了翌年に私を班長とした「特定領域研究班」を形成して新しいテーマで申請した。しかし、ヒアリングまで残ったが、不採択であった。小さな私は「来年は規模を小さくして確実性を狙おう」と提案したが、参謀の高坂新一先生の「むしろ規模を大きくして、内容を濃くした計画で挑戦すべきだ」との無謀とも言うべき作戦が提案された。半信半疑ながら、最初の案では削りに削って10名に絞った計画班員を14名とし、当時、考えられる最高水準のグリア研究者で構成した「特定領域研究:グリア

アーニューロン回路網による情報処理機構の解明」として申請した。これが平成15年度の特定領域研究班として採択されたのだ。この5年間のグリア研究は質、量ともに世界のトップを行く文句なしの成果であった。私はこの特定領域班研究の終了時に定年を迎えるので、この成果ならば最高の評価を受け、次に繋げることができるだろうと自負していた。しかし、総合評価はAであり、A+は頂けなかった。これが原因なのか、平成25年に池中一裕先生を代表とする新学術領域研究(研究領域提案型)「グリアアセンブリによる脳機能発現の制御と病態」が採択されるまでには4年間のブランクができてしまった。しかし、この間もグリア研究者達は科研費やCRESTの研究費を得て、着実にグリア研究を進めてきた。池中班のアドバイザーとして参加させて頂き、4年間はブランクではなく熟成期であったことを知り、我が国のグリア研究のレベルの高さを再認識した。

そして、今回の本領域研究の発足である。岡部先生を班長とするこの学術変革領域研究(A)「グリアデコーディング」はグリア細胞が持つ機能にさらに奥深く迫ろうとする、まさに革新的で斬新な研究計画である。この新しい研究に相応しいメンバーが集う研究班の中でどのように研究が展開するのか大いに楽しみであり、何とか生きながらえて成果を見届けたいと思っている。ただ、日本のグリア研究の最も重要なリーダーであった池中一裕先生が令和を待たず逝去され、本研究班による今後の成果を喜び合うことができないのが残念で、寂しい。しかし、池中先生のことだから、彼岸で大喜びして前祝いの杯を挙げているだろう。



国立精神・  
神経医療研究センター  
神経研究所名誉所長

高坂 新一  
Shinichi Kohsaka

## 「グリアデコーディング：脳-身体連関を規定するグリア情報の読み出しと理解」の開始に寄せて

この度は学術変革領域研究A「グリアデコード」が採択され研究が開始されることになり心よりお喜び申し上げます。先日、本領域代表者である東京大学岡部繁男先生からこの素晴らしいニュースをお知らせ頂き心から感動し嬉しく思った次第です。

このような班形式でのグリア研究が初めて組まれたのは平成10～13年度の特定領域研究B「グリア細胞による神経伝達調節機構の解明」で、領域代表者は生理学研究所故池中一裕先生でした。当時はパウボもなくOHPで資料を作成し審査委員会でプレゼンする時代でした。たまたま私が班員の一人でしたのでプレゼン資料の一部を作成したのですが、その時総括ポンチ絵に使用したのが本項に添付したものです。これは故池中先生の退任祝賀会で池中先生が参加された方々へ記念品として配られた日本酒の瓶に貼られていたラベルです。手書きのプレゼン資料で読みづらい箇所もありますが、いかに当時の研究内容が良い意味で単純簡素なものであったがお分かり頂けると思います。それまで脳研究者コミュニティの中では余り関心を引いていなかったグリアを扱う研究者が小規模とはいえ班を構成して研究を開始したということは、正に国内におけるグリア研究の夜明けであったと言っても過言ではないと思います。

この特定領域研究に引き続き、平成15年度から19年度まで東京薬科大学工藤佳久教授を領域代表とし

て特定領域研究「グリア・ニューロン回路網による情報処理機構の解明」、更には平成25年度から29年度まで生理学研究所池中一裕教授を領域代表者として新学術領域「グリアアセンブリによる脳機能発現と制御と病態」が途中空白期間もありましたが確実にグリア研究が継続維持されてきたのです。そして今回この流れを絶やすことなく、東京大学岡部繁男教授を領域代表者とした本学術変革領域が開始されることになりました。誠に喜ばしい限りです。

先日年明けの1月7日に開催された本学術変革領域「グリアデコード」第1回公開ウェブシンポジウムが開催され私も傍聴することが出来ました。各計画班員から紹介された研究内容をお聞きして、平成10年に特定領域を立ち上げた頃の研究に比べ格段にというより飛躍的・劇的な進歩を遂げた斬新な研究が計画されていることを目の当たりにして深い感動を覚えました。特に小泉班員の脳内マイクログリアを移植により総入れ替えするという大胆な計画には驚愕して、まるでSF映画を見ているような気分になったほどです。

限られたスペースではグリア研究にまつわる思いを全て語ることはできませんので、最後にこの学術変革領域「グリアデコード」が岡部先生という卓越した領域代表者のもと素晴らしい成果を上げて下さり、今後もグリア研究を持続的に発展させて頂けるよう熱望しつつ筆を置きたいと思います。



▲池中先生の退職祝賀会で記念品として配られた日本酒瓶のラベル



九州大学高等研究院  
特別主幹教授

**井上 和秀**

Kazuhide Inoue

### 「グリアデコーディング：脳-身体連関を規定するグリア情報の読み出しと理解」への期待

1856年に脳内を広く覆う膠状細胞群をNeurogliaと呼んだのは病理学者のRudolf Virchowだが、その20年前にはRobert Remakが今で言うオリゴデンドロサイトに関し発表している。1895年にはMichael von Lenhossekがアストロサイトを、Pio del Rio Hortegaは1919年にミクログリアを記述した。一方、日本人のグリア研究への貢献の歴史も古く、山極勝三郎は1891年から4年間Virchow研究室に留学し、Neurogliaの染色法について成果を挙げた。中井淳之介は、1957年から3年間グリアの形態学研究を行い、1962年にその成果を単行本とした。そこには、「神経細胞よりも遙かに大容量を占めるグリアについて、その機能や形態について研究する必要がある」と述べられており、60年後の現在にも通じる。1970年代に中田瑞穂はNeuro-gliologyという学問領域を提唱し、グリアと神経系がきわめて緊密な情報連絡をしながら脳機能を維持し発揮させていると推測した。その後、我々も多くの研究成果を世界に発信してきたが、国内研究の充実は1998~2001年度の特

定領域研究「グリア細胞による神経伝達調節機構の解明」（総括代表:故池中一裕）、2003~2007年度の特

定領域研究「グリアニューロン回路網による情報処理機構の解明」（総括代表:工藤佳久）、2013~2017年度の新学術領域「グリアアセンブリによる脳機能発現制御と病態」（総括代表:故池中一裕）に拠るところが大きい。それらの成果を踏まえ、本年度から、学術変革領域研究(A)「グリアデコーディング:脳-身体連関を規定するグリア情報の読み出しと理解」（総括代表:岡部繁男）が満を持してスタートした。我々の心の動きが時間スケールでも空間の広がりでも神経細胞だけでは説明できないことは経験的に直観できるが、エビデンスが足りない。これを克服するには、グリアデコーディングをベースに、これまでの脳機能研究の体系や方向性を大きく変革・転換させることが必要である。本研究チームの才能あふれる若手研究者達の独創的な手法とアイデアの融合により革新的なグリアワールドを共創し、脳機能の総合理解を達成するとともに、我が国の学術水準の向上・強化や若手研究者の育成につながることを期待している。



日本大学医学部 特任教授  
東京大学名誉教授

**飯野 正光**

Masamitsu Iino

### 「グリアデコーディング」に期待する

「グリアデコーディング」が、グリア研究進展の新たな起爆剤になると期待します。

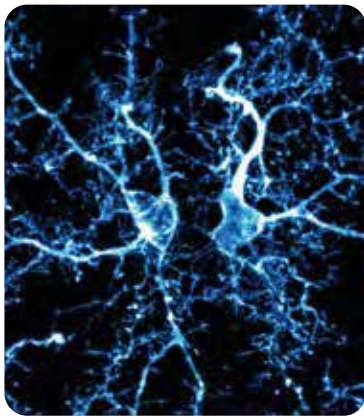
私は、先行する新学術領域研究「グリアアセンブリ」の申請計画を契機にグリア研究者の方々との密接な交流が始まっており、どちらかというこの領域ではニューカマーということになるかと思えます。今回の寄稿依頼を頂いた時、そんな私には務まらないのではないかと、遠慮した方がよいのではないかと考え、念のため研究班の構成を拝見したところ、経験の深いグリア研究者に加えて多方面の研究者が参加されており、広い視野からグリア研究進展に挑戦していこうという本学術変革領域研究の意図を読み取ることができました。そうであれば何とか役目を果たせるのではないかと、思うに至り、僭越ながら寄稿をお引き受けすることにしました。

私は、カルシウムシグナル研究に携わってきており、グリア研究との出会いもカルシウムを介してでした。グリア細胞は非興奮性であるため、興奮性の神経細胞と比較して、受動的・補助的な機能しか持たないと考えら

れていました。30年ほど前に、アストロサイトでカルシウムシグナルが発見され、多数の研究者を惹きつけました。そのようなことも一因となり、今やグリア細胞は様々な脳機能や疾患のキープレーヤーとしての位置を確立しています。「グリアアセンブリ」の班会議では、昔のことを知る先生方が、以前はNeuron誌にグリア論文を投稿しても鼻から相手にされなかったことを、義憤を交えて、しかし懐かしそうに話されていたのを思い起こします。今やグリア研究はトップジャーナルに論文が多数掲載される時代となりました。

「グリアデコーディング」では、グリア研究をさらに先に進めるべく、体内環境シグナルの脳内表現についてそのインターフェースとして働くグリアの活動を読み出し、脳-身体相互作用とその破綻を解明していくのだと聞いています。そのために、様々な分野の研究者を呼び込み、グリア研究をさらに奥深いものとして発展させるという意欲的な基本方針に強く共感します。この研究が結実するのを、期待を持って見守りたいと思います。





(A01)

## アストロサイト光操作による記憶の調節

Zhou Z, Okamoto K, Onodera J, Hiragi T, Andoh M, Ikawa M, Tanaka KF, Ikegaya Y, Koyama R. Astrocytic cAMP modulates memory via synaptic plasticity. Proc Natl Acad Sci USA 118(3) : e2016584118 (2021)



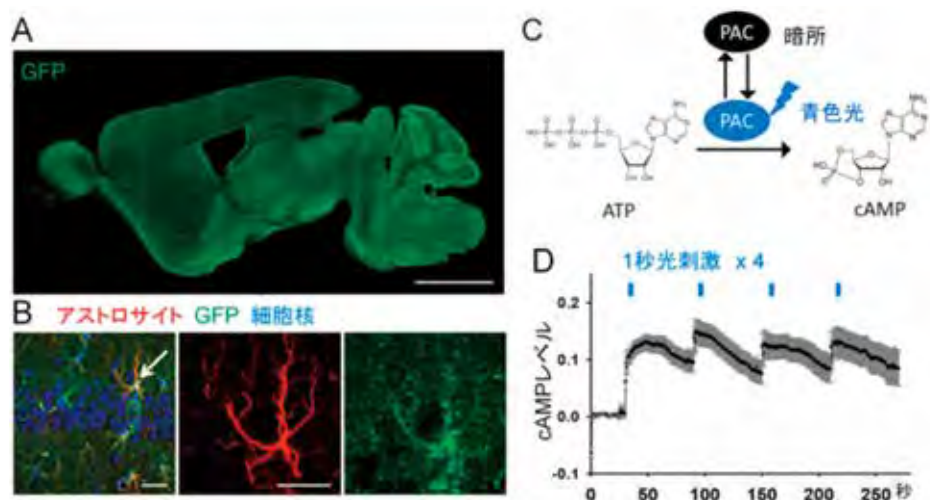
A01班の小山隆太と田中謙二らの共同研究グループは、光に応じてアストロサイトのアデニル酸シクラーゼを活性化させる遺伝子改変マウスを作成し(Mlc1-bPACマウス、図1)、これを用いて、アストロサイトのアデニル酸シクラーゼ活性化は記憶の形成と保持を調整することを示しました(Zhou et al., PNAS, 2021)。

アストロサイトは、脳を構成する主要な細胞種の一つであり、脳の恒常性と機能を維持する役割を持っています。例えば、アストロサイトは記憶の形成に影響を及ぼすということが知られていました。しかしながら、その過程を制御するアストロサイト内のシグナル伝達は十分には明らかになっていませんでした。そのようなシグナル伝達が明らかになれば、神経細胞ではなく、アストロサイトを標的とした脳機能調節が可能になるかもしれません。そこで、研究グループは、細胞内シグナル伝

達に重要な分子であるcAMPに着目し、光刺激に応じて細胞内のcAMPレベルを増加させるアストロサイトを持つ新規遺伝子改変マウスを作製しました。このマウスを利用することで、光刺激によるアストロサイトのcAMPの増加は、シナプス可塑性を誘導し、記憶を調節することを発見しました。さらに、アストロサイトのcAMPの増加は、アストロサイトから神経細胞へのエネルギー供給を促進させることでシナプス可塑性と記憶の調節を誘導する可能性を示しました。

本研究は、シナプス可塑性と記憶におけるアストロサイトcAMPの重要性を示し、脳機能調節のためのストラタジーとして、神経細胞だけでなく、グリア細胞の役割に光を当てました。また、将来、生体内のアストロサイトの機能を調査するための新しい方法を提供しました。

〈図1〉



### 光刺激によるアストロサイトのcAMPレベル上昇

- A : 脳の矢状面切片。脳の各領域に亘って光活性化アデニル酸シクラーゼ(PAC)と共発現するGFPのシグナルが観察された。スケールバー=2mm。
- B : 脳切片の免疫染色画像。GFPのシグナルがアストロサイトと共局在した。スケールバー=20 $\mu$ m。
- C : PACの模式図。暗所では酵素活性の低いPACが青色光によって活性化し、ATPをcAMPへと変換する。
- D : 培養アストロサイトにcAMPセンサーを導入し、光刺激に応じたcAMP量の変化を調べた。光刺激に応じてcAMPレベルが上昇した。

## 学術変革領域研究(A)「グリアデコーディング」 第1回公開シンポジウムに参加して

篠崎 陽一 (山梨大学大学院 総合研究部 医学域 基礎医学系 薬理学講座・学部内准教授)



篠崎 陽一  
Yohichi Shinozaki

令和3年1月7日(木)に開催された学術変革領域研究(A)「グリアデコーディング」の第一回公開WEBシンポジウムに参加させて頂きました。ZOOMの最大人数である300名もの参加者からも本領域に対する関心の高さが伺えました。本学術変革領域はA01班「グリア・神経ネットワークの統合による脳機能発現」、A02班「グリアによる脳-身体連関の制御」、A03班「グリアによる脳-身体連関制御の包括的操作・解析」で構成され、領域代表である東京大学大学院医学系研究科の岡部繁男教授によるご挨拶・概要説明の後に計画班の各先生方より非常にエキサイティングな研究紹介が行われました。

私は博士課程からグリア研究の世界に入り、特にグリア細胞の異常がどのようにして神経変性疾患を誘導するかという点に興味を持っています。現在は加齢性視神経変性疾患である緑内障を対象に研究を行っています。緑内障は眼圧上昇という

体内環境変化が発症リスクである事、早期からグリア細胞が変化する事が知られています。本領域の目的の1つ「体内環境に対するグリア細胞の脳内(網膜内)表現のデコーディング」は、まさに緑内障病態の解明に有効なアプローチだと感じています。また、グリア細胞の多様性は、脳の情報は蓄積しつつあるものの、網膜や視神経については非常に情報が乏しく、本領域で積極的に取り組んでいきたいと考えております。これまで多くのグリア研究に関わる先生方にご教授頂いて来ましたが、本シンポジウムでご紹介された先生方の技術は、まさに従来の研究では解明できなかった数々の課題を解決できる革新的な方法論であると感銘を受けました。本領域で皆様と一緒に研究できる機会を頂きまして大変感謝しております。5年間、心躍るようなワクワクする研究を行いたいと思います。どうぞよろしくお願い致します。



▲令和3年1月に開催された学術変革領域研究(A)「グリアデコーディング」第1回公開WEBシンポジウムより(スクリーンショット抜粋)

## ● 令和2年度の主な活動

- ◎ キックオフミーティング (2021.1.7 オンライン)
- ◎ 第1回公開シンポジウム (2021.1.7 オンライン)
- ◎ 第1回班会議 (2021.1.7 オンライン)

## ● 令和3年度の活動予定

- ◎ 第2回班会議 (2021.夏~秋/山梨《予定》)
- ◎ 第2回公開シンポジウム【国内シンポ】 (2021.夏~秋/山梨《予定》)

● 領域ホームページ  
<http://gliadecode.com/>

文部科学省科学研究費補助金 学術変革領域研究(A) 令和2年度~令和6年度  
グリアデコーディング：脳-身体連関を規定するグリア情報の読み出しと理解  
ニュースレター第1号 / 2021年3月発行

● 発行人 岡部 繁男 ● 編集人 津田 誠

● 発行所  
〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1  
東京大学大学院医学系研究科・医学部 神経細胞生物学分野  
TEL : 03-5841-1928 FAX : 03-5841-1930  
Email : okabe@m.u-tokyo.ac.jp

● 印刷所 株式会社トライス