

### ● 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

- ◎ 第2回班会議 (2021.8.5 名古屋(ウイנק愛知))
- ◎ 第3回班会議 (2021.12.17~18 東京(慶応義塾大学))

### ● 令和4年度の活動

- ◎ 第4回班会議 (2022.9.30~10.2 京都(京都大学))
- ◎ 第5回班会議 (2023.2.8~9 品川(フクラシア品川))

### ● 令和5年度の活動予定

- ◎ 第6回班会議 (2023. 夏/山梨(予定))
- ◎ 第7回班会議 (2023.10.13~15 札幌(予定))

### ● 令和6年度の活動予定

- ◎ 第8回班会議、国際公開シンポジウム (2024.7/福岡(予定))

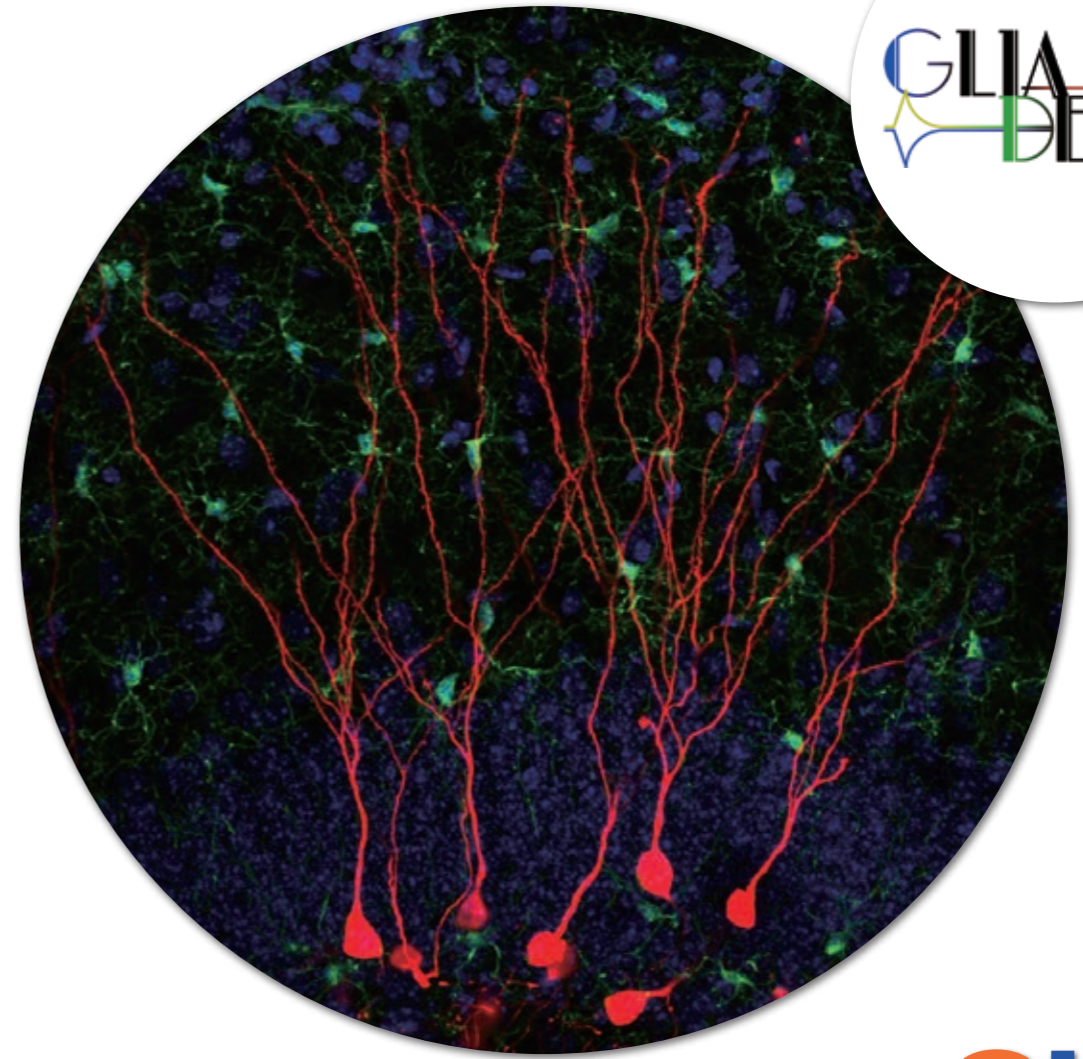
● 領域ホームページ  
<https://gliadecode.com/>

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3号 / 2023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



# 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

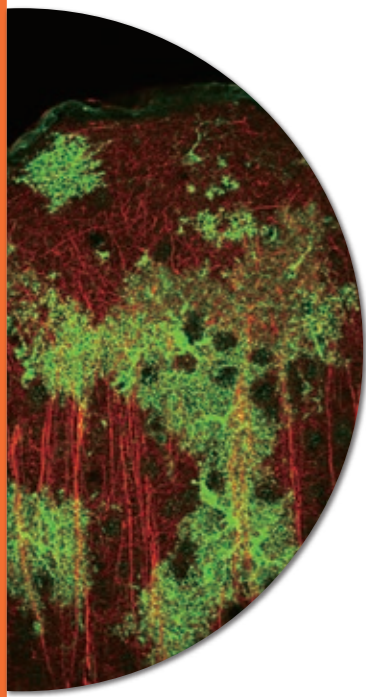
# DECODING

Deciphering information critical for brain-body interactions



## News Letter 2023 MAR.

# vol.03



### contents

- 研究組織、領域代表ご挨拶 …01
- 最近の研究成果 …03
- 活動報告 …09
- 受賞・アウトリーチ活動 …11
- アウトリーチ活動報告 …12
- ワンストップ活動記録 …14
- 活動と予定 …15

### ●研究組織



#### ●【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	筑波大学	国際統合睡眠医科学研究機構	技術支援WG
松田 道行	京都大学	大学院生命科学系研究科	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	大学院生命科学系研究科	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	筑波大学	国際統合睡眠医科学研究機構	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

### ●領域代表ご挨拶 Greetings From Territory's Representative



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

## 「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」3年目の活動について

令和2年度に開始された本領域も早いもので3年目となりました。この1年を振り返ると、まず令和3年の12月半ばに対面で第三回の班会議を開催し、その際に初めて計画班員と公募班員と一緒に議論できた事が印象に残ります。オーラルとポスターの発表は取り扱うテーマが多様である一方で、いずれの研究もそのレベルが高く、この領域が更に発展することを再度確信しました。令和3年度の残りの期間には様々な学会でのアピールや市民向けのアウトリーチ活動を行うことが出来ました。3月の日本薬理学会、日本生理学会、日本解剖学会ではいずれも班員が企画したシンポジウムが開催され、また日本薬理学会の際には「グリア細胞脳を守る司令塔」と題して市民公開講座も実施しました。4月以降もグランフロント大阪での公開講座を4月に、倉敷での市民公開講座を11月に開催しています。これらの企画と実施にご尽力いただいた班員の皆さんに改めて感謝します。

さて、令和4年度に入ってグリアデコードの活動は更に加速しつつあり、多くのハイインパクトの論文が班員から公表されています。その内容については今回のニュースレターの「最近の成果」をお読みください。9月30日には京都大学で松田道行先生にお願いして第四回の班会議を開催しました。若手の会の企画による活気のある会となり、秋の京都の雰囲気を味わうことが出来たという意味でも満足度の高い企画であったと思います。残念ながら令和4年秋に予

定されていたグリアをテーマとした内藤カンファレンスは延期となってしまいましたが、令和5年の秋に開催予定となりましたので、今度こそは海外の研究者も交えた研究交流ができるものと期待しています。一方でドイツのGlial Heterogeneityの研究グループとの交流が再開され、10月にHomburgで開催されたイベントに日本からも班員が参加できました。残念ながらドイツ側の活動期間の最終年度にあたるので、今後は新しいヨーロッパとの研究交流の枠組みが必要になります。今年の4月にはCold Spring Harbor Asia (CSHA) が主催するシンポジウムが淡路夢舞台で開催予定ですので、このシンポジウムに参加する海外のグリア研究者と今後の研究交流について相談ができればと思います。

グリア研究に必要な技術はますます多様化しており、新しい技術を班員の間で共有することも重要です。この目的のために、Journal of Visualized Experiments (JoVE) の特集としてNew Technologies for Decoding Glial Functions and Brain-body Interactionsを組みました。この特集はオープンアクセスなので、どなたでも閲覧しファイルをダウンロードが可能ですのでぜひ一度ご覧いただければと思います。

3年目となりグリアデコードの活動も益々活発になっていきます。どうぞ引き続き温かいご支援・ご鞭撻を賜りますようお願いいたします。

### Research Organization

#### ●【公募班】

A01 定方 哲史	群馬大学	大学院医学系研究科	母乳がミクログリアを介して脳の発達に与える影響について
松田 隆志	東京工業大学	科学技術創成研究院	脳内炎症による血圧制御中枢の活性化メカニズムの解析
毛内 拓	お茶の水女子大学	基幹研究院自然科学系	アストロサイトにヒト特異的遺伝的変異を導入した遺伝子改変マウスの生理機能解析
川村 敦生	金沢大学	医薬保健研究域医学系	オリゴデンドロサイト-神経細胞相互作用のデコーディングによる自閉症の病態解明
真仁田 聡	山梨大学	大学院総合研究部	グリア-ニューロン連関のin vivo多重イメージングによるデコーディング
相澤 秀紀	広島大学	大学院医系科学研究科	ストレス感受性を読み解くモノアミン制御領域・手綱核のグリアデコーディング
柴崎 貢志	長崎県立大学	大学院人間健康科学研究科	脳内を冷却する吸熱型アストロサイトの存在とその生理機能
長井 淳	理化学研究所	脳神経科学研究センター	環境適応パターン別アストロサイト活動の全脳デコーディング
夏堀 晃世	東京都医学総合研究所		セロトニン神経とアストロサイト代謝ネットワークによるエネルギー恒常性維持の解明
宮下 知之	東京都医学総合研究所		感覚情報を伝達するグリア細胞のデコーディング
A02 安部 健太郎	東北大学	大学院生命科学系研究科	学習や病態に影響するグリア可塑性の機構解明
橋本 謙二	千葉大学	社会精神保健教育研究センター	迷走神経を介する脳-腸相関に基づくストレス性精神障害の病態解明
藤生 克仁	東京大学	大学院医学系研究科	グリアによる脳・心臓連関の制御機構の解明
平岡 優一	東京医科歯科大学	難治疾患研究所	脳領域間機能差からアストロサイト不均一性の発生メカニズムをデコードする
服部 祐季	名古屋大学	大学院医学系研究科	胎生期大脳ミクログリアの分布経路に起因する多様性の解読
伊藤 綾香	名古屋大学	環境医学研究所	グリア内脂質代謝を介した脳-身体連関と末梢自己免疫応答制御の解明
中尾 章人	京都大学	大学院工学研究科	アストロサイトによる脳内酸素環境の恒常性維持機構
神野 尚三	九州大学	大学院医学研究院	神経血管ユニットとオリゴデンドロサイトの視点からがんによる認知機能障害を理解する
堀内 浩	生理学研究所		水の吸収と流動に着目したミクログリアの生理機能解明
A03 渡部 博貴	慶應義塾大学	医学部	ミクログリア機能変容に着目したアルツハイマー病モデルの開発





小山 隆太  
Ryuta Koyama

計画班 A01

## ヒトiPS細胞由来マイクログリアの マウス培養海馬切片への移植

Ogaki A, Ikegaya Y, Koyama R.  
Replacement of mouse microglia with human-derived induced pluripotent stem cell (hiPSC)-derived microglia in mouse organotypic slice cultures.  
Front Cell Neurosci 16: 918442 (2022)



A01班の小山隆太らのグループは、ヒトiPS細胞由来マイクログリアをマウス培養海馬切片に高い置換率で移植することに成功しました (Ogaki et al., Front Cell Neurosci., 2022)。本研究に用いられているマテリアルは基本的に市販品であり、比較的容易な手技と併せて、ヒトiPS細胞由来マイクログリアを用いた研究の進展に役立つことが期待されます。

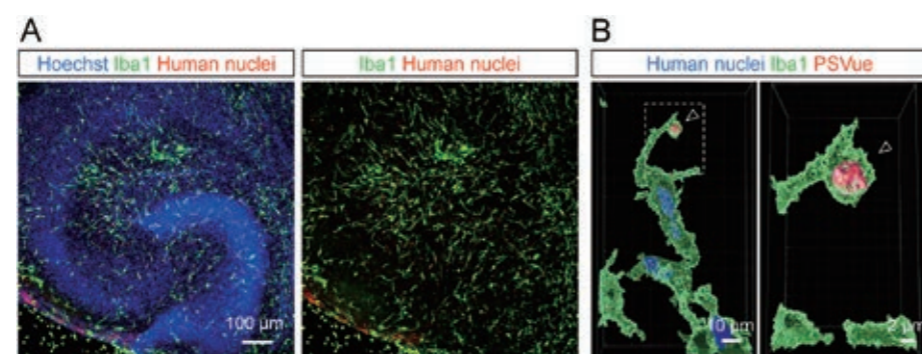
マイクログリアの遺伝子発現や機能には、ヒトとマウスの間で種差があることが示唆されています。そのため、マイクログリアをターゲットとした創薬スクリーニングなど、可能であればヒトマイクログリアを用いることが望ましいケースもあります。最近では、ヒトiPS細胞由来マイクログリアを生体マウスに移植する手法が次々に報告されていますが、培養切片への移植はin vivoでの移植と比較して、実験手技が容易な点、脳内移行を含む体内薬物動態の制御が不要な点、そして、例数を増やすのが容易な点などいくつかの

利点があります。

以上の背景から、本研究では、マウス海馬培養切片へのヒトiPS細胞由来マイクログリアの移植系の確立を目指しました。クロドロン酸処置によって培養切片から内因性マイクログリアを除去し、その後にiPS細胞由来マイクログリアを播種すると、2週間後には培養切片内のマイクログリアの約80%程度がiPS細胞由来マイクログリアに置換されました (図A)。さらに、カイニン酸の処置によって神経細胞死を誘導すると、移植したiPS細胞由来マイクログリアの細胞形態が変化し、死細胞片を貪食していました (図B)。以上より、iPS細胞由来マイクログリアはマウス海馬培養切片に移植することが可能であり、その貪食機能も保持することが示されました。

本研究は、比較的容易な方法で、組織片内のiPS細胞由来マイクログリアの性質を研究する方法を提示し、今後のヒト脳疾患研究に貢献すると考えられます。

(図) マウス培養海馬切片に移植されたヒトiPS細胞由来マイクログリア



A ヒトiPS細胞由来マイクログリアを移植したマウス培養海馬切片の代表的な画像。Iba1 (緑)とHuman nuclei (赤)が共陽性の細胞がヒトiPS細胞由来マイクログリアである。  
B カイニン酸処置をして神経細胞死を誘導した切片において、フォスファチジルセリン陽性の死細胞片 (赤)を貪食しているヒトiPS細胞由来マイクログリア。破線 (左)の拡大画像 (右)では貪食カップ内に取り込まれた死細胞片が確認できる。



田中 謙二  
Kenji Tanaka

計画班 A01

## 転んでもただでは起きない 遺伝子改変マウス作成 -血管オプトジェネティクスツールの作出-

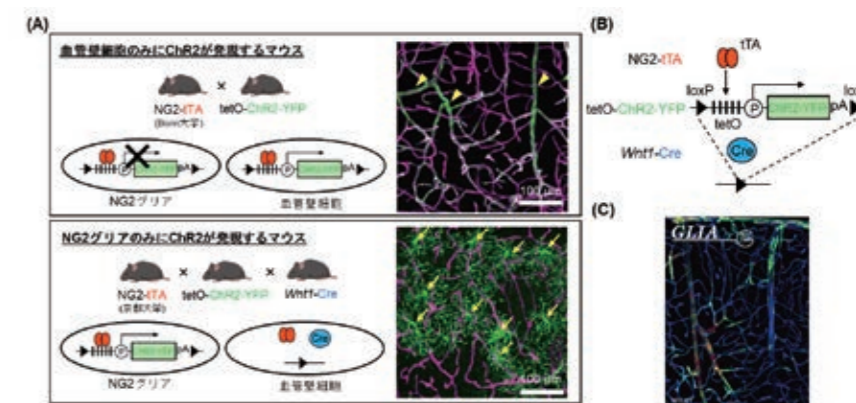
Oishi M, Passlick S, Yamazaki Y, Unekawa M, Adachi R, Yamada M, Imayoshi I, Abe Y, Steinhäuser C, Tanaka KF  
Separate optogenetic manipulation of Nerve/glial antigen 2 (NG2) glia and mural cells using the NG2 promoter  
Glia, 71(2): 317-333 (2023)



NG2グリア (別名、オリゴデンドロサイト前駆細胞OPC) の成体脳における機能は未知な点が多い。そこでNG2グリアをKENGE-tet systemでターゲットしようと、ドイツBonn大学のSteinhäuser先生と共同研究を始めた。グリアアセンブリYoungGlia、研究拠点形成事業、グリアデコードにおける国際共同研究である。彼らが作成したNG2-tTA BACトランスジェニックマウスは、コネチカット大学の西山明子先生が作成したNG2-DsRed BACトランスジェニックと全く同じバックボーンを用いているにも拘わらず、NG2グリアに遺伝子誘導 (このケースではChR2) が全く得られなかった (図A上)。遺伝子発現誘導が血管壁細胞だけに生じるので、血管をターゲットとする新たなオプトジェネティクスツールにな

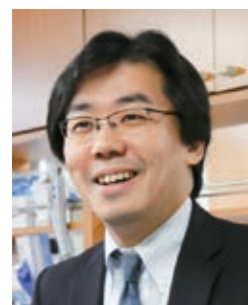
りうるが、Steinhäuser先生にとっては落胆する出来事であった。ちょうど京都大学の今吉先生も独自にNG2-tTA BACマウスを作成していたので、これを使わせてもらい、NG2グリアへの遺伝子発現誘導を確認した。このマウスはNG2グリアだけではなく血管壁細胞にもChR2が誘導されたため、Steinhäuser先生にとってはまだご不満である。そこで、Cre-loxPシステムを併用したSet-subtraction法を用いて (図B)、血管壁細胞におけるChR2の発現を除去し、NG2グリア特異的なChR2の発現を実現させた (図A下)。ようやくSteinhäuser先生がごきげんになった。遺伝子改変マウス作製は実にトリッキーである。しかしこれからはserendipityを大事にしたい。

(図) Set-subtraction法を用いたNG2グリア特異的な遺伝子発現マウスの作成



(A) NG-tTAマウス (Bonn大学、上段) は血管壁細胞のみにChR2の発現誘導があり、NG2グリアには誘導がない。一方で、NG-tTAマウス (京都大学、下段) は両方に誘導があるが、Wnt1-Creマウスと掛け合わせる事で、NG2グリアのみにChR2が誘導される。染色図の緑色はGFP抗体で染めたChR2、紫はlaminin  $\alpha 2$ で染めた血管、矢印はChR2が発現しているNG2グリア、矢頭はChR2が発現している血管壁細胞を示す。  
(B) Set-subtraction法について。ChR2はtTAによって発現が誘導されるが、血管壁細胞のみに発現するCreによって、loxPに挟まれているChR2は除去される。この方法によって、血管壁細胞での発現を無くすることが出来る。  
(C) この研究はGliaの表紙を飾った。





石井 優  
Masaru Ishii

計画班 A02

## 細胞外小胞を介した細胞間 コミュニケーションが骨代謝を制御する

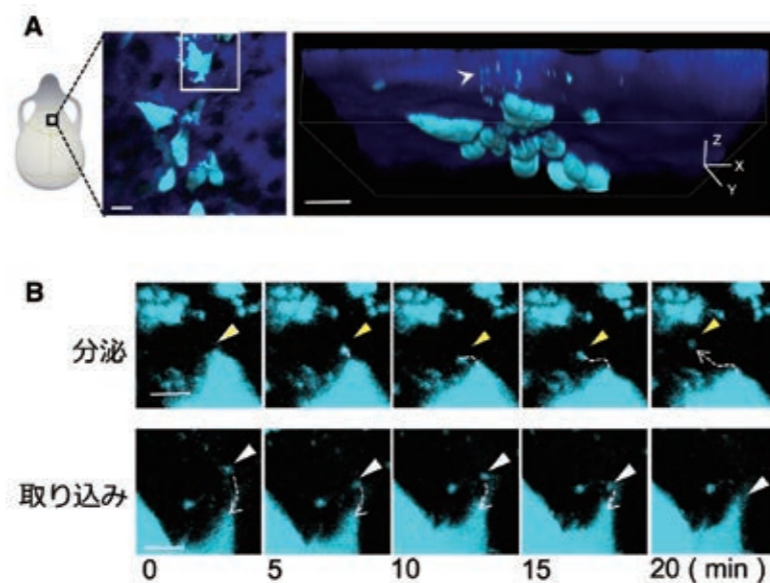
Uenaka M\*, Yamashita E\*, Kikuta J, Morimoto A, Ao T, Mizuno H, Furuya M, Hasegawa T, Tsukazaki H, Sudo T, Nishikawa K, Okuzaki D, Motooka D, Kosaka N, Sugihara F, Boettger T, Braun T, Ochiya T, Ishii M. (\*equal contribution)  
Osteoblast-derived vesicles induce a switch from bone-formation to bone-resorption in vivo. Nat Commun 13(1): 1066 (2022)



骨基質に埋まって存在する骨細胞は、神経細胞やグリア細胞のようにネットワークを形成する。その骨細胞は骨を作る骨芽細胞から分化することが知られている。骨芽細胞は骨基質を産生し石灰化を行いながら骨をつくる。そして一部の細胞は自ら骨基質に埋もれ骨細胞へと分化していく。この過程において、骨芽細胞はどのように骨形成の終了を認識し骨細胞へ分化しているのか、また骨形成と骨吸収が繰り返される骨代謝において、骨形成の後どのように骨吸収が導かれるかについてはよくわかっていない。我々は、これまでに独自で開発してきた生体イメージング技術をさらに改良し、生体内で骨芽細胞が細胞外小胞を分泌することを発見した。さらに小胞を取り込んだ周囲の骨芽

細胞は、「骨形成を抑制する作用」と「骨吸収を担う破骨細胞の分化を誘導する作用」を持ち、骨形成から骨吸収へと骨代謝を制御していることを見出した。また、このメカニズムとして、小胞中に含まれるmiR-143-3pが寄与していることを明らかにした。今回の研究から、小胞を介した骨芽細胞間ネットワークが存在することが明らかとなった。細胞外マトリックス内に分泌された小胞を介して、周囲の細胞と時空間的にコミュニケーションをとることで、集団として環境を制御していることが明らかとなった。今後は細胞外小胞を介した周囲環境の制御が骨細胞の分化にどのような影響を与えるのかについて明らかにしていく。

〈図〉マウス生体内での骨芽細胞の様子 (*in vivo* イメージング)



骨芽細胞が小胞を分泌し取り込んでいることを明らかにした。  
シアン:骨芽細胞 青色:骨 矢頭:骨芽細胞の小胞 点線矢印:小胞の軌跡  
A 広域像: Bar: 20  $\mu$ m  
B 拡大像のタイムラプス画像: Bar: 5  $\mu$ m



橋本 謙二  
Kenji Hashimoto

公募班 A02

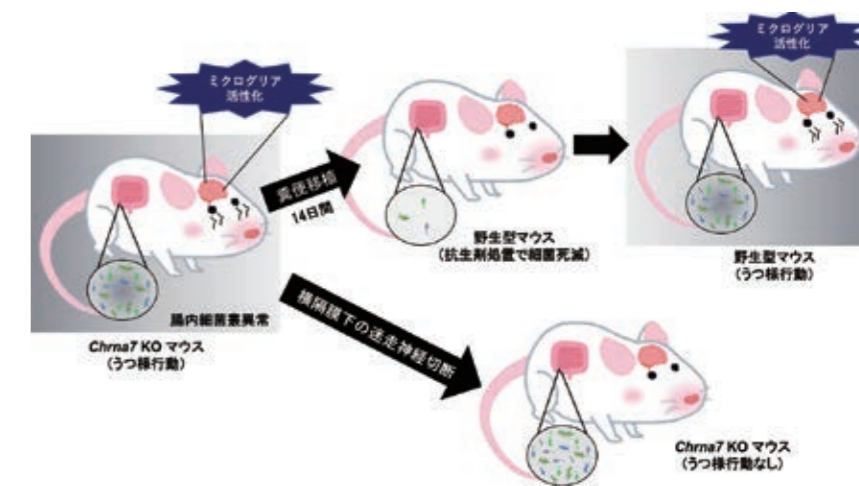
## うつ様行動における迷走神経を介する脳-腸相関の役割

Pu Y, Tan Y, Qu Y, Chang L, Wang S, Wei Y, Wang X, Hashimoto K  
A role of the subdiaphragmatic vagus nerve in depression-like phenotypes in mice after fecal microbiota transplantation from *Chrna7* knock-out mice with depression-like phenotypes. Brain Behav Immun 94: 318-326 (2021)  
Yang Y, Eguchi A, Wan X, Chang L, Wang X, Qu Y, Mori C, Hashimoto K  
A role of gut-microbiota-brain axis via subdiaphragmatic vagus nerve in depression-like phenotypes in *Chrna7* gene knock-out mice. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 120: 110652 (2023)



炎症はうつ病などの精神疾患の発症に深く関わっている。一方、近年話題になっている脳-腸相関は、腸内細菌が生成する様々な代謝物を介して、身体の恒常性維持や様々な疾患の発症に関与している。またストレス等による腸内細菌叢および代謝物の異常が炎症を引き起こし、うつ病などの精神疾患の発症に繋がると推測されている。ニコチン受容体のサブタイプの一つである $\alpha 7$ ニコチン受容体は、脳だけでなく、末梢の炎症に重要な役割を担っている。以前、 $\alpha 7$ ニコチン受容体遺伝子欠損マウスが炎症を示し、うつ様行動を示すことを報告した (Sci. Rep. 2016)。今回、うつ様行動を示す $\alpha 7$ ニコチン受容体遺伝子欠損マウスの腸内細菌(糞)を野生型マウス(抗生剤処置)に経口投与するとうつ様行動を示す事、また横隔膜下

の迷走神経を切断すると腸内細菌(糞)を投与してもうつ様行動を示さないことを報告した(論文1)。さらに、うつ様行動を示す $\alpha 7$ ニコチン受容体遺伝子欠損マウスの横隔膜下の迷走神経を切断するとうつ様行動を示さないこと、また腸内細菌や細菌が生成する代謝物の関与が示唆された(論文2)。今回の研究成果は、迷走神経を介する脳-腸相関がマウスのうつ様行動に関係している可能性を示唆した。米国では、難治性うつ病患者に対する迷走神経刺激法が承認されていることから、迷走神経はうつ病やうつ病治療に重要な役割を担っている可能性がある。最後に、うつ病などの精神疾患は脳の病気であるが、今後、身体(消化器系)を含めた総合的な研究(脳-身体連関)が必要であろう。





篠崎 陽一  
Youichi Shinozaki

計画班 A03

## 緑内障発症における網膜アストロサイトの役割

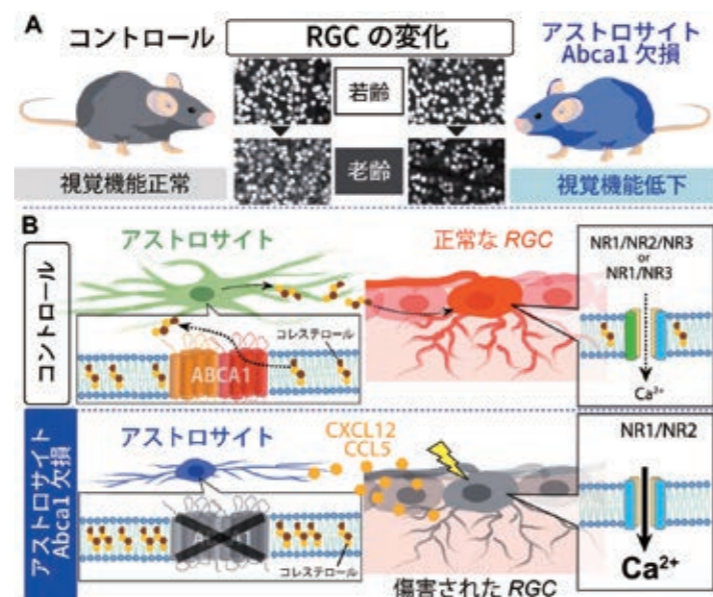
\*Shinozaki Y, \*Leung A, Namekata K, Saitoh S, Nguyen HB, Takeda A, Danjo Y, Morizawa MY, Shigetomi E, Sano F, Yoshioka N, Takebayashi H, Ohno N, Segawa T, Miyake K, Kashiwagi K, Harada T, \*Ohnuma S, \*Koizumi S  
Astrocytic dysfunction induced by ABCA1 deficiency causes optic neuropathy. *Sci Adv* 8(44): eabq1081 (2022)



近年、グリア細胞の機能異常と中枢神経変性疾患発症の関連が明らかになりつつある。しかし、網膜などの脳以外の神経系においては不明な点が多い。今回の研究では、日本における中途失明原因第一位の疾患である「緑内障」をモデルとして用い、グリアと神経変性疾患との関連性を検証した。GWASで緑内障リスク遺伝子として同定されたABCA1に着目し、ノックアウトマウスの網膜を解析したところ、緑内障で選択的に傷害される網膜神経節細胞 (RGC) が加齢依存的に脱落する事を発見した。ABCA1は網膜アストロサイトに高発現しており、アストロサイト選択的ABCA1欠損マ

ウスもRGC脱落、視覚機能低下など緑内障様症状を示した。1細胞RNAシーケンス解析から、網膜アストロサイトはケモカイン発現を上昇させて神経炎症を惹起する事を見出した。また、緑内障に感受性の高いRGC亜集団を同定した。これらはNMDA受容体サブユニット3A (NR3A) を高発現していた。NR3AはNMDA受容体活性を負に制御するが、ABCA1欠損に伴い発現低下するため、RGCの興奮毒性が生じると考えられた。本論文は、アストロサイトの異常が緑内障発症の起点となる可能性を初めて示すものであり、新たな緑内障治療法の開発が期待できる。

〈図〉グリア異常による緑内障発症



A アストロサイトABCA1欠損による緑内障様症状の誘導  
B アストロサイトによるケモカイン産生と緑内障感受性RGCのNR3発現低下



渡部 博貴  
Hirotaka Watanabe

公募班 A03

## ヒト多能性幹細胞からのミクログリア誘導法開発

Sonn I, Honda-Ozaki F, Yoshimatsu S, Morimoto S, Watanabe H, Okano H  
Single transcription factor efficiently leads human induced pluripotent stem cells to functional microglia. *Inflamm Regen* 42(1): 20 (2022)



ヒト多能性幹細胞からミクログリアへの従来の分化誘導法は、長い時間を要する割に誘導効率が低いという問題点があった。本研究で、孫らはミクログリアの発生学的起源である胎生期の卵黄嚢でのミクログリア前駆細胞の発生過程に着目した。胚体外中胚葉からミクログリア前駆細胞への誘導効率を向上させるため、ミクログリアの発生に重要な転写因子PU.1をTet-onシステムによって発現誘導可能な人工多能性幹 (iPS) 細胞を作製した。胚体外中胚葉の段階でPU.1を発現させることにより、短期間かつ高効率で高純度なミクログリア前駆細胞を得ることが可能となった。このミクログリア前駆細胞を

最終分化させることにより、大量のミクログリア様細胞 (iMGL) を作出することに成功した (図)。iMGLは、遺伝子発現の点でヒト初代ミクログリアに近いのみならず、蛍光標識ビーズおよびアミロイドβに対する貪食能やエンドキシン刺激に対する応答能を有するなど、基本的なミクログリア生理機能を保持していた。本研究で開発した分化誘導法は、ヒトミクログリアの生理的な機能を解析する以外に、ミクログリアが関連する様々な疾患解析に応用することが期待され、多くの神経変性疾患の病態機序の解明や治療法開発に役立つと考えられる。

〈図〉ヒトiPS細胞から造血前駆細胞を経てミクログリアを分化誘導するプロトコール概要





## JOVE Methods Collections 「New Technologies for Decoding Glial Functions and Brain-body Interactions」 GUEST EDITOR: Shigeo Okabe

<https://www.jove.com/methods-collections/1080/new-technologies-for-decoding-glial-functions-brain-body>

### Transplantation of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Microglia in Immunocompetent Mice Brain via Non-Invasive Transnasal Route

Bijay Parajuli, Youichi Shinozaki, Eiji Shigetomi, Schuichi Koizumi

### In vivo Chronic Two-Photon Imaging of Microglia in the Mouse Hippocampus

Ryosuke Kamei, Shinji Urata, Hisato Maruoka, Shigeo Okabe

### Simultaneous Imaging of Microglial Dynamics and Neuronal Activity in Awake Mice

Hisato Maruoka, Ryosuke Kamei, Shunsuke Mizutani, Qingrui Liu, Shigeo Okabe

### Evaluation and Manipulation of Neural Activity using Two-Photon Holographic Microscopy

Daisuke Kato, Xiangyu Quan, Yuta Tanisumi, Zhongtian Guo, Mitsuhiro Morita, Tetsuya Takiguchi, Osamu Matoba, Hiroaki Wake

### In Vivo Wide-Field and Two-Photon Calcium Imaging from a Mouse using a Large Cranial Window

Satoshi Manita, Eiji Shigetomi, Haruhiko Bito, Schuichi Koizumi, Kazuo Kitamura

### Spatiotemporal Analysis of Microglial Ca<sup>2+</sup> Activity at Single-Cell Resolution

Hiroshi Horiuchi, Dennis Lawrence Cheung, Junichi Nabekura

## 活動報告



増田 隆博  
Takahiro Masuda

## 新たな技術が拓くグリア機能と神経可塑性 「グリアデコード」「臨界期生物学」参加記

増田 隆博 (九州大学 生体防御医学研究所)

本シンポジウムは、「新たな技術が拓くグリア機能と神経可塑性」と題して、昨年度に引き続き、学術変革領域研究A「グリアデコーディング」「臨界期生物学」の2領域が合同で開催した。各領域から4名ずつ計8名の若手研究者が登壇し、新たなツールを用いた脳の可塑性の理解やグリア細胞の機能解明に関する研究の最前線について発表と議論が行われた。オンラインでの開催となったが、ウェブ

ナーでは常時100名以上の聴衆が参加し、それぞれの領域の枠組み・独自性を認識すると共に、領域間連携の可能性を探る良い機会になったように思う。

今後それぞれの強みを活かした融合研究へと発展し、画期的な研究成果として結実することを期待したい。



伊庭 知里  
Chisato Iba

## 学術変革領域研究(A)「グリアデコーディング」 第4回班会議参加記

伊庭 知里 (慶應義塾大学 医学部)

令和4年9月30日(金)から10月2日(日)に京都大学にて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4回班会議に参加させて頂きました。今回の班会議は、各班に所属する若手研究者で構成される若手コミッテイメンバーが中心となって開催され、領域代表の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の他、星野歩子先生・高野哲也先生・佐々木拓哉先生・金井隆典先生による招待講演、計22演題の若手研究者による口頭発表、63演題のポスター発表が行われました。対面で開催された今回の班会議には、本学術変革領域を構成する計画班・公募班に所属する研究者や学生など、計100人近いメンバーが京都大学の会場に集いました。

講演終了後の質疑の時間では、フロアから活発に質問が寄せられ、非常に有意義なディスカッションが行われました。また、ポスター発表は2日間に分けて行われました。発表者は学部1年生から主席研究員の方まで幅広く、また発表テーマも同領域に所属するとはいえ多岐にわたります。会場では、参加者同士が積極的に交流したり、互いの発表について議論を深めたりする様子が印象的でした。私自身も、多くの方からご質問やご意見をいただくこ

とができ、今後の実験を進める上での材料を集めることができたと考えております。

最終日である3日目には、キャリアパスセミナーとして「留学経験について」「ワークライフバランス・育児とキャリア形成について」「研究生活について」という演題で、海外での研究生活や、育児と研究の両立についてのご講演とパネルディスカッションが行われました。日本と諸外国における研究環境の違いや、育児と研究キャリアを両立する上での苦労や工夫など、実体験を交えた話を伺うことができ、海外で研究をすることに対するモチベーションを高めるだけでなく、今後のキャリアについて改めて考えることのできる良いきっかけとなりました。

新型コロナウイルス感染症の影響で学会や会合がオンラインで開催されることも少なくないご時世において、このような対面での班会議の準備・運営にご尽力いただいた皆様に感謝申し上げます。今回の班会議は、多くの若手研究者にとって、自身の研究をより深めるきっかけとなり、さらには将来の研究キャリアの糧になるような経験となったことと思います。





## 受賞・アウトリーチ活動

### 受賞

**2022年03月**  
【小林憲司】第95回日本薬理学会優秀賞／公益社団法人 日本薬理学会  
「一次性アストロサイト疾患であるアレキサンダー病への治療標的としてマイクログリア置換が有用である」

【藤生克仁】日本循環器学会・日本心臓財団 佐藤賞／日本循環器学会・日本心臓財団  
「神経・免疫細胞ネットワークが駆動する臓器間連携による循環器恒常性維持機構の解明」

【山田純】日本解剖学会奨励賞／一般社団法人 日本解剖学会  
「海馬神経回路の制御基盤としての糖鎖の役割」

【堀内浩】入澤宏・彩記念若手研究奨励賞／日本生理学会  
「CMOS イオンイメージセンサによって捉える生体脳のpHダイナミクス」

**2022年04月**  
【星野歩子】第27回日本女性科学者の会奨励賞／一般社団法人 日本女性科学者の会  
「エクソソーム含有タンパク質によるがん転移機構と診断バイオマーカーの解析」

**2022年05月**  
【佐野史和】山梨大学令和3年度若手研究者表彰／山梨大学  
「Reactive astrocyte-driven epileptogenesis is induced by microglia initially activated following atatus epilepticus.」

**2022年06月**  
【小林憲司】NEURO2022 国内 TRAVEL AWARD／NEURO2022  
「自閉スペクトラム症」／「神経変性疾患」

【藤生克仁】第22回鈴木謙三記念医科学応用研究財団助成 日本不整脈心電学会論文賞／公益財団法人 鈴木謙三記念医科学応用研究財団  
「Cardiac Macrophages Prevent Sudden Death During Heart Stress」

**2022年07月**  
【佐野史和】JUHN AND MARY WADA奨励賞／一般社団法人 日本てんかん学会  
「Reactive astrocyte-driven epileptogenesis is induced by microglia initially activated following atatus epilepticus.」

【大石光洋(田中班)】第64回若手道場優秀発表賞／日本神経化学会  
「NG2プロモーター活性を利用した血管壁細胞とオリゴデンドロサイト前駆細胞の光操作」

【山田芹華】ジュニア研究者ポスター賞／NEURO2022  
「腸内グルコース直接投与によって生じる大脳皮質ダイナミクスの経頭蓋カルシウムイメージング」

**2022年09月**  
【佐野史和】第55回日本てんかん学会学術集会 青木恭規賞／第55回日本てんかん学会学術集会  
「The characteristics of astrocytic ultra-wide Ca<sup>2+</sup> spread in epilepsy.」

【横山貴一(田中班)】ISN biennial meeting, travel award／International society for neurochemistry  
「Visualization of newly formed oligodendrocytes in mice」

【星野歩子】全米医学アカデミー・Johnson & Johnson Innovation The NAM Healthy Longevity 2022 QuickFire Challenge 「Accelerator Award」／全米医学アカデミー(National Academy of Medicine: NAM)  
「老化に関わるエクソソーム含有たんぱく質とアルツハイマー病における新規予測分子の解析についての研究(Decoding age-dependent trajectory of exosomal protein in healthy aging and Alzheimer's pathology)」

**2022年10月**  
【藤生克仁】National Academy of Medicine Healthy Longevity Grand Challenge Catalyst Award／U.S. National Academy of Medicine(全米医学アカデミー)  
「Elucidation of the cause of why heart failure is an incurable disease」

【星野歩子】第6回バイオインダストリー奨励賞／一般財団法人 バイオインダストリー協会  
「臓器特異的転移を司るがん細胞由来エクソソームを用いた転移抑制治療と予測診断の開発」

【星野歩子】Forbes JAPAN WOMEN AWARD 2022 チェンジメーカー賞／Forbes JAPAN  
「世界で初めて、がんの転移に深く関与しているのが「エクソソーム」と呼ばれる物質であることを明らかにし、2020年第2回「輝く女性研究者賞」や2021年全米医学アカデミー カタリスト・アワード受賞など、医学における国際的な賞を受賞したことが評価されました。」

**2022年11月**  
【金谷哲平(田中班・松井分担)】東北大学大学院医学系研究科辛酉優秀学生賞／東北大学大学院医学系研究科  
「超規模時空間解析による並列記憶仮説の検証」

【岡部繁男】業経褒章／内閣府  
「神経細胞生物学研究功績」

【岡部繁男】武田医学賞／武田科学振興財団  
「イメージングによる神経回路動態の解明」

**2022年12月**  
【毛内拓】TRiSTARフェロー／大学×国研×企業連携によるトップランナー育成プログラム「TRiSTAR」  
「非シナプスの相互作用による脳の動作原理の解明」

【石井優】日本免疫学会賞／特定非営利活動法人 日本免疫学会  
「免疫炎症・骨破壊の動態解明」

### アウトリーチ活動

**2021年11月**  
・毎日新聞「探究者の素顔：血液中の微粒子、がん転移の鍵」【星野歩子】  
・別冊日経サイエンス「科学を仕事にすること 未来を拓く30人」【星野歩子】

**2021年12月**  
・トーションタイムズ2021年12月1日号「高校生のための特別講義：転移のメカニズム解明で未来のがん患者を救う」【星野歩子】

**2022年01月**  
・NHK BS1スペシャル「私たちのデジタル医療革命2022」【藤生克仁】  
**2022年02月**  
・WEBサイト：生命科学DOKIDOKI研究室「がん転移に関わるエクソソームを探究し、今の治療では救えない命を助けたい」【星野歩子】

・WEBサイト：Z会会員サイト「知の探究：細胞どうしがやりとりする、微小な“小包”！エクソソームでねらう、難病のメカニズム解明」【星野歩子】  
・桜蔭中学校高等学校オンライン講演会「がんの転移先を決めるナノサイズメッセンジャー」【星野歩子】

**2022年03月**  
・第95回日本薬理学会年会 市民公開講座「グリアの移植で脳を変える」【小泉修一】  
・文部科学省主催サイエンス・カンファレンス「がんの転移先を決めるナノサイズメッセンジャー#エクソソーム#人体のSNS」【星野歩子】

・WEBサイト：Nature「Leading lights in strongest science nations make their mark」【星野歩子】  
・リプロセル ウェビナー：健康な脳機能を支え、守る脳の中のメタコミュニケーション【毛内拓】

・日本語版監修：いざ探Qシリーズ「頭のなかには何がある」(太郎次郎社エディタス)【毛内拓】  
**2022年04月**  
・産経新聞「奨励賞に東京農工大の櫻井准教授ら 日本女性科学者の会」【星野歩子】

・第427回発生研セミナー、熊本大学 発生医学研究所【毛内拓】  
・「経営と脳科学の研究部会」の取り組みについて、びぶれず熊日会館【毛内拓】  
・放送大学 足立学習センター、面接授業【毛内拓】

・“ナレッジキャピタルのSpringX 超学校にて高校生～一般向け講演『「病は気から？」～神経や様々な環境が制御する免疫機能～』”【石井優】  
・全日本ピアノ指導者協会(ピティナ)「ピアノで広がる、豊かなミライ」脳科学者としてインタビュー記事掲載【長井淳】

・分担執筆：睡眠検定ハンドブック(全日本病院出版会)【毛内拓】  
**2022年06月**  
・京都大学アカデミックデイ2022“みる”から始まる研究の世界【松田道行】  
・「いざ！探Q」シリーズ創刊記念「子どもに話したくなる脳のフシギ」@ブックハウスカフェ【毛内拓】

・睡眠と脳、第27回睡眠健康指導士上級講座 講師【毛内拓】  
・NHK BS「ヒューマニエンス40億年のたくらみ」の特集「“骨”硬くてしなやかな仕事人」に出演【石井優】

**2022年07月**  
・山梨県内高校生向け公開講座/世界脳週間「最近わかってきた新しい脳の仕組み」【小泉修一】  
・文京区アカデミー：いざ！探Q講座 脳のふしぎをいっしょに考えよう @文京シンビックセンター【毛内拓】

・単著：面白くて眠れなくなる脳科学(PHPエディターズ・グループ)【毛内拓】  
・Science Café (Science Japan主催)での講演【津田誠】

**2022年08月**  
・サイエンスフォーラム for 高校生 in 山梨大学医学部【小泉修一】  
・島原高校 高大連携理科実験「脳内の細胞の様子を観察しよう」【柴崎貴志】  
・TBSラジオ「赤江珠緒たまむすび」の「木曜おもしろい大人」のコーナー(ゲスト出演)【毛内拓】

・はこだてブレインサイエンストーク in 函館萬屋書店【毛内拓】  
・第3回はこだてブレインサイエンストーク【毛内拓】  
・FM yokohama IMALLUの「でいぐらじ」のコーナー(ゲスト出演)【毛内拓】

・単著：脳研究者の脳の中(ワニブックス「PLUS」新書)【毛内拓】  
・学校法人根津育英会武蔵学園 REDサマープログラム「Glia: The other half of your brain」(武蔵中高校生を中心に理化学研究所和光キャンパスで講義・ツアー)【長井淳】

**2022年09月**  
・山梨大学附属中学校 若桐講座「最近明らかになった新しい脳の仕組み」【小泉修一】  
・単著：すべては脳で実現している。(総合法令出版)【毛内拓】

**2022年10月**  
・読売新聞社共催市民講座 慢性痛の原因は脳？～グリア細胞の発見で解ってきた慢性痛の原因と新しい治療戦略～【小泉修一】  
・バイオインダストリー協会受賞講演「Elucidating exosome-driven cancer progression for the development of novel treatments and diagnosis」【星野歩子】

・睡眠と脳、第28回睡眠健康指導士上級講座 講師【毛内拓】  
**2022年11月**  
・日本顕微鏡学会第65回シンポジウム・市民公開講座「脳-身体連関を読み解く顕微鏡解析の最前線」【神野尚三】

・鳥取県産業技術センター「細胞が発するメッセージを読み解く未来・エクソソームが司る、がん転移の新しいストーリー」【星野歩子】  
・群馬大学医学部附属病院 地域医療研究・教育センター・ダイバーシティ推進センター総括シンポジウム「細胞が発するメッセージを読み解く未来【エクソソームが司る、がん転移の新しいストーリー】」【星野歩子】

・Forbes JAPAN2023年1月号「Forbes JAPAN WOMEN AWARD 2022 ジェンダー後進国の「ファーストベンギン」たち」【星野歩子】  
・仙台市仙台青陵中等教育学校 研究室訪問「エクソソームが司る、がん転移の新しいストーリー」【星野歩子】  
・単著：「気の持ちよう」の脳科学(筑摩書房)【毛内拓】  
・監修：今と未来がわかる 脳と心(ナツメ社)【毛内拓】

## アウトリーチ活動報告



津田 誠  
Makoto Tsuda

## 市民公開講座「グリア細胞 脳を守る司令塔」

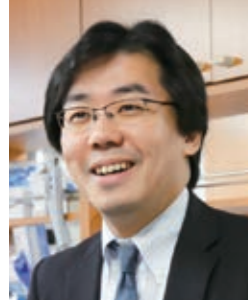
津田 誠 (九州大学 大学院薬学研究院)

2022年3月7日(月)に、第95回日本薬理学会年会(福岡国際会議場・福岡サンパレスホテル&ホール)において、学術変革領域研究「グリアデコーディング」、公益社団法人日本薬理学会、山梨GLIAセンターの共催で、市民公開講座「グリア細胞 脳を守る司令塔」を開催した。山梨大学の小泉修一先生と九州大学の津田がオーガナイザーを務めた。新型コロナウイルス感染第5波の中での開催(ハイブリッド)ではあったが、約70名(現地43名、オンライン約30名)の皆様にご参加いただいた。領域代表の岡部繁男先生からは「見て理解する、脳を守るグリアの働き」というタイトルで、続いて津田が「グリアが痛みをコントロールする?」、東京

大学の小山隆太先生が「グリアを使って病気を治す」、最後に山梨大学の小泉修一先生が「グリアの移植で脳を変える」という題目で、神経やグリア細胞に関する一般向けのイントロダクションから最先端のイメージング技術等を利用した研究からの最新知見まで、グリア細胞の魅力や未来への夢などを熱く語っていただいた。実は参加者約70名のうち約20名が高校生であり、現地でも高校生から数多くの質問が出され、若い世代のグリア細胞への関心の高さを垣間見られた点が大変印象深かった。参加した高校生の中から、将来、グリア研究を志す方がひとりでも出るのであれば大変うれしい限りである。







石井 優  
Masaru Ishii

## 一般向けの科学交流「Spring X超学校」

石井 優 (大阪大学 大学院医学系研究科)

2022年4月8日、22日の2日間、大阪市北区グランフロント大阪内の交流スペース(ナリッジキャピタル)にて、和氣先生と私で「病は気から?」～神経や様々な環境が制御する免疫機能～というテーマで、アウトリーチ活動を行いました。この交流スペースは大阪駅から直結という非常にアクセスがよい場所で、「Spring X超学校」という一般向けの科学交流の場を普段から定期的に開催しています。今回、この中から2枠を、本学術変革領域研究「グリアデコード」の協力という形で開催いたしました。まだこの頃はコロナ禍の中でしたので、開催は会場参加とオンラインのハイブリッドで行いました。会場ですが、昼間はカフェとして使われているスペースで、演者はカウンターの内側か



ら、カフェのマスターのような気分で参加者に語り掛ける形でなかなか面白かったです。講演後は現地参加者、オンライン参加者の双方から熱心な質問を頂き、充実した機会となりました。

研究者が直接、一般の方々にサイエンスを語るアウトリーチ活動は、科学の裾野を広げる重要なものがありますが、その効率的な方法については試行錯誤がなされています。Spring Xの枠を活用することで、「固定客」がついていることは大きな要素ではありますが、今回の機会は個人的には非常に有用で、今後のアウトリーチ活動の進め方に示唆を与えるものであったと考えております。



服部 祐季  
Yuki Hattori

## ワンストップサービス活動記録

服部 祐季 (名古屋大学 大学院医学系研究科)

東京大学大学院薬学系研究科薬品作用学教室(池谷裕二研究室)に訪問し、研究計画班の小山隆太先生、大学院生の河野玲奈さんにご指導いただきながら、生後マウスの脳組織からマイクログリア細胞を回収する技術について見学・体験を通じて学ばせて頂いた。初回の訪問では自身の研究内容についてセミナーをする機会を設けて頂き、皆さんから今後の研究に向けて参考になる意見を頂戴し、大変有意義だった。

小山先生が確立された「組織内の位置情報を把握しながらの細胞回収技術」を自身が対象とする「胎生期」での解析に活かしたく、初回見学時に得られた情報から課題を想定し、宿題として持ち帰った。マウス胎仔脳は生後脳に比べてサイズが格段に小さい為、その脳スライスの固定方法や器具の選定が困難であった。小山先生、河野さんとの綿密な意見交換を通じて、胎仔脳スライスの固定条件、ピッキング最適条件を模索・試行錯誤した末、現在、胎生15~16日目の脳スライスから目的の位置より細胞を回収できるようになった。今後も研究室に訪問させて頂きながら共同研究を継続し、自身が明らかにしたいと考える「マイクログリア多様性の理解」に向けて積極的に取り組みたい。



## 領域内技術支援ワンストップサービス

- A01** 疾患モデルマウス作製とサンプリング  
膨張顕微鏡法と超解像顕微鏡  
マウス脳ライブイメージング など
- A02** 新規遺伝子改変マウスの作製  
ハイスループット画像解析技術  
マウス脳ライブイメージング など
- A03** 2光子顕微鏡を用いたイメージング  
カルシウムイメージング など

実績件数  
(2022年度)

20



神野 尚三  
Shozo Jinno

## 市民公開講座 「脳-身体連関を読み解く顕微鏡解析の最前線」

神野 尚三 (九州大学 大学院医学研究院)

2022年11月6日(日)に、川崎医療福祉大学(倉敷市)において、学術変革領域研究「グリアコーディング」と公益社団法人日本顕微鏡学会の共催で、市民公開講座を開催した。「脳-身体連関を読み解く顕微鏡解析の最前線」と題し、名古屋大学の和氣弘明先生と九州大学の神野がオーガナイザーを務めた。倉敷市教育委員会の後援を受け、同市内の高校への開催趣旨の説明や、名古屋大学の竹田育子先生の手によるポスターの配布などが行われた。当日は、講演の冒頭に、領域代表の岡部繁男先生から顕微鏡による脳研究について、一般向けのイントロダクションをしていただい

た。引き続き、名古屋大学の加藤大輔先生、東京大学の小山隆太先生、山梨大学の真仁田聡先生、九州大学の山田純先生から、本領域で展開されている最先端の脳研究について、分かりやすい講演をしていただいた。参加者からは、「顕微鏡を使って脳のことを理解出来ることに驚いた」、「自分が学んでいる生物学とつながっていることが分かった」、など率直な感想が聞かれた。今回の市民公開講座が、本領域で展開されている研究活動が広く知られ、研究成果の社会還元につながる機会となれば幸いである。

