

● 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年度の主な活動

- ◎ 第6回班会議 (2023.7.17~19 山梨(ロイヤルホテル八ヶ岳))
- ◎ 第7回班会議(若手会) (2023.10.13~15 札幌(北海道大学))

● 令和6年度の主な活動予定

- ◎ 第8回班会議 (国際シンポジウム[Glia Decoding International Symposium]) (2024.7.27~28 福岡(アクロス福岡))
- ◎ 第9回班会議 (2025.春 東京(未定))

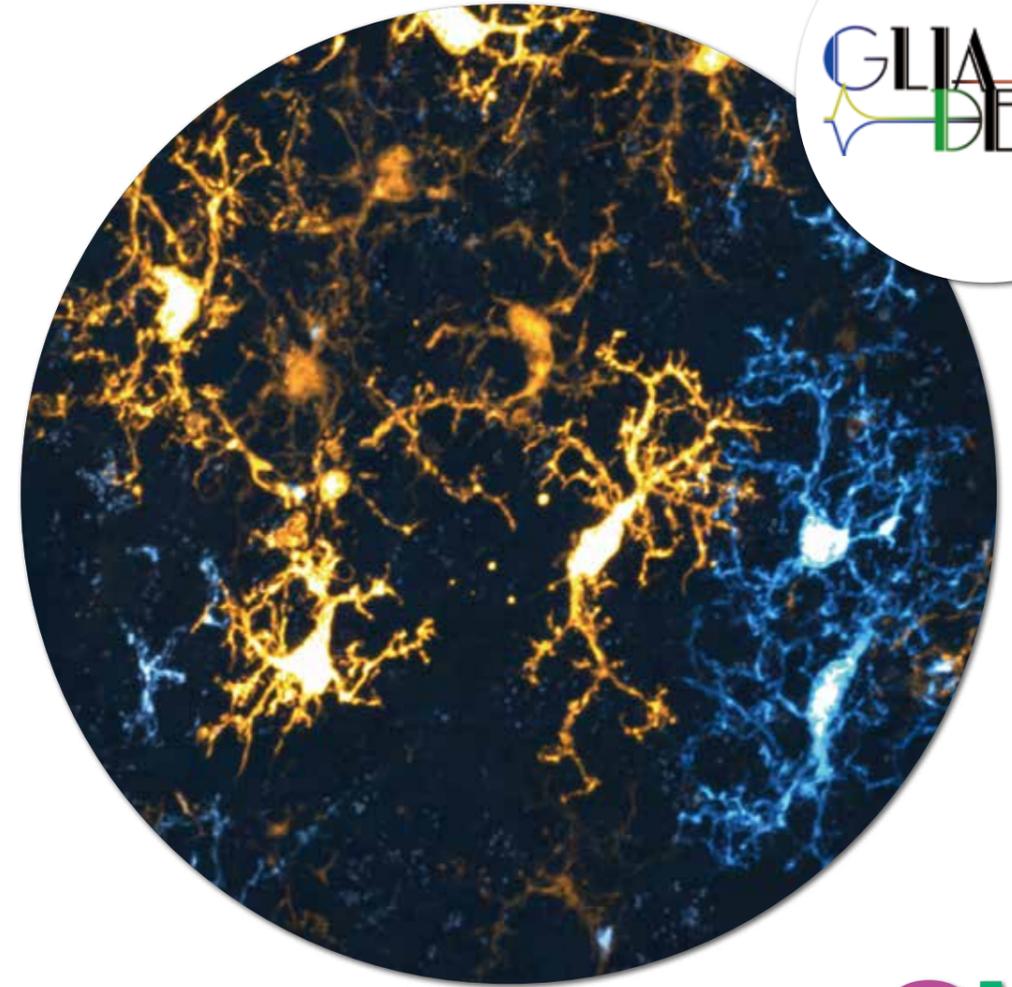
● 領域ホームページ
<https://gliadecode.com/>

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4号 / 2024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 2024 MAR.

vol.04

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

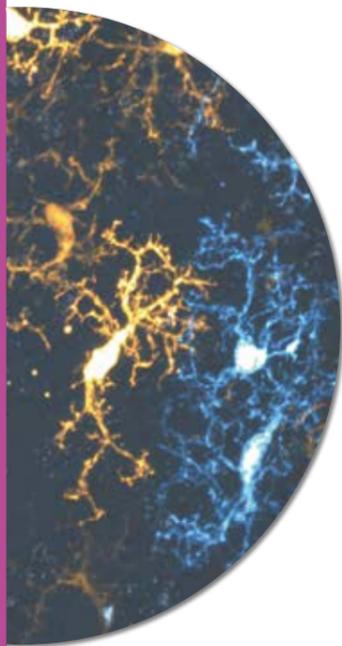
DECODING

Deciphering information critical for brain-body interactions

●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

News Letter
2024 MAR.

vol.04



contents

- 研究組織、領域代表ご挨拶 ...01
- 公募研究班 ...03
- 最近の研究成果 ...12
- 活動報告 ...17
- 受賞・アウトリーチ活動 ...23
- 活動と予定 ...25

●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	東京大学	先端科学技術研究センター	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	大学院医学研究科	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	東京大学	先端科学技術研究センター	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

「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」4年目の活動について

本領域の活動も4年目に入り、班員間の交流も益々盛んになっていると思います。この一年も色々なイベントがあり、班員の皆さんにご協力いただきました。令和4年度の後半の第5回領域会議は2月に品川で開催し、星野先生と史先生にオーガナイズをお願いしました。この領域会議は前半の公募班員の方の研究成果をお聞きする機会となり、2年間という短期間ではありましたが、素晴らしい成果が多く出ていることを再確認しました。またこの領域会議では、私の紫綬褒章の受章もお祝いいただき、個人的にも記憶に残る会議になりました。改めてお礼を申し上げます。

令和5年度に入って早々の4月24-28日には淡路夢舞台の国際会議場でCold Spring Harbor Asiaとグリアデコーディングの共催で“Novel insights into glia function & dysfunction”が開催され、本領域の班員も多く参加しました。また7月17-19日には小泉先生にオーガナイズしていただき、ロイヤルホテル八ヶ岳において第6回の領域会議を開催しました。この領域会議は後期の公募班員の方に研究計画と抱負を話していただく貴重な機会でした。前半の公募班員とはだいぶメンバーが交代となりましたが、後期の公募班員も前期の班員と同様、皆さんグリア研究に熱い思いを持っておられることがわかり、心強く思いました。後期公募班員の皆さんと2年間一緒に研究を推進できることを心強く思っています。八ヶ岳での領域会議ではお酒を飲みながら

の歓談も夜遅くまで続き、単に研究面だけでなく人と人のつながりが出来たことも収穫でした。

令和5年度の後半も10月1-5日のカナダビクトリアでのヤンググリアのイベントの開催、10月13-15日の札幌での内藤コンファレンス、引き続きの北大キャンパスでの若手企画による第7回領域会議と重要なイベントが実施されました。内藤コンファレンスは本領域とは直接にはリンクしていませんが、私自身が組織委員長となり、小泉先生にも組織委員に入っていたいただいて準備を行ったイベントでしたので触れさせていただきます。当初は令和3年に開催予定でしたが、新型コロナウイルス流行のために2年間延期し、ようやく開催されたという経緯があります。国外・国内のいずれの講演者の発表もきわめて質が高いもので、まさにグリア研究の最前線を俯瞰する会議となりました。内藤コンファレンスに続いて開催された若手が主体となった班会議には内藤コンファレンスに参加された海外の著名なグリア研究者が複数参加され、こちらも大変活気のあるイベントになりました。松田先生の紫綬褒章受章をお祝いする講演が開催されたことも大変良かったと思います。

4年目のグリアデコードの活動はますます盛り上がり、最終年度に向けて更にアクティビティを上げて行ければと思います。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 那須 雄介	東京大学	大学院理学系研究科 (理学部)	神経グリア間代謝相互作用を解明する乳酸光制御ツールの開発
新明 洋平	浜松医科大学	医学部	複雑化した脳におけるアストロサイトのデコーディング
福田 敦夫	浜松医科大学	医学部	GABAシナプス機能へのアストロサイトの能動的関与とその破綻:時空間的動態と病態
遠藤 史人	名古屋大学	環境医学研究所	マルチオミクス解析による神経炎症を標的としたアルツハイマー病の治療法の開発
中嶋 秀行	九州大学	医学研究院	アストロサイト-ニューロン相互連関デコーディングによる発達障害の発症機序解明
合田 裕紀子	沖縄科学技術大学院大学	シナプス生物学ユニット	シナプス入力を統合するアストロサイト構造基盤のデコーディング
長井 淳	理化学研究所	脳神経科学研究センター	学習別アストロサイト活動の全脳デコーディング
七田 崇	東京医科歯科大学	難治疾患研究所	脳梗塞後の修復維持のためのグリアデコード
宮下 知之	東京都医学総合研究所	脳・神経科学研究分野	ほ乳類のアストロサイトにおけるグルタミン酸エクソサイトーシスの探索
平岡 優一	東京大学大学院	医学系研究科附属疾患生命科学センター	アストロサイト脳領域間多様性のメカニズムをカルシウム応答から理解する
A02 服部 祐季	名古屋大学	医学系研究科	ミクログリア多様性の理解に向けた脳移行プロセスの時空間情報の解読
小西 博之	名古屋大学	医学系研究科	グリアとリンパ管のインターアクションによる脳病態制御
中尾 章人	京都大学	工学研究科	アストロサイトによる脳内酸素センシング機構
A03 尾崎 遼	筑波大学	医学医療系	グリアプラストによる機能未知グリア細胞の機能予測
ラザルス ミハエル	筑波大学	国際統合睡眠医科学研究機構	Gliosomnia and immunity: decoding brain-immune interactions in sleep
稲生 大輔	大阪大学	大学院医学系研究科	アストロサイトによる脳内幸せシグナルのデコーディング機構
藤田 幸	島根大学	学術研究院医学・看護学系	ミクログリアの機能操作による脳-身体連関機構の解析
牧之段 学	奈良県立医科大学	医学部	脳内外をつなぐ髄膜および脳血管周囲腔マクロファージの役割解明



公募研究 AO1-1

神経グリア間代謝相互作用を解明する 乳酸光制御ツールの開発

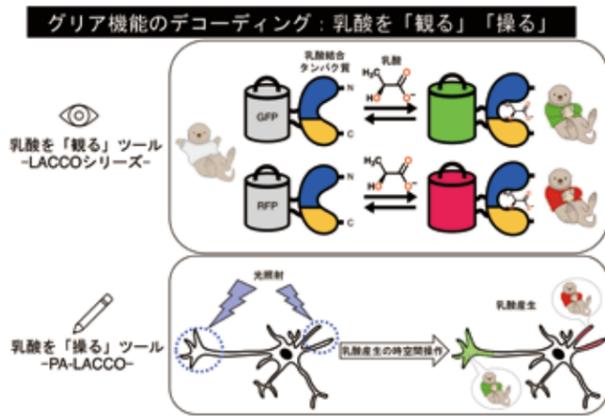
那須 雄介 (東京大学大学院理学系研究科化学専攻・助教; 科学技術振興機構・さきがけ (兼任))



Yusuke Nasu

「神経細胞の活動を支える主要なエネルギー源はアストロサイト由来の乳酸である」というこれまでのmetabolismの常識を覆す説が近年提唱されている。この仮説を検証するにはグリア・神経ネットワーク中の乳酸動態を「観る」と共に「操る」必要があった。

これまでの研究で、申請者はタンパク質工学の手法を駆使して高性能蛍光乳酸バイオセンサーLACCOシリーズを世界に先駆けて開発した。LACCOシリーズの開発は乳酸動態を「観る」ことを可能にしたが、開発の困難さから乳酸動態を「操る」方法がなかった。そこで本研究では、乳酸動態を高時空間分解能で「操る」ことを可能にする光操作ツールPA-LACCO1の開発を目的とする。本研究で開発されるPA-LACCO1は、これまでのLACCOシリーズと組み合わせることで乳酸分子によるアストロサイト-神経細胞間のエネルギー伝達を直接実証することを初めて可能にし、これまで検証困難であったグリア機能のデコーディングを実現する。



◎代表文献

1. Nasu Y., Lactate biosensors for spectrally and spatially multiplexed fluorescence imaging. *Nat Commun* 14, 6598 (2023)
2. Nasu Y., A genetically encoded fluorescent biosensor for extracellular L-lactate. *Nat Commun* 12, 7058 (2021)



公募研究 AO1-3

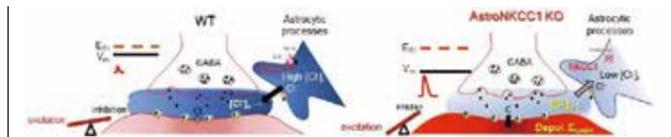
GABAシナプス機能へのアストロサイトの能動的関与とその破綻：時空間的動態と病態

福田 敦夫 (浜松医科大学・特命研究教授)



Atsuo Fukuda

神経回路の過剰興奮時のGABA作動性シナプスの抑制機能維持に重要なのは、シナプス後ニューロンのCl⁻輸送体KCC2 (Cl⁻排出)であるが、アストロサイトによるシナプス間隙へのCl⁻の補填も重要であることを証明するため、アストロサイト選択的Cl⁻輸送体NKCC1 (Cl⁻取込み)のノックアウトを作製した。驚くべきことにこのアストロサイト選択的にNKCC1を欠失させた個体は著しい向てんかん原性を示した。このことから、アストロサイトがGABAシナプス伝達においてCl⁻ホメオダイナミクスを介して極めて重要な何らかの能動的機能を持つと考え、GABAシナプス機能におけるアストロサイトの役割を根本的に見直すこととした。このアストロサイトの形質の変化について、GABAシナプス間隙へのCl⁻補填などCl⁻ホメオダイナミクスと、GABAの合成/放出/取り込みなど、ニューロンへの能動的関与でGABA作動性抑制性シナプス機能にどのような変化をもたらすのかを明らかにする。すなわち、アストロサイトによるシナプス間隙への細胞外Cl⁻の補填による神経細胞のCl⁻電気化学勾配の維持機構と、GABA合成とシナプス後細胞への放出・取り込み等のtripartite synapseにおけるアストロサイトの包括的機構のデコーディングを提案する。



アストロサイトによるシナプス間隙Cl⁻濃度緩衝作用の模式図：アストロサイト選択的NKCC1欠損マウスでは、過剰なシナプス伝達が生じたときにアストロサイトからシナプス間隙へのCl⁻緩衝作用が無い場合シナプス間隙のCl⁻濃度低下が生じやすくなる(右図)

◎代表文献

1. Kakizawa, K., Watanabe, M., Mutoh, H., Okawa, Y., Yamashita, M., Yanagawa, Y., Itoi, K., Suda, T., Oki, Y., Fukuda, A. A novel GABA-mediated corticotropin-releasing hormone secretory mechanism in the median eminence. *Science Advances* 2, e1501723 (2016)
2. Egawa, K., Yamada, J., Furukawa, T., Yanagawa, Y. and Fukuda, A. Cl⁻ homeodynamics in gap-junction-coupled astrocytic networks on activation of GABAergic synapses. *Journal of Physiology* 591: 3901-3917 (2013)



公募研究 AO1-2

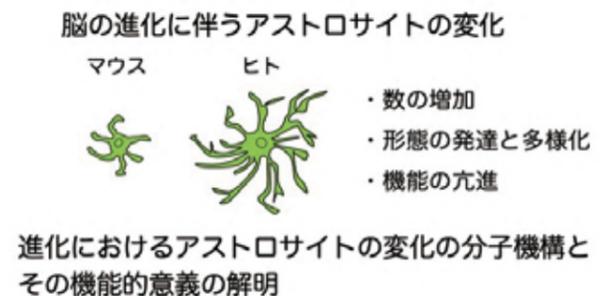
複雑化した脳におけるアストロサイトの デコーディング

新明 洋平 (浜松医科大学 医学部・教授)



Yohei Shinmyo

哺乳動物の進化の過程で脳は肥大化し、その表面には明瞭なシワ(脳回)を獲得するなどその構造は複雑化してきた。この進化の過程で、神経細胞に加えてグリア細胞の数は著しく増加するとともに、その形態と機能も発達してきた。例えば、ヒトのアストロサイトを移植したマウスでは記憶・学習能力が向上する。さらに、マウスに比べてヒトでは白質アストロサイトのサイズが大きくなるとともに、その形態が多様化している。このように、進化における白質アストロサイトの数の増加と形態の多様化が高次脳機能の発達に重要であったと考えられる。従って、皺脳動物(脳回など発達した脳構造を持つ動物)でのアストロサイト研究は重要であるが、解析技術が確立されていなかったこともありその研究は遅れている。重要なことに申請者らは最近、皺脳動物であるフェレットの大脳皮質においてアストロサイト選択的かつ時空間的な遺伝子発現システムを確立した。そこで本研究課題ではこの独自技術を用いて、白質アストロサイトの肥大化と形態の多様化の分子機構を明らかにする。さらに、進化におけるアストロサイトの変化の機能的意義を解明することにより、複雑化した脳におけるアストロサイトのデコーディングを目指す。



◎代表文献

1. Shinmyo Y. et al., Localized astrogenesis regulates gyrification of the cerebral cortex. *Science Advances*, 8(10):eabi5209, 2022.
2. Shinmyo Y. et al., Folding of the cerebral cortex requires Cdk5 in upper-layer neurons in gyrencephalic mammals. *Cell Reports*, 20(9), 2131-2143, 2017.



公募研究 AO1-4

マルチオミクス解析による神経炎症を標的とした アルツハイマー病の治療法の開発

遠藤 史人 (名古屋大学 環境医学研究所 病態神経科学分野・特任講師)

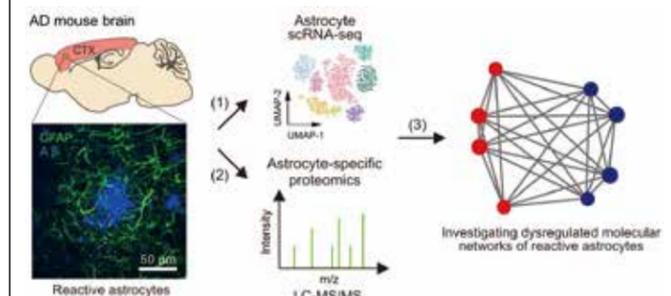


Fumito Endo

アルツハイマー病(AD)は加齢に伴って発症する認知症の主要な原因疾患であり、現在、その病態を抑制する確立された治療法は存在しない。老人斑に集まるミクログリアやアストロサイトは活性化し、病因タンパク質であるアミロイドβに対して異常反応を示し、神経炎症を引き起こしてADの病態進行に寄与していると考えられている。シングルセルRNAシーケンス(scRNA-seq)などの最新研究手法の進展により、これらグリア細胞における疾患特異的遺伝子変化が明らかになりつつあるが、ミクログリアとアストロサイト間の相互作用や神経炎症の分子メカニズムは未解明である。本研究では、(1)ADモデルマウスのscRNA-seqデータベースを基に、病態に関連するグリア細胞間のシグナル伝達異常を探索し、(2)アストロサイト特異的なプロテオミクス解析法を開発し、ADモデルマウスのアストロサイトにおける病態関連分子をタンパク質レベルで解析する。(3)scRNA-seqのシグナル伝達解析結果を組み合わせ、病態の鍵となる分子やシグナル伝達異常をタンパク質レベルで網羅的に探索する。

本研究課題では、ADのグリア病態を遺伝子とタンパク質の両方のレベルで解析し、新たな治療標的を見つけ出し、ADモデルマウスを用

いた治療実験を通じて、新しい治療法の開発を試みることを目指す。



本研究課題の概要

◎代表文献

1. Endo et al., Molecular basis of astrocyte diversity and morphology across the CNS in health and disease. *Science* 378(6619): ead9020(2022).
2. Endo et al., Astrocyte-derived TGF-β1 accelerates disease progression in ALS mice by interfering with the neuroprotective functions of microglia and T cells. *Cell Reports* 11(4): 592-604(2015).



公募研究 A01-5

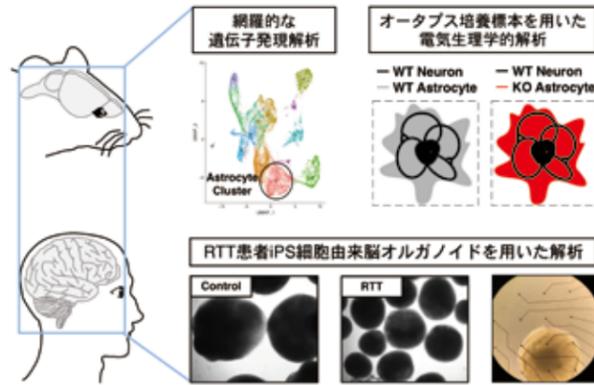
アストロサイト-ニューロン相互連関 デコーディングによる発達障害の発症機序解明

中嶋 秀行 (九州大学大学院 医学研究院 基盤幹細胞学分野・助教)



Hideyuki Nakashima

MECP2遺伝子変異は、Rett症候群(RTT)をはじめ、自閉症、統合失調症などを含めた様々な精神疾患・発達障害への関与が知られているが、その発症機序の詳細は不明である。これまで、MECP2変異によるニューロンの機能異常がRTT発症の原因と考えられてきたが、近年グリア細胞の機能異常もRTT病態発症の重要な一因であることが示唆され始めている。我々は最近、RTT病態が発症する以前の生後1日目のMeCP2欠損マウス脳において、既にアストロサイトの遺伝子発現に変化が起きており、特にニューロンの発達に関連する遺伝子群が異常発現していることを突き止めた。そこで、本研究ではRTT病態発症に関与するアストロサイト機能性分子を同定し、そのシグナル異常メカニズムを明らかにすることを目的とする。また、アストロサイトと単一ニューロンを共培養したオータプス培養標本の作製やRTT患者iPS細胞由来脳オルガノイドを作製し電気生理学的な解析を行うことで、アストロサイトとニューロンの相互連関と神経発達障害との関連について明らかにする。さらに同定したメカニズムに基づき、異常シグナルの活性化または阻害剤等をMeCP2欠損マウスに投与することで神経発達障害の病態改善法の開発を目指す。



共通した疾患発症メカニズムの解明

◎代表文献

1. Nakashima H, Tsujimura K, Irie K, Imamura T, Trujillo C, Ishizu M, Uesaka M, Pan M, Noguchi H, Okada K, Aoyagi K, Anodoh-Noda T, Okano H, Muotri A, Nakashima K: MeCP2 controls neural stem cell fate specification through miR-199a-mediated inhibition of BMP-Smad signaling. *Cell Reports*, 35, 109124, 2021.
2. Nakashima H, Tsujimura K, Irie K, Ishizu M, Pan M, Kameda T, Nakashima K: Canonical TGF-β signaling negatively regulates neuronal morphogenesis through TGF/Smad complex-mediated CRMP2 suppression. *The Journal of Neuroscience*, 38, 4791-4810, 2018.



公募研究 A01-7

学習別アストロサイト活動の 全脳デコーディング

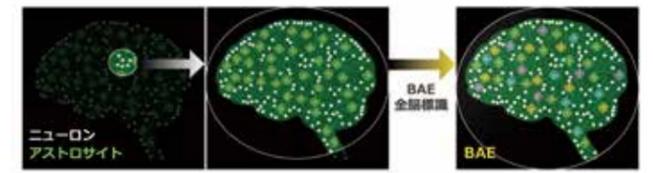
長井 淳 (理化学研究所 脳神経科学研究センター・チームリーダー)



Jun Nagai

アストロサイトは神経細胞、シナプス、他のグリアや血管系細胞と組織学的・機能的に連関する。アストロサイトの活動は、外部環境刺激に伴い変化することが知られていたものの、この活動変化と神経活動・行動表出の間にある因果関係は不明である。本研究では、特定の行動によって活性化されるアストロサイトBAE (behaviorally-activated astrocyte ensemble [bér; 英語スラングで“相棒”の意])だけを遺伝学的に捕捉し、操作する遺伝学ツールを開発する。行動モデルとして記憶学習を用い、異なる種類の学習・記憶想起におけるBAEの分布・分子シグナル・遺伝子発現プロファイルを定量的に明らかにすることを目的とする。

脳にひしめくアストロサイトは同質な細胞群と長らく見なされてきたが、近年、異なる脳領域のアストロサイトが多様な分子発現を示すことが報告されている(分子レベルの多様性)。本研究は、この概念の一步先である「機能レベルの多様性」の解明を目指す。行動特異的な活動性アストロサイト亜集団を標識することにより、行動の回路基盤におけるグリア依存性メカニズムを明らかにする。



◎代表文献

1. Nagai, J., Yu, X., ..., Khakh, B.S. (2021) Behaviorally consequential astrocytic regulations of neural circuits. *Neuron*, 109(4):576-596.
2. Nagai, J., ..., Khakh, B.S. (2019) Hyperactivity with disrupted attention induced by activation of an astrocyte synaptogenic cue. *Cell*, 177(5):1280-92.



公募研究 A01-6

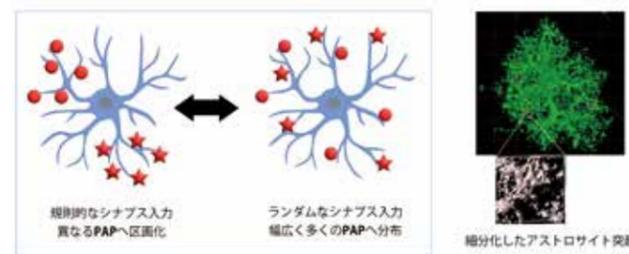
シナプス入力を統合するアストロサイト 構造基盤のデコーディング

合田 裕紀子 (沖縄科学技術大学院大学・教授)



Yukiko Goda

アストロサイトは多数の突起を呈し、その末端のPAP (perisynaptic astrocyte process) を通じてシナプスと密接にコンタクトする。膨大な数のPAPは、単により多くのシナプスとの接触を促す自然の工夫か、或いは樹状突起上のスパインのようにシナプス入力シグナルを区画化するためのものか、そもそも、アストロサイトはなぜ特有な突起形態を示すのかは分かっていない。本研究ではマウス海馬を使い、個々のアストロサイトによるシナプス情報統合の基本的なメカニズムを明らかにする。特に、アストロサイトPAPは、規則的なシナプス入力構造を持つ神経回路と相互作用することで、シナプス活動を整然と区画化して情報を統合する、という仮説の検証を行う。そのために、活性化したPAPを標識するカルシウムプローブを開発した。シナプス特異的なアストロサイトPAPの活動をマッピングし、アストロサイトによるシナプス情報統合の最小動作単位を同定して、神経回路を制御するアストロサイトの構造基盤のデコーディングを目指す。アストロサイトPAPによるシナプス入力情報処理機構の理解を深めて、海馬回路が担う学習メカニズムへの新たな知見を提供したい。



◎代表文献

1. Letellier M, Goda Y, Astrocyte calcium signaling shifts the polarity of presynaptic plasticity. *Neuroscience* 525: 38-46 (2023)
2. Chipman PH et al., Astrocyte GluN2C NMDA receptors control basal synaptic strengths of hippocampal CA1 pyramidal neurons in the stratum radiatum. *eLife* 10: e70818 (2021)



公募研究 A01-8

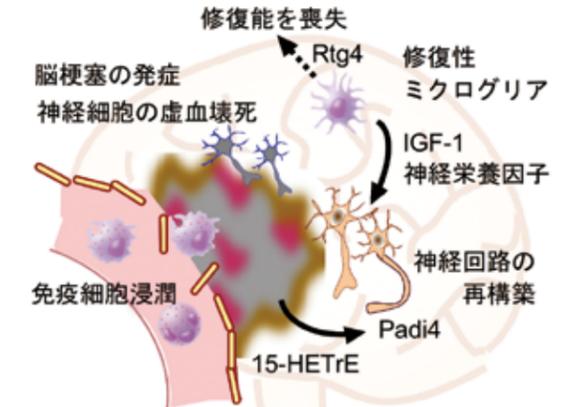
脳梗塞後の修復維持のための グリアデコード

七田 崇 (東京医科歯科大学 神経炎症修復学分野・教授)



Takashi Shichita

脳はグリア細胞と神経細胞によって恒常性が維持されており、脳組織が損傷した場合には、いち早くグリア細胞が応答して脳組織の修復を担う。脳組織の虚血壊死(脳梗塞)の際には、脳修復を担うグリア、神経細胞が脳内に出現するが、その詳細な誘導・維持の分子メカニズムが明らかになりつつある。しかしながら、修復に関わった脳細胞の運命はこれまでに解明されておらず、修復担当細胞がどのように脳梗塞後の神経回路再構築に寄与し続けるのかは不明である。本研究ではグリア細胞、神経細胞を脳から単離した一細胞・全細胞レベルの遺伝子発現解析によって、神経回路再構築に関わる修復担当細胞が脳機能回復のメカニズムを維持するために必要な細胞情報をデコードする。



◎代表文献

1. Nakamura A, Sakai S, Taketomi Y, Tsuyama J, Miki Y, Hara Y, Arai N, Sugiura Y, Kawaji H, Murakami M, Shichita T. PLA2G2E-mediated lipid metabolism triggers brain-autonomous neural repair after ischemic stroke. *Neuron*. 111(19):2995-3010 (2023)
2. Shichita T, Ooboshi H, Yoshimura A. Neuroimmune mechanisms mediating post-ischemic brain injury and repair. *Nat Rev Neurosci*. 24(5):299-312 (2023)



公募研究 A01-9

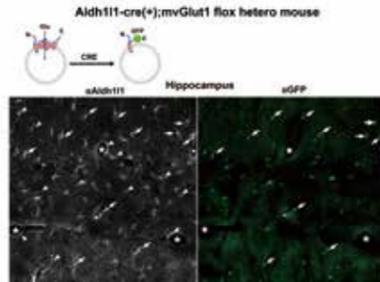
ほ乳類のアストロサイトにおける グルタミン酸エクソサイトーシスの探索

宮下 知之 (東京都医学総合研究所 学習・記憶プロジェクト・主席研究員)



Tomoyuki Miyashita

脳の主要な神経伝達物質であるグルタミン酸 (Glu) は、小胞型 Glu トランスポーター (vGluT) により小胞に詰め込まれ、シナプス間隙に開口放出される。近年、Glu は神経細胞からだけでなくグリア細胞からも神経伝達物質として放出されていると考えられるようになってきた。申請者はショウジョウバエを用いた研究で、グリア細胞に vGluT が発現し、匂い嫌悪学習の嫌悪情報をグリア細胞が Glu を開口放出して記憶中枢に伝達する機能を持っていることを明らかにしてきた。一方、哺乳類では、グリア細胞で vGluT が発現し、機能しているのかは明らかになっていない。ショウジョウバエとマウスの Glu シグナルは高度に保存されているが、本当に哺乳類ではグリアからの Glu 開口放出は存在しないのであろうか? 近年、新しいアストロサイトのマーカー (Aldh11) を使ってアストロサイトの mRNA を調べた結果、vGluT1 が高発現していることが報告された。そこで本研究は、vGluT1 がアストロサイトにも発現しているかを可視化できるシステムを作り出すこと、さらに、アストロサイトに発現する vGluT1 の役割を明らかにすることを目的として研究を行い、生物に共通のメカニズムを明らかにしていく。



CRE の存在下で小胞性グルタミン酸輸送体-1 (vGluT1) が truncate type の GPP fusion protein になるようにデザインした cKO マウス。アストロサイト特異的な Cre の存在下で、アストロサイトのマーカー、Aldh11 抗体陽性の細胞の一部に GFP が発現している事から (矢印)、アストロサイトに vGluT1 が発現していることが明らかになった。血管 (星印) の周りの Aldh11 抗体陽性細胞には GFP はほとんど発現していなかった。(矢頭)

◎代表文献

- Miyashita T, Kikuchi E, Horiuchi J, Saitoe M. (2018) Long-term memory engram cells are established by c-Fos/CREB transcriptional cycling. *Cell Reports*, 4:25 2716-2728.
- Miyashita T, Murakami K, Kikuchi E, Ofusa K, Mikami K, Endo K, Miyaji T, Moriyama S, Konno K, Muratani H, Moriyama Y, Watanabe M, Horiuchi J, Saitoe M. (2023) Glia transmit negative valence information during aversive learning in *Drosophila*. *Science*, 382(6677), eadf7429.



公募研究 A01-10

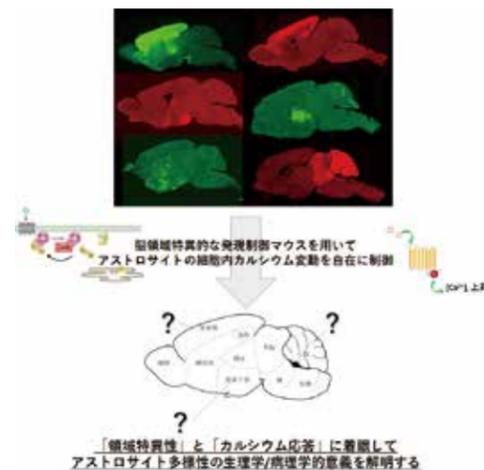
アストロサイト脳領域間多様性の メカニズムをカルシウム応答から理解する

平岡 優一 (東京大学大学院 医学系研究科附属疾患生命工学センター 動物資源学部門・講師)



Yuichi Hiraoka

我々の中枢神経は、構成される領域の多様性を持つことでその多彩な機能を発揮している。領域ごとの多様性は更にそれを構成する細胞の多様性によって成り立ち、特にグリア細胞における多様性に近年注目が高まっている。近年の解析からグリア細胞が遺伝子発現のレベルで複雑な多様性をもった集団であることが明らかになり、神経細胞同様に多彩な機能的多様性を発揮していることが期待されている。アストロサイトはグリア細胞の中でも最も多数を占める細胞で、数多くの脳機能の制御において重要な役割を果たしていると考えられている。アストロサイトの活動は主に細胞内カルシウム濃度の上昇によって化学的に行われていると考えられており、アストロサイトが自身のカルシウム興奮に対してどのような遺伝子発現や機能的な応答を示すかが脳領域にまたがったアストロサイトの機能的多様性の根幹であることが示唆されている。しかしながら具体的にどのような差異が脳領域ごとに存在し、いかにして脳機能へ寄与しているかについては依然として不明である。そこで本計画ではアストロサイトのカルシウム興奮に起因する遺伝子発現変化に着目して、脳領域特異的なアストロサイト機能とカルシウム興奮の関連を明らかにすることでアストロサイト多様性の生理学/病理学的意義を解明することを目指す。



◎代表文献

- Hiraoka Y et al., Mice with reduced glutamate transporter GLT1 expression exhibit behaviors related to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biochem Biophys Res Commun*. 567:161-165, 2021
- Zhao, Z., et al., Region-specific deletions of the glutamate transporter GLT1 differentially affect injury-induced neuropathic pain in mice. *Glia* 66. 1988-1998, 2018



公募研究 A02-1

ミクログリア多様性の理解に向けた 脳移入プロセスの時空間情報の解読

服部 祐季 (名古屋大学大学院 医学系研究科・准教授)

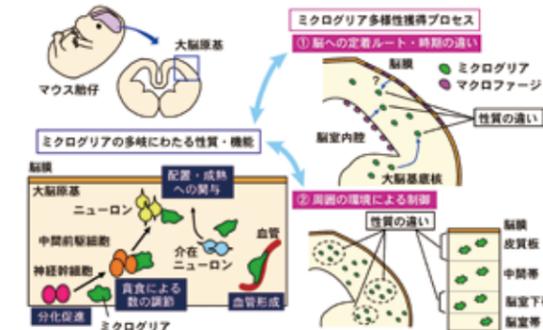


Yuki Hattori

脳発生は胎生期から生後にかけて進行し、神経前駆細胞の分化とそれに伴う移動、そしてニューロンの成熟やシナプス形成という各々のステップが緻密に制御されている。ミクログリアはこれらのプロセスに関与することが報告されており、神経前駆細胞の分化促進や細胞総数の調節、ニューロンの成熟や配置の制御、血管新生のサポートなど機能は多岐にわたる。一方、近年のシングルセルトランスクリプトーム解析の発展により、ミクログリアには遺伝子発現的にも多様性があることが明らかとなった。しかしながら、ミクログリアがどのようなプロセスを経て性質・機能多様性を有したのかは不明である。

本研究課題は、ミクログリアが多様性を獲得するメカニズムを解明し、固有の性質を持つミクログリアが脳内の特定の場・時期においてどのような機能を果たすのかについて明らかにする。ミクログリアが多様性を獲得するプロセスに関して、前駆細胞が脳にたどり着くまでの経路や時期の違いによる可能性、あるいは、脳に定着後の周辺環境に呼応して性質が賦与される可能性を想定し、これを検証する。そして、様々な背景を持つミクログリアが将来獲得する性質と、周囲の神経系細胞や血管に対する作用、脳機能との関連を解明する。同時に、胎仔脳生体イメージングや細胞標識・追跡技術等の技術を確立し、発

達期ミクログリアの時空間的解析の基盤向上を目指す。



◎代表文献

- Hattori Y et al., CD206⁺ macrophages transventricularly infiltrate the early embryonic cerebral wall to differentiate into microglia. *Cell Rep* 42(2): 112092 (2023)
- Hattori Y et al., Transient microglial absence assists postmigratory neurons in proper differentiation. *Nat Commun* 11: 1631 (2020)



公募研究 A02-2

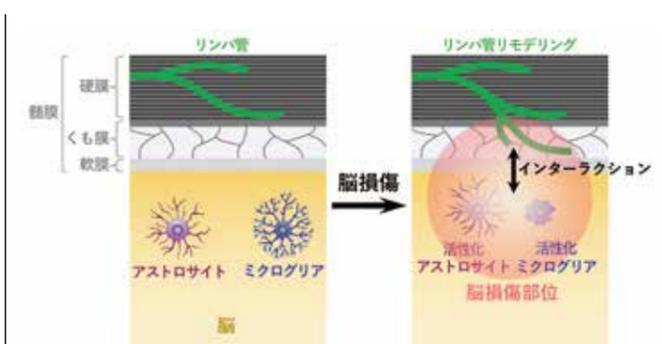
グリアとリンパ管のインターアクションによる 脳病態制御

小西 博之 (名古屋大学大学院 医学系研究科 機能組織学・准教授)



Hiroyuki Konishi

リンパ管は脳内に存在しないことが古くから知られているが、脳を包む硬膜には存在することが近年発見された (Louveau et al., *Nature*, 2015)。その発見以来、硬膜内リンパ管は、脳脊髄液の吸引管としてだけでなく脳と免疫系の情報交換の場として注目されている。健常時、硬膜と脳は、くも膜・くも膜下腔・軟膜により隔てられており、硬膜内リンパ管はグリア細胞と直接接することがないため、「グリアとリンパ管のインターアクション」という概念は想定されてこなかった。申請者は、脳損傷モデルマウスを用いた研究から、脳損傷後にリンパ管がリモデリングされるという新たな現象を見出している。リモデリングされたリンパ管はミクログリアやアストロサイトと接する可能性があるため、健常時には起こらない「グリアとリンパ管のインターアクション」が脳損傷時には起こる可能性が予想される。本研究では、「グリアとリンパ管のインターアクション」として、グリアがリンパ管リモデリングを制御する可能性や、リンパ管がグリア機能を制御する可能性を検証する。さらに、そのようなインターアクションが脳損傷後に与える影響を調べる。本研究を進めることにより、脳損傷後におけるグリアの新たな機能が見出されると考えられる。また、本研究が、画期的な脳損傷治療法に発展する可能性も期待される。



◎代表文献

- Konishi H et al., Astrocytic phagocytosis is a compensatory mechanism for microglial dysfunction. *EMBO J* 39(22): e104464 (2020)
- Konishi H et al., Siglec-H is a microglia-specific marker that discriminates microglia from CNS-associated macrophages and CNS-infiltrating monocytes. *Glia* 65(12): 1927-1943 (2017)



公募研究 A02-3

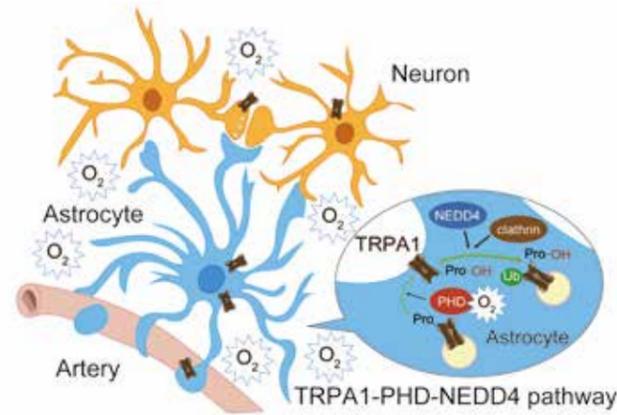
アストロサイトによる脳内酸素センシング機構

中尾 章人 (京都大学大学院 工学研究科合成・生物化学専攻・助教)



Akito Nakao

脳は酸素消費が最も活発な臓器の一つであることから、脳内各領域においては、機能に最適の酸素環境から逸脱しないよう監視する酸素センシングと、それを引き金とする適応応答、特に局所への酸素送達維持が重要になってくる。我々は、脳幹呼吸中枢のアストロサイトが急性の酸素センサー細胞として機能し、分子メカニズムとして低酸素感受性 TRPA1 カチオンチャネルの秒~分のタイムスケールでの酸素依存的な細胞表面膜発現が肝要であることを見出した。この TRPA1 の酸素依存的な制御機構はアストロサイトにユニークな特徴であり、TRPA1 の発現がよく知られている脊髄後根神経節ニューロン等とは根本的に異なる。本研究では TRPA1 の酸素依存的な形質膜発現制御機構 TRPA1-PHD-NEDD4 経路における分子間相互作用の詳細を分子生物学的、生化学的手法及びタンパク質複合体の *in silico* 構造予測により探究する。また、従来のピオチン化法よりも選択性・追跡性に優れた生体直交型のクリックケミストリーを用いた表面膜タンパク質標識を新規に開発し、低酸素感受性チャネルの細胞内動態の詳細を評価する。これらによりアストロサイトによる脳内酸素センシングの分子基盤となるユニークなチャネル制御機構に迫る。



◎代表文献

1. Ieda N, Sawada M, Oguchi R, Itoh M, Hirakata S, Saitoh D, Nakao A et al., An Optochemical Oxygen Scavenger Enabling Spatiotemporal Control of Hypoxia. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 62: e202217585 (2023)
2. Uchiyama M#, Nakao A# et al., O₂-dependent protein internalization underlies astrocytic sensing of acute hypoxia by restricting multimodal TRPA1 channel responses. *Curr. Biol.* 30: 3378-3396.e7 (2020) #co-first author



公募研究 A03-2

Gliosomnia and immunity: decoding brain-immune interactions in sleep

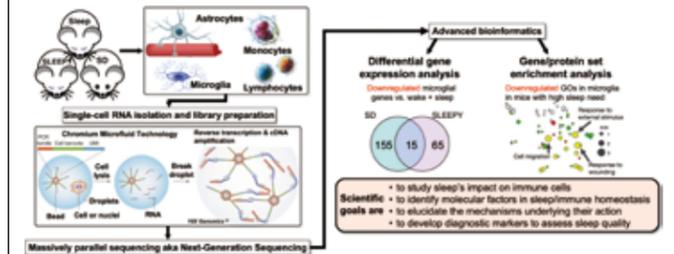
ラザルス ミハエル (筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IHS)・医学医療系・教授)



Michael Lazarus

Glial cells exhibit great diversity and function beyond merely maintaining brain homeostasis. They can actively influence neural outcomes by mediating neuronal functions. One intriguing possibility of this glia-neuron interaction is the regulation of sleep, as emerging evidence suggests that glial cells may have a much more significant impact on sleep homeostasis than previously thought. Furthermore, studies have shown that immune cell differentiation and proliferation are synchronized with sleep. However, the molecular and cellular mechanisms that underlie the regulation of the immune system by sleep, including the potential contribution of glia to the regulation of sleep (gliosomnia), remain unclear. This project aims to comprehensively analyse gene expression in glia from the nucleus accumbens, a novel brain area responsible for the integration and regulation of sleep and motivation, in wild-type mice, sleep-deprived mice and mutant mice with gliosomnia or high sleep demand, as well as in leukocytes from the peripheral blood of these mice. Using single-cell gene expression analysis, the study will identify and characterize candidate molecules that interfere with the regulation of the immune system. The project aims to obtain important insights into the regulation of the immune system by sleep homeostasis, with glia responsible for stimulating both

sleep and the immune system. Ultimately, this project aims to demonstrate that immune resilience is a critical function of the sleeping brain.



◎代表文献

1. Zhou X, et al., Extracellular adenosine and slow-wave sleep are increased after ablation of nucleus accumbens core astrocytes and neurons in mice. *Neurochemistry International* 124: 256-263 (2019)
2. Oishi Y, et al., Slow-wave sleep is controlled by a subset of nucleus accumbens core neurons in mice. *Nat Commun* 8: 734 (2017)



公募研究 A03-1

グリアブラストによる機能未知グリア細胞の機能予測

尾崎 遼 (筑波大学 医学医療系 人工知能科学センター・准教授)



Haruka Ozaki

1細胞RNAシーケンシングや空間トランスクリプトームの普及により、正常および疾患の脳や神経組織において新規なグリア細胞亜集団が次々と報告されている。一方で、新規な細胞亜集団が見つかったとしても、それらがどのような機能を持っているかはわからない。細胞機能解明には(1)文献をまたいで細胞亜集団の比較ができない、(2)どんな細胞なのかかわからない、(3)どこにいるかわからない、といった問題が立ち上がる。

これらの問題を解決するために、遺伝子機能予測のためにウェブブラウザで配列相同性が簡単にできるBLASTに着目して、1細胞RNA-seqで発見された機能未知グリア細胞の機能を予測するウェブツール「グリアブラスト (Glia BLAST)」を開発する。類似細胞を文献をまたいで検索するとともに、どんな細胞か(細胞研究・細胞間関係)の予測情報を紐付け、また、細胞の空間位置についての情報を紐付ける。さらに、特定の細胞亜集団を可視化・操作するための特異的発現プロモーター配列の情報も提供し、実験検証を支援する。これにより、新規グリアの細胞機能の解明を強力に推進する基盤を提供する。

従来法 1細胞RNA-seqで新規なグリアを発見しても細胞機能がわからない 細胞が多量ならだくあるがよくわからないし、細胞機能の研究を進められない	着眼点 「機能未知細胞の機能予測」のためのツールがあればいい ウェブブラウザで動くBLASTのように、気になったらすぐ検索できる
問題1 文献をまたいで細胞亜集団の比較ができない 問題2 どんな細胞なのかかわからない 問題3 どこにいるかわからない	本研究の目的 1細胞RNA-seqで得られた機能未知グリアの機能を予測するツールを開発する。 研究計画① 文献をまたいで細胞亜集団の検索ができる 研究計画② 細胞状態・細胞間関係の予測を紐付け 研究計画③ 細胞の空間位置についての情報を紐付け

◎代表文献

1. Ozaki H et al., Milfeily: visualizing cell-to-cell heterogeneity in read coverage of single-cell RNA sequencing datasets. *BMC Genomics* 21: 177 (2020)
2. Tsuchiya T et al., CCPLS reveals cell-type-specific spatial dependence of transcriptomes in single cells. *Bioinformatics*, btac599 (2022)



公募研究 A03-3

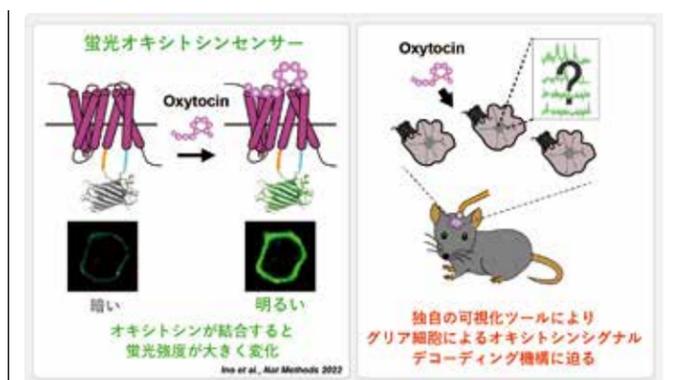
アストロサイトによる脳内幸せシグナルのデコーディング機構

稲生 大輔 (大阪大学大学院 医学系研究科統合薬理学・特任講師 (常勤))



Daisuke Ino

神経ペプチド「オキシトシン」は、脳内における幸せの素として注目されているが、その脳内動態は謎に包まれていた。申請者はこれまでにオキシトシンの生体内測定法の新規開発に取り組み、オキシトシンを高感度検出できる蛍光センサーの開発に世界に先駆けて成功している (Ino et al., *Nat Methods*, 2022)。本センサーを用い、マウス脳内オキシトシン動態測定を行ったところ、自由行動下の成体マウスにおいては、オキシトシンは振動様のリズム的な動態を示すなど、単純な増減ではなく、複雑なパターンにより情報が符号化されていることが世界に先駆けて明らかとなった。次なる課題は、この複雑なオキシトシン動態の脳内デコーディング機構の解明である。オキシトシンの脳内標的としては、主として神経細胞が着目されてきたが、最近ではアストロサイトをはじめとしたグリア細胞も有力なデコーダーとして注目され始めている。本研究では、申請者が開発したイメージングツールを駆使し、グリア細胞がいかんしてオキシトシンシグナルをデコードしているかを明らかにしたい。さらにグリア細胞に伝達されたオキシトシンシグナルが動物の行動にどのようなインパクトを与えるかについても迫っていききたい。



◎代表文献

1. Tanaka et al., Classification of multiple emotional states from facial expressions in head-fixed mice using a deep learning-based image analysis. *Plos One* 18(7): e0288930 (2023)
2. Ino et al., A fluorescent sensor for real-time measurement of extracellular oxytocin dynamics in the brain. *Nat Methods* 19: 1286-1294 (2022)



Yuki Fujita

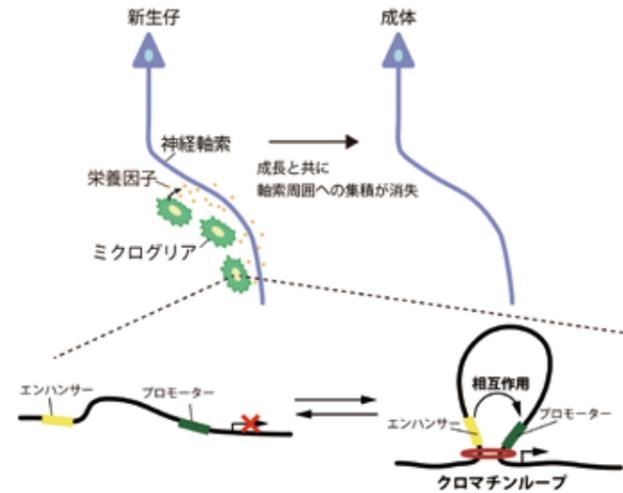
公募研究 A03-4

ミクログリアの機能操作による脳-身体関連機構の解析

藤田 幸 (島根大学 学術研究院医学・看護学系・教授)



ミクログリアは、加齢や疾患など様々な原因で傷ついた神経軸索の周りに集積し、炎症や貪食による二次的な神経障害を引き起こす。またミクログリアは、生理的な脳機能にも重要な役割を持つことが注目され始めている。これまでに、生後まもなく、神経軸索が集まる白質部分に栄養因子を分泌するようなミクログリアの集団が集積し、神経回路形成をサポートすること、そしてその分子機序が明らかになった。一方で、このような神経保護的な作用を有するミクログリアが脳内に集積するのは、盛んに神経回路が形成されている時期に限定されており、早い段階で消失する。なぜ、成長とともにその神経保護作用が失われていくのか、その意義やメカニズムは未だ不明である。近年の1細胞レベルの解析から、成長とともにミクログリアの性質が遺伝子レベルで変化していくことが報告されている。また、次世代シーケンサーの技術革新や普及により、ヒストン修飾など直鎖状のゲノムに対する修飾のみならず、ループ構造のように立体的なクロマチン構造が、包括的な遺伝子発現調節のために重要であることが広く認識されつつある。本研究では、成長過程を通じたクロマチンの三次元的な構造の変化が、ミクログリアの性質変化に与える影響と、それが脳全体の発生・発達を介する機序について明らかにすることを旨とする。



◎代表文献

1. Fujita, Y., et al. 3D spatial genome organization in the nervous system. *Neuron* 110:2902-2915 (2022)
2. Fujita, Y., et al. Netrin-G1 regulates microglial accumulation along axons and supports the survival of layer V neurons in the postnatal mouse brain. *Cell Rep* 31: 107580 (2020)



Manabu Makinodan

公募研究 A03-5

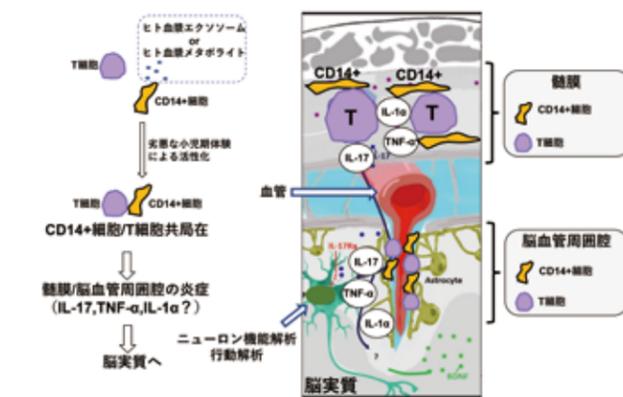
脳内外をつなぐ髄膜および脳血管周囲腔マクロファージの役割解明

牧之段 学 (奈良県立医科大学 医学部精神医学講座・准教授)



自閉症者はネグレクトなどの劣悪な小児期体験への脆弱性を呈しますが、裏打ちする機序は不明です。ネグレクトモデルである幼若期隔離マウスでは脳と末梢血に共通してCD14+細胞が活性化されますが、血液脳関門で守られた脳実質のミクログリアではなく、同関門の機能が弱い髄膜や脳血管周囲腔に存在するCD14+細胞が末梢血と共通の機序で活性化される可能性があります。末梢血成分のうち血漿エクソソームや血漿メタボライトは血液脳関門を通過しやすい性質をもつため有力な候補物質ですが、これまでに小児期体験が不良な自閉症者で高値となる血漿エクソソーム含有分子を確認しています。興味深いことに、この分子は自閉症関連分子として知られており、かつCD14+細胞活性化作用をもちます。我々は一部の自閉症者で特定のT細胞が増加することも確認しており、自閉症者が劣悪な小児期体験に脆弱性を呈す病理にはCD14+細胞の活性化とこの特定のT細胞との共局在が関与していると考えました。研究期間内には、このエクソソーム含有分子が髄膜や脳血管周囲腔のCD14+細胞に与える影響および脳機能・行動に与える影響をマウスへのエクソソーム注入実験などにより明らかにします。また、共培養実験によりCD14+細胞

活性化と特定のT細胞の共局在につき検討します。



◎代表文献

1. Makinodan et al., A critical period for social experience-dependent oligodendrocyte maturation and myelination. *Science* 337:1357-1360 (2012)
2. Komori et al. Brain-derived neurotrophic factor from microglia regulates neuronal development in the medial prefrontal cortex and its associated social behavior. *Mol Psychiat* in press

●最近の研究成果



岡部 繁男

Shigeo Okabe

計画班 A01

海馬歯状回ミクログリアによる死細胞貪食のライブイメージング

Kamei R, Okabe S

In vivo imaging of the phagocytic dynamics underlying efficient clearance of adult-born hippocampal granule cells by ramified microglia. *Glia*. 71(8):2005-2023 (2023)

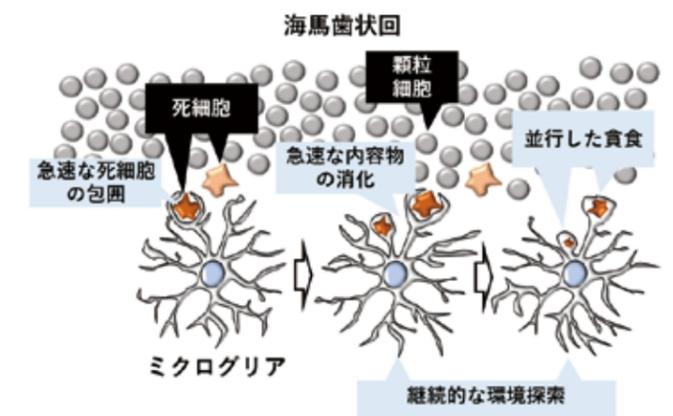


海馬歯状回では持続的に神経細胞が生み出され、その細胞が海馬の神経回路に組み込まれていくことが知られている。一方で産生された神経細胞の中で長期的に生存してシナプス結合を形成する細胞の割合は低く、大部分の細胞はアポトーシスを起こし、死細胞は除去されていく。記憶・学習などの脳の高次機能と歯状回での神経新生はリンクしており、幼弱な神経細胞が回路に組み込まれるのか、あるいはアポトーシス後に組織から除去されるのか、その選択のメカニズムは重要である。毎日多くの新生神経細胞が細胞死に至るが、この細胞を除去するとされるミクログリアは分岐型の形態を持ち、死細胞の認識と除去のメカニズムの詳細は不明であった。

今回の研究ではマウス海馬歯状回に存在する新生神経細胞とミクログリアを個体内で同時に二光子励起顕微鏡によりイメージングする方法を樹立し、この標本を用いてミク

グリアが死細胞に接触し、包囲し、更にリソソーム酵素により消化する過程を初めて個体内で可視化した。ライブイメージングにより、ミクログリアの突起による死細胞の認識後、すぐさま死細胞が包囲され、細胞質内で消化が終了するまでの時間が3-4時間であること、更に死細胞の消化はミクログリアの一本の突起内で完結し、その間に他の突起が別の死細胞に接触すれば次の死細胞の貪食・消化が並行して進行することが明らかになった。このような性質を分岐型のミクログリアが持つことで、極めて効率の良い死細胞の除去が可能になっている。同様の分岐型の形態を持つミクログリアによる死細胞の貪食は海馬以外の脳領域でも頻度は少ないが観察されることから、成体での神経新生に限定されない、生理的な細胞死に伴うミクログリアの反応である可能性が高い。

(図) 海馬歯状回での新生神経細胞のミクログリアによる貪食・除去





松井 広
Ko Matsui

計画班 A01

光で読み取る脳内環境：レム睡眠とてんかんにおけるアストロサイトの役割解明

Ikoma Y, Sasaki D, Matsui K: Local brain environment changes associated with epileptogenesis. Brain 146: 576-586 (2023)
Ikoma Y, Takahashi Y, Sasaki D, Matsui K: Properties of REM sleep alterations with epilepsy. Brain, 146: 2431-2442 (2023)

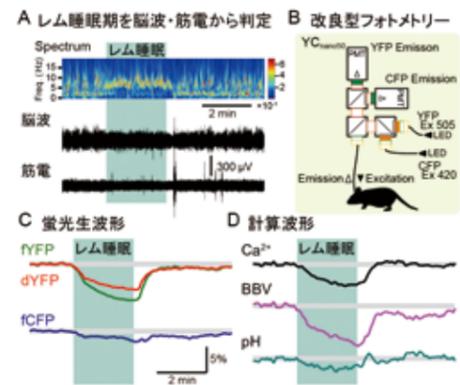


寝ている間でも、レム睡眠と呼ばれる特定の時期に、過去の経験を記憶として整理し、夢を見ると考えられています。たくさんの神経細胞の電気的活動が合わさったものが脳波であり、レム睡眠時には特有の周波数の脳波が計測されます。グリア細胞は、神経細胞とは異なり、脳波では観測されない別の信号を使って、脳内情報処理に関わる可能性があります。そこで、今回、光ファイバーを用いて動物の生体脳の情報を読み取る新手法（改良型光ファイバーフォトメトリー法）を開発し、レム睡眠時の視床下部の脳内環境の変化を調べることにしました。

ファイバーフォトメトリーは、脳内に刺した光ファイバーを使って蛍光を計測する方法で、無拘束・自由行動下で、脳深部から24時間以上の連続記録することが可能であり、現在、脳科学研究の分野で急速に普及している技術の1つです。これまでも、先行研究では、レム睡眠時の蛍光変化が解析されて

きましたが、細胞内外のpHが変動する可能性、局所血流量が変化することによる蛍光測定値の変化については検討されてきませんでした。今回開発された新手法では、レム睡眠にともない、視床下部のアストロサイト細胞内カルシウム濃度は低下し、細胞内pHは酸性化し、局所血流量は増加する等の脳内環境の変化が生じることが示されました。また、海馬を電気的に刺激するとてんかん様の発作が生じますが、このような刺激を数日に渡って繰り返すと、てんかん様発作症状は悪化することが知られています。そこで、健常時のレム睡眠とてんかん発作の生じやすい病態脳でのレム睡眠を比較して調べてみることにしました。すると、てんかん病態時のレム睡眠では、アストロサイトのカルシウムや局所血流量の変動はほとんどなくなる一方、アストロサイトはより強く酸性化することになることが明らかになりました。

〈図〉レム睡眠期の脳内環境変動を割り出すファイバーフォトメトリー法



- A 脳波と筋電図からレム睡眠期を判定。
- B 2つの波長の励起光を交互に切り替えて送り出し、2つの波長の蛍光を読み出す。FRET現象の影響を受けるCFPとYFP蛍光（fCFP、fYFP）と、YFPを直接励起した時の蛍光（dYFP）が計測された。
- C 計測される蛍光波形には、FRET現象特有のfCFPとfYFPの鏡像関係が見られなかった。
- D Ca^{2+} に影響を受けないdYFPを基準として計算し、3本の蛍光波形から、細胞内 Ca^{2+} 、局所脳血流量（BBV）、細胞内pHの変動を推測。



宮下 知之
Tomoyuki Miyashita

公募班 A01

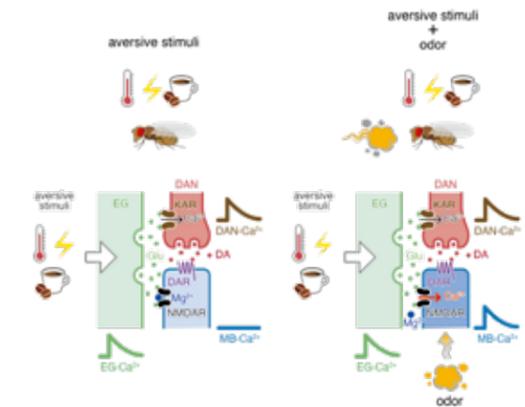
グリア細胞による感覚情報の伝達と入力制御機構の発見

Miyashita T, Murakami K, Kikuchi E, Ofusa K, Mikami K, Endo K, Miyaji T, Moriyama S, Konno K, Muratani H, Moriyama Y, Watanabe M, Horiuchi J, Saitoe M. (2023) Glia transmit negative valence information during aversive learning in Drosophila. Science, Vol 382, Issue 6677, DOI: 10.1126/science.adf7429



グリア細胞には情報伝達機構の維持管理と情報伝達の調節修飾といった二つの重要な役割が知られています。今回筆者らは、ショウジョウバエのグリア細胞の一種Ensheathing glia（鞘状グリア）が神経細胞同様、情報伝達の本体として働き、嫌悪学習の成立に必要な嫌悪感覚情報を伝達するといった第三の役割を持つことをショウジョウバエで初めて明らかにしました。匂いと電気ショックなどの嫌悪刺激を組み合わせた嫌悪性匂い連合学習を行うと、ショウジョウバエでは匂い感覚情報と嫌悪感覚情報がキノコ体という脳の記憶中枢の神経細胞に入力して嫌悪性匂い記憶情報が形成されます。筆者らは神経細胞ではなくキノコ体を取り囲むEnsheathing gliaに小胞性グルタミン酸輸送体、vGluTが発現し、グルタミン酸をエクソサイトーシスすることで嫌悪感覚情報をキノコ体の神経細胞に伝達することを発見しました。さらに嫌悪感覚情報は

全てのキノコ体神経細胞に入力するわけではなく、NMDA受容体の Mg^{2+} ブロックにより、匂い刺激で脱分極したキノコ体神経細胞に対してのみ選択的に入力することが分かりました。このように匂いと電気ショックが同時に入力しないと連合がおきないというのは古典的条件付成立の条件になっており、今回の発見によりショウジョウバエの学習成立のメカニズムが明らかにできたと考えています。さらに従来学習モデルでは、嫌悪感覚情報はドーパミン神経細胞から放出されるドーパミンによりキノコ体神経細胞に伝達されると考えられていました。しかし、筆者らの研究から嫌悪刺激により放出されるドーパミンも、実はEnsheathing gliaから放出されたグルタミン酸によりドーパミン神経細胞のカイニン酸受容体が活性化されて起こるものであり、こうして放出されたドーパミンはむしろ不要な学習の成立を抑制することも分かりました。



嫌悪刺激（熱、電気ショック、苦みなど）を受けるとグリア細胞からグルタミン酸（Glu）がキノコ体神経細胞のNMDA受容体（NMDAR）と、ドーパミン神経細胞のカイニン酸受容体（KAR）に広く放出される。ドーパミン神経細胞はカイニン酸受容体がグルタミン酸により活性化されることでドーパミンをキノコ体神経細胞に放出する。キノコ体では特定の匂い刺激に対して散発的に特定のキノコ体神経細胞が応答する。匂い刺激に応答しなかった多くのキノコ体神経細胞（左）ではマグネシウム（ Mg^{2+} ）がNMDA受容体に蓋をしているため、グリア細胞から放出されたグルタミン酸がNMDA受容体に結合してもNMDA受容体を介して流入する Ca^{2+} による嫌悪感覚情報の入力が起こらない。さらに、嫌悪刺激により放出されたドーパミンだけを受け取るキノコ体神経細胞では学習の成立が阻害される。一方、匂い刺激に応答したキノコ体神経細胞（右）ではマグネシウムによる蓋が取り、NMDA受容体を介して流入した Ca^{2+} により、嫌悪感覚情報が入力して匂い感覚情報と連合するため連合学習が起こり、こうしたキノコ体神経細胞ではドーパミンより学習が強化される。



小泉 修一
Schuichi Koizumi

計画班 A03

シナプス再編のアストロサイト性スイッチの発見

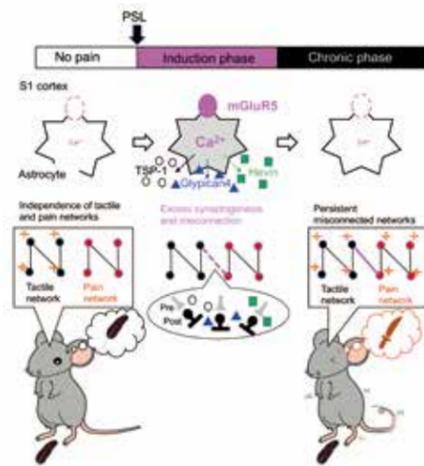
Danjo Y, Shigetomi E, Hirayama YJ, Kobayashi K, Ishikawa T, Fukazawa Y, Shibata K, Takanashi K, Parajuli B, Shinozaki Y, Kim SK, Nabekura J and *Koizumi S. Transient astrocytic mGluR5 expression drives synaptic plasticity and subsequent chronic pain in mice. J Exp Med, 2022 Apr 4;219(4):e20210989. doi: 10.1084/jem.20210989.



神経障害性疼痛における大脳皮質一次体性感覚野 (S1) アストロサイトの役割について研究を続けて来た。マウスの坐骨神経を結紮すると (SNL)、そのシグナルが S1 アストロサイトの Ca^{2+} シグナルを亢進させ、thrombospondin-1 発現、過剰なシナプス新生を起こし、無秩序なシナプス再編が起こる。これにより、本来は独立していた触覚回路と痛覚回路の混線が起こり、触刺激が触覚回路だけでなく痛覚回路にも伝わってしまい、アロディニアが生じる。これまで、この一連のアロディニアカスケードの引き金となる、S1 アストロサイトの Ca^{2+} シグナルを起こす分子メカニズムが不明のままであった。今回、このスイッチが代謝型グルタミン酸受容体 5 (mGluR5) であることを見いだした。SNL 術は、徐々に痛みが増す形成期と、その後最大の痛みが持続する慢性期からなるアロディニアを誘導する。網羅的な発現解析及び機能解析により、PSL 術後に S1 で、正常のアダルトアストロサイトには発現していない mGluR5 が強く発現すること、これがアロディニアの形成期かつ S1 アストロサイト特異

的であることを見いだした。アストロサイト特異的 mGluR5 欠損マウスを作成すると、PSL 術により惹起される上述した一連のアロディニアカスケードシグナルはすべて消失し、また行動解析によりアロディニアも惹起されないことが明らかとなった。PSL により S1 アストロサイトで一過性に発現する mGluR5 は、 Ca^{2+} 依存的なシナプス新生因子産生、及びそれによる S1 における異常なシナプス再編/ネットワーク再編を引き起こす一連のアロディニアカスケードのスイッチであることが明らかとなった。また、このとき mGluR5 依存的に再編され誤接続した S1 ネットワークは、mGluR5 発現が元に戻った後も安定して保たれており、これがアロディニアが慢性的かつ難治性疾患である大きな要因であることが示唆された。アストロサイト mGluR5 は、神経障害性疼痛の新しい治療戦略にとって重要であるとともに、アダルト脳におけるシナプス/ネットワーク再編の分子メカニズムとしても非常に重要な分子であることが示唆された。

〈図〉アストロサイト mGluR5 によるシナプス再編と神経障害性疼痛



齋藤 光象
Kozo Saito

計画班 A03

アレキサンダー病におけるミクログリアの役割

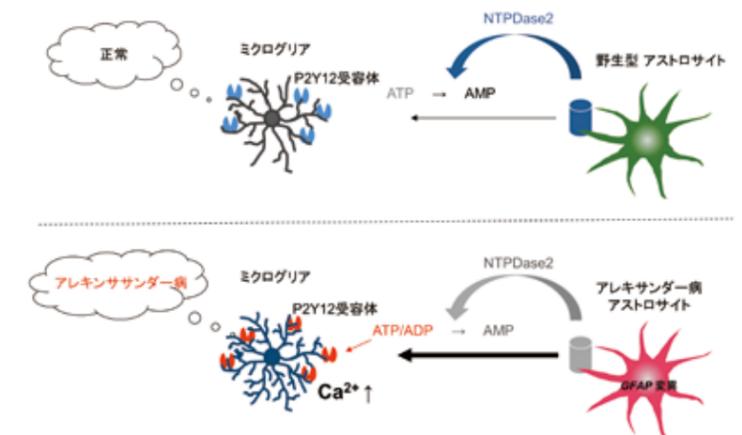
Kozo Saito, Eiji Shigetomi, Youichi Shinozaki, Kenji Kobayashi, Bijay Parajuli, Yuto Kubota, Kent Sakai, Miho Miyakawa, Hiroshi Horiuchi, Junichi Nabekura and Schuichi Koizumi*. Microglia sense astrocyte dysfunction and prevent disease progression in an Alexander disease model. Brain: in press (2023). doi: 10.1093/brain/awad358.



様々な脳疾患病態におけるミクログリアの役割が近年注目されている。アレキサンダー病 (AxD) は稀少な神経難病であり、GFAP 変異を原因とする一次性アストロサイト病である。しかしこれまでミクログリアの AxD 病態関連性については不明であった。本研究ではヒト GFAP 変異を導入した AxD モデルマウスを用いた。まずミクログリアの形態・分布を観察したところ、AxD 病態 (アストロサイト変化) が最も強い部位でのミクログリア高度集積と細胞形態変化を認めた。さらにこの活性化 AxD ミクログリアの機能解析 (2 光子顕微鏡イメージング) を行った結果、P2Y12 受容体を介したミクログリア Ca^{2+} シグナル活性化が観察された。この活性化機序の検証のために実行した 1 細胞 RNA シーケンス解析や免疫染色では、P2Y12 受容体の発現量には変化なく、アストロサイト特異的

な ATP 分解酵素、NTPDase2 の発現低下を同定した。この NTPDase2 発現低下によって生じた ATP 細胞外濃度上昇が P2Y12 受容体を刺激し、AxD ミクログリア Ca^{2+} シグナル活性化が起きていると結論づけた。この P2Y12 受容体を介したミクログリア機能活性化の意義を検討するため、P2Y12 受容体阻害薬を投与したところ、AxD マウスの脳組織病態が増悪した。したがってミクログリアは、アストロサイト病態に起因する ATP 細胞外濃度上昇を AxD 病態シグナルとして感知し、病態抑制方向に作用する、ということが明らかとなった。ミクログリアは AxD 病態を監視し、アストロサイトと相互作用することによって病態を修飾改善する役割を有する。これらの知見はミクログリア機能調節の戦略に立った新規の治療法開発に発展することが期待できる。

〈図〉ミクログリアによる AxD アストロサイトの監視と制御



受賞・アウトリーチ活動

受賞

- ▼2023年4月
 - 受賞名 紫綬褒章
 - 授与組織 内閣府
 - 対象課題名 実験生理学功績
 - 受賞者名 松田道行
- ▼2023年4月
 - 受賞名 令和5年度科学技術分野 文部科学大臣表彰・若手科学者賞
 - 授与組織 文部科学省
 - 対象課題名 胎生期脳内の免疫細胞ミクログリアの機能解明に向けた研究
 - 受賞者名 服部祐季
- ▼2023年5月
 - 受賞名 第28回山梨科学アカデミー賞
 - 授与組織 公益社団法人山梨科学アカデミー
 - 対象課題名 グリア細胞における脳機能の制御に関する研究
 - 受賞者名 小泉修一
- ▼2023年6月
 - 受賞名 藤原賞
 - 授与組織 藤原科学財団
 - 対象課題名 シナプスと神経回路の可視化技術の開発とその応用
 - 受賞者名 岡部繁男
- ▼2023年7月
 - 受賞名 EMBO Associate Member 選出
 - 授与組織 欧州分子生物学機構 (European Molecular Biology Organization: EMBO)
 - 対象課題名 シナプス制御機構解明への貢献
 - 受賞者名 合田裕紀子
- ▼2023年8月
 - 受賞名 第6回日本医療研究開発大賞 AMED 理事長賞
 - 授与組織 日本医療研究開発機構 (AMED)
 - 対象課題名 エクソソーム含有タンパク質をパラメーターとした健康長寿とアルツハイマー病マーカーの解明
 - 受賞者名 星野歩子
- ▼2023年10月
 - 受賞名 7th Glia Decode meeting, Poster Award
 - 授与組織 学術変革領域研究 (A) グリアデコーディング
 - 対象課題名 LACCO series -genetically encoded fluorescent L-lactate biosensors for neuroscience-
 - 受賞者名 那須雄介
- ▼2023年11月
 - 受賞名 公益財団法人アステラス病態代謝研究会 竹中奨励賞
 - 授与組織 公益財団法人アステラス病態代謝研究会
 - 対象課題名 エクソソーム上ITGβ1が司るがん進展機構の解明
 - 受賞者名 星野歩子
- ▼2023年11月
 - 受賞名 日本医師会医学賞
 - 授与組織 日本医師会
 - 対象課題名 神経回路の可視化技術の開発とその応用
 - 受賞者名 岡部繁男
- ▼2023年11月
 - 受賞名 第53回日本臨床神経生理学会学術大会 特別教育講演 感謝状
 - 授与組織 第53回日本臨床神経生理学会学術大会
 - 対象課題名 脳内グリア細胞によるてんかん可塑性の制御機構
 - 受賞者名 松井 広
- ▼2023年12月
 - 受賞名 井上リサーチアワード
 - 授与組織 公益財団法人 井上科学振興財団
 - 対象課題名 ミクログリアの脳定着プロセスから迫る多様性獲得メカニズムの解明
 - 受賞者名 服部祐季

アウトリーチ活動

- ▶2023年1月 サイエンステクノフロンティアフォーラム 「エクソソームが切り拓く疾患生物学」【星野歩子】
- ▶2023年1月 NHK「あしたが変わるトリセツショー」にて研究内容が紹介【津田誠】
- ▶2023年2月 英字メディア Japan Forward に星野准教授のインタビュー記事「Education in Japan: Two Pioneering Women Empowering New Directions」【星野歩子】
- ▶2023年3月 名古屋大学オープンレクチャー2023 「胎児の脳づくりを手助けする免疫細胞のはなし」【服部祐季】
- ▶2023年3月 BSフジ科学番組「ガリレオX」にて研究内容が紹介【津田誠】
- ▶2023年4月 世界的財産の日 (World IP Day) 2023 記念イベント パネリスト【星野歩子】
- ▶2023年5月 読売新聞 科学面 [サイエンス Human・一番大切なのは論文発表より治療への貢献]【星野歩子】
- ▶2023年7月 内閣府 科学技術振興機構・文部科学省・経済産業省共催 「動画公開セミナー理系で広がる私の未来2023」【星野歩子】
- ▶2023年7月 LINK-Jシンポジウム・創薬のフロンティア2023 「エクソソームが切り拓く疾患生物学：病態寄与機構と診断マーカーの解析」【星野歩子】
- ▶2023年7月 東京大学 薬学系先端研究キャリアセミナー【星野歩子】
- ▶2023年7月 免疫ふしぎ未来2023 ショートトーク 「免疫力で脳を治す」【七田崇】
- ▶2023年7月 日本工業倶楽部 健康を考える会 「あの日に帰りたい-脳は若返るのか-」【小泉修一】
- ▶2023年7月 世界脳週間公開講義「新しい脳の仕組み」【小泉修一】
- ▶2023年7月 NHKヒューマニエンス 40億年のたくらみ「“生体電気”電気仕掛けのココロとカラダ」スタジオ出演【松井 広】
- ▶2023年8月 都立桜修館中等教育学校 研究室体験 3名【星野歩子】
- ▶2023年8月 山口県先端研究体験プログラム【星野歩子】
- ▶2023年9月 第82回日本癌学会学術総会 Survivor Scientist Program 「細胞が発するメッセージ」【星野歩子】
- ▶2023年10月 九州大学 破壊的イノベーションを思考した中長期的な研究企画方法についてのセミナー【星野歩子】
- ▶2023年11月 蔵前経営者懇話会「細胞が発するメッセージを読み解く未来【人体のSNS #エクソソーム】」【星野歩子】
- ▶2023年11月 千里ライフサイエンスセミナー「疾患関連エクソソームから解析する臓器連関制御と破綻」【星野歩子】
- ▶2023年11月 日本科学振興協会 JAAS 「会いに行ける科学者フェス」【中嶋秀行】
- ▶2023年12月 渋谷教育学園幕張中学校高等学校 進路講演会「細胞が発するメッセージを読み解く未来【人体のSNS #エクソソーム】」【星野歩子】
- ▶2023年12月 日本学術振興会 R021食と未病マーカー産学協力委員会 第16回定例研究会 (2023年度 第4回) エクソソームから見える新たな疾患生物学【星野歩子】
- ▶2024年1月 ダイアローグウェビナー BEYOND THE GENOME ~Biomarker Discovery and Validation~ 「エクソソーム解析から得られる疾患関連マーカー」【星野歩子】

