

● 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年度の主な活動

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

● 令和4年度の主な活動

- 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

- 第8回班会議 (国際シンポジウム[Glia Decode International Symposium]) (2024.7.27~28 福岡(アクロス福岡))
- 第9回班会議 (2025.2.6~7 東京(東京大学))

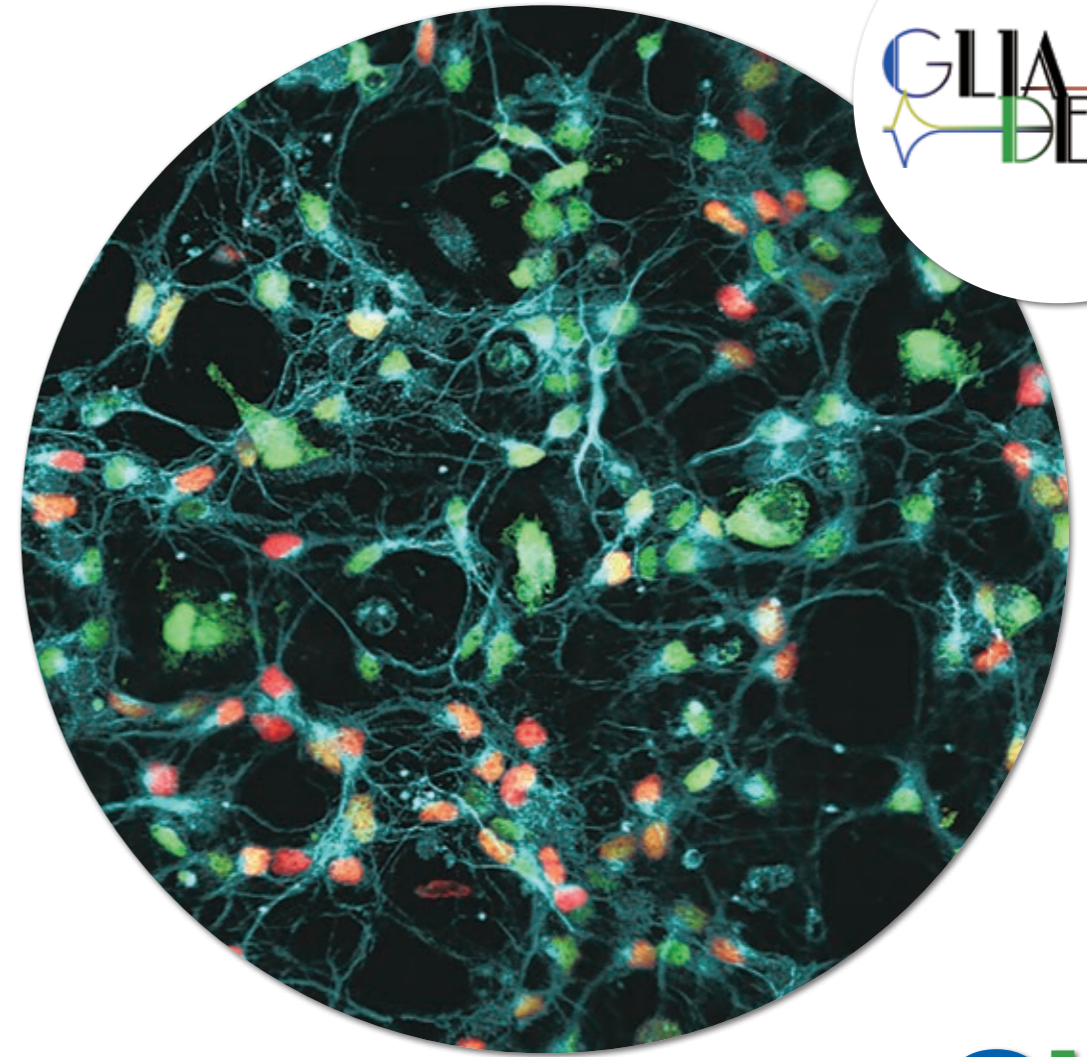
● 領域ホームページ
<https://gliadecode.com/>

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
ニュースレター特別号 / 2025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 2025 MAR.

SUPPLEMENT

GLIA

●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

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

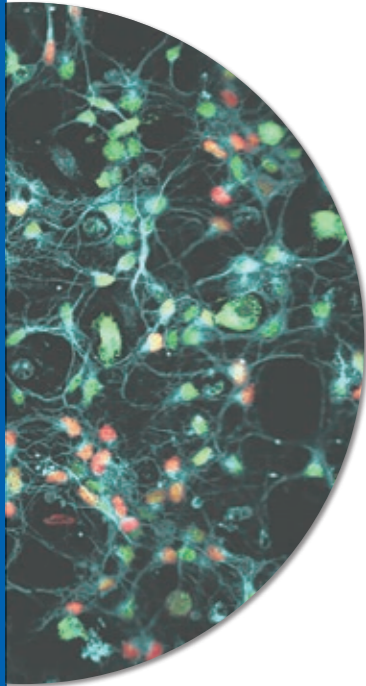
DECODING

Deciphering information critical for brain-body interactions

News Letter
2025 MAR.
SUPPLEMENT

contents

- 研究組織、領域代表ご挨拶 …01
- 座談会 グリアデコーディング 知と愛の5年目を振り返る …03
- 顕著な研究成果 …10
- 主な活動 …17



●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」5年目を振り返って

令和2年度に発足した文部科学省学術変革領域研究 (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』は令和6年度で終了となります。この研究班では、グリアによって調節される脳と生体内環境の相互作用を解明することを目的として、先端的なグリア研究を推進する研究者に、さらに免疫学、腫瘍学、シグナル伝達など様々な分野で活躍する研究者も加わった研究グループを形成することができました。公募班にも多くの若手研究者が参加し、5年間で彼らの成長も実感しているところです。最終年度にこれまでの研究のハイライトと、参加してくれた若手研究者の感想を残しておきたいと考えて、このニュースレター特別号を作成しました。取り上げた研究ハイライトの中には若手が主体となり新しい発想の基に行った研究や、従来のグリア研究の枠を超えるものなども含まれており、この研究領域が5年間で更に拡大したことを示しています。また若手研究者にお願いして行った対談の記録を読んでもいただければ、若手の活発な活動とそこから生まれた新鮮なアイデアについて皆さんにも実感いただけることと思います。

「グリアデコーディング」の研究班は終了しますが、このグループが5年間で育ててきた仲間意識と活発な研究交流は今後も継続し、将来の研究成果へとつながっていくことと思います。これまで本領域をご理解いただき、ご支持いただいた皆様に改めてお礼申し上げます。

令和7年3月吉日

「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」

領域代表 岡部繁男

●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	国立精神・神経医療研究センター	神経研究所	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	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	国立精神・神経医療研究センター	神経研究所	マイ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	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
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

●【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	金沢大学	医学系	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	東京科学大学	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	医学系研究科	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	マイ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	山口大学	大学院医学系研究科	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	マイ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	藤田医科大学	精神・神経病態解明センター	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



小山 隆太

国立精神・神経医療研究センター神経研究所
疾病研究第二部 部長

2006年に東京大学大学院薬学研究科で博士(薬学)を取得。東京大学薬学系研究科助教、ハーバード大学医学校ポスト小児病院博士研究員、東京大学薬学系研究科助教准教授を経て、2024年から現職。生きた細胞を観察・操作する革新的な技術を開発し、細胞動態の理解を深めることで、神経・グリア相互作用の解明と神経疾患治療への応用を目指している。

長井 淳

理化学研究所脳神経科学研究センター
グリア-神経回路動態研究チーム チームリーダー

2015年に早稲田大学先進理工学研究科で博士号を取得後、早稲田大学博士研究員、カリフォルニア大学ロサンゼルス校医学部博士研究員を経て、2020年より現職。2021年から早稲田大学客員准教授も兼任。アストロサイトとニューロンの相互作用を、行動生理学、光/薬理遺伝学、2光子イメージング、分子発現網羅解析などの手法を活用して多面的に解析し、グリアの機能に迫る。特技はピアノ演奏。

服部 祐季

名古屋大学大学院医学系研究科 准教授

2010年に京都大学医学部保健学科を卒業後、同大学院生命科学研究科で修士課程・博士後期課程を修了し、2015年に博士(生命科学)を取得。日本学術振興会特別研究員(DC1、PD)や名古屋大学特任助教・講師などを経て、2023年7月より現職。2017年、2020年に産前産後・育児休暇取得している。胎生期から生後発達期にかけて脳内に存在するミクログリアの多様性獲得機構や、母体の外的要因が胎児の脳発生へ及ぼす影響を解明し、神経発達症の予防・診断・治療法開発への貢献を目指す。

岡部 繁男

東京大学大学院医学研究科 教授・副学長

1992年に東京大学大学院医学研究科で学位取得(医学博士)。1988年から同大学医学部解剖学教室助手を務め、米国NIH客員研究員、東京医科歯科大学教授、東京大学教授、理化学研究所脳神経科学研究センター部門長を経て、2021年から現職。2023年から東京大学副学長も務める。神経回路の形成過程・リモデリング、精神神経疾患における変化を蛍光イメージング技術で解析し、シナプスの形成と維持におけるグリア細胞の関与についても研究を実施している。

星野 歩子

東京大学先端科学技術研究センター 教授

2006東京理科大学理学部卒業後、東京大学大学院新領域創成科学研究科で博士号を取得。コーネル大学医学部小児科博士研究員、東京大学ニューロインテリジェンス国際研究機構講師、東京工業大学生命理工学院准教授を経て、2023年より現職。がん、妊娠高血圧症、自閉スペクトラム症、統合失調症、アルツハイマー病など様々な疾患とエクソソームの関係を解析することで、疾患機構と正常時でのエクソソームの役割の解明を目指している。

和氣 弘明

名古屋大学大学院医学系研究科 教授

2001年に名古屋市立大学医学部卒業後、同大学神経内科に入局。2007年に名古屋市立大学大学院医学研究科で博士(医学)を取得。その後、生理学研究所博士研究員、米国国立衛生研究所博士研究員、基礎生物学研究所助教、生理学研究所准教授、神戸大学大学院医学研究科教授を経て、2019年から現職。2光子顕微鏡を用いて生体マウスの覚醒下で脳のさまざまな細胞を可視化し、グリアの新規生理機能を多角的に解明する研究を進めている。



キャリアアップに グリアデコがどう貢献したか

和氣: 今日、この5年間の中で特にキャリアアップされていった若手の先生方をお呼びしました。みなさんがどのようにキャリアアップしていったのか、そこにこの学術変革領域がどのように関わったのか。そんな話から始めてみたいと思います。

長井: グリアデコーディングという研究領域は、私にとって研究対象のど真ん中でしたので参加できて本当によかったです。研究室を立ち上げて1年も経っていない時期に仲間に入れてもらいましたが、岡部先生も研究班のみなさんも、何でもありの雰囲気を作ってくださっていたので、すぐに馴染み、活発な活動をすることができました。全国のいろいろな場所にも行きまわし、メンバー同士の交流も盛んでしたよね。今回で最後というのはとても寂しいです。

星野: 私はエクソソームを媒体とした脳と身体とのコミュニケーションを解明したくて、この分野に飛び込みました。もともとがんをターゲットにした研究をしていたので、脳に関しては知らないことも多かったのですが、このグリアデコに入れてもらったおかげで、たくさんの人からアドバイスやサポートをいただき、実験も自信をもって行うことができました。精神的に大きな支えになりましたし、資金的にもグリアデコが存在が心強かったです。この班から生まれた共同研

究によって、次の資金を確保することもできました。

服部: 私は2021年から公募班で加わりましたが、それまでは周りにグリアを研究している人があまりいなくて、正直孤独を感じていました。グリアデコに参加することで、ネットワークも視野も広がりました。さまざまなライフステージやキャリアの方がいて、最先端のツールを使った新しい技術が次々開発されていく環境に身を置くことで、自分の中に新しい風が巻き起こりました。分野のトップで活躍されている研究者や同世代の若手の方たちと交流できたことで、モチベーションも上がりました。どの方も本当に心からサイエンスを楽しんでいて、素晴らしい業績を挙げられていて、ご自身の経験を生き生きと話されますよね。この領域に入らせてもらって4年間ですが、本当にいい機会をいただいたと思っています。

和氣: この班はみんな仲がいいですね。計画班がまず仲がいいですし。

服部: それは私も感じました。年齢も関係なくいろいろ話し合えることは、サイエンスをやっていくうえでとても大事だと思います。

岡部: この会を始めるときに若い人が活動しやすい班を作りたいと思っていました。そのためにも、なるべく異なるバックグラウンドの人たちを組み合わせ、そういった人たちがお互いにフランクに話ができるような環境の構築を目指しました。この研究班は、そういったスタンスを共有できる方々

が集まってくれたと思います。

研究だけでなく 人と人のつながりも育む

長井: 雑談は大事ですよ。2023年の山梨の班会議でみんなで飲んだのは楽しかったです。全員が自分のキャンパスから遠い場所だったので、2泊か3泊くらい滞在して、合宿みたいでした。

岡部: 夜遅くまで歓談が続きましたね。

長井: 朝になったらクワガタを捕まえに行く人もいました。そういうことが許されるこの研究班の雰囲気はとてもよいですね。大先輩の先生方が研究分野の歴史的な経緯を語ってくれたりして。そういった話は、なかなか他では聞けませんよね。

小山: 学生さんにとっても他の研究室のPIの話聞く機会は貴重で、よい経験になったと思います。

岡部: 人と人のつながりは研究者の活動を助けます。グリアデコではメンバーが他の研究室を訪問してそこで学ぶための資金も支援しました。

服部: 研究室訪問の助成制度はとてもありがたかったです。何度も活用させてもらいました。小山先生のところにも訪問し、いろいろな技術についてとても丁寧に指導していただきました。

小山: 研究室訪問は来てもらう方にもメリットがありました。

うちの学生さんが服部さんと話して「そういう考え方があるのか」と刺激を受けていました。他のPIは私の知らないことを知っているから、研究室を越えて交流が生まれるのは非常によかったです。

多様なライフステージへの 柔軟なサポート

星野: 研究者のサポートに関しては、子育て支援にも力を入れました。学会などで託児所を設けることはありますが、育児サポートの選択肢はたいていそれひとつですよ。グリアデコの班会議ではあらかじめ支援内容を決めて用意するのではなく、どういったサポートが必要なのかを尋ねるようにしていました。サポートを利用してくれた方に驚かれることが多かったですね。



子育ては過程環境や子どもの年齢によって、必要なサポートが刻々と変わってきます。学会に連れてきて託児所に預けるのではなく、いつもの保育園に預けたいから、保育園の送り迎えに間に合うよう時間に発表したいニーズもあります。ベビーシッターを呼んで子どもと一緒に来たいという方もいます。そういった声に柔軟に対応して、領域としてサポートしてあげたのは良かったです。他ではちょっと聞いたことがない良い制度だったかなと思いました。

長井: 子育てをしながら研究をできるようにサポートするのは、キャリアアップ支援と直接つながる話ですよ。



星野: はい。子どもが生まれてから1回も学会に行けていないという話もよく聞きます。間が空いてしまうと、その後も行きづらくなってしまいます。

岡部: そういった個別のニーズに応じて改善していくことで、研究に集中できたり、学会や集会にも簡単に参加できたりする人が増えていくと思います。そういうところをきちんと考えていくことは、班を作るときにも大事ですし、研究機関を運営していくときも重要な視点ですよ。何を改善したらよいのかは、上の人からは細かい人が見えずにわからないことが多い。細かいところが見えてないからです。たとえば、今の共働き家庭の世代がどんなことで困っているのかは、なかなか我々もわからないところがあります。ですから、実際に困っている人の声が聞こえてくるのが大事だと思います。

服部: 今、星野先生と、育児世代の研究者が情報交換できるようなサイトを作ろうという話をしています。そういう話に至ったのも、このグリアデコで星野先生とお知り合いになれたおかげですね。

和氣: 風通しのよい研究班を運営していくためには、シニアの研究者と若手の研究者をつなぐ役割の人が必要だと思います。この班の前身となる2013年採択の領域研究(グリアアセンブリ班 代表:池田一裕先生)では、岡部先生がその役割を担っておられました。その頃に小山さんと「いつか

自分たちもその役割を果たさなくてはならない」と話してから、約10年経ってこのグリアデコがスタートしました。ですから、今度は自分たちが上と下をつなげる役割だと思って活動してきました。

小山: アメリカに留学中に和氣さんとワシントンで飲みましたよね。「日本のグリア研究を引っ張りましょう」という話をしました。和氣さんは覚えていないかもしれませんが。そのあと、日本に帰国して、岡部先生にこの班に呼んでいただきました。ですから、自分の中では責任感のようなものがあって、割と頑張ってグリア研究の面白さを話してきました。さらに、海外研究者とのつながりも増えたので、彼らのパワーを日本に引き込んで盛り上げていくこともできたかなと思います。



まだまだわからないから グリア研究は面白い

星野: グリアは面白いですよ。知れば知るほど、脳はグリアが牛耳っているのではないかと思えてきます。

長井: グリア研究の面白さのひとつは、議論が確立されていないところだと思います。同じ現象を見ている、研究者によって結論が違うことがありますから。

岡部: そういう場合も、オープンディスカッションですよ。そこで白黒はつきりさせるのではなくて、今の技術ではここまでしか見えていないから、新しい技術を開発していこうという前向きな雰囲気があります。そのせいか、グリアの研究者は心が広い人が多いですよ。他の分野だと原則がしっかり存在していてそれに沿わないと駄目だというのはっきりした判断が下される研究分野が多いのですが、グリアはそうではない。まだまだわからないことが多いから、そこまではっきり結論が出すことができません。何か新しい現象が見えてきたときに、とりあえず、そういうこともあるかもしれないのでみんなで調べようというスタンスの研究分野だと思います。

和氣: 異分野融合も盛んですよ。

岡部: 星野さんのように僕らの知らないことをいっぱい知っている人が来てくれると、お互いに知識や経験を補充し合うことができます。

長井: 星野先生は、エクソソームについての教育講演をしてくださいましたよね。

星野: はい。エクソソームについて知りたいと言っていたので、とても嬉しかったですね。そのときにいただいた質問も、普段同じ分野の人に対して発表するときとは視点が違うので、気づきも多かったです。



グリア研究の未来と それぞれの展望

和氣: グリアデコの研究班は今年で終わりになりますが、今後はみなさんはどういった研究をしていかれるのでしょうか。

小山: 私は「グリアを操作する」という明確な目標があるので、それを目指して研究を続けていきます。グリアは多くの機能を持っているから、グリアを利用して脳に変化を起こすことができたら、さまざまな可能性が見えてくると考えています。グリアをマイクロロボットのように捉えるイメージですね。まだ詳しくは話せませんが、既に成果の兆しも出ています。

星野: 私はずっとエクソソームを研究していますが、脳から出るエクソソームが末梢神経にどのような影響を与えているのかを調べていきたいです。末梢から出るエクソソームが脳のマイクログリアに取り込まれる働きについては、ずいぶん分かってきましたが、逆はまだ謎に包まれています。そこは新しいツールも駆使して、しっかりと続けて追っかけていこうと思っています。また、マイクログリアって面白いなと他の研究者の方々に思ってもらえるような活動もできるといいなと考えてます。

服部: 私の一番の興味は脳の発生にあるので、その研究を進めていって、将来的には胎児の診断や治療など、医療分野につながる成果を目指したいです。そのためにはまず、生理条件下でマイクログリアがどう挙動をしているのかを明らかにしたいと思います。

長井: ミクログリアを調べて診断ができるようになれば、大きなインパクトがありますね。今はフェノタイプで病名をつけられてる複数の病気が、実は共通したマイクログリアの異常によって引き起こされているということがわかれば、まったく新しい診断や治療ができる可能性がありますよね。



服部: そうですね。ずっとマイクログリアを研究してきて、マイクログリアには愛があるので、その成果を応用面にもつなげていきたいと思っています。

和氣: 長井先生の今後の展望はどうですか？

長井: 僕はオリジナルな研究をしたいですね。ずっとピアノを頑張ってきたので、グリア研究と結びつけて……

和氣: その話がどこへたどりつくのか、まったく見えませんが(笑)

長井: グリアはいろいろなものを感知しているので、外部から来る波にどう反応するのかを研究したいと思っています。非侵襲的に入ってくるバイブレーションや、和音や、リズムにグリアがどう反応するか。グリアが音に価値を与えているかもしれないという仮説を検証します。

岡部: こういう話もできるのも、この班の特徴ということですね(笑)。和氣先生はいかがですか？

和氣: 私は見えないものを見えるようにすることが得意なので、今後も可視化する技術を開発しながら、そこから新しい生命現象を探したいと考えています。それに加えて、私は細胞操作もできるので、脳オルガノイドなどを応用して、体外にオブションの脳を作りたいですね。

長井: 外付けハードディスクのような感じですか？

和氣: そうです。外付け脳みそが3つくらい欲しいですね。

デスクに置いておいて、ときどき自分の脳とつなげて同期させて…… (笑)



小山: 岡部先生はいかがですか?

岡部: 私はもう将来の展望というものはあまりありませんが (笑)、グリアの未来について語っておこうと思います。グリアの本質は、多様な細胞によって構成され、かつその機能を状況に応じて変化させていくことにあてはまっています。今日も、グリアは議論が確立されていないという話題がでてきましたが、グリアの働きや特徴を一言ではなかなか説明できないことこそが、とても大事なのではないかと思います。

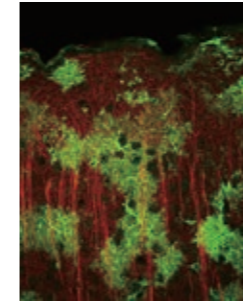
だからこそ、それぞれの研究者が自分の興味をもとに研究していくことができるわけです。多様な人がいろいろな仮

説を立てて実験し、他の人がその仮説を別の観点から批判して、それを磨き上げていく。そういった営みから良い果実が実っていくと思います。

もう一つは、科学というのは起源をたどればギリシャ哲学です。フィロソフィー。フィロソフィーの意味は「知を愛する」ということです。服部先生がミクログリアへの愛を語ってくれましたが、服部先生だけでなく、グリアを研究をしている人たちは「知」だけでなく「愛」も持っていると感じます。次世代の人たちにも、とことん理屈で突き詰める「知」と、グリアの性質を楽しみ愛する気持ちの両方を持って、研究を進めていってくださることを期待しています。



● 顕著な研究成果



NKCC1によるオリゴデンドロサイトの若返り

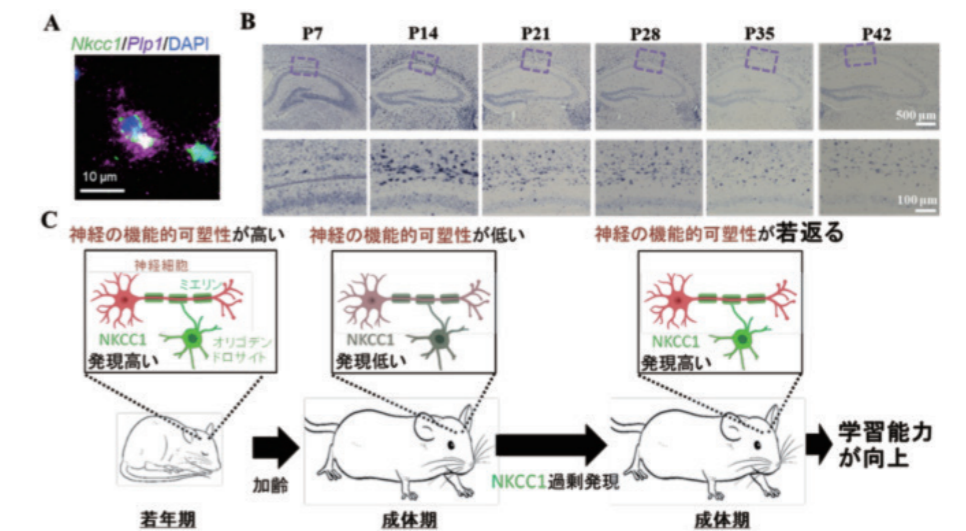
Yamazaki Y*, Abe Y*, Fujii S, Tanaka KF. (*equal contribution)
Oligodendrocytic Na⁺-K⁺-Cl⁻ co-transporter 1 activity facilitates axonal conduction and restores plasticity in the adult mouse brain.
Nat Commun 12(1): 5146 (2021)



ミエリンを形成するオリゴデンドロサイト (OL) は神経活動が高まると脱分極し、神経軸索伝導速度を更に高速化する (GLIA 2014)。その結果、シナプス伝達効率が上がる (J Neurosci 2019)。今回の研究では、これらの促進効果が発達脳で高く、成体脳で低いこと、その責任分子がOLに発現するNKCC1であることを突き止めた。NKCC1は、一連のKCC2-NKCC1関連の研究で、神経細胞の細胞内Cl⁻イオン濃度を決定する分子として有名であるが、生後14日目以降はOL特異的に発現する。上述した追究には、海馬スライスを用いた神経軸索伝導計測・

シナプス伝達定量、OLをターゲットしたオプトジェネティクス、NKCC1tetOノックインマウス (Sci Rep 2017) を用いた時期特異的ノックダウンなどの要素技術をふんだんに採り入れている。私達は、次なるチャレンジとして、「成体期に発現が激減するOL-NKCC1を成体期に増やすだけで、記憶学習が良くなるのか」に取り組んだ。その結果、答えはYesだった。脳の機能を若返らせるのに、OLの機能を若返らせることも選択肢の一つになることを示した論文である。新学術領域グリアアセンブリから取り組んだ仕事がグリアデコードで結実した。故池中一裕先生に感謝する。

〈図〉NKCC1によるOLの若返り



A Double FISHの図。Nkcc1がOLに発現している事を示す。P1p1はOLのマーカー。

B 発達段階の海馬におけるNkcc1 mRNAの発現。P14で一番発現量が高く、その後は発達に伴い減少していく。

C OLの機能を若返らせる事により、学習機能が向上する。OLでは若年期ではNKCC1の発現が強く、可塑性も高い。成体期ではNKCC1の発現は低く、可塑性も低い。成体期でNKCC1を過剰発現させると、可塑性が若返り、学習機能の向上が見られた。



宮下 知之
Tomoyuki Miyashita

公募班 A01

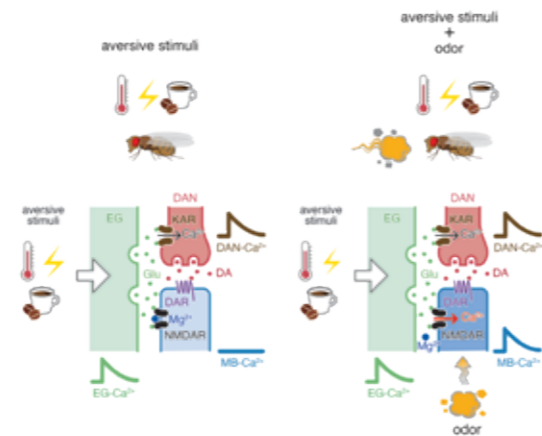
グリア細胞による感覚情報の伝達と入力制御機構の発見

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Mg²⁺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必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（Mg²⁺）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Ca²⁺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れ、NMDA受容体を介して流入したCa²⁺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

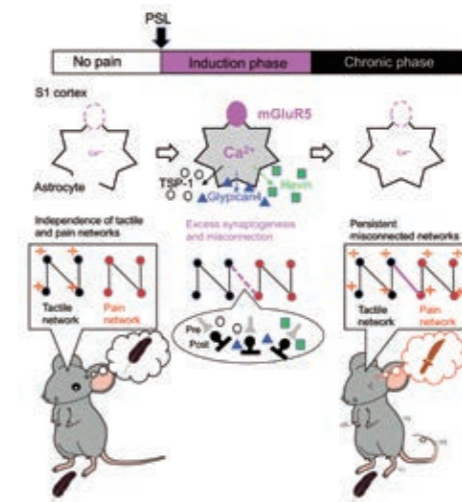
Danjo Y, Shigetomi E, Hirayama YJ, Kobayashi K, Ishikawa T, Fukazawa Y, Shibata K, Takanashi K, Parajuli B, Shinozaki Y, Kim SK, Nabekura J and *Koizumi S. Transient astrocytic mGluR5 expression drives synaptic plasticity and subsequent chronic pain in mice. *J Exp Med*, 2022 Apr 4;219(4):e20210989. 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Ca²⁺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Ca²⁺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、Ca²⁺依存性の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/ネットワーク再編に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





酒井 誠一郎
Seichiro Sakai

公募班 A01-3

脂質代謝を介した脳梗塞後の自律的な神経修復メカニズムを解明

Nakamura A, Sakai S, Taketomi Y, Tsuyama J, Miki Y, Hara Y, Arai N, Sugiura Y, Kawaji H, Murakami M and Shichita T. PLA2G2E-mediated lipid metabolism triggers brainautonomous neural repair after ischemic stroke. *Neuron* 111(19):2995-3010. e9 (2023)

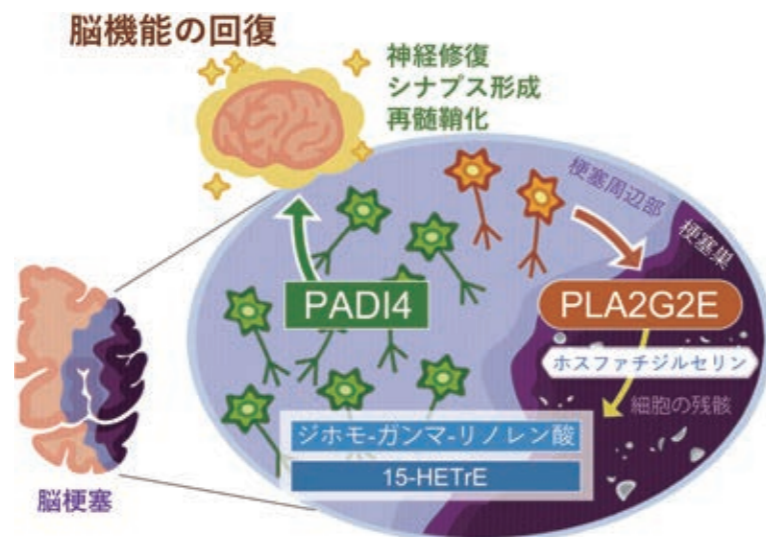


脳梗塞では、虚血や炎症によって細胞死が起こることで運動や感覚、高次脳機能などが障害されるが、損傷後に生き残った脳組織において自律的な修復メカニズムが働くことで脳機能の一部が回復する。組織損傷で起こる炎症の惹起や収束で脂質がシグナル伝達を担っていることは知られているが、脳損傷後の神経修復においても脂質が重要な役割を担っていることを我々は今回の研究で明らかにした。

脳梗塞モデルマウスでは、脳梗塞発症1週間後にかけて脳内の不飽和脂肪酸の量が増加していた。細胞膜のリン脂質から不飽和脂肪酸を産生する酵素のひとつフォスホリパーゼA2G2E (PLA2G2E) の発現は脳梗塞後に増加し、PLA2G2E欠損マウスでは野生型マウスと比較して脳梗塞体積の増加や神経症状の悪化が見られた。また、PLA2G2E欠損マウスではシトルリン化酵素PADI4の発現が顕著に低下していたことから、PLA2G2Eによって産生される脂肪酸がPADI4の発現を誘導することが示唆された。次に、神経細胞特異的にPADI4を欠損させたマウスの脳梗

塞症状を調べたところ、脳梗塞体積の増加と神経症状の悪化が見られた。そこで、神経細胞を単離して次世代シーケンズ解析を行う技術を独自に確立し、脳梗塞巣周辺部の神経細胞の遺伝子発現やエピジェネティクスの解析を行った結果、神経修復に働く遺伝子の発現がPADI4欠損マウスでは低下しており、ヒストンシトルリン化がこれら修復性遺伝子の発現を促進する可能性が示された。さらに、不飽和脂肪酸の一種であるジホモ- γ -リノレン酸 (DGLA) およびその代謝物である15-HETrEを脳梗塞モデルマウスに投与したところ、PADI4の発現増加と神経症状の改善が見られた。

以上の研究結果から、脳梗塞後に産生される脂肪酸代謝物が神経修復の引き金となり、PADI4によるヒストンのシトルリン化を介して修復性遺伝子の発現が誘導される新たな神経修復メカニズムが解明された。この発見は、神経修復を誘導する脂質の食事摂取によって脳卒中後の機能予後を向上させる新たな治療法に繋がると期待される。



宮本 佑
Yu Miyamoto

石井 優
Masaru Ishii

計画班 A02-1

肝内の門脈近傍マクロファージは腸内細菌の侵入による炎症から臓器を守る

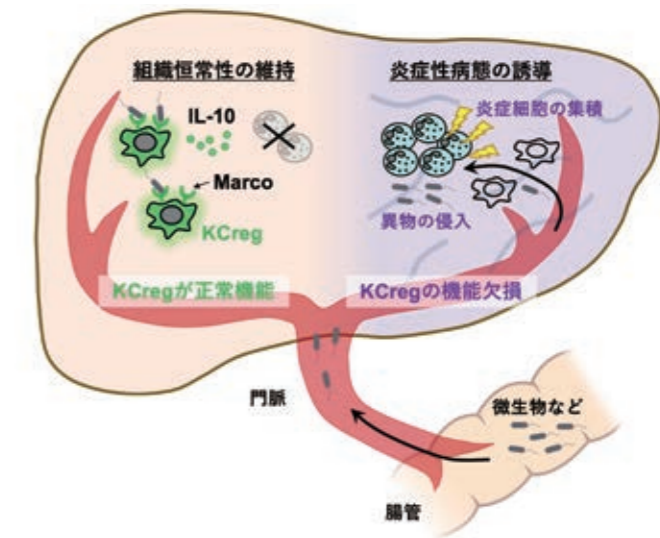
Miyamoto Y, Kikuta J, Matsui T, Hasegawa T, Fujii K, Okuzaki D, Liu Y, Yoshioka T, Seno S, Motooka D, Uchida Y, Yamashita E, Kobayashi S, Eguchi H, Morii E, Tryggvason K, Shichita T, Kayama H, Atarashi K, Kunisawa J, Honda K, Takeda K, Ishii M. Periportal macrophages protect against commensal-driven liver inflammation. *Nature* 629(8013):901-909 (2024)



肝臓は、エネルギー源の合成・貯蓄、有害物質の解毒、体内の異物の排除など多くの重要な生理機能を果たしている。これらの機能が破綻すると、全身で重大な健康障害が生じる。肝臓は、門脈と呼ばれる血管を介して腸管と直結しているため、腸で吸収された栄養素だけでなく、腸内微生物など外来異物が流入してくる危険に晒されている。通常肝臓では、この炎症誘導性の異物を免疫系が過度に反応することなく適切に処理しているが、その実態は解明されていなかった。

今回の研究ではまず、肝臓の生体イメージングによる免疫細胞の動態解析と組織内の位置情報を保持した1細胞遺伝子発現解析を行った。その結果、門脈近傍、すなわち腸からの入口付近では免疫応答が抑制されていることを明らかにした。さらに、この領域にはスカベンジャー受容体Marcoと抗炎症性サイトカインIL-10を高発現する免疫制御性クッパー細胞 (ここではKC regと呼称) が局在

していることを明らかにした。KC regは、他のマクロファージ・クッパー細胞よりも高い異物貪食能力を示した。Marco欠損によりこの貪食能力が低下したことから、Marcoが異物の貪食消化に寄与していることが示唆された。さらに、Marco欠損したクッパー細胞では有意なIL-10の発現低下がみられ、MarcoはIL-10産生を介した免疫制御にも関与することが示唆された。次に、野生型マウスおよびMarco欠損マウスにデキストラン硫酸ナトリウム水を与えてリーキーガットを誘導し腸内異物の肝臓への移入を促したところ、Marco欠損マウスの肝内では野生型マウスよりも激しい炎症、肝障害、組織線維化がみられた。以上のことから、Marco⁺ IL-10⁺ KCregは、腸管から入ってくる異物を最前線で貪食消化しながら周辺の免疫応答を適切に制御することで、腸内異物の侵入による炎症から肝臓を保護していることが明らかになった。



KCregが正常機能する場合は、腸管から入ってきた異物をMarcoを用いて貪食消化し、さらにIL-10を用いて炎症応答を抑制できる。一方で、KCregが機能しない場合は、異物が肝内深部にまで侵入し激しい炎症を惹起する。



服部 祐季
Yuki Hattori

公募班 A02-2

マイクログリア多様性の理解に向けた 脳移入プロセスの解明

1) Hattori Y, Kato D, Murayama F, Koike S, Asai H, Yamasaki A, Naito Y, Kawaguchi A, Konishi H, Prinz M, Masuda T, Wake H, Miyata T. CD206⁺ macrophages transventricularly infiltrate the early embryonic cerebral wall to differentiate into microglia. *Cell Rep.*, 42(2):112092 (2023).
2) Murayama F, Asai H, Patra AK, Wake H, Miyata T, Hattori Y. A novel preparation for histological analyses of intraventricular macrophages in the embryonic brain. *Dev. Growth Differ.*, 66(5):329-337 (2024).

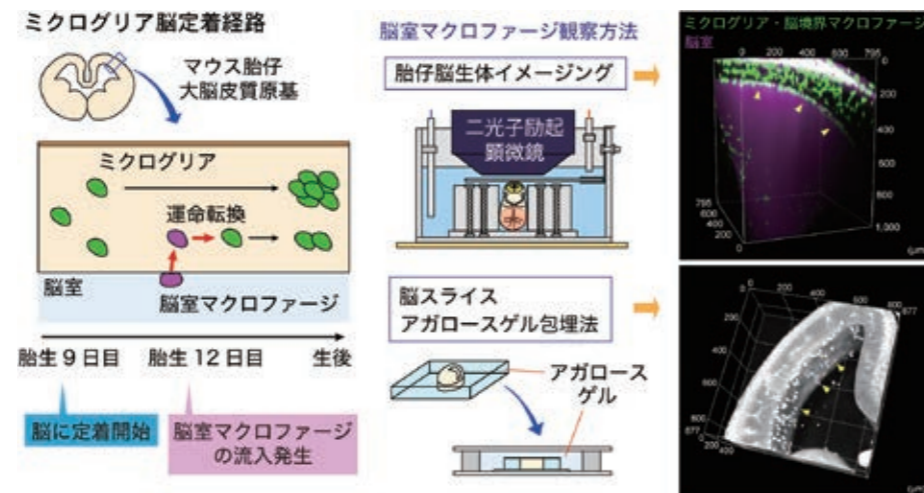


脳発生は胎生期から生後にかけて進行し、神経前駆細胞の分化や移動、ニューロンの成熟、シナプス形成などが精密に制御されている。マイクログリアはこれらに関与し、神経前駆細胞の分化促進、細胞総数の調節、ニューロンの成熟・配置の制御、血管新生のサポートなど多岐にわたる機能を持つ。一方、近年急速に発展したシングルセルトランスクリプトーム解析により、マイクログリア遺伝子発現の多様性が明らかになったが、性質・機能多様性の獲得機構は不明である。

マイクログリアは、脳を構成する他の細胞群（ニューロンや他のグリア細胞）とは異なり卵黄嚢に由来するが、脳への進入経路の実態はよく分かっていない。我々は、マウスにおいてマイクログリアの脳への定着経路が複数存在することを見出した。すなわち、間葉組織から直接脳に進入しマイクログリアとして定着する群に加えて、一部の細胞集団は間葉組織から

一度脳室に出て脳境界マクロファージの性質を獲得した後、大脳原基に進入しマイクログリアへと分化することを報告した¹。

さらに、我々は「二光子顕微鏡を用いたマウス胎仔脳生体イメージングシステム」を活用し、脳室マクロファージの密度や配置を評価した結果、従来の免疫組織学的手法ではその多くが失われ、位置も変化していることを明らかにした。この問題を克服する新たな解析・観察方法を確立し、本来の位置情報を保ちながら組織学的解析を可能にした²。今後は、この手法を活用した脳室マクロファージ侵入時の微細組織構造解析や侵入メカニズムの理解に加えて、オミクス解析やライブイメージング、機能実験を組み合わせた包括的な解析を通じて脳定着経路の違いによるマイクログリアの性質・機能的違いについて解明を目指す。



史 蕭逸
Shoi Shi

計画班 A03-2

睡眠恒常性を担うシナプス結合強度

Sawada T, Iino Y, Yoshida K, Okazaki H, Nomura S, Shimizu C, Arima T, Juichi M, Zhou S, Kurabayashi N, Sakurai T, Yagishita S, Yanagisawa M, Toyozumi T, Kasai H, Shi S. Prefrontal synaptic regulation of homeostatic sleep pressure revealed through synaptic chemogenetics. *Science* 385(6716): 1459-1465 (2024)



生物はなぜ眠るのかという根源的な問いに答えるためには、睡眠圧を担う因子、すなわち、覚醒中に蓄積し、睡眠を誘導、そして睡眠中に減少する因子の同定が必要である。本論文では、数理モデル、シナプスの結合強度を操作する分子ツールの開発、神経科学を融合した学際的なアプローチで、前頭前皮質の興奮性神経細胞のシナプス強度が睡眠圧を担う因子であることを明らかにした。

著者らはまず、睡眠圧の生理学的な指標であるデルタパワー（脳波の0.5-4.0Hzの活動強度）に着目した。脳波におけるデルタパワーが高い時に、大脳皮質の神経細胞では、過分極（down state）が増えることが知られており、著者らはdown stateの形成に重要な要素の抽出を試みた。単純な数理モデルを構築することで、興奮性シナプス結合強度の増加がdown stateを誘導することを明らかにした。さらに、その結合強度の増加に比例してデルタパワーも上昇し、局所で生じたdown stateが伝播することも明らかにした。この予想を確認するために、マウスの大脳皮質から採取した初代培養細胞に対して、AMPA受容体のアゴニストを作用させると、濃度依存的なデルタパワーの上昇が観察された。他にも、徐波に対して抑制的に働くことが知られているアセチルコリンのアゴニストを作用させることで、デルタパワーが減少したことが確認されたことから、この実験系が徐波形成のin vitro実験系として有用であると著者らは考えている。

このように、in silicoおよびin vitroで興奮性シナプス結合の増強がデルタパワーを上昇させることが示された。In vivoでの証明を目指し、東京大学の河西研究室で開発されたSYNCit-Kを用いた。SYNCit-Kは、Kalinin-7のPSDへのtranslocationを人工的に誘導することで、樹状突起スパインのサイズ増大、AMPA受容体の発現上昇、ESPCの上昇を誘導するツールである（図）。著者らは、PFCが徐波の開始点であることを示唆する研究が動物モデルやヒトにおいて報告されていることから、SYNCit-KをPFCの興奮性神経細胞に用いた。その結果、長く、そして深いNREM睡眠が誘導された。さらに興味深いことに、PFCの抑制性の神経細胞や、V1領域の興奮性神経細胞にSYNCit-Kを用いた際に、有意な睡眠表現型の変化が観察されなかった。これは、脳領域の一部で徐波が生じ、それが伝播しない局所睡眠の知見と一致する。著者らの結果は、大脳皮質における徐波の伝播に指向性があることを示唆しており、その指向性を決める要素として領域毎のシナプス結合強度の違いや、視床との関係性の違いなどが想定される。最後に、睡眠のシナプス結合強度制御における役割を明らかにするために、SYNCit-Kを作用させた後に睡眠剥奪実験を行ったところ、対象群と比べて樹状突起スパインのサイズが大きいままであったことを確認した。すなわち、PFCのシナプス結合強度が睡眠を誘導し、睡眠が結合強度を元に戻すという関係性が明らかになったのである。

