

● 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(ウイック愛知))
- ◎ 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))

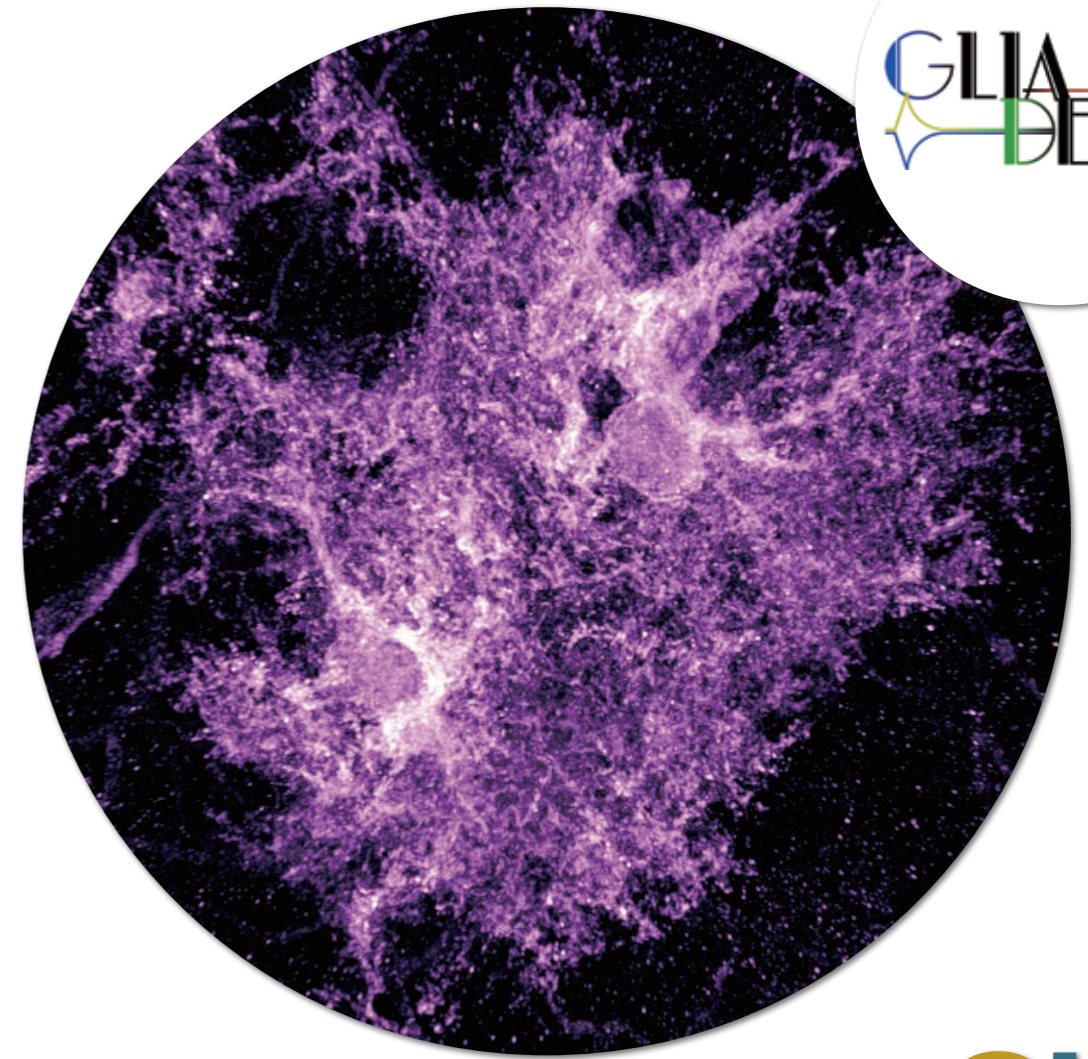
● 領域ホームページ
<https://gliadecode.com/>

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
ニュースレター第5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.

vol.05

GLIA

グリアドコーディング: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: グリアドコード ●領域番号: 20A301

News Letter
2025 MAR.
vol.05

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 ...11
- 受賞・アウトリーチ活動 ...14
- グリア研究の今後 ...15
- 主な活動 ...17

●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	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

●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

「グリアドコーディング:脳-身体連関を規定するグリア情報の読み出しと理解」5年目の活動について

本領域の活動も最終年度となりました。班員の皆様のご協力により、最終年度も様々な活動が計画され、実現されつつあります。令和6年度の重要なイベントとしては7月27日から28日に福岡のアクロス福岡において国際シンポジウムを開催することが挙げられます。このシンポジウムは津田先生にオーガナイズしていただき、国内と海外のグリア研究の第一人者を集めた充実したイベントになりました。特にUCLAのBaljit S. Khakh博士のアストロサイトの多様性と機能に関する講演、Francisco Quintana博士のアストロサイトの記憶と疾患との関連性に関する講演の二つは、現在のグリア研究の最前線とも言える内容で、参加者もモチベーションを高めたのではないかと思います。この国際シンポジウムでは研究室の若手の方が口頭発表する機会も設けました。英語で海外からの招待講演者と混じって発表をする機会はなかなかありませんので、若手の研究交流という意味でも役立ったのではないのでしょうか。またこのシンポジウムの直前には、同じ福岡でNeuro2024が開催されました。この学会は日本神経科学学会、日本神経化学会、日本生物学的精神医学会の合同大会で、日本神経科学学会の大会長は岡部が、日本神経化学会の大会長は小泉先生が務められました。この合同大会でもグリア関係の発表は多く、本領域のメンバーもシンポジウムや一般演題への発表

で活躍されていました。参加者が3602名、演題数も2004演題と大変活発な大会となった事についても本領域の班員の皆様にお礼を申し上げたいと思います。

もう一つの重要なイベントとして、年明けの2月6日から7日には最終年度の班会議を東京大学本郷キャンパスの伊藤国際ホールにて開催します。計画班員、公募班員のこれまでの成果をこの機会にお聞きすることを楽しみにしています。この5年間で国内・国外でのグリア研究の発展は非常に大きなものであったと思います。特に単一細胞の遺伝子発現解析や空間トランスクリプトームの技術が導入されてグリア細胞の多様性や機能が分子発現と結び付けられるようになったことや、脳と末梢臓器の間でのシグナル伝達が明らかになりつつあること、グリアの機能を読み出す技術がより確実なものになったことなどによって、より網羅的かつ機能に結び付いた研究が実現した事は重要な展開となりました。このような新しいグリア研究の姿が最終班会議でも確認できることと思います。

このニュースレターを通じてグリアドコードの成果と班員の活発な活動を伝えてまいりました。これまでの皆様のサポートに感謝するとともに、今後のグリア研究の更なる発展へのご理解・ご支援をお願いいたします。

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	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ドコード
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



横山 貴一
Kiichi Yokoyama

計画班 A01-1

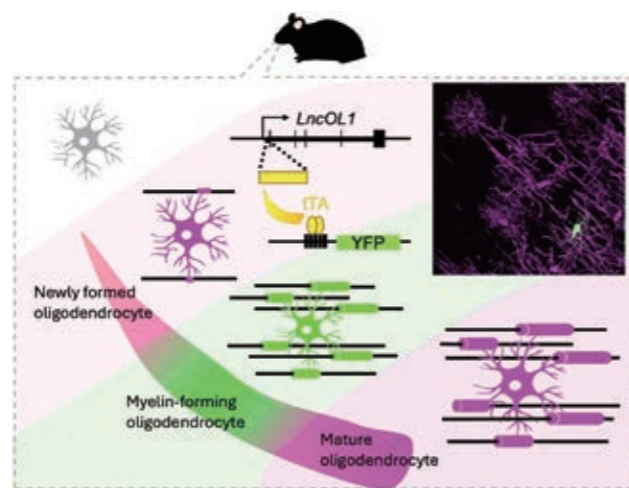
髄鞘形成直後のオリゴデンドロサイトを可視化する

Yokoyama K, Hiraoka Y, Abe Y, Tanaka KF: Visualization of myelin-forming oligodendrocytes in the adult mouse brain. J Neurochem 169(1): e16218 (2024)



髄鞘化は、動物個体の発達過程のみならず、成熟後もゆるやかに続きます。しかし、成熟脳で新たな髄鞘形成を行う細胞が存在する意義は不明です。これを明らかにするためには、成熟脳で分化過程にあるオリゴデンドロサイトを可視化するツールが必要と考えました。近年のシングルセル解析手法によって定義されたNewly formed oligodendrocyte (NFOL) と呼ばれる分化過程の細胞集団には、*LncOL1* と呼ばれる長鎖非コーディングRNAが強く発現します。私たちは、まず形態学的に髄鞘形成前オリゴデンドロサイトとして定義される細胞が*LncOL1* RNA陽性のNFOLであることを示しました。さらに、公募班員の東京大学・平岡優一博士と共同で“non-coding RNAのpromoterを用いて蛋白質を発現させる”ことに挑戦し、*LncOL1*-tTAノックインマウスを作成しました。このマウスをtetO-YFPレポーターと交配させたところ(*LncOL1*-YFPマウス)、YFPの誘導が見られたことから、tTAの発現を証明でき

ました。*LncOL1*-YFPマウスは、発達脳と成熟脳で、NFOLから分化が進んだMyelin-forming oligodendrocyte (MFOL)を可視化できる系統であることを示しました。そして、MFOLは成熟脳において分化途中にある若いオリゴデンドロサイトであることを示しました。私は、グリアコーディングの支援を受け、本研究成果をGordon Research Conferenceや内藤コンファレンスといった国際学会にて報告する幸甚に預かりました。これらの貴重な機会を学生のうちに早期に体験できたことが、本研究をやり遂げる原動力になったと考えています。論文でしか見たことのなかった一流の海外研究者と交流できたことは、今後の自分のキャリアにおいても糧になっていくことと思います。グリアコーディングの皆様には、研究者としてのキャリアをスタートさせるにあたり、背中を押していただいたこと、この場を借りて御礼申し上げます。



Single-cell RNA sequencingのデータから、オリゴデンドロサイトの分化段階は、Newly formed oligodendrocyte、Myelin-forming oligodendrocyte、Mature oligodendrocyteに細分化された。我々は、*LncOL1*-tTAマウス系統を作製し、この系統をtetOレポーター系統と交配することにより、*LncOL1*-tTA::tetO-YFPダブルトランスジェニックマウスを得た。その結果、このマウス系統は、Myelin-forming oligodendrocyteを可視化することがわかった。さらに、YFP陽性細胞群は、成体脳において分化途中にある一過性の細胞であることを示した。右上緑が可視化された細胞。



寺井 健太
Kenta Terai

計画班 A01-2

細胞間情報伝達経路の可視化

Watabe T, Yamahira S, Takakura K, Thumkeo D, Narumiya S, Matsuda M, Terai K. Calcium transients trigger switch-like discharge of prostaglandin E2 in an extracellular signal-regulated kinase-dependent manner. Elife 12:RP86727 (2024)



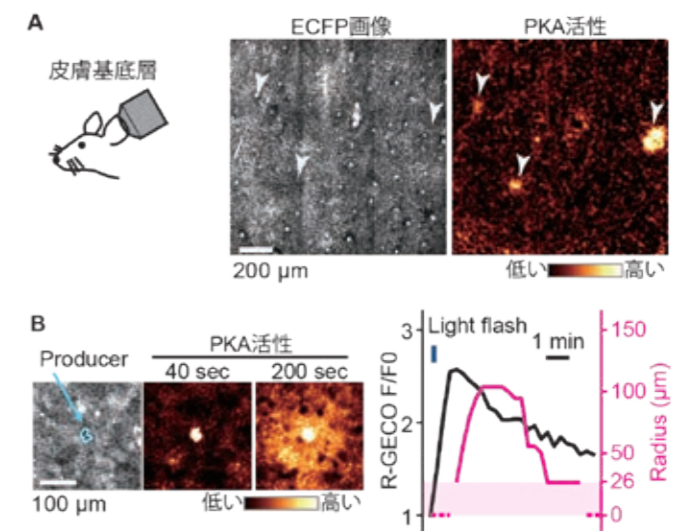
シナプス伝達に代表されるバラクラインによる細胞間情報伝達経路は、細胞が分泌したシグナル分子が周囲の同種・異種細胞に作用する局所的な情報伝達の形態です。このシグナル分子とは、リガンドや小分子、細胞外小胞や酵素など多岐にわたります。これらの伝達経路の責任分子は、リガンドや受容体、小分子の合成酵素などのノックアウト細胞・マウスを用いて証明されてきました。一方で、いつ、どの細胞が、いくつの分子を分泌しているのかなどの動態については、不明な点が多いです。我々はイメージングと光遺伝学・化学遺伝学を駆使して、プロスタグランジンE2 (PGE2)の分泌動態と周囲細胞への影響を検討しました。

フェレスタター共鳴エネルギー移動 (FRET) を利用したバイオセンサーを発現させた犬腎上皮細胞 (MDCK) を用いて観察した結果、同心円状に広がるPKA活性 (RSPA) が自発的に起こる事を見出しました。我々は上記の細胞に対して種々の阻害薬や遺伝子破壊など

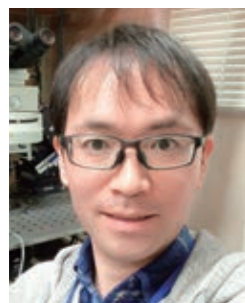
を行い、RSPAの正体は中心細胞からのPGE2分泌であると同定しました。また、RSPAはマウス表皮の基底層でも観察され、ここでもPGE2が介していることがわかりました。

この系を用いてさらに詳細な解析を行ったところ、一過性の細胞内カルシウム濃度の上昇がPGE2の分泌に必須であり、細胞密度が高いほどカルシウム濃度上昇の頻度を上昇させることを示しました。また、光遺伝学を用いてカルシウム濃度を制御することにより、カルシウム濃度の閾値によって、PGE2分泌の有無が決定されることがわかりました。さらに、この閾値は細胞外シグナル制御キナーゼ (ERK) の活性上昇によって、下げられることも示しました。

PGE2の脳内での機能は、発熱のみならず、変性疾患や常道に関与することが示されています。今後は、上記の系を脳内に適用し、新たな知見を得ることを目指しています。



A) 生体マウスイメージングによる皮膚基底層でのRSPA。
B) 光遺伝学を用いたカルシウム制御によるPGE2分泌誘導。Producer細胞：光依存的にカルシウム濃度が上昇する光遺伝学ツールを発現させた細胞。Producer周囲細胞：PKA活性をモニタするFRETプローブを発現させた細胞。



酒井 誠一郎
Seiichiro 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)

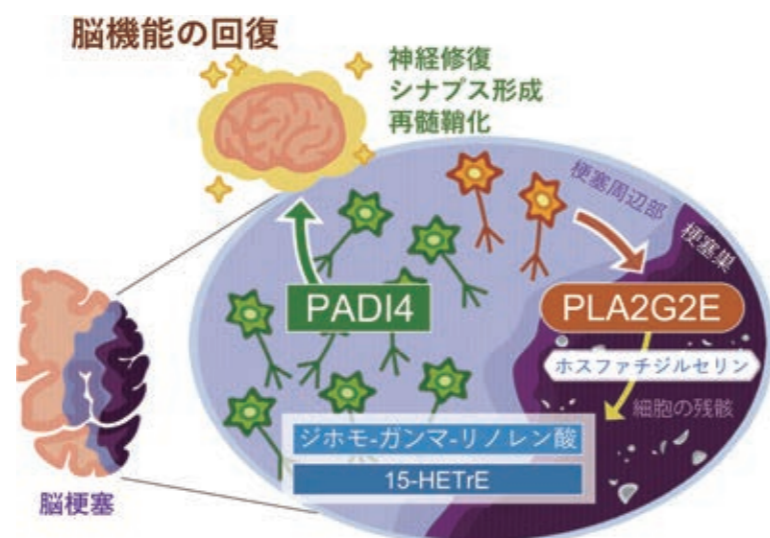


脳梗塞では、虚血や炎症によって細胞死が起こることで運動や感覚、高次脳機能などが障害されるが、損傷後に生き残った脳組織において自律的な修復メカニズムが働くことで脳機能の一部が回復する。組織損傷で起こる炎症の惹起や収束で脂質がシグナル伝達を担っていることは知られているが、脳損傷後の神経修復においても脂質が重要な役割を担っていることを我々は今回の研究で明らかにした。

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オリパーゼ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

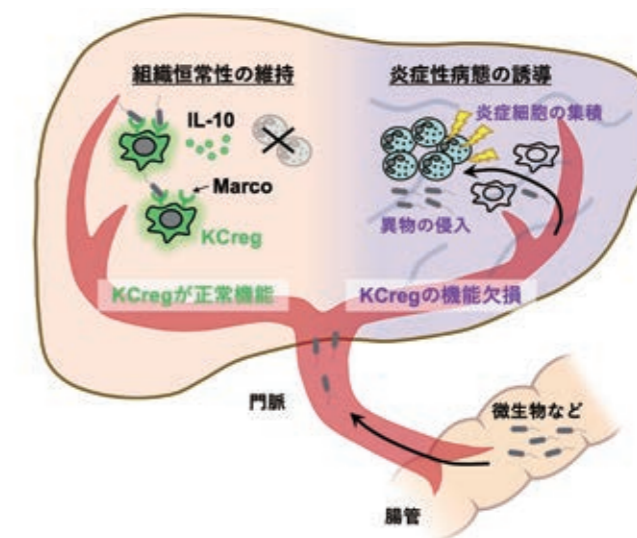
Miyamoto Y, Kikuta J, Matsui T, Hasegawa T, Fujii K, Okuzaki D, Liu Y, Yoshioka T, Seno S, Motooka D, Uchida Y, Yamashita E, Kobayashi S, Eguchi H, Morii E, Tryggvason K, Shichita T, Kayama H, Atarashi K, Kunisawa J, Honda K, Takeda K, Ishii M. Periportal macrophages protect against commensal-driven 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。通常の肝臓では、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囲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 脳移行プロセスの解明

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).

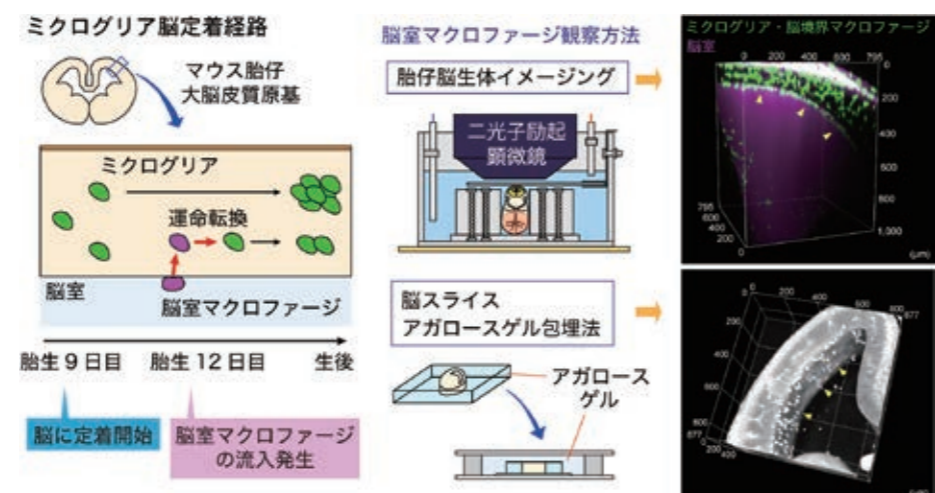


脳発生は胎生期から生後にかけて進行し、神経前駆細胞の分化や移動、ニューロンの成熟、シナプス形成などが精密に制御されている。マイクログリアはこれらに関与し、神経前駆細胞の分化促進、細胞総数の調節、ニューロンの成熟・配置の制御、血管新生のサポートなど多岐にわたる機能を持つ。一方、近年急速に発展したシングルセルトランスクリプトーム解析により、マイクログリア遺伝子発現の多様性が明らかになったが、性質・機能多様性の獲得機構は不明である。

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。



繁富 英治
Eiji Shigetomi

計画班 A03-1

神経興奮を亢進するグリア物質の発見

Disease-relevant upregulation of P2Y₁ receptor in astrocytes enhances neuronal excitability via IGFBP2
Eiji Shigetomi, Hideaki Suzuki#, Yukiho J. Hirayama, Fumikazu Sano, Yuki Nagai, Kohei Yoshihara, Keisuke Koga, Toru Tateoka, Hideyuki Yoshioka, Youichi Shinozaki, Hiroyuki Kinouchi, Kenji F. Tanaka, Haruhiko Bito, Makoto Tsuda & Schuichi Koizumi. *Nature Communications* 2024 15(1):6525. doi: 10.1038/s41467-024-50190-7.



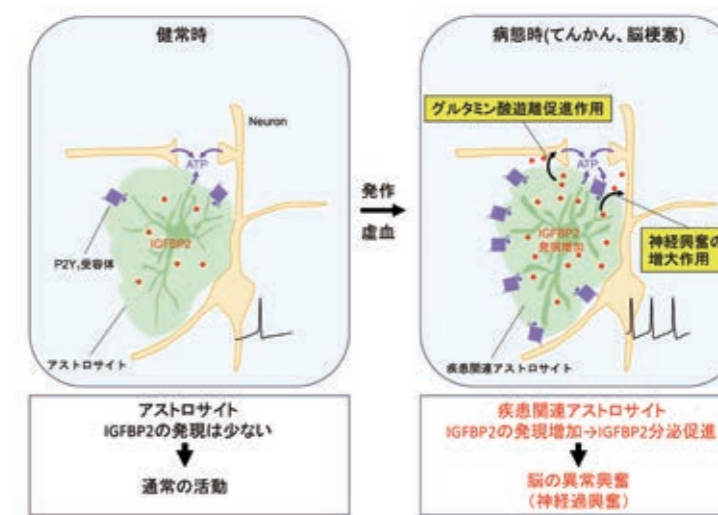
脳に炎症や損傷が発生すると、アストロサイトはP2Y₁受容体 (P2Y₁R) の発現を増加して異常なカルシウムシグナルを起こします。この現象は、アルツハイマー病やてんかん、脳卒中などの神経疾患モデルで共通して見られます。損傷や神経活動で放出された細胞外ATPがP2Y₁Rを活性化することで、疾患が増悪する可能性が示唆されてきましたが、P2Y₁R増加の機能的意義やその下流のメカニズムには不明な点が残されていました。

本研究では、アストロサイトにP2Y₁Rを過剰発現させた遺伝子改変マウスを用いて、アストロサイトが疾患の発症にどのように関わるのかを調べました。その結果、P2Y₁Rの増加によって海馬ニューロンの発火が活発になり、脳液異常や薬剤誘発てんかん重積の悪化が見られました。これらのことから、アストロサイトのP2Y₁Rの増加が神経の過剰興奮を引き起こすことが示唆されました。

さらに、P2Y₁Rを増加したアストロサイト

では、ニューロンとの情報伝達が活発になり、IGFBP2という分泌性タンパク質の発現が増加することがわかりました。IGFBP2を中和する抗体やゲノム編集技術を用いてIGFBP2の働きを抑制すると、ニューロン間の情報伝達が抑制されることから、IGFBP2はアストロサイト由来する神経興奮性を高めるメディエーターである可能性が示されました。てんかんや脳梗塞の病態モデルでも、P2Y₁Rと同様にIGFBP2が反応性アストロサイトに増加しており、IGFBP2が様々な神経疾患で共通してみられる神経の過剰興奮を引き起こす因子である可能性が示されました。

これらの結果は、反応性アストロサイトにおけるP2Y₁R-IGFBP2シグナリングが、脳疾患の発症に関わる新たなメカニズムであることを示しています。今後、IGFBP2がどのように神経興奮を促進するのか、そしてIGFBP2を標的とした治療法が有効かどうかを詳しく研究していく必要があります。



アストロサイト由来のIGFBP2を介した神経興奮性の増大メカニズム

P2Y₁受容体が発現増加したアストロサイトではIGFBP2の発現が増加している。アストロサイトから放出されたIGFBP2は、シナプス前終末からのグルタミン酸遊離を促進し、またシナプス後膜の興奮性の高めることによって、神経興奮を亢進する。



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

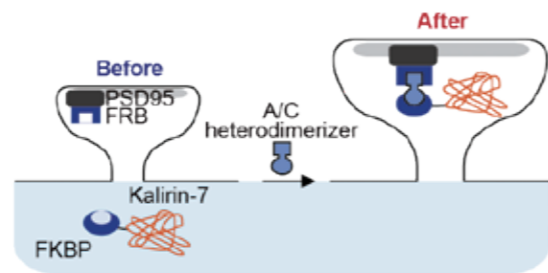
Sawada T, Iino Y, Yoshida K, Okazaki H, Nomura S, Shimizu C, Arima T, Juichi M, Zhou S, Kurabayashi N, Sakurai T, Yagishita S, Yanagisawa M, Toyozumi T, Kasai H, Shi S. Prefrontal synaptic regulation of homeostatic sleep pressure revealed through synaptic chemogenetics. *Science* 385(6716): 1459-1465 (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、AMAP受容体のアゴニストを作用させたところ、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。



SYNCit-Kによる樹状突起スパイン増大機序



牧之段 学
Manabu Makinodan

公募班 A03-3

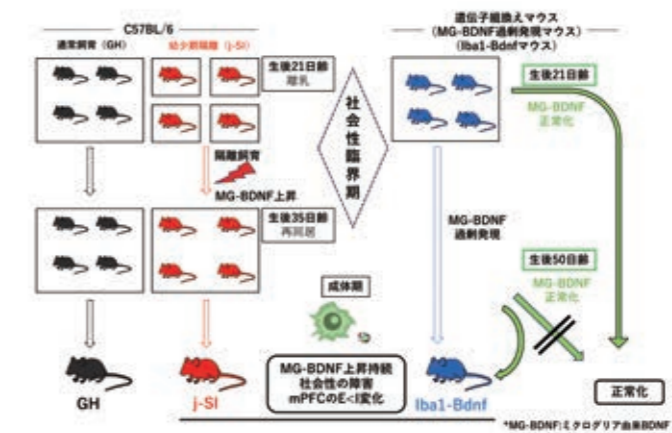
ミクログリア由来BDNFによる内側前頭前野の神経発達と社会行動の制御

Komori T, Okamura K, Ikehara M, Yamamuro K, Endo N, Okumura K, Yamauchi T, Ikawa D, Ouji-Sageshima N, Toritsuka M, Takada R, Kayashima Y, Ishida R, Mori Y, Kamikawa K, Noriyama Y, Nishi Y, Ito T, Saito Y, Nishi M, Kishimoto T, Tanaka KF, Hiroi N, *Makinodan M. Brain-derived neurotrophic factor from microglia regulates neuronal development in the medial prefrontal cortex and its associated social behavior. *Mol Psychiatry* 29(5):1338-1349 (2024)

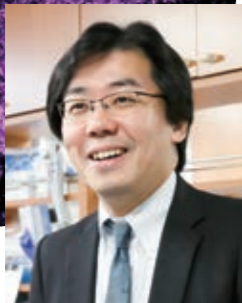


社会性を形成する臨界期のグリア細胞動態や内側前頭前皮質（mPFC）の発達について研究を進めてきた。生後21日～35日（P21～P35）に幼若期社会的隔離（juvenile social isolation; j-SI）を受けたマウスは、その後の社会性が低下し、再社会化を試みても回復しない。j-SIマウスでは、mPFCにおける興奮性/抑制性（E/I）バランスの崩れや錐体細胞の興奮性低下などを認めるがその機序は不明であった。このたびj-SI実験がミクログリア由来の脳由来神経栄養因子（MG-BDNF）の過剰発現を誘発することでmPFCの神経回路異常や社会性障害を誘発する可能性をみつけ報告した。まず初めにj-SIマウスでは隔離終了時のP35においてmPFCのMG-BDNFが増加しており、この変化は成体になっても持続することを明らかにした。この結果を受け、持続的にMG-BDNFが過剰発現するマウスを作成すると、j-SIマウスと同様の社会性低下やmPFCの神経回路異常（E<I; inhibitory postsynaptic current (IPSC) の増加）、錐体細胞の興奮性低下が観察された。P21からMG-BDNF発現を正常化すると、社会性障害やmPFC機能は正

常化した。一方で、臨界期を過ぎた後（P45～P50）のMG-BDNF正常化は社会性を改善させたものの、mPFCの電気生理学的異常は改善されなかった。以上から、幼少期のMG-BDNFの動態は社会性形成に影響を与え、mPFC発達を時期特異的に制御していることが示された。さらにMG-BDNF過剰発現マウスmPFCのRNAseq解析を行ったところ、C1qaを起点とする補体系の遺伝子発現が減少しており、病態の一部である可能性が考えられた。炎症性サイトカインや他の神経栄養因子には変化を認めなかった。ヒトを対象とした研究では、小児期逆境体験がG-CSF誘発性マクロファージのBDNF発現と正の相関を持つことを明らかにした。マウスの末梢血単核球Bdnf発現とミクログリアのBdnf発現が相関することを踏まえ、小児期体験が不良なヒト脳においてもミクログリアのBdnf発現が過剰となる可能性が示唆された。今回の結果により、不良な小児期体験によつてのちに引き起こされる社会性障害の分子基盤にMG-BDNFが関与する可能性を示すことができた。



社会性およびmPFC発達におけるMG-BDNFの影響（「神経学」より引用）



石井 優
Masaru Ishii

Neuro2024での学術変革領域 (A) 「グリアデコーディング」共催シンポジウム開催報告

石井 優 (大阪大学 大学院医学系研究科・教授)

本領域の岡部先生 (神経科学会) と小泉先生 (神経化学会) が大会長を務められて開催されました Neuro2024 (2024年7月24-27日@福岡) にて、本「グリアデコーディング」領域の共催シンポジウムを開催いたしましたので報告いたします。座長を私 (石井) と小山先生で、演者には座長を務める2名に加えて、領域内から和氣先生、七田先生に、領域外から兵庫医科大学の北岡志保先生をお迎えして、「ミクログリアと体内炎症」というテーマのシンポジウムでしたが、神経と免疫・炎症を結ぶ学際的なトピックに関して、最新の研究成果の紹介と活発なディスカッションが行われ、成功裡に終了しました。初日の朝8:45からの開始で、福岡国際会議場のメインホール (第1会場) という巨大なスペースを頂き、当初は集客に不安がありましたが、結構多くの聴衆にご参加頂き、座長として安堵いたしました。なお、普段は免疫学のフィールドが生活圏である私

にとりまして、神経科学会は20年以上ぶりの参加でありましたが、若手の研究者が多く、活気のある学会で、大いに刺激になり、私自身にとりまして非常に勉強になりました。神経科学と免疫学については、その境界領域 (神経免疫・炎症) が研究対象として注目されていますが、私はそれよりはむしろ、分野横断研究の真の意義は、他分野のカルチャーや作法、物事の考え方を理解して、それを自分分野の研究に活かすことこそにあるように思っています。各研究分野には歴史的経緯による独特の考え方があり、或る分野で当たり前のことが、他分野では画期的なことがあります。この「異分野理解」こそが学術変革のようなグループグラントの醍醐味であると改めて実感しました。本グリアデコード領域に参画できて上質な融合研究に触れることで、私自身の研究視点を成長させることができましたことを、改めて深く感謝したいと思います。



津田 誠
Makoto Tsuda

国際シンポジウム 「Glia Decode International Symposium」

津田 誠 (九州大学 大学院薬学研究院・教授)

令和6年7月27~28日に、アクロス福岡 (福岡市) にて本領域主催の国際シンポジウム「Glia Decode International Symposium」を開催いたしました。本シンポジウムは、「NEURO2024」 (第47回日本神経科学大会 (大会長: 岡部繁男先生)、第67回日本神経化学会大会 (大会長: 小泉修一先生)、第46回日本生物学的精神医学会年会 (大会長: 山末英典先生) の合同大会) の公式サテライト企画として認定を受け、同大会に連続する形で開催されました。

本シンポジウムでは、グリア細胞の新しい機能や役割を世界に先駆けて解明し、最前線でご活躍される国内外の先生方に最新の研究成果をご講演いただきました。海外からは、Baljit Khakh先生 (UCLA) と Francisco Quintana先生 (Harvard Medical School) をお招きし、最先端の解析技術を活用した研究から見いだされた、アストロサイトやミクログリア、脳内免疫に関する新知見を多数ご紹介いただきました。

また、長井淳先生 (理化学研究所) と平岡優一先生 (東京大学)、七田崇先生 (東京科学大学) と 服部祐季先生 (名古屋大学) がそれぞれオーガナイズしたセッションでは、海外からの招待者である

Blanca Diaz-Castro先生 (University of Edinburgh) を含む7名の先生方にアストロサイトおよびミクログリア研究の最新成果をご講演いただきました。さらに、若手研究者による発表を加えて、計15件の講演が行われました。

本シンポジウムには、大学院生や若手研究者から中堅・シニア研究者まで総勢123名が参加されました。酷暑の中での開催となりましたが、その暑さを上回る熱気あるディスカッションが繰り広げられ、コーヒーブレイク中にも活発な議論が各所で行われる姿が印象的でした。さらに、初日夜の懇親会では、博多の料理とお酒を囲んで盛り上がり、多くの参加者が交流を深める貴重な機会となったと思います。本シンポジウムを通じて生まれた交流や議論が、将来的な国際共同研究や新たな学術的展開につながることを心より願っております。

最後に、本シンポジウムの開催に際し、多大なご指導・ご助言を賜りました岡部先生と小泉先生、海外招待者の推薦やセッションのオーガナイズ、座長をお務めいただきました先生方、ご講演いただきましたすべての先生方に心より御礼申し上げます。そして、シンポジウムの企画と運営を支えてくださった研究室のメンバーに感謝申し上げます。





小山 隆太
Ryuta Koyama

グリアデコーディング 最終班会議報告

小山 隆太 (NCNP 神経研究所 疾病研究第二部)

2025年2月6日・7日、グリアデコーディング最終班会議が東京大学 伊藤国際学術研究センターで開催されました。本領域は、文部科学省 科学研究費補助金 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」のもとで実施され、今回が最終の班会議となりました。私は計画班員として、本会議のオーガナイズを担当しました。

会議は岡部繁男先生(領域代表)の開会挨拶で始まり、「自由闊達な議論を通じて、これまでの成果を総括し、今後の発展につなげる場とする」ことが強調されました。計画班・公募班の研究者による発表では、グリアのネットワーク統合、ミクログリアの時間依存的変化、アストロサイトの多様性、神経炎症、免疫・炎症との相互作用など、多様な研究が報告されました。セッションごとに活発な議論が交わされ、新たな視点や連携の可能性が生まれる場面も多く見られました。ポスターセッションも大盛況で、若

手研究者による最新の研究成果が紹介されました。

初日の懇親会では、岡部先生が「この領域で生まれたつながりを今後も大切にしてほしい」と述べられました。続いて、学術調査官の山岸覚先生より「本領域の研究レベルの高さ」について高く評価いただきました。乾杯の発声を務めた鍋倉淳一先生(本領域アドバイザー)は、グリア研究の歴史に触れつつ、「若い研究者がこの分野をさらに発展させてほしい」と激励されました。研究者同士の交流も深まり、今後の共同研究へとつながる有意義な時間となりました。

2日間の討論を経て、最終セッションでは領域の総括が行われ、岡部先生が「本領域の成果を基盤とし、新たな研究フェーズへ進む道筋ができた」と述べ、会議は締めくくられました。本領域の終了後も、ここで生まれたネットワークや知見を活かし、グリア研究がさらに発展することが期待されます。



Contributions from Glia Decoding Researchers

受賞・アウトリーチ活動

受賞

- ▼2024年3月
 - 受賞名 美原賞
 - 授与組織 美原脳血管障害研究振興基金
 - 対象課題名 脳梗塞後の機能回復を持続させる薬剤の開発
 - 受賞者名 七田崇
- ▼2024年4月
 - 受賞名 令和6年度科学技術分野 文部科学大臣表彰・科学技術賞(研究部門)
 - 授与組織 文部科学省
 - 対象課題名 グリア細胞を軸とした疼痛の発症と慢性化機序に関する研究
 - 受賞者名 津田誠
- ▼2024年4月
 - 受賞名 第26回守田科学研究奨励賞
 - 授与組織 一般社団法人大学女性協会
 - 対象課題名 脳発達期における免疫細胞ミクログリアの細胞動態と機能
 - 受賞者名 服部祐季
- ▼2024年6月
 - 受賞名 Young Investigator Award
 - 授与組織 The 23rd Annual Meeting of Infantile Seizure Society
 - 対象課題名 A critical role of persistent activation of microglial connexins during the latent period in epileptogenesis.
 - 受賞者名 星野廣樹(小泉班)
- ▼2024年7月
 - 受賞名 日本神経化学会優秀賞
 - 授与組織 日本神経化学会
 - 対象課題名 アストロサイト病態生理学の推進
 - 受賞者名 長井淳
- ▼2024年7月
 - 受賞名 2024年度 日本神経科学学会奨励賞
 - 授与組織 日本神経科学学会
 - 対象課題名 分子・形態・機能に着目したアストロサイトの生理・病態メカニズムの解明
 - 受賞者名 遠藤史人
- ▼2024年7月
 - 受賞名 日本神経化学会 第1回フォトコンテスト
 - 授与組織 一般社団法人 日本神経化学会
 - 対象課題名 アレキサンダー病アストロサイトによるミエリン吸引貪食
 - 受賞者名 久保田友人(小泉班)
- ▼2024年7月
 - 受賞名 NEURO2024 DOMESTIC TRAVEL AWARD
 - 授与組織 NEURO2024
 - 対象課題名 アレキサンダー病におけるアストロサイトのミエリン貪食を介した脱髄
 - 受賞者名 久保田友人(小泉班)
- ▼2024年7月
 - 受賞名 NEURO2024 Junior Investigator Poster Award
 - 授与組織 NEURO2024
 - 対象課題名 P2Y1 receptor deficiency in Muller cells induces glaucoma-like pathology.
 - 受賞者名 森日菜子(小泉班)
- ▼2024年9月
 - 受賞名 第57回日本てんかん学会学術集会 優秀ポスター賞(福岡賞)
 - 授与組織 第57回日本てんかん学会学術集会
 - 対象課題名 Critical role of persistent activation of microglial connexins in the development of epileptogenesis.
 - 受賞者名 星野廣樹(小泉班)
- ▼2024年10月
 - 受賞名 第151回日本薬理学会関東支部 優秀発表賞(口頭発表の部)
 - 授与組織 第151回日本薬理学会関東支部
 - 対象課題名 Demyelination by astrocyte-mediated myelin engulfment in primary astrocyte disease.
 - 受賞者名 久保田友人(小泉班)

アウトリーチ活動

- ▶2023年12月 和歌山県工業技術センターwebセミナー【星野歩子】
- ▶2023年12月 昭和大学附属鳥山病院 講演会【星野歩子】
- ▶2024年2月 産学公技術交流会 目からうろこ第18弾! プログラム-人生100年時代を健やかに生きる-「あの日に帰りたい~脳は若返るのか~」【小泉修一】
- ▶2024年2月 宮田 満のバイオ・アメイジング~緊急対談: バイオのあの話題はこれからどうなる?!「エクソソーム解析からみる疾患促進機構の新しいストーリー」(オンライン対談)【星野歩子】
- ▶2024年3月 2023年度 第10回先端研クlostーク「コミュニケーションが創る先端」【星野歩子】
- ▶2024年3月 渋谷教育学園幕張高校 研究室体験 3名【星野歩子】
- ▶2024年5月 島根大学 医学部 発生生物学教室 研究セミナー【藤田幸】
- ▶2024年6月-11月 山梨大学特色ある研究PR展示~グリア細胞研究展~【小泉修一】
- ▶2024年6月 山梨工業会 特別講演「グリア細胞が脳を変える」【小泉修一】
- ▶2024年7月 日本毒理学学会主催 第21回市民公開セミナー「かゆみを感じる仕組み」【津田誠】
- ▶2024年7月 NEURO2024 若手研究者育成セミナー講師【服部祐季】
- ▶2024年7月 武蔵学園REDプログラム サマープログラム「The other half of your brain: Glia」【長井淳】
- ▶2024年7月 毎日新聞「母校をたずねる」【星野歩子】
- ▶2024年8月 ST-AR Project『研究インターンシップ』研究室体験5日間 高校生3名【星野歩子】
- ▶2024年9月 グリア細胞展 特別セミナー「グリア細胞を入れ替えて脳を変える」【小泉修一】
- ▶2024年9月 実験医学別冊「留学する?」から一歩踏み出す研究留学実践ガイド 人生の選択肢を広げよう【星野歩子】
- ▶2024年10月 島根大学 医学部 発生生物学教室 研究セミナー【藤田幸】
- ▶2024年10月 サイエンスアゴラ 2024「高校生でも研究を!? ~研究室インターンの拡大を目指して~」【星野歩子】
- ▶2024年11月 2024年度 第4回先端研クlostーク「先端人が先読みする未来像」【星野歩子】
- ▶2024年11月 NISTEP共創ワークショップ【星野歩子】



明日の グリア研究



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



グリアデコードの学術変革領域が開始された時には5年間の研究期間はそれなりに長いと思っていたのですが、あっという間に最終年度ということになってしまいました。当初の目的がどの程度達成できたのか、班員の皆さんも色々な思いを持っておられることでしょう。私自身はこの班が開始された時にグリア細胞の移植とイメージングを組み合わせた研究を軌道に乗せることが出来ればと考えていました。これまでの研究でアストログリアの移植実験は条件検討が終わり、重要な機能分子のノックアウトマウス由来のアストログリアを移植して、その結果として起こる大脳皮質錐体細胞のシナプスの変化も捉えることができるようになりましたが、論文を書くにはまだまだ新しいデータが必要、というのが現状です。一つの研究を完成するには時間がかかる、と言う事を改めて感じています。(お前の研究のペースが遅すぎるだけだ、とお叱りの言葉が飛んできそうですが。)

ともあれ、グリアの研究も色々な技術を組み合わせて、数理学も活用しながら説得力のあるデータを提出しないと優れた研究として評価されないフェーズになりつつあります。最近の海外の優れた論文を見ると、先端的な技術を駆使し、網羅的なデータを取得し、更にヒトの生物学や疾患へのつながりも提案している例が多いようです。こうした「横綱相撲」的な論文に対して、国内の研究の場合、どちらかと言えば小規模の研究グループが行い、「ユニークさ」が主な評価のポイントになって一流誌に掲載されるケースが多い印象があります。学術変革領域のような班研究は、スケールの大きな研究を行うための共同研究の仲間をつくるきっかけとなることが大きな意義だと思います。そのためにもグリアデコードの様な「グリア愛」のある研究者が集まる場が存在し続けることが重要です。

グリア研究に多くの研究者が参入し、領域自体が拡大しているのはもちろん良い事です。一方で一括りに「グリア研究」として班研究を実施することが逆に難しい時期にも差し掛かっていると思います。発達とグリア、回路機能とグリア、末梢免疫とグリア、痛みとグリア、脳疾患とグリアなど、色々な可能性があり、そのいずれも魅力的なテーマです。グリア研究の中のどの部分に重点を置くのかをボトムアップに提案し、そのテーマを愛する研究者が集まり、明日のグリア研究が多様化しつつ発展していく、そんな未来を期待しています。

