

Glial assembly:
a new regulatory machinery of brain function and disorders

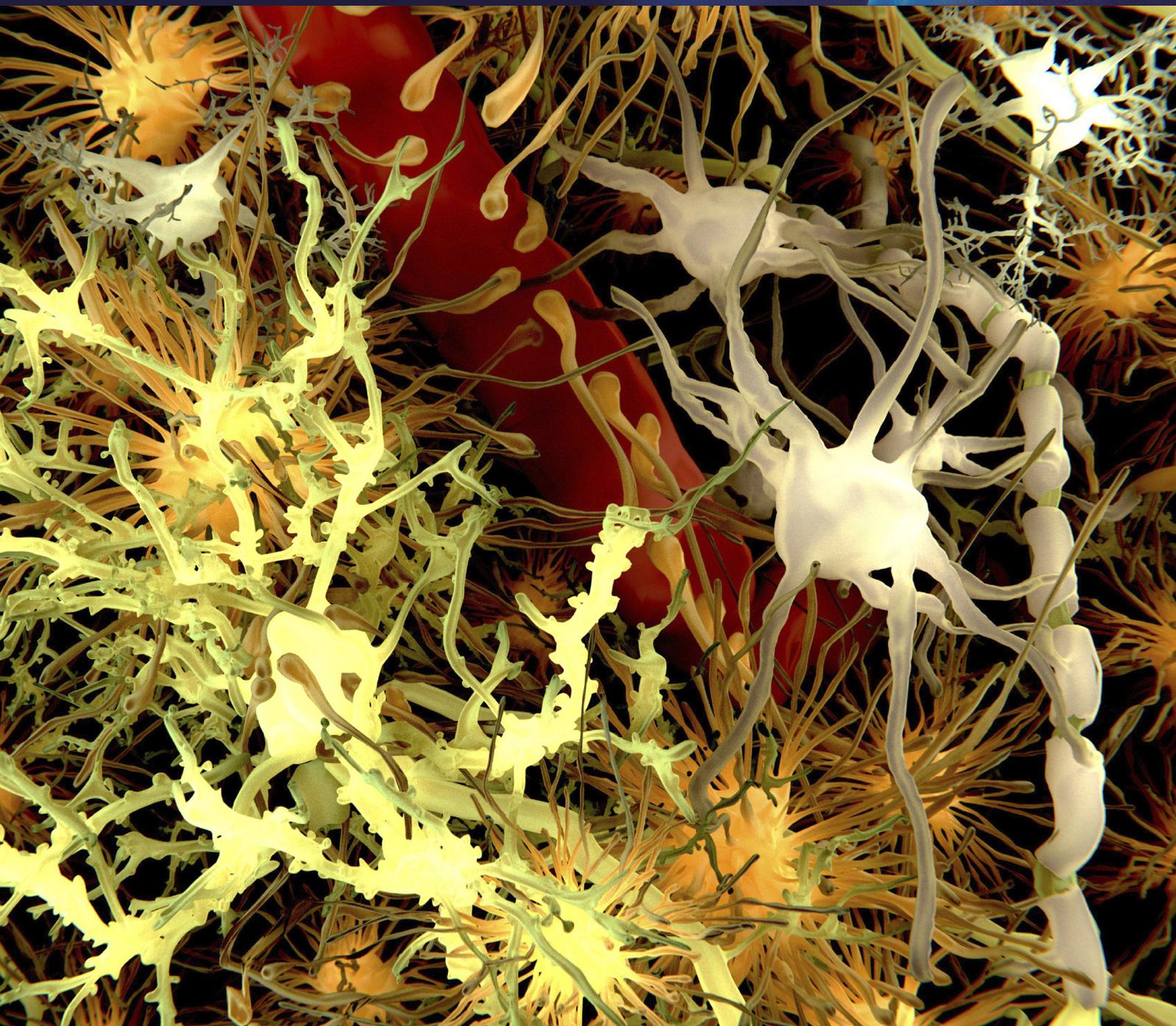
NEWSLETTER

Vol.

1

グリアアセンブリによる 脳機能発現の制御と病態

文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究
(領域番号3507) 2013年度～2017年度



グリアアセンブリによる 脳機能発現の制御と病態

ご挨拶	1
領域概要	2
研究概要	
オリゴデンドロサイトを介した神経軸索間情報伝達機構の解明 池田一裕 (自然科学研究機構 生理学研究所/岡崎統合バイオサイエンスセンター・教授)	4
オリゴデンドロサイトによる活動電位伝導の修飾作用の機序と生理的意義の解明 山崎良彦 (山形大学医学部 生理学講座・准教授)	5
カルシウムシグナルの可視化と制御によるグリアアセンブリ動態の解明 飯野正光 (東京大学大学院医学系研究科 細胞分子薬理学教室・教授)	6
アストロサイトによる神経同期活動の制御とその機能の解明 大木研一 (九州大学大学院医学研究院 分子生理学分野・教授)	7
グリアアセンブリ動作原理の解明 小泉修一 (山梨大学大学院医学工学総合研究部 薬理学講座・教授)	8
キロショウジョウバエを用いたグリアアセンブリ制御機構の解明 伊藤 啓 (東京大学分子細胞生物学研究所 脳神経回路研究分野・准教授)	9
グリアアセンブリによるシナプスリモデリングの制御機構 岡部繁男 (東京大学大学院医学系研究科 神経細胞生物学・教授)	10
小脳神経回路の生後発達過程におけるグリアアセンブリの役割の解明 橋本浩一 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院 神経生理学・教授)	11
ニューロン・ミクログリア相関による機能的神経回路形成の分子基盤の解明 高坂新一 (国立精神・神経医療研究センター神経研究所・所長)	12
オリゴデンドロサイト前駆細胞と神経回路の機能的相互作用 竹林浩秀 (新潟大学大学院医歯学総合研究科 神経生物 解剖学分野・教授)	13
神経回路の機能的成熟に与るニューロン・グリア相関ダイナミズムの時空間解析 福山秀直 (京都大学大学院医学研究科 附属脳機能総合研究センター・教授)	14
グリア機能ブローピング技術の創出、及び、グリアを治療標的とする脳発達障害創薬基盤技術の構築 植木孝俊 (浜松医科大学医学部解剖学講座 神経機能学分野・准教授)	15
グリアアセンブリ障害を病因とする精神疾患サブグループの同定 尾崎紀夫 (名古屋大学大学院医学系研究科 精神医学 親と子どもの診療学分野・教授)	16
脳内ミクログリアによるシナプス制御機構と慢性疼痛 井上和秀 (九州大学大学院薬学研究院 薬理学分野・教授)	17
統合失調症におけるミクログリア制御異常による白質・シナプス伝達障害の機構解明 神庭重信 (九州大学大学院医学研究院 精神病態医学分野・教授)	18
脱髄性疾患・統合失調症における白質グリア障害の機能解明と画期的治療法の開発 吉良潤一 (九州大学大学院医学研究院 神経内科学・教授)	19
技術支援	20
活動レポート	22
山田浩平 (浜松医科大学 子どものこころの発達研究センター・特任講師)	
松瀬 大 (九州大学大学院医学研究院 神経内科学・助教)	
今年度の活動報告・次年度のスケジュール	24



ご挨拶

池中一裕

自然科学研究機構 生理学研究所／
岡崎統合バイオサイエンスセンター・教授

われわれの脳内には神経回路が縦横無尽に張り巡らされており、神経細胞間での情報伝達が脳機能発現に重要な働きをしていることは良く知られています。ところが脳内には神経細胞以外にもグリア細胞があり、これらも相互に連絡を取り合っていることは最近になって分かって来ました。この連絡は神経細胞間と比べて緩慢で、アナログ的の通信を用いおり、またその通信範囲は脳の特定期域全体に及ぶ広範囲なものです。われわれはこの巨大グリアネットワークを「グリアアセンブリ」と名付け、脳機能発現における役割を明らかにすることを目的としました。グリア間通信は神経活動がなくても自発的に起きるものであり、神経回路と連絡を取りながらも、神経回路とは独立して活動できます。そのためグリアアセンブリは神経回路の活性制御を通して、主体的に脳機能を調節している、ということも考えられます。これは今までにない概念で、ぜひとも本研究領域でその真偽を確かめたいと思います。

またミクログリアやアストロサイトなどのグリア細胞は発達過程において、シナプスの形成を制御していますが、シナプスが形成され刈り込みが行われる時期はグリアアセンブリが形成される時期と重なります。またシナプスの刈り込みは「臨界期」と深く関連しているため、グリア細胞がグリアアセンブリを形成して相互連絡することが、脳の発達過程においても極めて重要な役割を果たしていることが十分考えられる訳です。さらに、自閉症スペクトラムと統合失調症ではグリア細胞の増殖・分化期に一致してシナプス密度の異常が発生するため、グリアアセンブリは精神・神経疾患の発症にも深く関与する可能性があります。本研究領域ではグリアアセンブリの異常による病態を「グリア病」と名付け、それが精神・神経疾患の中でどのようなサブグループを形成しているのかも明らかにします。

この研究領域には計画研究代表者や分担研究者にいろいろな分野の研究者が参加しています。分子生物学、生理学、解剖学、薬理学、イメージング、精神医学、神経内科学などなど、極めて多種多様です。このため研究発表会では普段得られない情報の得られることが考えられます。この研究領域をさらに発展させるために、是非多様な分野からの公募研究者の参入を希望しています。特に、神経栄養因子などの液性因子を介したグリア-ニューロンのコミュニケーション、また、グリアアセンブリの進化に関する研究及び遺伝子改変サルを用いた提案を期待します。また、将来性の高い斬新な研究を提案する若手研究者からの積極的な応募を期待します。

皆様とともに充実した研究活動を行いたいと思います。

A01 グリアアセンブリによる脳機能制御

課題設定 グリアアセンブリの機能に必要な細胞間情報伝達とは？

正常な成熟脳ではグリアアセンブリは主にアストロサイトとオリゴデンドロサイトにより作動しています。その作動原理を、個々の細胞自律性と細胞間クロストークの視点から解明します。グリアアセンブリの活動変化がどのように神経細胞の興奮を引き起こすのか明らかにし（大木）、アストロサイトにおけるカルシウムシグナル抑制がどのように影響するのか観察します（飯野）。また、アストロサイトは化学伝達物質を放出して神経細胞の興奮を引き起こしますが（グリオトランスミッター）、ATP（小泉）およびグルタミン酸（飯野）の放出様式について明らかにします。オリゴデンドロサイトは多数の突起を伸ばして軸索に髄鞘を形成することにより神経伝達速度を上昇させますが、髄鞘形成後も軸索との間でクロストークを行い、伝導速度を変化させることが分かりました。その分子機構を明らかにします（山崎）。また、軸索とのクロストークなしにオリゴデンドロサイトを任意に活性化できるマウスやクロストークのできないマウスを開発します（池中）。さらに、哺乳類グリアアセンブリと形態的機能的相同性が示されている、キイロショウジョウバエ系を用いた検討を行います（伊藤）。遺伝子操作に優れた本システムを用いることにより、特定グリア細胞種の遺伝子操作とグリアアセンブリ動作原理に関する基本情報を、ハイスループットで抽出します。

A02 グリアアセンブリによる脳機能成熟

課題設定 脳発達をグリアアセンブリはどのように制御するのか？

多数のグリア細胞が集団として特定の機能を脳の領域毎に発揮する、というグリアアセンブリの概念は、脳の生後発達過程において神経回路とグリアアセンブリの相互作用によって特定の脳領域の機能が発現する過程を明確に示すことでさらに検証できます。この目的のため、神経回路の形成・成熟の鍵となるシナプスリモデリングの過程で、生後発達とともに分化・成熟するアストロサイト・ミクログリアによる直接的な制御が行われていることを大脳皮質（岡部）と小脳皮質（橋本）において検証します。In vivo imaging やスライス標本などの系を利用した解析技術はすでにこれらの班において確立済みです。機能分子群の発現調節について種を越えた比較をマウス・マーマセット間で行い（高坂）、ミクログリア選択的な脳画像解析（植木）を進めることで高次脳機能関連のミクログリア発現分子の同定を目指します。生後脳内での軸索の髄鞘化はそれぞれの領域で異なったタイミングで進行し、その破綻は小児の精神神経疾患の病態にも関与します。小児の脳機能画像の解析により、オリゴデンドロサイトによる軸索機能の調節が小児精神神経疾患において果たす役割を明らかにします（福山）。このようなオリゴデンドロサイトに起因する軸索機能障害の分子機構の解明を目的として、実験的にオリゴデンドロサイトの数や分化をマウスにおいて制御し、その神経回路への影響を解明します（竹林）。

A03 グリア病:グリアアセンブリ破綻による精神・神経疾患

課題設定 精神・神経疾患の診断・治療にグリア関連指標は有用か？

Common-Disease Rare-Variant (CD-RV)仮説に則った精神神経疾患のゲノム解析により発症に強く関与する稀な遺伝子変異を探索し、現在の症候論的診断分類による精神神経疾患から白質・ミエリンサブグループを同定します（尾崎、神庭、吉良）。得られた遺伝子変異候補は、1)神経画像（A02 福山と連携）、死後脳、リンパ芽球様細胞株、iPS細胞（A01 池中、A02 岡部と連携）など患者由来試料による検証（尾崎、神庭、吉良）、2)アストロサイト機能解析（吉良）、3)ミクログリア機能解析（神庭、井上）を行います。一方、神経損傷が引き起こすグリア病の一つと考えられる神経障害性疼痛は、精神疾患あるいは過去の精神的ストレスと密接な関連が指摘されており、これをグリアアセンブリの切り口から基礎医学的に解析します（井上、神庭、吉良；A01 飯野、小泉、A02 岡部と連携）。



オリゴデンドロサイトを介した 神経軸索間情報伝達機構の解明

池中一裕

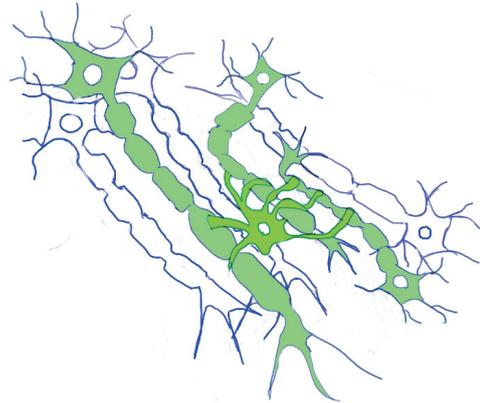
自然科学研究機構 生理学研究所/岡崎統合バイオサイエンスセンター・教授

グリアアセンブリはオリゴデンドロサイト(OL)/髄鞘を介して軸索上を伝搬する活動電位の伝導速度も調節しています。OLは多数の突起を伸ばし複数の軸索に髄鞘を形成するため、OLは軸索をグループ化して、伝導速度を調節している可能性があります。本研究ではこのOLを介した軸索間伝導速度調節不全が精神疾患との関連があるのではないかと考えて研究を進めます。まず、髄鞘-軸索連絡異常マウス(Neurofascin155遺伝子のOLコンディショナルKO)およびマカクサル(Neurofascin155遺伝子のレンチウイルスによるノックダウン)を作製し電気生理学的および行動解析を行い、ヒト精神疾患との関連を検討します。

また、OLが髄鞘を形成する軸索をどのように選択しているのかについても解析します。このために、OLから軸索ひいては神経細胞体まで染色する方法を開発します。髄鞘-軸索間に人為的なシナプス様構造を誘導し、狂犬病ウイルスにより逆行性標識可能かどうか検討します。具体的には下記の実験を行います。

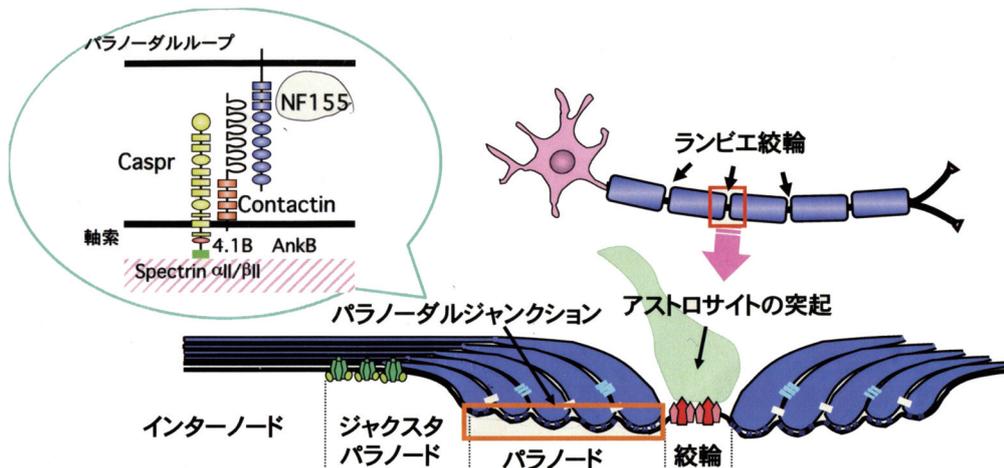
(1) OLによる髄鞘形成軸索選別原理の解明

OLにIL1RAcPbを発現させることにより髄鞘と軸索間にシナプス様構造を誘導し、狂犬病ウイルスを用いて一つのOLが髄鞘している軸索およびその細胞体を染色します。



(2) OL-軸索間相互作用破綻に起因する病態解明

パラノードジャンクション(PJ)のOL側の主要構成成分NF155を破壊することによりOL-軸索間相互作用欠失を誘導し、この変化に対応するマウス行動変化を観察します。さらにマカクサル内包にNF155ノックダウンベクターを注入して行動変化を観察します。





オリゴデンドロサイトによる活動電位伝導の修飾作用の機序と生理的意義の解明

山崎良彦

山形大学医学部 生理学講座・准教授

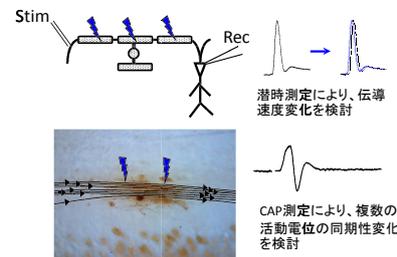
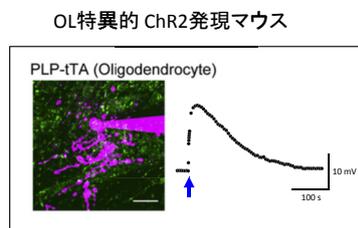
オリゴデンドロサイトによって髄鞘化された神経軸索を主な構成要素とする白質は、その機能が正確で安定した情報伝達に寄与するのみであると考えられてきました。そのため、白質に関する研究の多くは、髄鞘化の機序や変性疾患における脱髄機序の解明といったものであり、情報伝達についての研究はあまり活発でなかったといえます。しかし、近年、視覚運動課題の修得後や成人になってからの言語獲得後に白質の容積が変化するという報告がなされており、白質が情報伝達において調節機能を有する可能性が示唆されています。

細胞レベルにおいても、オリゴデンドロサイト/髄鞘と軸索との間に活発な相互作用があることがわかり、我々もオリゴデンドロサイトが脱分極するとそれが髄鞘を形成している軸索の伝導速度が促進することを報告しました。これは、髄鞘形成後もさらに伝導速度を速くする機構の存在を示しており、さらに活動電位の軸索伝導においてもシナプス可塑性のように短期的あるいは長期的な可塑的变化が起こる可能性を示唆しています。

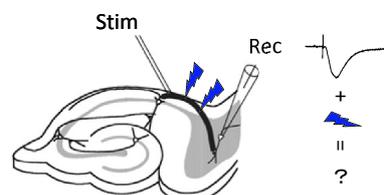
私たちの研究では、オリゴデンドロサイト特異的に光感受性チャンネルを発現させたマウス（研究分担者 田中謙二が開発）を用いて複数のオリゴデンドロサイトを正確に操作し、これまでの電気生理学的実験の結果から想定される現象を、分子生物学的手法を用いた介入実験により検証し、その機序の解明によって確たるものにし、*in vivo* 実験によって機能的意義を明らかにすることを目標とします。

具体的には、

- (1) 光刺激によってオリゴデンドロサイトを脱分極させたときの軸索伝導変化とその機序の検討
- (2) オリゴデンドロサイト操作により軸索伝導が変化したときの出力先シナプスにおけるシナプス伝達および可塑性誘導の変化
- (3) オリゴデンドロサイト操作による軸索伝導変化の生理的意義の解明 - *in vivo* におけるオリゴデンドロサイトの神経回路修飾効果の実証として、
 - ・ CA1-海馬台シナプスにおける長期増強（特に後期長期増強）の検討
 - ・ 海馬依存性の学習行動に及ぼす影響の検討を行います。



1. OL脱分極による軸索伝導の変化



2. OL脱分極により軸索伝導に変化が生じたときの、その先のシナプスにおける伝達・可塑性誘導の変化



3. 海馬依存性学習の変化:
文脈付き恐怖条件付け、
水迷路学習、放射状迷路学習



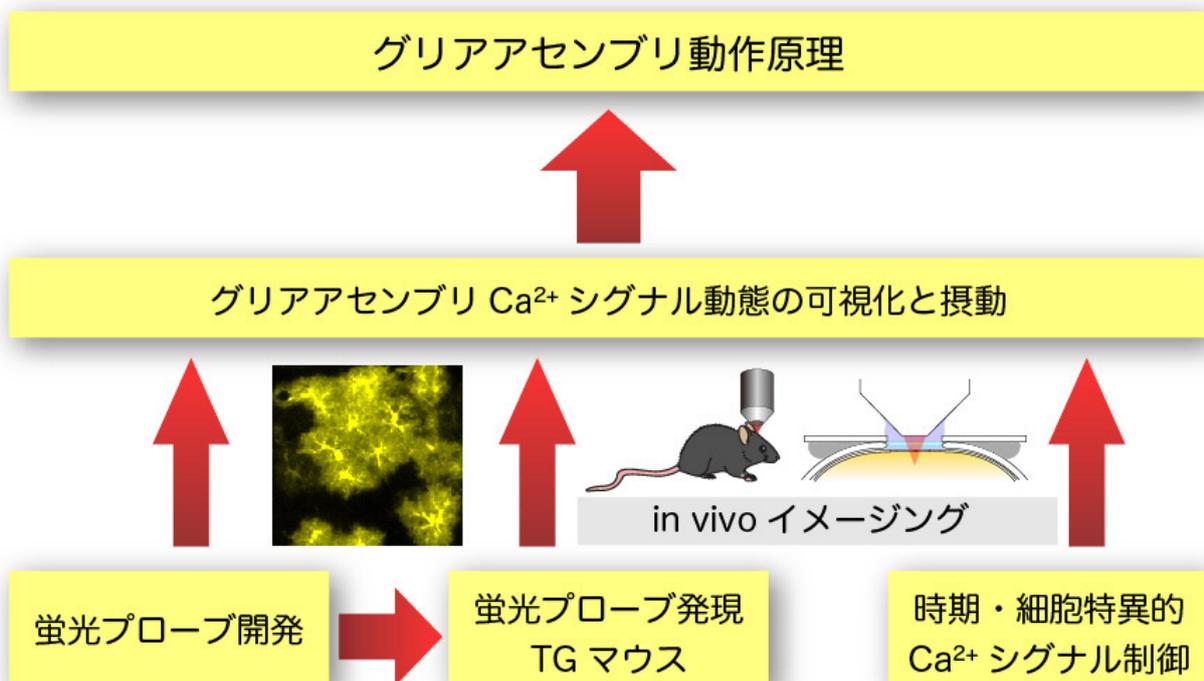
カルシウムシグナルの可視化と制御による グリアアセンブリ動態の解明

飯野正光

東京大学大学院医学系研究科 細胞分子薬理学教室・教授

グリア細胞は大規模な細胞アセンブリを構成し、神経細胞や脳血管との情報交換を通じ、グリアアセンブリとしての動的機能構造を形成して脳機能発現を制御しています。しかし、グリアアセンブリの動作原理はまだ十分明らかになっていません。グリアアセンブリ内での情報処理には、化学伝達物質(ATP、グルタミン酸など)に関連した細胞内 Ca^{2+} シグナル機構が関与しています。従って、グリアアセンブリにおける Ca^{2+} シグナルを高い時空間分解能で解析するとともに、それを人為的に操作することにより、機能構造の動作原理を明らかにできると考えられます。そこで、本研究では私たちがこれまでに蓄積した Ca^{2+} シグナル機構に関する先端的研究成果を基盤とした独創的な研究手法を適用して、この課

題に挑みたいと考えています。具体的には、グリア細胞特異的に Ca^{2+} プローブを発現するマウス、および部位時期特異的に Ca^{2+} シグナルを抑制できるマウスを作製するとともに、ATP およびグルタミン酸プローブと二光子励起顕微鏡法を用いた生体内イメージング法を組み合わせ、グリアアセンブリにおける機能構造の動作原理を明らかにします。研究ステージ1では、アストロサイトアセンブリの動作原理解明を目指します。またステージ2では、オリゴデンドロサイトおよびマイクログリアアセンブリに拡張したいと考えています。このような研究に際し、領域内の他の研究班との連携により成果を深めたいと考えています。





アストロサイトによる神経同期活動の制御とその機能の解明

大木 研一

九州大学大学院医学研究院 分子生理学分野・教授

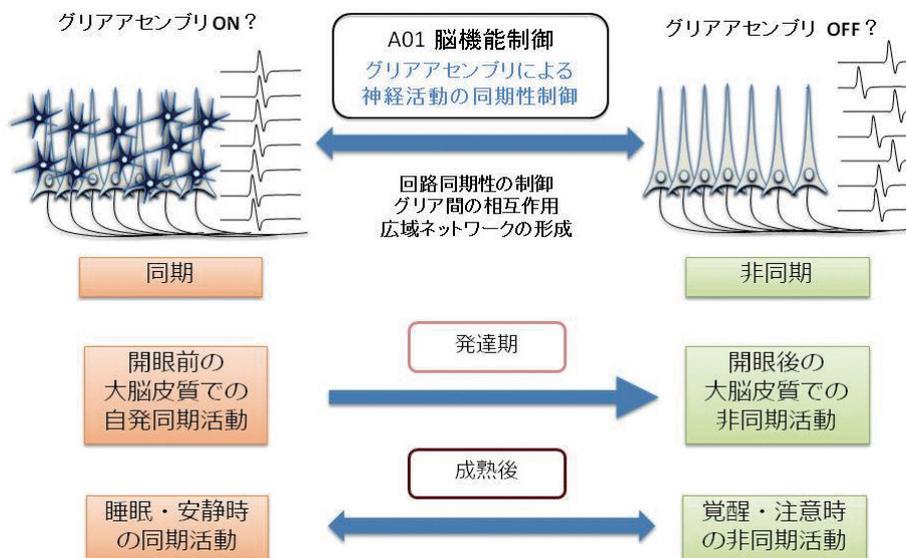
生体 (*in vivo*) の脳で、グリアアセンブリとくにアストロサイトのネットワークがどのように神経細胞と相互作用し、神経活動の同期・非同期を制御しているかを解明することを目標とします。

グリア細胞の一種であるアストロサイトは、ギャップ結合やグリオトランスミッターによって相互に信号を伝えています。この信号伝達は、神経細胞間のような高速なデジタル的伝達ではなく、ゆっくりとしたアナログ的伝達で、伝達範囲は広範囲に及びます。このように、アストロサイトは、神経回路とは異なる様式で、自律的なネットワークを形成しています。さらに、アストロサイトは神経細胞間のシナプス伝達を調節していることが明らかになりつつあり、神経回路による情報処理を調節している可能性があります。

生体 (*in vivo*) の脳でのグリア機能の解明は、始まったばかりです。グリア細胞は神経細胞と異なり活動電位を発生しないため、その活動を電気活動として観察することが難しく、生体の脳でどのように活動しているのか不明でした。近年、*in vivo* 2光子カルシウムイメージングの進歩により、アストロサイ

トの活動を生体の脳で調べることが可能になってきています。本研究では生体の脳でのアストロサイトがどのような脳機能を調節しているか、とくに神経細胞の活動の同期・非同期を含めた神経回路の動的特性、高次機能を含む多様な脳活動を、アストロサイトが調節している可能性を検証します。

神経細胞の同期活動は、発達期と成熟後で様相が大きく異なります。発達期には、大脳皮質上を大域的な同期活動が伝播するのが見られ、大脳皮質の機能的成熟に役立っていると考えられます。一方、成熟後は、発達期のような遅い同期活動はおもに睡眠時に見られ、覚醒時には遅い同期活動は消失し、注意時には速い同期活動が充進しています。本研究では、①発達期の脳における同期活動の発生・伝播における、アストロサイトと神経細胞の相互作用を解明し、②アストロサイトと神経細胞の相互作用が、神経細胞の機能的成熟に重要であるかどうかを検証します。さらに、③成熟期には、睡眠・覚醒・注意などに対応して、視覚野のアストロサイトと神経細胞の相互作用がどのように変化するかを解明し、アストロサイトの高次機能を含む多様な脳活動における機能を追求します。





グリアアセンブリ動作原理の解明

小泉修一

山梨大学大学院医学工学総合研究部 薬理学講座・教授

我々はこれまでに、グリア細胞の有する情報受容、発信、統合能力に注目し、特にグリア伝達の視点から、グリア細胞の機能及びグリア-神経細胞コミュニケーションの動作原理の解明を行ってきました。本研究では、新しく開発した (1) グリア伝達時空間制御動物、(2) 新規膜移行型 Ca²⁺プローブを用い、グリア伝達を正確に「操る」「見る」ことにより、グリア伝達の視点から巨大機能単位「グリアアセンブリ」動作原理の全容解明に挑みます。

(1) グリア伝達を操る

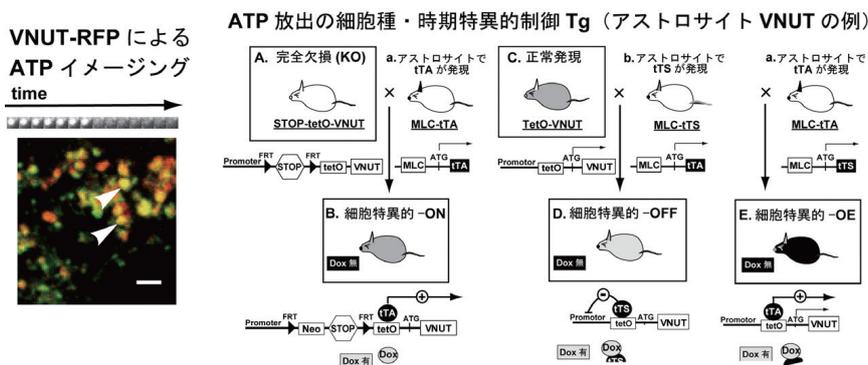
グリア伝達では、細胞外 ATP は中心的な役割を果たします。各種化学伝達物質が未発達な幼弱脳や、グリア機能が激変する病態時脳では、ATP 及び関連スクレオチドによるグリア伝達の役割が、特に重要になることが示唆されています (Nature 2007; J Neurosci 2012)。KENGE-tet システムにより ATP グリ

ア伝達 (放出(VNUT)及び受容体(P2Y1R)) を時期及び細胞種特異的に ON/OFF/OE(過剰)に正確に制御します。これらグリア伝達制御技術により、グリア伝達がグリアアセンブリの作動様式に与える影響を解析します。

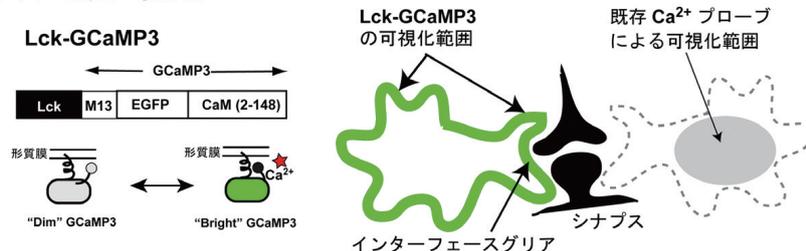
(2) グリア機能を見る

新規膜移行型カルシウムプローブ Lck-GCaMP3 (Shigetomi et al, Nat Neurosci 2010; 2011) を用いたグリア-神経細胞インターフェースのイメージングから、本動作原理の解明を行います。グリア細胞間コミュニケーションとシナプスリモデリングに関しては A02 岡部班と、霊長類への外挿に関しては A02 高坂班と、また、ミクログリアとの相互作用に関しては A03 井上班と連携します。新規グリアアセンブリ制御物質の探索に関しては、A01 伊藤班と連携します。

(1) 正確に操る



(2) 正確に見る





キロショウジョウバエを用いたグリアアセンブリ制御機構の解明

伊藤 啓

東京大学分子細胞生物学研究所 脳神経回路研究分野・准教授

高度な分子遺伝学的手法が駆使でき、医学研究のモデル系としても欧米を中心に幅広く利用されているキロショウジョウバエでは、哺乳類脳の血液脳関門、アストロサイト、オリゴデンドロサイトに機能の点でも形態の点でも対応するさまざまなグリア細胞が同定されています。研究分担者の伊藤と栗崎健(杏林大学・医学部・生物学教室)は、ショウジョウバエの幼虫・成虫神経系に存在する全グリア細胞種を同定して分類体系を作り上げ(Roux Archive 1995, J Neurosci 2008)、神経回路網の再編成における軸索の貪食除去や回路形成制御にグリアが中心に関わっていることを始めて発見するなど(Curr Biol 2004, Neuron 2006, Nat Neurosci 2011a, 2011b)、この分野で世界をリードしてきました。本計画研究では最先端の遺伝子発現誘導技術とイメージング技術を駆使して、グリアアセンブリの制御を担う分子機構の解明をめざします。

(1) 神経の機能操作で誘起されるグリアアセンブリ応答の解析

加齢や薬理学的手法による個体レベルの機能操作や、遺伝子発現誘導による特定のニューロンの活動亢進や変性に対し、グリアアセンブリがどのように応答するかを、グリア細胞種特異的な蛍光タンパク発現による形態的解析と、カルシウム濃度依存的蛍光タンパク発現ライブイメージングによる生理学的解析で明らかにします。

(2) グリアアセンブリの機能操作で誘起される神経回路の形態・機能異常の解析

外科的・薬理学的手法およびグリア細胞種特異的な発現誘導によ

ってグリアアセンブリの機能を操作し、その結果起こる神経回路の形態的・生理学的異常を解析します。

(3) グリアアセンブリ制御分子の探索

グリア細胞種特異的 mRNAseq によるトランスクリプトーム解析を行い、グリアの応答に連動して発現が変動する遺伝子を探索します。さらに、得られた候補遺伝子に対する RNAi 誘導遺伝子の細胞特異的発現によって遺伝子機能をノックダウンし、神経や他のグリア細胞種におこる形態的生理学的機能への影響を解析します。

グリアアセンブリの応答と神経機能制御に関しては A01 大木、飯野、A02 岡部、竹林班、制御分子の探索に関しては A01 小泉、A02 高坂班、A03 尾崎班と連携します。





グリアアセンブリによる シナプスリモデリングの制御機構

岡部繁男

東京大学大学院医学系研究科 神経細胞生物学・教授

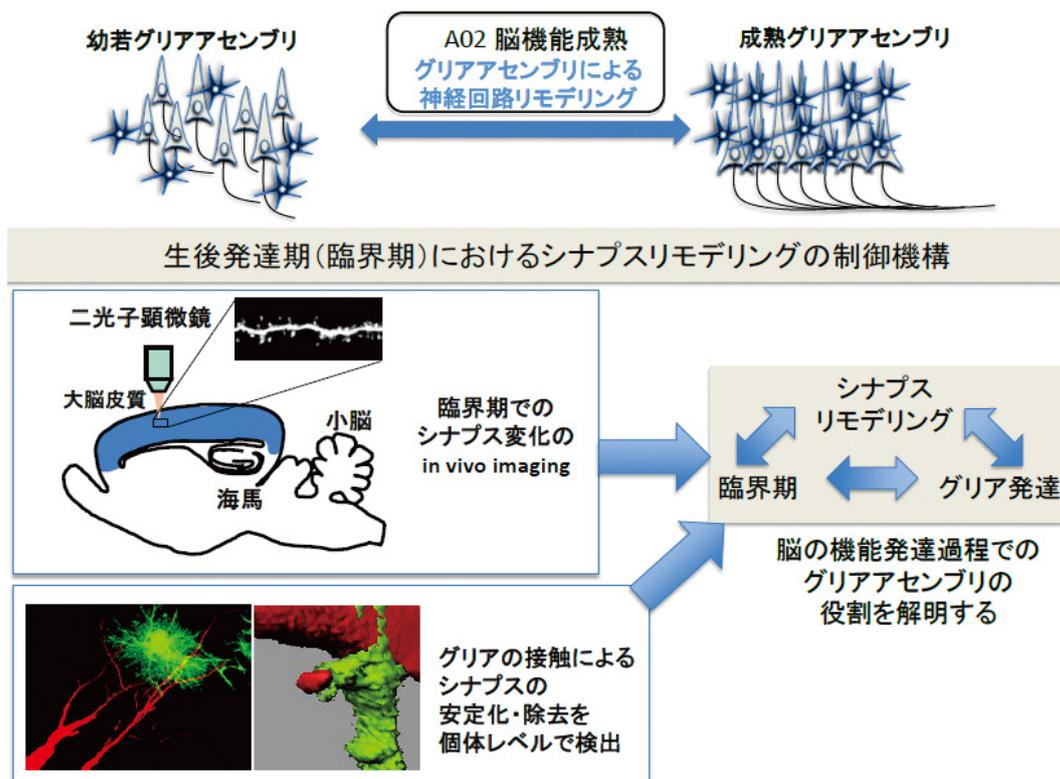
生 後早期に神経回路は急激に成熟し、ある種の学習や経験依存的な脳機能はこの時期(臨界期)にしか獲得することができません。臨界期は脳の様々な領域で異なった時間的な「窓」を持っており、臨界期の開始と終結は神経回路の再編成が許される時期と不可能となった時期に対応しています。神経回路の再編成において最も重要な過程はシナプス結合のリモデリングですが、イメージングの進歩によって、グリアがシナプスの形成と除去にきわめて重要な役割を持つことが明らかになってきています。これまでの研究でアストログリアはシナプスの維持を助け(Nishida & Okabe J. Neurosci. 2007)、ミクログリアはシナプスの除去を制御している(Wake et al, J. Neurosci. 2009; Kondo & Okabe Mol. Brain 2011)のではないかと考えられています。更に臨界期は、まさに脳内で各種のグリア細胞がその数を増やし、分化

し、機能発現を行う時期に対応しています。

そこで本研究では 大脳皮質で生後早期に分化・成熟するグリアアセンブリによるシナプスリモデリングの制御が神経回路の経験依存的な変化と脳の臨界期のタイミングに決定的な役割を果たしているという作業仮説を検証します。

具体的には以下の三つの疑問に段階的に答えようと考えています。(1)生後早期の臨界期の脳内でアストログリアとミクログリアがシナプスとどのような形態的・空間的な相互作用をしているのか。(2)グリア機能を操作した際に、シナプスのリモデリングにどのような影響が現れるのか。(3)シナプス・グリア相互作用を制御する分子機構の実体は何か。

これら形態・機能・分子の三つの所見を総合して、シナプスリモデリング—グリア発達—臨界期の間の関係性を示すことが最終的な目標です。





小脳神経回路の生後発達過程におけるグリアアセンブリの役割の解明

橋本浩一

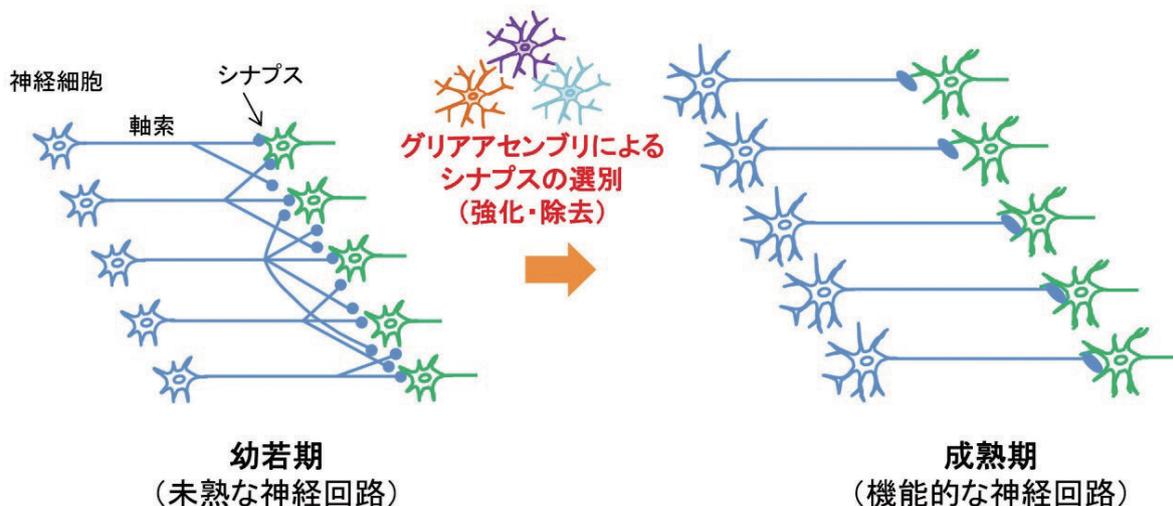
広島大学大学院医歯薬保健学研究院 神経生理学・教授

本研究では、A02 岡部班「グリアアセンブリによるシナプスリモデリングの制御機構」のプロジェクトの一環として、主に小脳の神経回路をモデル実験系として用い、生後発達期のシナプスの刈り込みにおけるグリアアセンブリの機能的な意義について解析を行います。

脳の神経細胞は軸索を伸ばして他の神経細胞にシナプスを形成し、複雑な神経回路を形成しています。神経回路が機能的であるためには、シナプスが適切な標的細胞に適切な強度で形成されることが必要不可欠ですが、生まれたばかりの動物の脳には大人の動物に比べて過剰なシナプスが形成されており、機能的にも未成熟な状態にあります。その後の生後発達過程において必要な神経シナプスが残存・強化され、不必要なシナプスが弱化・除去されることにより、次第に機能的な神経回路が形成されます(シナプ

スの刈り込み)。シナプスの刈り込みは生後発達期の特定の時期(臨界期)に起こり、健やかな脳機能成熟の礎と考えられています。

本研究では主に固定組織や生体組織のイメージング法と電気生理学的手法を駆使して、シナプス刈り込みが進行している生後発達期の脳における、ミクログリア、アストロサイト、オリゴデンドロサイトなどの機能、分布、形態などの解析をおこないます。この解析と、これまでに解析が進んでいる小脳神経回路の時間的・空間的生後発達変化のデータを比較・検討し、生後発達過程における神経とグリアの相互作用やその機能的意義、関与する分子機構について明らかにしたいと考えています。





ニューロン・ミクログリア相関による 機能的神経回路形成の分子基盤の解明

高坂新一

国立精神・神経医療研究センター神経研究所・所長

中 枢神経系の情報伝達はシナプスで行われます。生後まもない幼若脳においては、シナプスはニューロンの突起の伸長にあわせ形成され、その数は一時的に増加し、その後、神経活動依存的なシナプスの成熟にともない、必要なシナプスだけが残されるいわゆる“シナプスの刈り込み”（プルーニング）がおこり、ニューロンネットワークが成熟型へと発達します。この幼若脳から成熟脳に至るシナプスの形成・成熟の過程について、その分子基盤は明らかにされていません。そこで本研究では、形態的に明確な臨界期が観察される小型霊長類であるマーモセットおよび分子生物学的実験技法が確立されているマウスを用いて、神経回路成熟の分子基盤の解明を目指します。

具体的にはマウスおよび小型霊長類であるマーモセットについて、発達過程の種々の脳領域における組織のサンプリングを行い、当研究所で開発したマ

ーモセットの DNA チップならびに既存のマウスの DNA チップを用いて遺伝子発現プロファイルを作製し、機能的神経回路形成の分子群を検討します。両者の比較検討による遺伝子プロファイルのバリデーションは、ミクログリアに着目しミクログリア機能に関わる分子群を候補分子とします。さらに、ニューロン・ミクログリアの機能相関に基づき、シナプスの形成・維持・成熟に関わる分子群も候補分子とします。これらの候補分子の機能解析は、遺伝子発現や RNAi による発現抑制などマウスにおける分子生物学的な実験技法を用いるとともに、マーモセットを用いた機能解析も行う予定で、一方、ニューロン・ミクログリアの機能形態学的解析として、電子顕微鏡を用いた超微細構造解析、およびミクログリア可視化マウスである Iba1-EGFP トランスジェニックマウスにおける二光子レーザー顕微鏡を用いた動態解析を行います。



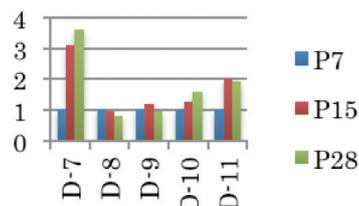
幼若

再編成

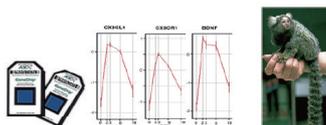
成熟

分子発現解析

ミクログリア機能分子に対するプライマーアレイを用いた定量PCR (マウス)

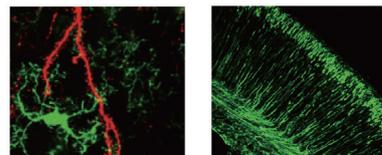


DNAチップを用いた網羅的遺伝子発現解析 (マーモセット)

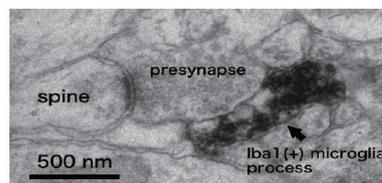


機能形態学的解析

ニューロンやミクログリアの可視化技術を用いた神経回路解析



電子顕微鏡を用いた超微細構造解析





オリゴデンドロサイト前駆細胞と神経回路の機能的相互作用

竹林浩秀

新潟大学大学院医歯学総合研究科 神経生物 解剖学分野・教授

オリゴデンドロサイトは、ニューロンの軸索の周囲にミエリンを形成する細胞です。その前駆細胞はシナプス入力を受ける事が知られており脳内情報伝達に関わることが示唆されています。我々は、オリゴデンドロサイトの発生・分化に必須のOlig転写因子を同定し、その機能解析を行ってきました。また、薬剤投与によりオリゴデンドロサイト前駆細胞で時期特異的にDNA組換えを起こす細胞系譜追跡実験系を開発し、成体脳の白質においてオリゴデンドロサイト前駆細胞からミエリン化オリゴデンドロサイトへの最終分化が継続して起こっていることを示しました。この現象の生理的意義や分子メカニズムは明らかになっていません。一方、ヒト大脳皮質においてミエリン化が完成する時期は各皮質領域で異なっており臨界期との関わりが示唆されています。以上の背景をもとに、本研究では、オリゴデンドロサイト前駆細胞の発達期および成体期における脳内動態を詳細に明らかにするとともに、オリゴデンドロサイトと神経回路の機能的な相互作用を明らかにしていきます。

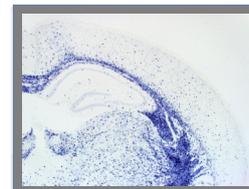
- 1) オリゴデンドロサイト前駆細胞の脳組織内動態の詳細な形態解析
- 2) 発達期のオリゴデンドロサイト前駆細胞の数の変化や最終分化が神経回路の再構成ならびに臨界期に及ぼす影響
- 3) 成体脳におけるオリゴデンドロサイト新生の生理学的意義

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所の榎戸靖先生と研究チームを作り、新学術領域の各研究班と連携をしながら、オリゴデンドロサイト分化制御分子の解析を行うとともに、遺伝子改変マウスや薬剤投与などの方法を用いて、オリゴデンドロサイト前駆細胞の数や分化を制御する実験系を確立し、神経回路の再構成ならびに臨界期に及ぼす影響を調べます。以上の実験により、グリアアセンブリにおけるオリゴデンドロサイトの役割を明らかにできるだけでなく、これまでほとんど研究の進んでいなかった発達過程のヒト疾患（運動・精神発達遅滞や脳室白質軟化症など）の病態解明とその治療法開発の橋渡し研究となることが期待されます。

オリゴデンドロサイト前駆細胞と神経回路の機能的相互作用

オリゴデンドロサイト前駆細胞 (OPC)

- ・胎児期に限局した場所で産み出され、出生後に最終分化する。
- ・シナプス入力を受ける。
- ・成体脳でも増殖し、白質でオリゴデンドロサイトを産生する。



- ・オリゴデンドロサイト前駆細胞へのシナプス入力と神経回路の相互作用
- ・オリゴデンドロサイト系譜細胞の神経回路の再構成、臨界期への影響
- ・成体脳におけるオリゴデンドロサイト新生の生理学的意義



ヒト神経疾患の病態理解のための基盤となる知見を提供



神経回路の機能的成熟に与るニューロン・グリア相関ダイナミズムの時空間解析

福山秀直

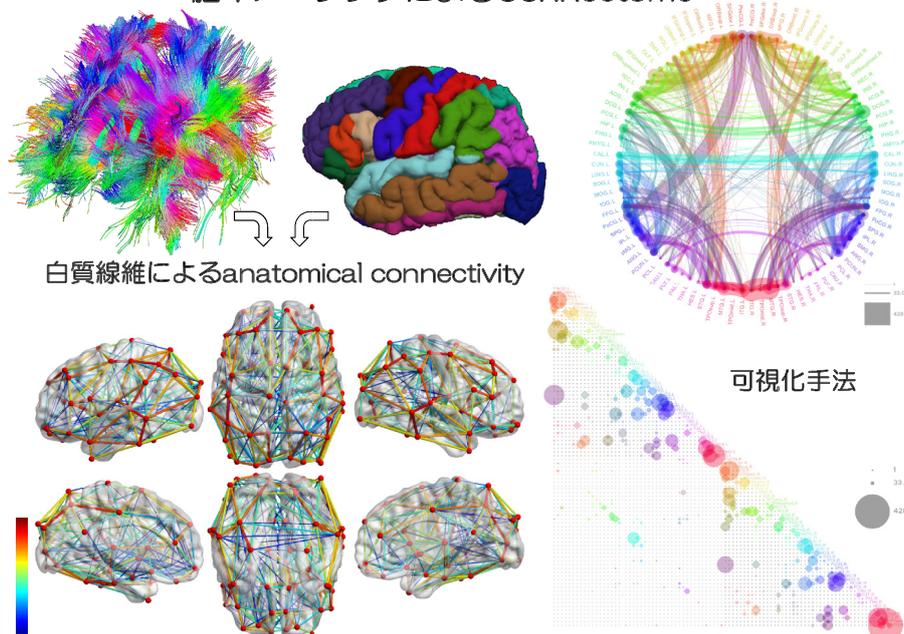
京都大学大学院医学研究科 附属脳機能総合研究センター・教授

本研究では、脳発達過程における神経回路・グリア相関のダイナミズムの分子的基礎、並びに、グリアアセンブリ障害による、その相関の破綻が、自閉症スペクトラム等の精神神経疾患の病態生理に与る仕組みを、主に脳機能イメージング等による *in vivo* 脳内分子動態解析技術を適用しながら探究することを目的とします。これまでに私たちは、ポジトロン断層法(PET)によって自閉症スペクトラム患者脳で病態特異的なミクログリアの活性化を確認しました(Suzuki K et al., JAMA Psychiatry, 2013)。活性化ミクログリアの集積は、罹患脳の紡錘状回、前帯状皮質、眼窩前頭皮質等で著明です。また、私たちは最近、核磁気共鳴画像法(MRI)を用い統合失調症患者にて髄鞘を画像化することで、視床と眼窩前頭皮質を結ぶ白質神経線維の変性、及び、その線維連絡の脆弱化と相関する結合大脳皮質の萎縮を見出しました(Kubota M et al., JAMA Psychiatry, 2013)。

そこで、本研究では、まず、9.4T 超高磁場機器による MRI、及び PET 等の *in vivo* 脳解析技術を駆使

し、脳発達期のヒトと自閉症スペクトラム等の精神神経疾患患者にて神経回路発達に与るニューロン・グリア相関の形態学的並びに機能解析を行います。即ち、ここでは高磁場 MRI 機器による高解像度での脳の形態学的解析と併せ、 ^{13}C 、 ^{17}O 、 ^{23}Na 等のプロトン以外の安定同位体含有物質の MRI、高精度トラクトグラフィ等を、健常人と脳発達障害患者で実施し、脳発達過程における脳内代謝動態及び神経線維・髄鞘相関ダイナミズム、病態脳での神経回路病変等を描出します。また小児での fMRI 脳機能画像取得を、独自の MRI ステルス技術を適用し行う他、 $^{[14}\text{C}]$ PK11195 と $^{[18}\text{F}]$ FDG により、PET で自閉症スペクトラム等の病態脳における神経回路障害と脳内ミクログリア動態の相関を解析します。これらによって本研究では、脳発達臨界期における神経回路の機能的成熟にグリアアセンブリが働く仕組み、並びに、ニューロン・グリア相関の不可逆的破綻が成長後種々の精神神経疾患を惹起する機序を、健常人と患者で探究します。

脳イメージングによるConnectome





グリア機能プロービング技術の創出、及び、グリアを治療標的とする脳発達障害創薬基盤技術の構築

植木孝俊

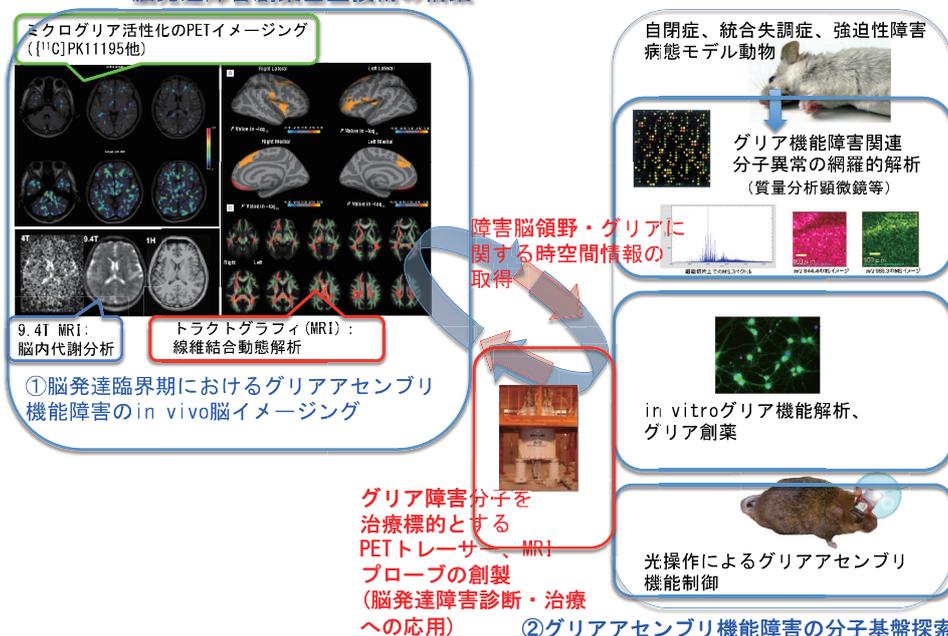
浜松医科大学医学部解剖学講座 神経機能学分野・准教授

近年、脳発達臨界期の神経回路の機能的成熟にグリアアセンブリが主体的に働き、その機能障害によるニューロン・グリア相関ダイナミズムの不可逆的変容が、青壮年期における自閉症スペクトラム、統合失調症等の精神神経疾患発症に働くことが強く示唆されています。しかし、旧来の研究では臨界期にリアルタイムで神経回路の機能的成熟に掛かるグリア活動のダイナミズムを解析することが叶わず、そのための *in vivo* 脳機能画像法やグリア機能プロービング技術等の創出が俟たれていました。

そこで、本研究では、齧歯類とマカクザル等の高等霊長類にて、脳発達過程における神経回路の機能的成熟にミクログリアやオリゴデンドロサイト等のグリアが働く仕組みを、PET、MRI、蛍光画像法等の *in vivo* 分子イメージング技術によりリアルタイムで解析します。また、相関破綻とグリアアセンブリ障害が成長後の脳機能及び精神症状の発露に及びず影響を、脳機能イメージング、行動学的解析等により評価します。

さらに、本研究では、ヒトと動物で脳発達臨界期における神経回路の機能的成熟に与るグリアアセンブリ機能分子を分子標的とする PET トレーサー、MRI プローブ、蛍光指示薬等を創製することをねらいとしています。そして、当該標的分子の病的挙動と、成長後に来す自閉症スペクトラム等の脳発達障害との関連付けを行います。ここでは、また、臨界期の神経回路・グリア相関の破綻を修復するための医薬候補化合物の探索を、グリアアセンブリ機能分子を治療標的として行い、脳発達障害創薬への応用を図ります。

グリア機能プロービング技術の創出、及び、グリアを治療標的とする脳発達障害創薬基盤技術の構築





グリアアセンブリ障害を病因とする精神疾患サブグループの同定

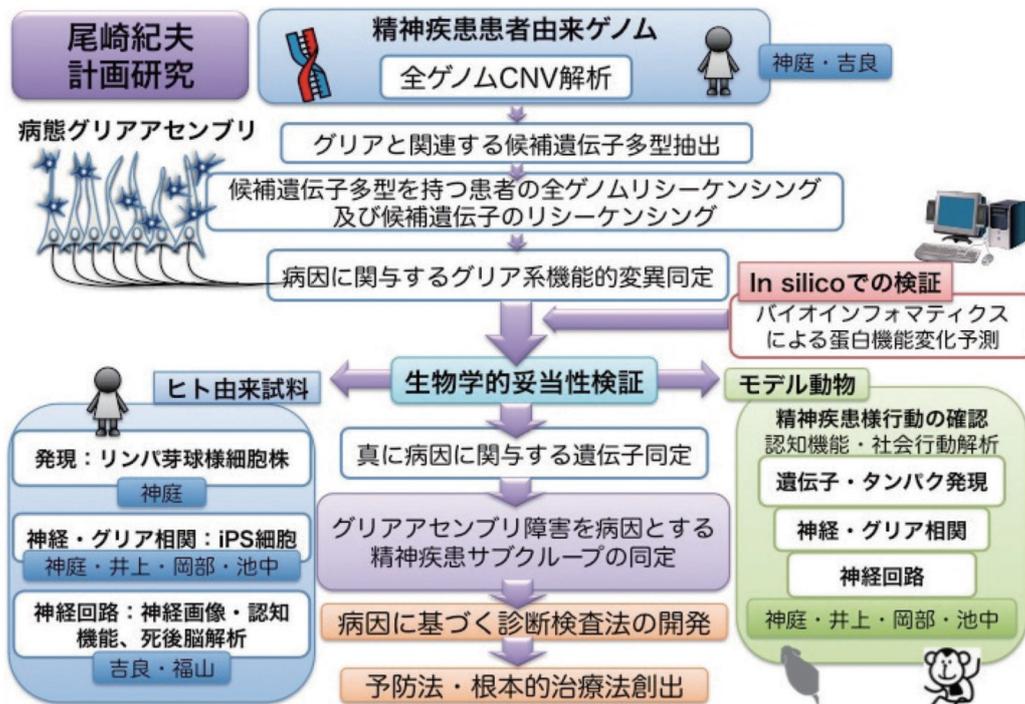
尾崎紀夫

名古屋大学大学院医学系研究科 精神医学 親と子どもの診療学分野・教授

精神疾患（統合失調症、双極性障害、自閉症スペクトラム障がい）の臨床的課題を解決するためには、精神症候学に基づく現在の診断分類を、病因に基づいて再構築して、病因に基づく検査法や治療法を開発する必要があります。精神疾患の諸症状は、脳の各領域間の連携不全に起因すると想定されており、脳領域の連携ネットワークを担っている白質・ミエリンの障害が関与する可能性が示唆されるなど、精神疾患の一部は、グリアアセンブリの機能不全に起因する疾患、グリア病であると考えられます。実際、我々は、Common Disease-Rare Variant (CD-RV) 仮説に基づいた全ゲノムコピー数変異 (CNV) 探索およびリシーケンスを実施し、グリア関連遺伝子が精神疾患と関連する証左を得ています。

本計画研究では、精神疾患の包括的ゲノム解析により得られた疾患関連遺伝子変異を、患者由来試料とモデル動物を用いて検証し、グリアアセンブリの障害に病因を有する精神疾患サブグループ同定を目指します。

- 1) CD-RV 仮説に則った多様な精神神経疾患の全ゲノム解析を基点として（神庭、吉良と連携）、頻度は低いが、精神疾患の病因に強く関与するグリア関連遺伝子変異を同定し、さらに蛋白質機能にどのような影響を与えるかを *in silico* で予測した上で、以下の方法で、ゲノム解析の結果の生物学的妥当性を検証します。
 - 2) ヒト由来試料：死後脳解析（吉良と連携）・神経画像解析（福山と連携）・リンパ芽球様細胞株を対象とした網羅的発現解析（神庭と連携）、iPS細胞を用いた神経・グリア相関の解析（神庭、井上、岡部、池中と連携）により検証します。
 - 3) げっ歯類・霊長類モデル動物（神庭、井上、岡部、池中と連携）：行動解析、遺伝子発現解析、神経・グリア相関解析、神経回路解析により検証します。
- 以上により、グリアアセンブリ障害を病因とする精神疾患サブグループを同定することで、病因に基づく診断検査法の開発、予防法・根本的治療法の開発につながります。





脳内ミクログリアによる シナプス制御機構と慢性疼痛

井上和秀

九州大学大学院薬学研究院 薬理学分野・教授

私達は、神経損傷により活性化した脊髄後角ミクログリアが、近接するニューロンの機能異常を誘発させ難治性慢性疼痛を発症させることを発見しました (Nature 2003, 2005)。一方、慢性疼痛には「情動」も大きく影響し、痛みを慢性化する重要な要因として情動系脳領域の発達障害が挙げられています。

事実、慢性疼痛患者ではパニック障害や外傷性ストレス障害の発生率が高く、慢性疼痛と精神疾患が併存している率が高いことが明らかになっています。しかし、慢性疼痛と中枢領域発達障害の関連性については不明です。そこで本研究では、発達障害モデル動物の中枢内ミクログリアの異常がもたらすシナプスの形成・維持・剪定における変化、疼痛を慢性化へ導くメカニズムを明らかにし、また、発達期シナプスリモデリングに重要なミクログリアの突起運動および細胞貪食などとシナプス回路制御様式との関係をつぎのように明らかにします。

①発達期における中枢内ミクログリアの特徴

発達期シナプスリモデリングに重要と考えられる

ミクログリアの突起運動および細胞貪食などを、中枢領域 (特に前頭前野, 前帯状回, 一次体性感覚野, 脊髄など) にてミクログリア蛍光標識マウス (Iba1-EGFP マウスや CX3CR1-EGFP マウス) と二光子励起顕微鏡を用いて、脳スライスおよび in vivo レベルでイメージングし、発達期と成熟期で比較する。ミクログリアの形態は、灌流固定した脳切片を用い免疫組織染色により検討する。また、ミクログリアの突起運動と細胞貪食の機能制御に重要な P2Y12 や P2Y6 (Nature 2007) 欠損マウスでも同様に解析する。

②発達障害モデルにおける中枢内ミクログリアの機能変化

発達障害モデルとして、ミクログリア蛍光標識マウスを用いて幼弱期隔離や繰返し社会的ストレス負荷を施し、ミクログリアの形態変化, 突起運動および細胞貪食を in vivo イメージングで長期的に観察して臨界期から成熟期までの変動を明らかにする。





統合失調症におけるミクログリア制御異常による白質・シナプス伝達障害の機構解明

神庭重信

九州大学大学院医学研究院 精神病態医学分野・教授

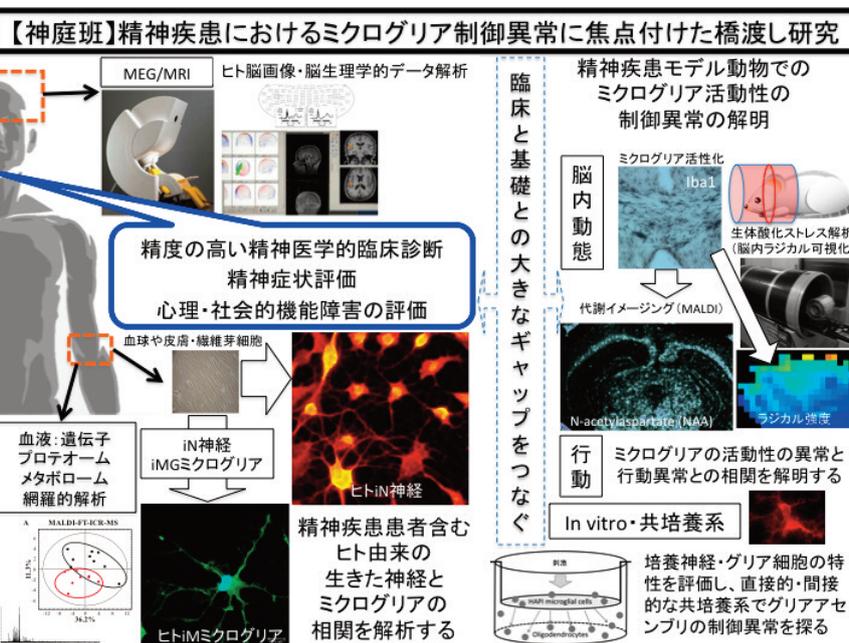
私たちは、過剰活性化などミクログリアの異常制御が白質ミエリン障害・シナプス伝達異常を引き起こし統合失調症など精神疾患の病態を引き起こすという仮説を立て、動物由来ミクログリア・オリゴデンドロサイト・神経、及び、ヒト体細胞由来遺伝子誘導神経・ミクログリアを用いた細胞間のクロストーク異常の解析とその抗精神病薬の影響を測定し、さらに、統合失調症関連モデル動物を用いた in vivo での解析を組み合わせ、精神疾患におけるミクログリア制御異常の機構を探ります。

1) 齧歯類由来ミクログリア(初代培養・細胞株)とオリゴデンドロサイト・神経との共培養システムを樹立し、ミクログリア活性化がオリゴデンドロサイト・神経シナプスへ与える影響を測定し、その抗精神病薬の影響を解析します。

2) ヒト由来の生体試料(皮膚線維芽細胞など)から、神経及びミクログリアを遺伝子改変技術にて作成し、その神経とミクログリアの特性を評価します。同時に、脳画像データ(MRI, DTI)、脳波・MEGデ

ータ、精神機能評価(PANSS, BACS-Jなど)、を集積し、ヒト由来細胞のデータとの相関を解析することで、in vitro レベルの反応と脳形態変化、および、精神機能との相関を解明し、ミクログリアや神経が精神機能に果たす役割を探っていきます。

3) モデルマウスを用いて、ミクログリア異常活性化などミクログリアの異常制御が白質障害・神経シナプス異常を引き起こす特異的なプロセスを解析します。3-1) 行動変容を行動薬理学的実験にて解析、3-2) 白質障害や神経シナプス異常の同定を行う、3-3) オーバーハウザー MRI (OMRI) を用いて、ミクログリア由来の生体酸化ストレス動態を計測、3-4) 同時に、微小透析法にて、脳内物質の動態を検索、3-5) MALDI イメージング法を用いて、Glutamate など脳内代謝動態を解析、3-6) 二光子 in vivo イメージングによるミクログリアを可視化し、シナプスとのコンタクトや異常刈り込み現象を捉え、その疾患特異性を探ります。





脱髄性疾患・統合失調症における白質グリア障害の機能解明と画期的治療法の開発

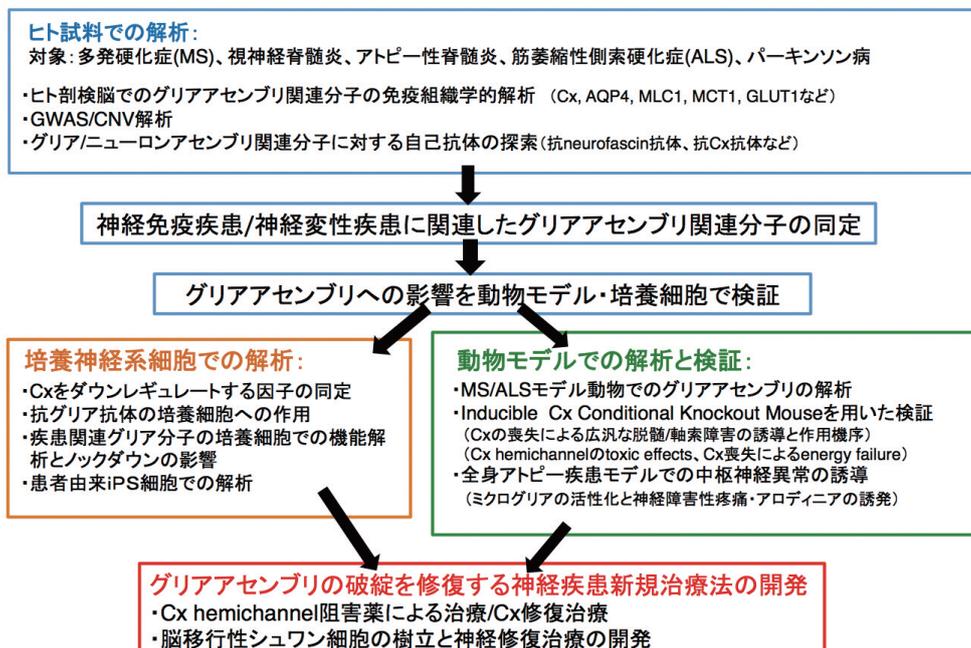
吉良潤一

九州大学大学院医学研究院 神経内科学・教授

グリア細胞とは、脳内の神経細胞(ニューロン)以外の実質細胞のことで、主にアストログリア、オリゴデンドログリア、ミクログリアが知られています。脳内では、神経細胞だけでなくこれらグリア細胞も、広範囲な脳領域をカバーする“グリアアセンブリ”と呼ぶにふさわしい巨大ネットワークを形成しています。一方で、視神経脊髄炎(NMO)や多発性硬化症(MS)など実際の患者では、アストログリアと他の細胞間の相互作用に異常が認められる事が明らかになりつつあります。さらに、統合失調症でも髄鞘の脱落や減少などが指摘され、少なくとも一部は髄鞘(オリゴ)ー軸索(ニューロン)間の情報伝達異常が原因である可能性が指摘されています。これらの疾患について、アストログリアとオリゴデンドログリア間およびグリアとニューロン・軸索間の連絡異常、即ちグリアアセンブリの機能不全により広汎な脱髄と軸索機能障害が生じるとの仮説を立てました。本研究では、グリアアセンブリの機能不全による疾患をグ

リア病と呼び、その病態解明と治療法の開発を行うことを目的とします。特にグリア細胞間の情報伝達窓口である gap junction を形成し細胞間コミュニケーションに極めて重要なコネキシン蛋白(Connexin(Cx))に着目して、白質機能異常を解明します。そのために、1) 中枢性脱髄性疾患や統合失調症の多数例のヒト剖検脳脊髄標本を用いた分子免疫病理学的検討、2) 中枢神経炎症性病変におけるミクログリアの機能解析、3) 疾患モデル動物を用いた、各グリア細胞の遺伝子・蛋白群の発現変化の経時的な観察、ならびに培養細胞を用いた、Cx 蛋白群や疾患関連遺伝子の発現に関する解析、4) 脱髄性疾患や統合失調症の疾患感受性に寄与する遺伝子の探索、さらに得られた疾患感受性遺伝子に関する、ヒト由来培養細胞を用いた検討、5) 間葉系細胞から誘導したシュワン細胞を用いた、中枢性脱髄疾患に対する画期的な移植治療法の開発、以上5項目の研究を行い、新たな診断、治療法の開発につなげます。

吉良班研究プロジェクト



本新学術領域では、領域内の研究推進のために技術支援を行っております。各技術支援の内容は以下の通りです。詳細は新学術領域ホームページ等をご覧ください。

ウイルスベクター作製

本技術支援では、要望に応じて、(1)従来型のレンチウイルスベクター、(2)我々が開発した新しいタイプのレンチウイルスベクター（高頻度逆行性遺伝子導入ベクター）、(3)各種血清型のアデノ随伴ウイルスベクター、の提供を行う。

担当：池中一裕、小林憲太（生理学研究所）

ウイルスベクター作製の依頼

- ・レンチウイルスベクター（従来型と高頻度逆行性遺伝子導入型）
- ・アデノ随伴ウイルスベクター

依頼を受けたウイルスベクターの大量精製

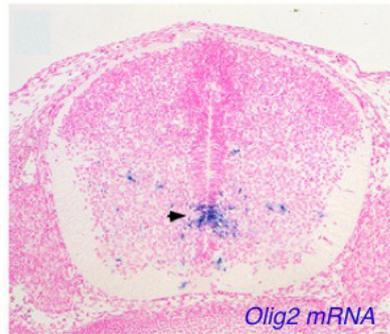
高品質なウイルスベクターの提供

In situ hybridization による遺伝子発現解析

In situ hybridization 法を用いて組織切片におけるグリア細胞の同定、および、遺伝子発現解析を行う。

マウス・ヒト組織切片に対応可能である。

担当：竹林浩秀（新潟大学）



凍結切片、パラフィン切片における in situ hybridization による遺伝子発現解析、グリア細胞同定

実験目的と実験デザインの相談

プローブ作製用プラスミドと切片の準備

プローブ作製の後、必要なコントロールをとりながら in situ hybridization を行う

結果の報告

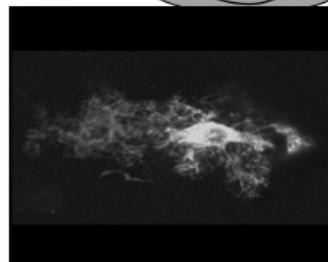
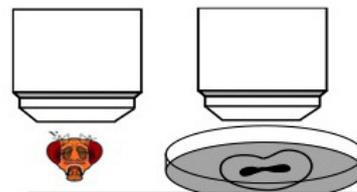
高速三次元脳機能イメージング

ニポウディスク方式の共焦点レーザー顕微鏡を用いて、グリア細胞におけるカルシウム動態や細胞形態変化の高速三次元解析を行う。

担当：小泉修一（山梨大学）

伊藤 啓（東京大学）

栗崎 健（杏林大学）

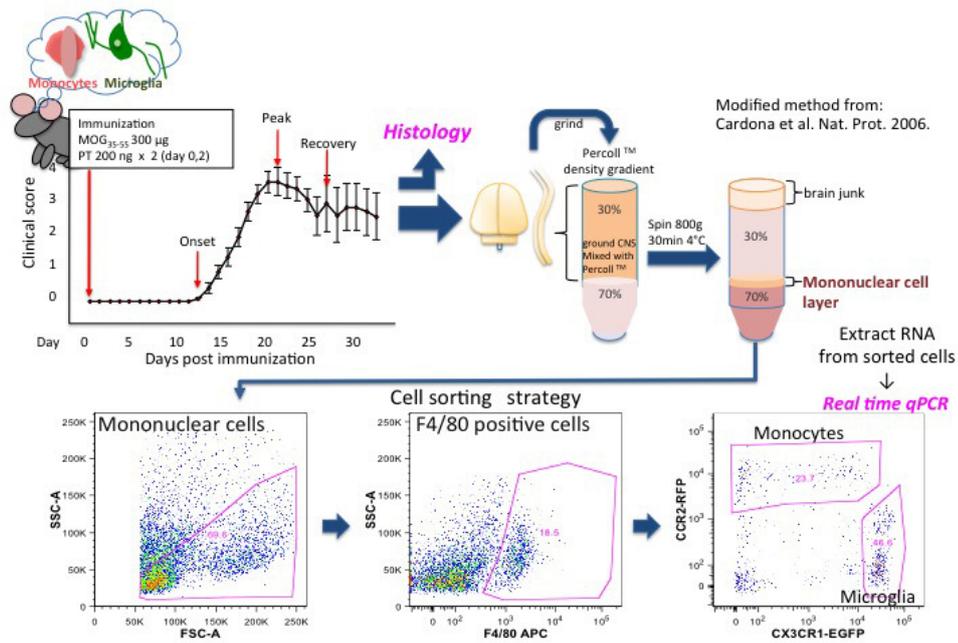


カルシウムイメージング
グリア形態ダイナミクス

ミクログリアの分離採取法 および発現分子解析

脱髄モデル動物の脳からミクログリアを分離採取し、その遺伝子発現解析を行う。

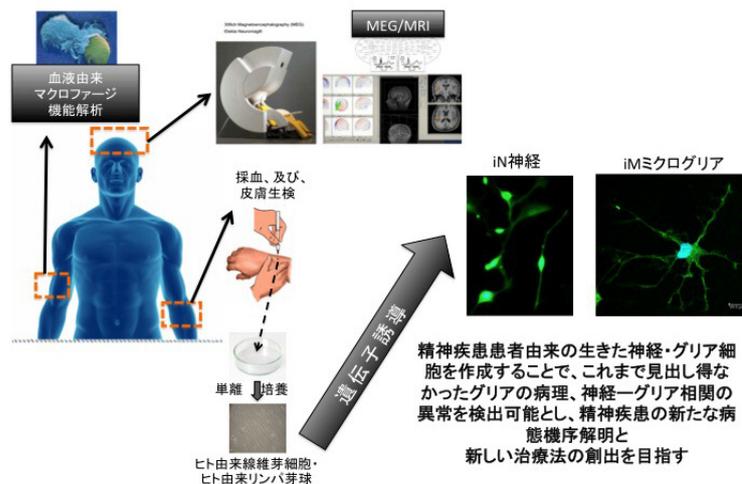
担当：吉良潤一（九州大学）



ヒト体細胞由来の induced neuronal cells および induced glial cells 作製

遺伝子導入技術等を用いたヒト体細胞由来の直接誘導神経・グリア細胞の作製と、脳疾患患者由来の誘導細胞による in vitro 系でのグリアアセンブリ病理機構の解析

担当：神庭重信, 加藤隆弘（九州大学）



精神神経疾患のゲノム解析

ヒトゲノム解析：アレイ CGH を用いた全ゲノム CNV 解析とグリアアセンブリ関連遺伝子をターゲットにしたリシーケンス解析

担当：尾崎紀夫（名古屋大学）

Array CGHを用いたCNV解析例



- 全ゲノム解析
- 高解像度解析
- ハイスループット

精神神経疾患の発症に関わる
稀な変異の同定

新学術領域研究「グリアアセンブリによる脳機能発現制御と病態」

第1回公開シンポジウムに参加して

浜松医科大学 子どものこころの発達研究センター・特任講師

山田浩平

新学術領域研究「グリアアセンブリによる脳機能発現制御と病態」の第一回公開シンポジウムが「なぜ今グリアか？—グリアアセンブリの重要性—」と題して、平成26年1月10日（金）に名古屋大学鶴舞キャンパス鶴友会館で開催されました。会の冒頭で自然科学研究機構・生理学研究所の池中一裕教授がシンポジウム開催に関する広報が遅くなってしまったことのお詫びを述べておられましたが、会場内の席がほぼ満席状態であったことから、グリア研究への関心の高さがうかがえました。私も精神疾患等の病態とグリア細胞機能との関連性を研究している立場の研究者として、この新学術領域のシンポジウムを心待ちにしておりました。

本新学術領域はA01.グリアアセンブリによる脳機能制御、A02.グリアアセンブリによる脳機能成熟、A03.グリア病：グリアアセンブリ破綻による精神・神経疾患、の三部構成になっており、本シンポジウムでは各班代表者がご講演されました。A01班では池中教授が「グリアアセンブリが脳を操る」とのタイトルで、正常時におけるアストロサイト-オリゴデンドロサイト-ミクログリアのクロストークの分子実体を明らかにして、

それら集合体グリアアセンブリがどのように脳機能と相互作用しているかを明らかにすることが目的であること、またオリゴデンドロサイトに関する新機能についてご説明されました。A02班発表では東京大学大学院医学系研究科の岡部繁男教授が「グリアアセンブリが脳を育てる」とのタイトルでご講演されました。シナプスリモデリングの過程でアストロサイトやミクログリアによる調節機構を、生きたマウス個体の脳内神経回路再編成過程を二光子励起レーザー走査顕微鏡により直接経時的に観察する技術には驚かされました。また、生後間もない時期のシナプスの生産と破壊、すなわちリモデ

リングバランスの破綻がASD等の発達障害発症と関連しているとの仮説は非常に興味深く拝聴させていただきました。A03班発表では名古屋大学大学院医学系研究科の尾崎紀夫教授が「グリアアセンブリの障害が引き起こす疾患」についてご講演されました。精神疾患研究のあり方に関する体系的なお話と、長年研究されているゲノムコピー数変異（copy number variation: CNV）の中でも特にグリア関連遺伝子に影響を与えているもののデータを紹介してくださいました。

これまでのグリア研究はグリア細胞そのものに焦点を当てて研究してきたものが多く、その結果グリア細胞自体の性質や病態時における変化は理解されてきたと考えられます。しかし一方で、脳機能を十分に理解するには神経細胞とグリア、さらにグリア間クロストークの研究がさらに必要であるように思われました。本新学術領域の今後の益々の発展に期待しております。



新学術領域研究「グリアアセンブリによる脳機能発現制御と病態」

第1回公開シンポジウム参加報告

九州大学大学院医学研究院 神経内科学・助教

松瀬 大

1月10日、新学術領域研究「グリアアセンブリによる脳機能発現制御と病態」第1回シンポジウムに行ってきました。この日の名古屋は最低気温氷点下の非常に寒い日でしたが、会場に到着すると、開始時間までまだ時間があるにもかかわらず、すでに多くの方々で席が埋め尽くされており、大変な熱気を感じました。私は神経内科医として、日頃から多くの脱髄疾患に接しており、また研究面では、軸索再生に非寛容な中枢神経系のグリア環境に関心を持っており、そういった切り口から、グリアの研究に興味を持っていました。そうした中、約1年前に耳に飛び込んできた「グリアアセン

ブリ」という言葉は大変衝撃的で、目から鱗が落ちる思いでした。今回のシンポジウムも大きな期待を持って参加させていただきました。

最初の池中先生のお話で、改めて、極めて多彩な分野の先生方がチームを組んでこの研究に取り組んでいるという状況を認識しました。また、この時までの私の理解は、まだまだグリアアセンブリがニューロンをサポートするという認識が強かったのですが、お話を伺っているうちに、私の当初の認識より、グリアアセンブリはかなり主体的に脳活動をコントロールしているという思いに至りました。そのことは池中先生のご講演

タイトル「グリアアセンブリが脳を操る」、岡部先生のタイトル「グリアアセンブリが脳を育てる」という言葉からも強く感じられます。岡部先生のお話では、イメージング技術の進歩に改めて驚かされました。個人的には、池中先生のお話の中にもございました、オリゴデンドロサイトが軸索を選択的に（場合によっては近傍の軸索を無視して遠方の軸索を）髄鞘化するという内容に大変興味を感じ、さらにそのメカニズムや意義の解明が進めばと感じました。私は臨床医ですので、尾崎先生のお話された「グリアアセンブリの障害が引き起こす疾患」の内容は、日頃身近に感じられるテーマです。今回の研究班で個人的に喜びを感じていることとして、基礎系の多くの分野の先生方と関わるができるのはもちろんですが、精神科の先生方と一緒に仕事ができるということを大変うれしく思っております。臨床で同じ脳を扱う分野でありながら、その割には、少なくとも個人的には共同で何かをさせていただくと言う機会があまりありませんでした。神経内科とは疾患に対するアプローチがかなり違うようなイメージをずっと持っておりましたが、我々の扱う疾患であれば多発性硬化症など脱髄疾患に関わる myelination が、自閉症や統合失調症の発症にも大きく関連しているというのは大変な驚きでした。このように、多分野の先生方との連携で本研究が大きな発展を遂げ、私も何かしら今後貢献することができればと考えております。



今年度の活動報告・次年度のスケジュール

平成 25 年度の主な活動

- ・キックオフミーティング (2013.9.3. 九州大学)
- ・第 1 回公開シンポジウム (2014.1.10. 名古屋大学)
- ・第 1 回班会議 (2014.1.11. 名古屋大学)



平成 26 年度の活動予定

- ・グリアアセンブリ若手の会 (2014.8.7. 京都)
- ・第 1 回夏のワークショップ (2014.8.8-9. 京都)
- ・第 2 回班会議 (2014.8.8-9.)
- ・第 2 回公開シンポジウム (国際シンポ) (2015.1.23-24. 東京)
- ・第 3 回班会議 (2015.1.23-24.)

新学術領域「グリアアセンブリによる脳機能発現の制御と病態」

Newsletter Vol. 1 (2014年2月発行)

<領域代表> 池中一裕

自然科学研究機構 生理学研究所 分子神経生理研究部門

〒444-8787 愛知県岡崎市明大寺町東山 5-1

Phone: 0564-59-5249 Fax: 0564-59-5247

Web: <http://square.umin.ac.jp/gliallasembl/>

編集：竹林浩秀（新潟大学）、植木孝俊（浜松医科大学）