

Glial assembly:

a new regulatory machinery of brain function and disorders

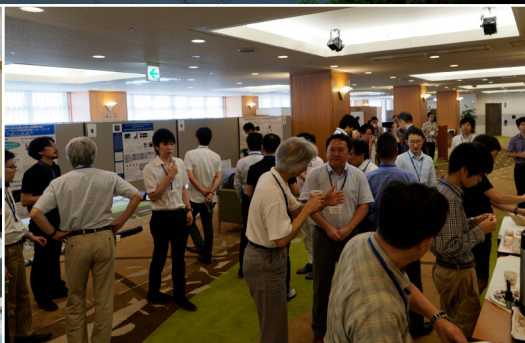
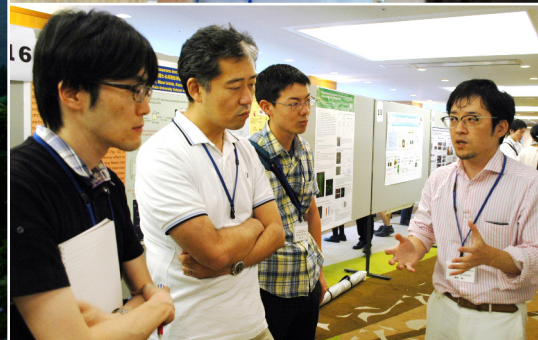
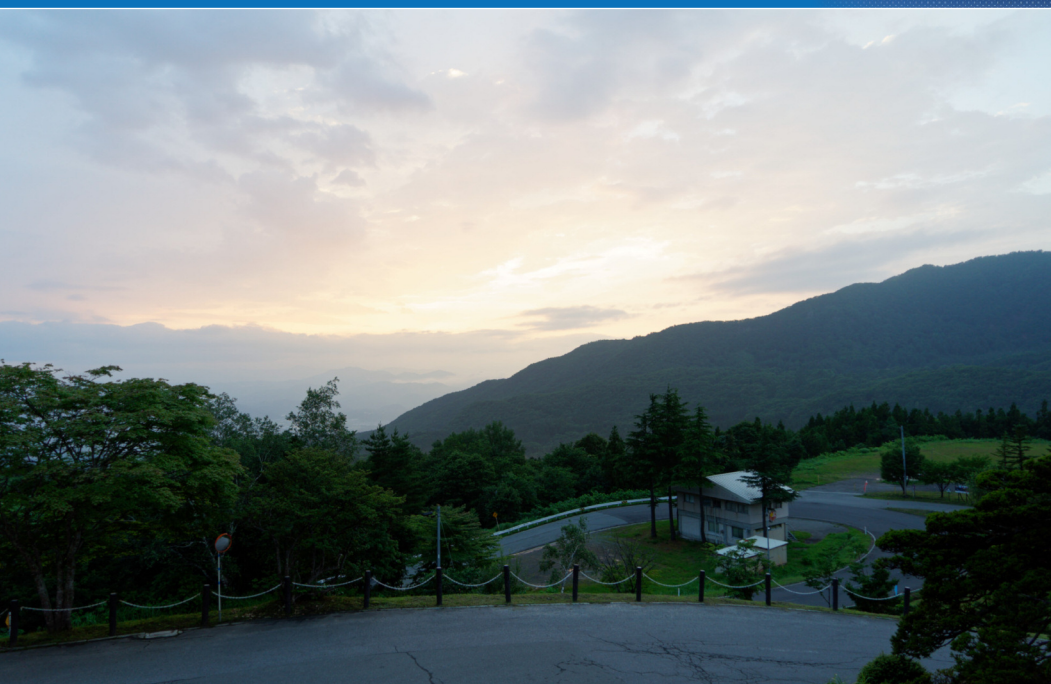
NEWSLETTER

Vol.

5

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



班員一覧	2
研究概要	
光操作技術を用いた記憶定着におけるアストロサイトの役割の解明	4
松井 広 東北大学大学院医学系研究科 新医学領域創生分野	
多色カルシウム指示遺伝子を用いたグリア・神経細胞活動相関の可視化	4
尾藤 晴彦 東京大学大学院医学系研究科 神経生化学分野	
グリア細胞による神経細胞・回路の機能制御	5
森 郁恵 名古屋大学大学院理学研究科 生命理学専攻	
放射状グリア突起内 CDC42EP4 セブチン複合体の生理機能と凝集体残留機構の解析	5
木下 専 名古屋大学大学院理学研究科 生命理学専攻	
グリア細胞による睡眠覚醒および体内時計の制御機構の解明	6
上野 太郎 東邦大学理学部 生物分子科学科	
神経細胞とオリゴデンドロサイト間の相互作用制御による軸索伸長機構の解明	7
竹居光太郎 横浜市立大学大学院生命医科学研究科 生体機能医科学研究室	
グリアネットワークにおける細胞膜ミクロドメインの役割	7
大海 雄介 中部大学生命健康科学部 臨床工学科	
ミクログリアによるシナプス活動修飾と神経回路の空間的活動制御	8
和氣 弘明 神戸大学大学院医学研究科 システム生理学分野	
自閉症におけるミクログリア依存的シナプス除去機構の破綻と BDNF によるその回復	8
小山 隆太 東京大学大学院薬学系研究科 薬品作用学教室	
ターゲット遺伝子法によるグリアネットモデルサルの同定と繁殖の試み	9
今井 啓雄 京都大学霊長類研究所 ゲノム細胞研究部門	
てんかん病態における脳血管-アストロサイト機能連関	10
立川 正憲 東北大学大学院薬学研究科 薬物送達学分野	
CSF-1 受容体異常によるミクログリア機能破綻と一次性ミクログリア病の病態	10
池内 健 新潟大学脳研究所 遺伝子機能解析学分野	
体内時計制御グリアネットワークによる「精神-疼痛」連関メカニズムの解明	11
宝田 剛志 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 組織機能修復学分野	
グリア・末梢免疫連関の制御を通じた神経変性機序の解明と治療標的の同定	11
山中 宏二 名古屋大学環境医学研究所 病態神経科学分野	
ミクログリアのナイトライフの解析から捉える概日リズム障害発症メカニズム	12
中西 博 九州大学歯学研究院 口腔機能分子科学分野	
新規自閉症モデルマウスにおけるグリア機能制御の解明と治療への応用	12
西山 正章 九州大学生体防御医学研究所 分子医科学分野	
神経損傷によって誘導される上位中枢神経回路の改編におけるミクログリアの制御機構	13
宮田麻理子 東京女子医科大学医学部 生理学(第一)講座	
無髄神経におけるオリゴデンドログリアアセンブリの解析	13
貫名 信行 同志社大学大学院脳科学研究科 認知記憶加齢部門	
活動レポート	14
宮田麻理子 東京女子医科大学 生理学(第一)講座	
宝田 剛志 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 組織機能修復学分野	
備前 典久 新潟大学大学院医歯学総合研究科 神経生物・解剖学分野	
宮本 祐希 東京大学大学院 医学系研究科 修士課程 1 年	
鈴木 邦道 慶應義塾大学 医学部生理学	9
今年度の活動報告・次年度のスケジュール	16

研究計画一覧

A01「グリアアセンブリによる脳機能制御」

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	生理学研究所/岡崎統合バイオサイエンスセンター・教授
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
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 日本大学医学部 細胞分子薬理学・教授
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	東京大学大学院医学系研究科 統合生理・教授
グリアアセンブリ動作原理の解明	小泉 修一	山梨大学大学院総合研究部医学域 基礎医学系 薬理学講座・教授
キイ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

A02「グリアアセンブリによる脳機能成熟」

グリアアセンブリによるシナプス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
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
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・名誉所長
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
神経回路の機能的成熟に与えるニューロン・グリア相関ダイナミズムの時空間解析	福山 秀直	京都大学学際融合教育研究センター・ 特任教授
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	名古屋市立大学大学院医学研究科 統合解剖学分野・教授

A03「グリア病：グリアアセンブリ破綻による精神・神経疾患」

白質・ミエリン障害を病因とする統合失調症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
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
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 精神神経医学分野・教授
脱髄性疾患・統合失調症における白質グリア障害の機構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

【技術支援】

・ ウィルスベクター作製	担当：池中一裕、小林憲太（生理学研究所）
・ <i>in situ</i> hybridization による遺伝子発現解析	担当：竹林浩秀（新潟大学）
・ 高速三次元脳機能イメージング	担当：小泉修一（山梨大学）、伊藤 啓（東京大学）、 栗崎 健（杏林大学）
・ ミクログリアの分離採取法および発現分析	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	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	担当：尾崎紀夫（名古屋大学）

公募研究一覧

A01「グリアアセンブリによる脳機能制御」

光操作技術を用いた記憶定着におけるアストロサイトの役割の解明	松井 広	東北大学大学院医学系研究科 新医学領域創生分野・准教授
多色カルシウム指示遺伝子を用いたグリア・神経細胞活動相関の可視化	尾藤 晴彦	東京大学大学院医学系研究科 神経生化学分野・教授
グリア細胞による神経細胞・回路の機能制御	森 郁恵	名古屋大学大学院理学研究科 生命理学専攻・教授
放射状グリア突起内 CDC42EP4 セブチン複合体の生理機能と凝集体残留機構の解析	木下 専	名古屋大学大学院理学研究科 生命理学専攻・教授
グリア細胞による睡眠覚醒および体内時計の制御機構の解明	上野 太郎	東邦大学理学部 生物分子科学科・講師

A02「グリアアセンブリによる脳機能成熟」

神経細胞とオリゴデンドロサイト間の相互作用制御による軸索伸長機構の解明	竹居光太郎	横浜市立大学大学院生命医科学研究科 生体機能医科学研究室・教授
グリアネットワークにおける細胞膜ミクロドメインの役割	大海 雄介	中部大学生命健康科学部 臨床工学科・ 助手
ミクログリアによるシナプス活動修飾と神経回路の空間的活動制御	和氣 弘明	神戸大学大学院医学研究科 システム生理学分野・教授
自閉症におけるミクログリア依存的シナプス除去機構の破綻と BDNF によるその回復	小山 隆太	東京大学大学院薬学系研究科 薬品作用学教室・准教授
ターゲット遺伝子法によるグリアネットモデルサルの同定と繁殖の試み	今井 啓雄	京都大学霊長類研究所 ゲノム細胞研究部門・准教授

A03「グリア病：グリアアセンブリ破綻による精神・神経疾患」

てんかん病態における脳血管－アストロサイト機能連関	立川 正憲	東北大学大学院薬学研究科 薬物送達学分野・准教授
CSF-1 受容体異常によるミクログリア機能破綻と一次性ミクログリア病の病態	池内 健	新潟大学脳研究所 遺伝子機能解析学分野・教授
体内時計制御グリアネットワークによる「精神－疼痛」連関メカニズムの解明	宝田 剛志	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 組織機能修復学分野・准教授
グリア・末梢免疫連関の制御を通じた神経変性機序の解明と治療標的の同定	山中 宏二	名古屋大学環境医学研究所 病態神経科学分野・教授
ミクログリアのナイトライフの解析から捉える概日リズム障害発症メカニズム	中西 博	九州大学歯学研究院 口腔機能分子科学分野・教授
新規自閉症モデルマウスにおけるグリア機能制御の解明と治療への応用	西山 正章	九州大学生体防御医学研究所 分子医科学分野・助教
神経損傷によって誘導される上位中枢神経回路の改編におけるミクログリアの制御機構	宮田麻理子	東京女子医科大学医学部 生理学(第一)講座・教授
無髄神経におけるオリゴデンドログリアアセンブリの解析	貫名 信行	同志社大学大学院脳科学研究科 認知記憶加齢部門・教授

16H01325

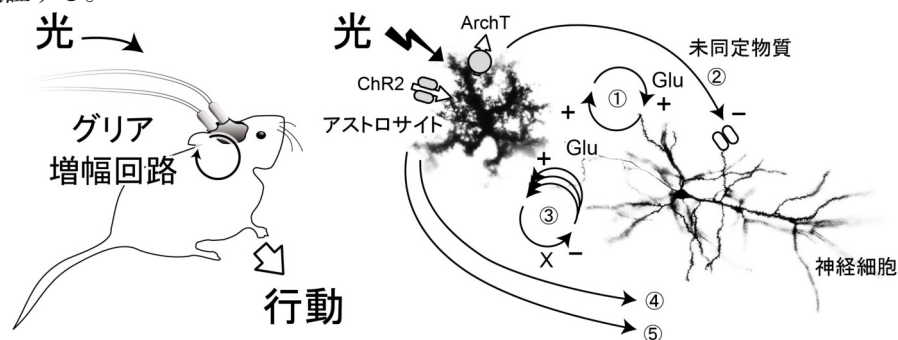
光操作技術を用いた記憶定着におけるアストロサイトの役割の解明

松井 広

東北大学大学院医学系研究科 新医学領域創生分野



全ての経験は、少なくとも一時的には自動的に記憶される。取るに足らないイベントも、その日のうちなら大抵は覚えているということは、電気的信号が脳回路を回り続けることによって記憶が維持されているというより、脳回路自体が、常にダイナミックな可塑的变化をし続けていることが示唆される。しかし、残る記憶と消えていく記憶とを分けているのは何であろうか。本研究では、グリア細胞による神経信号の増幅があって、初めて、定着する記憶が生まれるという仮説を検証する。本研究では、グリアの作用を自在に操作する光遺伝学を利用して、グリアの作用と記憶の形成の関係を明らかにする。前回の公募研究では、グリア活動が暴走する虚血状態での病態モデルを研究し、グリア作用を強力に惹起する細胞内 pH に注目した。今回の公募では、病態時だけでなく、健常時の学習・記憶過程でも、程度の差こそあれ、同じ原理のグリア作用が稼働している可能性を検証する。



16H01328

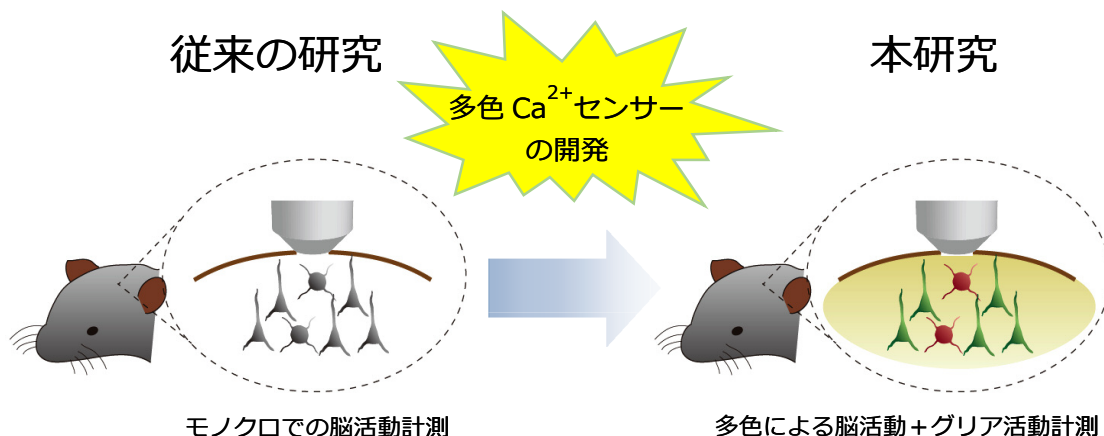
多色カルシウム指示遺伝子を用いたグリア・神経細胞活動相関の可視化

尾藤 晴彦

東京大学大学院医学系研究科 神経生化学分野



我々はこれまでに線形性が高く低濃度カルシウム上昇も鋭敏に検出できる高速 Ca^{2+} インディケーター (GECI) R-CaMP2 を創出し (Inoue et al. Nature Methods 2015)、さらなる色変異体をも作出した。本研究では、1) 異なる色の GECI を神経細胞終末とポストシナプスとグリア細胞に発現する、2) シナプス酵素反応を Yellow-to-Red FRET により可視化するとともに、グリア細胞の活動動態を青色 GECI を指標に計測する、の2つの戦略を実行する。前者では、プレポストの神経活動とグリア活動の相関を、後者では、個々のスパイン可塑性シグナリングとグリア活動の同時可視化を試みる。さらにウィルスベクターを用い、in vivo において局所的なシナプス活動と、マクロ的グリア活動がどのように関係しているか、可視化し、神経活動とグリア活動の時空間的相関について検討する。



16H01333

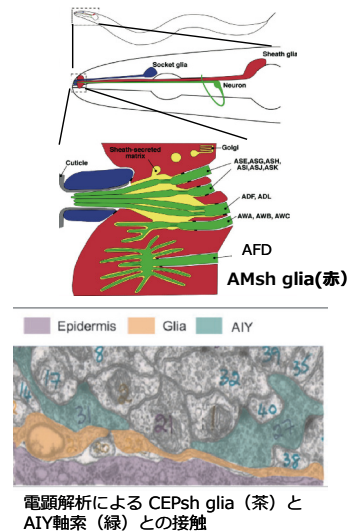
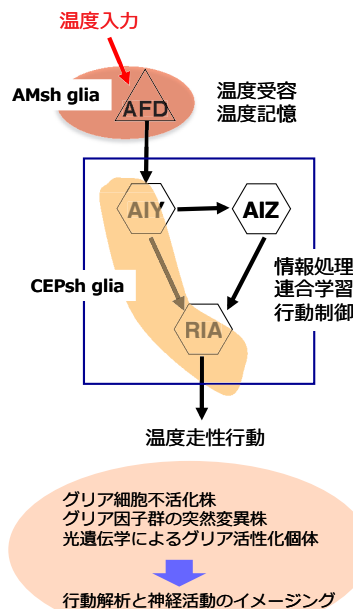
グリア細胞による神経細胞・回路の機能制御

森 郁恵

名古屋大学大学院理学研究科 生命理学専攻



線虫 *C. elegans* の神経系は、302 個の神経細胞と 56 個のグリア細胞から構成され、それらの位置や形態に、ほぼ個体差がみられないステレオタイプな構造を特徴とする。本研究では、外界の温度を感知・記憶する感覚神経細胞 AFD、情報の処理・統合および運動制御を担う介在神経細胞 AIY、AIZ、RIA からなる少数の神経細胞で制御される、可塑的な行動である温度走性を行動パラダイムとし、グリア細胞の機能を、分子・細胞レベルで探る。具体的には、グリア細胞を不活化した株、グリア因子群の突然変異株、光遺伝学によりグリア細胞を活性化させた個体に関して、申請者の研究室が独自に編み出した温度勾配上での行動実験を行い、グリア細胞が行動に与える影響を明らかにする。さらに、温度走性に関与する神経細胞の活動をカルシウムイメージングにより捉えることと合わせて、グリアが神経系機能を制御するメカニズムを読み解く。



電顕解析による CEPsh glia (茶) と AIY 軸索 (緑) との接触
White et. al., *Phil. Trans. Royal. Soc. B*, 1986
Mori and Ohshima, *Nature*, 1995
Shao et. al., *Cell*, 2013

16H01334

放射状グリア突起内CDC42EP4セプチン複合体の生理機能と凝集体残留機構の解析

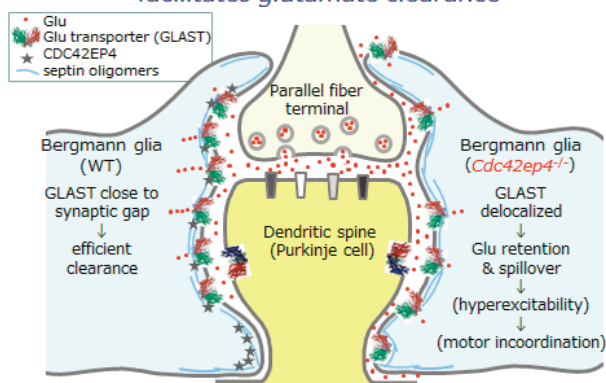
木下 専

名古屋大学大学院理学研究科 生命理学専攻

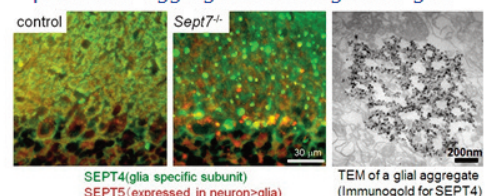


我々は、小脳の放射状グリアであるバグマングリア細胞突起内の CDC42EP4/セプチン複合体が、グリア突起先端のシナプス間隙への嵌入とグルタミン酸トランスポーターの集積を介してグルタミン酸クリアランスを促進し、運動学習に必須の役割を果たすことを示した (Nat Commun 2015)。この系は網膜のミュラーグリア細胞や中枢神経全域のアストロサイトにも存在し、興奮性シナプスにおけるグルタミン酸回収の効率化に寄与しているものと推測されるが、不明な点が多い。そこで、バグマングリア細胞選択的にセプチン重合の要となるサブユニット SEPT7 を欠損させてセプチン細胞骨格系を破壊させたところ、細胞質内に多数の凝集体が残留する興味深い現象を見出した。パーキンソン病および関連疾患ではセプチンがシヌクレインと共凝集することから (Neuron 2007)、この系を活用して生理機能を解析し、病態との関連を探索する。

CDC42EP4/septin-based perisynaptic glial scaffold facilitates glutamate clearance



Loss of the pivotal septin subunit causes persistent aggregates in Bergmann glia



cf. SEPT4 as an accessory component of synuclein-based aggregates
Parkinson's disease Dementia with LBs Multiple System Atrophy (Glial Cytoplasmic Inclusions)

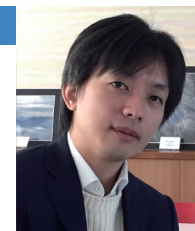


16H01348

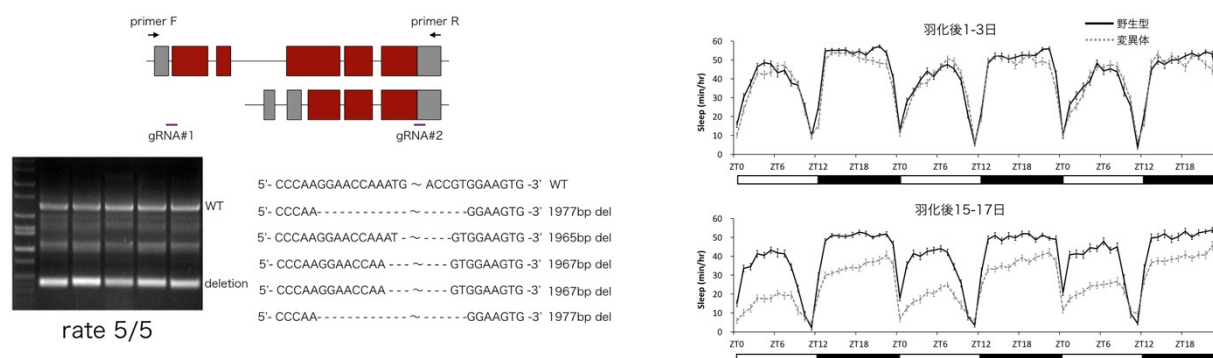
グリア細胞による睡眠覚醒および体内時計の制御機構の解明

上野 太郎

東邦大学理学部 生物分子科学科



近年、グリア細胞の活性によって睡眠覚醒や体内時計が制御されていることが指摘されているが、その分子メカニズムは不明である。これまで、私はショウジョウバエを用いた睡眠研究を行うことで、睡眠制御に関わる遺伝子や神経回路を同定してきた(Ueno *et al. Nature Neuroscience* 2012)。CRISPR/Cas9を用いたゲノム編集によりグリア細胞に発現する遺伝子が加齢性記憶障害に関与することを明らかにするとともに (Yamazaki *et al. Neuron* 2014)、加齢性の睡眠障害に関わることを見出している。本研究では、ショウジョウバエを用いた睡眠研究により、睡眠覚醒ならびに体内時計を制御するグリア細胞の分子基盤を明らかにする。



図：CRISPR/Cas9によるゲノム編集と、得られた変異体の睡眠覚醒の表現型

第3回夏のワークショップ (2016.7.15-16 山形)

参加記は14ページ



16H01342

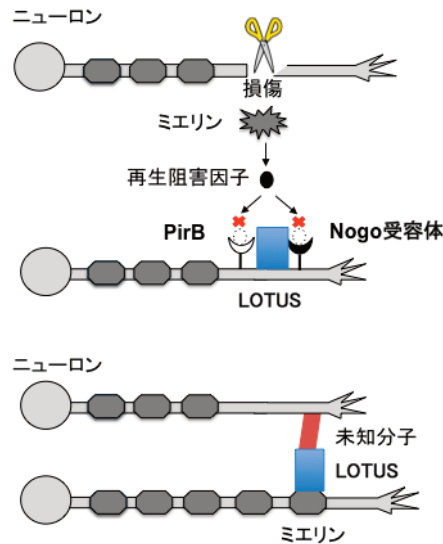
神経細胞とオリゴデンドロサイト間の相互作用制御による軸索伸長機構の解明

竹居光太郎

横浜市立大学大学院生命医科学研究科 生体機能医科学研究室



神経回路形成因子 Lateral olfactory tract usher substance (LOTUS)は神経細胞上に発現して中枢神経系の軸索伸長を阻む Nogo 受容体および Paired immunoglobulin-like receptor B (PirB) と結合し、これらの分子のリガンドであるミエリン由来の再生阻害因子の作用を阻止する内在性拮抗物質として軸索伸長を促進する。一方で、LOTUS はミエリン上にも発現し、上記の拮抗作用とは独立した機構により神経細胞上の未知分子との相互作用で軸索伸長を促進する。これらのことから、LOTUS は、軸索伸長を促進する神経細胞とオリゴデンドロサイト間の相互作用分子として位置づけられる。本研究ではこれら2種の作用を解析し、LOTUS を介した神経細胞とオリゴデンドロサイト間の相互作用の制御による軸索伸長機構を解明する。



LOTUSによる
再生阻害因子に対する拮抗作用



軸索伸長作用



LOTUSによる
軸索伸長促進作用

16H01335

グリアネットワークにおける細胞膜マイクロドメインの役割

大海 雄介

中部大学生命健康科学部 臨床工学科



酸性スフィンゴ糖脂質、ガングリオシドは神経組織の維持や修復に関与することが分かってきたが、その分子メカニズムについては不明な点が多い。一方、ガングリオシドは、様々な細胞膜上シグナル伝達や細胞間相互作用を調節しているが、これらの調節機能は主に細胞膜上のマイクロドメイン(脂質ラフト)にて行われている。我々は、これまでに、様々なガングリオシド欠損マウスを用いて、ガングリオシドの欠損による脂質ラフトの構築異常に起因する神経変性やグリア細胞の活性化について報告してきた。しかし、これまで明らかにした神経組織における脂質ラフトの機能は組織全体の解析であり、膜上のイベントの詳細を克明に観察するところまでは至っていない。そこで我々は、グリア-ニューロン間相互作用における脂質ラフトの役割をその主要成分であるガングリオシドを中心に解析し、グリアアセンブリにおけるガングリオシドの意義を明らかにする。

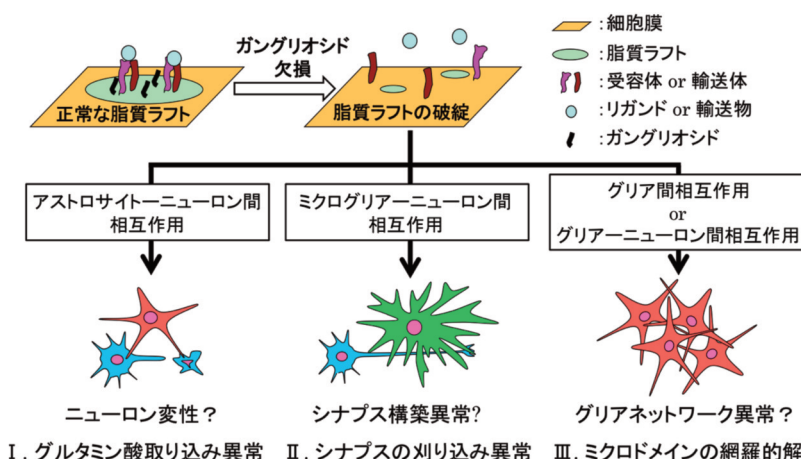


図. 研究の概要: グリアネットワークにおける脂質ラフトの機能解析

16H01346

ミクログリアによるシナプス活動修飾と神経回路の空間的活動制御

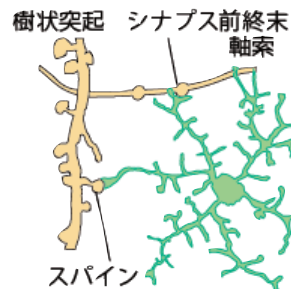
和氣 弘明

神戸大学大学院医学研究科 システム生理学分野

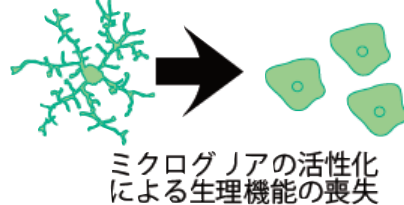


本研究では2光子顕微鏡による生体イメージングの手法を用いて、ミクログリアがシナプスに直接接触することでその活動を修飾することを示し、さらにその修飾機構によってシナプスの可塑的变化、シナプス後部(スパイン)の位置、数を制御し、機能的神経細胞間結合を規定し、神経回路活動の空間的制御に寄与することを明らかにすることを目的とする。さらにミクログリアが発達障害・精神疾患で活性化されることに着目し、活性化される結果、その生理機能が破綻し、シナプス活動修飾機構、神経回路活動の空間的制御が損なわれ、異常行動・感覚、認知機能低下、学習障害などの症状を引き起こす神経回路基盤をその神経細胞活動を可視化することで明らかにする。

ミクログリアによるシナプス活動制御



ミクログリアの直接接触によるシナプス活動制御



神経回路活動の空間的制御

適切な脳情報処理

精神疾患・発達障害

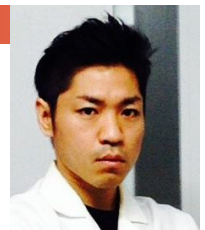
神経回路空間活動の異常・情報処理異常

16H01329

自閉症におけるミクログリア依存的シナプス除去機構の破綻とBDNFによるその回復

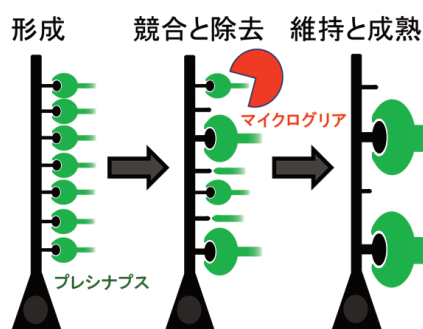
小山 隆太

東京大学大学院薬学系研究科 薬品作用学教室

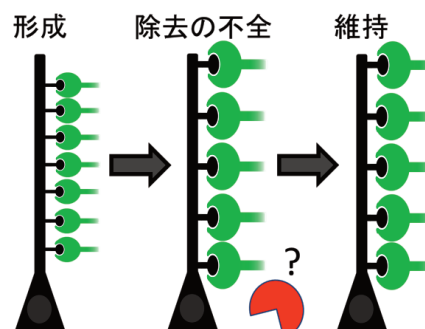


神経発達障害へのミクログリアの関与についての知見は十分ではない。本研究では、自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorders: ASD) における神経回路変性の一因とされるシナプス除去の不全に、ミクログリアが積極的に関与する可能性を検証する。私たちはこれまでに母体免疫活性化モデルマウスを利用して、ASD 様行動を示す仔マウスの海馬神経回路においてミクログリアによるシナプス貪食に不全が生じ、正常なシナプス除去が生じないことを明らかにした。本研究では、海馬 CA3 野における神経活動およびミクログリア依存的なシナプス除去の分子メカニズムを脳由来神経栄養因子(BDNF)に着目して検証する。また、海馬神経活動を遺伝学的もしくは外部環境によって制御することで正常なシナプス貪食を誘導し、ASD 様行動を抑制することを試みる。

A. 健常脳



B. ASD脳



16H01338

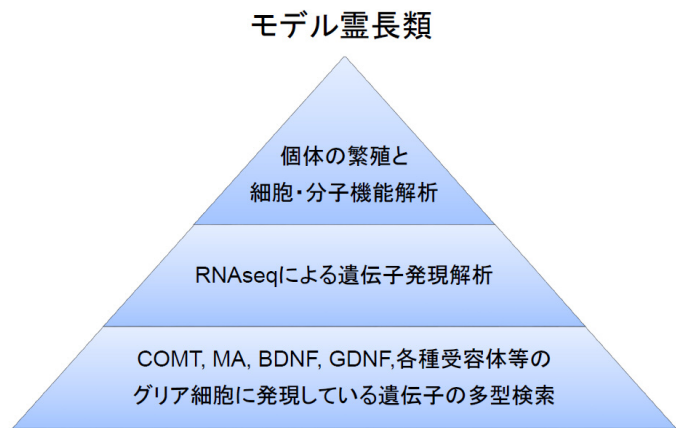
ターゲット遺伝子法によるグリアネットワークモデルサルの同定と繁殖の試み

今井 啓雄

京都大学霊長類研究所 ゲノム細胞研究部門



ニホンザル・マーモセットなどの非ヒト霊長類をモデルとしたグリアネットワークの研究基盤を構築する。ヒトではMRI等の非侵襲的な実験しかできないため、分子・細胞レベルでの研究は困難である。一方で、マウスではトランスジェニック、ノックイン・ノックアウトなどの遺伝子工学が多用できるが、脳機能が発達したヒトのグリアネットワークを知るためには不十分な点も多い。本研究計画では、サル個体からのグリア細胞分離とRNAseqを行い、COMT, MAO, GDNF, 各種受容体等のグリア細胞に発現している遺伝子の多型検索を更に発展させると共に、遺伝子多型がもたらすタンパク質表現型の生化学的解析と幹細胞システムの利用による遺伝子変異個体の解析と保存と通じて、分子エビデンスに基づくモデルサルの探索を行う。また、これらの結果に基づき、当該個体(群)の繁殖を行うとともに、遺伝子導入についても検討する。



2nd "Young Glia" Meeting 印象記@ドイツ

慶應義塾大学 医学部生理学
鈴木邦道

Young Glia ホームページ

<http://www.ims.med.tohoku.ac.jp/youngglia/>

日本の新学術領域研究「グリアアセンブリ」とドイツのグリア研究コンソーシアム「Glial Heterogeneity, Network Glia」の連携により、若手研究者の国際共同研究促進を目的とした Young Glia という枠組みが立ち上げられています。2016年1月に第1回会合が東京で開かれ、数々の共同研究提案が採択されました。Young Glia のホームページを見ますと、既に国際共同研究が盛んに行われていることがわかります。それに引き続き、2016年5月29～31日にドイツ・ボンブルグにて第2回会合が開かれました。今回は熱意溢れる日本の若手研究者がドイツのボンブルグに訪れ、ドイツの若手研究者の中で共同研究相手を探索し、共同研究計画を立案していくという流れになります。すべての若手研究者は15分間の口頭発表を行い、ポスターを掲示、お互いの研究に何が必要であるかを見極め、そして共同研究を持ち掛けます。与えられた時間は2日間、共同研究計画立案できる時間

はわずか半日しかありません。しかし、個々の口頭発表や教育講演に加え、休憩・夕食の時間やハイキングの時間など、お互いの距離を詰める機会を利用して若手同士の輪が加速度的に作られていきました。無事にマッチングを果たすと、どのグループも夜遅くまで会場に残って研究計画書の推敲や研究計画発表の準備を行い、そして最終日の朝に共同研究計画の発表

を行いました。限られた時間の中であつたからこそ、一切無駄のない濃密かつ刺激的な時間を過ごすことができたと感じます。現在ドイツの共同研究先オフィスにて、当時のことを懐かしく思い返しながらこの印象記を書いています。このような貴重な機会を与えてくださいました池中先生、フランク先生をはじめ Young Glia に関わる先生方に感謝申し上げます。



会場前で多様なグリアのポーズをとる参加者たち (右から2番目が筆者)

16H01326

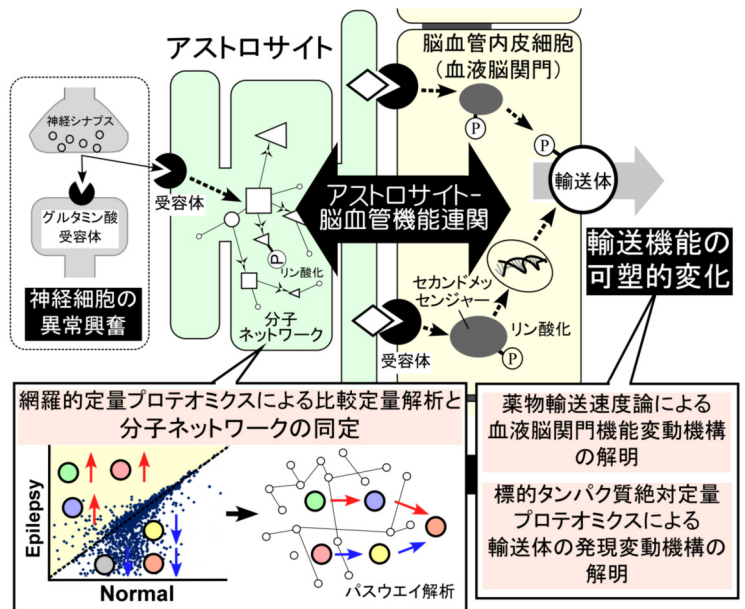
てんかん病態における脳血管-アストロサイト機能連関

立川 正憲

東北大学大学院薬学研究科 薬物送達学分野



てんかんの薬物治療において、病態の進行に伴う薬剤感受性の低下は、治療成績を増悪させる深刻な問題である。その原因の一つは、病巣部位の血液脳関門 Blood-brain barrier (BBB)における薬物輸送機能の可塑的变化であるとの説が有力である。これは神経活動の異常亢進と BBB 機能が、密接に関連していることを強く示唆している。特にアストロサイトは、解剖学的に脳血管に接しており、様々な液性因子を介して、BBB の機能を制御していることが明らかにされてきた。しかし、てんかん病態における BBB の機能変化に対して、アストロサイトの果たす役割は不明なままである。そこで本研究は、定量プロテオミクスと薬物輸送速度論を用いて、「神経活動-BBB 機能連関におけるアストロサイトの役割」を解明し、新たな” glio-vascular coupling” の概念を提唱することを目的とし、薬物治療耐性克服への突破口を開く。



16H01331

CSF-1 受容体異常によるミクログリア機能破綻と一次性ミクログリア病の病態

池内 健

新潟大学脳研究所 遺伝子機能解析学分野



ミクログリアは発生・分化から成熟期に至るまで脳の恒常性の維持に重要な役割を果たしている。そのようなミクログリアの機能に着目しながら、本課題ではミクログリアの機能異常が脳白質変性の原因となる「一次性ミクログリア病」について研究を行う。一次性ミクログリア病の例として、CSF-1R 変異を原因とする神経軸索スフェロイド形成を伴うびまん性白質脳症 (HDLS) がある。私たちは現在までに、HDLS は CSF-1R シグナルの減弱を原因とすること、患者脳ではミクログリアの数が減少し形態異常を呈することを明らかにした。最近、HDLS 患者脳には特徴的な脳内微小石灰化が生じることを見出した。この石灰化は胎生期にミクログリアが集簇する部位に認められ、この変化は幼少期に検出できる。つまり、疾患としては成人期に発症するが、ミクログリアの異常は胎生期まで遡る可能性がある。長期のミクログリアの変調が脳白質変性を誘導する分子病態を明らかにしていきたい。



16H01332

体内時計制御グリアネットワークによる 「精神-疼痛」連関メカニズムの解明

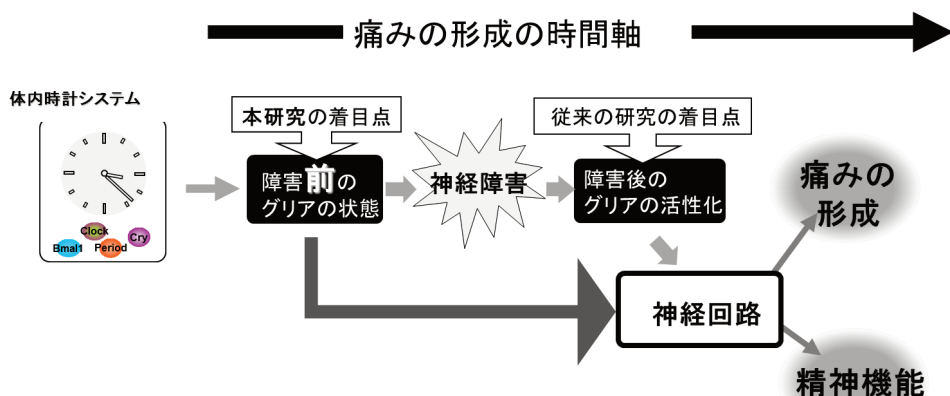
宝田 剛志

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 組織機能修復学分野



グリア病である神経障害性疼痛は、精神的ストレスや精神疾患との関連性が臨床上指摘されているが、この「精神と疼痛(痛み)」の関連性(連関)の分子基盤は未解明である。我々の解析結果より、睡眠障害等の精神疾患との関連性が深い体内時計システムが破綻したマウスでは、脳・脊髄組織でのアストロサイトの異常活性化が認められた。同マウスにて行動学的解析を実施した結果、多動といった精神行動異常が観察されただけでなく、神経障害性疼痛モデルを実施した結果、障害時における疼痛(アロディニア)に異常が認められた。本研究では、従来の疼痛研究の対象を変えて障害前のグリアに注目することで、「グリアネットワークの破綻」

を、単一個々の精神神経疾患ではなく、「精神と痛み」連関メカニズムにおける共通の中間表現型として捉え、「体内時計によるグリアネットワークの制御」という観点から、「精神と痛み」連関の分子メカニズムを明らかにする。



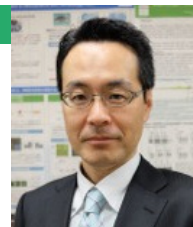
本研究課題の仮説:「精神」と「痛み」の分子基盤

16H01336

グリア・末梢免疫連関の制御を通じた神経変性機序の解明と治療標的の同定

山中 宏二

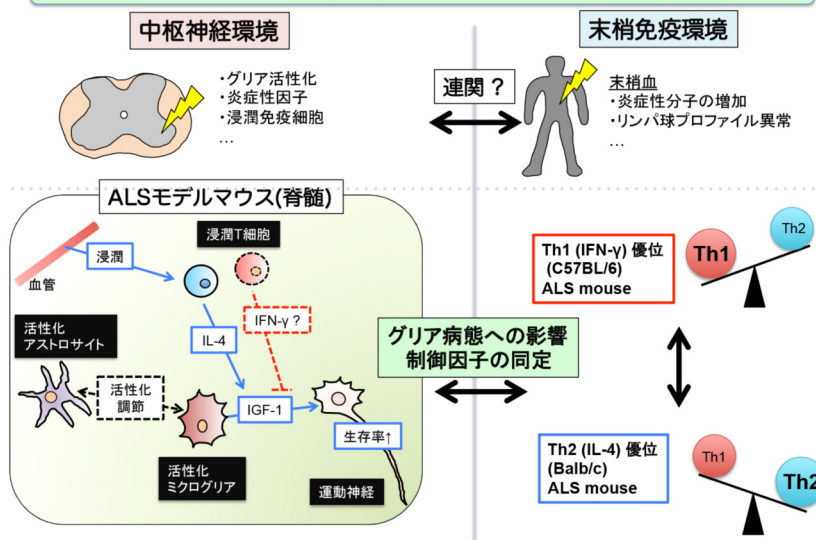
名古屋大学環境医学研究所 病態神経科学分野



運動神経変性を特徴とする神経変性疾患である筋萎縮性側索硬化症(ALS)において、グリア細胞がその病態に積極的に関与することを示し、「非細胞自律性」の神経変性という概念を提示してきた。近年、この概念は脊髄に浸潤する免疫細胞にも広がり、

神経変性モデルマウスでは、中枢神経へ浸潤した免疫細胞がミクログリアの活性化を変容し、積極的に病態に関与していることが示唆されている(Endo et al. Cell Rep, 2015)。一方で、ALS患者やALSマウスの病態が進行するにつれて、末梢血における免疫・炎症関連分子や免疫細胞の発現プロファイルが変化することが報告されているが、グリア病態への関与は未解明である。本研究では、末梢免疫環境の変容によるALSのグリア病態の制御に関与する細胞や分子を同定して、末梢免疫・中枢グリア連関のメカニズムを解明することを目標とする。

グリア・末梢免疫連関の制御を通じた神経変性機序の解明



16H01340

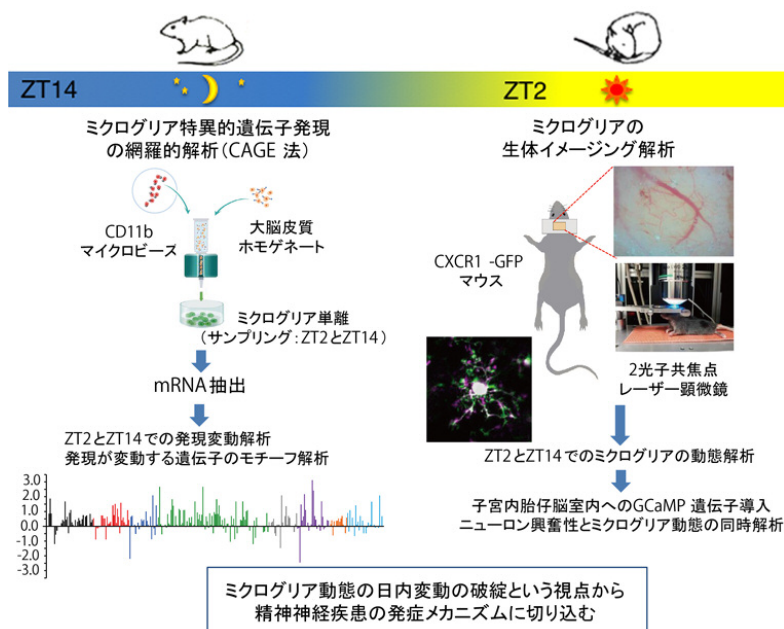
ミクログリアのナイトライフの解析から捉える 概日リズム障害発症メカニズム

中西 博

九州大学歯学研究院 口腔機能分子科学分野



ミクログリアが Clock-Bmal1 を主軸とした分子時計を内在することを明らかにし、その制御下にあるミクログリア特異的分子 (P2Y12 受容体ならびにカテプシン S) の遺伝子発現量の日内変動が皮質ニューロンのスパイン密度ならびにシナプス活動の日内変動に関与することを突き止めた (Hayashi et al, *Sci Rep* 2013)。さらに蛍光生体イメージングにより脳内感染させた歯周病菌に向けた UDP-P2Y6 受容体を介したミクログリアの突起伸展反応は日内変動を示すことを明らかにした (Takayama et al, *Sci Rep* 2016)。これらの結果よりミクログリアにおける機能分子発現の日内変動は、ミクログリアの動態を制御している可能性が考えられる。そこで本研究はミクログリアの動態の日内変動とその分子的基盤を明らかにし、ミクログリアの動態の日内変動破綻という視点から精神神経疾患の発症メカニズムに切り込む。



16H01341

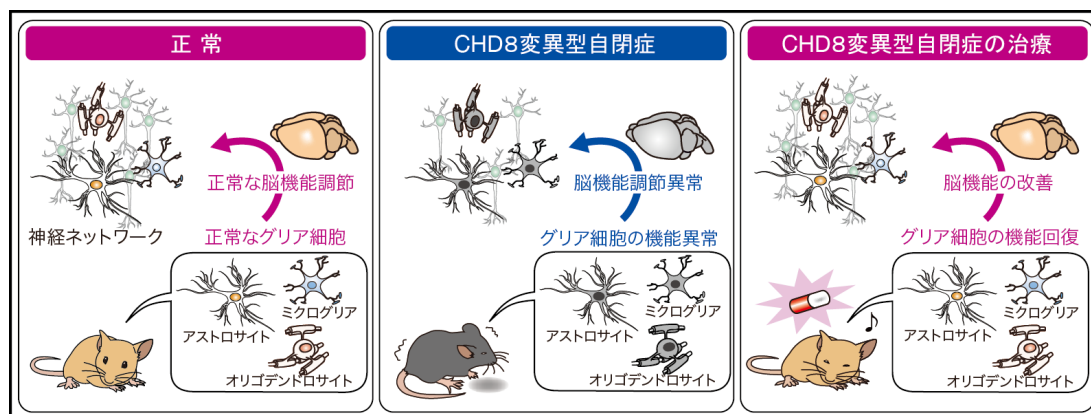
新規自閉症モデルマウスにおけるグリア機能制御の解明と治療への応用

西山 正章

九州大学生体防御医学研究所 分子医科学分野



グリア細胞の機能異常は不完全な神経回路形成を引き起こし、自閉症などの精神疾患の発症に寄与することが示唆されている。近年、自閉症患者における大規模な原因遺伝子探索によってクロマチンリモデリング因子 CHD8 が最も有力な自閉症原因遺伝子候補として同定された。われわれは自閉症患者の CHD8 変異を再現したモデルマウスを作製し行動解析を行ったところ、予想通り自閉症様の行動異常が観察された (*Nature*, in press)。さらに CHD8 は神経細胞だけでなくグリア細胞にも発現が認められ、予備的な研究によって CHD8 がオリゴデンドロサイトの分化に必須であることが判明した。そこで、本研究では CHD8 によるグリア細胞の機能制御メカニズムを解明すると共に、グリア細胞の機能異常による神経回路恒常性の破綻が自閉症の病態形成にどのように関与しているのかを明らかにすることによって、疾患治療への応用を目指す。



16H01344

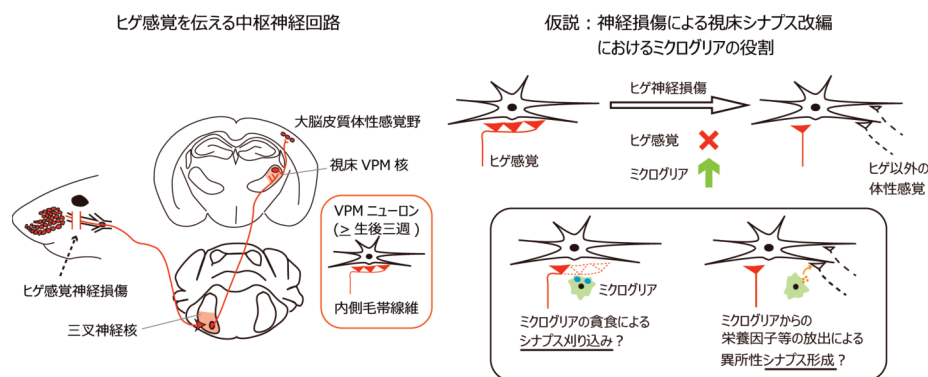
神経損傷によって誘導される上位中枢神経回路の改編におけるミクログリアの制御機構

宮田麻理子

東京女子医科大学医学部 生理学(第一)講座



末梢神経の損傷は、その投射路の上位中枢で神経回路の改編を引き起し、これは脳内マップの改変や幻肢痛にも深く関わることが知られている。我々は、視床 VPM 核へのヒゲ由来の上行性の内側毛帯線維シナプスを他と識別化することで、ヒゲ感覚神経を損傷したマウスの VPM においてヒゲ由来の内側毛帯線維シナプスが弱化し（シナプス刈り込み）、ヒゲ以外の体幹や下顎由来の内側毛帯線維シナプスが、ヒゲ領域ニューロンに異所性シナプスをつくることを見いだした。ミクログリアには、シナプス貪食と神経栄養因子等の放出による神経伸長作用の二つの機能があるとされている。本研究では、視床のシナプス刈り込み・異所性シナプス形成といった神経損傷によって引き起こされる二種類のシナプス改編機構に対し、ミクログリアが特異的に作用するかを検討し、それにより体部位マップ変化や異所痛行動にミクログリアが与える影響を明らかにする。



16H01345

無髄神経におけるオリゴデンドログリアアセンブリの解析

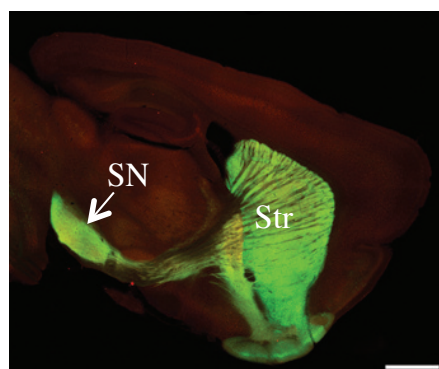
貫名 信行

同志社大学大学院脳科学研究科 認知記憶加齢部門



中枢神経系における無髄神経の分布は意外なほど未解明である。我々は最近大脳基底核線条体投射線維が無髄神経からなっていることを報告した(Miyazaki et al Nat Commun2014)。オリゴデンドログリアは有髄では髄鞘形成を行うが、無髄神経系ではどのような存在様式であるかも十分知られていない。そこで本研究では応募者が同定している無髄神経系のマーカーを用いて中枢神経系の様々な部位での無髄神経に関してオリゴデンドログリアとの関連を有髄神経系と比較しながら明らかにする。また無髄神経がオリゴデンドログリアとの間でシグナル伝達を行っているのかどうか等、無髄神経とオリゴデンドログリアとのクロストークについても検討する。さらに多系統萎縮症などオリゴデンドログリアの病変を生ずる疾患において無髄神経の領域での病変を検討する。

中枢神経系の無髄神経



オリゴデンドログリア

存在
機能
病態



第三回夏のワークショップ参加記

東京女子医科大学 生理学（第一）講座

宮田麻理子

今年度より本学術領域の公募班員として参加する機会をいただきました宮田麻理子です。2016年7月15日～16日山形で第三回夏のワークショップが開かれました。今回は、領域外との学術交流を深める目的で、領域以外の先生でグリア研究の牽引されている先生方をお招きして、グリア細胞に関する研究内容が発表され班員との間で活発な議論がなされました。温度生物学領域の領域代表である岡崎統合バイオサイエンスセンターの富永先生からは、グリア細胞における温度依存的な機能に温度感受性 TRP チャネルが関わっている研究結果が発表され、温度によってグリアの運動が制御されるムービーに圧倒されました。適応回路シフトの福島県立医大の小林先生からは、ウイルスベクター技術の今後の発展性と運動障害からの回復過程での回路シフトの研究が紹介され、このメカニズムにグリアが多いに役割を果たしている示唆をいただきました。生理学研究所の鍋倉先生からは神経痛モデルにおける体性感覚野でのミクログリアやアストロサイトの多様な機能が発表されました。北海道大学の渡辺先生からは、GLAST, GLT1 がそれぞれ小脳プルキンエ細胞と第一体性感覚野の神経回路形成を制御している結果が示されました。公募班員からは、後期二年間の研究プロジェクトの内容が発表され、対象は線虫からヒトまで様々で、また、研究テーマもグリアの中枢神経細胞や変性疾患への役割にとどまらず、脳血管関門や末梢神経への作用、日内リズム



への影響、歯周病菌とアルツハイマーの関係にグリアが介在する可能性など、あらゆる分野でグリア細胞が寄与している可能性が示されて、改めてその多様性を認識しました。生物学から臨床医までまったく違う分野の先生方が、グリアアセンブリを通して基礎から臨床までを真摯に理解しようとする姿勢に触れて、この領域に入れていただいて事に心から感謝いたします。また、先に行われた若手の会の影響もあり、若手研究者が臆さず熱心に質問し、また互いに盛んに交流していることも印象的でした。これから領域の先生方との交流を通して、自分自身の研究も視野を広げ精進したいと思った二日間でした。

第三回夏のワークショップ参加記

岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科
組織機能修復学分野

宝田剛志

公募班員として本学術領域に参加する機会を頂いております宝田剛志です。本領域2期目の最初の顔合わせとなる第3回夏のワークショップが山形国際ホテル（山形県山形市）で開催されました。今回、参加記を執筆させていただく機会を得ましたので、駄文ではございますが、本シンポジウムに参加させていただいた感想を書かせて頂きたいと思います。

本ワークショップでは、領域代表の池中一裕先生の挨拶から、工藤佳久先生の閉会の挨拶に至るまで、非常に盛りだくさんの研究発表プログラムが組まれておりました。中でも特に、私にとって刺激的だったのは、鍋倉淳一先生（生理学研究所）のミクログリアのイメージングに関する発



表内容です。領域の提唱する「グリアアセンブリは主体的に脳機能を調節している」という新規概念について、疑う余地はないような気分になります。2期目第1回目の集まりということもあり、公募班員の方の研究発表は、大変興味深いものです。自分の目指す方向性と類似した研究を展開されている先生との交流/討論や、情報交換会でのちょっとした会話からの共同研究提案など、いずれも班会議ならでは、代えがたい貴重な経験です。私自身も本ワークショップにて多くのグリア仲間を得ることができましたし、具体的な共同研究内容を提案するに至る班員の方とも出会いました。

班員として参加させて頂いたことに再感謝するとともに、グリア研究の発展に貢献できればと強く感じることできた、大変印象的なワークショップでした。最後になりましたが、今回のワークショップの関係各位の方々に心より感謝いたします。

第三回若手の会 開催報告と体験記

新潟大学大学院医歯学総合研究科
神経生物・解剖学分野

備前典久

夏のワークショップに先立ち、去る平成28年7月14日、今年も若手の会が山形県蔵王温泉にある蔵王アストリアホテルにて開催されました。私は若手世話人の一人として、光栄にも会の企画・運営に携わる機会をいただきましたので、開催の報告と感想を述べさせていただきます。

今年で3回目となる本会は、将来のグリア研究を担う若手（概ね学部生、大学院生、ポスドク、助教）が一同に集い、経験豊富な





シニア研究者を交えて活発な討論と人的交流を行うことでグリア研究の裾野を広げることを目的としています。今年は40人余りが参加し、例年と同様活発な討論が繰り広げられました。池中一裕先生(生理研)による教育講演では、ご自身の研究人生の変遷を辿りながら、グリア不遇の時代において、グリア研究に舵を切った経緯などをお話くださいました。たとえ世界が軽視していても、自分が重要だと思えば躊躇なく足を踏み出し邁進する姿勢に、研究者の本質を強く感じました。若手研究者による研究発表では、立川正憲先生(東北大)、植田禎史先生(東京女子医大)、稲田仁先生(東北大)に登壇していただき、プロテオミクス解析技術やニューロン発生、構造生物学に研究者のキャリアパスに関してなど、グリア研究に止まらない幅広い分野のお話をいただき、大いに刺激を受けました。

また、今年は Young Glia に参加した5人の若手に活動報告をしてもらいました。彼らは翌日からのワークショップでも発表することになっていたのですが、ここはほぼ若手だけの会。より突っ込んだ内容を気兼ねなく、ざっくばらんに話してもらいたいと企画しました。ドイツの若手研究者との共同研究を進める中で生じた、面白エピソードや苦労話が次々と披露され、途中でシニアの先生方の厳しい?突っ込みも相まって、会場は大いに盛り上がりました。なにより発表者が目を輝かせ、生き活きと話しているところを見ると、研究者としての充実感が強く伝わってきました。聴衆の若手達も国際研究の重要性和魅力に改めて気づかされたのではないのでしょうか。それと同時にこのような素晴らしいプロジ



ェクトを企画された運営の先生方の、若手研究者に対する強い期待と深い愛情を感じました。

その後は毎年恒例の「自由討論」です。これまでの熱気そのままに、アルコールも手伝って白熱した議論が朝方まで繰り広げられました。翌日の午前中は名物ドッコ沼がある蔵王トレッキングコースを巡るイベントがありました。美しい景色と新鮮な空気を楽しむことで、前日の激しいディスカッションの疲れを癒すことができました。

このように、今年も大変盛況のうちに終わることができました。若手の会は今年度で最後となりますが、ここで得られた知識、経験、人脈、そしてグリア研究に対する熱い情熱は私にとって、とてつもなく大きな財産になりました。今後の研究人生に是非生かして生きたいと考えております。最後に、本会の企画・運営するにあたり、監督して下さった世話人の山崎良彦先生(山形大)とスタッフ・学生の皆様、中心的にオーガナイズして下さった若手世話人の柴田圭輔先生(山梨大)、スーパーバイザーの小泉修一先生(山梨大)、田中謙二先生(慶應大)、加藤隆弘先生(九州大)には大変お世話になりました。この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

第3回グリアアセンブリ若手の会参加記

東京大学大学院 医学系研究科 修士課程 1年
宮本祐希

平成28年7月14日、15日にかけて行われたグリアアセンブリ若手の会に参加させていただきました。山形駅からバスで

40分、豊かな自然が残る蔵王町で行われました。

開会の辞のあと、池中先生の教育講演で若手の会の幕が上がりました。講演では、先生の目覚ましい研究成果だけではなく、そのテーマに至った変遷なども赤裸々に説明してくださいました。当時研究しなかった分野とは少し隔たりがあったものの新しい分野の研究に夢中になっていった等のエピソードを語っていただき、最後に先生の経験の中から「ひととのつながりを大切にするように」と温かくご指導して頂きました。立川先生、植田先生、稲田先生の研究発表では、ご自身のキャリアと今までの研究の内容について、初学者にも分かりやすくご説明して頂きました。質疑の場では活発な議論が飛び交い、多くの知見を手に入れることができました。

1分間の自己紹介タイム(フラッシュトーク)の後の懇親会では、池中先生に親睦が深まる魔法をいくつもご用意して頂き、他領域の先生方と胸を割ってお話しができる雰囲気となりました。フラッシュトークで参加者のプロフィールや共通点等を知ることができたこともあり、賑やかな会は深夜まで続きました。

15日の朝は、ロープウェイで蔵王の山々を一望できる蔵王山の頂上とドッコ沼へ行きました。一時は雨で中止かと不安をよぎりましたが、一度も雨に濡れることなく、変わりゆく山の気候と研究者らしい機知に富んだ会話を楽しんだトレッキングとなりました。素晴らしいコースを練って下さった山崎先生、藤原先生、後藤先生、金子先生、そして学部の子供さん達にこの場を借りて感謝申し上げます。

グリアアセンブリ若手の会、そしてワークショップのプログラムでは、最新の知見を手に入れられるとともに人脈を広げる機会を与えて頂き、私を含め若手研究者にとって刺激的な3日間になりました。このような素晴らしい会を運営して頂いた世話人の先生方そしてスーパーバイザーの先生方に、心から御礼申し上げます。ありがとうございました。



[これまでの活動]

- ・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(成果報告会) (2014.1.11 名古屋大学)
- ・第1回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回公開シンポジウム (国際シンポジウム) (2015.1.23 東京大学)
- ・第2回班会議(成果報告会) (2015.1.24 東京大学)
- ・第2回グリアアセンブリ若手の会 (2015.7.9 生理学研究所)
- ・第2回夏のワークショップ (2015.7.10-11 生理学研究所)
- ・第3回公開シンポジウム (2016.1.8 慶應義塾大学)
- ・第3回班会議(成果報告会) (2016.1.8-9 慶應義塾大学)
- ・第1回 Young Glia (2016.1.10-11 慶應義塾大学)
- ・第2回 Young Glia (2016.5.29-31 ドイツ ホンブルグ)
- ・第3回グリアアセンブリ若手の会 (2016.7.14 山形)
- ・第3回夏のワークショップ (2016.7.15-16 山形)



[今後の活動]

- ・第4回公開シンポジウム (2017.1.6 九州大学)
- ・第4回班会議 (成果報告会) (2017.1.6-7 九州大学)
- ・第4回夏のワークショップ (2017.6.30-7.1 新潟大学)

[シンポジウム等の企画]

- ・第13回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム (2015.10.19-20 愛知)
「脳機能発達に重要なグリア細胞コミュニケーション」
オーガナイザー：池田一裕 (生理学研究所)
- ・脳科学 冬のシンポジウム (仮題)
「生命分子システムにおける動的秩序形成と高次機能発現：加藤晃一代表」、
「温度を基軸とした生命現象の統合的理解：富永真琴代表」、
グリアアセンブリ班との3領域合同シンポジウム (2016.12.19 東京都千代田区)

[アウトリーチ活動](2016年以降)

- ・2015年度 第31回こんぼ亭月例会 (2016.1.23 東京都葛飾区)
「遺伝？育ち？精神疾患はどうして起こるのか？～研究成果にもとづく遺伝カウンセリング～」
尾崎紀夫 (名古屋大学)
- ・第1回九大脳科学サイエンスカフェ in 九州大学医学部百年講堂 (2016.3.30 福岡市)
「脳の中の脇役ミクログリアが身体や心を操る？」
神庭重信 (九州大学)、吉良潤一 (九州大学)
- ・愛知県精神障害者家族会連合会 50周年記念講演 (2016.5.14 愛知県刈谷市)
「精神障害はどうして起こるのか？遺伝？育ち？遺伝カウンセリングって何？」
尾崎紀夫 (名古屋大学)
- ・第13回うつ病学会市民公開講座、(2016.8.6 名古屋市)
「うつ病 ～『こころ』と『からだ』の関わりを知る～」
尾崎紀夫 (名古屋大学)、神庭重信 (九州大学)

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. 5 (2016 年 10 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（名古屋市立大学）

編集協力：株式会社モスアソシエイツ