

領域略称名：グリアデコード
領域番号：20A301

令和5年度
科学研究費助成事業「学術変革領域研究（A）」
に係る中間評価報告書

「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」

領域設定期間

令和2年度～令和6年度

令和5年6月

領域代表者 東京大学・大学院医学系研究科・教授・岡部 繁男

目 次

研究組織

1	総括班・総括班以外の計画研究	2
2	総括班・総括班以外の計画研究の研究代表者・研究分担者	3
3	公募研究	7

研究領域全体に係る事項

4	研究領域の目的及び概要	11
5	審査結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況	13
6	研究の進展状況及び主な成果	15
7	研究発表の状況	37
8	研究組織の連携体制	42
9	若手研究者の育成に係る取組状況	43
10	アウトリーチ活動に係る取組状況	44
11	研究費の使用状況・計画	45
12	今後の研究領域の推進方策	46
13	総括班評価者による評価	48

研究組織

(令和5年6月末現在。ただし完了又は廃止した研究課題は完了・廃止時現在。)

1 総括班及び総括班以外の計画研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数[2]
X00 総	20H05894 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	岡部 繁男	東京大学・大学院医学系研究科・教授	10
A01 計	20H05895 グリア・神経ネットワークの統合デコーディング	岡部 繁男	東京大学・大学院医学系研究科・教授	2
A01 計	20H05896 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	田中 謙二	慶應義塾大学・医学部・教授	2
A01 計	20H05897 ミクログリアの時間依存性構造変化のデコーディングと生体機能への介入	小山 隆太	東京大学・大学院薬学系研究科・准教授	1
A01 計	20H05898 グリア細胞間情報伝達の可視化	松田 道行	京都大学・大学院生命科学研究所・教授	3
A02 計	20H05899 全身臓器の生理的・病的免疫状態遷移の脳による検出機構	和氣 弘明	名古屋大学・医学系研究科・教授	2
A02 計	20H05900 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	津田 誠	九州大学・薬学研究院・教授	2
A02 計	20H05901 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	石井 優	大阪大学・大学院生命機能研究科・教授	1
A03 計	20H05902 ミクログリアデコーディングによる全身監視・制御システムの解明	小泉 修一	山梨大学・大学院総合研究部・教授	3
A03 計	20H05903 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	史 蕭逸	筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・助教	2
A03 計	20H05904 エクソソームを介した脳-臓器コミュニケーション	星野 歩子	東京大学・先端科学技術研究センター・教授	1
総括班及び総括班以外の計画研究 計 11 件（廃止を含む）				

[1] 総：総括班、計：総括班以外の計画研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

2 総括班及び総括班以外の計画研究の研究代表者・研究分担者

研究項目：X00

研究課題名：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

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	岡部 繁男	東京大学・大学院医学系研究科・教授	統括
分担	田中 謙二	慶應義塾大学・医学部・教授	若手支援
分担	小山 隆太	東京大学・大学院薬学系研究科・准教授	若手支援
分担	松田 道行	京都大学・大学院生命科学研究所・教授	技術支援
分担	和氣 弘明	名古屋大学・医学系研究科・教授	広報シンポジウム
分担	津田 誠	九州大学・薬学研究院・教授	広報シンポジウム
分担	石井 優	大阪大学・大学院生命機能研究科・教授	企画実行
分担	小泉 修一	山梨大学・大学院総合研究部・教授	企画実行
分担	史 蕭逸	筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・助教	技術支援
分担	星野 歩子	東京大学・先端科学技術研究センター・教授	技術支援
合計 10 名			

研究項目：A01

研究課題名：グリア・神経ネットワークの統合デコーディング

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	岡部 繁男	東京大学・大学院医学系研究科・教授	研究統括
分担	宮田 宗明	神戸大学・医学研究科・特命助教	グリア細胞機能解析
合計 2 名			

研究項目：A01

研究課題名：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

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	田中 謙二	慶應義塾大学・医学部・教授	遺伝子工学研究
分担	松井 広	東北大学・生命科学研究科・教授	生理学研究
合計 2 名			

研究項目：A01

研究課題名：ミクログリアの時間依存性構造変化のデコーディングと生体機能への介入

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	小山 隆太	東京大学・大学院薬学系研究科・准教授	研究計画の遂行
合計 1 名			

研究項目：A01

研究課題名：グリア細胞間情報伝達の可視化

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	松田 道行	京都大学・生命科学研究科・教授	研究統括、遂行
分担	寺井 健太	京都大学・大学院医学研究科・教授	長波長多光子顕微鏡技術の開発
分担	隅山 健太	国立研究開発法人理化学研究所	バイオセンサー発現マウスの開発
合計 3 名			

研究項目：A02

研究課題名：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

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	和氣 弘明	名古屋大学・医学系研究科・教授	研究総括・研究の実施・解析
分担	足澤 悦子	大阪大学・生命機能研究科・助教	電気生理学的解析
合計 2 名			

研究項目：A02**研究課題名：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**

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	津田 誠	九州大学・薬学研究院・教授	研究統括
分担	齊藤 秀俊	国際医療福祉大学・福岡薬学部・准教授	生体イメージング解析，パッチクランプ解析，行動解析
合計 2 名			

研究項目：A02**研究課題名：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**

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	石井 優	大阪大学・大学院生命機能研究科・教授	研究立案・総括
合計 1 名			

研究項目：A03**研究課題名：ミクログリアデコーディングによる全身監視・制御システムの解明**

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	小泉 修一	山梨大学・大学院総合研究部・教授	統括、ミクログリア置換法開発
分担	篠崎 陽一	山梨大学・大学院総合研究部・講師	グリア置換法開発とグリア性全身制御システムの解明
分担	繁富 英治	山梨大学・大学院総合研究部・助教	グリア置換法開発とグリア性全身監視システムの解析
合計 3 名			

研究項目：A03**研究課題名：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**

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	史 蕭逸	筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・助教	研究の総括および実施
分担	戸根 大輔	東京大学・大学院医学系研究科・助教	イメージング

合計 2 名

研究項目 : A03

研究課題名 : エクソソームを介した脳-臓器コミュニケーション

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	星野 歩子	東京大学・先端科学技術研究センター・教授	研究統括
合計 1 名			

3 公募研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
公	21H05611 母乳がミクログリアを介して脳の発達に与える影響について	令和3年度 ～ 令和4年度	定方 哲史	群馬大学・医学系研究科・准教授	1
公	21H05615 脳内炎症による血圧制御中枢の活性化メカニズムの解析	令和3年度 ～ 令和4年度	松田 隆志	東京工業大学・特任助教	1
公	21H05616 アストロサイトにヒト特異的遺伝的変異を導入した遺伝子改変マウスの生理機能解析	令和3年度 ～ 令和4年度	毛内 拡	お茶の水女子大学・助教	1
公	21H05619 オリゴデンドロサイトー神経細胞相互作用のデコーディングによる自閉症の病態解明	令和3年度 ～ 令和4年度	川村 敦生	金沢大学・医学系・助教	1
公	21H05621 グリアーニューロン連関の <i>in vivo</i> 多重イメージングによるデコーディング	令和3年度 ～ 令和4年度	真仁田 聡	山梨大学・総合研究部・准教授	1
公	21H05628 ストレス感受性を読み解くモノアミン制御領域・手綱核のグリアデコーディング	令和3年度 ～ 令和4年度	相澤 秀紀	広島大学・教授	1
公	21H05632 脳内を冷却する吸熱型アストロサイトの存在とその生理機能	令和3年度 ～ 令和4年度	柴崎 貢志	長崎県立大学・看護栄養学部・教授	1
公	21H05640 環境適応パターン別アストロサイト活動の全脳デコーディング	令和3年度 ～ 令和4年度	長井 淳	国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・チームリーダー	1
公	21H05641 セロトニン神経とアストロサイト代謝ネットワークによるエネルギー恒常性維持の解明	令和3年度 ～ 令和4年度	夏堀 晃世	東京都医学総合研究所・研究員	1
公	21H05642 感覚情報を伝達するグリア細胞のデコーディング	令和3年度 ～ 令和4年度	宮下 知之	東京都医学総合研究所・研究員	1
公	21H05608 学習や病態に影響するグリア可塑性の機構解明	令和3年度 ～ 令和4年度	安部 健太郎	東北大学・生命科学研究科・教授	1
公	21H05612 迷走神経を介する脳-腸相関に基づくストレス性精神障害の病態解明	令和3年度 ～ 令和4年度	橋本 謙二	千葉大学・教授	1

公	21H05613 グリアによる脳・心臓連関の制御機構の解明	令和3年度 ～ 令和4年度	藤生 克仁	東京大学・医学部附属病院・准教授	1
公	21H05614 脳領域間機能差からアストロサイト不均一性の発生メカニズムをデコードする	令和3年度 ～ 令和4年度	平岡 優一	東京医科歯科大学・難治研・助教	1
公	21H05624 胎生期大脳ミクログリアの分布経路に起因する多様性の解読	令和3年度 ～ 令和4年度	服部 祐季	名古屋大学・医学系研究科・講師	1
公	21H05625 グリア内脂質代謝を介した脳-身体連関と末梢自己免疫応答制御の解明	令和3年度 ～ 令和4年度	伊藤 綾香	名古屋大学・環境医学研究所・講師	1
公	21H05627 アストロサイトによる脳内酸素環境の恒常性維持機構	令和3年度 ～ 令和4年度	中尾 章人	京都大学・工学研究科・助教	1
公	21H05630 神経血管ユニットとオリゴデンドロサイトの視点からがんによる認知機能障害を理解する	令和3年度 ～ 令和4年度	神野 尚三	九州大学・医学系研究院・教授	1
公	21H05639 水の吸収と流動に着目したミクログリアの生理機能解明	令和3年度 ～ 令和4年度	堀内 浩	名古屋大学・医学系研究科・特任助教	1
公	21H05633 ミクログリア機能変容に着目したアルツハイマー病モデルの開発	令和3年度 ～ 令和4年度	渡部 博貴	慶應義塾大学・医学部・講師	1
公	23H04148 Gliosomnia and immunity: decoding brain-immune interactions in sleep	令和5年度 ～ 令和6年度	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・教授	1
公	23H04149 グリアプラストによる機能未知グリア細胞の機能予測	令和5年度 ～ 令和6年度	尾崎 遼	筑波大学・医学医療系・准教授	1
公	23H04151 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	令和5年度 ～ 令和6年度	那須 雄介	東京大学・大学院理学系研究科・助教	1
公	23H04154 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	令和5年度 ～ 令和6年度	平岡 優一	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・助教	1
公	23H04156 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	令和5年度 ～ 令和6年度	新明 洋平	金沢大学・医学系・准教授	1

公	23H04159 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	令和5年度 ～ 令和6年度	福田 敦夫	浜松医科大学・医学部・教授	1
公	23H04160 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	令和5年度 ～ 令和6年度	遠藤 史人	名古屋大学・環境医学研究所・客員研究者	1
公	23H04161 ミクログリア多様性の理解に向けた脳移入プロセスの時空間情報の解読	令和5年度 ～ 令和6年度	服部 祐季	名古屋大学・医学系研究科・講師	1
公	23H04162 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	令和5年度 ～ 令和6年度	小西 博之	名古屋大学・医学系研究科・准教授	1
公	23H04164 アストロサイトによる脳内酸素センシング機構	令和5年度 ～ 令和6年度	中尾 章人	京都大学・工学研究科・助教	1
公	23H04167 アストロサイトによる脳内幸セシグナルのデコーディング機構	令和5年度 ～ 令和6年度	稲生 大輔	大阪大学・大学院医学系研究科・特任講師（常勤）	1
公	23H04169 ミクログリアの機能操作による脳-身体連関機構の解析	令和5年度 ～ 令和6年度	藤田 幸	島根大学・学術研究院医学・看護学系・教授	1
公	23H04170 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	令和5年度 ～ 令和6年度	中嶋 秀行	九州大学・医学研究院・助教	1
公	23H04173 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	令和5年度 ～ 令和6年度	牧之段 学	奈良県立医科大学・医学部・准教授	1
公	23H04177 シナプス入力を統合するアストロサイト構造基盤のデコーディング	令和5年度 ～ 令和6年度	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・教授	1
公	23H04179 学習別アストロサイト活動の全脳デコーディング	令和5年度 ～ 令和6年度	長井 淳	国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・チームリーダー	1
公	23H04180 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シスの探索	令和5年度 ～ 令和6年度	宮下 知之	公益財団法人東京都医学総合研究所・脳・神経科学研究分野・主席研究員	1
公	23H04181 脳梗塞後の修復維持のためのグリアデコード	令和5年度 ～ 令和6年度	七田 崇	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授	1

公募研究 計 38 件 (廃止を含む)

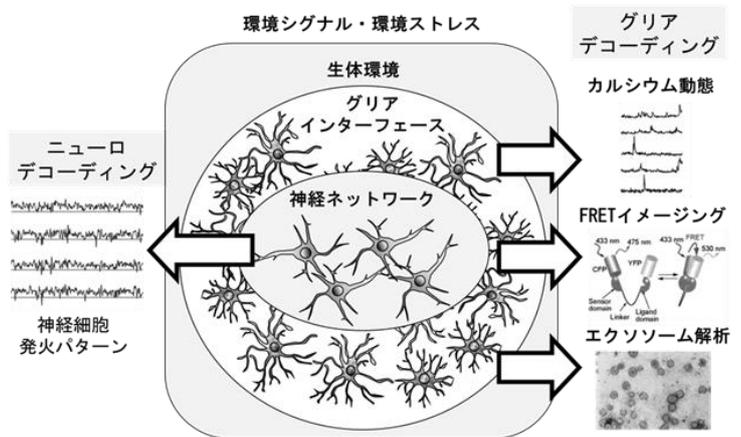
- [1] 公：公募研究
- [2] 公募研究は研究代表者が 1 名で実施

研究領域全体に係る事項

4 研究領域の目的及び概要

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時の領域計画書を基に、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、どのような点が「これまでの学術の体系や方向を大きく変革・転換させる」ものであるか、研究の学術的背景や領域設定期間終了後に期待される成果等を明確にすること。

動物は環境の変化に適切に対応する能力を有するが、外界からのシグナルは感覚器を介するだけでなく、様々な形でまず体内環境を変化させ、間接的に脳に影響を与えている。代謝制御、炎症・免疫、腸内細菌叢の変化、概日リズム、性周期に関連する内分泌系の変化など、動物の体内環境は刻々と変化し、そのシグナルによって脳は多様な制御を受けている。このような脳の制御の理解には神経細胞以外の脳・神経系を構成する構造、すなわち中枢グリア細胞、血管、リンパ管、脳を取り囲む軟膜・硬膜・脈絡叢の細胞、末梢神経線維とそれを囲む末梢グリア細胞などの研究が必須となる。このようなインターフェースは一方で神経回路の機能調節を行い、他方で脳から全身組織へのシグナルの伝達に関与している。特にこれらの細胞群の中でグリア細胞は神経細胞と接して存在し、脳と脳外の環境とのやりとりを制御する、中核的な脳-末梢インターフェースである。本領域の主要なゴールはこのようなグリア細胞が表現する情報を読み出すこと（デコーディング）である。



多様なグリア情報の読み出し(グリアデコーディング)の実現により脳と身体の相互作用を理解する

グリアをインターフェースとした脳-身体連

関の理解を推進するために、本研究領域では以下の三つの柱に沿って研究を推進している。

(1) 神経回路を包含する脳全体をシステムとして捉え、脳の情報処理を神経回路に加えて代謝・循環・免疫などの時空間的な動態をコードするグリア細胞と統合して理解する。

(2) 脳を生体システムの一要素として捉え、外部環境に対応した生体の内部環境の変化、さらにその結果として起こる脳と内部環境の間の多様な機能制御の実体を解明する。

(3) 上記二項目において中心的な役割を果たすグリア細胞の状態・機能・細胞間シグナル伝達を包括的に読み出す技術(デコーディング技術)を開発し、脳と身体の間での生体情報の統合の理解を目指す。これらの3項目の実現によって、従来は全く知られていなかった新しいグリア細胞の生体内における情報処理機構が明らかになる。このような研究はこれまでの神経伝達を中心に据えた脳-末梢相互作用の考え方を大きく方向転換させ、学術の変革を実現することとなる。

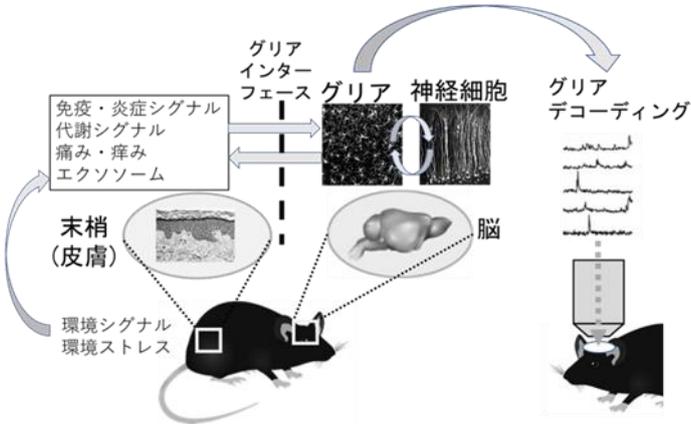
以下、柱(1)、(2)、(3)に関する現状および構想について記載する

柱(1)においては神経回路のみの解析では従来捉えることが出来なかったグリア細胞が関与する新しい脳機能制御機構の発見が大きな目標となる。既に岡部グループがマイクログリアによる海馬歯状回神経回路の制御機構を見出し(GLIA 2023)、小山グループは神経幹細胞に発現する温度受容体が、ストレスに

よるミクログリアによる神経幹細胞の貪食に関与することを示した(Sci Adv 2021)。更に田中グループはオリゴデンドロサイトの機能を改変することでも海馬での記憶学習を制御できることを見出した (Nat Comm 2021)。このように続々とグリアによる新しい脳機能制御機構が存在することの証拠が得られている。

柱(2)においては脳・生体内部環境・外部環境の相互作用に関わるグリアの情報処理を明らかにすることが大きな目標となる。生体内部環境のシグナルを伝達する機構として、細胞外小胞の関与の可能性が示唆されているが、直接的な証拠は得られていない。In vivo イメージングを活用することで、石井グループは末梢の骨芽細胞から放出される細胞外小胞が細胞間コミュニケーションに関与することを証明しており (Nat Comm 2022)、この技術を更に脳-末梢連関へと発展させつつある。また津田グループでは末梢神経の侵害を引き金として、青斑核由来のノルアドレナリン神経シグナルに応答する特定のアストログリア集団が慢性疼痛治療の鍵となることを見出しており (Nat Neurosci 2020)、末梢での組織侵害性シグナルの情報がグリア細胞を介して中枢神経系を制御することの証拠が積み重ねられつつある。

グリア機能を包括的に読み出す技術(デコーディング技術)を開発し、脳-身体連関の研究を飛躍的に発展させる



柱(3)においてはグリア細胞の状態・機能・細胞間シグナル伝達を包括的に読み出す技術の開発が主要なゴールとなる。グリアの活動を包括的に読み出すには広域イメージングと細胞活動の選択的制御の技術開発が必要であり、公募班員の真仁田 (J Vis Exp 2022) や毛内 (Front. Neurosci. 2023) が開発した技術や和氣グループが開発した光による選択的細胞刺激技術 (Sci Adv 2021) の活用を推進している。細胞間シグナル伝達の解析にはFRETイメージングが大きな武器となり、この技術を個体レベルに適用するために松田グループによる技術開発とそのグリアへの応用が進められている (Life Sci Alliance 2021)。さらに全脳レベルでのグリア機能の読み出しに有用な技術として小泉グループが開発した全脳ミクログリア置換技術がある (GLIA 2021)。この方法を用いる事で、脳に全く障害を加えることなく、ヒト iPS 細胞から分化させたミクログリアをマウス脳内に定着・分化させる事が可能になった。この手法と in vivo イメージング手法を組み合わせたヒト iPS 細胞の機能解析などが今後は具体的な実験として視野に入ってくる。このような大規模な細胞機能の読み出しと操作技術を活用して得られたデータについては、数理科学的な解析により隠れた因果関係を抽出する必要がある。この目的の為に、マウス全脳についてのグリアマッピングが計画班員の史グループ、公募班員の長井らによって現在進められている。

上記の三つの柱に沿った研究は計画3年目の段階で既に多くの成果を生んでおり、ハイインパクトジャーナルへの論文掲載状況にも表れている (Nat Neurosci 誌3報, Neuron 誌1報, Sci Adv 誌5報, Nat Commun 誌8報, PNAS 誌4報, Cell Rep 誌4報, J Exp Med 誌2報, Glia 誌4報, J Neurosci 誌2報, PLoS Biol 誌1報, J Clin Inv 誌1報, eLIFE 誌1報)。

5 審査結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

研究領域全体を通じ、審査結果の所見において指摘を受けた事項があった場合には、当該指摘及びその対応状況等について、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

審査結果の所見においては「膨大なデータのデータベース化や理論面の参加については、更なる検討が望まれる」との意見をいただいた。所見で指摘された点については、班員間での検討を進め、以下の様に対応を進めている。

【1】データベースに関しては名古屋大学にサーバーを設置し、活用可能なデータを保持する班員が外部からアクセスできるインフラ整備を行った。この環境を活用して、東京大学の史（計画班員）と理化学研究所の長井（公募班員）らによって全脳レベルでのグリア細胞の分布と活動のマッピングデータ集積が進行中であり、外部公開を目指している。また岡部が収集中の大規模イメージングデータ、星野が集積しているエクソソームデータ、津田が集積している遺伝子発現データについても外部公開が可能な部分について同様に共有サーバーへのデータ移行を進めつつある。

【2】データを活用するためのイメージング解析手法、数理解析手法について、それぞれの研究室での方法論の共有化について、研究室訪問などを活用して推進中である。

【3】グリア解析技術の共有化を促進するため、Journal of Visualized Experiments (JoVE)の特集を組み、班員が技術や手法をビデオの視聴により修得することができるようにした。以下のコンテンツが既に公開されている。

JOVE Methods Collections 「New Technologies for Decoding Glial Functions and Brain-body Interactions」 GUEST EDITOR: Shigeo Okabe

<https://www.jove.com/methods-collections/1080/new-technologies-for-decoding-glia-functions-brain-body>

1) Transplantation of human induced pluripotent stem cell-derived microglia in immunocompetent mice brain via non-invasive transnasal route. Parajuli B, Shinozaki Y, Shigetomi E, Koizumi S.

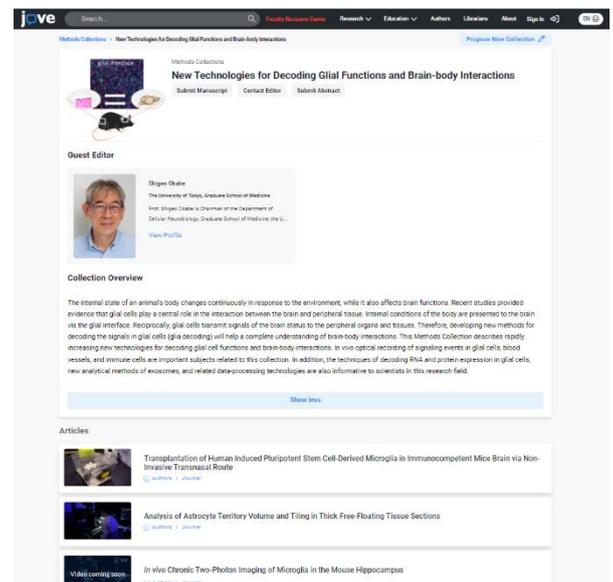
2) In vivo chronic two-photon imaging of microglia in the mouse hippocampus. Kamei R, Urata S, Maruoka H, Okabe S.

3) Simultaneous imaging of microglial dynamics and neuronal activity in awake mice. Maruoka H, Kamei R, Mizutani S, Liu Q, Okabe S.

4) Evaluation and manipulation of neural activity using two-photon holographic microscopy. Kato D, Quan X, Tanisumi Y, Guo Z, Morita M, Takiguchi T, Matoba O, Wake H.

5) In vivo wide-field and two-photon calcium imaging from a mouse using a large cranial window. Manita S, Shigetomi E, Bito H, Koizumi S, Kitamura K.

【4】公募班員としてデータベースや数理解析の専門家が多数参加することを当初期待していた。そのような班員を多く採択することは出来なかったが、計画班員が主体となり、一部公募班員を加えてデータ取得と利活用を進めることで十分対応できている。



「留意事項」についての対応は以下の通り。

【1】「計画研究が個別研究の集まりにならないように注意し、領域ミッションの共有化を図る工夫が望まれる。」

班員間では本領域採択前から共同研究が進展しており、すでに複数の共同研究による論文成果もあることから、領域ミッションの共有化は十分に図られていると考えている。今後も班員間での研究室訪問の支援などを用いて連携を強化する。以下にこれまでの共同研究の成果を7件挙げる。

共同研究成果例

(柴崎グループと小山グループ) Thermosensitive receptors in neural stem cells link stress-induced hyperthermia to impaired neurogenesis via microglial engulfment. Hoshi Y, Shibasaki K, Gailly P, Ikegaya Y, Koyama R. **Sci Adv.** 2021 Nov 26;7(48):eabj8080.

(小山グループと田中グループ) Optical manipulation of local cerebral blood flow in the deep brain of freely moving mice. Abe Y, Kwon S, Oishi M, Unekawa M, Takata N, Seki F, Koyama R, Abe M, Sakimura K, Masamoto K, Tomita Y, Okano H, Mushiake H, Tanaka KF. **Cell Rep.** 2021 Jul 27;36(4):109427.

(田中グループと小山グループ) Astrocytic cAMP modulates memory via synaptic plasticity. Zhou Z, Okamoto K, Onodera J, Hiragi T, Andoh M, Ikawa M, Tanaka KF, Ikegaya Y, Koyama R. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 2021 Jan 19;118(3):e2016584118.

(平岡グループと田中・松井グループ) Exacerbation of Epilepsy by Astrocyte Alkalization and Gap Junction Uncoupling. Onodera M, Meyer J, Furukawa K, Hiraoka Y, Aida T, Tanaka K, Tanaka KF, Rose CR, *Matsui K. **J Neurosci.** 2021 Mar 10;41(10):2106-2118.

(服部グループと和氣グループ) CD206+ macrophages transventricularly infiltrate the early embryonic cerebral wall to differentiate into microglia. 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. **Cell Rep.** 2023 Feb 7: 42(2), 112092.

(夏堀グループと田中グループ) Serotonergic neurons control cortical neuronal intracellular energy dynamics by modulating astrocyte-neuron lactate shuttle. Natsubori, A., Hirai, S., Kwon, S., Ono, D., Deng, F., Wan, J., Miyazawa, M., Kojima, T., Okado, H., Karashima, A., Li, Y., Tanaka, K.F., Honda, M. **iScience**, 26(1):105830, 2023.

(小泉グループと田中・松井グループ) Synaptic pruning through glial synapse engulfment upon motor learning. Morizawa YM, Matsumoto M, Nakashima Y, Endo N, Aida T, Ishikane H, Beppu K, Moritoh S, Inada H, Osumi N, Shigetomi E, Koizumi S, Yang G, Hirai H, Tanaka K, Tanaka KF, Ohno N, Fukazawa Y, Matsui K. **Nat Neurosci.** 2022 Nov;25(11):1458-1469.

班員間で共通の研究課題を持つため、2021年度から研究室間で相互に研究者が訪問するラボビジット支援を開始しており、2021年度は7件、2022年度は13件と多数のサイトビジットを実施した。

【2】「多様な公募研究が加わることにより個別研究を超えた領域としての成果を出す工夫をしていただきたい。そのためにはデータベース化、グリアデコードの理論化に関しても留意して研究を進めることが求められる。」

公募研究についてはデータベース、理論研究などの要素も盛り込んだ提案について特に期待していることをメッセージとして盛り込んだ公募要項を作成した。採択された班員には全脳レベルでのデータベース構築を目標とする研究者もおり、計画班員とも協働しつつ、全脳でのグリアマップデータを本領域として準備したサーバーに蓄積しつつある。

6 研究の進展状況及び主な成果

- (1) 及び(2)について、計画研究及びそれと連携している公募研究ごとに、具体的かつ簡潔に記述すること。(一つの計画研究及び連携する公募研究で2頁以内)
- (1) 領域設定期間内及び中間評価実施時までには何をどこまで明らかにしようとし、中間評価実施時までにはどこまで研究が進展しているのか
- (2) 各計画研究で得られた成果、及びそれぞれの計画研究と連携している公募研究で得られた成果について、(計画研究・連携する公募研究の順で記載すること。なお、本研究領域内の共同研究等による成果の場合はその旨を明確にすること。)

次ページ以下で計画研究とそれと連携する公募研究を各2ページにまとめた成果内容を記載する。掲載順は以下の通りである。

P.16 A01 計画研究 岡部繁男：課題名「グリア・神経ネットワークの統合デコーディング」
連携公募研究 代表者 松田隆志 毛内拓 宮下知之

P.18 A01 計画研究 田中謙二：課題名「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」
連携公募研究 代表者 夏堀晃世 平岡優一

P.20 A01 計画研究 小山隆太：課題名「ミクログリアの時間依存性構造変化のデコーディングと生体機能への介入」
連携公募研究 代表者 定方哲史 柴崎貢志

P.22 A01 計画研究 松田道行：課題名「グリア細胞間情報伝達の可視化」
連携公募研究 代表者 真仁田聡 安部健太郎

P.24 A02 計画研究 和氣弘明：課題名「全身臓器の生理的・病的免疫状態遷移の脳による検出機構」
連携公募研究 代表者 伊藤綾香 藤生克仁

P.26 A02 計画研究 津田 誠：課題名「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」
連携公募研究 代表者 服部祐季 堀内 浩

P.28 A02 計画研究 石井 優：課題名「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」
連携公募研究 代表者 橋本謙二

P.30 A03 計画研究 小泉修一：課題名「ミクログリアデコーディングによる全身監視・制御システムの解明」
連携公募研究 代表者 渡部博貴 中尾章人 神野尚三

P.32 A03 計画研究 史 蕭逸：課題名「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」
連携公募研究 代表者 長井 淳

P.34 A03 計画研究 星野歩子：課題名「エクソソームを介した脳-臓器コミュニケーション」
連携公募研究 代表者 川村敦生 相澤秀紀

A01 計画研究 岡部繁男：課題名「グリア・神経ネットワークの統合デコーディング」

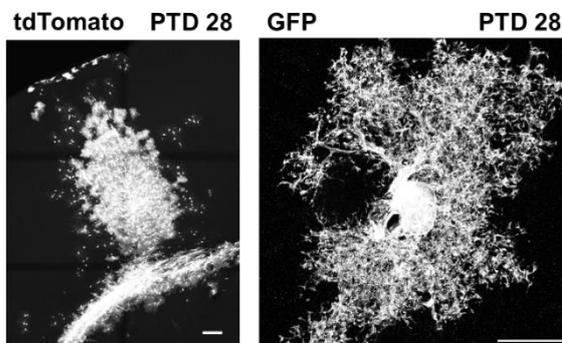
A01 公募研究 松田隆志：課題名「脳内炎症による血圧制御中枢の活性化メカニズムの解析」

A01 公募研究 毛内拓：課題名「アストロサイトにヒト特異的遺伝的変異を導入した遺伝子改変マウスの生理機能解析」

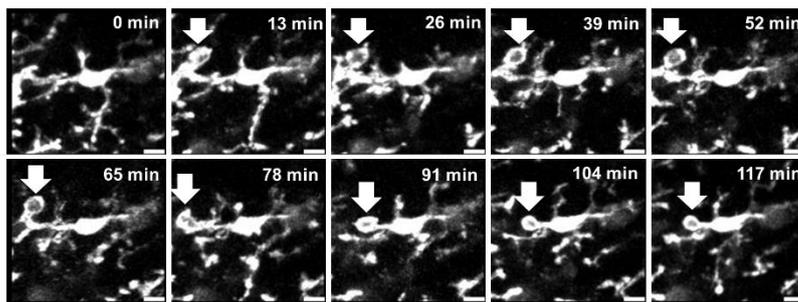
A01 公募研究 宮下知之：課題名「感覚情報を伝達するグリア細胞のデコーディング」

A01 計画研究 岡部繁男：課題名「グリア・神経ネットワークの統合デコーディング」本研究は、個体の内部環境に応答して発現するグリア機能の制御とそれに関連する神経回路の変化を統合的に解析するためのイメージング技術の開発を主な研究テーマとしている。この目的のために二つの技術開発を実施している。第一のアプローチは脳への細胞移植と二光子顕微鏡イメージングの統合である。あらかじめ遺伝子改変を行ったグリアを脳内に移植し、移植グリア細胞が神経回路に与える機能をその場で読み出すことが可能になれば、細胞自律的にグリアが回路を制御する機構を明確に抽出することが可能になる。これまでにドナーとなるグリア細胞の培養条件の最適化、移植部位と時期の検討を行い、無血清培地で増殖させた初代培養アストログリア細胞を生後早期のマウス大脳皮質に移植することで、理想的なアストログリアの分化と定着が起こることが確認された

(右図は移植後 28 日のアストログリアの大脳皮質内での分布 (左) と拡大顕微鏡を用いた超解像イメージ (右) を示す)。この方法を用いてアストログリアの食食機能がシナプスに与える影響を今後解析する予定である。この目的のために、公募班員の平岡との共同研究で、アストログリアの食食機能に関する二つの遺伝子をノックアウトしたマウスを作成し、現在移植実験を実施している。移植細胞からの情報を検出する



際に皮質広域イメージング技術が必要であり、公募班員の毛内から技術提供を受けている。第二のアプローチは脳深部からのグリア情報の読み出しを可能にするイメージング技術の開発である。最終的なイメージングの目標は視床下部であるが、その前段階の技術開発として、海馬歯状回における神経細胞新生とミクログリアのダイナミクスを同時に検出する実験系の開発を実施した。大脳皮質の組織を除去して海馬にアプローチする必要があるため、このイメージングはミクログリアの活性化を極力防止することが求められる。手術条件の最適化により、分岐型ミクログリアの形態を維持しつつ、海馬歯状回に存在する新生神経細胞とミクログリアの同時イメージングが可能となった (右図は新生神経細胞の食食過程のライブイメージング。食食された細胞はミクログリアの細胞体への移動する (矢印))。本イメージング手法を適用することで分岐型



ミクログリアの食食能力が極めて高いという従来の想定を覆す結果を得た(Kamei and Okabe, GLIA 2023)。現在更に深部の脳構造である視床下部などを解析するためのイメージング技術について公募班の松田らと検討を進めている。また歯状回の神経新生は記憶情報と関連するため、公募班員の宮下が同定しつつある記憶関連回路に対するグリア細胞制御機構についての検討を開始している。

A01 公募研究 松田隆志：課題名「脳内炎症による血圧制御中枢の活性化メカニズムの解析」

脳の中でも例外的に血液-脳関門を欠いている感覚性脳室周囲器官(sCVOs)は常に体液中の液性因子に曝されている。我々は、sCVOs の脳内免疫細胞が体液中の炎症性サイトカインなどを感知し、神経細胞の活動を調節することによって血圧制御を行っている、という仮説を立て検証を行った。

ウイルスベクターと化学遺伝学的手法を組み合わせる用いて、脳内免疫細胞の活動を人為的に制御する手法を確立した。この手法による sCVOs の脳内免疫細胞の活性化によって、一過性の血圧上昇が観察されたことから、sCVOs の脳内免疫細胞が血圧制御に直接的に関与することが示唆された(右図)。次に、GRIN レンズを用いて sCVOs の脳内免疫細胞の活動を観察する脳深部イメージング技術を確立した。現在、この手法を用いて、高血圧誘導時における脳内免疫細胞の活動解析を進めている。また、脳室内に炎症性サイトカインである TNF- α を投与したところ有意な血圧上昇が認められ、sCVOs 内の血圧制御中枢に連絡している神経細胞において活性化マーカーである Fos の発現が増加していた。以上の研究成果は、当初の仮説を支持するものであり、sCVOs における新規の血圧上昇機構の存在が示唆された。

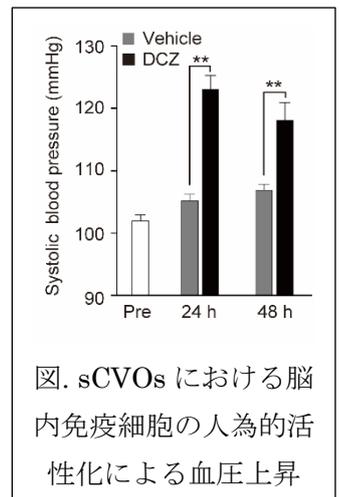


図. sCVOs における脳内免疫細胞の人為的活性化による血圧上昇

A01 公募研究 毛内拡：課題名「アストロサイトにヒト特異的遺伝的変異を導入した遺伝子改変マウスの生理機能解析」

本公募研究では、アストロサイト機能に重要な役割を果たす膜タンパク質のうちアドレナリン受容体にヒト特異的な遺伝的変異を見出し、それをグリア線維性酸性タンパク質 (GFAP) プロモータの下流に発現した遺伝子改変マウスを作製し、その生理機能の解析に挑んだ。

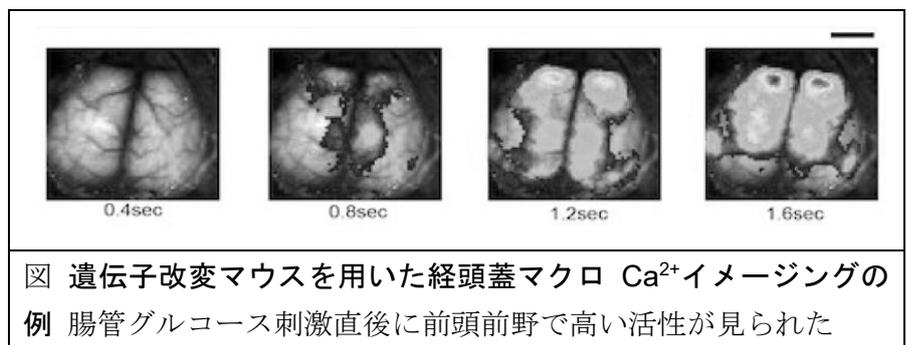
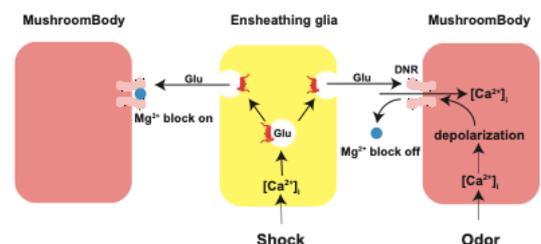


図 遺伝子改変マウスを用いた経頭蓋マクロ Ca²⁺イメージングの例 腸管グルコース刺激直後に前頭前野で高い活性が見られた

24 時間行動解析の結果、日周期性や体重変動に有意な差を見出しているが、その詳細なメカニズムは不明である。特に、体重増加の原因として、腸管神経系に発現する腸管グリア細胞の影響をはじめとした腸機能の理解が不可欠である。研究代表者らは、グルコース刺激に対する腸内分泌系と中枢神経系の間には迷走神経を介した速い神経伝達を見出しており、その機序にドーパミンを介したアストロサイトの細胞内 Ca²⁺ 上昇が重要な役割を果たすことを明らかにしてきた (未発表)。本研究では、腸管グルコース刺激後の大脳皮質の活動を広視野で観察するために、ニューロンとアストロサイトの両方に Ca²⁺ センサータンパク質を発現した遺伝子改変マウス (G7NG817) を用いて、リアルタイムに脳活動を頭蓋骨越しに計測できる、経頭蓋マクロ Ca²⁺ イメージングの系 (Yamada, Monai et al., Front. Neurosci., 2023) をさらに発展させ、公募班との連携を推進した。

A01 公募研究 宮下知之：課題名「感覚情報を伝達するグリア細胞のデコーディング」

ショウジョウバエの匂い嫌悪学習では条件刺激 (CS) の匂い情報と、無条件刺激 (US) の電気ショック情報が記憶中枢キノコ体で連合する。我々は、新規のグルタミン酸 (Glu) 小胞輸送体、DVGLUT2 が、ショウジョウバエのグリア細胞の一種である Ensheathing Glia (EG) に特異的に発現し、US 提示に応じて EG が MB に Glu を開口放出して US 情報を伝達していることを見いだした。キノコ体には NMDA 受容体 (NR) が発現しているが、US のみの提示ではキノコ体の細胞内の Ca²⁺ 上昇は見られなかった。CS との同時提示で、NR の Mg²⁺ block が外れることで Ca²⁺ が流入し、CS に US が提示され、連合できることが示唆された。さらに、これまで US の情報を伝達していると考えられてきたドーパミンの放出は、EG から放出したグルタミン酸をドーパミン作動性神経に発現する Kainate receptor が受容して起きていた。本研究によりこれまで、神経細胞を支えるだけと考えられてきたグリア細胞が、グルタミン酸をエクソサイトーシスすることで、嫌悪の情報を記憶中枢に伝達するという、新たなグリア細胞の機能を明らかにすることができたと考えている。



A01 計画研究 田中謙二：課題名「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」
 A01 公募研究 夏堀晃世：課題名「セロトニン神経とアストロサイト代謝ネットワークによるエネルギー恒常性維持の解明」
 A02 公募研究 平岡優一：課題名「脳領域間機能差からアストロサイト不均一性の発生メカニズムをデコードする」

A01 計画研究 田中謙二：

課題名「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」

本研究では、脳内エネルギー動態が制御される仕組みを明らかにし、脳と心の機能にエネルギー代謝が果たす役割を解明することを目標とする。この研究を進めるにあたって中心的な役割を果たすのは、神経・グリア・血管の機能を光で操作し、光で計測する技術の確立である(計画班・田中謙二代表)。また、脳の領域特異的な化学遺伝学的操作法を確立する上では、公募班(平岡優一)との連携研究を実施。脳内エネルギー動態が大きく変化する病態モデルとしてはてんかんに注目し(計画班・松井広分担)、睡眠・覚醒にともなうエネルギー動態の変化については公募班(夏堀晃世)で担当、学習や記憶におけるグリア・神経ネットワーク関連のダイナミズムを明らかにする研究については計画班(松井分担)で実施した。本計画研究班においては、① 細胞内エネルギー代謝分子(ATP、乳酸、ピルビン酸等)を FRET 型蛍光センサーで追跡し、② 血管平滑筋オプトジェネティクスにより局所血流の強弱を自在に制御する技術の確立を、中間評価実施時までには実現する目標に設定した。これらの技術を使って、脳内エネルギーと情報処理との連関を生体内(*in vivo*)で検証するのが領域設定期間内の大目標となる。

① FRET 型の細胞内乳酸センサーとピルビン酸センサーをグリア細胞特異的に遺伝子発現させるマウスを公募班・平岡と共に作出。いずれのセンサーもマウス脳内において十分な発現量を得ることができた。残念ながら乳酸センサーのほうは、乳酸が激増する脳死時においても FRET が変化しなかったため、センサー感度設定が定常状態でも飽和していた可能性が考えられる。一方、ピルビン酸センサーについては、マウスの探索行動時等の生理的条件下でも変化することが観察されており、このセンサーを使った研究の発展に期待が持てる(図1;未発表、松井分担)。一方、生体内で FRET センサーを使った研究においては、脳血流と細胞内 pH の変動によって、計測される蛍光値が大きく影響されることが明らかになり、従来の *ratiometry* 法では何が変化したのかが分からないという問題点が示された。そこで、蛍光計測値から複数の脳内環境因子を分離するマルチプレキシング法が新たに開発され(松井分担)、今後のファイバーフォトメリー法や一光子イメージング法のスタンダード技術となることが期待される。この技術を使い、これまで、てんかん脳病態時に視床下部アストロサイトが酸性化すること(*Brain* 2023a)、生理的なレム睡眠時にも特徴的な酸性化が生じ、発達てんかん時のレム睡眠時にはこの酸性化が亢進すること(*Brain* 2023b)等が明らかにされた。この他、細胞外イオン環境に大きな影響を与えるアストロサイト間のギャップ結合がてんかん発症時に閉塞すること(*J Neurosci* 2021)、てんかんの発症後の抗てんかん作用の獲得時に細胞外アデノシン濃度が上昇すること(*Neurobiol Dis* 2022)が明らかになった。

② 血管平滑筋・ペリサイト特異的に興奮性オプシン(ChR2)、もしくは、光感受性アデニルサイクラーゼ(PAC)を発現するマウスを他計画班・小山隆太代表と共に作出(図2)。ChR2 ないし PAC の光刺激によって、脳血流は低下もしくは亢進することが予想され、実際、これらの脳血流変化の時間ダイナミクスはドップラー計測、空間ダイナミクスは鉄造影剤を利用した *functional MRI* で明らかにされた(*Cell Rep* 2021)。

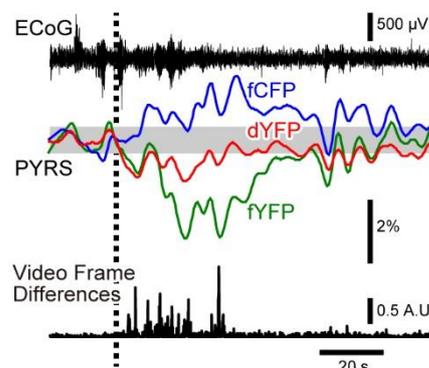


図1 海馬アストロサイト発現 FRET 型ピルビン酸センサー (PYRS) 反応。探索行動に応じてピルビン酸濃度変化が検出された。

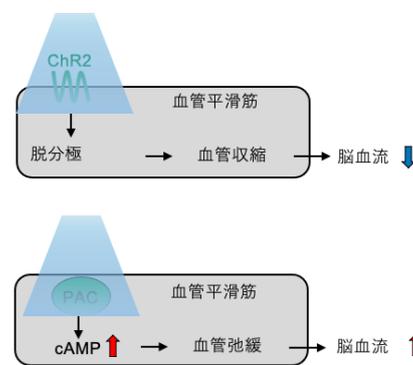


図2 血管オプトジェネティクス。血管平滑筋・ペリサイト特異的に発現させた ChR2、PAC を光刺激すると、それぞれ、血流の低下、上昇が引き起こされる。

また、これらの技術を使って、腹側線条体に栄養を送る血管を収縮させることで一過性に脳虚血を起こす実験系を構築した。実験の結果、光刺激 0.5 秒後から脳血流が減少し、トラフまで 8 秒かかり、回復には 100 秒かかることが示された。また、神経発火頻度が減少しはじめるのが 11 秒後、自発運動減少は 22 秒後から発生することも明らかになった (*Glia* 2023)。

なお、神経伝導や神経伝達が可塑的に変化することで、脳内情報処理は最適化すると考えられている。本計画班では、神経伝導の可塑性は、オリゴデンドロサイトの若さによって規定されていることを発見した (*Nat Commun* 2021)。また、ミクログリアだけでなく、アストロサイトも、生理的な条件下で不要な神経シナプス断片を貪食し、学習・記憶課題時には、この貪食作用が亢進することを、最新の三次元電顕法で明らかにした (*Nat Neurosci* 2022)。このように、グリアネットワークと神経回路の統合を担う、新たな過程が複数発見できた (*J Physiol* 2021)。今後、これらの可塑性の発揮に、グリアネットワークによるスマートなエネルギー供給システムが果たす役割を明らかにすることに取り組む。

A01 田中計画班連携 - 公募研究 夏堀晃世代表

動物の覚醒神経の一つであるセロトニン神経とアストロサイトとの相互作用によって、脳内エネルギー動態がどのように影響されるのかを明らかにすることを目標とした。

本研究では、計画班・田中が作出したマウスを用いて、縫線核セロトニン神経活動を光操作し、アストロサイトの活動や脳代謝分子動態を生体内 (*in vivo*) 光計測した。実験の結果、セロトニン神経性入力により、皮質アストロサイトの Ca^{2+} と cAMP シグナルの両方が活性化されることが示された。引き続いて、アストロサイトから近傍神経細胞への乳酸供給活動が促進され、動物覚醒時、皮質の興奮性神経細胞内 ATP 濃度が増加することが明らかになった (図3; *iScience* 2023)。また、セロトニン神経性入力により、皮質血流が低下することも示された。一方、セロトニン神経性入力は、皮質アストロサイトに作用して、血管作動性因子の放出を促す。これにより、部分的な皮質血流増加作用が発揮され、先の血流低下作用と拮抗することが示された (未発表; *in preparation*)。

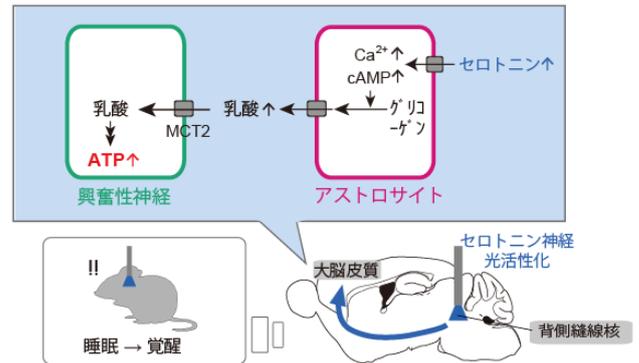


図3 セロトニン神経によるアストロサイト-ニューロン乳酸シャトルの制御。脳内エネルギー動態と睡眠・覚醒制御機構に相互作用があることが示唆された。

A01 田中計画班連携 - 公募研究 平岡優一代表

脳領域毎にアストロサイト機能には差異があると考えられ、この不均一性を理解することを目標とした。具体的には、① 大脳皮質と視床下部アストロサイトの間での Ca^{2+} に対する応答の違いの解析、② 小脳グリア型グルタミン酸トランスポーター欠損マウスの解析、の2つの研究を実施した。

① 大脳皮質・視床下部のそれぞれの領域特異的に Gq-DREAAD をアストロサイトに発現させたマウスを作出。大脳皮質発現マウスに Gq-DREAAD を活性化させるリガンドを投与すると、唾液の分泌が促進された。一方、視床下部発現マウスでは、体温の上昇が引き起こされた。化学遺伝学は完全非侵襲的に細胞機能操作ができるメリットがあるが、これまででは、活性化される細胞種を限定することはできても、活性化される脳領域を限定することはできなかった。本技術は、グリアデコーディング領域で広く共有されることが期待できる。② 小脳特異的にグリア型グルタミン酸トランスポーター GLAST と GLT1 を二重に欠損したマウスを作出。GLAST/GLT1 二重欠損しても、神経変性や神経炎症が全く観察されなかったが、顕著な運動障害を引き起こされた。アストロサイトの異常そのものが運動障害の主因たりうることが明らかになった。

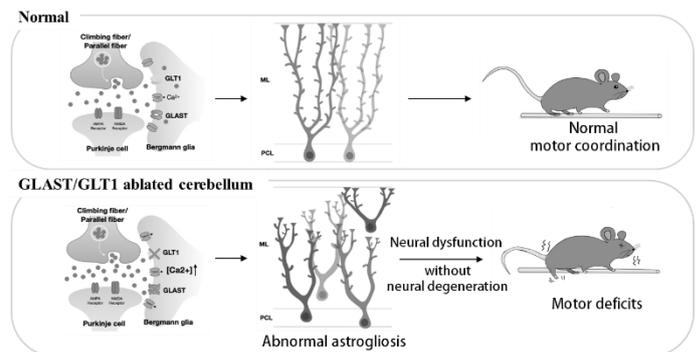


図4 小脳グリア細胞特異的 GLAST/GLT1 二重欠損により、神経変性・炎症は生じなかったが、顕著な運動障害が引き起こされた。

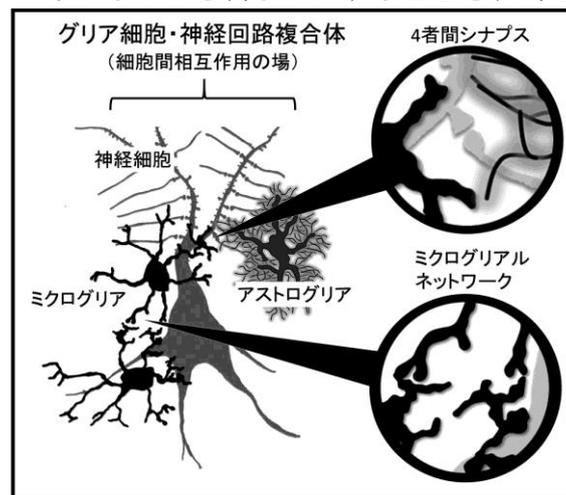
A01 計画研究 小山隆太：課題名「ミクログリアの時間依存性構造変化のデコーディングと生体機能への介入」

A01 公募研究 定方哲史：課題名「母乳がミクログリアを介して脳の発達に与える影響について」

A01 公募研究 柴崎貢志：課題名「脳内を冷却する吸熱型アストロサイトの存在とその生理機能」

A01 計画研究 小山隆太：課題名「ミクログリアの時間依存性構造変化のデコーディングと生体機能への介入」

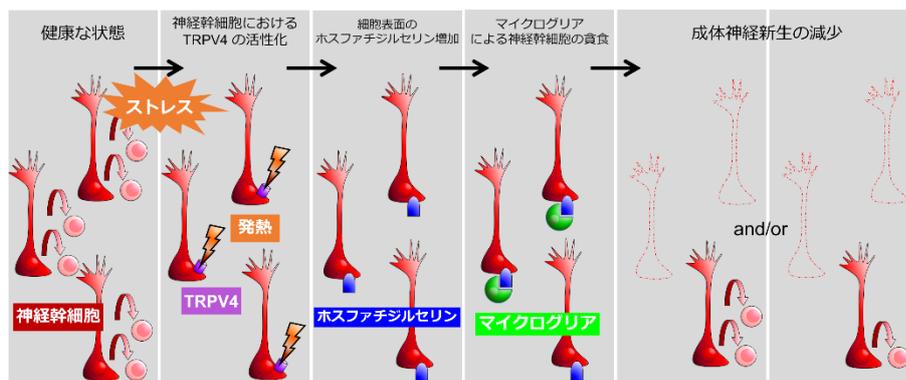
小山班は、グリア細胞および神経細胞によって構成されるグリア細胞・神経回路複合体において、それぞれの細胞がどのように相互作用しながら生体機能の発揮につながるのかを明らかにすることを目的とした研究を行った（右図）。特に、中間評価時まで、グリア細胞・神経回路複合体を *in vitro* 系で再現し、まずはミクログリアによるシナプスや細胞片の貪食の分子メカニズムを明らかにすることを目標にした。そして、現在までに、



各種グリア細胞及びシナプスの生体内における主要な構造を再現した培養系「Glioneuronal unit 培養系」の確立に成功した。そして、同系を用いることによって、シナプス貪食のメカニズムを検証した。その一例として、シナプス局所における非アポトーシス性のカスパーゼ活性が、シナプスへの補体集積とミクログリアによるシナプス貪食を誘導することを発見した。また、小山班はミクログリアによるシナプス貪食が、母体免疫活性による自閉症モデルマウスにおいて低下していることを発見しており、A01 公募研究の定方班と連携し、母親由来の抗体が仔マウスのミクログリアの貪食活性に与える影響について、情報交換を行った。

また、小山班は、ミクログリアの貪食機能がどのように生体機能に影響を与えるのかについての研究も遂行した。具体的には、脳の神経幹細胞に発現する温度受容体が、ストレスによって生じるミクログリアによる神経幹細胞の貪食と成体神経新生の減少に関与することを A01 公募研究の柴崎班との共同研究において明らかにした (Hoshi et al., *Sci Adv.*, 2021, 下図)。ヒトが心理的・社会的ストレスを受けると、発熱が生じることが知られていた。この発熱は心因性発熱と呼ばれ、その発生メカニズムについてこれまでに様々な研究が展開されてきたが、この発熱がその後生体にどのような影響を及ぼすのか、及ぼすとしたらどのようなメカニズムが存在するのかについては不明であった。小山・柴崎の共同研究グループは、発熱による温度変化を伝える因子として、温度受容体タンパク質の一つである **Transient receptor potential vanilloid 4** (以下、

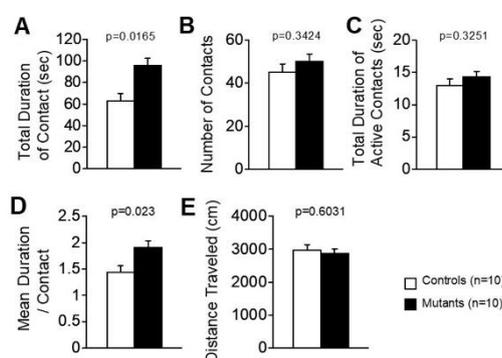
TRPV4) に着目し、脳内で **TRPV4** がストレス応答に重要な海馬歯状回の神経幹細胞に多く発現すること、およびその活性化がミクログリアによる神経幹細胞の貪食を促進することを発見した。



A01 公募研究 定方哲史：課題名「母乳がミクログリアを介して脳の発達に与える影響について」

定方班は母親マウスの抗体が子マウスの脳のミクログリアに幼少期のみ結合していることを見出した。母親の抗体が子の脳の発達に与える影響を調べることを期間内の目標とし、以下のことを明らかにした。まず、IgG 受容体である Fc γ RI、Fc γ RII、Fc γ RIII の全てがミクログリアに発現しており、IgG 刺激により、Syk および Jak/Stat 系が活性化され、Type I インターフェロンの分泌が上昇した。次に、IgG subtype による違いを調べたところ、IgG2a が最も強くミクログリアの Jak/Stat 系を活性化していた。IgG2a は Fc 領域のみで Jak/Stat 系を活性化することも明らかになった。そして、IgG によりミクログリアの貪食活性が上昇することが分かった。この活性も IgG2a により最も上昇した。さて、母親の抗体は胎盤や小腸に発現する FcRn タンパク質で子の体内に取り込まれる。定方班では、母親の抗体が子に運ばれないマウス (FcRn KO マウス) を作製し、脳の発達への影響を解析した。その結果、Flow Cytometry により、ミクログリア、ニューロン、オリゴデンドロサイトの細胞増殖率が FcRn KO マウスで低下していた。また、FcRn KO マウスの脳においてミクログリア、一部の抑制性ニューロン、オリゴデンドロサイトの密度が低下していた。最後に、行動解析を行ったところ、FcRn KO マウスは社会性行動の異常を示した (図)。また、FcRn KO マウスは新規環境への適応に異常があることも明らかになった。

以上より、母親の抗体は、子の脳のミクログリアの細胞内シグナルに影響を与え、Type I インターフェロンを分泌させることや、貪食活性を上昇させることが分かってきた。また、母親の抗体による刺激を受けない子の脳においては、ミクログリア、ニューロン、オリゴデンドロサイトの細胞増殖率が低下し、社会性行動の異常が見られることが明らかになった。

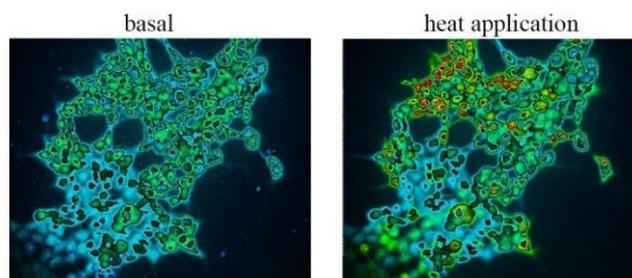


A01 公募研究 柴崎貢志：課題名「脳内を冷却する吸熱型アストロサイトの存在とその生理機能」

柴崎班は、アストロサイトの中に、37°Cの外部温度と同等の細胞以外に、発熱や冷たい状態にある細胞が多数存在することを発見した。着目すべきは、環境温度 (=体温) よりも冷たいアストロサイトが存在する点である。今回見出された冷たいアストロサイトが脳内で特殊吸熱源となっている可能性が高いと予想し、この2年間公募班として研究を行った。冷たいアストロサイト (cold 群) とそれ以外のアストロサイト (normal 群) 間で比較実験を行った。そして、cold 群の熱産生能は normal 群と何も違いがないことを見出した。一方で、細胞への脱共役剤投与による熱産生を惹起した場合、熱産生能に違いはないものの、cold 群は熱産生からの解消が normal 群よりも有意に早いことが明らかになった。また、細胞を加温する実験を行った結果、cold 群は、加温に対する耐性能を有しており、予想通り吸熱細胞としての性質を持つことを明らかにした。柴崎班では、このアストロサイト個々の細胞温度の違いが温度センサー・TRPV4 活性化を介して、グリアデコードされ、神経活動を変化させると予想している。本研究課題の遂行中には、計画研究・小山班との共同研究により、ストレスにより生じる心因性発熱が海馬神経幹細胞 (NSC) の TRPV4 を異常活性化し、NSC の数を減少させることを明らかにした。この機構がストレス性鬱病の悪化を引き起こすと考えられる。今後は、冷たいアストロサイトの特殊な性質の解明と TRPV4 活性化との関連を小山班で解析する予定にしている。

冷たいアストロサイトは吸熱特性を有する

35°Cから38°Cへと細胞外を3°C加温



A01 計画研究 松田道行：課題名「グリア細胞間情報伝達の可視化」

A01 公募研究 真仁田聡：課題名「グリアニューロン連関の in vivo 多重イメージングによるデコーディング」

A02 公募研究 安部健太郎：課題名「学習や病態に影響するグリア可塑性の機構解明」

A01 計画研究 松田道行：課題名「グリア細胞間情報伝達の可視化」

脳の活動を細胞レベルの分解能で解析する手法としてはカルシウムセンサーあるいは電位センサーを用いて神経興奮状態をイメージングするか、あるいは蛍光タンパク質レポーターを用いて転写活性を解析する手法が一般的である。前者は秒～分の時間を、後者は時間～日の時間のスケールの解析手法であり、分～時間の時定数の現象、すなわち、タンパク質リン酸化酵素やGタンパク質の活性変動を解析することは困難である。松田らの研究グループは、Gタンパク質やタンパク質リン酸化酵素の活性を測定するFRETバイオセンサーを開発してきた。本研究では、これらのFRETバイオセンサーを用いて神経およびグリア細胞の細胞間伝達を解明する。中間評価実施時までにはその実験系の確立を行った。

本研究では細胞活性化の指標としてERKマッピングを研究対象としている。まず、計画班の和氣らに指導を仰ぎ、覚醒時マウス的大脑皮質を長時間にわたって二光子顕微鏡で観察する手法を

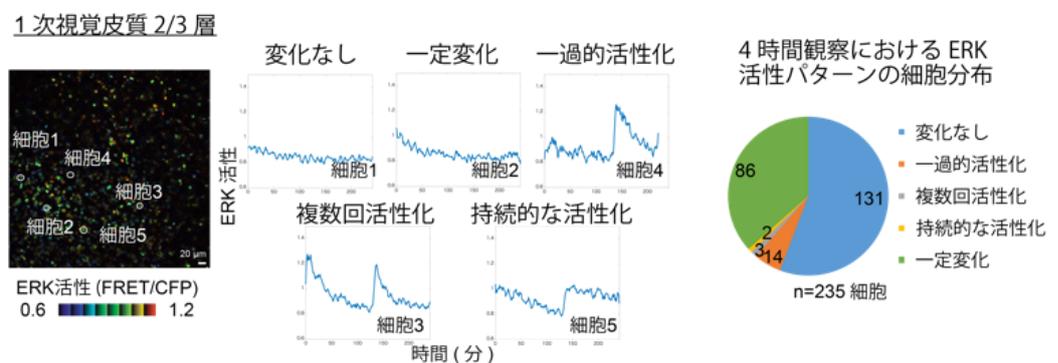


図 1 大脳皮質での ERK 活性化パターン

導入した。そして、ERK 活性を測定する FRET バイオセンサーを発現するトランスジェニックマウス的大脑を 4-8 時間に亘り観察した。その結果、一過的な活性化や複数の活性パルス、持続的な ERK の活性化など様々な活性化パターンを観察することに成功した (図 1)。用いたトランスジェニックマウスではほぼすべての細胞の ERK 活性を測定することができる。そこで、分担研究者らの安倍の協力を得て、細胞種を同定できる AAV 発現ベクターを導入し、これらの活性パターンと細胞種、そして、それらの細胞種の位置関係を明らかにし、神経やグリア細胞の織り成すネットワークの解明につなげる予定である。

さらに、近赤外蛍光タンパク質 (iRFP) を使って、世界で最も深い脳深部の観察を達成した。多光子顕微鏡を用いた脳の深部観察には、1200-1300 nm の励起光が有利であることはよく知られているが、iRFP の輝度は緑～黄色蛍光タンパク質群の 1/10 程度しかなく、実用に耐えなかった。そこで iRFP の発色団として量子収率の高いフィコシアノビルに結合する iRFP 変異体を、フィコシアノビル発現トランスジェニックマウスを使うことで、緑～黄色蛍光タンパク質に匹敵する輝度の iRFP を作成することに成功した。観察時の設定を最適にすることで、

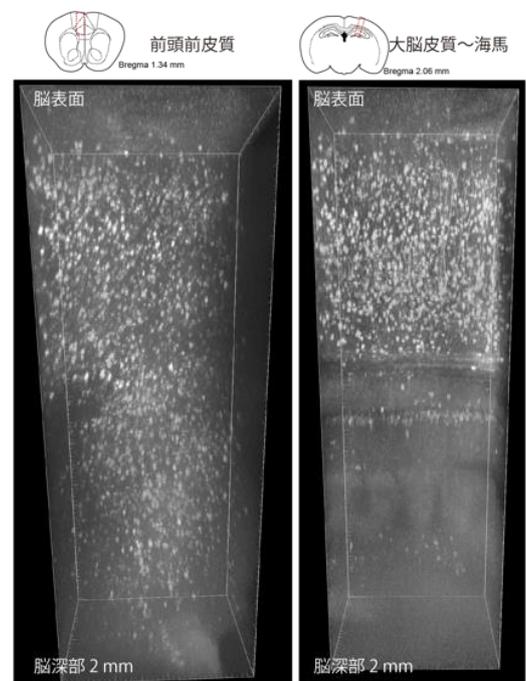
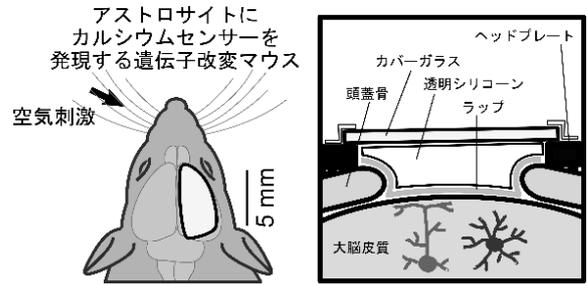


図 2 iRFP を用いた 2mm の深さまでの非侵襲的脳深部観察

従来の世界最深記録の 1.6mm よりも更に深い 2 mm の深さまで観察が可能になった(図 2)。観察の最適化には従来より大きい観察窓の設置が必要であったため公募班の堀内や真仁田らと協力して、大型の観察窓の導入を行っている。さらに、iRFP を改変した高輝度蛍光バイオセンサーを作成と観察も進めており、従来不可能であった脳深部での神経—グリア細胞間の情報伝達の可視化を達成する。

A01 公募研究 真仁田聡：課題名「グリア—ニューロン関連の in vivo 多重イメージングによるデコーディング」

本研究では、市販されている食品用ラップ、透明シリコンプラグ、およびカバーガラスを用いて大型(6 × 3 mm)の頭蓋窓の作製方法を開発した(右図)。この窓を用いてマクロイメージングおよび2光子イメージングが同一マウスより実施でき、神経細胞やグリア細胞の単一細胞レベルの活動や細胞集団の活動をより安価に簡便に観察できるようになった(Manita et al. J Vis Exp 2022)。

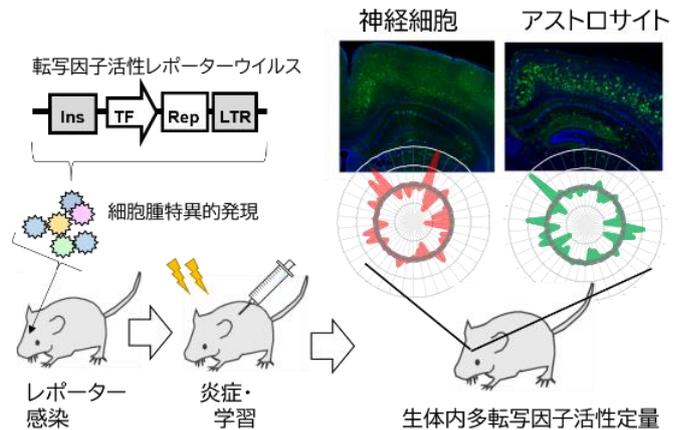


大型の頭蓋窓の概略図

また、本研究ではマウスの前肢による到達把持課題を開発し(Manita et al. Front Neural Circuit 2022)、この運動を実施するマウスよりアストロサイトのマクロ Ca²⁺イメージングにも成功した。これらにより前肢の運動時あるいは運動後に前頭皮質や血管に局在する蛍光変化が観察された。血管の活動に関しては、先行研究では血管に接触するアストロサイトの突起部で Ca²⁺が上昇すると血管拡張が起こり、この Ca²⁺上昇は神経細胞の活動依存的であることが知られている。今後の研究において、この血管における運動に伴う蛍光変化は神経細胞—アストロサイト関連によるものかを二光子顕微鏡によるミクロ的なスケールでの観察を行う。

A02 公募研究 安部健太郎：課題名「学習や病態に影響するグリア可塑性の機構解明」

本研究では生体脳内の細胞が内在に発現する多数の転写因子の遺伝子発現制御活性を細胞腫特異的に定量評価する「転写因子活性プロファイリング」技術を開発した(Abe et al., iScience 2022, Yamamoto et al., STAR Protocols 2022)。



また、開発した技術を使用し、マウス成体において抹消の炎症が脳内の神経細胞およびグリア細胞の転写因子活性状態に及ぼす影響を明らかにした。その結果、腹腔への低濃度の LPS 注入は神経細胞およびアストロサイトにて複数の異なる種類の転写因子の活性の変化を、注入 1 日後に誘発することを明らかにした。また、LPS 注入後 1 日後においてマウスは恐怖条件づけ記憶試験において長期記憶形成の低下が見られるが、アストロサイトで顕著な活性変化が認められる転写因子の活性を阻害した条件ではこのような記憶低下が認められなかった。これらの観察から、抹消の炎症が脳内のアストロサイトでの転写因子活性変化を引き起こし、遺伝子発現変化を介して神経可塑性に影響を及ぼすことが示唆された。今後、これらの分子機構の詳細を明らかにし、末梢での炎症が脳機能に及ぼす影響を低減する技術を開発する。

A02 計画研究 和氣弘明：課題名「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」

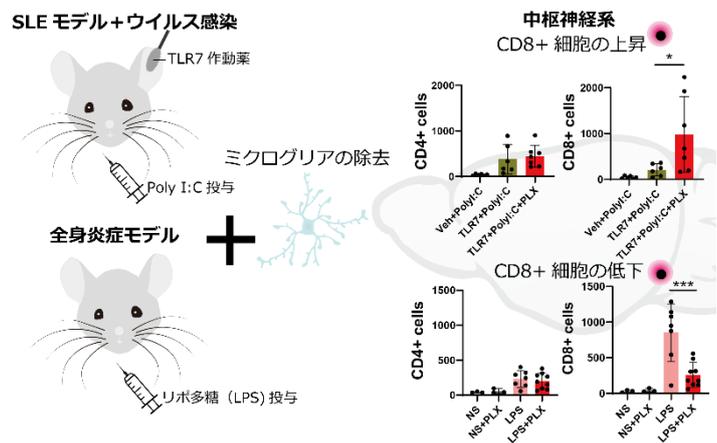
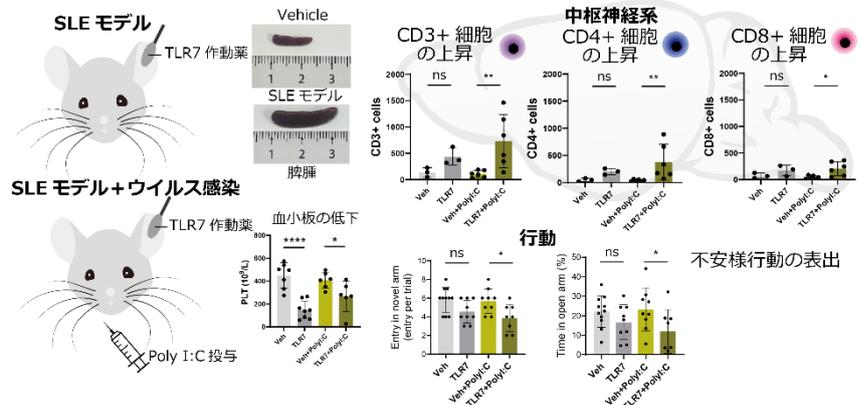
A02 公募研究 伊藤綾香：課題名「グリア内脂質代謝を介した脳-身体連関と末梢自己免疫応答制御の解明」

A02 公募研究 藤生克仁：課題名「グリアによる脳・心臓連関の制御機構の解明」

A02 計画研究 和氣弘明：課題名「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」本研究では、自己免疫疾患モデルとして全身性エリテマトーデス(SLE)を用い、SLEに好発する中枢神経系炎症のメカニズムを解き明かすことで体循環系の炎症がどのように中枢神経系に波及するのかを明らかにし、全身臓器の生理的・病理的免疫状態遷移を中枢神経系がどのように検出するのかを包括的に解明することを目的としている。伊藤Gと共同でSLEモデルのうち、TLR-7作動薬誘導性SLEモデル(Yokogawa et al., 2014; Kobayashi et al., 2021)を用い、全身性変化と中枢神経系変化を相関させることを目的とした。TLR-7作動薬であるイミキモドクリーム(IMQ)をマウスの耳に投与すると、4週間で血清中の抗dsDNA価が上昇し、SLEを発症することが報告されている(TLR-7モデル)。より臨床所見に類似したモデルとするため、SLEの臨床症状がウイルス感染などによって増悪することに着目し、TLR-7モデルにPolyI:Cを投与することでその病態変化を捉え、中枢神経系の免疫細胞との相関を検証した。まず伊藤Gと共同で解析を行ったTLR-7

モデルでは脾腫および汎血球現象を認めた。さらにCD3陽性細胞の増加傾向、および不安様行動の表出を認めた。これにPolyI:Cを付加することで中枢神経系に浸潤するリンパ球の有意な増加を認めた。これによる不安様行動もさらに増悪した。また浸潤するリンパ球ではCD4およびCD8両者の増加傾向を認めた。中枢神経系免疫細胞であるミクログリアは脳内唯一の免疫細胞であり、これまで私たちによって全身炎症に伴う血液脳関門の透過性に寄与することが明らかになっている(Haruwaka et al., 2019)。そこでこのリンパ球浸潤におけるミクログリアの寄与を検証するために、ミクログリアを薬理的に欠失する方法および遺伝的に欠失させる方法を用いて除去したところ、CD8陽性細胞のみ有意な増加を認めた。一方でリポ多糖投与による全身炎症モデルでも脳内のCD3陽性細胞の増加を認める。しかしLPS投与モデルでミクログリアを除去したところ脳内のCD4陽性細胞数に変化は認めないものの、CD8陽性細胞の有意な低下を認めた。この違いを検証するために、ミクログリアの分子発現変化を津田Gの増田先生と共同で解析を行っていく予定である。さらにミクログリアの発達期における由来の変化を検証することで体循環系細胞の脳内発達における寄与を明らかにするために服部Gと共同研究を行い、成果を上げている。またこれらのグリア細胞が逆にどの様にして臓器連関を引き起こすのかを藤生Gと共同で明らかにすることに取り組んでいる。

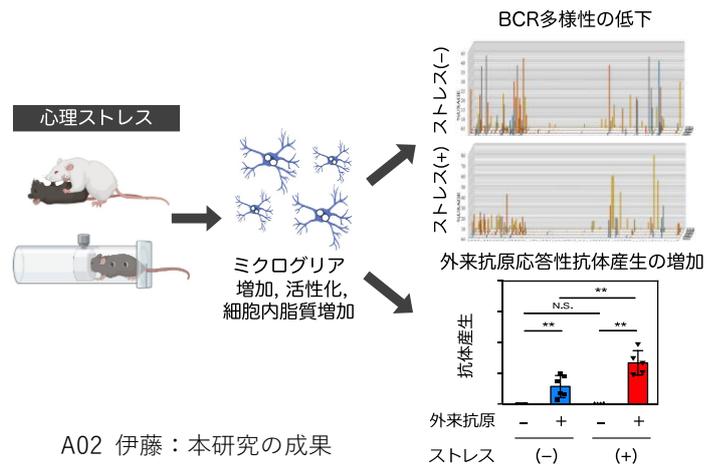
さらに医学工学の連携によって体循環系の炎症を引き起こした際にミクログリアが血管に遊走され、血管内の物質を取り組むことに



着目し、磁性コーティングされた量子ドットを取り込ませることでミクログリアをMRIで検出し、量子操作によって細胞性質を操作することを試みている。

A02 公募研究 伊藤綾香：課題名「グリア内脂質代謝を介した脳-身体連関と末梢自己免疫応答制御の解明」

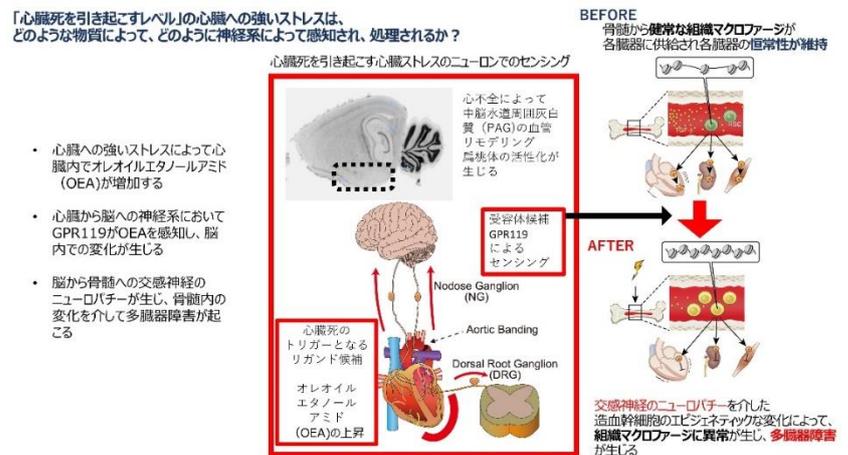
心理ストレスや情動などの「心」の神経回路が末梢の生理機能を制御する「心身相関」は、経験的に知られているものの、その実態は十分に理解されていない。我々は、代表的な自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス (SLE) における自己抗体産生と、その従来治療による副作用として問題になっている生体防御のための外来抗原に対する抗体産生低下に着目し、心理ストレスの影響とミクログリアの関与を検討した。本研究において、社会的敗北ストレス、および拘束ストレスを負荷したマウスでは、大脳皮質における局所的なミクログリアの増加と活性化を認め、細胞内脂質含量が増加することを見出した。また心理ストレス負荷は、B細胞受容体レパトアの多様性を低下させたことから、特定の自己抗原に対する抗体産生を促し、SLE病態悪化をもたらす可能性が示唆される。一方、心理ストレス負荷は、外来抗原に対する抗体産生も増強することが明らかとなった。我々は、免疫細胞における脂質含量の増加は、細胞膜流動性の変化を介して炎症シグナルを増強することを報告していることから (*Front Immunol* 12: 650856, 2021)、心理ストレスによるミクログリア内脂質代謝の変化と脂質含量の増加がミクログリアの活性化をもたらし、末梢の抗体産生を制御する可能性が示唆された。



A02 伊藤：本研究の成果

A02 公募研究 藤生克仁：課題名「グリアによる脳・心臓連関の制御機構の解明」

心不全は一度発症すると、再発を繰り返す死に至る疾患である。我々はこれまでに心臓へのストレスが、求心性神経依存性に脳を経由し、その後骨髄内の交感神経ニューロパチーを惹起し、骨髄内での造血幹細胞のエピジェネティック変化が生じることを見出した。その結果、この変化した造血幹細胞から供給される心臓マクロファージは、心臓を十分に保護できずに心機能が低下することを見出した (Nakayama Y, Fujiu K, *in revision*)。この際に、脳ミクログリアを除去しておく、この現象が生じなくなることから、脳ミクログリアがこの悪い臓器関連会に必要であることが分かる。そこで、心臓へのストレスを脳がどのように感知し、交感神経ニューロパチーを生じさせるのかを検討した。その結果、心不全時に心臓内で増加するオレオイルエタノールアミドが、下神経節内の一部のニューロンが発現する GPR119 を介して、求心性ニューロンが活性化され、続いて扁桃体の活性化、中脳水道周囲灰白質の血管の減少が生じる。その結果、延髄孤束核などを經由して、星状神経節周囲のグリアの遺伝子発現が変化し、骨髄内を支配する交感神経のニューロパチーが生じることを明らかにした。



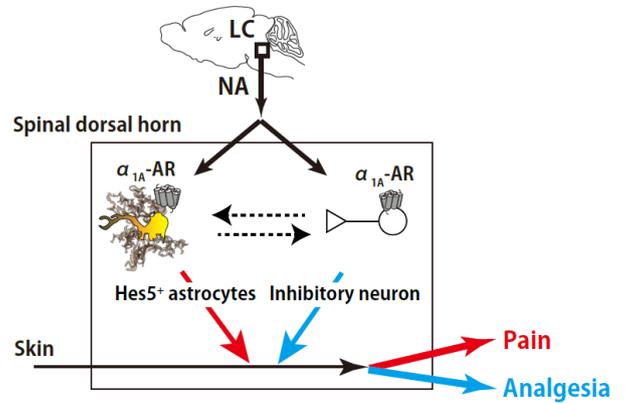
A02 計画研究 津田誠：課題名「グリア多様性を軸にした介入法による感覚など全身機能の変容」

A02 公募研究 服部祐季：課題名「ミクログリア多様性の理解に向けた脳移入プロセスの時空間情報の解読」

A02 公募研究 堀内 浩：課題名「水の吸収と流動に着目したミクログリアの生理機能解明」

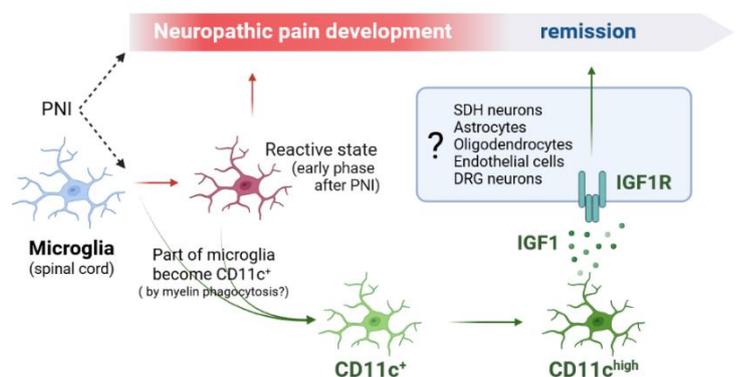
A02 計画研究 津田誠：課題名「グリア多様性を軸にした介入法による感覚など全身機能の変容」

本研究では、グリア細胞サブセットに注目し、脊髄後角での体性感覚情報処理とその結果として表出する行動におけるサブセット固有の役割を明らかにする。アストロサイトでは、転写因子 **Hes5** を発現するサブセットが脊髄後角表層に限局して存在することを発見した。同細胞は、皮膚への痛覚刺激後、青斑核 (LC) 由来のノルアドレナリン (NA) 神経シグナルに応答して細胞内 Ca^{2+} を増加させ、痛覚伝達を増強することを見出した。LC から脊髄後角へ投射する NA 神経は痛覚伝達を抑制する



ことが通説であったが、新規アストロサイトサブセットの発見を契機に同神経が痛覚伝達を促進する側面を有するという新たな制御機構の発見につながった (Kohro et al., Nat Neurosci, 2020)。一方、脊髄後角の NA は抑制性介在神経の α_{1A} アドレナリン受容体に作用し痛覚伝達を抑制することも判明したため (Uchiyama et al., Mol Brain, 2021)、脊髄内の神経-Hes5 アストロサイト相互作用を介した NA による痛覚制御機構の解析を現在進めている (上図)。さらに、脊髄アストロサイトの多様性を scRNA-seq で解析すべく、セルソーターを用いた細胞単離法を確立した。また、Hes5 アストロサイトの脊髄表層への空間配置を規定するメカニズムについて Hes5 レポーターマウスを用いて解析し、脊髄後角表層に投射する一次求心性神経由来シグナルの関与を示し、現在それに関わる分子同定解析が進行中である。

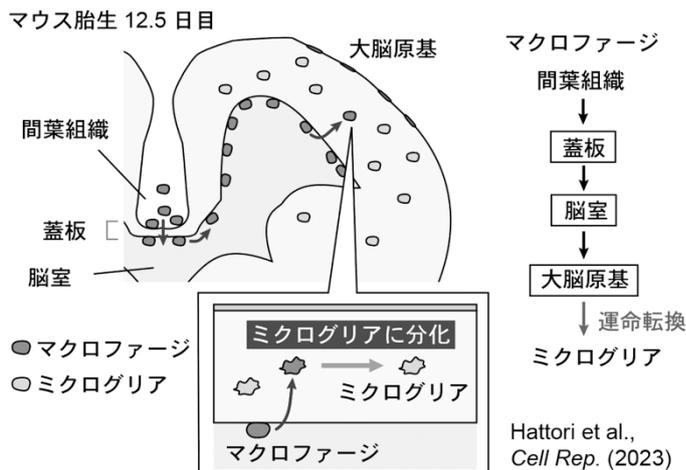
ミクログリアについては、そのサブセットの異常感覚に対する役割を検証した。これまでの我々の研究から、脊髄後角のミクログリアは末梢神経損傷後早期に活性化し、神経障害性疼痛の発症を引き起こすことを示してきた。本研究では、疼痛発症後に増加するミクログリアとして CD11c 陽性サブセットを同定した。同サブセットの役割を検討するため、ジフテリア毒素を用いた脊髄 CD11c 陽性ミクログリア選択的除去マウスを作製し行動解析を実施し、同マウスで神経障害性疼痛の自然緩和が完全に消失することを見いだした。さらに、RNA シーケンス解析から CD11c 陽性ミクログリアの特徴的な遺伝子発現パターンを明らかにした。同細胞に高発現する分子としてインスリン様成長因子 1 (IGF1) を特定し、同分子が疼痛緩和に必要であることを明らかにした (Kohno et al., Science, 2022; Tsuda et al., Trends Neurosci, 2023)。本研究成果はミクログリアサブセットに注目した神経障害性疼痛の新規治療法の開発につながることを期待される。今後、服部班および堀内班と連携することで、CD11c 陽性サブセットの出現機構や機能的特異性を明らかにする予定である。



A02 公募研究 服部祐季：課題名「ミクログリア多様性の理解に向けた脳移入プロセスの時空間情報の解読」

本研究は「ミクログリアがいかにして多様性を獲得するのか」を明らかにすることを目標とし、胎生期にミクログリアが脳実質に定着するまでのルートの特異性、および、ルートの違いとその後獲得する性質との関連性の検証を進めた。

研究期間内では、マウス胎生早期の大脳原基におけるミクログリアおよびマクロファージの細胞動態に着目し、脳スライス培養下ライブイメージング、二光子顕微鏡を用いた胎仔脳 *in vivo* イメージングシステム、フェイトマッピング、細胞

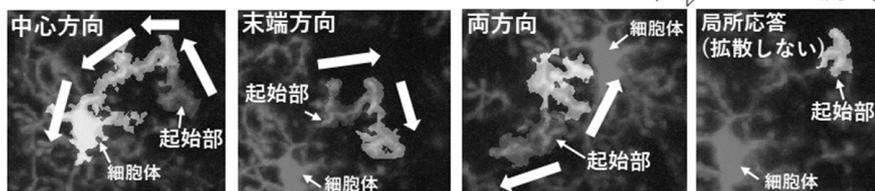


追跡技術を組み合わせた解析を実施し、脳室内腔に存在するマクロファージが胎生 12.5 日目に高頻度で大脳原基に侵入し、さらに侵入したマクロファージが周囲の環境に呼応してミクログリアへと分化することを明らかにした。すなわち、胎生 10~11 日目頃にミクログリアとしてすでに大脳原基に分布している細胞集団とは別に、それより後の段階で外部から大脳原基に侵入したマクロファージに由来するミクログリアが存在することを実証した。本研究成果は、和氣弘明先生、加藤大輔先生（和氣班）、増田隆博先生（津田班）との共同研究であり、2023 年 2 月に *Cell Reports* 誌に掲載された（図）。また、本成果で明らかにした「脳室マクロファージ侵入のメカニズム」を明らかにすべく、小山隆太先生との共同研究を開始し、ミクログリア・マクロファージのシングルセルピッキング技術を用いた解析基盤を整備した。

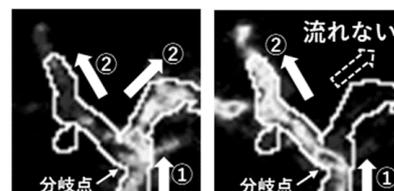
A02 公募研究 堀内 浩：課題名「水の吸収と流動に着目したミクログリアの生理機能解明」

アストロサイトが持つ水チャネル AQP4 を介して血管周囲腔から脳実質へ水が流入する。本研究では、生体 2 光子イメージングによってミクログリアのカルシウム活動を応答性の指標とし、薬理的・遺伝化学的なアプローチによって水の吸収や流動に対するミクログリアの機能解明を目指した。その研究の一環としてミクログリアの形態および動態解析に加えて生体カルシウムイメージングを用いた多角的な時空間デコーディングの確立を試みた。まず、田中班との連携によってミクログリア特異的にカルシウム感受性蛍光タンパク質である GCaMP6 が発現する遺伝子改変マウスを新たに作出し、覚醒下における大脳皮質ミクログリアのカルシウム活動の観察を行った。従来用いられてきた関心領域内の活動解析に加えて、個々の活動イベントの時空間的な特性を抽出した結果、ミクログリアの機能的活動の起源、拡散性、拡散方向、拡散速度などの特性変化を定量的に算出すること手法を確立し、活動の時空間的多様性を明らかにすることができた（下図）。本連携においては、発達期および成熟期の活動性の違いや脊髄を含めたミクログリアの領域多様性を理解するために、津田班および服部班との生体計測技術を中心とした綿密な情報交換を行った。今後、習得した計測技術を用いて、活動性の違いを詳細に比較することによって、ミクログリアの活動多様性を明らかにできると期待される。

A. ミクログリアの情報伝達方向の可視化に成功した (□: Ca^{2+} の流れ)



B. 分岐点でのゲーティングの発見



A02 計画研究 石井優：課題名「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」

A02 公募研究 橋本謙二：課題名「迷走神経を介する脳-腸相関に基づくストレス性精神障害の病態解明」

A02 計画研究 石井優：課題名「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」

神経系による免疫・炎症システムの制御機構を解明するために、まず好中球が蛍光標識されたマウス (LysM-EGFP マウス) の血管の生体イメージングを行い、好中球から細胞外小胞 (Neutrophil-derived extracellular vesicle: NDEV) が分泌され血管内を循環する様子を可視化することに成功した。また炎症に伴いその数が増加することを示した (図 1 A,B)。またフローサイトメトリーにおいて NDEV の分画を同定し (図 1 C)、この分画を用いて、急性炎症モデルにおける末梢血の NDEV の数の時間推移を調べており、NDEV が急性期に多く分泌されることを示した。さらに我々は、脳にて細胞外小胞を受容する細胞を、フローサイトメトリーや蛍光イメージングを用いて調べ、末梢血中の単球が血液を循環する細胞外小胞を取り込み、脳実質に浸潤していくことを発見した (図 1 D,E)。細胞外小胞を取り込んだ単球は、視床下部正中隆起に集積している様子が観察された (図 1 F)。興味深いことに、この細胞は、デキストランなどの抗原分子を取り込む細胞とは異なることが判明した。また細胞内染色により、単球が取り込んだ小胞の由来を調べる技術を確認した。そして、細胞外小胞を取り込む単球は、組織への浸潤に関わる分子である CCR2 を発現していることを明らかにした。さらに細胞外小胞の機能についても一部データが得られている。末梢血から、フローサイトメトリーにより回収した NDEV を、定位脳手術により視床下部に投与することで、急性炎症に伴う複数の臓器障害マーカーが改善する結果が得られた (図 G,H)。現在、今回発見した、“細胞外小胞を取り込んで脳に浸潤する単球：carrier monocyte”に着目し、敗血症時の脳における機能を明らかにする方針で進めている。

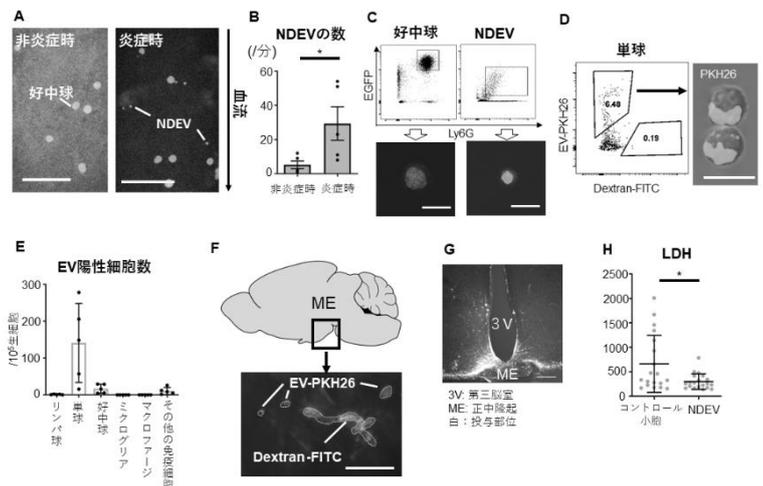


図 1 好中球由来小胞 (NDEV) による視床制御機構

また一方で、近年、腸管、皮膚、脂肪組織、肺などの末梢臓器で神経上に局在する特殊なマクロファージが相次いで報告されており、神経関連マクロファージ (neuron-associated macrophages) として注目されている。このマクロファージは各臓器の生理機能を維持する重要な役割を果たす。例えば、皮膚においては、感覚神経の損傷を感知し、破損した神経の再生・修復に関与する。腸管・肺においては、細菌感染によって生じる炎症応答を適切に制御し組織傷害を防ぐ。

我々は、腸管で吸収した栄養を肝臓に送り込む門脈血管において、交感神経上に分布する神経関連マクロファージ (periportal neuron-associated macrophages : pNAM) を新たに発見した。まずは、このマクロファージの性質・機能の解析を行ってきた。シングルセル RNA-sequencing 解析により pNAM で特徴的に発現する遺伝子群を抽出することに成功し、マーカー分子として Ceacam1 や CD300e などを同定した。また、pNAM で特徴的に発現する遺伝子群を用いて生理機能について情報学的に推定した結果、「細菌成分に対する応答」、「免疫制御」などの機能が示唆された。すなわち、pNAM は門脈管腔内に流れる腸由来の細菌成分など抗原を

感知し免疫システムを制御している可能性が示唆された。そこで、門脈血管の生体イメージング系を確立し、pNAM が門脈内を流れる物質と接触しているかを確認した。蛍光標識された 70kDa デキストランを眼静脈より投与し1時間ほど経過すると、pNAM がデキストランを取り込んでいる様子が観察された (図2)。

続いて、交感神経が pNAM の機能を制御しているのではないかと仮説を立て、神経の有無による pNAM の性質・機能の変化を調べた。これまでの予備実験では、6-hydroxydopamine (6-OHDA) を用いて交感神経を除去した。まず、神経の有無によって pNAM の形態に変化が見られるかを調べたところ、神経除去したマウスでは pNAM の樹状突起が萎縮し比較的に丸く小さな形態に変化することがわかった。このことから、門脈内物質の感知機能が低下している可能性が推察される。さらに、神経の有無によって門脈周辺の炎症応答が異なるかについて検討を行った。リポ多糖 (LPS) を投与し門脈周辺の免疫細胞の動態を観察したところ、神経除去したマウスでは顕著に炎症性免疫細胞の浸潤・集積が増大する様子がみられた。このことから神経からの刺激がないと pNAM の免疫制御機能が正常に働かなくなる可能性が示唆された。

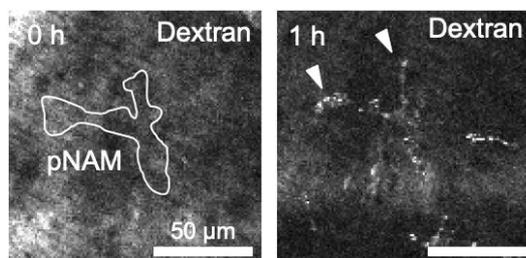


図2 pNAM によるデキストラン取り込み

以上の通り、我々は門脈血管上に分布する新規の神経関連マクロファージを発見し、さらにその性質や機能についても明らかになってきた。今後は、pNAM が門脈内の物質を感知することで神経活動にどのような影響が出るのか、そして pNAM-神経相互作用によって肝内免疫機能や肝代謝機能がどのように制御されているのかを解明することを目指している。

A01 公募研究 橋本謙二: 課題名「迷走神経を介する脳-腸相関に基づくストレス性精神障害の病態解明」

ニコチン受容体のサブタイプの一つである $\alpha 7$ ニコチン受容体は、脳だけでなく、末梢の炎症に重要な役割を担っている。今回、うつ様行動を示す $\alpha 7$ ニコチン受容体遺伝子欠損マウスの腸内細菌 (糞便) を野生型マウス (抗生剤処置) に経口投与するとうつ様行動を示す事、また横隔膜下の迷走神経を切断すると腸内細菌 (糞便) を投与してもうつ様行動を示さないことを報告した (図3)。さらに、うつ様行動を示す $\alpha 7$ ニコチン受容体遺伝子欠損マウスの横隔膜下の迷走神経を切断するとうつ様行動を示さないことが示唆された。今回の研究成果は、迷走神経を介する脳-腸相関がマウスのうつ様行動に関係している可能性を示唆した。なお、迷走神経遮断による腸脳相関の機能解明や、腸内細菌との関連性については、計画班員の石井が有する腹部内臓器の生体多光子励起イメージングや、腸内免疫の解析系を活用した領域内共同研究が着手されている。

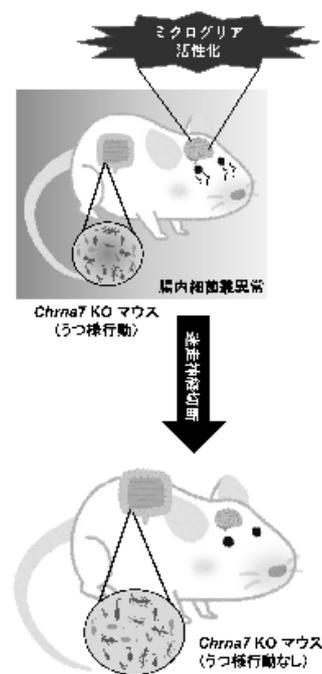
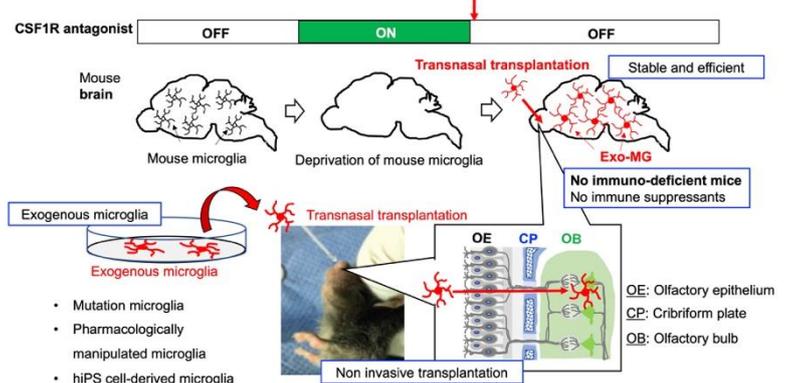
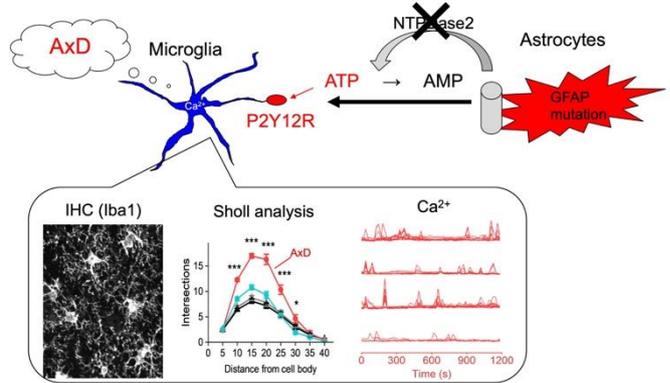


図3 迷走神経を介する腸—脳連関

A03 計画研究 小泉修一：課題名「ミクログリアデコーディングによる全身監視・制御システムの解明」
A03 公募研究 渡部博貴：課題名「ミクログリア機能変容に着目したアルツハイマー病モデルの開発」
A02 公募研究 中尾章人：課題名「アストロサイトによる脳内酸素環境の恒常性維持機構」
A02 公募研究 神野尚三：課題名「神経血管ユニットとオリゴデンドロサイトの視点からがんによる認知機能障害を理解する」

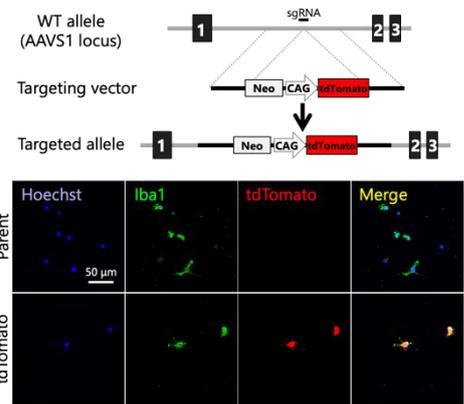
A03 計画研究 小泉修一：課題名「ミクログリアデコーディングによる全身監視・制御システムの解明」

本研究では、ミクログリアが如何にして脳内外の情報を監視・制御するのかを解明するため、先ず脳内に注目して神経変性疾患モデルのミクログリアデコーディング様式、メカニズム及び他細胞の監視様式を解析した。実験には Alexander 病 (AxD) マウスを用いた。AxD はアストロサイト特異的分子 GFAP の変異が原因で起こる一次性アストロサイト病であるが、ミクログリアの形態 (Iba1 陽性シグナル) や性質も大きく変化する。ミクログリアが AxD アストロサイトの異常をどのように監視・感知するのかを明らかとするために、A02 公募班・堀内班と連携して AxD ミクログリアに GCaMP6 を発現させて Ca²⁺ イメージングを行った。AxD アストロサイトは、細胞外 ATP 分解酵素発現が低下しており、周辺の細胞外 ATP が増大していた。ミクログリアはこの細胞外 ATP を P2Y12 受容体 (P2Y12R) で感知することでアストロサイトの異常を感知し、形態及び Ca²⁺ シグナルを亢進させていること明らかとなった (図右上)。このミクログリアの P2Y12R を介する応答は、AxD の病態を抑制する作用を有していた。このようにミクログリアはアストロサイトの異常を感知し Ca²⁺ シグナルとしてデコードして脳内環境を制御していることが明らかとなった。一方でミクログリアデコーディングの脳機能に与える影響の分子生物学的解析を行うため、ミクログリアを置換する手法の開発も行った (右下図)。ミクログリアの生存には colony stimulation factor-1 受容体 (CSF1R) シグナルが必須である。従ってその拮抗薬 ON/OFF で、脳内ミクログリアを除去/自己再生により置換することができる (リセット)。さらに CSF1R 拮抗薬 ON/OFF のタイミングでミクログリアを経鼻的に移植することで、任意のミクログリアを非侵襲的に移植して置換することも可能となった (Parajuli et al, GLIA 2021)。特にヒト iPS 細胞からミクログリア作成 (iPSMG)、マウス脳に非侵襲的に移植することで、ミクログリアをヒト化したマウスの作出にも成功した。ヒトミクログリアの *in vivo* での性質は解らないことばかりであるため、A03 公募班・渡部班と連携して効率のよい iPSMG 作成や移植方法の開発に成功した。またミクログリアのリセットは脳機能に大きな影響を与え、AxD モデルでは病態が改善することも見いだした。アストロサイトに蓄積するローゼンタル線維の減少、アストロサイトのチャンネルの性質の変化等は A02 公募班・中尾班と共に解析を開始している。またミクログリアのリセットがオリゴデンドロサイトに与える作用については、A02 公募班・神野班との連携により解析を計画している。末梢臓器との関連では、A03 計画班・星野班と連携し、iPSMG 移植マウスの末梢血エクソソーム (iPSMG 由来) を解析することで、ミクログリア-末梢臓器関連の解明を開始している。このように、ミクログリアデコーディングによる脳及び末梢臓器の監視・制御システムの解析は、複数の計画及び公募班と連携することにより順調に進んでいる。



A03 公募研究 渡部博貴：課題名「ミクログリア機能変容に着目したアルツハイマー病モデルの開発」

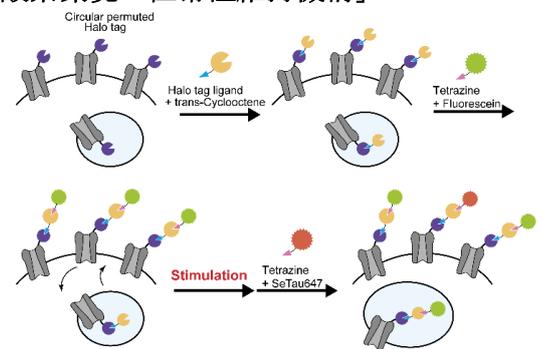
中胚葉分化期に転写因子 PU.1 の過剰発現を行うことで、複数のヒト人工多能性幹細胞(iPSC)株で高効率を示す新規ミクログリア(iMGL)誘導法を開発した(Sonn 2022 Inflamm Regen)。アルツハイマー病発症に関連したミクログリア機能異常を検討するため、APOE3 の健常人由来 iPSC から、ゲノム編集によって、APOE4 多型を持つ isogenic iPSC の作製を行い、ミクログリア誘導のための PU.1 発現カセットを導入した iPSC 株も作出した。小泉班が開発したミクログリアの置換技術法と連携することで(Parajuli 2021 Glia)、iMGL の野生型マウス脳への移植の予備検討を行い、一定数の iMGL が生着することを確認した。また、iMGL の



ディッシュ上および生体内でのライブイメージングを行う目的で、tdTomato 発現カセットを健常人由来 iPSC の AAVS1 領域へノックインした iPSC の作製が完了し、iMGL への分化誘導も確認している(右図)。

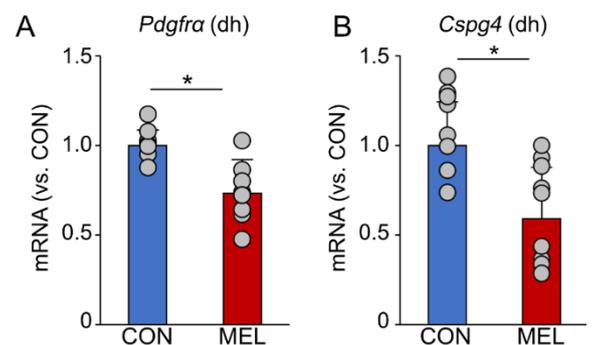
A02 公募研究 中尾章人：課題名「アストロサイトによる脳内酸素環境の恒常性維持機構」

アストロサイトの酸素センシングの分子メカニズムとして独自に見出した TRPA1 カチオンチャネルの酸素依存的な形質膜発現制御機構 TRPA1-PHD-NEDD4 経路において、Ca²⁺イメージング及び AlphaFold2 を用いた構造計算により酸素依存的な TRPA1 の膜発現制御に重要なユビキチンリガーゼ NEDD4 のアミノ酸領域を決定した。従来の手法ではチャネルタンパク質の細胞内動態評価が困難なことから、クリックケミストリーを用いた 3 ステップのチャネルラベル化手法を新規に開発し(右図)、チャネルタンパク質の詳細な細胞内動態の追跡を可能とした。また、光で時空間的に低酸素環境を制御可能な光酸素スカベンジャーの開発に成功した(Ieda et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 2023)。生理学的意義として、アストロサイトが低酸素負荷後の持続的な呼吸増強に重要であり、TRPA1 が関与することも明らかにした(Fukushi et al., Front. Physiol., 2021)。TRPA1 発現アストロサイトの細胞内カルシウム動態の詳細は脳内酸素環境の恒常性維持機構の理解に必須のため、脳スライスレベルの解析を得意とする小泉班と連携し評価を進めている。



A02 公募研究 神野尚三：課題名「神経血管ユニットとオリゴデンドロサイトの視点からがんによる認知機能障害を理解する」

がんに伴う認知機能障害 (Cancer-related cognitive impairment, CRCI) に関する基礎研究を推進した。メラノーマ細胞株の移植条件(移植細胞数や移植部位、期間など)のテストと網羅的行動解析を繰り返し、長期記憶障害やうつ様行動、不安関連行動を伴う CRCI モデルの作出に成功した。同モデルマウスでは、オリゴデンドロサイトとの相互作用が知られているケモカイン(CCL2, CCL8)の血中濃度が上昇していた。また、同モデルマウスの海馬では、オリゴデンドロサイト前駆細胞とオリゴデンドロサイトの空間分布密度の低下、オリゴデンドロサイト前駆細胞関連遺伝子の発現レベルの低下、ケモカイン受容体関連遺伝子の発現レベルの上昇などが認められた。CCL2 に対する中和抗体を投与する治療実験では、CRCI モデルマウスの認知機能の部分的な改善が確認された。これらの結果は、がんによる認知機能障害の病態の理解と治療戦略について、新たな知見を与えるものである。右図は、メラノーマ (MEL) 移植マウスの背側海馬 (dh) におけるオリゴデンドロサイト前駆細胞関連遺伝子 (*Pdgfra*, *Cspg4*) の発現レベルの低下を示す。現在、小泉班とミクログリアがメラノーマをどのようにして感知し、オリゴデンドロサイトに影響を与えるのかについての研究を検討している。



A03 計画研究 史蕭逸：課題名「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」

A01 公募研究 長井淳：課題名「環境適応パターン別アストロサイト活動の全脳デコーディング」

A03 計画研究 史蕭逸：課題名「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」 本研究は、グリア細胞に着目した全脳全細胞イメージング技術・解析技術の開発と、同技術を用いた睡眠覚醒サイクルの制御におけるグリア機能の可視化を目指すものである。

[グリア細胞の染色およびイメージング]

これまでの成果として、グリア細胞の全脳染色に成功している。ミクログリア、アストロサイト、オリゴデンドロサイトの細胞マーカーである Iba1、GFAP、Olig2 といったタンパク質の抗体染色と一細胞解像度のイメージングを全脳レベルで実現した。また、データ解析に関しても脳領域ごとにシグナル陽性細胞の数や、シグナル

の強さを定量することが可能である。班会議やラボビジットの機会を活かして、同技術を領域全体に提供可能な体制を整えている。実際、A03 班の小泉班や、公募班の長井班への技術提供が開始している。

[全脳イメージング技術の睡眠研究への応用]

リポ多糖 (LPS) は過眠を誘導する。本研究では、LPS 誘導性過眠時の全脳イメージングを行った。LPS 誘導性過眠の時系列を見ると、150 mg/kg 投与後 3 時間をピークに睡眠時間の変化が観察される (図 2)。本研究では、LPS 投与後にどの脳領域で神経細胞およびグリア細胞の変化が生じるかを調べるために、核染色

および Iba1 と c-Fos の共染色を用いた全脳全細胞イメージングを行なった。解析の結果、LPS の投与により等皮質に代表される特定の脳部位で Iba1 シグナルの強度の増加を観察した。Iba1 発現細胞の数に変化はないことから、この結果は LPS に伴う Iba1 の発現上昇を示唆している。次に、c-Fos シグナルを領域ごとに解析することで、LPS 誘導性過眠時に活性化される脳領域の同定を試みた。その結果、境界条床核、視床室傍核、扁桃体中心核などで c-Fos 陽性細胞の有意な増加を見出した (図 3)。今後は、同領域における神経細胞・グリア細胞の機能を明らかにするために、細胞を分離し、RNA-seq を用いることで、活性化マーカーの染色だけでは得られない高い解像度で細胞の特性や活性化状態に関する情報を得る。

[解析技術の開発とデータ共有に向けた取り組み]

全脳全細胞イメージングした画像データから特定の領域におけるシグナル陽性細胞の検出や、シグナル強度の定量といった解析パイプラインはすでに確立されており、グリア研究および睡眠研究への応用も達成している。今後は、同技術を研究領域内に広めると同時に、遺伝子発現といった異なるモダリティのデータを統合することで、可視性の高いデータベースとして構築していくことが期待される。

図 1. グリア細胞の全脳染色

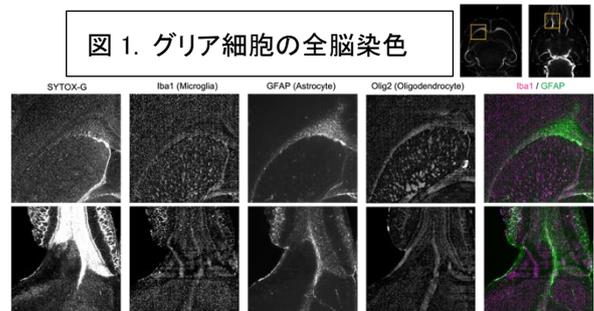


図 2. LPS 投与による睡眠時間の有意な上昇

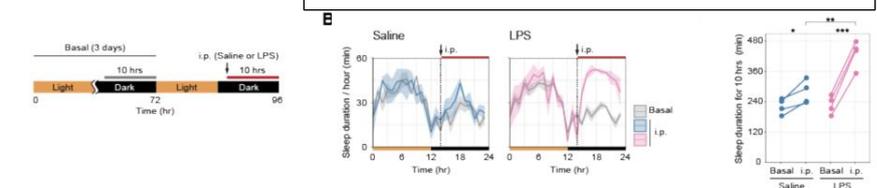
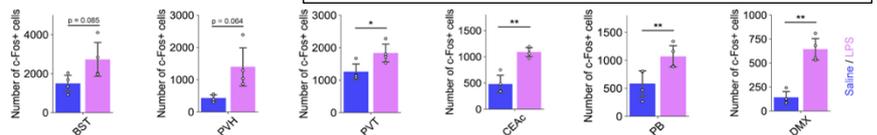


図 3. LPS 投与によって活性化された脳領域



A01 公募研究 長井淳：課題名「環境適応パターン別アストロサイト活動の全脳デコーディング」

当班は、特定の行動によって活性化されるアストロサイトのみを捕捉・操作する遺伝学ツールを開発し、特定環境下の行動に伴って活性化を示すアストロサイト亜集団（図1）：BAE(behaviorally-activated astrocyte ensemble)の全脳分布およびその定量解析を目的として研究を行なった。

[BAE ツールの必要性]

ストレスはうつ病などの精神疾患の発症リスク因子であり、これが引き起こす脳回路・行動変容メカニズムの解明は急務である。ストレスが脳全体に及ぼす影響は、長らく神経細胞に着目して行われてきた。一方で、アドレナリン作動性・コリン作動性神経など脳全体に広く投射する汎性投射系が、ストレス刺激依存的に一部のアストロサイトに作用することが当班代表の長井により見出された（*Neuron* 2021）。しかし、このアストロサイト亜集団の活動が神経活動・神経細胞間情報伝達・行動に及ぼす影響および機能的意義は未だ不明である。これを明らかにするために、アストロサイト活動依存的なラベリング法と全脳イメージングの先端技術融合によって、刺激依存的に活性化されるアストロサイト BAE を標識し、全脳マッピングする脳内分布の解明を世界に先駆けて明らかにすることを目的とした。



図1. 活性化アストロサイトは全脳に散在（*Neuron* 2021）

[BAE ツールの確立]

行動変化に伴って活性化されるアストロサイトがいつ・どこに現れるか、またどのような行動機能的意義があるのかを検証することを可能とする目的で、BAE ツールの確立を行なった。このツールの重要な点として、全脳への導入、アストロサイト選択性、活動依存性、時間特異性の4点が挙げられ、この4点についてバリデーションを行なった。結果として、95%以上の全脳アストロサイトに感染し（全脳への極めて高い導入効率、およびアストロサイト選択性）、GPCR/Ca²⁺シグナル活性依存的に蛍光タンパク質 mNeonGreen が発現しアストロサイト活動を標識できること（アストロサイト活動依存性、図2）、これら標識は薬剤誘導型として作動タイミングを制御が可能でありアストロサイト活動標識は±6 時間に限定されること（時間特異性）を確認した。

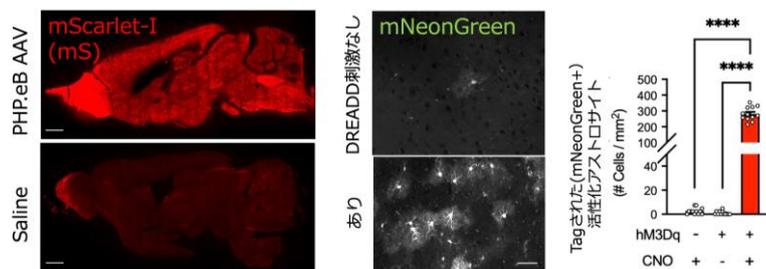


図2. 全脳（左、赤色）のうち活性化アストロサイトを緑に標識（右）

[BAE の全脳マッピング]

世界初の BAE の全脳マッピングおよび機能解析を行う目的で、学習・記憶モデルとしてパヴロヴィアン学習（恐怖条件づけ）を用いて実験を行った。まず BAE 全脳マッピングを行ったところ、恐怖なし対照群 BAE と恐怖学習に応答する BAE の間には大きな差は見られなかったものの、恐怖記憶想起時の BAE が全脳レベルで数多く標識されることが明らかになった。ニューロンは条件づけ時に強く活性化され、想起時にもある程度再活性化される（記憶痕跡；エングラムと呼ばれる）が、アストロサイトは想起時のみ強く活性化されるという興味深い知見が得られた。

[解析技術の開発とデータ共有に向けた取り組み]

全脳 BAE 画像データをアレンマウス脳アトラスへのレジストレーションし、特定の領域におけるシグナル陽性細胞の検出および定量解析パイプラインはすでに確立されている。今後は全脳イメージングと解析に関して、A03 計画班の史班や研究領域内の他の研究者と技術共有を進め、可視性の高いデータベースを構築していく。

A03 計画研究 星野歩子：課題名「エクソソームを介した脳-臓器コミュニケーション」

A01 公募研究 川村 敦生：課題名「オリゴデンドロサイト-神経細胞相互作用のデコーディングによる自閉症の病態解明」

A01 公募研究 相澤 秀紀：課題名「ストレス感受性を読み解くモノアミン制御領域：手綱核のグリアデコーディング」

A03 計画研究 星野歩子：課題名「エクソソームを介した脳-臓器コミュニケーション」

星野班では、自閉症、アルツハイマー病、ストレスなど、様々な体内環境下で産生されるエクソソームを解析し、脳内へ与える得る影響の解明を目指している。

脳内環境に関わることが予想される疾患として、自閉症、統合失調症、アルツハイマー病のヒト血中エクソソームの解析を行った。その結果、自閉症 (ASD) 患者の血中エクソソームはサイズが大きく、数が多く、含有タンパク質総量が少ないことがわかった (図 1 A)。また、エクソソームのタンパク質組成により、高精度で ASD の判定が可能であることがわかった。一方、統合失調症やアルツハイマー病では数や粒子数についてそれぞれ ASD とは異なる結果となった。しかし、エクソソーム含有タンパク質については共通してコントロールと比較して減少することが見られた (図 1 B)。がんなど他の疾患ではタンパク質量は増加する傾向がこれまでみられていたことから、脳疾患に共通するシグネチャーである可能性が考えられる。

血中エクソソームにはオリジンとなる臓器 (細胞) がある。自閉症の血中エクソソームのシグネチャーに由来する臓器およびそのエクソソームが個体に与える影響を検討するため、岡部班および和氣班と共同研究により自閉症モデルマウスを用いた検討を行った。PatDp マウスとそのコントロールマウスから脳、肺、肝臓、腎臓、脾臓、骨髄を取り出しその臓器由来エクソソームの解析を行った。その結果、PatDp マウスの脳由来エクソソームはコントロールに比べて、複数の臓器へ取り込まれやすい性質があることがわかった。今後他臓器由来エクソソームが脳へ取り込まれる可能性やそれが川村班との共同によりオリゴデンドロサイトへ与える影響など検討する予定となっている。

疾患における体内状態だけでなく、心の状態を反映する様な、ストレス環境下においても血中エクソソームに変化がみられるのかについて、社会的ストレスを負荷したマウスの血液サンプルおよび臓器サンプルからエクソソームを単離精製し、そのサイズ、数、タンパク質量、プロテオミクス解析を行った。解析したマウスは以下 3 群である：1) ストレスを加えていない naïve なマウス (10 例)、2) 遊具のある enriched な環境で飼育したマウス (5 例)、3) 社会的敗北ストレスを 10 日間経験したマウス (14 例)。なお、社会的敗北ストレスマウスには耐性マウス (res) および感受性マウス (sus) がいること

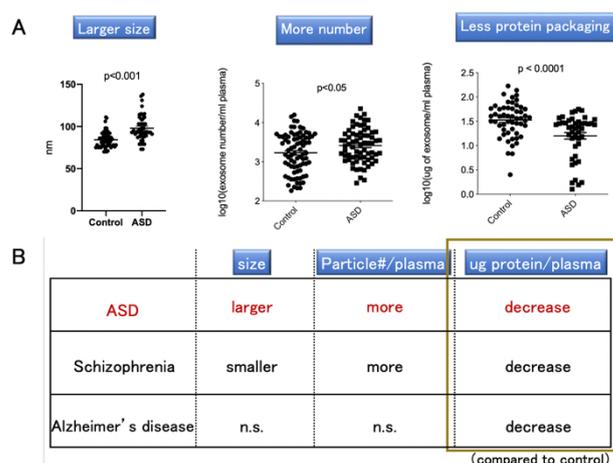


図 1 A. 自閉症患者エクソソームは定型発達に比べてサイズが大きく、量が多く、含有する総合タンパク質量が少ない。B. 自閉症、統合失調症、アルツハイマー病患者においてコントロールと比較した血中エクソソームサイズ、量、タンパク質量

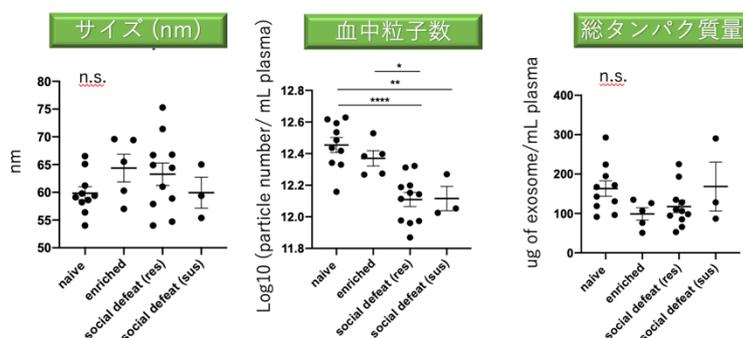


図 2 マウスの血中エクソソーム解析。社会的敗北ストレスを経験したマウスの血中エクソソーム数は減少する。

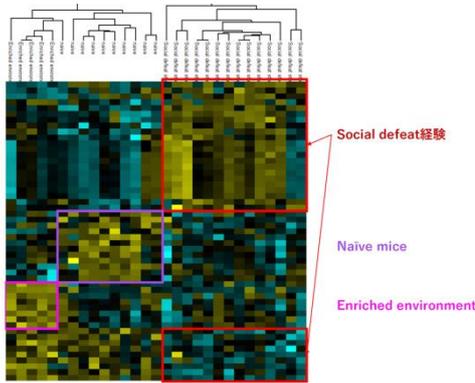
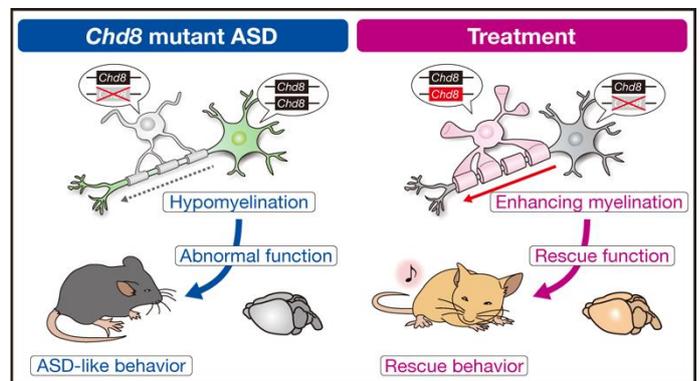


図 3 血中エクソソームのプロテオミクス。ストレス環境によりエクソソーム含有タンパク質の種類は変わる。

を行動実験により確認している。血漿中エクソソームは超遠心法により単離精製し、その数、サイズ、タンパク質総量、プロテオミクス解析による含有タンパク質の種類も行った。その結果、血中エクソソームサイズや含有総合タンパク質量については有意な差は見られなかったが、社会的敗北ストレスを経験したマウスで血中の粒子数が有意に減少していることがわかった(図2)。さらに、血液由来エクソソームのプロテオミクス解析も行い、naiveマウス、enrichedマウス、そして社会的敗北ストレスマウス、それぞれの群に共通したタンパク質シグネチャーが得られた(図3)。当該マウスの臓器別エクソソームの解析および、相澤班との共同により、そのエクソソームが手綱核に取り込まれ影響を与える可能性についての検証を進める。

A01 公募研究 川村 敦生：課題名「オリゴデンドロサイトー神経細胞相互作用のデコーディングによる自閉症の病態解明」

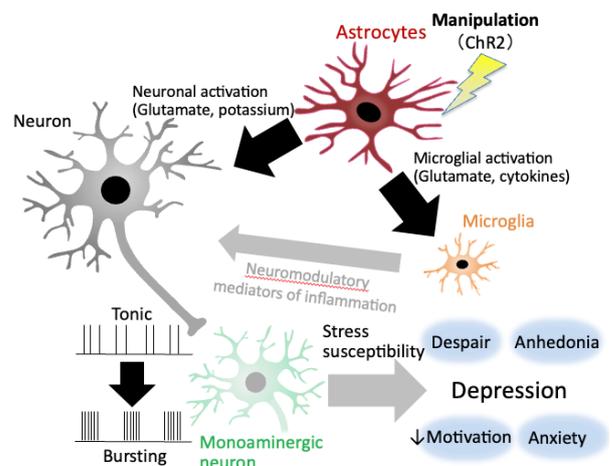
川村班は自閉症とオリゴデンドロサイトの関連性について解析を行った。最も有力な自閉症原因候補遺伝子として同定された CHD8 に着目し、オリゴデンドロサイト特異的に *Chd8* の発現を回復させたマウス (*Olig1-Cre/Chd8 loxP-stop-loxP* マウス) を新たに作製した。*Chd8* ヘテロ欠損マウスは髄鞘の低形成やランビエ絞輪の構造異常を示すが、オリゴデンドロサイト特異的に *Chd8* の発現を



回復させたマウスではこれらのオリゴデンドロサイトの機能異常が改善することが明らかになった。この結果から、*Chd8* ヘテロ欠損によるオリゴデンドロサイト機能異常は細胞自律的な影響によるものと考えられた。さらにオリゴデンドロサイト特異的に *Chd8* の発現を回復させたマウスを用いて行動解析を行ったところ、不安様行動や社会的行動が部分的に改善することが明らかになった。以上の結果から、オリゴデンドロサイトが自閉症の病態の一端を担うことが示唆された。

A01 公募研究 相澤 秀紀：課題名「ストレス感受性を読み解くモノアミン制御領域：手綱核のグリアデコーディング」

相澤班は、ストレス感受性の制御に関与するモノアミン神経系の制御領域である手綱核に注目して、神経細胞ーアストロサイトの相互作用がうつ病に果たす役割について解析した。時期特異的遺伝子組換え法を用いてマウス手綱核特異的なアストロサイトの標識法を独自に開発した。Dbx1 プロモータ制御下に ChR2 を発現する手綱核アストロサイトの光刺激が 1) 細胞外カリウムの上昇、2) 手綱核神経細胞の発火率上昇、3) オープンフィールドおよび尾懸垂試験におけるうつ病様行動異常を引き起こすことを見出した。手綱核アストロサイトは細胞外グルタミン酸のクリアランスを制御し、神経細胞の興奮性の制御にあたることと考えられてきた。今回の研究成果は、上記機構に加えて細胞外へのカリウムを介した制御機構の存在を示唆しており、多彩な経路を介した神経細胞ーグリア相関がうつ病の病態生理に関与する可能性が示された。



7 研究発表の状況

研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で、本研究領域により得られた研究成果の発表の状況（主な雑誌論文、学会発表、書籍、産業財産権、主催シンポジウム等の状況。令和5年6月末までに掲載等が確定しているものに限る。）について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。なお、雑誌論文の記述に当たっては、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究代表者（発表当時、以下同様。）には二重下線、研究分担者には一重下線、corresponding author には左に*印を付すこと。

雑誌論文（各グループから代表的な5編以内の論文をリスト化）

【計画研究】

1. Kamei R, *Okabe S. In vivo imaging of the phagocytic dynamics underlying efficient clearance of adult-born hippocampal granule cells by ramified microglia. **Glia** 2023 Apr 27. doi: 10.1002/glia.24379.
2. Nozawa O, Miyata M, (9 authors), Okabe S, Mizutani K, *Takai Y. Ncl2/3-mediated mechanism for tripartite synapse formation. **Development**. 2023 150(4):dev200931.
3. Tamada K, (5 authors), Okabe S, Spitz F, Saitow F, Suzuki H, *Takumi T. Genetic dissection identifies Necdin as a driver gene in a mouse model of paternal 15q duplications. **Nat Commun**. 2021 ;12(1):4056.
4. Yoshida T, (19 authors), Okabe S, (4 authors), *Fukai S. Canonical versus non-canonical transsynaptic signaling of neuroligin 3 tunes development of sociality in mice. **Nat Commun**. 2021 12(1):1848.
5. Parajuli LK, (9 authors), *Okabe S. Geometry and the organizational principle of spine synapses along a dendrite. **eNeuro**. 2020 7(6):ENEURO.0248-20.2020.
6. Morizawa YM, (14 authors), Tanaka KE, Ohno N, Fukazawa Y, *Matsui K. Synaptic pruning through glial synapse engulfment upon motor learning. **Nat Neurosci**. 2022 Nov;25(11):1458-1469. Epub 2022 Nov 1.
7. Oishi M, (8 authors), *Tanaka KE. Separate optogenetic manipulation of Nerve/glial antigen 2 (NG2) glia and mural cells using the NG2 promoter. **Glia**. 2023 Feb;71(2):317-333. Epub 2022 Sep 27.
8. *Yamazaki Y, Abe Y, Fujii S, Tanaka KE. Oligodendrocytic Na⁺-K⁺-Cl⁻ co-transporter 1 activity facilitates axonal conduction and restores plasticity in the adult mouse brain. **Nat Commun**. 2021 Aug 26;12(1):5146.
9. Abe Y, (12 authors), *Tanaka KE. Optical manipulation of local cerebral blood flow in the deep brain of freely moving mice. **Cell Rep**. 2021 Jul 27;36(4):109427.
10. Onodera M, (5 authors), Tanaka KE, Rose CR, *Matsui K. Exacerbation of Epilepsy by Astrocyte Alkalinization and Gap Junction Uncoupling. **J Neurosci**. 2021 Mar 10;41(10):2106-2118..
11. Hoshi Y, (3 authors), *Koyama R. Thermosensitive receptors in neural stem cells link stress-induced hyperthermia to impaired neurogenesis via microglial engulfment. **Sci Adv**. 2021 Nov 26; 7(48):eabj8080.
12. Zhou, Z, (7 authors), *Koyama R. Astrocytic cAMP modulates memory via synaptic plasticity. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2021 Jan 19;118(3):e2016584118.
13. Andoh M, and *Koyama R. Microglia regulate synaptic development and plasticity. **Dev Neurobiol**. 2021 Mar;81(5):568-590.
14. Andoh M, and *Koyama R. Assessing microglial dynamics by live imaging. **Front Immunol**. 2021 Mar 8;12:617564.
15. Onodera J, Nagata H, Nakashima A, Ikegaya Y, and *Koyama R. Neuronal brain-derived neurotrophic factor manipulates microglial dynamics. **Glia**. 2021 Apr;69(4):890-904.
16. Hino N, (10 authors), *Matsuda M. A feedback loop between lamellipodial extension and HGF-ERK signaling specifies leader cells during collective cell migration. **Dev Cell**. 57. 2022. 2290-2304.
17. Ichise H, (9 authors), *Matsuda M. Functional visualization of NK Cell-mediated killing of metastatic single tumor cells. **eLife**. 11. 2022. e76269.
18. Lin S, (8 authors), *Matsuda M. Redundant roles of EGFR ligands in the ERK activation waves during collective cell migration. **Life Sci Alliance**. 5. 2021. e202101206.
19. He J, Yamamoto M, Sumiyama K, Konagaya Y, Terai K, Matsuda M, Sato S. Two-photon AMPK and ATP imaging reveals the bias between rods and cones in glycolysis utility. **The FASEB Journal**. 35. 2021. e21880.
20. Sato S, Yamashita T, Matsuda M. Rhodopsin-mediated light-off-induced protein kinase A activation in mouse rod photoreceptor cells. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2020 Oct 27;117(43):26996-27003.
21. Hashimoto A, (14 authors), *Wake H. Microglia enable cross-modal plasticity by removing inhibitory synapses. **Cell Rep**. 2023 Apr 21;
22. Sugio S, Kato D, *Wake H. Myelinated axon as a plastic cable regulating brain functions. **Neurosci Res**. 2022 Nov 5; S0168-0102(22)00271-1.
23. Kato D, Quan X, Tanisumi Y, Guo Z, Morita M, Takiguchi T, Matoba O, Wake H. Evaluation and Manipulation of Neural Activity using Two-Photon Holographic Microscopy. **J Vis Exp**. 2022 Esp 16;(187).
24. Takeda I, Yoshihara K, Cheung DL, Kobayashi T, Agetsuma M, Tsuda M, Eto K, Koizumi S, Wake H, Moorhouse AJ, *Nabekura J. **Nat Commun**, 2022 Jul 14;13(1):4100.
25. Okada T, (13 authors), *Wake H. Pain induces stable, active microcircuits in the somatosensory cortex that provide a new therapeutic target. **Science Advances** 2021 19 Mar
26. Ishibashi T, Yoshikawa Y, Sueto D, Tashima R, Tozaki-Saitoh H, Koga K, Yamaura K, Tsuda M*: Selective involvement of a subset of spinal dorsal horn neurons operated by a prodynorphin promoter in A β fiber-mediated neuropathic allodynia-like behavioral responses in rats. **Front Mol Neurosci** 15: 911122 (2022)
27. Uchiyama S, Yoshihara K, Kawanabe R, Hatada I, Koga K, Tsuda M*: Stress-induced antinociception to noxious heat requires α 1A-adrenaline receptors of spinal inhibitory neurons in mice. **Mol Brain** 15(1): 6 (2022)
28. Kohro Y, (23 authors), Tsuda M*: Spinal astrocytes in superficial laminae gate brainstem descending control of mechanosensory hypersensitivity. **Nat Neurosci** 23: 1376-1387 (2020)

29. Taniguchi S, (14 authors), *Ishii M. *In vivo* induction of activin A-producing alveolar macrophages supports the progression of lung cell carcinoma. **Nat Commun**. 2023 14(1): 143.
 30. Uenaka M, Yamashita E, *Kikuta J, (15 authors), *Ishii M. Osteoblast-derived vesicles induce a switch from bone-formation to bone-resorption *in vivo*. **Nat. Commun**. 2022 13(1): 1066.
 31. *Nishikawa K, (19 authors), *Mori Y, *Ishii M. Osteoclasts adapt to physioxia perturbation through DNA demethylation. **EMBO Rep**. 2021 22(12) e53035.
 32. Morimoto A, (16 authors), *Ishii M. SLPI is a critical mediator that controls PTH-induced bone formation. **Nat Commun**. 2021 12(1):2136.
 33. Sudo T, (13 authors), *Ishii M. Group 2 innate lymphoid cells support hematopoietic recovery under stress conditions. **J Exp Med**. 2021 218(5) e20200817.
 34. Shinozaki Y, (7 authors), Shigetomi E, (9 authors), *Koizumi S. Astrocytic dysfunction induced by ABCA1 deficiency causes optic neuropathy. **Sci Adv**, 2022 Nov 4 : 8(44):eabq1081.
 35. Danjo Y, (11 authors), *Koizumi S. Transient astrocytic mGluR5 expression drives synaptic plasticity and subsequent chronic pain in mice. **J Exp Med**, 2022: 219 (4): e20210989.
 36. *Parajuli B, #Saito H, Shinozaki Y, (8 authors), *Koizumi S. Transnasal transplantation of human induced pluripotent stem cell-derived microglia to the brain of immunocompetent mice. **Glia**, 2021 July 26:69(10):2332-2348.
 37. Sano, F., Shigetomi, E., Shinozaki, Y., (8 authors), *Koizumi, S. Reactive astrocyte-driven epileptogenesis is induced by microglia initially activated following status epilepticus. **JCI Insight**, 2021 May 10: 6(9): e135391.
 38. Escartin C, (37 authors), Koizumi S, (41 authors), *Verkhatsky A. Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions. **Nat Neurosci**, 2021 Feb 15:24, 312-325.
 39. Tone D, (15 authors), Shi S, (5 authors), Ueda HR. Distinct phosphorylation states of mammalian CaMKIIbeta control the induction and maintenance of sleep. **PLoS biology** 2022 20(10) e3001813
 40. Yamada T and *Shi S. Estimating infection-related human mobility networks based on time series data of COVID-19 infection in Japan. **Applied Sciences**, 2022 12(18), 9236
 41. Katori M, Shi S (co-first), Ode KL, Tomita Y, Ueda HR. The 103,200-arm acceleration dataset in the UK Biobank revealed a landscape of human sleep phenotypes. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.** 2022 119(12) e2116729119
 42. Yamada T, Shi S (co-first), Ueda HR. A design principle of spindle oscillations in mammalian sleep. **iScience** 2022 25(3), 103873
 43. Ode KL, Shi S (co-first), (4 authors), Ueda HR. ACCEL: a jerk-based algorithm for the accurate classification of sleep-wake states from arm acceleration. **iScience** 2022 25(2), 103727
 44. Kenari AN, Bojmar L, Heissel S, Molina H, Lyden D, *Hoshino A. Protocol for Plasma Extracellular Vesicle and Particle Isolation and Mass Spectrometry-Based Proteomic Identification. **Methods Mol Biol**. 2023,
 45. Suwattanarak T, Ito K, Tanaka M, Sugiura K, Hoshino A, Miyamoto Y, Miyado K, Okochi M. A peptide binding to the tetraspanin CD9 reduces cancer metastasis. **Biomater Adv**. 2023, Mar;146: 213283.
 46. Khan I, Gril B, Hoshino A, Yang HH, Lee MP, Difilippantonio S, Lyden DC, Steeg PS. Metastasis suppressor NME1 in exosomes or liposomes conveys motility and migration inhibition in breast cancer model systems. **Clin Exp Metastasis**. 2022, 39:815-831.
 47. Hashimoto A, Sugiura K, *Hoshino A. Impact of exosome-mediated feto-maternal interactions on pregnancy maintenance and development of obstetric complications. **J Biochem**. 2021 169(2):163-171. doi:10.1093/jb/mvaa137.
 48. Bojmar L, (20 authors), *Hoshino A, Lyden D. Extracellular vesicle and particle isolation from human and murine cell lines, tissues, and bodily fluids. **STAR Protoc**. 2020 2(1):100225.
- 【公募研究】**
49. Xu B, Shimauchi-Ohtaki H, Yoshimoto Y, Sadakata T, *Ishizaki Y. Transplanted human iPSC-derived vascular endothelial cells promote functional recovery by recruitment of regulatory T cells to ischemic white matter in the brain. **J Neuroinflammation**. 2023 Jan 17;20(1):11.
 50. Sato Y, (16 authors), Sadakata T, Sano Y, *Furuichi T. Loss of CAPS2/Cadps2 leads to exocrine pancreatic cell injury and intracellular accumulation of secretory granules in mice. **Front Mol Biosci**. 2022 Nov 7;9:1040237.
 51. *Furuichi T, Muto Y, Sadakata T, Sato Y, Hayashi K, Shiraiishi-Yamaguchi Y, Shinoda Y. The physiological role of Homer2a and its novel short isoform, Homer2e, in NMDA receptor-mediated apoptosis in cerebellar granule cells. **Mol Brain**. 2021 Jun 12;14(1):90.
 52. Sugimoto H, (10 authors), *Sadakata T. The Ser19Stop single nucleotide polymorphism (SNP) of human PHYHIPL affects the cerebellum in mice. **Mol Brain**. 2021 Mar 12;14(1):52.
 53. Gohma A, (8 authors), *Monai H, Spatial frequency-based correction of the spherical aberration in living brain imaging, accepted. (2023)
 54. Yamada S, Wang Y, *Monai H, Transcranial cortex-wide Ca²⁺ imaging for the functional mapping of cortical dynamics, **Front. Neurosci.**, Volume 17 (2023)
 55. Vongsouthi V, (8 authors), Monai H, (3 authors), *Jackson CJ, A Rationally and Computationally Designed Fluorescent Biosensor for d-Serine, **ACS Sens**. 2021, 6, 11, 4193-4205 (2021)
 56. Nakajima K, (3 authors), Monai H, (4 authors), *Kato T, Brain-specific heterozygous loss-of-function of ATP2A2, endoplasmic reticulum Ca²⁺ pump responsible for Darier's disease, causes behavioral abnormalities and a hyper-dopaminergic state, **Hum Mol Genet** . 2021 Jun 8;ddab137. (2021)
 57. *Monai H, (7 authors), *Hajime Hirase, Adrenergic inhibition facilitates normalization of extracellular potassium after cortical spreading depolarization, **Sci Rep** 11, 8150 (2021)
 58. Kawamura A, *Katayama Y, (4 authors), *Nakayama KI. The autism-associated protein CHD8 is required for cerebellar development and motor function. **Cell Rep**. 2021 Apr 6;35(1):108932.

59. Manita S, Ikezoe K, Kitamura K*, A novel device of reaching, grasping, and retrieving task for head-fixed mice. **Front Neural Circuits** 16: 842748, 2022. 10.3389/fncir.2022.842748
60. Manita S, Shigetomi E, Bito H, Koizumi S, Kitamura K*, In Vivo Wide-Field and Two-Photon Calcium Imaging from a Mouse using a Large Cranial Window. **J Vis Exp** 2022. 10.3791/64224
61. Kikutani K, (9 authors), *Aizawa H. Genetic deletion of translocator protein exacerbates post-sepsis syndrome with activation of the C1q pathway in septic mouse model. **Shock**. 2023 Jan 1;59(1):82-90.
62. Terai H, Gwedela MNV, Kawakami K, *Aizawa H. Electrophysiological and pharmacological characterization of spreading depolarization in the adult zebrafish tectum. **J Neurophysiol**. 2021 Dec 1;126(6):1934-1942.
63. Hirata Y, (8 authors), Shibasaki K, Wake H, *Ogawa W. A Piezo1-KLF15-IL-6 axis mediates immobilization-induced muscle atrophy. **J Clin. Invest**. 2022 Mar 132(10); e154611.
64. Jiang W, Kakizaki T, Fujihara K, Miyata S, Zhang Y, Suto T, Shibasaki K, Ishizaki Y, *Yanagawa Y. Impact of GAD65 and/or GAD67 deficiency on perinatal development in rats. **FASEB J**. 2022 Feb 36(2); e22123.
65. Hoshi Y, Shibasaki K, Ikegaya Y, *Koyama R. Thermosensitive receptors in neural stem cells link stress-induced hyperthermia to impaired neurogenesis via microglial engulfment. **Sci Adv**, 2021 Nov 7(48); 26.
66. Oda M, Fujiwara Y, Ishizaki Y, *Shibasaki K. Oxidation sensitizes TRPV2 to chemical and heat stimuli, but not mechanical stimulation. **Biochem. Biophys. Rep.** 2021 Dec 28(5472); 101173.
67. *Matsumoto H, Mukai R, Hoshino J, Ishizaki Y, *Shibasaki K, Akiyama H. Choroidal congestion mouse model: Could it serve as a pachychoroid model? **PLoS ONE** 2021 Jan 16(1); e0246115.
68. Inaba H, Li H, Kawatake-Kuno A, Dewa KI, Nagai J, Oishi N, Murai T, Uchida S. GPCR-mediated calcium and cAMP signaling determines psychosocial stress susceptibility and resiliency. **Sci Adv**. 2023 9(14):eade5397.
69. Nagai J, (10 authors), Khakh BS. Specific and behaviorally consequential astrocyte Gq GPCR signaling attenuation in vivo with iBARK. **Neuron**. 2021 109(14):2256-2274.e9.
70. *Natsubori A, (11 authors), Honda, M. Serotonergic neurons control cortical neuronal intracellular energy dynamics by modulating astrocyte-neuron lactate shuttle. **iScience**, 26(1):105830, 2023.
71. *Natsubori A, Miyazawa M., Kojima T, Honda M. Region-specific involvement of ventral striatal dopamine D2 receptor-expressing medium spiny neurons in nociception. **Neurosci Res.**, S0168-0102(22)00298-X.
72. Abe H, *Abe K. PCR-based profiling of transcription factor activity in vivo by a virus-based reporter battery. **iScience**. 2022 Feb 14;25(3):103927.
73. Yamamoto H, *Abe K. Protocol for viral vector-mediated measurement of transcription factor activity of mouse brain. **STAR Protoc**. 2022 Aug 18;3(3):101633.
74. Qu Y, Eguchi A, Wan X, Ma L, Chang L, Shan J, Yang Y, Mori C, *Hashimoto K: Repeated use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine is associated with the resilience in mice after chronic social defeat stress: a role of gut-microbiota-brain axis. **Psychiatry Res**. 2023 February; 320: 115020.
75. Wang X, (9 authors), *Hashimoto K: Key role of the gut-microbiota-brain axis via the subdiaphragmatic vagus nerve in demyelination of cuprizone-treated mouse brain. **Neurobiol. Dis**. 2023 January; 176: 105951.
76. Yang Y, Eguchi A, Wan X, Chang L, Wang X, Qu Y, Mori C, *Hashimoto K: A role of gut-microbiota-brain axis via subdiaphragmatic vagus nerve in depression-like phenotypes in *Chrna7* gene knock-out mice. **Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry** 2023 January 10; 120: 110652.
77. Ma L, *Hashimoto K: The role of hippocampal KCNQ2 in antidepressant effects of ketamine. **Neuron** 2022 July 20; 110(14): 2201-2203.
78. Chang L, Wei Y, *Hashimoto K: Brain-gut-microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. **Brain Res. Bull**. 2022 May; 182: 44-56.
79. Oshima T, Fujiu K*. Non-Cardiac Organs Metamorphose Heart. **Int Heart J**. 2022;63(5):795-797.
80. Matsubara TJ, Fujiu K*, (7 authors), Komuro I. Prediction of atrial fibrillation being asymptomatic at first onset by cardiac pacing. **Int Heart J**. 2022;63(3):486-491.
81. Fujiu K*, Manabe I, Nerve-macrophage interactions in cardiovascular disease, **Int Immunol**. 2021 Jun 26;dxab036.
82. Sugita J, Fujiu K*, (17 authors), Komuro I. Cardiac macrophages prevent sudden death during heart stress. **Nat Commun**. 2021, 26;12(1):1910.
83. Kani K, Fujiu K*. Electrical Storm. **Int Heart J**. 2021;62(6):1195-1198.
84. Tamura A, (3 authors), Hiraoka Y, (9 authors), Oshima S. (2022). Zranb1-mutant mice display abnormal colonic mucus production and exacerbation of DSS-induced colitis. **Biochem Biophys Res Commun**, 628, 147-154.
85. Nakano Y, Susa K, Yanagi T, Hiraoka Y, Suzuki T, Mori T, Ando F, Mandai S, Fujiki T, Sohara E. (2022). Generation of NPHP1 knockout human pluripotent stem cells by a practical biallelic gene deletion strategy using CRISPR/Cas9 and ssODN. **In Vitro Cell Dev Biol Anim**, 58(2), 85-95.
86. Irie, M.,(6 authors), Hiraoka Y, Ishino F., Kaneko-Ishino, T. (2022). Retrovirus-derived RTL5 and RTL6 genes are novel constituents of the innate immune system in the eutherian brain. **Development**, 149(18).
87. Ishida, S., Zhao, D., Sawada, Y., Hiraoka, Y, Mashimo, T., & Tanaka, K. (2022). Dorsal telencephalon-specific Npr12- and Npr13-knockout mice: novel mouse models for GATORopathy. **Hum Mol Genet**, 31(9), 1519-1530.
88. *Hattori Y, Kato D, (8 authors), Masuda T, Wake H, Miyata T. CD206+ macrophages transventricularly infiltrate the early embryonic cerebral wall to differentiate into microglia. **Cell Rep**. 2023 Feb 7: 42(2), 112092.
89. *Hattori Y, (5 authors), Miyata T. Embryonic pericytes promote microglial homeostasis and their effects on neural progenitors in the developing cerebral cortex. **J. Neurosci**. 2022 Jan 19: 42(3), 362-373.
90. *Hattori Y. The microglia-blood vessel interactions in the developing brain. **Neurosci. Res**. 2023 Feb: 187, 58-66.
91. *Hattori Y. The Multiple roles of pericytes in vascular formation and microglial functions in the brain. **Life**. 2022 Nov 9: 12(11), 1835.
92. *Hattori Y. The behavior and functions of embryonic microglia. **Anat. Sci. Int**. 2022 Jan: 97(1), 1-14.

93. Kobayashi A, *Ito A, (10 authors), Suganami T. Dietary supplementation with eicosapentaenoic acid inhibits plasma cell differentiation and attenuates lupus autoimmunity. **Front in Immunol** 2021, Jun 15;12, 650856.
94. *Teda N, (5 authors), Nakao A, (4 authors), *Nakagawa H. An Optochemical Oxygen Scavenger Enabling Spatiotemporal Control of Hypoxia. **Angew Chem Int Ed Engl**. 2023 May 8;62(20):e202217585.
95. *Nakao A, Hayashida K, Ogura H, *Mori Y, *Imoto K. Hippocampus-related cognitive disorders develop in the absence of epilepsy and ataxia in the heterozygous *Cacnala* mutant mice *tottering*. **Channels**. 2022 Dec;16(1):113-126. doi: 10.1080/19336950.2022.2072449.
96. *Mori Y, Omori M, Nakao A. Vital but vulnerable: Human TRPV6 is a trade-off of powerful Ca²⁺ uptake and susceptibility to epithelial barrier dysfunction. **Cell Calcium**. 2022 Nov;107:102652.
97. Murano T, Nakajima R, Nakao A, Hirata N, Amemori S, Murakami A, Kamitani Y, Yamamoto J, *Miyakawa T. Multiple types of navigational information are independently encoded in the population activities of the dentate gyrus neurons. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2022 Aug 9;119(32):e2106830119.
98. *Fukushi I, (5 authors), Nakao A, Mori Y, Onimaru H, Okada Y. Activation of Astrocytes in the Persistence of Post-hypoxic Respiratory Augmentation. **Front Physiol**. 2021 Oct 8;12:757731.
99. Maeda S, (4 authors), *Jinno S. Chondroitin sulfate proteoglycan is a potential target of memantine to improve cognitive function via the promotion of adult neurogenesis. **Br J Pharmacol**. 2022 Oct;179(20):4857-4877.
100. Fujikawa R, *Jinno S. Identification of hyper-ramified microglia in the CA1 region of the mouse hippocampus potentially associated with stress resilience. **Eur J Neurosci**. 2022 Oct;56(8):5137-5153.
101. *Yamada J, (4 authors), *Jinno S. Alleviation of cognitive deficits via upregulation of chondroitin sulfate biosynthesis by lignan sesamin in a mouse model of neuroinflammation. **J Nutr Biochem**. 2022 Oct;108:109093.
102. Fujikawa R, Yamada J, Inuma KM, *Jinno S. Phytoestrogen genistein modulates neuron-microglia signaling in a mouse model of chronic social defeat stress. **Neuropharmacology**. 2022 Mar 15;206:108941.
103. *Horiuchi, H., Cheung, D.L., Nabekura, J. Spatiotemporal analysis of microglial Ca²⁺ activity at single-cell resolution. **J. Vis. Exp.** (190), e64300.
104. Yoshimatsu S, Seki F, Okahara J, Watanabe H, (25 authors), *Okano H. Multimodal analyses of a non-human primate model harboring mutant amyloid precursor protein transgenes driven by the human EF1 α promoter. **Neurosci Res**. 2022 Sep 5: S0168-0102(22)00232-2.
105. Sonn I, Ozaki-Honda F, Yoshimatsu S, Morimoto S, Watanabe H, and *Okano H. (2022) Single transcription factor efficiently leads human induced pluripotent stem cells to functional microglia. **Inflamm Regen**. 42 (1): 20.
106. Kang J, Watanabe H, and *Shen J. (2021) Protocols for Assessing Neurodegenerative Phenotypes in Alzheimer's Mouse Models. **STAR Protoc**. 2 (3): 100654.

学会発表 (主要な発表を抜粋)

【計画研究】

1. 岡部繁男 シナプスの可視化とその脳疾患研究への応用 第 43 回生物学的精神医学会 (BP) 第 51 回日本神経精神薬理学会 (NP) 合同大会 特別講演 2021/7/16
2. 岡部繁男 シナプス形成とリモデリング-イメージングによる生理と病態の理解 第 95 回日本薬理学会年会 特別講演 2022/3/7
3. 岡部繁男 イメージングによる脳神経回路の発達とその障害の理解 第 33 回日本緑内障学会 特別講演 2022/9/17
4. 小山隆太 グリア神経ユニットにおける細胞間相互作用解析と脳腫瘍研究への応用. 第 40 回日本脳腫瘍学会学術集会. 教育講演. 2022/12/5
5. 小山隆太 グリア・神経複合体におけるマイクログリアの多様な機能. Neuro 2022. 教育講演. 2022/7/2
6. Ishii M, Study of immune cellular dynamics in vivo. 第 51 回日本免疫学会学術集会. 学会賞受賞講演. 2022/12/7
7. Ishii M, Function of ILC2 in bone marrow, VIB-conference on Type 2 Immunity in Homeostasis and Disease (2nd edition), Ghent, Belgium, 招待講演. 2022/12/12
8. 小泉修一、グリア細胞置換による脳疾患治療戦略、第 96 回日本薬理学会年会、シンポジウム、2022/12/3
9. Koizumi S. Astrocytic mGluR5-mediated network remodeling; a common molecular pathogenesis across brain diseases. 特別講演、International Conference :Heterogeneity of Glial Functions in Development and Disease. 2022/10/15、Homburg
10. Koizumi S. Remodeling of neuronal networks by glia. Plenary lecture、APSN2021、2021/ 12/14 on line

【公募研究】

11. 柴崎貢志, High temperature region heats up TRPV2-mechanosensor function and axonal outgrowth. シンポジウム発表 第 98 回日本生理学会・日本解剖学会合同大会 2021 年 3 月 28 日
12. 夏堀 晃世. セロトニン神経調節下のアストロサイトによる脳内エネルギー代謝調節機構. 第 45 回日本分子生物学会年会, ワークショップ口演. 2022 年 11 月 30 日.
13. 夏堀 晃世. 睡眠覚醒に伴う神経細胞内 ATP 動態とそれを支える脳のエネルギー代謝活動. 日本睡眠学会 第 46 回定期学術集会, シンポジウム口演. 2021 年 9 月 23 日.
14. 安部健太郎 脳変容メカニズム解明のための転写因子活性プロファイル計測. 次世代脳プロジェクト冬のシンポジウム. 口頭発表. 2022 年 12 月 14 日~12 月 17 日
15. Fujii K. Cardiac macrophages prevent sudden cardiac death, 第 68 回日本不整脈心電学会 鈴木健三賞受賞記念講演. 口頭発表. 2022 年 6 月 9 日
16. Hattori Y. The cellular dynamics and mechanisms underlying microglial colonization into the embryonic cerebral wall. 第 128 回日本解剖学会総会・全国学術集会. 企画シンポジウム「グリア微細形態ダイナミズムから読み取る脳と心の機能の全身性」. 2023 年 3 月 18 日

17. 服部祐季. ミクログリアが大脳原基に定着するまでの細胞動態メカニズム. 第 96 回日本薬理学会年会 ワークショップ. 2022 年 12 月 2 日
18. 伊藤パディジャ綾香「Molecular crosstalk between lipid metabolism, inflammation and autoimmunity」第 100 回日本生理学会. シンポジウム. 2023 年 3 月 15 日
19. 伊藤パディジャ綾香「細胞内脂質代謝異常による炎症・自己免疫制御破綻のメカニズム」.第 95 回 日本生化学会大会. シンポジウム. 2022 年 11 月 9 日
20. Nakao A. The role of TRPA1 channel in hypoxia sensing. The 15th Oxford Conference on Modelling and Control of Breathing. 口頭発表 (招待講演). 2022 年 10 月 21 日
21. 神野尚三. 抗認知症薬の新たな作用機転としての細胞外マトリックス関連分子と神経新生. 第 128 回日本解剖学会・全国学術集会 (シンポジウム). 2023 年 3 月 19 日
22. 渡部博貴 (2022)「ヒトグリア細胞を用いた神経変性疾患研究」 シンポジウム(認知症研究のヒト細胞モデル)、第 41 回日本認知症学会学術集会/第 37 回日本老年精神医学会[合同開催]

書籍

【計画研究】

1. 志村日向子、川口万太郎、星野歩子、中外医学社、CLINICAL NEUROSCIENCE、エクソソームが規定するがんの臓器特異的転移機序の解明、2022 年、40(8)
2. 濱崎祐斗、杉浦圭、星野歩子、公益社団法人日本薬学会、ファルマシア、脳疾患におけるエクソソームを介した臓器間連関、2022 年、58(9)、862-867.
3. 杉浦圭、志村日向子、星野歩子、医学書院、BRAIN and NERVE、小さな運び屋エクソソームを介した脳腸相関、2021 年、73(8):879-887

【公募研究】

4. 毛内拓、単著「気の持ちよう」の脳科学(筑摩書房)2022.11
5. Hashimoto K: Neuroinflammation through the vagus nerve-dependent gut-microbiota-brain axis in treatment-resistant depression. Prog. Brain Res. Available online 2 March 2023. doi: 10.1016/bs.pbr.2023.01.003.
6. *Striessnig J, Nakao A, *Mori Y (2022). Voltage-Gated Ca²⁺ Channels. Lessons from Knockout and Knock-in Mice. In: Zamponi, G.W., Weiss, N. (eds) Voltage-Gated Calcium Channels . Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-08881-0_11
7. *Watanabe H, Murakami R, *Okano H. (2021) Amyloid β (A β) ELISA of human iPSC-derived neuronal cultures. In: Methods in Molecular Biology. 2022; 2549: 209-217. Springer, New York, NY. doi: 10.1007/7651_2021_407.

産業財産権

【計画研究】

1. 正常眼圧緑内障モデル、及び評価対象薬剤の正常眼圧緑内障予防乃至治療効果の評価方法 特願 2018-115732 特許番号:第 7221483 出願人:山梨大学 発明者:小泉修一、篠崎陽一、柏木賢治 出願日:2018 年 6 月 19 日 登録日:2023 年(令和5年)2月6日
2. マイクロウェルアレイ、その製造方法、特願 2022-158454、及び単一細胞由来エクソソームの解析方法、尾上弘晃、山形知咲、坂井駿、倉科佑太、星野歩子、2022 年、国内

【公募研究】

3. 心不全およびその併発疾患の治療法、治療剤および診断法、特許、藤生克仁、特願 2021-44452、2021 年、国内
4. 情報処理装置、プログラム及び情報処理方法、特許、藤生克仁、特願 2021-176730、国内、PCT/JP2021/023417、米国、欧州、中国、インド、シンガポール
5. 高血圧症評価システム及び高血圧症評価方法、特許、藤生克仁、特願 2022-158777、国内
6. 多能性幹細胞からヒトミクログリアへの高効率分化誘導法(Method for producing microglia)、米国特許仮出願(63/218502)、孫怡姫、岡野栄之、渡部博貴、森本悟(学校法人慶應義塾)、2021 年

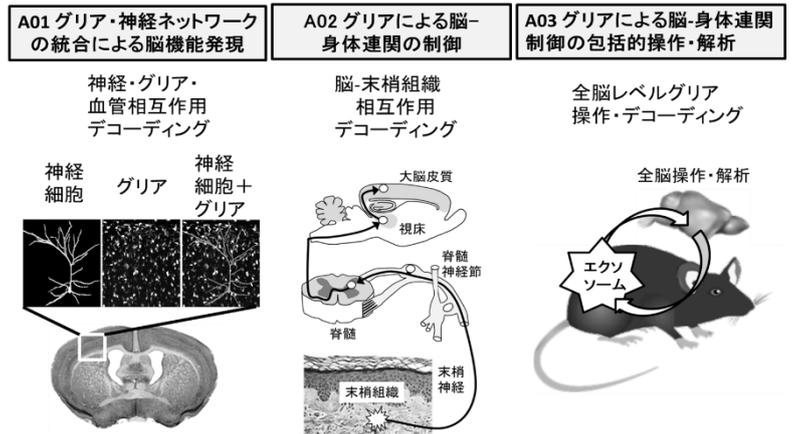
主催シンポジウム

1. 岡部 繁男,服部 信孝:グリア機能のデコーディングー脳の生理と病態の理解を目指して;第63回日本神経学会学術集会:2022/5/19
2. 松井広,田中謙二:グリア微細形態ダイナミズムから読み取る脳と心の機能の全身性:第 128 回日本解剖学会総会・全国学術集会:2023/3/18
3. 松井広,田中謙二:アストロサイトの担う脳内信号のグリアデコーディング:第 99 回日本生理学会大会:2022/3/18
4. 小山隆太,和氣弘明:ミクログリアによる脳情報デコード:第 99 回日本生理学会:2022/3/18
5. 小山隆太,和氣弘明:ミクログリアがコードする情報の読み出しへの挑戦:第 95 回日本薬理学会:2022/3/9
6. 和氣弘明,小泉修一:グリアによってデコードされる脳情報の解明:第 100 回日本生理学会大会:2023/3/15
7. 和氣弘明,小泉修一:第 95 回日本生化学会大会「グリアによる脳機能デコーディング」2022/11/10
8. 小泉修一,和氣弘明:Control by glia of higher brain functions:NEURO2022:2022/6/30
9. 石井 優,七井 崇:Neuro-immune and inflammatory interaction: DGFI-JSI Joint Session:第 51 回日本免疫学会学術集会:2022/12/8
10. Duan S, Kettenmann H, Koizumi S, Ransom B, Noda M. Novel Insights into Glia Function & Dysfunction, Cold Spring Harbor Asia:2023/4/24-28:Awaji.
11. 和氣弘明,小泉修一:グリアによってデコードされる脳情報の解明:第100回生理学会:2023/3/16
12. 小泉修一,田中謙二:グリア創薬とグリア細胞治療:第96回日本薬理学会:2022/11/30-12/3
13. 星野歩子:Emerging discoveries and developments for the next generation of precision medicine:第 81 回日本癌学会学術総シンポジウム: 2022/9/

8 研究組織の連携体制

研究領域全体を通じ、本研究領域内の研究項目間、計画研究及び公募研究間の連携体制について、図表などを用いて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

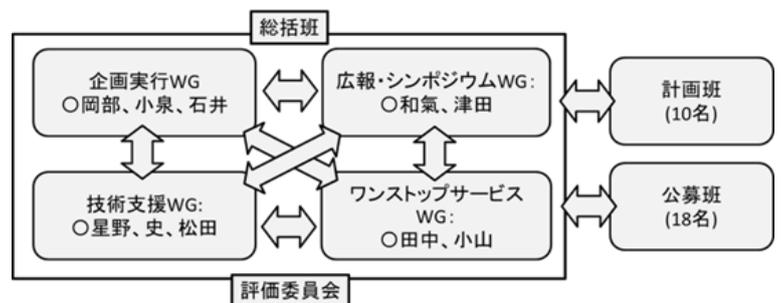
本研究領域では計画研究と公募研究をそれぞれ三つのグループに分けて相互に連携をしながら研究を推進している。A01 では脳内でのグリア・神経ネットワークの統合に関与するシグナルを同定し、脳機能の制御機構を明らかにする。A02 では脳と末梢組織の間の関連を主に免疫・炎症シグナルに着目して解析し、離れた臓器・組織の間で関連した機能の制御がどのように成立しているのかを解明する。A03 では挑戦的な技術開発を基盤として全身での臓器・組織相関がグリアを介してどのように達成されるのかを睡眠覚醒制御やエクソソームを介した情報制御などに着目して明らかにする。三つの研究項目はそれぞれ「脳内での神経細胞-グリア関連」、「脳-身体関連」、「全身レベルでの包括的解析・操作技術」を目標としており相補的であり、目標達成に向けて A01, 02, 03 の各研究項目を跨いだ連携を実施している。



は挑戦的な技術開発を基盤として全身での臓器・組織相関がグリアを介してどのように達成されるのかを睡眠覚醒制御やエクソソームを介した情報制御などに着目して明らかにする。三つの研究項目はそれぞれ「脳内での神経細胞-グリア関連」、「脳-身体関連」、「全身レベルでの包括的解析・操作技術」を目標としており相補的であり、目標達成に向けて A01, 02, 03 の各研究項目を跨いだ連携を実施している。松田の情報伝達イメージング技術、星野のエクソソーム解析技術、史の脳透明化技術などは班員に技術提供され有効活用されており、遺伝子改変動物の作成に関しても公募班員の平岡の持つ高効率ゲノム編集技術によりグリア関連分子のノックアウトマウスのリソースが充実しつつある。既に班員間での共著論文が **Nature Neuroscience** 誌、**Science Advance** 誌、**PNAS** 誌、**Cell Reports** 誌などに発表されており、領域内での連携はきわめて順調である。

領域全体としての研究者支援には総括班が主導して取り組んでいる。若手研究者の育成のためには研究室の短期訪問による知識・技術習得のしくみ(ラボビジット)をワンストップサービス WG が運営し、現場の要望に沿った支援を実施しており、過去2年間に計20件の研究室訪問が実施された。

ワンストップサービス WG に加えて、技術支援 WG はエクソソーム解析技術の指導、透明化技術による全脳解析手法の指導、情報伝達イメージングのプロブソース



の提供と技術指導を行っており、多くの公募班員への技術提供が実現している。更に班員全体で共用が可能なデータサーバーの名古屋大学への設置が終了し、全脳レベルでのグリア細胞のマッピングデータを取得しつつある研究者(計画班員の史、公募班員の長井など)のデータの集積とその公開に向けた活動が進行している。

9 若手研究者の育成に係る取組状況

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究遂行に携わった若手研究者（研究協力者やポスドク、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組状況について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。なお、本研究領域が育成に取り組んだ「若手研究者」の定義を始めに示すこと。

本領域に参加する若手研究者（学部学生、大学院学生および学位取得後10年以内の研究者）に対しては、

1. グリアデコード研究に必要な知識と技術の習得を援助する
2. 同世代の研究者のネットワークを強化し、班運営への主体的な関与を促す
3. 海外の研究者との交流を推進する

の三つを重視して領域の運営を行っている。

1番目の点については、前述した研究室訪問（ラボビジット）を総括班として推進し、若手の当該分野に対する知識、技術の習得に役立てている。短期間、他の研究室を訪問し、その研究環境を体験する機会を得たことは若手研究者にとっては貴重な体験となっている。今後も希望者が増加すると予想されるので、継続して対応する予定である。また比較的多くの研究者から問い合わせのある技術については、その技術をビデオ収録して公開する方法が有効であると考え、オープンアクセスが可能な国際誌である Journal of Visualized Experiments (JoVE)に本領域の班員が主体となった特集を組んだ。このような実験技術に関するビデオコンテンツの充実も知識と技術の習得に対して効果を挙げている。

2番目の点については、計画班員の研究室からの推薦により「若手の会」を設定し、この会のメンバーが主体的に内容を議論する形で2022年度の秋の班会議を実施した。2023年度の秋の班会議も同様に「若手の会」が主体となった班会議とする予定である。若手による班会議の場合には招聘する講演者との交渉も全て任せており、シニアの研究者との交流も促進されている。更に2023年度の秋の班会議は岡部が組織委員長を務める国際コンファレンス（内藤コンファレンス）に合わせた開催となり、海外の第一線で活躍するグリア研究者との貴重な交流の場となる予定である。

3番目の点については、これまで新型コロナウイルスの流行による渡航制限があり、なかなか国際交流を活性化出来ない状況にあったが、制限が緩和されつつあることから海外のイベントへの渡航援助を開始した。ドイツのグリア研究者のグループである SPP 1757 on Glial heterogeneity が2022年10月に国際シンポジウム“Heterogeneity of Glial Functions in Development and Disease”を開催したことから、このイベントへの班員の参加を支援した。また2023年5月には淡路島において Cold Spring Harbor Asia と本領域で“Novel Insights into Glia Function & Dysfunction”を共催し、国内外から主要なグリア研究者を招聘することが出来た。また本領域からの若手研究者の参加に対する援助も行い、海外の著名なグリア研究者と国内の若手の交流に貢献した。さらに2023年10月にはカナダにおいて日本と欧米の若手グリア研究者が交流するイベント（ヤンググリア）を開催することが決まっております、国外での交流活動も開始される。

このような若手育成の活動により、班員の研究室に所属する若手研究者は多くの賞を受賞している。以下にその例を挙げる。

【小林憲司 小泉研 医学部学生】第95回日本薬理学会優秀賞／公益社団法人 日本薬理学会「一次性アストロサイト疾患であるアレキサンダー病への治療標的としてミクログリア置換が有用である」

【佐野史和 小泉研 特任助教】JUN AND MARY WADA 奨励賞／一般社団法人 日本てんかん学会「Reactive astrocyte-driven epileptogenesis is induced by microglia initially activated following status epilepticus.」第55回日本てんかん学会学術集会 青木恭規賞／第55回日本てんかん学会学術集会

「The characteristics of astrocytic ultra-wide Ca²⁺ spread in epilepsy.」

【金谷哲平 松井研 学振 PD】東北大学大学院医学系研究科辛酉優秀学生賞／東北大学大学院医学系研究科「超規模時空間解析による並列記憶仮説の検証」

10 アウトリーチ活動に係る取組状況

研究領域全体を通じ、一般向けのアウトリーチ活動に係る取組状況について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

本研究領域の活動を一般に紹介するために、公開シンポジウムや市民公開講座という形でのアウトリーチ、雑誌の特集号という形での情報発信、ウェブサイトを用いた情報発信、ニュースレターの発行などを精力的に実施している。

【1】 公開シンポジウム・市民公開講座での情報発信

以下の様な市民向けのイベントを企画・実行した。

○2022年3月7日(月)福岡サンパレス 第95回日本薬理学会年会 市民公開講座「グリア細胞」脳を守る司令塔 日本薬理学会の時期に合わせて開催し、中高生から成人まで、幅広い層の聴衆に対してグリア細胞の役割を解説した。(講師：岡部繁男、津田誠、小山隆太、小泉修一)

○2022年4月8日および4月22日 グランフロント大阪 市民公開講座 SpringX 超学校 2回のシリーズとして実施し、それぞれの会に講師が話題提供を行い、その後で参加者との双方向性のディスカッションが行われた。

・4月8日 「病は気から？」～神経や様々な環境が制御する免疫機能～(講師：石井優)

・4月22日 「脳の免疫細胞を視る！」(講師：和氣弘明)

○2022年11月6日(日)日本顕微鏡学会 65回シンポジウム公開講座 「脳-身体連関を読み解く 顕微鏡解析の最前線」倉敷市川崎学園 日本顕微鏡学会の時期に合わせて開催し、イメージングによるグリア細胞研究の最前線について解説した。(講師：加藤大輔、小山隆太、真仁田聡、山田純)

【2】 雑誌の特集号の出版

広く一般向け、あるいは分野外の研究者にグリアデコーディング研究の意義を理解してもらうため、以下の雑誌の特集号を編集した。

・Medical Science Digest 誌グリアデコード特集(執筆者：岡部繁男、小泉修一、橋本謙二、和氣弘明)

・日本薬学会・学会誌「ファルマシア」グリアデコード特集(執筆者：岡部繁男、松田道行、小泉修一、和氣弘明、星野歩子、小山隆太)

【3】 ウェブサイトからの情報発信

グリアデコードのウェブサイトを立ち上げ、領域の紹介、成果発信などに活用している。

ウェブサイト URL: <https://gliadecode.com/>

【4】 ニュースレターの発行

各年度末にニュースレターを発行(2021年3月、2022年3月、2023年3月)し、計画班員、公募班員の紹介、出版された研究論文の紹介、研究室紹介、受賞、アウトリーチ活動、班会議参加記などを掲載している。

以上の班全体としてのアウトリーチ活動に加えて、個々の班員のグリア研究の社会への理解の浸透に向けた活動を精力的に行っている。2021年度に34件、2022年度にも34件の活動が行われた。

11 研究費の使用状況・計画

研究領域全体を通じ、研究費の使用状況や今後の使用計画、研究費の効果的使用の工夫、設備等（本研究領域内で共用する設備・装置の購入・開発・運用、実験資料・資材の提供など）の活用状況について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

研究費の使用状況

総括班の活動計画では初年度に大型備品の導入を行い、特に *in vivo* でのグリア細胞の読み出しを可能にするイメージングシステムの構築を実施した。備品以外の研究費は主に班員の国内および外国旅費、班会議等の会合の開催経費、班員共用のデータサーバー設置費、広報関連経費であり、2020年度、2021年度、2022年度の3年間、計画通りの執行を行った。その中で班員の海外派遣については2020年度と2021年度において新型コロナウイルスの流行に伴う渡航制限によりほとんどその実行が不可能となった。このために2021年度の総括班経費の一部を次年度に繰り越して対処した。同様に新型コロナウイルス流行の影響で2022年の秋に開催が予定されていた財団の支援による国際コンファレンスが中止となり、このコンファレンスの前後いずれかで開催を予定していた「若手の会」が主導する交流会も実施が出来なくなった。幸い2023年の秋にこの国際コンファレンスは開催が決定したので、「若手の会」による国内外の著名なグリア研究者との交流会も1年ずらして開催できることとなった。その他の旅費としては多数実施された班員間でのサイトビジットの支援が挙げられる。班会議については、2020年度はオンラインでの会議となったが、2021年度の夏（名古屋）と冬（東京）、2022年度の秋（京都）と冬（東京）の班会議はいずれも対面で実施し、開催費用の支出も問題なく行われた。班員共用のデータサーバーについては設置場所とシステムの設計に時間を要したが、2022年度の予算を用いて名古屋大学での運用が開始された。広報については領域として主宰した三つの市民公開講座（福岡、大阪、岡山で実施）を支援し、また各年度末に発行するニュースレターの費用、領域のウェブサイトのアップデートに必要な費用を支出した。

研究費の今後の使用計画

2023年度、2024年度も班員の国内および外国旅費、班会議等の会合の開催経費、班員共用のデータサーバー設置費、広報関連経費等に研究費を使用する予定である。特に2024年度は夏に岡部が大会長を務める日本神経科学学会、小泉が大会長を務める日本神経化学会の合同大会が福岡で開催され、国内外のグリア研究者によるシンポジウム等を本領域の活動と関連付けて開催する絶好の機会となる。準備を十分に行うことで海外にグリアデコーディングの成果を発信することを目指したい。

研究費の効果的使用の工夫

グリア研究に必要な技術、リソース、データの共有化を本領域として推進し、特に技術支援WGの3名の計画班員（松田、史、星野）はそれぞれFRETイメージング、組織透明化技術、エクソソーム解析技術に関して班員からの相談に対応している。計画班員が所有するイメージング等の大型機器についても情報共有し、班員の共同利用を促進している。

12 今後の研究領域の推進方策

研究領域全体を通じ、今後の本研究領域の推進方策について、「これまでの学術の体系や方向を大きく変革・転換させることを先導する」観点から、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、今後実施する公募研究の役割を明確にすること。また、研究推進上の問題点がある場合や、国際的なネットワークの構築等の取組を行う場合は、その対応策や計画についても記述すること。

【学術面での今後の推進方策】

本領域が2020年に発足し、2021年～2022年の公募班員が参加して実施したこれまでの活動によって、本領域が目指す三つの柱それぞれが順調に進展した。次の2年間において新たな公募班員が参加することで研究が更に加速することが期待される。

【1】脳の情報処理における神経回路とグリアがコードする代謝・循環・免疫情報の統合機構

本項目では神経回路の制御をグリア細胞が体外の情報を受け取りつつ制御する過程をイメージング等の技術を活用して解明することを目指し、グリアが担う多様な情報とその回路制御機構に関する研究が推進されている。アストログリアによる神経回路制御ではmGluR5を介した情報伝達、cAMPシグナルの重要性などが明らかになり、ミクログリアと神経回路の関連については異なる感覚情報の統合の制御や運動学習に関連するシナプス制御の実体が解明された。後期の公募班員には神経回路とグリアの協調に関して実績のある浜松医科大学の福田やOISTの合田がおり、神経回路制御におけるグリア細胞の機能とそのコードする情報に関する研究が更に加速することが期待できる。

【2】生体システムとしての脳と生体内部環境の多様な機能制御

本項目では脳と体内環境の相互作用を両者の情報を取得することで理解し、特にグリアが担う情報の意義を明らかにする研究が推進されている。痛みを惹起する末梢の侵害刺激が脳にどのような影響を及ぼすのか、という視点での研究は特に多くの成果があり、大脳皮質での回路の組み換えに関連するグリアの役割、脊髄レベルでの特定のグリア機能の変容などで大きな成果が得られた。前期の公募班員の研究においても母乳中の抗体分子がミクログリアを介して脳発達に与える影響、ストレスに応答したグリア機能の変化、腸内細菌叢によるミクログリアの変化など、末梢と脳をつなぐグリアを介したシグナリングの証拠が次々に得られている。後期の公募班員にはグリア機能と睡眠の関連性を探索する筑波大学のラザルスなど末梢と脳の生理的連関について実績のある研究者がいる事から、計画班員との連携が期待される。

【3】グリア細胞の状態・機能・細胞間シグナル伝達を包括的に読み出すデコーディング技術開発

本項目は新しいグリア関連技術の開発により、新規の細胞、組織間の情報伝達機構を明らかにすることを目的としている。脳全体のグリア機能の読み出しを実現するには脳透明化技術とグリア細胞の活性化を検出するためのイメージング技術が必須となる。計画班員の史と公募班員の理化学研究所の長井を中心として、本領域ではグリア細胞の脳内での活性化パターンをデータサイエンスも活用して統合的に解析する研究を実施しており、今後2年間でその完成を目指す。計画班員の星野は領域内の多数の研究者とエクソソーム解析とグリア機能の関連性についての研究を推進しており、特に自閉症や神経変性疾患などの脳疾患に関連したグリア細胞の機能変容をエクソソーム解析によりデコードする可能性を追求している。後期の公募班員には自閉症とグリア機能を研究する奈良県立医大の牧之段、アルツハイマー病をターゲットとする名古屋大学の遠藤など、疾患関連研究者が多く含まれることから、エクソソーム解析によるグリア機能のデコーディングについても更なる連携が可能である。後期の公募班員には細胞外リガンドを検出する新規蛍光プローブ開発を行う大阪大学の稲生も参加することから、計画班員の松田との連携により個体レベルでのグリア機能の読み出し技術についても研究の加速が期待できる。

【人材育成に関連した今後の推進方策】

本領域では人材育成、特に大学院生や博士号取得後早期の研究者に対して多様なサポートを提供している。まず領域内の若手に声を掛けて「若手の会」を組織し、参加者からのボトムアップの意見を領域の運営に積極的に取り入れている。班会議は年2回の開催とし、そのうちの1回は若手の会が企画を立て、ゲストとの交渉、当日の運営なども全て若手に任せている。その結果、2022年秋の京都の班会議では若手とゲストとの間での活発な交流が実現した。2023年秋には内藤コンファレンスの前後で若手の会を開催し、参加予定の著名な海外グリア研究者との交流を計画している。この会についても、海外研究者との交渉は全て若手に任せることで、若手が直接海外研究者とのネットワークを形成することを支援している。国内においても研究室訪問（ラボビジット）についての希望を集め、2021年度、2022年度において多数の研究室訪問が実現した。参加した若手からは、論文などでは学べない生きた知識を得ることが出来たという意見が多く、今後もこのシステムは継続して運営する予定である。2024年度には福岡で7月に開催される日本神経科学学会（岡部が大会長）・日本神経化学会（小泉が大会長）・日本生物学的精神医学会の3学会合同大会において、関連するイベントを実施し、本領域の成果を広く国内の神経科学研究者にアピールする予定であり、このイベントにおいても若手中心の企画を立てることを予定している。今後2年間で若手研究者のキャリア形成を領域としてサポートし、次世代のグリア研究者の育成に貢献したい。

【国際ネットワーク構築に関連した今後の推進方策】

本領域発足後の2020年、2021年は新型コロナウイルス感染症の流行に伴う行動制限が存在し、海外の研究者との交流はオンライン会議などに頼らざるを得なかった。2022年度後半から海外との交流が可能となり、本領域でも2022年10月にドイツのグリア研究者のグループであるSPP 1757 on Glial heterogeneityが2022年10月に開催した国際シンポジウム”Heterogeneity of Glial Functions in Development and Disease”への班員の参加、2023年5月のCold Spring Harbor Asiaとグリアデコーディング共催のシンポジウム“Novel Insights into Glia Function & Dysfunction”の開催が実現した。更に2023年10月にはカナダにおいて日本と欧米の若手グリア研究者が交流するイベント（ヤンググリア）を開催予定であり、同じく2023年10月開催の内藤コンファレンスに合わせた若手研究者と海外著名グリア研究者との交流会が予定されている。このように本領域は海外のグリア研究者との交流に関してはアメリカ、カナダ、ドイツなどに複数のルートがあり、若手研究者のレベルでもネットワークの形成が進んでいる。今後はアメリカ、カナダ、ドイツのグリア研究者のグループとの交流を定期的に行うための枠組みを作り、国内と海外の若手研究者のネットワーク形成を更に加速する予定である。

【学術の変革を達成するための推進方策】

上述した様にグリア機能のデコーディングを基軸として脳と末梢の機能連関に関する学術を変革する、という当初掲げた目標に対して、これまでの本領域の活動は十分な成果を挙げている。今後の活動として、本領域の成果をとりまとめて総説や書籍として出版し、分野外の研究者にとっても理解しやすい形で情報発信することも検討している。また脳と末梢の機能連関の研究は疾患の病態理解やストレスに対する人体の反応の理解にもつながる研究であり、医学、医療、創薬、疾病の予防といった観点からの発展の可能性についても検討を進める予定である。

13 総括班評価者による評価

研究領域全体を通じ、総括班評価者による評価体制（総括班評価者の氏名や所属等）や本研究領域に対する評価コメントについて、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

総括班評価者は北海道大学大学院医学研究院解剖学分野教授渡辺雅彦先生、自然科学研究機構生理学研究所所長鍋倉淳一先生、東北大学大学院医学系研究科発生発達神経科学分野教授大隈典子先生からなる。下記にそれぞれの評価コメントを添付する。

1. 北海道大学大学院医学研究院解剖学分野教授渡辺雅彦先生

総評

2021年のグリアデコーディング領域発足以来、総括班が中心となって班会議の開催（2022年3月までに全5回）、ニュースレター1～3号の発行、関連学会（日本生化学学会、日本薬理学会、日本解剖学会、日本生理学会）でのシンポジウムの開催してきた。その研究組織は、計画班代表者に多くの若手研究者を据え、国内外の第一線でグリア研究を牽引してきシニア研究者との連携体制も構築している。班会議も若手研究者が中心となって企画と実行にあたり、公募班員も含め活発で建設的な研究交流と情報交換の場となっている。また班員は、研究成果に関して数多くの学術賞を受賞し、市民公開講座の開催や新聞マスコミ等への話題提供を通じてアウトリーチ活動も積極的に行っている。領域内の技術支援ワンストップサービスを年間20前後実施し、デコーディング技術に関する情報を、SNSを介して広く発信している。領域発足時にCovid-19パンデミックが発生したことにより、グリア研究の国際交流が困難な状況にあったが、2022年以降は積極的に国際交流を推進している。以上の活動実績から、本領域が目的とする、多様なグリア細胞の状態・機能・細胞間シグナル伝達を包括的に読み出す技術（グリアデコーディング技術）を開発して、脳と身体の間での生体情報が統合されるメカニズムの解明に向け、グリア研究の展開と国際ネットワーク形成の促進、さらにそれを担う人材の育成を促進する環境が班組織として整備されていると評価できる。

研究目標を達成するための戦略として、A01 グリア・神経ネットワークの統合による脳機能発現、A02 グリアによる脳-身体連関の制御、A03 グリアによる脳-身体連関制御の包括的操作・解析の3つの項目を掲げ、それぞれに計画研究と公募研究の班員を配置し、相互連携をサポートしている。研究成果はトップジャーナルを含む英文学術論文として数多く出版している。なかでも、運動学習におけるグリア細胞によるシナプス刈り込み（Marizawa et al., Nat. Neurosci., 2022）、NG2 陽性グリアの選択的活動操作法の開発（Oishi et al., Glia, 2023）、ミクログリアとニューロン活動の同時イメージング法の開発（Maruoka et al., J. Vis. Exp., 2022）、皮質アストロサイトと慢性疼痛関連行動の解明（Takeda et al., Nat. Commun., 2022）、海馬におけるミクログリアの長期イメージング法の開発（Kamei et al., J. Vis. Exp., 2022）、ミクログリアによる神経因性疼痛の再発と寛解の機序解明（Kohno et al., Science, 2022）、アストロサイトにおける mGluR5 の一過性発現と慢性疼痛への関与（Sanjo et al., J. Exp. Med., 2022）などの中間評価時までの研究成果は、今後のさらなる発展を期待させるものである。

2. 自然科学研究機構生理学研究所所長鍋倉淳一先生

総評

グリアデコーディング領域の研究体制について、計画研究班はグリア研究の中核的研究者に加えて、革新的研究技術を展開する研究者や多角的分野の先端研究者のグリア研究への参画により、同分野の新展開や新たな概念の創出が生まれつつある。また、公募研究班には、これからグリア研究を志す若手研究者も参画しており、今後のグリア研究領域に大きなパラダイムシフトを導く体制を構築している。さらに、サイトビジットによる研究室の相互訪問など研究の実態を共有することや、ワンストップサービスによる情報共有により、計画班員と公募班研究員との連携は格段に促進されている。その結果、実験技術の共有が加速され、多くの共同研究が行われている。また、公開シンポジウムも積極的に開催し、グリア細胞の存在とその重要性について、社会へ情報発信を行っていることは重要な取り組みである。

研究領域としては、脳内における神経回路活動、代謝や脳内免疫に関するグリア細胞種の役割に加えて、身体機能の恒常性中枢としての脳機能に対するグリア調整という観点からの研究戦略の強化されており、グリア研究の新しい展開が進行している。光学関連を中心として新規技術の開発と応用も順調に行われている。その結果、既に多くの優れた研究成果、特に領域内における共同研究成果を論文としてパイインパクトジャーナルに多く報告していることから、本領域が有機的に機能していることが伺える。また、公募研究においては独創的な萌芽的研究が進んでいる。本領域外のグリア研究に注目している若手研究者との交流の場も設定し、他分野交流とともにグリア研究領域の拡大を推進してもよいと思われる。コロナ禍で抑制されていた国際交流も再開は計画されており、特に若い研究者の派遣・交流が加速し、国際的にグリア研究を先導して頂きたい。

今後は、神経細胞と各種グリア連関を超えた、多面的な細胞連関の解明が進むことを期待したい。最近、開発が著しい量子技術等の導入による新たな展開が進むことが期待される。また、本領域での貴重な情報のデータベース化とその公開に向けた取り組みは重要であり、本領域終了後のデータベースの運用についても今後検討しておくことが必要と思われる。

現在、グリア研究は国際的に大きな注目が集まられている。本領域から社会貢献につながる成果とともに、グリア機能の本質に迫る多くの成果が配信されることを期待する。

3. 東北大学大学院医学系研究科発生発達神経科学分野教授大隈典子先生

総評

本学術変革領域 (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（略称：グリアデコード）」は、従来の神経活動計測とは異なる計測手法や体内環境の専門家を結集し、グリア細胞の機能の包括的な読み出し（デコーディング）を実現することによって、グリアがコードする情報、神経活動、代謝・循環・免疫などの体内環境の情報の三者を統合し、グリアによる脳-身体相互作用とその破綻の実態を解明し、学問領域の変革を目指すとして令和2年度より立ち上げられた。

ヒトの脳を構成する細胞の中で神経細胞（ニューロン）より数の多いグリア細胞は、もともと神経細胞の隙間を埋める「膠（にかわ、glue）」とみなされ、古典的な神経科学分野においては脇役の立場であった。しかしながら近年、次々と新たな研究成果が発表され、注目を集めている。とくに本学術変革領域 (A)「グリアデコード」では、その前身といえる新学術領域「グリアアセンブリによる機能発現の制御と病態」からさらに進化し、神経回路の活動のみならず、体内環境と脳の相互作用という視点から脳を理解するために、多様なバックグラウンドを有する研究者が集結し、領域に参画している点が高く評価に値する。とくに、これまでグリア研究に携わってきた研究者以外に、例えばエクソソームの研究者も加わるなど、一步先を見据えた領域構成になっていることは特筆すべき点である。

これまでの活動として、5回の班会議を開催し、関連する学会においてグリアに関するシンポジウムを企画運営するなど、積極的に展開している。評価者はいくつかの班会議に参加したが、計画研究代表者・分担研究者、公募研究者等に若手が多く、活発に議論に参加していることが印象的であり、とくに、若手研究者が他の研究室を訪問する制度等も介して、イメージングや数理解析等、新たな解析手法が素早く領域内に浸透している様子を垣間見ることができた。解析技術の共有化促進のため、**Journal of Visualized Experiments (JoVE)** というビデオジャーナルにおいて特集を組み、班員が技術や手法をビデオを公開している点は、領域をさらに越えた波及効果が期待できる。先の G7 首脳コミュニケにも含まれたオープンサイエンスの推進において、全脳レベルでのグリア細胞の分布と活動のマッピングデータの公開は、今後、世界に向けて重要なオープンデータとして注目されることになるとと思われる。領域の HP に掲載されたコンテンツも充実しており、市民公開講座やニュースレターの発行等のアウトリーチ活動も多面的に展開されている。

以上、これまでの本「グリアデコード」領域の活動は順調に展開しており、さらなる発展が期待され、楽しみである。