

領域略称名：脳内環境 領域番号：3302

平成25年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る中間評価報告書

「脳内環境：恒常性維持機構とその破綻」

(領域設定期間)

平成23年度～平成27年度

平成25年 6月

領域代表者 (京都大学・医学研究科・教授・高橋 良輔)

目 次

1. 研究領域の目的及び概要	3
2. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	5
3. 研究の進展状況	9
4. 若手研究者の育成に関する取組状況	12
5. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	13
6. 総括班評価者による評価	14
7. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	16
8. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	20
9. 今後の研究領域の推進方策	30
10. 組織変更等の大幅な計画変更がある場合は当該計画	32

1. 研究領域の目的及び概要（2 ページ程度）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、これまでの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

①我が国の学術水準の向上・強化につながる新たな研究領域の創成と ②その学術的背景

（下線は本研究領域の計画研究代表者と研究分担者を示す）

脳は多彩な細胞群からなるコミュニティであり、個々の神経細胞の健全性はそれを取り巻くグリア細胞・神経細胞の保護機能および細胞間の化学メディエーターなどの授受など、**脳内環境の恒常性**により維持されている。神経疾患における分子機序の研究は、本邦研究者らによって遺伝性神経変性疾患の原因遺伝子が同定されてきたこともあり、この20年で飛躍的な進展をみせてきた。服部、水野:Nature, 1998; 川上:Nature, 2010; 辻、垣塚ら)。原因遺伝子異常を再現したモデル細胞や動物を用いた神経変性の分子機序の研究から、神経細胞死をもたらす病的変化として、**1) 異常タンパクの蓄積と分解機能不全**、**2) ミトコンドリアをはじめとするオルガネラの品質管理不全**、**3) 樹状突起や軸索輸送の障害**などが明らかとなり、これらの神経細胞内毒性の解明が精力的に行われてきた（服部、田中: Nat Genet, 2000, J. Cell Biol., 2010; 高橋: Cell, 2001; 樋口: Neuron, 2002 他）。また、精神・神経疾患研究におけるモデルマウス作製技術の進捗も著しく（内匠: Cell, 2009 他）、精神・神経病態研究において不可欠なツールとなっている。さらに、疾患モデルと別のアプローチにより、タンパクやミトコンドリアの品質管理機構であるオートファジーの神経細胞の恒常性維持に関する重要な役割が明らかとなり（小松、内山、田中、水島: Nature, 2006 他多数）、神経細胞内の恒常性破綻における上記3要因の重要性は共通認識となってきた。

ところが神経疾患では、神経細胞死に至る過程において、周囲のグリア細胞などによる**非細胞自律性の神経細胞死**や、**異常タンパクが神経細胞から放出されることによる病巣の伝播**など、神経細胞内の病的変化のみでは説明できない現象が次々と明らかになり、**脳内環境の破綻**ともいえるこれらの現象が神経疾患の病勢の進行において積極的な役割を果たしていることが分かってきた（漆谷、高橋; Nat Neurosci, 2006; 山中: Science, 2006; Nat Neurosci, 2008; 樋口, Nat Neurosci, 2005; J Neurosci, 2008)。これらの病態では、一定期間後にグリア瘢痕を残して病変が終息していく神経損傷とは異なったメカニズムが作用していると考えられる（木山: J Neurosci, 2006, 2008 他）。

つまり、このような病原性、進行性の神経細胞死が**脳内環境の恒常性破綻（環境破壊）**と**毒性転換（環境汚染）**を強く誘発し、本来は個々の神経細胞を守るべき脳内環境が近傍の神経細胞を傷害する方向に作用するため、病変が拡大・伝播し神経疾患発症に至るという新たな発想が生まれる。こうした背景から、領域代表者らは従来の神経疾患研究が注目してこなかった**脳内環境**に着目し、多彩な疾患、損傷モデルと生化学、分子イメージング手法を駆使する様々な分野の研究者を交えた**融合研究領域『脳内環境』**を発足させた。脳内の多細胞コミュニティの環境維持に着目して、**脳内環境破壊を引き起こす神経細胞死のありかたの追求と脳内環境汚染が伝播する機構の探索**を通じて**脳内環境の恒常性維持機構を解明し、健常状態と病態の脳科学研究**をこれまでにない観点から推進してきた。

③研究課題と研究期間内の到達目標

本研究領域では、神経系多細胞コミュニティが内包する多様な病原性神経細胞死の分子機構と、これによる脳内環境破壊の惹起機構を明らかにする。さらに多様な神経系病態や損傷モデルを通じて、脳内環境汚染がどのように伝播するのかを解明する。具体的には、**(A01) 神経細胞内メカニズム**（脳内環境を破綻に導く病原性神経細胞死メカニズムの解明）、**(A02) 神経外環境**（破綻した脳内環境における病変の空間的伝搬メカニズムの解明）および、**(A03) イメージング**（新たなイメージング技術による脳内環境の恒常性とその破綻の解明）の三つの研究項目を設定し、各項目間が相補・協調しながら組織的かつ機動性に富む研究を遂行する。本研究組織

体制の構築により、脳内の多細胞コミュニティである脳内環境の恒常性維持とその破綻に関わる分子メカニズムを包括的に理解する。

④公募要領の「研究の対象」と共同研究・人材育成の取り組み

『脳内環境』という新しい研究領域を確立し、これを国際レベルで発展させるには、先に説明した三つの研究項目を立ち上げ、それぞれを世界トップレベルで推進するとともに、各研究分野間を有機的に連携させることで個人レベルの共同研究では不可能な組織的研究体系を構築することが不可欠である。

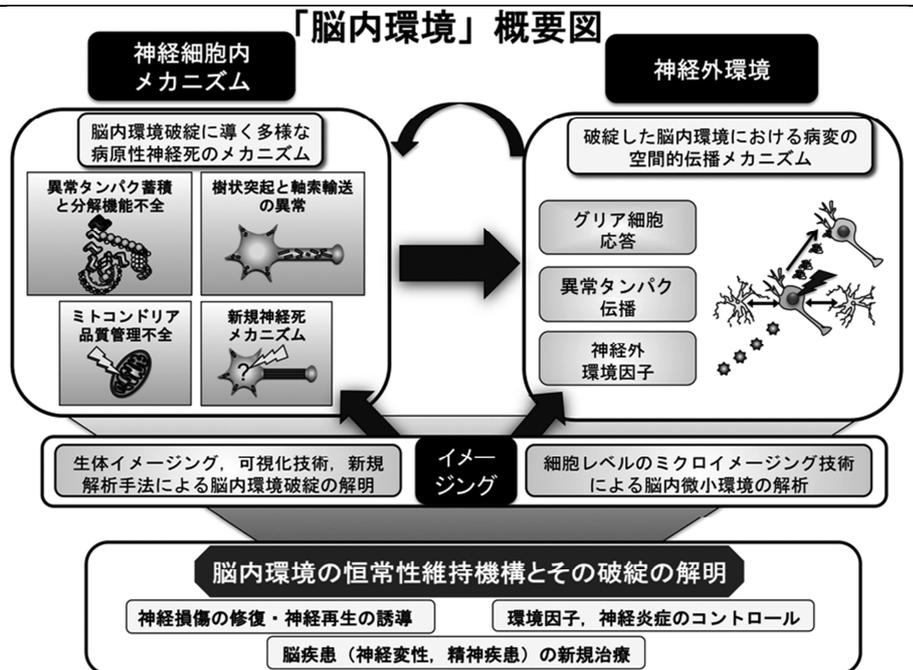
このような組織体系の構築により、異なる学問分野の研究者間による多様な視点や手法・材料の共有、さらには国際的競争力の相乗的な向上が可能となる。また、疾患に限定せず広く脳科学としてこのような脳内環境の恒常性維持に関わる研究課題を公募研究、共同研究により推進することや、生体イメージングなどの新たな手法を取り入れることにより、さらなる領域の発展を目指す。

脳疾患研究の国際的な発展には、領域代表者を初めとする我が国の研究者が大きな貢献をしてきた。一方、我が国では脳疾患研究者と脳科学、神経科学、生命科学の基礎研究者との融合研究が十分に行われてこなかった。この点を反省し、従来型の脳疾患研究を転換・発展させ、健康と病的な脳内環境という新たな視点で、これらの融合研究を可能にする新学術領域を構築、推進し、さらに国際的に貢献する次世代の研究者育成に研究領域として取り組んでいくべく本領域は設立された。さらに、公募研究として若手研究者を広く採択し、その研究を多方面からサポートする体制を取り入れてきた。

⑤領域の発展と学術水準の向上・強化との関係

国際的に広く行われてきた脳疾患研究を大きく転換・発展させる『脳内環境』の研究領域では、今後国際的に激しい競争が予想される。米国 NIH では Neural Environment といったグラントカテゴリーにより、当該研究領域を支援しはじめている。これまで我が国の研究者が成し遂げてきた神経科学・脳疾患研究の実績と歴史を発展させ、今後も国際的に高いレベルの独創的な研究を発信し続けていく必要がある。そのためには、「新学術領域研究」として支援を受けることにより本研究領域が我が国の学術レベルの格段の向上と強化をもたらすことが重要である。

さらに、『脳内環境』は、脳内多細胞コミュニティの制御とその破綻の解析という立場から脳疾患のみならず神経科学の幅広い分野（神経損傷・再生、グリア細胞応答などの基礎神経生物学から神経変性・精神疾患などの疾患研究）に直接関連する。そのため、本研究提案は脳科学・生命科学領域の学術展開と発展に大きく寄与すると期待される。このような研究は国際的にも新規性が高く、新学術領域研究の発足によって先行すれば世界をリードすることが可能である。



2. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2 ページ程度）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、研究組織間の連携状況について図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

基本戦略：

本領域推進の基本戦略図を右に示す。領域研究の推進は、①脳内環境の破綻を引き起こす神経細胞内メカニズムの解明、②脳内環境の恒常性維持とその破綻ならびに毒性転換・病態伝播メカニズムの解明、③脳内環境と神経細胞内メカニズムのクロストーク機構の解明に焦点を当て、主に遺伝子改変マウスを用いたインビボ解析を進める。神経細胞内外のメカニズムの中で鍵となる素過程を同定し、素過程間の因果関係を明らかにすることにより脳内環境の全体像を捉える。その際に、④最新の分子イメージング技術を駆使して主要な素過程の全てを生体脳で可視化し（マルチプロセス・イメージング）、時空間座標の中で素過程同士の因果関係を検証する。以下に、各グループの役割および具体的な研究実施計画を詳述する。

A01「神経細胞内メカニズム」グループ：脳内環境破綻をきたす神経細胞内メカニズムの解明

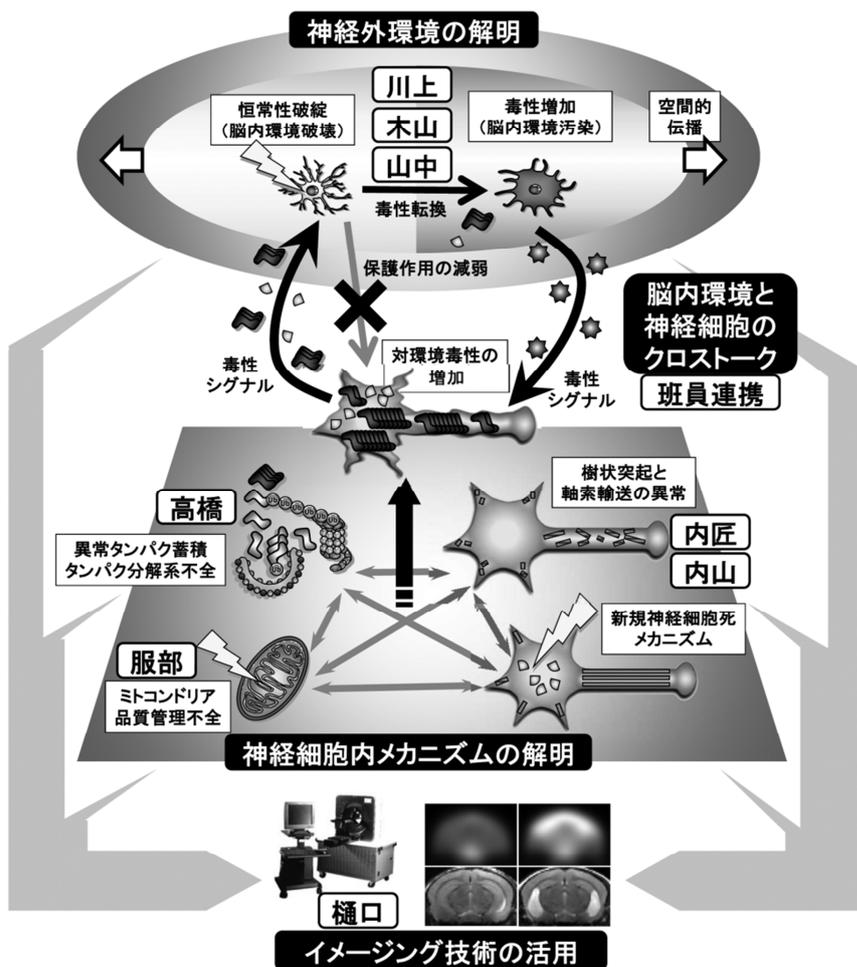
神経細胞本来の恒常性維持機能として重要なのは、(a) ユビキチン・プロテアソーム系やオートファジーをはじめとするタンパク分解系による異常な毒性タンパクの蓄積防止、(b) ミトコンドリアをはじめとするオルガネラの機能保持と品質管理、(c) 神経細胞に特有である樹状突起と軸索の分子輸送・情報伝達の3機能である。そこで各班員は神経病態でこれらの機能が障害される際に鍵となる素過程ならびに分子を明らかにする。その上で、障害が生じた神経細胞が毒性シグナルを外部に放出し、脳内環境に影響を及ぼしかどうかを検討する。さらに先述の3機能の障害では十分に説明し切れない新たな神経細胞死のメカニズムについても注目し、いかなる形で毒性シグナリングの活性化をきたすのかを検討する。技術的には、遺伝子改変モデルマウスで病因遺伝子異常が上記3機能に及ぼす影響を、生化学・超微形態・組織化学・分子イメージングなどの手法により明らかにする。

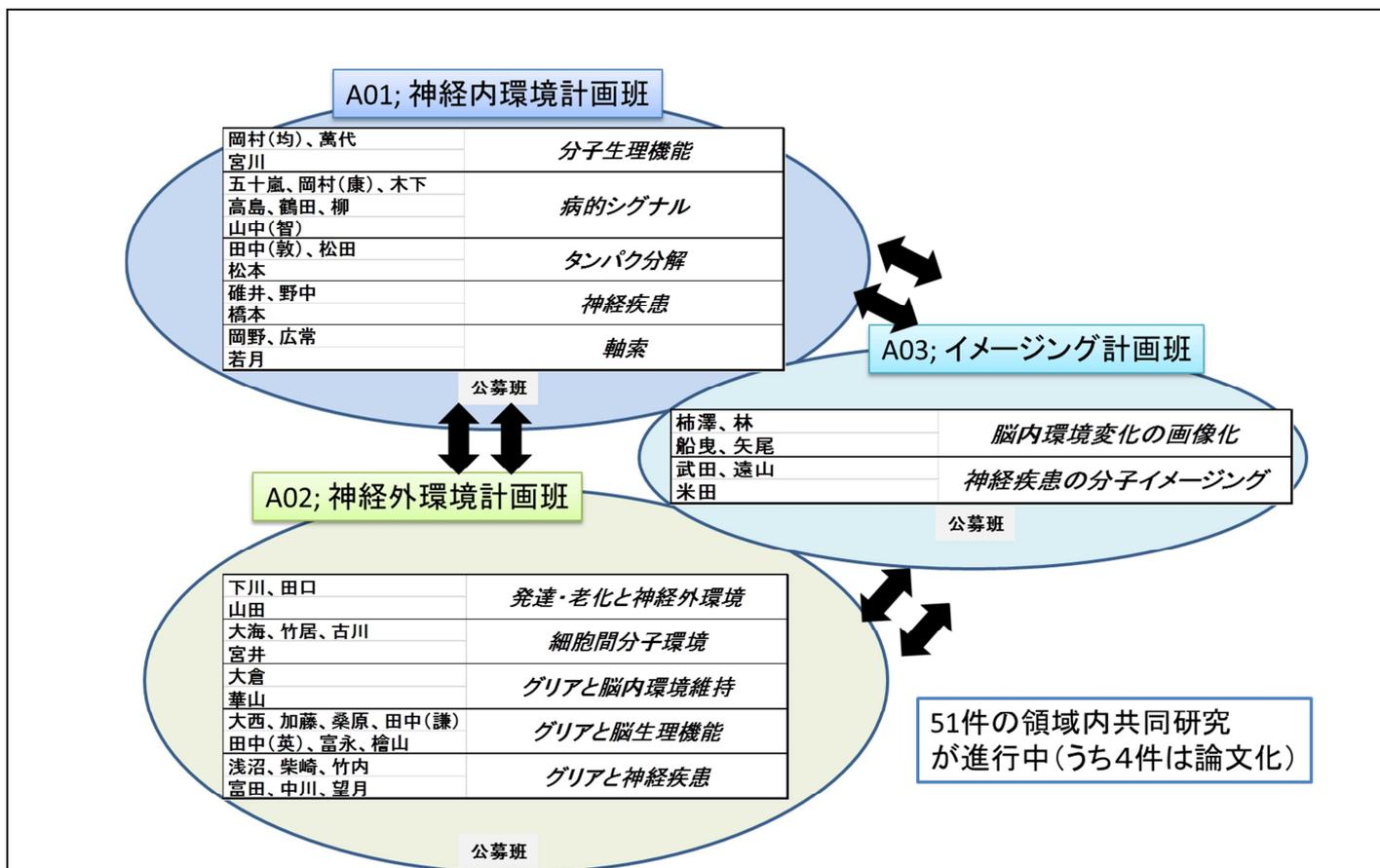
A02「神経外環境」グループ：脳内環境破綻と毒性転換の伝播メカニズムの解明

神経細胞の恒常性維持機能が障害されて毒性シグナルを放出した際、脳内環境が対応可能な範囲の毒性増加であれば、周囲のグリア細胞などが毒性シグナルやシグナル源の神経細胞を除去したり、細胞保護的なメディエーターを放出したりすることで、脳内環境としての恒常性を維持する方に作用する。しかし神経細胞の対環境毒性が一定水準を上回ると、このような恒常性維持機構は破綻し、同時にグリア細胞が毒性転換して正常な神経細胞を攻撃したり、毒性シグナルを放出したりするようになる。また、神経細胞から放出された毒性シグナルは除去されずに蓄積し、脳内環境のさらなる悪化を加速する。この一連のメカニズムを、遺伝子を改変したモデルマウスを用いた解析により検証し、その中で鍵を握る素過程と分子を同定する。

A03「イメージング」グループ：イメージング技術の活用

ポジトロン断層撮影（PET）は、多様な生体分子を標的とする複数のプローブと組み合わせることにより、数多くの素過程をほぼ同時に可視化するマルチプロセス・イメージング技術として脳内環境アセスメントに活用する。本領域では、神経細胞内外の病的素過程がいかなる時系列で中枢神経系のどの部位から出現し、連鎖的に他の素過程を誘発したり、空間的に伝播したりするのかを同一個体で追跡する。同時に細胞レベルの事象を可視化する技術も活用する。





公募研究班の位置づけ、領域における連携状況 (図と次項に組織表)

A01 A02, A03 の各領域における公募研究班は「脳内環境」の到達目標に有用な研究テーマを厳選して、次項の通り 48 名の研究代表者からなる。そして各々の研究題目は孤立したテーマではなく、複数の研究者が有用な情報交換と共同研究体制が可能となるよう十分な配慮がなされている。

さらに図のごとく、グループ内の計画班と公募班のみならず、グループを超えた広い共同研究体制が構築されつつあり、成果が論文発表されているものも出始めている (下記 1, 2, 4, 5)。例えば、共同研究 1)、4) は本学術領域の構想時に、本領域の計画班員らによって始められ、領域発足後速やかに論文発表に至ったものである。このような異なる専門領域にまたがる共同研究体制が速やかに構築され、順調に成果を出していることは、本領域の設立なしには成し得ないと考えられる。特に優れた基礎研究者が脳病態にも関心を向けて新規提案とともに当領域に参画してきたことや、独自の病態モデルを持つ研究者が、新たなイメージング技術を持つ研究者と連携して病態解析を行うようになったことで、病態研究にも新たなインパクトを与える体制が構築された。このように本学術研究領域は計画班・公募班とも「脳内環境」の理解に向けた適切な班員の配置と、相互交流が有機的に機能しており、今後も多くの優れた研究成果が期待される。

<共同研究例>

- 1) 運動ニューロン特異的タンパク分解系の障害が ALS 病態に及ぼす影響についての研究 (高橋、内山、三澤; A01 と A02)。成果は *Journal of Biological Chemistry* 誌(2012)に発表。
- 2) Optineurin 機能障害と TDP-43 の封入体形成が ALS 病態に及ぼす影響についての研究 (高橋、川上; A01 と A02)。成果は *Journal of Neurochemistry* 誌(2013)に発表。
- 3) PINK1 の自己リン酸化を介した質的制御機構の発見 (服部、松田; A01 内)。成果は *Nature Communications* 誌(2012)に発表。
- 4) タウタンパクの神経毒性と行動異常 (樋口、高橋、宮川; A01 と A03)。成果は *Plos ONE* 誌(2011)に発表。
- 5) 筋萎縮性側索硬化症における RNA 代謝異常 (山中、内匠; A01 と A02)

研究組織表			
班	課題名	代表者	研究分担者
総括班	脳内環境:恒常性維持機構とその破綻	高橋良輔 (京都大)	
A01 神経細胞内メカニズム			
G1	タンパク分解系障害による脳内環境変調と神経変性メカニズム	高橋良輔 (京都大)	漆谷真(滋賀医大)
G2	脳内環境における封入体形成のメカニズム:封入体と神経細胞死の関連性について	服部信孝 (順天堂大)	
G3	神経軸索におけるタンパク分解機構とその破綻	内山安男 (順天堂大)	
G4	神経細胞における RNA 障害と脳内環境の関連研究	内匠透 (理研)	
K1	リン酸化プロテオミクスに基づくリン酸化神経病態学の確立	五十嵐道弘 (新潟大)	
K2	樹状突起の異常交差に起因する“てんかん様症状”の発症機構の追究	碓井理夫 (京都大)	
K3	遅発性小脳失調モデル動物を用いた軸索変性機序の解明	岡野ジェイムス洋尚 (慈恵会医大)	
K4	時差症候群の分子機構の解明とその治療に関する研究	岡村均 (京都大)	
K5	ミクログリアの活性酸素産生と亜鉛シグナル調節因子としてのプロトンチャネル	岡村康司 (大阪大)	
K6	グリア細胞内のカルシウム調節破綻を介した神経変性過程の解明	木下彩栄 (京都大)	
K7	シナプス活動を介した神経原線維変化形成機構	高島明彦 (長寿医療センター)	
K8	脳内環境を維持するためのオートファジーの役割	田中敦 (山形大)	
K9	後シナプスでのタンパク質代謝とミクログリアによる監視機構	鶴田文憲 (筑波大)	
K10	神経変性における細胞内TDP-43凝集体の意義の解明	野中隆 (東京都医学総合研)	
K11	新規レビー小体型認知症モデルマウスを用いたワクチン療法の開発	橋本款 (東京都医学総合研)	
K12	神経疾患における細胞内輸送の障害:細胞質ダイニンの制御と破綻	広常真治 (大阪市大)	平成 24 年度のみ参画
K13	パーキンソン病発症を予防するミトコンドリアストレス応答機構の解析	松田憲之 (東京都医学総合研)	
K14	ストレス条件下における選択的オートファジーの制御機構	松本弦 (理研)	
K15	脳内環境の恒常性の維持機構におけるネクチンとアフアディンの機能	萬代研二 (神戸大)	
K16	海馬歯状回の恒常性維持機能の理解とその神経細胞内メカニズムの解明	宮川剛 (藤田保健衛生大)	
K17	ミトコンドリア機能と破綻による神経疾患	柳茂 (東京薬科大)	
K18	転写因子NF- κ Bを介した新たな神経維持・変性機構の解明	山中智行 (理研)	
K19	軸索変性の分子細胞生物学的解析とその治療応用に関する研究	若月修二 (精神・神経医療セ)	
A02 神経外環境			
G1	脊髄環境の恒常性維持とその破綻:グリアー神経連関からみた神経変性機序の解明	山中宏二 (名古屋大)	三澤日出巳(慶應大)
G2	脳内環境の破綻を制御する新たなグリア・神経間応答機構の探索とその機能解析	木山博資 (名古屋大)	桐生寿美子(名古屋大) 小西博之(名古屋大)
G3	オプチニューリン遺伝子異常による脳内環境の変化と神経変性の関わり の解明	川上秀史 (広島大)	加藤英政(埼玉医大)
K1	アストロサイトの部位特異的プロファイルがもたらす脳内環境と神経保護	浅沼幹人 (岡山大)	

K2	脳内環境におけるガングリオシド糖鎖の分別的役割の解明	大海雄介 (名古屋大)	
K3	小脳バークマングリア微小突起によるシナプス修飾の維持・破綻に関する研究	大倉正道 (埼玉大)	
K4	神経-ミクログリア接触シグナルによる脳内環境制御メカニズムの解明	大西浩史 (群馬大)	
K5	シナプス伝達維持におけるアストロサイト・ニューロン間エネルギー共生機構の解明	加藤総夫 (慈恵会医科大)	
K6	海馬グリア細胞の環境応答機構の解明	桑原知子 (産総研)	
K7	てんかん発症に伴う脳内温度環境変化と病態悪化のクロスリンク	柴崎貢志 (群馬大)	
K8	胎児期における脳内環境の破綻と育児放棄の発症機序の解明	下川哲昭 (群馬大)	
K9	脳老化と神経変性疾患発症の分子機構の解明	田口明子 (宮崎大)	
K10	内在性Nogo受容体アンタゴニストLOTUSによる脳内環境制御	竹居光太郎 (横浜市大)	
K11	ミクログリアの毒性転換の制御による神経変性疾患の新規治療法開発	竹内英之 (名古屋大)	
K12	グリア細胞操作を起点とする神経活動変化と伝播様式解析	田中謙二 (慶應大)	
K13	海馬神経細胞の生存維持と神経新生におけるドラキシンの機能解析	田中英明 (熊本大)	
K14	神経炎症反応によって制御される脳内アミロイド代謝システムの分子機構	富田泰輔 (東京大)	
K15	脳内温度・浸透圧の感知メカニズムとその破綻	富永真琴 (岡崎統合バイオ)	
K16	末梢神経損傷により中枢移行する免疫系細胞とグリア細胞連関による中枢神経機能変化	中川貴之 (京都大学)	
K17	グリア細胞の貪食作用による脳内環境の維持機構とその破綻	華山力成 (大阪大)	
K18	脳内環境破綻時のアストロサイトNaxチャンネルの役割	檜山武史 (基生研)	
K19	シーディングによる脳内環境の破綻伝播メカニズムの解明	古川良明 (慶應大)	
K20	シナプス可塑性の恒常的維持機構の解明と神経機能再建への応用	宮井和政 (秋田大)	
K21	変性疾患における神経細胞、ミクログリアの相互作用、インフラマゾームを中心に	望月秀樹 (大阪大)	
K22	アストログリア細胞のエンドサイトーシスの障害による神経発達障害	山田清文 (名古屋大)	
A03 イメージング			
G1	毒性伝達機構の分子イメージングを基軸とした神経変性疾患研究	樋口真人 (放医研)	
K1	内因性チャンネルを用いた脳内レドックス環境イメージングと老化・病態脳研究への応用	柿澤昌 (京都大)	
K2	シヌクレイノパチーの分子イメージング	武田篤 (東北大)	
K3	フッ素MR画像法と光画像法によるアミロイドオリゴマーのin vivo病態解析	遠山育夫 (滋賀医大)	
K4	脳内環境変化による興奮性シナプス制御の分子イメージング解析	林崇 (東京大)	
K5	脳内環境のマイクロ解析を可能にする顕微内視鏡システムの開発	船曳和夫 (大阪バイオ研)	
K6	質量分析イメージングによる脳内環境の可視化	矢尾育子 (関西医大)	
K7	パーキンソン病および関連神経変性疾患のPET酸化ストレスイメージング	米田誠 (福井県立大)	

3. 研究の進展状況〔設定目的に照らし、研究項目又は計画研究毎に整理する〕（3ページ程度）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、現在どこまで研究が進展しているのか記述してください。また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らして、どのように発展したかについて研究項目又は計画研究毎に記述してください。

本研究領域が設定した研究対象は、1) 既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成、2) 異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により当該研究領域の発展、3) 多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進により当該研究領域の新たな展開、を目指すものである。その目標達成のため、従来型の脳疾患研究を転換・発展させ、健康ないしは病的な脳内環境の解明という新たな視点で、脳疾患研究者と脳科学、神経科学、生命科学の基礎研究者との融合研究を可能にする新学術領域を構築、推進してきた。領域研究では、①脳内環境の破綻を引き起こす神経細胞内メカニズムの解明、②脳内環境の破綻と毒性転換・病態伝播メカニズムの解明、③イメージング技術の活用による脳内環境の解析に焦点を当てて、3つの研究項目（A01, 02, 03）を設定し、主に遺伝子改変マウスを用いたインビボ解析を進めてきた。領域全体として計画通り十分な進捗が得られている。

神経内環境グループ(A01)は、正常な脳活動を営む上で必要な細胞内の分子機構を解明するため、以下の3機能に着目し、その破綻状態と捉えることができる疾患脳や生理的神経系のモデル系を用いた研究を進めている。A01は、領域設計時の上記3つの研究対象の全てを含むが特に「2. 異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により当該研究領域の発展に資するもの」が該当する。例えば、病態神経科学（高橋、服部）と神経形態学（内山）、分子神経生物学（内匠）という神経内メカニズムを異なる観点から研究する研究者が互いに連携し、またA02、03の研究者らと連携して行う共同研究によって「脳内環境」の理解を推し進めるものである。以下に代表例を提示するが、共同研究の実例（6ページ）、主な研究成果（17ページ）に示すように連携研究をはじめとした各班の研究が順調に進捗し、当初の目的に照らして予定通り十分な成果をあげている。

① **脳内環境維持におけるタンパク分解系の関与：高橋（計画）**は脊髄運動ニューロン特異的に、26Sプロテアソーム必須構成分子であるRtg3サブユニットをノックアウトさせたマウスの作製に成功し、新たなALSマウスモデルを確立した。このマウスの脊髄およびレーザーマイクロダイセクションで切り出した運動ニューロンを回収し、cDNAマイクロアレイ解析によって転写産物を検討すると同時に、既に得られた脊髄全体の遺伝子プロフィールをA02領域の**山中（計画）**の有するALS関連変動遺伝子との比較検討を開始した。マウス筋肉組織のプロテアソーム機能障害で異常蛋白質を特徴とする封入体筋炎を再現することを突き止めた。**漆谷（計画・分担者）**はプロテアソーム機能低下によって異常蓄積するTDP-43のRNA結合ドメインRRM1の異常会合によってALSで見られる封入体形成とRNAスプライシング異常を再現することを突き止め、さらに下流の分子機構の解析を開始した。**内匠（計画）**はALS変異を持つヒトTLS/FUSをコンディショナルに発現するモデルマウスを作製中である。TLS/FUSノックアウトマウス胎仔脳において野生型と異なるスプライシングのパターンを示す遺伝子を同定したので、その中でタンパクの機能に変化（異常）が期待されるEnahとTmem209に着目し、これらの機能とTLS/FUSとの関係をin vitro、特に培養細胞を用いた発現系を用いて解析中である。

② **ミトコンドリアを始めとするオルガネラの機能保持と品質管理：服部（計画）**らはミトコンドリアの品質管理に重要なparkinをノックアウト(KO)させたマウスが経口糖負荷試験にて耐糖能異常を呈し、原因として1) 同マウス由来初代膵臓β細胞でのactin重合化によるinsulin初期分泌の低下、2) 同マウス由来胚性線維芽細胞でのlamellipodia形成不全、insulin刺激時の細胞極性障害を特定しており、現在詳細な分子メカニズムの検討を進めている。またPINK1/parkin結合分子FKBP38を同定後、KOショウジョウバエでの機能解析を行っており、KOマウスの作製も進行している。さらにPINK1/parkin介在性mitophagy過剰状態によりcaspase-8依存的アポトーシスが誘導されることを確認した。**柳（公募）**はミトコンドリアユビキチンリガーゼMITOLの神経組織特異的欠損マウスの作出に成功し解析を開始した。予備的な実験結果において顕著な神経細胞死が観察されており、神経変性疾患との関連性が示唆されつつある。

③ **神経細胞に特有である樹状突起と軸索の分子輸送・情報伝達**：内山（計画）は、小脳プルキンエ細胞特異的にカテプシン D(CD)が欠損しリソソームが蓄積する CTSD^{flox/flox};GluD2-Cre マウスを確立しオートファゴソームの軸索内局在を解析したところ、1) CD 欠損プルキンエ細胞では軸索にオートファゴソームが蓄積するが、細胞体ではリソソームの一種の GROD やこれを取り込んだオートファゴソームが多数形成され、生後 2 ヶ月で同細胞は脱落することが分かった。2) プルキンエ細胞で選択的オートファジーに関連する p62 と Nbr1 とのトリプル KO マウスや初代神経培養細胞を用いた解析から、軸索/シナプス前領域ではバルクでオートファゴソームを形成し、細胞体に逆行輸送してリソソームと癒合して分解に関与し、p62/Nbr1 がリソソームの神経細胞体内での局在に重要であることが示唆された。現在、リソソームが軸索に侵入しない機序を解明するため、KO とノックインマウスの作製を開始している。岡野（公募）は、軸索変性により遅発性小脳失調を呈する HuC ノックアウトマウスの解析を行った結果、神経特異的 RNA 結合タンパク質 HuC が翻訳調節により複数のモータータンパク質の発現量を統合的に調節し、軸索輸送を制御することによりニューロンの恒常性の維持に寄与することが明らかになった。

「**神経外環境**」グループ (A02) では、グリア細胞などの非神経細胞やそれらが放出するメディエーターによる神経細胞周囲環境の恒常性維持機構とその破綻時において周囲環境が毒性転換に至るメカニズムの解明を目指している。A02 は、領域設計時の 3 つの研究対象の全てを含むが特に「1. 既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成」が該当する。具体的には、細胞外環境の破綻という視点から神経系の病態をとらえる試みや、また神経外環境が保護的環境から毒性転換に至る機序を「神経内メカニズム」「イメージング」との融合研究によって解明しようとするものであり、研究の発展により融合領域「脳内環境」の中核をなすものである。A02 では、これまでに以下に示すメディエーター（下線）の同定・解析を進め、下記の領域内共同研究に結びついている。当初の目的に照らし予定通り十分な進捗がみられ、その進捗状況は以下の通りである。

① **神経—ミクログリア・炎症の連関**：山中（計画）は、ALS マウスおよび孤発性 ALS 患者脊髄を用いた網羅的遺伝子発現解析により、ミクログリアにおける自然免疫反応の亢進を見いだした。その ALS 病態への関与を明らかにするため、自然免疫アダプターである MyD88 あるいは TRIF を欠失したマウスを変異 SOD1-ALS マウスと交配したところ、TRIF 欠損の場合にのみ ALS の疾患進行が加速し、病態が増悪した。TRIF 経路を遮断すると脊髄におけるケモカイン CCL5, CXCL10の低下と浸潤免疫細胞の減少を認め、現在これらの分子・細胞群が脊髄環境に保護的に働く機序を検討している（高橋、内山、三澤との共同研究）。三澤（計画・分担）は、強力な免疫・炎症修飾物質として知られるオステオポンチン(OPN)が変性病態における神経-グリアメディエーターであることを見いだしており（成果参照）、さらに OPN の ALS 病態への関与を解析するため、OPN を欠失した SOD1-ALS マウスの発症が遅延することを見いだした。さらに OPN の受容体である CD44 の発現上昇を脊髄病巣で認めており、OPN が運動神経由来の局所環境修飾物質として、CD44 を介して ALS 発症過程に積極的に関与している可能性を考え研究をすすめている。川上（計画）は、自ら同定した ALS 原因遺伝子 Optineurin(OPTN) のノックアウトマウスを作成・解析し、予備的検討では脊髄運動神経の減少を認めている。さらに、変異 SOD1-ALS マウスと OPTN^{-/-}マウスの交配実験を行い、IRF3、TRIF 経路や神経炎症における OPTN の役割の解明と OPTN-ALS の発症機構解明を目指している（川上、山中）。損傷運動ニューロン—ミクログリア連関の新たなメディエーターとして、木山（計画）はミクログリアに発現する遺伝子 DAP12, Trem2, Siglec-Hなどを同定した。現在、その機能解析を行うとともに、ALS モデル脊髄におけるミクログリア遺伝子発現プロファイルとの比較検討をすすめてある（木山、山中）。富永（公募）は、温度感受性 TRPM2 チャンネルのマクロファージ機能への関与をすでに報告し、ミクログリアにおいても TRPM2 遺伝子の発現と、Ca²⁺イメージング法で、過酸化水素処理後に温度応答の著しい増大を確認している。

② **神経—シュワン細胞・オリゴデンドロサイト連関、軸索再生**：木山（計画）が同定した、神経損傷時に発

現する**神経特異的プロテアーゼ DINE** は液性因子の放出を介してシュワン細胞の機能を制御し、軸索の分枝や神経筋接合部の形成に関与することが判明しつつある。**竹居（公募）** は内在性 Nogo 受容体アンタゴニストである **LOTUS** の機能および脊髄損傷モデル動物におけるその役割を解析した。LOTUS は Nogo 受容体の 4 種のリガンド分子（神経再生阻害因子）に対して拮抗作用を示し、軸索再生治療の標的となりうることが判明した。

③ **神経-アストロサイト連関：浅沼（公募）** は中枢神経作用薬のスクリーニングにより神経保護候補薬として同定した 8-OH-DPAT が、アストロサイト上のセロトニン受容体(5-HT1A)に作用し、アストロサイトでの**メタロチオネイン**の発現・放出を介し、初代培養および PD モデルマウスにおけるドパミン神経に対して保護効果を発揮することを見出した（投稿中）。**加藤総夫（公募）** は、細胞外グルコース、アストロサイトのグリコーゲン、および乳酸輸送がシナプス伝達維持において担う役割とその貢献度を延髄孤束核 2 次ニューロン、小脳プルキンエ・ニューロン、舌下神経核運動ニューロン、海馬 CA1 錐体ニューロン、扁桃体外側核ニューロンで評価し、シナプス近傍における**乳酸輸送**が、脳の広範な部位において興奮性シナプス伝達の維持に貢献している事実を明らかにした（in revision）。

④ 脳内環境研究に関するリソース、技術開発、その他研究進捗：

加藤秀政（計画・分担） は脳内環境を構成する種々の細胞に iPS 細胞を効率的に誘導するため、DNA の脱メチル化に関わるとされる TET1 をヒト iPS 細胞に導入することにより、誘導効率を画期的に改善した。**木山（計画）** は、損傷運動ニューロンのミトコンドリアを選択的に標識できる Tg マウスを作製し、損傷神経が再生・変性する過程でミトコンドリアの形態や動態を解析することが可能となった。

「イメージング」グループ（A03）では、毒性因子蓄積と伝播から、炎症性ミクログリア活性化、酸化ストレス、神経伝達異常に至る病態カスケードを網羅するイメージングが実現されてきており、これらの病的プロセス同士の相互作用の解析も進められている。A03 は、領域設計時の 3 つの研究対象の全てを含むが特に「3. 多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指すもの」が該当する。A03 の各研究者による新たな手法である各種生体イメージングの樹立とその応用を通じて領域内共同研究を推進することが可能となり、A01, 02 の研究者との融合研究により本領域の新たな展開を目指すことが期待される。当初の目的に照らし予定以上の進捗・成果がみられ、その進捗状況は以下の通りである。（主な研究成果欄も参照）

① 毒性因子蓄積と炎症性グリア活性化のイメージング：伝播と相互作用を可視化

樋口（計画） は、タウタンパク凝集体のポジトロン断層撮影（PET）プローブを開発し、PET イメージングに成功した。**武田（公募）** により、 α シヌクレイン凝集体蓄積も、PET によりヒトで可視化されている。これらの技術により、タウや α シヌクレイン蓄積部位の経時的拡大が示され、プリオン様脳内伝播を支持する所見が得られつつある。神経炎症については、**樋口** により、トランスロケータータンパク（TSPO）をマーカーとした傷害性ミクログリアの PET が実現したが、TSPO はミクログリアの毒性転換制御因子であることも判明した。さらに、 $A\beta$ 蓄積と炎症性ミクログリア活性化の相互促進も経時的 PET で証明された。**船曳（公募）** は、新開発の蛍光顕微鏡によりミクログリア遊走の長期追跡も実現した。

② 酸化ストレスのイメージング：細胞レベルから個体レベルを網羅

柿澤（公募） は、細胞レベルで、リアノジン受容体を利用してレドックス環境の蛍光イメージングに成功した。**米田（公募）** により、個体レベルで神経疾患における酸化ストレスの PET が実現し、これを用いて家族性パーキンソン病のミトコンドリア障害評価などに取り組んでいる。

③ 神経伝達異常のイメージング：新たなモダリティやイメージング薬剤を駆使

樋口 により、個体レベルでのグルタミン酸受容体の PET が実現した。分子レベルでは、**林（公募）** により全反射蛍光顕微鏡でグルタミン酸受容体の挙動が画像化された。

4. 若手研究者の育成に係る取組状況（1 ページ程度）

領域内の若手研究者の育成に係る取組状況について記述してください。

若手研究者育成活動

総括班は本領域内の研究活動の統括や支援にとどまらず、将来日本のサイエンスをリードする若手研究者の育成を責務と位置づけ、以下をはじめとする様々な活動に取り組んだ。

- 1) 公募研究代表に独立前後の若手研究者を積極的に採択した。
- 2) 若手研究者の国際学会での発表を推進するため、公募・審査を通じて渡航・滞在費の支援を行った(2012年1件。北米神経科学会でのポスター発表)。
- 3) 若手国際シンポジウムを開催し、公募・審査により5名の若手研究者(代表研究者以外)を選出し、英語で発表する機会を提供し旅費と滞在費を支援した。さらに海外アドバイザーである Jean-Pierre Julien 教授を招聘し教育講演を頂くと共に、発表に関するコメントをいただいた(2012年11月17日 於京都)。
- 4) リサーチリソースの支援については、若手代表研究者を優先して行った(2件)。
- 5) 総括班の若手研究者の支援活動を受け2013年6月現在、13名が大学院生やポスドクから大学教官や研究所の常勤研究者、特任から常勤の大学教官等へ昇任した。

5. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1 ページ程度）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

本研究領域では、「A01. 神経細胞内メカニズム」、「A02. 神経外環境」、「A03. イメージング」の3グループを組織し、様々な分野の研究者を交えて相互補完的・協調的な領域研究環境を創出することを目標に活動してきた。これら計画研究班からなるグループをコアとして公募研究との有機的連携を図り領域研究を推進するために、総括班を以下のメンバーにより構成し、これまで下記の活動を行ってきた。

<p>【研究代表者・所属・職名】 高橋良輔（京都大学・医学研究科・教授）</p> <p>【連携研究者・所属・職名】 木山博資（名古屋大学・医学系研究科・教授） 山中宏二（名古屋大学・環境医学研究所・教授） 樋口真人（放射線医学総合研究所・チームリーダー） 内山安男（順天堂大学・医学研究科・教授） 服部信孝（順天堂大学・医学研究科・教授） 内匠 透（理化学研究所BSI・シニアチームリーダー） 川上秀史（広島大学・原爆放射線医科学研究所・教授） 漆谷 真（滋賀医科大学・分子神経科学センター・准教授）</p>	<p>【総括班における役割】 領域全体の総括、総括班の運営、研究項目A01の総括</p> <p>企画・運営担当、研究項目A02の推進</p> <p>研究項目A02の総括、事務局、研究リソース担当</p> <p>研究項目A03の総括、広報担当</p> <p>国際学術・シンポジウム担当、研究項目A01の推進</p> <p>国際学術・シンポジウム担当、研究項目A01の推進</p> <p>企画・運営の推進、研究項目A01の推進</p> <p>企画・運営の推進、研究項目A02の推進</p> <p>事務局支援、研究項目A01の推進</p>
<p>【研究協力者：アドバイザー・所属・職名】 金澤一郎（国際医療福祉大学・院長） 田中啓二（東京都臨床医学総合研究所・所長） 岡野栄之（慶応義塾大学・医学研究科・教授、研究科長） Jean-Pierre Julien (Laval University・教授、カナダ) Gena Raivich (University College London・教授、英国)</p>	<p>評価者（領域の評価、提言）</p> <p>評価者（領域の評価、提言）</p> <p>評価者（領域の評価、提言）</p> <p>評価者（領域の評価、提言）</p> <p>評価者（領域の評価、提言）</p>

- 1) 領域推進会議（班会議）の開催：年2回開催し、領域研究の方向付けの確認、研究者間の情報交換、リソースの共有、共同研究の推進を行った。
- 2) 研究広報、アウトリーチ活動：領域ホームページの開設、ニュースレターを発行して、領域の研究成果の発信につとめた。また、領域研究の取り組み、成果を「脳内環境マップ」としてわかりやすく発信する予定である。また、ホームページ上で最新の論文や研究成果について班員間、特に若手研究者間で意見交換する場として「脳内環境フォーラム」を開設している。これまでに、夏のワークショップ（2回）、若手国際シンポジウム（2回）、包括脳ネットワークのワークショップ（2回）を開催し、内容を公開し、班外から多くの研究者が参加した。さらに学会でシンポジウムを主催（日本神経科学大会など計3回）し、一般、学生（大学から小学生まで）に研究活動の紹介や、実際に研究に触れていただくなど、様々なアウトリーチ活動（合計36件）を推進している。
- 3) 国際連携：これまでに2回の国際シンポジウム（H24.7, H24.11）を開催した。第一線で活躍する内外の研究者を招聘して意見交換を行い、国際的な研究コミュニティの設立に努めている。
- 4) 研究リソースの共有：領域メンバーが有する、遺伝子、抗体、遺伝子改変マウスの保有状況を把握し、一覧表にして、全班員に配布している。これに基づいて、共同研究が生まれる仲立ちとなっている。
- 5) リソース作製支援：H24年度には、総括班の審査により選定された公募班員4名からの研究提案に対して遺伝子改変マウス作製、抗体作製への支援を総括班から行った。支援を受けた班員は、領域班会議においてその進捗を報告する予定である。本支援は今後も継続する予定である。
- 6) 領域で共有する高額な設備・装置の購入：該当なし

6. 総括班評価者による評価（2 ページ程度）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

総括班評価者による評価の状況

総括班評価者には、領域の全体会議やワークショップ等に参加頂き、領域の運営や個々の班員の活動状況に批判的かつ建設的な意見を頂き、それらを総括班での研究方向の確認や各種の企画に随時反映している。また、海外の2名の評価者は若手シンポジウムや総括班共催の学会シンポジウム（神経科学会など）の折に招聘し、班員や若手と活発な議論や交流をしていただく機会を持った。これにより、多くの班員の成果・進捗や領域の活動を十分理解していただいている。

今回の中間評価に向けて国内及び海外の評価者より評価頂くため、(i) 計画班員の進捗状況と主な研究成果、(ii) 班員間の連携状況、(iii) 総括班の活動（若手の育成、アウトリーチ）、(iv) 3年間の業績リスト（全班員）、をとりまとめ、中間評価資料（日本語版と英語版）を作成した。それをもとに、各アドバイザーから本領域の現状評価を受けた。特に、海外のアドバイザーからは国際的な観点からの評価を受けた。

各評価者からのコメントを以下に記載する。いずれの評価者からも各評価項目すべてに高い評価を受けた。また、今後の領域研究の方策についても貴重なコメントをいただいた。

【総括班評価者 評価所見】

国際医療福祉大学大学院長 金澤一郎

本学術領域は、京大高橋良輔教授の強いリーダーシップの下に、脳を構成する「細胞達」の相互作用によって維持されている脳内環境が、どのようにしてニューロンの機能を発揮することを可能にしているかを解明することを通して、精神・神経疾患の病態解明や治療法の開発に資することを目指している。神経細胞内メカニズム研究グループは、細胞内の蛋白質の異常蓄積、ミトコンドリアやRNAの異常などについて、新たな破綻メカニズムを発見した。神経外環境研究グループは、ミクログリアを初めとする各グリア細胞の、脳内環境維持についての新しい関与をいくつか発見した。また、イメージング開発グループは、ミクログリア、酸化ストレスなどの可視化に成功するなど、研究の進展があった。さらに、班員間の連携も非常に多く行われており、さらなる成果が期待出来るであろう。北米神経科学会への派遣も含めて、有望な若手研究者の育成にも力を入れているが、今後もより多くの若者が育つことに期待する。成果の発信などについても、積極的に行っていることを認めるが、今後は製薬企業の研究者に向けたセミナーなども企画すると良いかも知れない。

東京都臨床医学総合研究所・所長 田中啓二

今世紀における生命科学の中心テーマとして「脳科学」がクローズアップされている。それは我が国をはじめとして寿命の延長が世界的な潮流になっており、それに付随した認知症等の神経・精神の疾病が未曾有に拡大しているからである。これらの疾病の発症機構解明の研究は、これまで神経細胞を中心とした研究が主流であったが、近年、その病態の全容把握には、神経細胞のみならずグリア細胞など周囲の多彩な非神経細胞を内包した包括的な研究の重要性が示唆されている。本新学術「脳内環境-恒常性維持機構とその破綻」班は、この最先端脳研究の動向を踏まえて組織された。これまでの研究進捗状況を俯瞰してみると、領域代表者を中心とする計画研究班員が核となって顕著な成果を挙げているとともに、公募研究班員にも世界を先導するような独創的な研究成果を挙げている班員が少なくなく、多様な課題に対して相互補完的に調和のとれた研究活動が展開されていると判断できる。その背景には、個別に開発した研究リソースの共有が徹底されている他「脳内環境フォーラム」のような迅速な情報交換システムが設置されていることが挙げられる。また若手研究者の育成や様々なアウトリーチ活動の取り組みも積極的である。今後さらに班員間同士の連携が有機的に機能すれば、病態解明への大きな力となって発展すること、そして次世代の脳科学研究を牽引するような新しい人材の発掘に大きく貢献することが期待できる。

慶應義塾大学医学部・教授、医学研究科委員長 岡野栄之

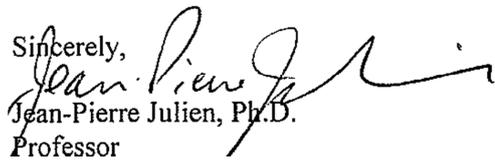
本研究領域は、神経病学を専門とする研究代表者の高橋良輔教授の強力なリーダーシップの下、神経病の病態メカニズムさらには革新的な治療法を脳内環境の破綻という側面から理解しようという意欲的かつ斬新的な取り組みをしている。特に、脳内環境破綻を来す神経細胞内(cell-autonomousな)メカニズムの解明を目指すA01班(神経細胞内メカニズム)、non cell-autonomousなメカニズム(即ち脳内環境破綻と毒性転換の伝播メカニズム)の解明を目指すA02班(神経外環境)、さらにはイメージング技術の活用による様々な脳内環境破綻の可視化を目指すA03班(イメージング)という有機的なグループの組み方には感嘆すべきものがある。これらのいわゆる3つの矢を用いた神経病の病態解明が重要であることは疑いの余地もないが、1つの研究グループが単独に3つの矢を実行するには、技術的にも人材的にも極めて困難であるのが実情である。このような有機的な研究チームを組んで、研究を進めて行くシステムを構築した事は、まさに新学術領域のお手本として高く評価出来る。これ迄本研究領域のメンバー間の共同研究やinteractionも活発であり、中間評価であるのに既に立派な成果が出て来ている点は素晴らしいと考えられる。益々の発展を期待したい。

海外のアドバイザーよりの評価

Prof. Jean-Pierre Julien (Laval University, Canada)

This program is highly original in concept and very timely. Three main themes in leading edge fields of research are being investigated: 1) the mechanisms of dysfunction within neurons and toxic signals released in the brain environment, 2) the role of glial cells and mechanisms of disease propagation and 3) the cutting edge imaging techniques to monitor pathological changes. This program integrates together researchers and trainees with various expertises to address from different angles psychiatric and neurological diseases which are major health problems in the world. Such wide scope approach is an ideal recipe to stimulate creativity and innovation. The quality of this program from an international point of view is evident and the program has already succeeded in achieving a high visibility at international levels. The significance of the contributions is testified by the impressive number and quality of publications with many of the papers published in high impact journals such as *Nature*, *PNAS*, *J Bio Chem*, *J Neurosci*, *Hum Mol Genet*, *PlosOne*, *EMBO*, *Brain*, and *FASEB J*.

In my view, the research activities and the overall productivity of the Brain environment program have been outstanding. My assessment is based on the number of excellent publications in high impact journals and on the significance of contributions. Considering innovative nature of the research and the outstanding achievements to date, it is with the highest enthusiasm that I recommend this program to be pursued.

Sincerely,

Jean-Pierre Julien, Ph.D.
Professor

Prof. Gena Raivich (University College of London, UK)

First, I am delighted to perform a 3 year review of the progress and achievements of the Grant Program for Scientific Research into Brain Environment, funded by the Japanese Government and headed by Professor Ryosuke Takahashi.

Overall, it is an exciting, well-fitting and coordinated program, at the cutting edge of international neuroscience research into causes of brain diseases. In the last three years, all subgroups of the research programme – (1) neuronal mRNA/protein synthesis and degradation (intraneuronal environment), (2) interaction of neurons with neighboring glia (extra-neuronal environment), and (3) *in vivo/in vitro* imaging of these processes - have shown very good progress and with many publications in excellent journals.

Part 1 – groups led by Professors Takahashi (Kyoto), Urushitani (Shiga), Uchiyama and Hattori (Juntendo) and Takumi (RIKEN), the main emphasis and achievement has been to create and explore animal models with neuronal defects in mRNA splicing (TLS/FUS, TDP43), organelle autophagocytosis and protein degradation. This successful research is critical to reproduce severe neurodegenerative disease – amyotrophic lateral sclerosis, neuronal lipofuscinosis and Parkinson disease, resulting in high impact publications in *Nature*, *J Biol Chem* (2), *J Neurosci*, *Sci Rep* (2), *Plos One* and *Hum Mol Gen* (as well as many other journals).

Part 2 groups, led by Professors Yamanaka (RIKEN), Kiyama (Nagoya), Kawakami (Hiroshima) and Kato (Saitama) work on dysregulated glia-neuron network in promoting neurodegenerative disease, by targeting molecular signals osteopontine, optineurin, DINE and pap3gamma. Another exciting avenue has been the newly won ability to program development of iPS cells into forebrain neurons using TET1 demethylase. This critical work produced high impact publications in *J Biol Chem* (2), *J Neurosci*, *Hum Mol Gen* and *EMBO Mol Med*.

Finally, it's not enough to gather insight into the pathogenic mechanisms – one needs to identify disease early on in the living human organism, using imaging with positron-emitting tomography (PET). Here Part 3 studies led by Professor Higuchi have demonstrated successful PET detection of microgliosis, calpain-calpastatin and tau pathology, now published in *J Neurosci* and *FEBS J*.

In summary, the research program covers a critical area, shows very good leadership and excellence from all the contributing groups. It is organically structured and focused, and I have every confidence that it will continue to succeed in the next funding period.

7. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目毎に計画研究・公募研究の順に整理する]

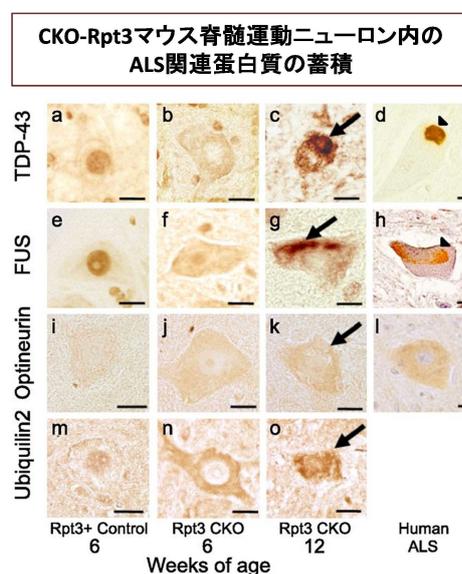
(3 ページ程度)

現在実施している新学術領域研究（公募研究含む）の研究課題を元に発表した研究成果（発明及び特許を含む）について、図表などを用いて研究項目毎に計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。

神経内環境グループ(A01)は、正常な脳活動を営む上で必要な細胞内の分子機構を解明するため、以下の4機能に着目し、その破綻状態と捉えることができる疾患脳や生理的神経系のモデル系を用いた研究を進めており、これまでに以下の成果を得た。

① 神経細胞内への蛋白質の異常蓄積が恒常性破綻と神経疾患に至るメカニズム

高橋（計画）は脊髄運動ニューロン特異的に、26Sプロテアソーム必須構成分子であるRtg3サブユニットをノックアウトしたマウスが、ALS関連封入体(図)、進行性四肢筋萎縮と筋力低下、グリオーシスと運動ニューロン死等、ALS同様の表現型を呈する一方、運動ニューロン特異的にオートファジーを阻害してもマウスはオートファジー関連タンパク質の蓄積を呈するのみで、運動麻痺や運動ニューロン変性は全く認めないことを示し、ALS病態にはプロテアソームを介したタンパク質分解が直接的に関与することを、動物を用いて初めて証明し、新たな孤発性ALSのモデルマウスを確立した（高橋, JBC 2012; 漆谷, 内山, 三澤との領域内共同研究）。**漆谷（計画・分担）**はTDP-43のRNA結合ドメイン(RRM1, RRM2)の構造解析により、病原構造に至る責任ドメインを明らかにし、RNA結合ドメインの特定の amino acid に対するモノクローナル抗体の開発に成功した（漆谷, Plos ONE 2012）。さらにRRM1ドメインの特定のβシート構造がストレス下のTDP-43の異常会合に寄与することを明らかにし、RRM1ドメインの異常会合がTDP-43プロテオパチーの多くの細胞病理学的再現することから、TDP-43病原性獲得の分子基盤である可能性を指摘し *in vitro* の新たなALSのモデルを確立した（漆谷, JBC 2013）。これらの発明について2件の特許出願をした（特願 2013-046451、特願 2012-028737）。



(高橋ら, 2012)

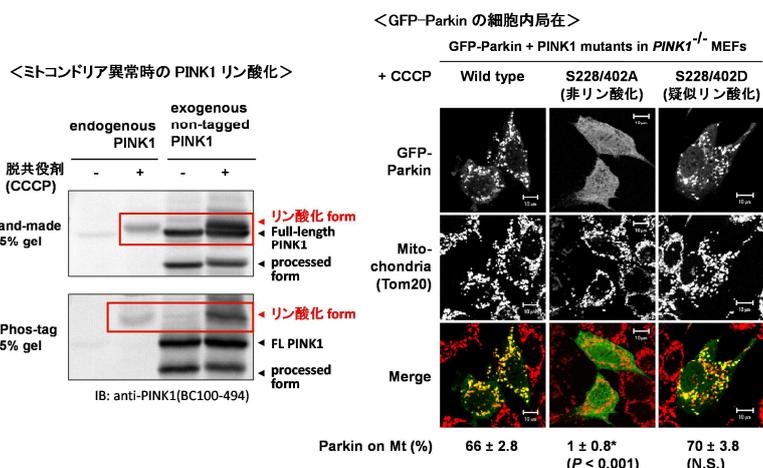
② 神経細胞内環境破綻におけるミトコンドリアの役割: 服部

服部（計画）は、PINK1/parkin 介在性 mitophagy における膜電位低下ミトコンドリアへの parkin 局在分子機構につ

いて解析した結果、1) parkin は膜電位の低下した損傷ミトコンドリアをオートファジーの発動によって分解し、細胞内の環境維持に貢献していること、2) マイトファジーが誘導されるための分子機構、すなわち parkin が損傷ミトコンドリアを認識する際に膜電位依存的に PINK1 が parkin の Ubl ドメイン (Ser65) をリン酸化することがミトコンドリア分解の契機になることを明らかにした（服部, Sci Rep 2012）。

松田（公募）は、パーキンソン病の発症を抑制するキナーゼ PINK1 が、ミトコンドリア膜電位の低下とともに2

段階の制御を経て活性化することを明らかにした。つまり、PINK1 が量的に制御（異常ミトコンドリア上で安定



(松田ら, 2012)

化)されるだけではなく、質的に制御 (S228/S402 の自己リン酸化を介して活性化) されること、この制御機構が Parkin のミトコンドリア移行に必須であることを見出した (松田, Nat Commun 2012、図)。柳 (公募) は、ミトコンドリアユビキチンリガーゼ MITOL の基質としてミトコンドリア融合因子である Mitofusin2 を同定した。MITOL は Mitofusin2 をユビキチン化することにより Mitofusin2 を活性化することを明らかにし、活性化した Mitofusin2 は小胞体とミトコンドリアの接着を促進することを示した (柳, Mol Cell 2013)。

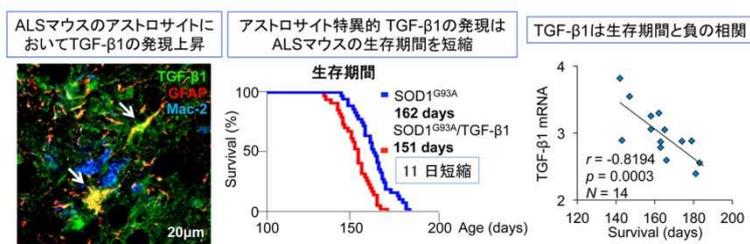
③ **神経変性における RNA 代謝異常の関与機構**：山中 (計画) は、筋萎縮性側索硬化症(ALS)の病因遺伝子であり、RNA 代謝に多面的な機能を有する RNA 結合タンパク質である TDP-43 が核内のスプライソソーム因子の成熟の場である Gem に集積し、小児運動ニューロン病の脊髄性筋萎縮症(SMA)の遺伝子産物 SMN や、遺伝性 ALS の病因遺伝子産物 FUS/TLS と結合することを見いだした。さらに、TDP-43 がスプライソソーム構成成分の snRNA の制御に関与し、ALS の運動神経核では snRNA の異常蓄積を認めたことから、ALS と SMA に共通する運動神経変性メカニズムとしてのスプライシング異常の存在を見いだした (山中、EMBO Mol Med, 2013)。TDP-43 変異による遺伝性 ALS の臨床情報と変異タンパク質の生化学的特徴を網羅的に比較検討することで、タンパク質半減期の延長が ALS の発症時期を加速することを見いだした(山中、JBC, 2013)。内匠 (計画) は iCLIP 法により、FUS/TLS および TDP-43 が新生 RNA に結合することを示唆するデータを得るとともに、FUS がクラスターを作らずに RNA の長い領域にわたって結合することを明らかにした。また、野生型と FUS^{-/-}マウスの胎生 18 日脳でスプライシングのパターンが異なる神経発生や神経変性に関連する遺伝子を見いだした (内匠、Sci Rep, 2012)。これら一連の研究で TDP-43, FUS が RNA プロセッシングを介して神経変性機構を制御していることが示唆された。岡野 (公募) は、HuC 標的候補 RNA を同定するために HITS-CLIP 法を行った結果、HuC が KIF2A の RNA のイントロンに結合しスプライシングパターンを制御することを示した (岡野, Neuron 2012)。

③ **神経細胞に特有である樹状突起と軸索の分子輸送・情報伝達**：内山 (計画) は、中枢には殆ど局在しないと言われていたカテプシン C の大脳辺縁系、特に海馬 CA2 領域の錐体細胞における特異的な局在を明らかにした(内山, Eur J Neurosci 2013)。リソソームに存在する DNase II に対する抗体を作り、同酵素がマクロファージ・ミクログリアに局在すること、DNase II は粗面小胞体で 45 kDa の前駆体として合成され、ゴルジ体を介してリソソームに輸送され、そこで 30 kDa の長鎖と 23 kDa の重鎖へと切断、活性化されることを明らかにした (内山 a, PLoS ONE 2013)。さらに、Atg8 のほ乳類ホモログの一つとして知られる GABARAP の Tg マウスを作製・解析し、GABARAP が LC3 の局在 (細胞体と樹状突起) と異なり、神経細胞の軸索初節に強く局在することを示した (内山 b, PLoS ONE 2013)。

「神経外環境」グループ (A02) は、グリア細胞などの非神経細胞やそれらが放出するメディエーターによる神経細胞周囲環境の恒常性維持機構とその破綻時において周囲環境が毒性転換に至るメカニズムの解明を目指し、これまでに以下のメディエーター (下線) を同定、機能解析を行っている。主要な研究成果は以下の通りである。

① **神経—ミクログリア・炎症の連関**：

山中 (計画) は、ALS マウスにおける**抑制性サイトカイン TGF-β1** の慢性暴露により、ミクログリアの活性化阻害や**栄養因子 IGF-1** の低下、浸潤免疫細胞の減少と ALS の疾患進行が加速することを見だし、TGF-β1 は、ミクログリアの活性化や浸潤免疫細胞による神経保護環境を負に制御する因子であることが判明した (山中、投稿中、図)。



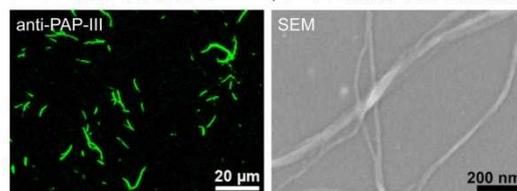
(山中ら、投稿中)

三澤 (計画・分担) は、強力な免疫・炎症修飾物質として知られる**オステオポンチン(OPN)**が、ALS で脆弱な α 運動ニューロンに特異的に発現し、神経変性に伴って放出され数 μm の凝集体として細胞外マトリクス(ECM)

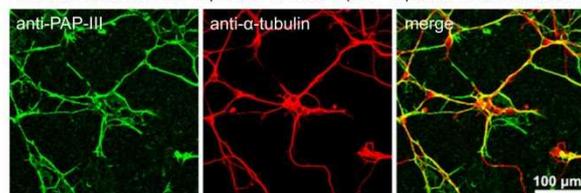
に蓄積し、ミクログリアに活発に貪食されることを見だし、OPN が変性病態における神経—グリアのメディエーターであることを示唆する知見を得た。(三澤、J Neurosci Res, 2012 及び投稿中)。川上 (計画) は自らが同定した ALS 原因遺伝子 Optineurin (OPTN) の変異が interferon regulatory factor-3 (IRF3) の抑制効果を喪失することを示し、OPTN 変異により神経炎症が増悪する機序の一端を明らかにした (川上、Neurosci Lett, 2012)。富永 (公募) は、温度感受性 TRPM2 チャンネルが過酸化水素によって酸化されて機能増強を起し、活性化温度閾値が体温域に低下することを通じてマクロファージ機能増強に大きく寄与することを見出した (富永、PNAS, 2012)。中川 (公募) は、末梢神経損傷により惹起される神経障害性疼痛に、温度および活性酸素感受性 TRPM2 チャンネルが関与することを見出し、さらに GFP 陽性骨髄キメラマウスを用いた検討から、末梢神経損傷後には末梢由来マクロファージが大量に脊髄内に移行し、神経障害性疼痛の維持に関与すること、この応答に TRPM2 が重要な役割を果たすことを見出した (中川、J Neurosci, 2012; PLoS One, 2013)。

② **神経—シュワン細胞・オリゴデンドロサイト連関：木山 (計画)** は、神経軸索障害時にシュワン細胞から分泌される PAP-III/Reg-III が、約 10nm 径の線維状の構造を形成し、軸索が伸展する上で足場として機能することを見出した (木山、J Comp Neurol, 2012; J Biol Chem, 2013、図)。さらに、木山 はオリゴデンドロサイトの髄鞘接着部位や神経軸索の電気活動が軸索内を移動するミトコンドリアの動態に影響することを見出した (木山、J Neurosci, 2011)。

シュワン細胞から分泌されたPAP-IIIはN末が切断され重合し線維状構造をとる

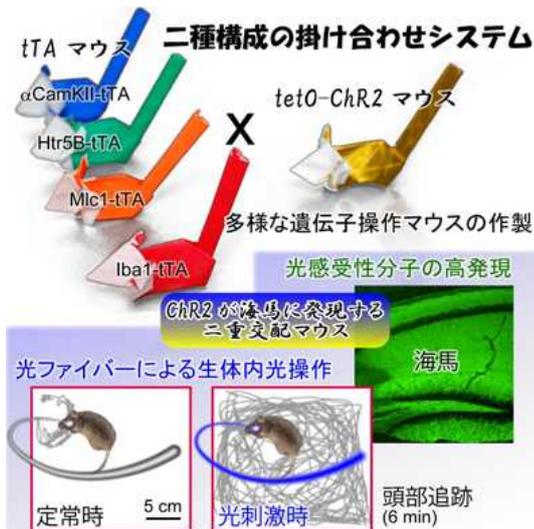


神経突起は線維状PAP-IIIに沿って進展する(PAP-IIIは突起伸長の足場となる)



(木山ら、2012、2013)

③ **脳内環境研究に関するリソース、技術開発、その他の主要研究成果：加藤 (公募)** は、分化誘導前の細胞外環境やエピジェネティックな状態の違いによって ES 細胞の脳内細胞への分化誘導効率が影響されることを見出した (加藤秀政、Hum Mol Genet, 2012)。大倉 (公募) は、高感度高性能な緑色蛍光 Ca²⁺プローブ G-CaMP6~8 を開発し、ゼブラフィッシュ脳のシナプス Ca 活動の可視化に成功した (大倉、Curr Biol, 2013)。田中 (公募) は、光感受性タンパク質の遺伝子を特性細胞種に効率よく発現させるシステムを開発し、グリア細胞の機能を光で制御可能な遺伝子改変マウスの作製に成功した (田中謙二、Cell Reports, 2012、図)。檜山 (公募) は、脳内のナトリウム濃度センサー Na_x を発現するグリア細胞にエンドセリン受容体 ET_BR が発現しており、エンドセリン-3 によって Na_x の開口が制御されることを見出した (檜山、Cell Metab, 2013)。富田 (公募) は、自閉症関連のシナプス接着分子 Neuroligin が神経活動依存性に切断されることを見出した (富田、Neuron, 2012)。



(田中ら、2012)

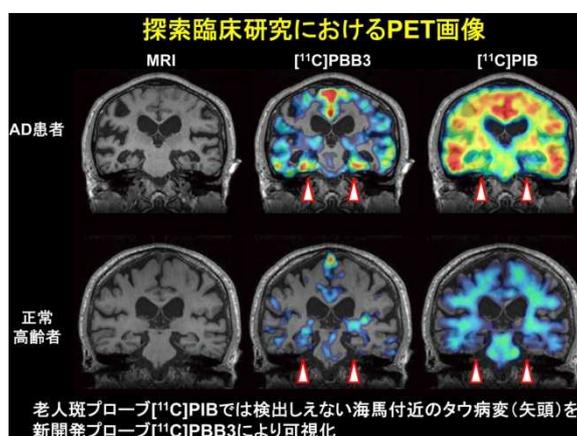
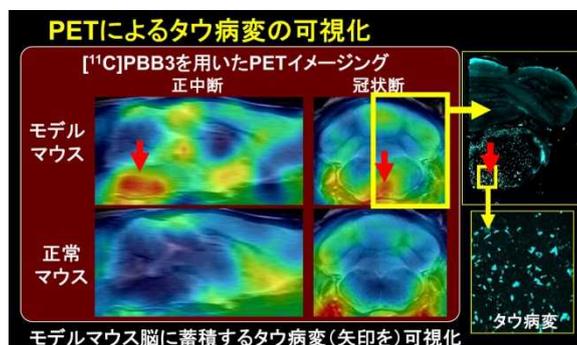
「イメージング」グループ (A03) では、脳内環境の維持と破綻に関与する素過程を同定し、素過程間の相互作用を解明するための様々な新規イメージング技術が確立された。

樋口 (計画) は、毒性因子蓄積と伝播のイメージング薬剤として、タウタンパク凝集体の PET プローブである [¹¹C]PBB3 を開発し、モデルマウスおよびアルツハイマー病 (AD) 患者、非 AD 型タウ疾患患者でのタウイメー

ジングに成功した (樋口、特許出願、Neuron 印刷中、図)。遠山 (公募)により、アミロイドβペプチド (Aβ) 蓄積イメージングは、PETに加えてフッ素 MRIでも実現され (遠山、特許出願)、高分解能 MRIにより脳内伝播の詳細データが得られる見込みである。樋口は、神経炎症はトランスロケータタンパク (TSPO) が傷害性ミクログリアのマーカーとなることを明らかにし、ADモデルマウスおよび患者でTSPOのPETが実現した (樋口、J Neurosci 2011; Psychiatry Res 2012)。これを利用して、カルシウム依存性プロテアーゼであるカルパインの活性化を引き金とした、Aβ蓄積と神経炎症の相互促進もPETで証明された (樋口、FASEB J 2012)。さらに、PBB3を蛍光プローブとして用いてインビボ二光子顕微鏡でタウ病変が可視化され (樋口、特許出願、Neuron 印刷中)、ミクログリアも船曳 (公募)が新たに開発した蛍光顕微内視鏡で可視化が実現し (船曳、Eur J Neurosci 2012) これらの相互作用を細胞・組織レベルで明らかにすることが可能となった。

酸化ストレスは、一酸化窒素で活性化されるカルシウムチャンネルであるリアノジン受容体を利用したイメージング技術が栢澤 (公募)により確立された (栢澤、EMBO J 2012; Neurobiol Aging 2012)。またミトコンドリア内酸化還元酵素依存的に集積するPETプローブにより、米田 (公募)は、孤発性パーキンソン病などの患者で酸化ストレスの可視化に成功した (米田、Nucl Med Biol 2012)。

神経伝達イメージングは、樋口による代謝賦活型グルタミン酸受容体の新規プローブによるPETや (樋口、J Neurochem 2012 他)、矢尾による質量顕微鏡による神経伝達物質の組織レベルでの可視化が実現した (矢尾、Anal Bioanal Chem 2012)。



(樋口ら、印刷中)

8. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5 ページ程度）

現在実施している新学術領域研究（公募研究含む）の研究課題を元に発表した研究成果（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。論文の場合、計画研究・公募研究毎に順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。また、一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

総括班

代表 高橋良輔（総数 41）

1. 高橋良輔 (2013) 脳内環境とその変調. *Medical Science Digest* 39: 205-206
2. 木山博資 (2013) 脳内環境を制御するミクログリア *Medical Science Digest*, 39, 207-210
3. 樋口真人 (2013) 認知症のバイオマーカーイメージング *Cognition and Dementia* 12: 34-40

A01 グループ

G1 高橋良輔（総数 23）

1. Matsui H, (他 11 名) Takahashi R. (2013) PINK1 and Parkin complementarily protect dopaminergic neurons in vertebrates. *Hum Mol Genet.* 2013 Jun 15;22(12):2423-34.
2. Shodai A, (他 7 名), Takahashi R., *Urushitani M. Aberrant assembly of RNA-recognition motif 1 links to pathogenic conversion of TAR DNA-binding protein-43 (TDP-43). *J Biol Chem.* J Biol Chem 2013, 288, 21, 14886-14905.
3. Kajiwara M, Aoi T, Okita K, Takahashi R., Inoue H, (他 5 名) Yamanaka S. Donor-dependent variations in hepatic differentiation from human-induced pluripotent stem cells. (2012) *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109(31): 12538-43
4. Tashiro Y, Urushitani M., Inoue H., Koike M., Uchiyama Y., (他 6 名) *Ito, H., *Takahashi R. (2012) Motor neuron-specific disruption of proteasomes, but not autophagy, replicates amyotrophic lateral sclerosis. *J. Biol. Chem.* 287: 42984-94

G2 服部信孝（総数 7）

1. Shiba-Fukushima K., *Imai, Y., (他 3 名) Sato S., Hattori N. (2012) PINK1-mediated phosphorylation of the Parkin ubiquitin-like domain primes mitochondrial translocation of Parkin and regulates mitophagy. *Sci Rep.* 2012 1002 doi: 10.1038/srep01002
2. Ando M, Funayama M, (他 14 名) Hatano T, Tomiyama H, Hattori N. VPS35 mutation in Japanese patients with typical Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012 Sep 15;27(11):1413-7.
3. Usami Y, Hatano T, Imai S, Kubo S, Sato S., Saiki S., Fujioka Y, Ohba Y, Sato F, Funayama M, Eguchi H., Shiba K., Ariga H, Shen J, Hattori N. DJ-1 associates with synaptic membranes. *Neurobiol Dis.* 2011 Sep;43(3):651-62.

G3 内山安男（総数 24）

1. Koike M., Tanida I, (他 4 名) Kominami E, *Uchiyama Y. (2013) Enrichment of GABARAP relative to LC3 in the axonal initial segments of neurons. *PLoS One* 8:e63568
2. Ohkouchi S., Shibata M, Sasaki M., Koike M., (他 3 名) *Uchiyama Y. (2013) Biogenesis and proteolytic processing of lysosomal DNase II. *PLoS One*, 8:e59148
3. Unno T, Wakamori M, Koike M., Uchiyama Y., (他 7 名) (2012) Development of Purkinje cell degeneration in a knockin mouse model reveals lysosomal involvement in the pathogenesis of SCA6. *Proc Natl Acad Sci USA*, 109: 17693-17698

G4 内匠 透（総数 12）

1. Nakamura T, Takumi T., Takano A, Hatanaka F. and Yamamoto Y. (2013) Characterization and modeling of intermittent locomotor dynamics in clock gene-deficient mice. *PLoS ONE* 8, e58884.
2. Myung J, Hong S, (他 2 名) De Schutter E. and *Takumi T. (2012) Period coding of Bmal1 oscillators in the suprachiasmatic nucleus. *J. Neurosci.* 32, 8900-8918.
3. Rogeli B, (他 11 名) Takumi T., Shaw C. E. and Ule J. (2012) Widespread binding of FUS along nascent RNA regulates alternative splicing in the brain. *Sci. Rep.* 2, 603.

K1 五十嵐 道弘（総数 2）

1. Oyamatsu H, Koga D., *Igarashi M., *Shibata M., *Ushiki T. (2012) Morphological assessment of early axonal regeneration in end-to-side nerve coaptation models. *J. Plast. Surg. Hand. Surg.* 46(5): 299-307.

K3 岡野ジェイムス洋尚（総数 1）

1. Ince-Dunn G, Okano HJ., (他 3 名) Ule J, 他 7 名, *Darnell RB. (2012) HITS-CLIP reveals nElav (Hu) proteins regulate

RNA splicing and abundance to control brain glutamate levels and neuronal excitability. *Neuron*. 75: 1067-80.

K4 岡村 均 (総数 6)

1. Negoro H., 他 14 名, *Okamura H., Tabata Y., *Ogawa O. (2012) Involvement of urinary bladder Connexin43 and the circadian clock in coordination of diurnal micturition rhythm. *Nat. commun.* 3: 809.
2. Ota T, Fustin J. M, Yamada H, Doi M, *Okamura H. (2012) Circadian clock signals in the adrenal cortex. *Mol. Cell Endocrinol.* 349: 30-37.
3. Fustin J. M, Doi M, (他 2 名) Shimba S, *Okamura H. (2012) Rhythmic nucleotide synthesis in the liver: temporal segregation of metabolites. *Cell Rep.* 1: 341-349.

K5 岡村康司 (総数 4)

1. *Fujiiwara Y, Takeshita K, Nakagawa A, Okamura, Y. (2013) Structural Characteristics of the Redox Sensing Coiled-coil in the Voltage-gated H⁺ Channel. *J. Biol. Chem.* in press.
2. Kurokawa T, Takasuga S, (他 4 名) Sasaki T, *Okamura, Y. (2012) 3' phosphatase activity toward PI(3,4)P2 by voltage-sensing phosphatase, VSP. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109(25):10089-94.
3. *Fujiiwara Y, Kurokawa T, Takeshita K, Nakagawa A, Larsson H.P., Okamura Y. (2012) Gating of the Designed Trimeric/Tetrameric Voltage-Gated H⁺ Channel. *J. Physiol.*, 591(Pt 3):627-40.

K6 木下彩栄 (総数 6)

1. Ly PT, (他 4 名) Kinoshita A, (他 3 名) Woodgett J, *Song W. (2013) Inhibition of GSK3 β -mediated BACE1 expression reduces Alzheimer-associated phenotypes. *J Clin Invest* 123:224-35
2. Maesako M, Uemura K, (他 8 名) Takahashi R, Shimohama S and *Kinoshita A (2012) Exercise is more effective than diet control in preventing high fat diet-induced β -amyloid deposition and memory deficit in amyloid precursor protein transgenic mice. *J Biol Chem* 29;287:23024-33
3. Maesako M, Uemura K, (他 8 名) Kihara T, *Kinoshita A (2012). Environmental enrichment ameliorated high fat diet-induced A β deposition and memory deficit in APP transgenic mice. *Neurobiology of Aging* 33:1011.e11-23

K7 高島明彦 (総数 2)

1. Takashima A. (2012) GSK-3 β and memory formation. *Front Mol Neurosci.* doi: 10.3389/fnmol.2012.00047.
2. Ono K, Li L, (他 7 名) Nishijo H, Takashima A (他 3 名) (2012) Phenolic compounds prevent amyloid β -protein oligomerization and synaptic dysfunction by site-specific binding. *J Biol Chem.* 2012 Apr 27;287(18):14631-43.

K8 田中 敦 (総数 2)

1. *田中敦 (2012) 「選択的オートファジーによるミトコンドリア品質管理機構」 医歯薬出版株式会社 医学のあゆみ Vol241, No.4: 239-244

K9 鶴田文憲 (総数 5)

1. #Ebina M, #*Tsuruta F, Katoh M.C, Kigoshi Y, Someya A, *Chiba T. (#These authors contributed equally to this work, *co-corresponding) (2013) Myeloma overexpressed 2 (Myeov2) regulates L11 subnuclear localization through Nedd8 modification. *PLoS ONE* in press
2. Qian M.X, Pang Y, Liu C.H., Haratake K., (他 16 名) Komatsu T, Tsuruta F, Li H., Cao C, Li Wei, Li G.H., Cheng Y, Chiba T, Wang L, Goldberg A.L, Shen Y, *Qui X.B. (2013) Acetylation-Mediated Proteasomal Degradation of Core Histones during DNA Repair and Spermatogenesis. *Cell* 153:1012-1024.
3. Hall D.D, Dai S, (他 6 名) Mohapatra D.P, Tsuruta F, Dolmetsch, R.E, Christel, C.J, Lee A, Burette, A., Weinberg, R.J. *Hell, J.W. (2013) Competition between α -actinin and Ca²⁺-calmodulin controls surface retention of the L-type Ca²⁺ channel Ca_v1.2. *Neuron* 78:483-49

K10 野中 隆 (総数 7)

1. Masuda-Suzukake M., Nonaka T, (他 5 名) *Hasegawa M. (2013) Prion-like spreading of pathological alpha-synuclein in brain. *Brain*, 136: 1128-1138.
2. Parker SJ, (他 3 名) Nonaka T, (他 6 名) *White AR (2012) Inhibition of TDP-43 Accumulation by Bis(thiosemicarbazonato)-Copper Complexes. *PLoS ONE.* 7(8):e42277.
3. Tsuji H, Arai T, Kametani F, Nonaka T, (他 9 名) *Hasegawa M., Mann DM., Tamaoka A. (2012) Molecular analysis and biochemical classification of TDP-43 proteinopathy. *Brain* 135 (Pt 11): 3380-91

K11 橋本 款 (総数 12)

1. Sekigawa A, Sekiyama K, Takamatsu Y, Fujita M, *Hashimoto M. (2013) Diversity of mitochondrial pathology in a mouse

model of axonal degeneration in synucleinopathies. Dual effects of β -synuclein on the pathogenesis of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* in press

2. *Sugama S, Takenouchi T, (他 2 名) Conti B, Hashimoto M. (2012) Corticosteroids limit microglial activation occurring during acute stress. *Neuroscience.* 2012 Dec 20;232C:13-20.
3. Iwamaru Y, Takenouchi T, Murayama Y, Okada H, Imamura M, Shimizu Y, Hashimoto M., Mohri S, Yokoyama T, * Kitani H. (2012) Anti-prion activity of Brilliant Blue G. *PLoS One.* 7(5):e37896.

K13 松田憲之 (総数 4)

1. Koyano F, Okatsu K, Ishigaki S, Fujioka Y, Kimura M., Sobue G, *Tanaka K, *Matsuda N. (2013) The principal PINK1 and Parkin cellular events triggered in response to dissipation of mitochondrial membrane potential occur in primary neurons. *Genes to Cells*, in press.
2. Iguchi M, (他 8 名), Matsuda N. (2013) Parkin catalyzed ubiquitin-ester transfer is triggered by PINK1-dependent phosphorylation. *J Biol Chem*, in press.
3. Okatsu K., Iemura S-I, Koyano F, Go E, Kimura M, Natsume T, *Tanaka K *Matsuda N. (2012) Mitochondrial hexokinase HKI is a novel substrate of the Parkin ubiquitin ligase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 428: 197-202.
4. Okatsu K, Oka T, Iguchi M, Imamura K., Kosako H, Tani N, Kimura M, Go E, Koyano F, Funayama M, Shiba-Fukushima K, Sato S, Shimizu H, Fukunaga Y, Taniguchi H, Komatsu M, Hattori N, Mihara K, Tanaka K, *Matsuda N. (2012) PINK1 autophosphorylation upon membrane potential dissipation is essential for Parkin recruitment to damaged mitochondria. *Nat. Commun.* 3 : 1016

K14 松本 弦 (総数 3)

1. 松本 弦、貴名信行 (2013) p62 のリン酸化とオートファジー, Annual Review 2013 *神経* (編集: 鈴木則宏、祖父江元、荒木信夫、宇川義一、川原信隆), 29-36, 2013, 中外医学社, 東京

K15 萬代研二 (総数 4)

1. Rikitake Y, Mandai K., and *Takai Y. (2012) Nectins in adhesion of different types of cells. *J. Cell Sci.* 125: 3713-3722.
2. Mori M, Rikitake Y, Mandai K., and *Takai Y. (2013) Roles of nectins and nectin-like molecules in the nervous system. *Cell adhesion molecules: implications in neurological diseases* (Schousboe A. ed.), Springer, in press
3. Mandai K., Rikitake Y, Shimono Y, and *Takai Y. (2013) Afadin/AF-6 and Canoe: roles in cell adhesion and beyond. *Progress in Molecular Biology and Translational Science* (Conn P.M. ed.), Elsevier, 116: 433-454.

K16 宮川 剛 (総数 1)

1. Takao K., Kobayashi K, Hagihara H., Ohira K., (他 2 名) Koshimizu H., Umemori J., (他 18 名) *Miyakawa T. (2013) Deficiency of Schnurri-2, an MHC Enhancer Binding Protein, Induces Mild Chronic Inflammation in the Brain and Confers Molecular, Neuronal, and Behavioral Phenotypes Related to Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* doi: 10.1038/npp.2013.38. [Epub ahead of print].

K17 柳 茂 (総数 1)

1. Sugiura A, Nagashima S., Tokuyama T, Amo T, Matsuki Y, Ishido S, Kudo Y, McBride H.M, Fukuda T., Matsushita T, Inatome R, and *Yanagi S. (2013) MITOL Regulates Endoplasmic Reticulum-Mitochondria Contacts via Mitofusin2 *Mol. Cell* 51: 1-15.

A02 グループ

G1 山中宏二 (総数 15)

1. Iguchi Y, Katsuno M, (他 6 名) Yamanaka K., Takahashi R., Misawa H., (他 2 名) and *Sobue G. (2013) Loss of TDP-43 causes age-dependent progressive motor neuron degeneration. *Brain* 136: 1371-1382.
2. Tsuiji H, Iguchi Y, (他 8 名) Sobue G, *Yamanaka K. (2013) Spliceosome Integrity is defective in Motor Neuron Diseases, ALS and SMA. *EMBO Mol. Med.* 5: 221-234.
3. Watanabe S, Kaneko K, *Yamanaka K. (2013) Accelerated disease onset with stabilized familial amyotrophic lateral sclerosis (ALS)-linked mutant TDP-43 proteins. *J. Biol. Chem.* 288: 3641-3654.
4. Mishra A, Maheshwari M, (他 4 名) Jana N.R., *Yamanaka K. (2013) E6-AP association promotes SOD1 aggregates degradation and suppresses toxicity. *Neurobiol. Aging* 34:1310.e11-23.

5. *Misawa H., (他 3 名) Moriwaki Y. and Okuda T. (2012) Osteopontin is an alpha motor neuron marker in the mouse spinal cord. *J. Neurosci. Res.* 90: 732-742.
6. *Okuda T, Konishi A, Misawa H. and Haga T. (2011) Substrate-induced internalization of the high-affinity choline transporter. *J. Neurosci.* 31: 14989-14997.

G2 木山博資 (総数 11)

1. Konishi H., Matsumoto S, Namikawa K, *Kiyama H. (2013) N-terminal Cleaved Pancreatitis-associated Protein-III (PAP-III) Serves as a Scaffold for Neurites and Promotes Neurite Outgrowth, *J Biol Chem.* 288(15):10205-10213
2. Matsumoto S, Konishi H., Maeda R, Kiryu-Seo S., *Kiyama H. (2012) Expression analysis of the regenerating gene (Reg) family members Reg-IIIβ and Reg-IIIγ in the mouse during development, *J Comp Neurol.* 520(3):479-494.
3. Kawahara S, Konishi H., Morino M, Ohata K, *Kiyama H. (2011) Pancreatitis-associated protein-I and pancreatitis-associated protein-III expression in a rat model of kainic acid-induced seizure, *Neuroscience*, 175:273-280.

G3 川上秀史 (総数 19)

1. Izumi Y, Miyamoto R, Morino H., Yoshizawa A, Nishinaka K, Udaka F, Kameyama M, *Maruyama H., Kawakami H. (2013) Cerebellar ataxia with SYNE1 mutation accompanying motor neuron disease. *Neurology.* 5;80(6):600-1.
2. Kohama C, *Kato H., (他 3 名) Ogura, A., Kiyosawa H. (2012) ES cell differentiation system recapitulates the establishment of imprinted gene expression in a cell-type-specific manner. *Hum Mol Genet.*, 21: 1391-1401.
3. *Sakaguchi T, Irie T, (他 2 名) Maruyama H., Kawakami H. (2011) Optineurin with amyotrophic lateral sclerosis-related mutations abrogates inhibition of interferon regulatory factor-3 activation. *Neurosci Lett.* 21;505(3):279-81.
4. *Hagiwara K, Morino H. (他 6 名) Seyama K, Kawakami H. (2011) Homozygosity mapping on homozygosity haplotype analysis to detect recessive disease-causing genes from a small number of unrelated, outbred patients. *PLoS One.* 6(9):e25059.

K1 浅沼幹人 (総数 6)

1. *Diaz-Corrales, F.J., Miyazaki I., Asanuma M., Ruano, D., *Rios, R.M. (2012) Centrosomal aggregates and Golgi fragmentation disrupt vesicular trafficking of DAT. *Neurobiol. Aging*, 33: 2462-2477.
2. *Asanuma M., Miyazaki I., (他 3 名) Murakami S, Miyoshi K. (2012) Cyclooxygenase-independent neuroprotective effects of aspirin against dopamine quinone-induced neurotoxicity. *Neurochem. Res.*, 37: 1944-1951.
3. *Asanuma M., Miyazaki I., Diaz-Corrales F.J, Higashi Y, Namba M, Ogawa N. (2013) Transplantation of melanocytes obtained from the skin ameliorates apomorphine-induced abnormal behavior in rodent hemi-parkinsonian models. *PLoS ONE*, in press.

K2 大海雄介 (総数 5)

1. Ohmi Y., Ohkawa Y, (他 2 名) Furukawa K, *Furukawa K. (2012) Essential roles of gangliosides in the formation and maintenance of membrane microdomains in brain tissues. *Neurochem Res.* 37: 1185-91
2. Furukawa K, Hamamura K, Ohkawa Y, Ohmi Y., Furukawa K. (2012) Disialyl gangliosides enhance tumor phenotypes with differential modalities. *Glycoconj J.* 29: 579-584
3. Furukawa K, Ohkawa Y, (他 2 名) Ohmi Y., Furukawa K. Fine tuning of cell signals by glycosylation. *J Biochem.* 151, 573-8, 2012.

K3 大倉正道 (総数 6)

1. #Muto A, #Ohkura M., Abe G, *Nakai J., *Kawakami K. (2013) Real-time visualization of neuronal activity during perception. *Curr. Biol.* 23: 1-5. #Co-first Authors.
2. **Ohkura M., #Sasaki T, Sadakari J, Gengyo-Ando K, Kagawa-Nagamura Y, Kobayashi C, *Ikegaya Y, *Nakai J. (2012) Genetically encoded green fluorescent Ca²⁺ indicators with improved detectability for neuronal Ca²⁺ signals. *PLoS One* 7:

e51286. #Co-first Authors.

3. #*Ohkura M, #Sasaki T, Kobayashi C, Ikegaya Y, *Nakai J. (2012) An improved genetically encoded red fluorescent Ca²⁺ indicator for detecting optically evoked action potentials. *PLoS One* 7: e39933. #Co-first Authors.

K4 大西浩史 (総数 3)

1. Hayashi Y, Kusakari S, (他 6 名) Matozaki T, *Ohnishi H. (2012) Hypothermia-dependent and -independent effects of forced swim on the phosphorylation states of signaling molecules in mouse hippocampus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 428: 475-81.
2. Maruyama T, Kusakari S, (他 7 名) *Matozaki T, *Ohnishi H. (2012) Hypothermia-induced tyrosine phosphorylation of SIRPα in the brain. *J. Neurochem.* 121: 891-902.
3. Wang L, (他 6 名) Ohnishi H, *Jiang H, *Li H. (2012) SHPS-1 deficiency induces robust neuroprotection against experimental stroke by attenuating oxidative stress. *J. Neurochem.* 122: 834-843.

K5 加藤総夫 (総数 2)

1. Watabe AM, Ochiai T, Nagase M, Takahashi Y, Sato M, *Kato F. (2013) Synaptic potentiation in the nociceptive amygdala following fear learning in mice. *Mol Brain* 6: 11.
2. Nakao A, Takahashi Y, Nagase M, Ikeda R, *Kato F. (2012) Role of capsaicin-sensitive C-fiber afferents in neuropathic pain-induced synaptic potentiation in the nociceptive amygdala. *Mol Pain* 8: 51.

K6 桑原知子 (総数 9)

1. Hidaka R, Machida M, (他 2 名) Asashima M. *Kuwabara T (2013) Monitoring neurodegeneration in diabetes using adult neural stem cells derived from the olfactory bulb. *Stem Cell Res Ther.*, 4, 51
2. Fujimaki S, Masanao M, (他 2 名) Asashima M and *Kuwabara T. Intrinsic ability of adult stem cell in skeletal muscle: an effective and replenishable resource to establishment of pluripotent stem cells. *Stem Cells Int.*, in press.
3. Machida M, Asashima M. and *Kuwabara T (2012) The Insulin Regulatory Network in Adult Hippocampus and Pancreatic endocrine system. *Stem Cells Int.* vol. 2012, 1-8.

K7 柴崎貢志 (総数 6)

1. #Naruse M, #*Shibasaki K, (他 3 名) (2012) Dynamic Changes of CD44 Expression from Progenitors to Subpopulations of Astrocytes and Neurons in Developing Cerebellum. *PLoS ONE* 8(1):e53109. #Co-1st author
2. #Matsumoto H, #*Shibasaki K, (他 3 名) (2012) Implication of the Communication from Photoreceptor to Retinal Pigment Epithelium. *PLoS ONE* 7: e42841. #Co-1st author
3. Konno M, (他 7 名) Shibasaki K, Kaneko S. (2012) Stimulation of transient receptor potential vanilloid 4 channel suppresses abnormal activation of microglia induced by lipopolysaccharide. *GLIA* 60(5) : 761-70.

K8 下川哲明 (総数 8)

1. Takatsuru Y, Eto K, Kaneko R, Masuda H, Shimokawa N, Koibuchi N, *Nabekura J. (2013) Critical role of the astrocyte for functional remodeling in contralateral hemisphere of somatosensory cortex after stroke. *J. Neurosci.* 33: 4683-92.
2. Itoh M, *Shimokawa N, (他 7 名) Yorifuji H, Koibuchi N. (2013) Alterations of biochemical marker levels and myonuclear numbers in rat skeletal muscle after ischemia-reperfusion. *Mol. Cell. Biochem.* 373: 11-8.
3. Lesmana R, *Shimokawa N, Takatsuru Y, Iwasaki T, Koibuchi N. (2013) Lactational exposure to hydroxylated polychlorinated biphenyl (OH-PCB 106) causes hyperactivity in male rat pups by aberrant increase in dopamine and its receptor. *Environ. Toxicol.*, in press.

K9 田口明子 (総数 4)

1. Miyoshi K, Taguchi A, 他 10 名. (2013) Epithelial Pten controls acute lung injury and fibrosis by regulating alveolar epithelial cell integrity. *Am J Respir Crit Care Med*, 187: 262-75.

K10 竹居光太郎 (総数 6)

1. Iketani M, Iizuka A, (他9名) Goshima Y, *Takei K. (2012) Regulation of neurite outgrowth mediated by localized phosphorylation of protein translational factor eEF2 in growth cones. *Developmental Neurobiology*, DOI 10.1002/dneu.22058.
2. Higurashi, M., Iketani, M., *Takei K, (他2名) Kawahara, N., *Goshima, Y. (2012) Localized role of CRMP1 and CRMP2 in neurite outgrowth and growth cone steering. *Developmental Neurobiology*, DOI 10.1002/dneu.22017.
3. Kurihara Y, Arie Y, (他6名) Goshima Y, *Takei K. (2012) The carboxyl-terminal region of Crtac1b/LOTUS acts as a functional domain in endogenous antagonism to Nogo receptor-1. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 418 : 390-395.

K11 竹内英之 (総数 8)

1. Doi Y., *Takeuchi H, (他 6 名) Mizuno T, Suzumura A. (2013) Fingolimod phosphate attenuates oligomeric amyloid β -induced neurotoxicity via increased brain-derived neurotrophic factor expression in neurons. *PLoS One*. 8(4):e61988.
2. Noda H, *Takeuchi H, Mizuno T, Suzumura A. (2013) Fingolimod phosphate promotes the neuroprotective effects of microglia. *J. Neuroimmunol.* 256(1-2): 13-18.
3. *Sonobe Y, (他 4 名) Takeuchi H, Mizuno T, Suzumura A. (2012) Midkine inhibits inducible regulatory T cell differentiation by suppressing the development of tolerogenic dendritic cells. *J. Immunol.* 188(6): 2602-11.

K12 田中謙二 (総数 13)

1. Sasaki T, Beppu K, Tanaka KE, (他 2 名) Matsui (2012) Application of an optogenetic byway for perturbing neuronal activity via glial photostimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*;109(50):20720-5.
2. Baudouin SJ, (他 5 名) Tanaka KE, (他 3 名) Vogt K, Scheiffele P. (2012) Shared Synaptic Pathophysiology in Syndromic and Nonsyndromic Rodent Models of Autism. *Science*;338(6103):128-32.
3. *Tanaka KE, Matsui K, (他 10 名) Ikenaka K, Yamanaka A. (2012) Expanding the Repertoire of Optogenetically Targeted Cells with an Enhanced Gene Expression System. *Cell Rep*;2(2):397-406.
4. Gire DH, (他 2 名) Tanaka KE, (他 2 名) Hen R, Schoppa NE. (2012) Mitral cells in the olfactory bulb are mainly excited through a multistep signaling path. *J Neurosci*. Feb 29;32(9):2964-75.

K13 田中英明 (総数 5)

1. Song X, Sato Y, (他6名) Tanaka H, Ohta K. (2012). Equarin is involved as an FGF signaling modulator in chick lens differentiation. *Dev Biol.* 368: 109-17.
2. Song X, Sato Y, Sekiguchi K, Tanaka H, Ohta K. (2013). Equarin is involved in cell adhesion via heparan sulfate proteoglycan during lens development. *Dev Dyn* 242, 23-9.
3. Hossain M, Ahmed G, (他6名) Ohta K, *Tanaka H. (2013). The combinatorial guidance activities of draxin and Tsukushi are essential for forebrain commissure formation. *Dev Biol.* 374: 58-70.

K14 富田泰輔 (総数 6)

1. Tomita T, Iwatsubo T. (2013) Structural biology of presenilins and signal peptide peptidases (Minireview). *J Biol Chem* in press.
2. Takasugi N, Sasaki T, (他 4 名) Tomita T, Iwatsubo T. (2013) FTY720/Fingolimod, a sphingosine analogue, reduces amyloid- β production in neurons. *Plos ONE* 8(5):e64050
3. Suzuki K, Hayashi Y, (他 14 名) *Tomita T, Iwatsubo T. (2012) Activity-dependent Cleavage of Neuroligin 1. *Neuron* 76(2):410-422.
4. Takeo K, Watanabe N, Tomita T, Iwatsubo T. (2012) Contribution of γ -secretase cofactors to the formation of catalytic pore of presenilin 1. *J Biol Chem* 287(31):25834-25843.

K15 富永真琴 (総数 8)

1. Kashio M, Sokabe T, (他 4 名) Mori Y, *Tominaga M. (2012) Redox signal-mediated sensitization of Transient Receptor Potential Melastatin 2 (TRPM2) to temperature affects macrophage functions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109: 6745-6750.
2. Saito S, Nakatsuka K, (他 3 名) Ohta T, *Tominaga M. (2012) Analysis of Transient Receptor Potential Ankyrin 1 (TRPA1) in frogs and lizards illuminates both nociceptive heat and chemical sensitivities and coexpression with TRP Vanilloid 1 (TRPV1) in ancestral vertebrates. *J. Biol. Chem.* 287: 30743-30754.
3. Fujita F, Uchida K, Takaishi M, Sokabe T, *Tominaga M. (2013) Ambient temperature affects the temperature threshold for TRPM8 activation through interaction of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate. *J. Neurosci.* 33: 6154-6159.

K16 中川貴之 (総数 12)

1. Isami K, Haraguchi K, (他 5 名) *Nakagawa T., Kaneko S. (2013) Involvement of TRPM2 in peripheral nerve injury-induced infiltration of peripheral immune cells into the spinal cord in mouse neuropathic pain model. *PLOS ONE*, in press.
2. *Nakagawa T., Nagayasu K, (他 4 名) Kase Y, Kaneko S. (2012) Yokukansan inhibits morphine tolerance and physical dependence in mice: the role of α_{2a} -adrenoceptor. *Neuroscience* 227: 336-49.
3. Haraguchi K, Kawamoto A, (他 6 名) *Nakagawa T., Kaneko S. (2012) TRPM2 contributes to inflammatory and neuropathic pain through the aggravation of pronociceptive inflammatory responses in mice. *J. Neurosci.* 32: 3931-41.

K17 華山力成 (総数 1)

1. Toda S, Hanayama R., *Nagata S. (2012) Two-step engulfment of apoptotic cells. *Mol. Cell. Biol.* 32(1): 118-25.

K18 檜山武史 (総数 2)

1. Matsumoto M, (他 4 名) Hiyama TY., Hall RA, *Noda M. (2012) SAP97 promotes the stability of Na_x channels at the plasma membrane. *FEBS Lett.* 586: 3805-12.
2. Hiyama TY., Yoshida M, (他 3 名) Watanabe E, *Noda M. (2013) Endothelin-3 expression in the subformal organ enhances the sensitivity of Na_x , the brain sodium-level sensor, to suppress salt intake. *Cell Metab.* 17: 507-19.

K19 古川良明 (総数 3)

1. Mitomi Y, Nomura T, Kurosawa M, Nukina N, *Furukawa Y. (2012) Post-aggregation oxidation of mutant huntingtin controls the interactions between aggregates. *J. Biol. Chem.* 287: 34764-75.
2. Toichi K, Yamanaka K, *Furukawa Y. (2013) Disulfide scrambling describes the oligomer formation of superoxide dismutase (SOD1) proteins in the familial form of amyotrophic lateral sclerosis. *J. Biol. Chem.* 288: 4970-80.
3. *Furukawa Y., *Nukina N. (2013) Functional diversity of protein fibrillar aggregates from physiology to RNA granules to neurodegenerative diseases. *Biochim. Biophys. Acta.* 1832: 1271-8.

K20 宮井和政 (総数 1)

1. *松本-宮井和政. (2010) プロテオリシスによる活動依存的海馬ニューロンフィロポディア誘導機構. *脳* 21, 13: 22-27.

K21 望月秀樹 (総数 9)

1. Nakata Y, 他11名, *Mochizuki H. (2012) Accumulation of α -synuclein triggered by presynaptic dysfunction. *J. Neurosci.* 32(48):17186-96.
2. Muramatsu R, Takahashi C, (他2名) Mochizuki H., *Yamashita T. (2012) Angiogenesis induced by CNS inflammation promotes neuronal remodeling through vessel-derived prostacyclin. *Nat Med.* 18(11):1658-64.
3. Nakatsuji Y, Okuno T., (他17名) Mochizuki H., *Kumanogoh A. (2012) Elevation of Sema4A implicates Th cell skewing and the efficacy of interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *J. Immunology.* 188(10): 4858-4865.
4. Fujimoto H, Mihara M, Hattori N., (他4名) *Mochizuki H. (2013) Cortical changes underlying balance recovery in patients with hemiplegic stroke. *Neuroimage. in press*

K22 山田清文 (総数 1)

1. Ibi D, Nagai T, Nakajima A, (他 13 名) *Yamada K. (2013) Astroglial IFITM3 mediates neuronal impairments following neonatal immune challenge in mice. *GLIA* 61: 679-693.

A03 グループ

G1 樋口真人 (総数 25)

1. Maruyama M, Shimada H, Suhara T, (他 21 名) *Higuchi M. (2013) Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron*, in press.
2. Kanekiyo K, (他 3 名) Maeda J, Higuchi M, (他 4 名) *Taniguchi, N. (2013) Loss of branched O-mannosyl glycans in astrocytes accelerates remyelination. *J Neurosci*, in press.
3. Takao K, (他 10 名) Maeda J, (他 8 名) Higuchi M, Usuda N, Suhara T, (他 3 名) *Miyakawa, T. (2013) Deficiency of Schnurri-2, an MHC enhancer binding protein, induces mild chronic inflammation in the brain and confers molecular, neuronal, and behavioral phenotypes related to schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* in press.
4. *Iwata N, (他 5 名) Higuchi M, (他 2 名) Saido T. C. (2013) Global brain delivery of neprilysin gene by intravascular administration of AAV vector in mice. *Sci. Rep.* 3: 1472.
5. Yamada M, (他 10 名) Higuchi M, *Suhara T. (2013) Superiority illusion arises from resting-state brain networks modulated by dopamine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 110: 4363-4367.
6. Yasuno F, (他 2 名) Higuchi M, (他 6 名) *Suhara T. (2012) 9 Increased binding of peripheral benzodiazepine receptor in mild cognitive impairment-dementia converter measured by positron emission tomography with [¹¹C]DAA1106. *Psychiatry Res.* 203: 67-74.
7. Fujinaga, M., Maeda J, 他 7 名, Higuchi M, Suhara T, Fukumura, T., *Zhang, M. R. (2012) Characterization of 1-(2-[¹⁸F]fluoro-3-pyridyl)-4-(2-isopropyl-1-oxo- isoindoline-5-yl)-5-methyl-1H-1,2,3-triazole, a PET ligand for imaging the metabotropic glutamate receptor type 1 in rat and monkey brains. *J. Neurochem.* 121: 115-124.
8. *Higuchi M, 他 4 名, Maeda J, Ji, B., Ono, M., Staufenbiel, M., Suhara T, *Saido, T. C. (2012) Mechanistic involvement of the calpain-calpastatin system in Alzheimer neuropathology. *FASEB J.* 26: 1204-1217.
9. Maeda J, (他 14 名) Suhara T, *Higuchi M. (2011) In vivo positron emission tomographic imaging of glial responses to amyloid- β and tau pathologies in mouse models of Alzheimer's disease and related disorders. *J. Neurosci.* 31: 4720-4730.

K1 柿澤 昌 (総数 8)

1. *Kakizawa S, Takeshima H, Iino M. (2012) Nitric Oxide-Induced Calcium Release: A Novel Calcium-Mobilizing Mechanism Mediated by S-nitrosylation-Dependent Modulation of Ryanodine Receptor. *Messenger* 1: 133-40.
2. *Kakizawa S, Yamazawa T, (他 11 名) Saito N, Iino M. (2012) Nitric oxide-induced calcium release via ryanodine receptors regulates neuronal function. *EMBO J.* 31: 417-28.
3. *Kakizawa S, Shibasaki M., Mori, N. (2012) Protein oxidation inhibits NO-mediated signaling pathway for synaptic plasticity. *Neurobiol. Aging* 33: 535-45.

K2 武田 篤 (総数 6)

1. Kikuchi A, Baba T, Hasegawa T, (他 14 名) *Takeda A. (2013) Hypometabolism in the supplementary and anterior cingulate cortices is related to dysphagia in Parkinson's disease: a cross-sectional and 3-year longitudinal cohort study. *BMJ Open* 3: e002249
2. *Hasegawa T, (他 3 名) Kikuchi A, (他 9 名) Itoyama Y, Takeda A. (2011) The AAA-ATPase VPS4 regulates extracellular secretion and lysosomal targeting of alpha-synuclein. *PLoS One* 6(12), e29460.

K3 遠山育夫 (総数 3)

1. Makino S, Umemoto T, Yamada H, Yezdimer EM, Tooyama I (2012) In Vivo Detection of Copper Ions by Magnetic Resonance Imaging Using a Prion-Based Contrast Agent. *Appl Biochem Biotechnol*. 168: 504-518.

K4 林 崇 (総数 2)

1. Mattison H.A, Hayashi T, *Barria A. (2012) Palmitoylation at two cysteine clusters on the C-terminus of GluN2A and GluN2B differentially control synaptic targeting of NMDARs. *PLoS One*. 7: e49089.
2. Hayashi T, Yoshida T, Ra M, Taguchi R, *Mishina M. (2013) IL1RAPL1 associated with mental retardation and autism regulates the formation and stabilization of glutamatergic synapses of cortical neurons through RhoA signaling pathway. *PLoS One*. in press

K5 船曳和夫 (総数 2)

1. Ashida G, Funabiki K, Kuokkanen PT, Kempter R, *Carr CE. (2012) Signal-to-noise ratio in the membrane potential of the owl's auditory coincidence detectors. *J.Neurophysiol*. 108: 2837-45.
2. Hayashi Y, Tagawa Y, Yawata S, Nakanishi S, Funabiki K. Spatio-temporal control of neural activity in vivo using fluorescence microendoscopy. *Eur J Neurosci*. 36: 2722-32.

K6 矢尾育子 (総数 3)

1. Sugiura, Y., Zaima, N., Setou, M., Ito, S., *Yao, I (2012) Visualization of acetylcholine distribution in central nervous system tissue sections by tandem imaging mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem*. 403:1851-61
2. Takagi, H., Setou, M., Ito, S., *Yao, I (2012) SCRAPPER Regulates the Thresholds of Long-Term Potentiation/Depression, the Bidirectional Synaptic Plasticity in Hippocampal CA3-CA1 Synapses. *Neural Plasticity*, vol. 2012, doi:10.1155/2012/352829

K7 米田 誠 (総数 6)

1. Tsujikawa T*, Yamamoto T, Ikawa M, Yoneda M, Kimura H. (2012) Crossed cerebellar hyperperfusion after MELAS attack followed up by whole brain continuous arterial spin labeling perfusion imaging. *Acta Radiol*. Mar 1;53(2):220-2.
2. Yoshii Y*, Yoneda M, Ikawa M, (他 5 名) Okazawa H, (他 2 名). (2012) Radiolabeled Cu-ATSM as a novel indicator of overreduced intracellular state due to mitochondrial dysfunction: studies with mitochondrial DNA-less p0 cells and cybrids carrying MELAS mitochondrial DNA mutation. *Nucl Med Biol*. Feb;39(2):177-85.
3. Yoneda M*, Ikawa M, (他 3 名) Fujibayashi Y, Okazawa H. (2012) In vivo functional brain imaging and a therapeutic trial of L-arginine in MELAS patients. *Biochim Biophys Acta*. May;1820(5):615-8.

(うちプレス発表 12 件)

招待講演：

全 23 件 (高橋 9、漆谷 2、内山 6、木山 9、若月 3、桑原 2)。うち国際学会 12 件 (高橋 3、漆谷 1、内山 5、若月 3、桑原 1)

アウトリーチ活動

1. 学会シンポジウム開催

1. 第 35 回日本神経科学学会大会(Neuroscience2012)、Symposium S3-B-1 脳内環境警戒管制システムを担うミクログリア -その破綻による精神・神経疾患-、オーガナイザー：高橋良輔、木山博資、2012 年 9 月 20 日、名古屋国際会議場 (脳内環境共催)
2. 第 86 回日本薬理学会、2013 年 3 月 21~23 日、福岡国際会議場、福岡、シンポジウム 21(S3A-21) 神経精神疾患における脳内環境破綻の分子基盤、オーガナイザー：山田清文、中川貴之 (公募班員による企画シンポジウム)

3. Neuro2013 企画シンポジウム、S1-2-1 神経炎症:脳内環境の破綻がもたらす疾患研究のフロンティア、オーガナイザー:山中宏二、樋口真人、2013年6月20日、京都国際会館、(脳内環境協賛開催)

2.一般に対するアウトリーチ活動 (36件)

パーキンソン病やALS、アルツハイマー病といった神経疾患や精神疾患の概念、治療や研究の現状について一般や高校生、中学生に対して講義を行い(高橋、服部、山中、望月、木下、田口、下川、富永)、「脳とストレス」(大西)、「この研究ができるまで~研究の誕生と成長のプロセス」(岡村)、「脳と神経の謎に迫る」(五十嵐)等の脳科学についての啓蒙活動をサイエンス・カフェや学外講義形式で行った。さらに高校生向けの模擬授業(「脳に効く薬のメカニズム」(三澤))や、看護学生や高校生の研究室訪問を受け入れ実験に触れる機会を提供した(山中、鶴田)。「日本生物学オリンピック最先端研究体験」「米軍基地ハイスクール連携プロジェクト」(鶴田)といったユニークなアウトリーチ活動も支援した。以下に例を示す。

1. 高橋良輔「パーキンソン病とはどんな病気か?」場所:京都大学、日時:2013年5月16日(木) 実施内容:亀岡市立育親中学校の生徒に講義(参加者数:13名)
2. 山中宏二「神経難病の病態解明に向けて」世界脳週間 2012 夏休み高校生理科教室 場所:理化学研究所 日時:2012年8月24日(参加者数:10名)
3. 鶴田文憲「研究体験「マウスの細胞を培養してみよう」日本生物学オリンピック 2012 最先端研究体験。場所:筑波大学、日時:2012年8月19日(日)(参加者数:12名)

9. 今後の研究領域の推進方策（2ページ程度）

今後どのように領域研究を推進していく予定であるか、研究領域の推進方策について記述してください。また、領域研究を推進する上での問題点がある場合は、その問題点と今後の対応策についても記述してください。また、目標達成に向け、不足していると考えているスキルを有する研究者の公募班での重点的な補充や国内外の研究者との連携による組織の強化についても記述してください。

1. 研究領域の推進方策

総括班の活動方策

総括班は各計画班の研究と公募班の研究が一体となって脳内環境の研究領域が一つの新たな学問分野を形成できるように、各班員の研究の評価やサポート、リソースの開発と利用環境整備支援、情報発信や交流の場の提供、若手研究者育成活動などを中心に行い領域内環境整備をし、研究を強力に推進することをめざしている。研究開始当初より現在まで、班員の研究成果が順調に集積しつつあることを踏まえ、班員間の連携の強化やシンポジウムやフォーラム、脳内環境マップなどの情報発信の機会や方法に留意し、さらに総合的な研究のサポートを推進する。

具体的な活動を以下に挙げる。

- 1) A01 神経内環境, A02 神経外環境, A03 イメージングの3分野の各々の研究支援と評価
- 2) 脳内環境マップの作成。
- 3) 定期的なニュースレターの刊行による領域研究の成果の情報発信。
- 4) 「脳内環境フォーラム」を通じた迅速な情報発信と班員間のコミュニケーションの推進。
- 5) 定期的な班会議を企画し、班員間の研究成果や情報を共有し、領域内での評価をふまえて速やかな研究体制の調整を行う。
- 6) 国内、国際学会において新学術領域主催のワークショップやシンポジウムを積極的に開催し、領域外の研究者にも情報公開を通じて、研究の発展を促す。
- 7) 発足後3年を迎え徐々に集積しつつある、多くの独自リソースを公開し、班員が自由に利用できる環境を整備する。
- 8) 若手研究者育成支援を引き続き行う。具体的には若手シンポジウムの開催や国際学会への渡航費用を支援し、脳内環境研究に関する先駆的研究者を積極的に招聘し交流の機会を提供する。

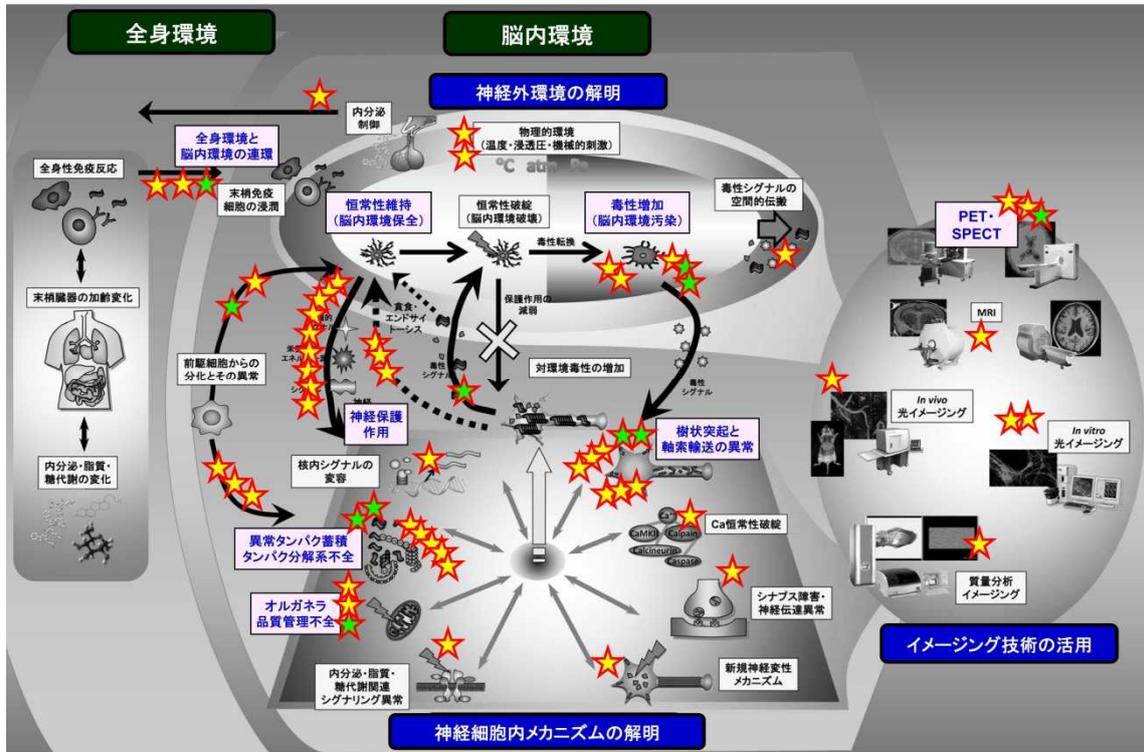
脳内環境マップによる班員の研究成果のまとめと情報発信

本領域の特色として、総括班は研究テーマを網羅する脳内環境マップを作製し、各班員の研究課題や成果の位置づけを確認すると共に、領域で何を強化すべきか俯瞰し方向づけを行なっている（次項参照）。当該マップは論文成果の表示などさらなる改訂を随時行い、インタラクティブな形式で領域ホームページに掲載する。

2. 目標達成に向けた問題点

現在まで本領域の研究成果は計画に従って十分に得られており、目標達成に向けて領域研究を推進するうえで特段不足していると考えられる領域項目はない。公募班員による研究は手薄と見られる所を十分にサポートしており順調である。例えばA01班の研究には細胞内分子のリン酸化状態（環境）の網羅的な研究はなかったが、公募班員の五十嵐の参加により、神経細胞内リン酸化プロテオミクスによる研究がサポートされた。A02では各種グリアと神経細胞のインターアクションの研究を推進するうえで、公募班員の田中（謙）の参加により各種グリア特異的に発現を制御する遺伝子改変動物を用いた研究が可能になった。A03では計画班員が1名であったが、A02の公募班員の大倉やA03に新たなイメージング技術を持つ公募班員が加わることにより、研究の幅が増した。現状レベルの計画・公募班の研究交流活動が残り2年間維持されることが、本研究領域の研

究を遂行するうえで望ましい。総括班は、領域内の班員間の共同研究だけではなく、個々の研究班員が積極的に海外の研究者や国内の研究者との共同研究を推進し、班員の研究を引き続きサポートする。今回の中間評価に際し5名の評価委員からのコメントをいただいた。いずれの評価者からも現在までの活動状況を高く評価していただいた。ただ、金澤一郎領域アドバイザーより、創薬をめざして製薬企業等と連携することを提言された。この提言に対しては、平成26年度以降の活動に、出口戦略を求める方針として取り入れていく。



図：脳内環境マップ。各々の計画班（緑色星印）と公募班（黄色星印）の取り組みをマップ上に配置。多くの班で取り組んでいる項目や成果が顕著な項目を青字で表示。

10. 組織変更等の大幅な計画変更がある場合は当該計画（研究代表者の変更は真にやむを得ない場合に限る）（2～5ページ程度）【非公開】※本欄に記載の計画研究については、全て3年度目の審査の対象となります。

領域内の計画研究の研究代表者の交替や組織体制に大幅な変更がある場合（新しく計画研究を追加する場合や既存の計画研究を廃止する場合、領域全体の交付予定額の範囲内で各計画研究の研究経費を変更する場合（計画研究に係る経費を減額し、公募研究に係る経費を増額する場合等））には必ず記入してください。その際、以下の点を含めてください。

- ・計画研究を追加する場合は、追加の必要性、その計画研究が領域内で果たす役割、他の計画研究への影響等
- ・計画研究を廃止する場合は、廃止の理由、当該計画研究を廃止しても領域として支障がないことの説明等
- ・研究代表者の交替の場合は、交替の必要性、新旧の研究組織の異なる点（組織構成、領域内で果たす役割等）、新たに研究代表者になろうとする者が、旧研究代表者に替わって研究を実施できることの根拠、妥当性及びその者の研究業績等
- ・計画研究に係る経費と公募研究に係る経費の額の変更については、その必要性、1回目の公募研究の応募・採択状況等（公募研究に係る経費を減額して計画研究に係る経費を増額する変更は真にやむを得ない場合に限る。また、公募研究の規模に係る最低基準を下回らないこと。）
- ・以上の各変更に伴う他の計画研究の研究経費の変更及びその妥当性等

該当なし。