

領域略称名：脳内環境 領域番号：3302

平成28年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る事後評価報告書

「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28年6月

領域代表者 (京都大学・大学院医学研究科・教授・高橋良輔)

目 次

1. 研究領域の目的及び概要	9
2. 研究領域の設定目的の達成度	11
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	14
4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況	15
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	17
6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	20
7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況	25
8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	27
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	31
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	32
11. 総括班評価者による評価	33

研究組織 (総括：総括班, 計画：総括班以外の計画研究, 公：公募研究)

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00 総括	23111001 脳内環境：恒常性維持機構とその破綻	平成 23 年度～ 平成 27 年度	高橋 良輔	京都大学・大学院医学研究科・教授	1
A01 計画	23111002 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	平成 23 年度～ 平成 27 年度	高橋 良輔	京都大学・大学院医学研究科・教授	2
A01 計画	23111003 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	平成 23 年度～ 平成 27 年度	服部 信孝	順天堂大学・医学部・教授	5
A01 計画	23111004 神経軸索におけるタンパク質分解機構とその破綻	平成 23 年度～ 平成 27 年度	内山 安男	順天堂大学・医学部・特任教授	1
A01 計画	23111005 神経細胞における RNA 障害と脳内環境の関連研究	平成 23 年度～ 平成 27 年度	内匠 透	理化学研究所・脳科学総合研究センター・シニアチームリーダー	8
A02 計画	23111006 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	平成 23 年度～ 平成 27 年度	山中 宏二	名古屋大学・環境医学研究所・教授	3
A02 計画	23111007 脳内環境の破綻を制御する新たなグリア・神経間応答の探索とその機能解析	平成 23 年度～ 平成 27 年度	木山 博資	名古屋大学・大学院医学系研究科・教授	6
A02 計画	23111008 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	平成 23 年度～ 平成 27 年度	川上 秀史	広島大学・原爆放射線医科学研究所・教授	2
A03 計画	23111009 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	平成 23 年度～ 平成 27 年度	樋口 真人	放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・チームリーダー	4
計画研究 計 9 件					

A01 公募	24111504 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	平成 24 年度～ 平成 25 年度	鶴田 文憲	筑波大学・大学院生命環境科 学研究科・助教	4
A01 公募	24111513 脳内環境を維持するためのオ ートファジーの役割	平成 24 年度～ 平成 25 年度	田中 敦	山形大学医学部・メディカル サイエンス推進研究所・助教	4
A01 公募	24111515 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	平成 24 年度～ 平成 25 年度	五十嵐道弘	新潟大学・大学院医歯学総合 研究科・教授	1
A01 公募	24111524 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	平成 24 年度～ 平成 25 年度	木下 綾栄	京都大学・大学院医学研究 科・教授	3
A01 公募	24111525 樹状突起の以上交差に起因す る“てんかん様症状”の発症 機	平成 24 年度～ 平成 25 年度	碓井 理夫	京都大学・大学院生命科学研 究科・助教	1
A01 公募	24111526 時差症候群の分子機構の解明 とその治療に関する研究	平成 24 年度～ 平成 25 年度	岡村 均	京都大学・大学院薬学研究科・ 教授	1
A01 公募	24111529 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 てのプロトンチャンネル	平成 24 年度～ 平成 25 年度	岡村 康司	大阪大学・大学院医学系研究 科・教授	2
A01 公募	24111532 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 インの機能	平成 24 年度～ 平成 25 年度	萬代 研二	神戸大学・大学院医学研究 科・特命准教授	1
A01 公募	24111541 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	平成 24 年度～ 平成 25 年度	広常 真治	大阪市立大学・大学院医学研究 科・教授	1
A01 公募	24111543 遅発性小脳失調モデル動物を 用いた軸索変性機序の解析	平成 24 年度～ 平成 25 年度	岡野 ジェ イムス洋尚	東京慈恵会医科大学・医学部・ 教授	1
A01 公募	24111545 ミトコンドリア機能と破綻に よる神経疾患	平成 24 年度～ 平成 25 年度	柳 茂	東京薬科大学・生命科学部・教 授	3
A01 公募	24111546 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	平成 24 年度～ 平成 25 年度	宮川 剛	藤田保健衛生大学・総合医科学 研究所・教授	8
A01 公募	24111553 転写因子NF-Yを介した新た な神経維持・変性機構の解明	平成 24 年度～ 平成 25 年度	山中 智行	理化学研究所・脳科学総合研究 センター・研究員	1

A01 公募	24111554 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	平成 24 年度～ 平成 25 年度	松本 弦	理化学研究所・脳科学総合研究センター・研究員	5
A01 公募	24111555 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	平成 24 年度～ 平成 25 年度	橋本 欸	東京都医学総合研究所・パーキンソン病研究室・副参事研究員	3
A01 公募	24111556 神経変性における細胞内 TDP-43 凝集体の意義の解明	平成 24 年度～ 平成 25 年度	野中 隆	東京都医学総合研究所・認知症・高次脳機能研究分野・副参事研究員	1
A01 公募	24111557 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	平成 24 年度～ 平成 25 年度	松田 憲之	東京都医学総合研究所・生体分子先端研究分野・主席研究員	1
A01 公募	24111559 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	平成 24 年度～ 平成 25 年度	若月 修二	国立精神・神経医療研究センター・神経研究所・室長	1
A01 公募	24111562 シナプス活動を介した神経原線維変化形成機構	平成 24 年度～ 平成 25 年度	高島 明彦	国立長寿医療研究センター・部長	1
A02 公募	24111503 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	平成 24 年度～ 平成 25 年度	宮井 和政	秋田大学・医学系研究科・准教授	1
A02 公募	24111506 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	平成 24 年度～ 平成 25 年度	下川 哲昭	高崎健康福祉大学・健康福祉学部・教授	1
A02 公募	24111507 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	平成 24 年度～ 平成 25 年度	柴崎 貢志	群馬大学・大学院医学系研究科・准教授	3
A02 公募	24111508 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析	平成 24 年度～ 平成 25 年度	大西 浩史	群馬大学・大学院保健学研究科・教授	5
A02 公募	24111509 小脳バーグ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	平成 24 年度～ 平成 25 年度	大倉 正道	埼玉大学・大学院理工学研究科・准教授	1

A02 公募	24111511 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	平成 24 年度～ 平成 25 年度	富田 泰輔	東京大学・大学院薬学系研究科・准教授	1
A02 公募	24111518 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	平成 24 年度～ 平成 25 年度	山田 清文	名古屋大学・医学部附属病院・教授	3
A02 公募	24111519 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	平成 24 年度～ 平成 25 年度	大海 雄介	名古屋大学・大学院医学系研究科・特任助教	1
A02 公募	24111520 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	平成 24 年度～ 平成 25 年度	竹内 英之	名古屋大学・環境医学研究所・助教	1
A02 公募	24111527 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	平成 24 年度～ 平成 25 年度	中川 貴之	京都大学大学院薬学研究科・准教授（当時）	1
A02 公募	24111530 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	平成 24 年度～ 平成 25 年度	華山 力成	大阪大学・大学院医学系研究科・特任准教授	2
A02 公募	24111531 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	平成 24 年度～ 平成 25 年度	望月 秀樹	大阪大学・大学院医学系研究科・教授	2
A02 公募	24111533 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	平成 24 年度～ 平成 25 年度	浅沼 幹人	岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授（准教授 当時）	3
A02 公募	24111535 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	平成 24 年度～ 平成 25 年度	田中 英明	熊本大学・大学院生命科学部・教授	1
A02 公募	24111536 脳老化と神経変性疾患発症の分子機構の解明	平成 24 年度～ 平成 25 年度	田口 明子	国立長寿医療研究センター・統合加齢神経科学研究部・部長	4
A02 公募	24111539 内在性 Nogo 受容体アンタゴニスト LOTUS による脳内環境制御	平成 24 年度～ 平成 25 年度	竹居光太郎	横浜市立大学・大学院生命医科学研究科・教授	1

A02 公募	24111542 シーディングによる脳内環境の破綻伝播メカニズム	平成 24 年度～ 平成 25 年度	古川 良明	慶應義塾大学・理工学部・准教授	1
A02 公募	24111544 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	平成 24 年度～ 平成 25 年度	加藤 総夫	東京慈恵会医科大学・医学部・教授	3
A02 公募	24111549 脳内環境破綻時のアストロサイト Na _x チャンネルの役割	平成 24 年度～ 平成 25 年度	檜山 武史	基礎生物学研究所・統合神経生物学研究部門・助教	6
A02 公募	24111551 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	平成 24 年度～ 平成 25 年度	田中 謙二	慶應義塾大学・医学部・准教授	6
A02 公募	24111560 海馬グリア細胞の環境応答機構の解明	平成 24 年度～ 平成 25 年度	桑原 知子	産業総合研究所・研究員	1
A02 公募	24111561 脳内温度・浸透圧の感知メカニズムとその破綻	平成 24 年度～ 平成 25 年度	富永 真琴	自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター・教授	1
A03 公募	24111502 シヌクレイノパチーの分子イメージング	平成 24 年度～ 平成 25 年度	武田 篤	東北大学・大学院医学系研究科・准教授	1
A03 公募	24111512 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	平成 24 年度～ 平成 25 年度	林 崇	東京大学・大学院医学系研究科・助教	1
A03 公募	24111517 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	平成 24 年度～ 平成 25 年度	米田 誠	福井県立大学 看護福祉学部・教授	3
A03 公募	24111522 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 <i>in vivo</i> 病態解析	平成 24 年度～ 平成 25 年度	遠山 育夫	滋賀医科大学・分子神経科学研究センター・教授	1
A03 公募	24111528 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	平成 24 年度～ 平成 25 年度	柿澤 昌	京都大学・大学院薬学研究科・准教授	2
A03 公募	24111547 質量分析イメージングによる脳内環境の可視化	平成 24 年度～ 平成 25 年度	矢尾 育子	浜松医科大学・メディカルフォトニクス研究センター・准教授	1

A03 公募	24111552 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	平成 24 年度～ 平成 25 年度	船曳 和雄	大阪バイオ研究所・研究員	1
A01 公募	26111704 ミスフォールドタンパク質の核外排出分子機構の解析	平成 26 年度～ 平成 27 年度	村田 茂穂	東京大学・大学院薬学系研究科・教授	1
A01 公募	26111710 時差時における脳内時間環境の恒常性を担う神経分子メカニズムの解明	平成 26 年度～ 平成 27 年度	山口 賀章	京都大学・大学院薬学研究科・助教	2
A01 公募	26111712 プロトンチャンネルロックアウトマウスを用いた摂食中枢機構の維持とその破綻の理解	平成 26 年度～ 平成 27 年度	岡村 康司	大阪大学・大学院医学系研究科・教授	2
A01 公募	26111722 脳内環境を制御する神経幹細胞の恒常性変化	平成 26 年度～ 平成 27 年度	菅田 浩司	慶應義塾大学・医学部・助教	1
A01 公募	26111723 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	平成 26 年度～ 平成 27 年度	岡野 ジェイムス洋尚	東京慈恵会医科大学・医学部・教授	1
A01 公募	26111724 ミトコンドリア機能異常と神経疾患	平成 26 年度～ 平成 27 年度	柳 茂	東京薬科大学・生命科学部・教授	3
A01 公募	26111729 PINK1 の作動機構解明からミトコンドリアホメオスタシスと神経変性の核心に迫る	平成 26 年度～ 平成 27 年度	松田 憲之	東京都医学総合研究所・生体分子先端研究分野・プロジェクトリーダー	1
A01 公募	26111730 細胞内異常タンパク質凝集体形成のメカニズムの解明	平成 26 年度～ 平成 27 年度	野中 隆	東京都医学総合研究所・認知症・高次脳機能研究分野・副参事研究員	1
A01 公募	26111731 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	平成 26 年度～ 平成 27 年度	若月 修二	国立精神・神経医療研究センター・神経研究所・室長	1
A02 公募	26111701 間葉系幹細胞による脳内環境の維持および破綻からの回復メカニズムの解明	平成 26 年度～ 平成 27 年度	平井 宏和	群馬大学・大学院医学系研究科・教授	1
A02 公募	26111702 てんかんの病態悪化に 関与するアストロサイト亜種の性質	平成 26 年度～ 平成 27 年度	柴崎 貢志	群馬大学・大学院医学系研究科・准教授	3

A02 公募	26111703 白質ミクログリアを制御する細胞間接触シグナルの解析	平成26年度～ 平成27年度	大西 浩史	群馬大学・大学院保健学研究科・教授	6
A02 公募	26111705 炎症反応に呼応する神経外環境因子によるアミロイドβタンパク代謝制御機構の解明	平成26年度～ 平成27年度	富田 泰輔	東京大学・大学院薬学系研究科・教授	1
A02 公募	26111708 脳神経系の形成と発達を制御する脳内環境の解明	平成26年度～ 平成27年度	河崎 洋志	金沢大学・医薬保健研究域・教授	1
A02 公募	26111713 中枢神経傷害後の脳内環境変化による髄鞘修復の促進	平成26年度～ 平成27年度	村松里衣子	大阪大学・大学院医学系研究科・准教授	1
A02 公募	26111714 パーキンソン病における神経系エクソソームの役割	平成26年度～ 平成27年度	華山力成	大阪大学・大学院医学系研究科・特任准教授	2
A02 公募	26111718 内在性 Nogo 受容体アンタゴニスト LOTUS による多発性硬化症治療法の開発	平成26年度～ 平成27年度	竹居光太郎	横浜市立大学・大学院生命医科学研究科・教授	1
A02 公募	26111726 脳内環境破綻時の Na _x チャンネルの生理機能の解明	平成26年度～ 平成27年度	檜山 武史	基礎生物学研究所・統合神経生物学研究部門・助教	6
A02 公募	26111732 脳内温度・浸透圧の感知メカニズムとその破綻	平成26年度～ 平成27年度	富永 真琴	自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター・教授	1
A03 公募	26111706 脳内環境がスパイン形態可塑性に与える影響の解析	平成26年度～ 平成27年度	野口 潤	東京大学・大学院医学系研究科・助教	2
A03 公募	26111709 ケミカルシフトの違いを利用したフッ素MR画像による複数の脳内異常蛋白の同時解析	平成26年度～ 平成27年度	遠山 育夫	滋賀医科大学・分子神経科学研究センター・教授	1
A03 公募	26115519 新規イメージング技術による疾患モデルマウスの解析	平成26年度～ 平成27年度	高橋 琢哉	横浜市立大学・大学院医学研究科・教授	2
公募研究 計 70 件					

1. 研究領域の目的及び概要（2ページ以内）

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、応募時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ーであり、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歩も著しく（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ている。

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った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ー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ー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（グリア等が形成する神経細胞外環境の破綻による非細胞自律性の神経細胞死の機序とその環境破綻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）のこ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的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ー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（図：脳内環境 概要図）。

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

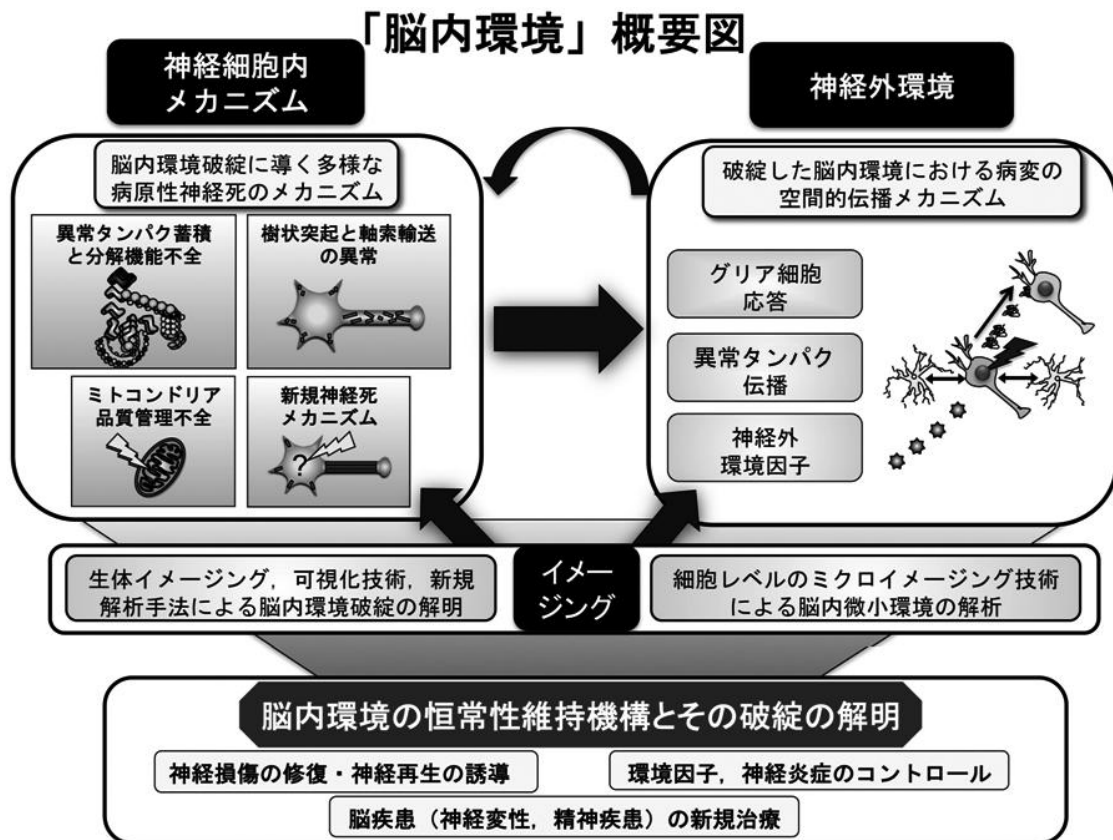
『脳内環境』という新しい研究領域を確立し、これを国際レベルで発展させるには、先に説明した三つの研究項目を立ち上げ、それぞれを世界トップレベルで推進するとともに、各研究分野間を有機的に連携させることで個人レベルの共同研究では不可能な組織的研究体系を構築することが不可欠である。このような組織体系の構築により、異なる学問分野の研究者間による多様な視点や手法・材料の共有、さらには国際的競争力の相乗的な向上が可能となる。また、疾患に限定せずに広く脳科学としてこのような脳内環境の恒常性維持に関わる研究課題を公募研究、共同研究により推進することや、生体イメージングなどの新たな手法を取り入れることにより、さら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 Grant 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. 研究領域の設定目的の達成度（3 ページ以内）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、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の達成度合いについて、具体的に記述してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

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。

領域全体としては以下の項目に焦点をあて、計画班員と公募班員の協力のもと目覚ましい成果が得られた。①新たな神経細胞内環境を形成する神経細胞やグリア細胞内の新規遺伝子やシグナルパスウェイの同定、②神経細胞内環境でのオルガネラダイナミクスとその分子機序、③得られた神経内環境因子の変調を再現するパーキンソン病や筋萎縮性側索硬化症の新たなモデル動物の開発、④神経細胞と周辺細胞を繋ぐ新たな神経細胞外環境因子（メディエーター）の同定と、その破綻による神経細胞外環境崩壊のメカニズムの解明、⑤神経細胞外環境の悪化（汚染）の伝播のメカニズム、⑥アルツハイマー病のMRI や PET 画像診断を可能にした新規プローブの開発、グルタミン酸受容体のヒト PET プローブ開発。

これらの研究によって、今まで漠然として考えられていた脳内環境という概念が、神経細胞内と神経細胞外の分子実体を伴って多角的に理解できるようになり、その破綻が多くの神経疾患の原因となることも明らかとなった。本領域研究の成果は「脳内環境学」という新たな研究領域の創成に大きく貢献したと考えられる。また、領域内の共同研究は49課題に及び、その成果は国際一流誌に多くの論文に発表された。また研究代表者82名のうち12名がプロモーションを受け5名が教授に就任した。領域全体若手研究者のうち79名のプロモーション（うち9名が教授）が得られ、若手研究者の育成という目標も十分達成された。以下に、研究対象の達成度を示す具体的な研究成果を紹介する。

【計画班員】（計画班員の論文業績は、「5. 主な研究成果」参照）。

神経内環境グループ（A01）：本グループでは、脳内環境の破綻を引き起こす神経細胞内メカニズムを以下に示す4つの機序を中心に解明した。さらに、新たな病態モデル動物を開発し、神経変性疾患の新たな原因遺伝子を同定することで領域目標の達成に貢献した。

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**：高橋は既知の疾患原因遺伝子変異をメダカに導入することにより、パーキンソン病の病態に示唆を与える脊椎動物モデルの開発に世界で初めて成功し、GBA 機能不全によるパーキンソン病病態にオートファジーが関与することを示した。さらに、脊髄運動ニューロン特異的な Rtg3 ノックアウトマウスの作製・解析を通じて ALS の運動ニューロン変性に 26S プロテアソーム機能障害が一義的に重要であることを証明し、新たな孤発性 ALS 動物モデルを提唱するに至った。漆谷はさらにジスルフィド架橋剤を利用した ReCLIP 法を用いて病原 TDP43 に対する新規の E3 リガーゼの候補とその機能不全とオリゴドンドロサイトの封入体形成の関連を明らかにした。また TDP-43 の RNA 結合ドメインの構造解析により、病原構造を誘発する鍵配列と、病原構造で分子外に露出するエピトープを同定し、病原型 TDP43 特異的モノクローナル抗体の開発に成功した。

②**神経細胞内環境破綻におけるミトコンドリアの役割**：服部は、常染色体優性遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子として CHCHD2 を同定した。CHCHD2 の遺伝子産物は N 末にミトコンドリア移行シグナルを有しミトコンドリアに局在することから、パーキンソン病の病態としてミトコンドリアの関与が強く示唆された。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。

③**神経変性における RNA 代謝異常の関与機構**：山中（宏）は、ALS の病因タンパク質 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 と結合することを発見し、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。内匠は新規の時計遺伝子 Chrono を同定した。Chrono が概日リズムの分子機構としてのいわゆる転写翻訳のフィードバックループの抑制エレメントに働き、ストレス刺激等に直接反応して脳内視床下部での遺伝子発現も増加することを明らかにした。iCLIP 法により、ALS 原因遺伝子 FUS/TLS および TDP-43 が新生 RNA に結合すること、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。

④オートファゴソーム・リソソームの神経細胞内輸送と局在：内山は、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新規の遺伝子改変マウスを確立し、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し、異常なオートファゴソームの形成を経て、生後まもなく同細胞は脱落することを明らかにした。さらにプルキンエ細胞の軸索/シナプス前領域ではバルクでオートファゴソームが形成され、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すること、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を明らかにした。

神経外環境グループ(A02)：本グループでは、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を解明してきた。以下のように、多くのメディエーター・鍵分子を同定し、機能を明らかにした。

①神経-ミクログリア・アストロサイト・炎症の連関：山中(宏)は、運動神経細胞の周囲環境としてのグリア細胞の異常が ALS を進行させるメカニズムとして、活性化したアストロサイトが放出する TGF- β 1 が病巣のミクログリアや T リンパ球による神経保護性の環境を阻害して ALS マウスの病態を増悪することを初めて証明した。TGF- β 1 の増加は ALS 患者でも認められ、TGF- β 1 シグナルの抑制による新たな治療法開発の可能性を示した。三澤は、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 で変性抵抗性の運動神経に特異的に発現し、運動神経変性に伴って周囲に放出されて神経炎症を修飾することを見出すとともに、ALS 病態後期で起こる脆弱性獲得転換(第二波の運動神経変性)に重要な因子となること証明した。さらに、この時に関与する OPN 受容体を同定することで、第二波の運動神経変性を遅延させる新たな創薬ターゲットの可能性を示した。川上は自らが同定した ALS 原因遺伝子 Optineurin (OPTN)の変異が 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。木山は、神経損傷に応答してミクログリアで発現する遺伝子 DAP12 を同定した。DAP12 欠失により損傷神経細胞の生存率が向上した。損傷運動神経にとって、ミクログリアの DAP12 シグナルは炎症を遷延し、細胞毒性を惹起する因子であることが明らかになった。

② 神経-シュワン細胞・オリゴデンドロサイト連関：木山は、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いだした。さらに、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示した。木山は、自身が同定した神経損傷関連プロテアーゼである ECEL1/DINE が先天性多発性関節拘縮症(Arthroglyposis:AMC)の遠位 5D 型の原因遺伝子であることをノックインマウスで実証し、DINE のプロテアーゼ活性がシュワン細胞の分化に影響を与え運動神経軸索の筋肉内分枝形成に必要であることを示した。

イメージンググループ(A03)：本グループでは、脳内環境の主要事象を細胞レベルから個体レベルでアセスメント可能なイメージング技術の開発と、イメージング標的分子の挙動や機能に関する生態・病態研究が発展した。蛍光イメージングは個々の細胞を可視化する有用な技術だが、生体脳でも二光子レーザー顕微鏡や、新規技法である蛍光顕微内視鏡が実現した。特に二光子レーザーは蛍光寿命計測に発展し、顕微内視鏡は覚醒マウスの行動時でのイメージングに応用された。全脳を可視化する技術としては、ケミカルシフトを利用し多分子を同時に画像化するフッ素 MRI や、微量プローブで高感度のイメージングを可能にする PET・SPECT を駆使した研究成果が得られた。特に新規 PET プローブはヒトに応用され、モデル動物とヒトの脳内環境を相互に比較可能となった。これらの技術を基軸として、以下に挙げるように、脳内環境汚染物質である毒性因子、神経外環境の主要因子であるグリアの炎症性変化、神経内あるいはグリア内のレドックス環境、さらには神経伝達系のシグナリング経路である開口放出・神経受容体・細胞内シグナリングをくまなく可視化し、脳内環境のダイナミックな変化をモニタリングする系の構築が実現した。

①毒性因子蓄積のイメージング：樋口は、脳老化と、認知症をはじめとする神経変性病態の原因物質と考えられているタンパク凝集体蓄積のイメージングとして、タウトランスジェニック(Tg)マウスひいてはヒト(高齢者、各種認知症患者)で、タウタンパク病変の PET にいち早く成功した。この際に新規開発されたプローブ PBB3 は、PET と蛍光イメージングの両方に利用可能なマルチモーダルプローブで、Tg マウスのインビゴ二光子レーザー顕微鏡により、個々のタウ病変の可視化が実現した。服部らとの共同研究で、タウ変異による家族性疾患患者のタウ PET を実施しえた(投稿中)。A β も主要な毒性因子で、これまで PET で可視化が行われていたが、計画班は普及性の高い SPECT によりアミロイド前駆体タンパク Tg マウスの A β 蓄積を画像化しえた。また、A β 病変の多様性を、PET・SPECT プローブの反応性に基づき明らかにした。

②炎症性グリアのイメージング：樋口は、ミトコンドリア外膜に局在する TSP0 が、ミクログリアの炎症性変化と毒性転換を反映するバイオマーカーであることを、タウおよびアミロイド前駆体タンパク Tg マウスの PET で明らかにした。これに続き、TSP0 を高いコントラストで可視化する新規 PET プローブを開

発した。炎症変化に関わるトリプトファン・キヌレニン代謝やモノアシルグリセロールリパーゼを可視化する PET プローブも新たに開発した。

③神経伝達系のイメージング：樋口は、代謝賦活型グルタミン酸受容体 5 型の新規 PET プローブ [11C]E-ABP688 を開発し、上記 Tg マウスやヒトでイメージングに成功した（投稿中）。AMPA 受容体の新規プローブによるマウス・サル・ヒトの PET も実現し、公募班・高橋との共同により、さらに高コントラストで可視化するプローブ開発も行った。自由行動に相当する最小拘束・覚醒下でのマウス脳ドーパミン D2 受容体 PET、ヒスタミン H3 受容体の新規 PET プローブ開発と、マウス・サル・ヒトでのイメージング、マンガン造影 MRI による α CaMKII 欠損マウスの神経活性イメージングなど、PET を中心とする神経伝達・神経機能イメージングが発展した。さらに神経機能・回路を検証するための制御手段として、DREADD によるマウス・サルの脳機能制御と、DREADD の PET による可視化を成し得た（投稿中）。

【公募班員】

公募班員はきわめて多いため、一部について紹介しそれ以外は「5. 主な研究業績」にて紹介する。

神経内環境グループ(A01)：松田は、PINK1 は Ser228 と Ser402 の自己リン酸化を介して活性化して「ミトコンドリア異常シグナル」を伝達すること (Nat Commun 2012)、PINK1 によってリン酸化されたユビキチンが Parkin 活性化因子であること (Nature 2014)、さらに PINK1 によってリン酸化されたユビキチン鎖が異常ミトコンドリア上の Parkin 受容体であること (JCB 2015) を明らかにした。柳は、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 (Mol Cell 2013)。岡野は、軸索変性により遅発性小脳失調を呈する遺伝子改変マウスの解析により、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を維持することを明らかにした (Neuron 2012)。岡村 (均) は概日時計の中枢である視交叉上核 (SCN) の V1a と V1b 受容体が時差時の再同調を担うことを示すために、浸透圧ポンプを用いて V1a と V1b のアンタゴニストを野生型マウスの SCN へと局所持続投与することで克服した (Science 2013)。

神経外環境グループ(A02)：特に神経細胞外環境を形成するグリアと神経細胞の連関に関する分子探索やその機能、またそれらの異常による非細胞自律性の神経細胞死に関連する代表的な成果の一部として：マクロファージによる神経外環境制御(富永 PNAS2012)(中川 J Neurosci 2012)、ミクログリアによる神経外環境制御(中川 Glia 2015)、アストロサイトによる神経外環境制御(柴崎 JCB 2014)(浅沼 Neurobiol Dis 2013, J Neurochem 2016)(山田 Glia 2013)(田中 Cell Reports 2014)(加藤総夫 J Neurosci 2014)、脳弓下器官による神経外環境制御(檜山 Cell Metab 2013)が上げられる。これらは全て新たな神経外環境因子の同定とその機能解明として高く評価される。また、神経外環境破綻の空間的伝播のメカニズムの解明については、神経細胞由来のエクソソームによる神経毒性や情報の伝播(華山 Sci Rep 2015)、Seeding 現象の解明(古川 JBC 2013, FEBS Lett 2013, BBRC 2015)などの成果が上げられる。一方、神経外環境の研究を推進する上で必要なツールとして、特定の分子を各種グリア特異的発現あるいは欠損を可能にするマウス(田中 Cell Report 2012)や高感度 Ca²⁺プローブの開発(大倉 Curr Biol 2013)、神経損傷特異的 Cre ドライバーマウスの開発(木山 投稿中)が実現し、いずれも班員間の共同研究に供されている。

イメージンググループ(A03)：**①毒性因子蓄積イメージング：**武田は、毒性因子と炎症性グリア活性化のイメージングと制御として、 α シヌクレイン蓄積の PET と蓄積・伝播メカニズムを解明した (PLoS One 2011)。遠山は、A β ・タウ蓄積同時解析を可能にするケミカルシフト・フッ素 MRI と類似化合物による A β 凝集阻害を実現し(特許出願; Neurobiol Aging 2015)、毒性因子蓄積の可視化が可能となった。

②炎症性グリア・レドックス環境のイメージング：船曳は、新開発の蛍光顕微内視鏡によるミクログリア遊走の長期追跡を実現し (Eur J Neurosci 2012)、これらの成果により、毒性因子蓄積が、グリアを主とする神経外環境にいかなる影響を及ぼすか、計画班研究と合わせて様々なスケールで経時評価可能となった。酸化ストレスのモニタリングとして、柿澤によるリアノジン受容体を利用したレドックス環境の蛍光細胞イメージング (EMBO J 2012) と、米田による酸化ストレスの PET (Nucl Med Biol 2012; Neurology 2015) が可能になり、細胞レベルから個体レベルを網羅する評価系が構築された。

③神経伝達系のイメージング：林による全反射蛍光顕微鏡によるグルタミン受容体の画像化 (PLoS One 2013)、高橋 (琢) による AMPA 受容体の送達機構解明に基づく新規 PET プローブ開発 (特許出願; Cereb Cortex 2016)、矢尾による質量顕微鏡による組織レベルでの神経伝達物質イメージング (Anal Bioanal Chem 2012) などにより、個別のシナプスから脳全体の事象を相互につなぐアセスメントが可能となった。神経伝達の細胞メカニズムとして、野口はプレシナプスにおける開口放出を担う SNARE 複合体の二光子蛍光寿命イメージングにも成功した (Nat Commun 2015)。さらに上記蛍光顕微内視鏡に FRET 蛍光センサーを組み合わせ、船曳は神経受容体刺激の下流にある protein kinase A (PKA) や extracellular signal-regulated kinase (ERK) の活性化を、タスク下のマウス生体脳で捉えることに成功した (PNAS 2015a; 2015b)。

3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1 ページ以内）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

本研究領域は、神経細胞、グリア細胞、さらに血管系細胞など様々な細胞からなる脳内環境を研究対象とし、環境の維持による脳の機能保持や環境の悪化による脳機能の破綻のメカニズムを明らかにして、様々な脳の生理機能及び病態を明らかにしようとするものである。具体的には、1、脳内環境破綻に導く多様な病原性細胞死の神経細胞内メカニズムの解明、2、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などの細胞外環境の解明、さらには3、生体イメージング、可視化技術、新規解析法による脳内環境破綻の解明を目指すイメージングアプローチからなる。

脳は様々な機能を担っており、公募研究を含めると研究対象が非常に幅広いため、研究開始時期には、各班員が共通の興味をもって領域進展に向かう環境作りが難しいと感じられた。しかし、年2回の班会議や日常的なインターネットコミュニケーションの手段である脳内環境フォーラムを通じて、班員間のコミュニケーションが盛んになるにつれて、下記7、研究組織と各研究項目の連携状況にあるように、連携環境が醸成し、各班員の研究推進時に問題が生じた場合にも班員間の協力により問題解決され、共同研究成果につながり、領域の発展に貢献した。具体的な班員間の連携及び問題点の克服法は以下の通りである。

(1) 高橋良輔-内山-三澤 (山中宏二) : 運動ニューロン特異的にプロテアソームとオートファジー機能を消失させたマウスを作成し、超微形態解析を加えるという高度なプロジェクトを、各々が有する独自のマウスの交配により実現させ、内山の有する超微細構造解析技術で克服した。(2) 木山-高橋良輔 : 木山らのグループが開発した損傷神経特異的に Cre を発現し、さらにミトコンドリアを標識するトランスジェニックマウスと、高橋らが有する Rpt3 コンディショナルノックアウトを用いて、損傷運動ニューロン特異的にプロテアソーム機能を欠損することに成功した。(3) 川上-加藤 (川上) : 十分な分化能を呈するヒト iPS 細胞の作成方法樹立の必要性の認識を研究開始時より共有し、その抜本的な改正方法である新しいヒト iPS 細胞作成方法を編み出した。(4) 樋口-高橋琢哉 : AMPA 受容体のイメージング薬剤は、脳への移行性が低いという問題があった。高橋らは既存薬剤のスクリーニングにより脳移行性が比較的高い薬剤を同定し、樋口らはこれを修飾することで脳移行性をさらに高めた薬剤を開発した。(5) 田中-高橋良輔 : ミトコンドリア機能崩壊過程の解析に用いるオートファジー欠損マウスモデルの解析において、領域班員に連なるパーキンソン病専門研究者の助言を取り入れたことにより、成果をより高めることができた。(6) 五十嵐-木山 : リン酸化抗体による再生の確認時に、末梢神経再生実験の方法論で、最も適切な系を選択した。上記に関して、五十嵐が木山及びその研究室メンバーから助言を受けた。(7) 柳-宮川 : 柳の研究室では未成熟海馬の解析経験が無く、方法がわからなかったので、宮川らの共同研究にて明らかにすることができた。(8) 柳-若月 : 柳の研究室では電子顕微鏡によるミトコンドリアの形態は観察できなかったが、若月らとの共同研究にて解析することができた。(9) 山中智行-内山-服部 : NF-YA コンディショナルノックアウトマウスの脳について、ユビキチンや p62 が蓄積することは見出してはいたものの、これらがどこに集積するかは不明であった。これについて、内山による超微形態解析や免疫染色での共同研究により、小胞体であることを明らかにできた。(10) 松田-服部 : PINK1 活性化機構を解明するための研究で協力し、PINK1 の自己リン酸化の重要性を見出すとともに、共著で論文を発表した。(11) 柴崎-富永-宮川 : 温度センサー TRPV4 が脳内温度環境をどのように感知し、神経興奮向上に活かすのかを分子レベルで解明するために TRPV4KO マウスの急性スライス標本を用いた実験を富永と共同で行った。また、TRPV4KO マウスの行動異常を明らかにするために宮川と共同で、網羅的行動テストバッテリー解析技術を行い、TRPV4KO 表現型解析の難点を克服した。(12) 大西-小西 (木山) : ミクログリアの単離やミクログリア特異的な遺伝子操作技術に関する独自のノウハウについて情報交換を行い、細胞特異的な解析技術を高めた。(13) 古川-三澤-山中宏二 : タンパク質構造の変化というミクロなレベルでの ALS 発症メカニズムの理解に挑戦するために、古川の有するタンパク質科学・物理化学的な解析技術を山中・三澤の有するモデルマウスに展開することでより発展的な研究成果を得ることができた。(14) 村田-樋口 : 細胞内異常タンパク質、特にアミロイド様タンパク質の挙動を制御する機構を明らかにすることは神経変性疾患の理解に重要である。この目的で樋口により開発された、アミロイドを高い特異性で検出する PBB シリーズのプロープを利用し、スクリーニング系の構築が可能となった。(15) 平井-大西 : マウス神経細胞における脱リン酸化酵素の生理学的意義を、平井が開発した生体マウス脳への効率的遺伝子導入法を大西に伝えることで克服した。(16) 檜山-大倉 : 神経傷害部における神経活動を直接観察するという技術的に困難なプロジェクトを大倉が有するプロープ開発技術と檜山のイメージング技術を結びつけることで克服した。

4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況（2 ページ以内）

審査結果の所見及び中間評価において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

中間評価においては、A(研究領域の設定目標に照らして、期待通りの進展が認められる)の評価を受けた。特に「基礎研究と臨床医学、形態学と生理・薬理などの機能学、さらには、脳における細胞内環境－細胞外環境、それら相互の影響などを有機的に連携した「脳内環境学」が順調に進展している。すでに異分野連携による共同研究も生まれており、また、ヒトに限らず新たな生体機能分子のイメージング手法を得意とする研究者を集結し、新規 PET 用製剤によるイメージング等の新手法を開発するなど、研究は概ね順調に進展している。」と我々が目指す「脳内環境の恒常性維持」の仕組みを解明しようとする試みが高く評価された。

一方数点のご指摘やご指導をいただき、下記のごとく適切に対応した。

【総合所見】

「公募研究が多数になった結果として、領域の目指す方向性とはいささか異なる研究も散見されることから、2 回目の公募研究選定の際は、応募内容をより精査する必要があると思われる。また、研究成果の多くは既存の神経科学の範疇にとどまっているため、領域として掲げる「脳内環境」に合致した研究のさらなる推進が望まれるとの意見もあった。」

【対策】

後期の課題採択は研究内容によって厳選し、22 課題の公募研究のうち 8 件の新規テーマを採択した。前期の公募班からは主に疾患研究ではあっても、標的分子が及ぼす神経内外の環境の個別役割の解明に関わる明確なテーマを押し進め、顕著な業績を上げた研究班を継続採択した。これらは A01 (神経内環境) では岡野班 (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)、柳班 (ミトコンドリア機能異常と神経疾患)、松田班 (PINK1 の作動機構解明からミトコンドリアホメオスタシスと神経変性の核心に迫る)、野中班 (細胞内異常タンパク質凝集体形成のメカニズムの解明)、若月班 (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) が該当し、A02 (神経外環境) では、柴崎班 (てんかんの病態悪化に関与するアストロサイト亜種の性質)、大西班 (白質ミクログリアを制御する細胞間接触シグナルの解析)、富田班 (炎症反応に呼応する神経外環境因子によるアミロイドβタンパク代謝制御機構の解明)、華山班 (パーキンソン病における神経系エクソソームの役割)、竹居班 (内在性 Nogo 受容体アンタゴニスト LOTUS による多発性硬化症治療法の開発) が該当する。また、疾患研究以外では脳内環境の細胞レベルの恒常性維持のメカニズム解明や、脳機能の定量的解析のための新規基盤技術の開発において顕著な業績を上げ、脳内環境領域の目指す「恒常性維持機能解明」に資するものを採択した。これに該当するものは、A01 が岡村班 (プロトンチャネルノックアウトマウスを用いた摂食中枢機構の維持とその破綻の理解)、A02 が檜山班 (脳内環境破綻時の Na^+ チャネルの生理機能の解明)、富永班 (脳内温度・浸透圧の感知メカニズムとその破綻)、A03 (イメージング) が遠山班 (ケミカルシフトの違いを利用したフッ素 MR 画像による複数の脳内異常蛋白の同時解析) である。さらに前期の公募課題がやや疾患研究へ偏向している傾向が見られたという反省に基づき、生理的側面から見た「脳内環境」へのアプローチを重視し、分子レベルの解析から in vivo 研究へのつながりと領域全体への波及効果を意識して採択した。その結果 A01 (神経内環境) では「ミスフォールドタンパク質の核外排出分子機構の解析 (村田班)」「時差時における脳内時間環境の恒常性を担う神経分子メカニズムの解明 (山口班)」「プロトンチャネルノックアウトマウスを用いた摂食中枢機構の維持とその破綻の理解 (岡村)」「脳内環境を制御する神経幹細胞の恒常性変化 (菅田)」「脳神経系の形成と発達を制御する脳内環境の解明 (河崎班)」、A03 (イメージング) では「脳内環境がスパイン形態可塑性に与える影響の解析 (野口)」など、前期の公募班からの採択テーマと合わせ、よりコンパクトに、そして脳内環境の目指すスコープに合致する連携チームの形成がなされたと考えている。

【研究組織】

「一方、公募研究の数がやや多くなった結果、各研究項目における目標が絞り切れていないとの意見もあった。」

【対策】

後期の公募研究班は 22 件と数を絞り、脳内環境のスコープに合致するものを採択した。詳細は上記を参照されたい。

【今後の研究領域の推進方策】

「領域代表者のリーダーシップのもとで公募研究をある程度絞り込み、領域全体としての目標達成に向け、効率的に研究を進めていく必要もあると思われる。また、一層の若手研究者育成を図るためにも、領域班会議だけでなく、若手中心の勉強会や分科会の開催も考慮されたい。」

【対策】

後期の公募研究班採択については上記を参照されたい。平成 27 年 1 月の冬の班会議に合わせて若手シンポジウムを開催し、また平成 28 年 1 月の冬の班会議では若手国際シンポジウムを開催した。いずれも若手研究者が研究内容を発表し、討議を行うという形式で行った。活発な討議が行われ、特に後者に関しては、外部アドバイザーの Jean-Pierre Julien 教授（カナダ・ラバル大学）の特別講演と共にシンポジウムの発表内容に関する助言をいただき、若手研究者を大いに刺激する機会が提供できた。

【各計画研究に対する個別の所見】

計画版の研究内容に対する中間評価は全て良好であり、指導や指摘を受けた計画班はない。

【アドバイザーによるコメントやご指摘】

国際医療福祉大学大学院長 故金澤一郎先生

「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手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。」

【対策】

後期も若手研究者の育成を精力的に行った。北米神経科学会の渡航費・発表支援、若手シンポジウムでの英語発表の機会提供と、研究奨励賞の授与（富田班 建部卓也 大学院生）を行った。数多くの学会で脳内環境主催、ないしは共催の発表の場を設け製薬会社の研究者も参加した（第 37 回 神経科学大会など）。

東京都臨床医学総合研究所・所長 田中啓二先生

慶應義塾大学医学部・教授、医学研究科委員長 岡野栄之

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

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

からは非常に高い評価をいただき、改善点としてのご指摘はなかった。

5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）【研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する】

（3 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・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。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

神経内環境グループ(A01)

【計画班】

・高橋は、既知の疾患原因遺伝子変異をメダカに導入することにより、治療薬スクリーニングに有用な新たなパーキンソン病モデルの開発に世界で初めて成功し、GBA 機能不全によるパーキンソン病病態にオートファジーが関与することを示した(PLoS Genet 2015)。また、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、オートファゴソーム形成分子である ATG7 を各々ノックアウトさせたマウスを作製解析し、プロテアソーム機能不全が筋萎縮性側索硬化症(ALS)の発症に重要であることを証明した(JBC 2012: 漆谷、内山、三澤との領域内共同研究)。漆谷(分担)はALSの原因蛋白質TDP-43が生理構造から病原型のみスフォールド蛋白質に変換する分子メカニズムを解明し、さらに病原TDP-43の分子内エピトープを同定し特異認識抗体の作出に成功した(Plos ONE 2012, JBC 2013, 特願2013-04645、特願2012-028737)。またALSのオリゴデンドロサイトにおいて、原因蛋白質TDP-43のユビキチン分解酵素を同定し、病的封入体形成がおこるメカニズムの一端を解明した(Sci Rep 2016)。

・服部は常染色体優性遺伝性パーキンソン病の新規原因遺伝子としてCHCHD2を同定、CHCHD2がコードする遺伝子産物はミトコンドリアに局在していることから、パーキンソン病における神経変性機序としてミトコンドリアの関与を証明した(Lancet Neurol 2015)。また、常染色体劣性若年発症パーキンソン病の原因遺伝子産物PINK1がParkinをリン酸化して活性化し、損傷ミトコンドリアへの移行を促進する分子機序を解明した(Sci Rep 2012)。

・内匠はALSの原因遺伝子であるTLS/FUSの解析を行い、その標的分子であるMenaの局在や機能を制御することで、細胞内アクチン動態を調節し、細胞骨格や神経突起の伸長などの関与していることを明らかにした(Sci Rep, 2012)。また視交叉上核ニューロンの概日リズム同調の中にGABAを介したシグナルによる反発し合う脱同調を見いだした。多様性のある同調メカニズムによって、視交叉上核は1日の周期だけでなく、1年の周期も読み取っていることが明らかになった(PLoS Biol, 2014)。

・内山は、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(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(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(PLoS ONE 2013)。

【公募班】野中は、ALSなどの患者脳に蓄積した不溶化TDP-43が、プリオン病における異常プリオンタンパク質と同様な性質を有することを見だし、TDP-43凝集体が細胞から細胞へと伝播する可能性を示した(Cell Rep 2013)。碓井は同一の感覚ニューロンが、刺激の強さに応じて質的に異なる発火パターンを臨機応変に作り出すことを通して、個体の行動パターン選択を柔軟に調節していることを初めて示した(eLife 2016)。山中(智之)は、転写因子NF-Yをマウス大脳神経細胞で欠損すると、全く新しい小胞体病態を示すことを明らかとした(Nat Commun 2014)。五十嵐は、神経成長・再生の阻害因子であるコンドロイチン硫酸(CS)合成の律速酵素CSGα1NAcT1のKOマウスが、脊髄損傷時に顕著な軸索再生を示すことを証明した(Nat Commun 2013)。若月は、活性酸素が細胞内で情報伝達因子として作用することによってZNR1を活性化すること、ZNR1の活性化は細胞死と軸索崩壊の両方を引き起こすことを、脳卒中・パーキンソン病・神経損傷のモデルマウスにおいて示した(JCB 2015)。村田は、プロテアソームにはユビキチン化タンパク質受容体が2つ存在するが、各欠損マウスの解析により、両者は主に縮重的に働いているが、各受容体にもみ捕捉されるタンパク質も存在することを明らかにした(Plos Genet 2015)。宮川は脳の海馬歯状回の新しい神経細胞が記憶の忘却を促進することを発見し、幼児期健忘の脳内メカニズムの解明に貢献した(Science 2014)。岡村(康)は、電気信号(細胞膜電位)を利用して体内の各種細胞が水素イオンの流れを制御する電位センサー型水素イオンチャネルのかたちを原子レベルで解明し、必要な時だけうまく水素イオンを通す仕組みを明らかにした(Nat Struct Mol Biol 2013)

神経外環境グループ(A02) :

【計画班】

・山中は ALS マウスにおける運動神経細胞死は、周辺のアストロサイトから放出される TGF- β 1 がミクログリアやリンパ球の運動ニューロン保護作用を抑制することによることを明らかにした (Cell Reports 2015)。本研究はグリア間の相互作用が作り出す神経外環境により ALS マウスの運動ニューロンの運命が左右されることを示したものである。また、古川 (公募) との共同研究で TDP-43 と SOD1 はいずれも野生型蛋白が病原タンパクを鋳型として異常化する Seeding 現象を起こすことを明らかにした (JBC 2011, JBC 2013)。野中による成果 (上述) とともに、ALS などの神経変性疾患に関与する異常な蛋白は次々と細胞へ伝播することを示しており、神経外環境の悪化が伝播しうることを示す重要な成果と評価される。さらに、山中は、ALS の病因タンパク質 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 と結合することを発見し、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 (EMBO Mol Med 2013)。

・川上は自ら同定した ALS 原因遺伝子 Optineurin の変異が神経炎症を増悪する機序を解明した (Neurosci Lett 2012)。さらに、難聴、無月経に神経症状を伴う Perrault syndrome の原因遺伝子が Twinkle をコードしミトコンドリア DNA の複製開始に関わる primase-helicase であることを示し (Neurology, 2014)、優性遺伝性脊髄小脳変性症の原因遺伝子として低電位型 Ca チャンネルをコードする CACNA1G を同定し、患者では電位応答が変化することを明らかにした (Mol Brain, 2015)。

・木山はミクログリアに発現する DAP12 を介するシグナルが神経損傷後ミクログリアの炎症応答を慢性化し、損傷運動ニューロンの細胞死を促進することを証明し、ミクログリアが神経外環境を悪化させる例を示した (Glia 2015)。また、オリゴデンドロサイトが形成する髄鞘が軸索内を移動するミトコンドリアの動態に影響を与えること (J Neurosci 2011)、さらに運動神経の軸索再生時にシュワン細胞が放出する PAPIII/Reg-III γ が、細胞外でプロテアーゼによるプロセッシングを受けた後、軸索の足場を形成することを示した (JBC 2013)。また運動神経が神経筋接合部を形成する時に神経特異的プロテアーゼ DINE の酵素活性が、シュワン細胞の分化制御を介して筋内分岐の形成に関わることを示した (Acta Neuropathol 2016, J Neurosci 2016)。以上の成果は、ミクログリアやオリゴデンドロサイト、シュワン細胞が関与する新たな神経外環境因子の同定に繋がり、これらの異常が神経細胞の変性や死に繋がることを証明した。

【公募班】富永は、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こし、マクロファージ機能増強に大きく寄与することや (PNAS 2012)、感覚神経細胞において、TRPV1, TRPA1 が Ca²⁺活性化 C1 チャンネル anoctamin 1 と複合体を作り、痛み増強につながることを明らかにした (PNAS 2015)。中川は、末梢神経損傷により、マクロファージや脊髄ミクログリアで発現誘導される活性酸素種のセンサー TRPM2 が神経障害性疼痛の発症に関与することを初めて明らかにした (J Neurosci 2012)。華山は、神経細胞から活動電位依存的に放出されるエクソソームが、ミクログリアにおける補体の発現を上昇させ、シナプス刈り込みを促進することを見出した (Sci Rep 2015)。アストロサイトに関連した神経外環境として、加藤 (総夫) は、延髄孤束核神経において、細胞外グルコース除去によるシナプス伝達抑制が細胞外乳酸の補給によって減弱し、その効果がモノカルボン酸トランスポーター (MCT) 阻害によって消失する事実を示した (J Neurosci 2014)。山田は、周産期擬似ウイルス感染モデルマウスの神経発達障害には、アストロサイト特異的に発現誘導されるインターフェロン誘導性膜タンパク質 IFITM3 が関与することを証明した (Glia 2013)。柴崎は、TRPV4 を発現するアストロサイトが、アラキドン酸放出に反応してグリオトランスミッター放出を引き起こすことを見いだした (JBC 2014, 富永との共同研究)。檜山は、脳内のナトリウム濃度センサー Nax を発現するグリア細胞にエンドセリン受容体 ETBR が発現しており、エンドセリン-3 によって Nax の開口が制御されることを見出した (Cell Metab 2013)。大倉は、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 (Curr Biol 2013)。田中は、光感受性タンパク質の遺伝子を特定の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を作製し、さらに、超高感度の Ca²⁺センサーをアストロサイト内に十分に発現させ、in vivo 二光子顕微鏡でグリア細胞の活動を観察する技術を開発した (Cell Reports 2012, 2014)。富田は、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 (Neuron 2012)。また、アルツハイマー病の発症予防因子と考えられる CALM タンパク質の役割を解明した (Nat Commun 2014)。大西は、心臓奇形などを伴うヌーナン症候群の原因遺伝子 Shp2 が、脳においてシナプス伝達を制御し、行動制御や記憶形成に係わることを発見した (Mol Cell Biol 2015, 柴崎、平井との共同研究)。大海は、ガングリオシドによる神経外環境制御機序を示した (J Neuroinflamm 2014)。竹居は、神経回路形成因子である LOTUS が、神経難病の多発性硬化症の病勢に従い脳脊髄液中で顕著に変動し、バイオマーカーとして有用であることを発見した (JAMA Neurol 2015)。

イメージンググループ (A03) :

【計画班】A03 グループでは、毒性因子蓄積と脳内伝播から、炎症性ミクログリア活性化、酸化ストレス、グルタミン酸系をはじめとする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の実現を目指した。計画研究においても、ポジトロン断層撮影 (PET)、単一光子放射断層撮影 (SPECT)、核磁気共鳴撮影 (MRI)、インビボ二光子レーザー顕微鏡イメージングなど、多彩なモダリティを駆使して分子生態および病態を捉え、マイクロとマクロ、モデル動物とヒトを相互につなぐ、脳内環境アセスメントシステムの構築が達成できた。さらに公募班との連携により、新たなイメージング薬剤や装置の開発も進められた。

・樋口は毒性因子としてタウタンパク凝集体の PET プローブを開発し、モデル動物およびヒトで各種疾患のタウ病変を PET で可視化することに、世界に先駆けて成功した (Neuron 2013; 高島との領域内共同研究; 日本国特許登録第 5422782 号; PCT 特許出願 PCT/JP2012/83286)。本研究は Nature、Nat Rev Neurol などの主要紙でも 2013 年にハイライトとして取り上げられた。毒性因子のアミロイドβ (Aβ) のイメージングはこれまで PET で実現していたが、普及性の高い SPECT のプローブも開発しえた (J Nucl Med 2015)。また、神経炎症イメージングとして、トランスロケータータンパク (TSPO) の PET と新規プローブ開発を実現させ (J Neurosci 2011; Theranostics 2015)、TSPO が中枢で神経ステロイド産生に中心的役割を担うことも明らかにした (論文投稿中)。さらに神経伝達 PET として、代謝賦活型グルタミン酸受容体、AMPA 受容体 (J Med Chem 2015; 特許出願)、ヒスタミン H3 受容体 (Eur J Nucl Med Mol Imaging; 特許出願) プローブ開発と、モデル動物・ヒト PET を成し得た。AMPA 受容体プローブは、公募班員の 高橋 (琢) らとの共同でも開発を進めた (後述)。脳内レポーターイメージングと機能制御を可能にする Designer Receptor Exclusively Activated by Designer Drugs (DREADD) の PET (論文投稿中; 特許出願) とマウス・サルでの機能制御を実現した (Nat Neurosci 2016)。

【公募班】武田はαシヌクレインの伝播・分解・凝集に関わる因子を同定し (PLoS One 2011)、PET プローブ [11C]BF-227 を用いてヒト変性疾患でのシヌクレイン病変 PET イメージングを実施した。遠山は Aβ やタウ病変に選択的に結合する Shiga-Y5・Shiga-X22・Shiga-T などのフッ素プローブを開発し (J Alzheimer Dis 2014; 特許登録 第 5699286 号)、類似化合物による Aβ 蓄積の抑制も実現した (Neurobiol Aging 2015; 特願 2012-260046)。船曳は、新開発の蛍光顕微内視鏡によるミクログリア遊走の長期追跡に成功した (Eur J Neurosci 2012)、これらの成果により、毒性因子蓄積が、グリアを主とする神経外環境に及ぼす影響を及ぼすか、計画研究と合わせて様々なスケールで経時評価可能となった。酸化ストレスのモニタリングとして、柿澤によるリアノジン受容体を利用したレドックス環境の蛍光細胞イメージング (EMBO J 2012) と、米田による酸化ストレスの PET (Nucl Med Biol 2012; Neurology 2015) が可能になり、細胞レベルから個体レベルを網羅する評価系が構築された。神経伝達イメージングは、林による全反射蛍光顕微鏡によるグルタミン受容体の画像化 (PLoS One 2013)、高橋 (琢) による AMPA 受容体の送達機構解明に基づく新規 PET プローブ開発 (特許出願; Cereb Cortex 2016)、矢尾による質量顕微鏡による組織レベルでの神経伝達物質イメージング (Anal Bioanal Chem 2012) などにより、個別のシナプスから脳全体の事象を相互につなぐアセスメントが可能となった。神経伝達の細胞メカニズムとして、野口はプレシナプスにおける開口放出を担う SNARE 複合体の二光子蛍光寿命イメージングにも成功した (Nat Commun 2015)。さらに上記蛍光顕微内視鏡に FRET 蛍光センサーを組み合わせ、船曳は神経受容体刺激の下流にある protein kinase A (PKA) や extracellular signal-regulated kinase (ERK) の活性化を、タスク下のマウス生体脳で捉えることに成功した (PNAS 2015a; 2015b)。生体脳全体の可視化としては、高橋 (琢) は AMPA 受容体を PET で可視化する新規プローブを計画班・樋口と共同で開発した (特願 2012-064094)。

6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（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。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

- 論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、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。
- 別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したもの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したものについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください。）。
- 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。

主要なもののみを下記に記載した。

総括班

代表 高橋良輔（総数 41 件）

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 神経内環境

高橋良輔（総数 84 件）

- 1) ▲Tashiro Y, Urushitani M, Uchiyama Y, *Takahashi R. 他 9 名. (2012) Motor Neuron-specific Disruption of Proteasomes, but not Autophagy, Replicates Amyotrophic Lateral Sclerosis. J Biol Chem. 287:42984-94.
- 2) ▲Uemura N, Uchiyama Y, *Takahashi R 他 10 名(2015)Viable neuronopathic Gaucher disease model in Medaka (*Oryzias latipes*) displays axonal accumulation of alpha-synuclein. PLoS Genet. 2015 Apr 2;11(4):e1005065.
- 3) ▲Uchida T, Takahashi R, *Urushitani M. 他 11 名. CUL2-mediated clearance of misfolded TDP-43 is paradoxically affected by VHL in oligodendrocytes in ALS. Sci Rep, 2016, 6: 19118

内匠 透（総数 36 件）

- 4) ◎▲Goriki, A., *Takumi, T. (他 12 名) (2014) A novel protein, CHRONO, functions as a core component of the mammalian circadian clock. PLoS Biol. 12: e1001839.
- 5) ◎▲Myung, J., *Takumi, T. 他 4 名. (2015) GABA-mediated repulsive coupling between circadian clock neurons in the SCN encodes seasonal time. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 112: E3920-3929.
- 6) ▲Kishimoto, R., *Takumi, T. 他 9 名. (2015) Model mice for 15q11-13 duplication syndrome exhibit late onset obesity and altered lipid metabolism. Hum. Mol. Genet. 24: 4559-4572.

服部信孝（総数 35 件）

- 7) ▲Funayama M, Uchiyama Y, *Hattori N. 他 21 名. CHCHD2 mutations in autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study. Lancet Neurol. 2015 Mar;14(3):274-82.
- 8) ▲Shiba-Fukushima K, *Hattori N. 他 5 名. PINK1-mediated phosphorylation of the Parkin ubiquitin-like domain primes mitochondrial translocation of Parkin and regulates mitophagy. Sci Rep. 2012;2:1002.
- 9) ▲Hatano T, Saiki S, *Hattori N. 他 2 名. Identification of novel biomarkers for Parkinson's disease by metabolomic technologies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016 Mar;87(3):295-301.

内山安男（総数 52 件）

- 10) ▲Sunabori T, Koike M, Asari A, Yoji Oonuki Y, *Uchiyama Y (in press) Suppression of ischemia-induced hippocampal pyramidal neuron death by hyaluronan tetrasaccharide through inhibition of toll-like receptor 2 signaling pathway. Am J Pathol
- 11) ▲Furuta A, *Uchiyama Y 他 7 名. (2015) Property of Lysosomal Storage Disease associated with Midbrain Pathology in the CNS of LAMP-2-deficient Mice. Am J Pathol 185: 1713-1723
- 12) ▲Ohkouchi S, *Uchiyama Y 他 6 名. (2013) Biogenesis and proteolytic processing of lysosomal DNase II. PLoS One, 8:e59148

鶴田 文憲（総数 10 件）

- 13) ▲Hall, D.D., Tsuruta, F, *Hell, J.W. 他 13 名. (2013) Competition between α -actinin and Ca²⁺-calmodulin controls surface retention of the L-type Ca²⁺ channel CaV1.2. Neuron 78:483-49

田中 敦（総数 11 件）

- 14) ▲Tamiya G., Tanaka A, Tooyama I, *Hayasaka K. 他 13 名. (2014) A Mutation of COX6A1 Causes a Recessive Axonal or Mixed Form of Charcot-Marie-Tooth Disease Am. J. Hum. Gen., Sep 4;95(3):294-300.

五十嵐 道弘（総数 18 件）

- 15) ◎▲Namba T, Igarashi M, *Kaibuchi K. 他 16 名. (2014) Pioneering axons regulate neuronal polarization in the developing cerebral cortex. Neuron 81, 814-829.
- 16) ◎▲Takeuchi K, *Igarashi M. 他 17 名. (2013) Chondroitin sulphate N-acetylgalactosaminyl-transferase-1 inhibits recovery from neural injury. Nat Commun 4, 2740.

木下 彩栄 (総数 15 件)

17) ▲Maesako M, *Kinoshita A. 他 12 名. (2015) High fat diet enhances β -site cleavage of amyloid precursor protein (APP) via promoting β -site APP cleaving enzyme 1/Adaptor protein 2/clathrin complex formation. PLoS One; 10(9) e0131199

碓井 理夫 (総数 5 件)

18) ◎▲Terada, S.-I., *Usui, T. 他 4 名. (2016) Neuronal processing of noxious thermal stimuli mediated by dendritic Ca^{2+} influx in Drosophila somatosensory neurons. eLife 5, e12959.

岡村 均 (総数 16 件)

19) ▲Yamaguchi Y, *Okamura H. 他 13 名. (2013) Mice Genetically Deficient in Vasopressin V1a and V1b Receptors Are Resistant to Jet Lag. Science 342, 85-90.

岡村 康司 (総数 26 件)

20) ◎▲Takeshita K, *Okamura Y, *Nakagawa A. 他 8 名. (2014) X-ray crystal structure of voltage-gated proton channel. Nat Struct Mol Biol 21(4):352-357.

萬代 研二 (総数 9 件)

21) ▲Toyoshima D, *Mandai K, 他 5 名, *Takai Y. (2014) Afadin Regulates Puncta Adherentia Junction Formation and Presynaptic Differentiation in Hippocampal Neurons. PLoS One. 9(2): e89763.

広常 真治 (総数 12 件)

22) ▲Jin M, Yamada M, Arai Y, Nagai T, Hirotsune S. (2014) Arl3 and LC8 regulate dissociation of dynactin from dynein. Nat Commun. 24;5:5295.

岡野ジェイムズ洋尚 (総数 3 件)

23) Ince-Dunn G, Okano HJ, 他 10 名, Okano H, *Darnell RB. (2012) HITS-CLIP reveals nElav (Hu) proteins regulate RNA splicing and abundance to control brain glutamate levels and neuronal excitability. Neuron. 75: 1067-1080.

柳 茂 (総数 8 件)

24) ▲Sugiura, A., *Yanagi, S. 他 1 名. (2013) MITOL regulates endoplasmic reticulum-mitochondria contacts via Mitofusin2. Mol. Cell 51: 20-34

宮川 剛 (総数 26 件)

25) ▲Akers KG, Miyakawa T, *Frankland PW. 他 12 名. (2014) Hippocampal neurogenesis regulates forgetting during adulthood and infancy. Science. 344(6184), 598-602.

山中 智行 (総数 4 件)

26) ▲Yamanaka T, Matsumoto G, Uchiyama Y, Hattori N, Nukina N*. 他 5 名. (2014) NF-Y inactivation causes atypical neurodegeneration characterized by ubiquitin and p62 accumulation and endoplasmic reticulum disorganization. Nat Commun. 10.1038/ncomms4354.

橋本 款 (総数 5 件)

27) ▲Sekigawa A, *Hashimoto M. 他 3 名. (2013) Dual effects of β -synuclein on the pathogenesis of Parkinson's disease. Ann Neurol. 74(2):306

野中 隆 (総数 22 件)

28) ▲Nonaka T, 他 10 名. (2013) Prion-like properties of pathological TDP-43 aggregates from diseased brains. Cell Rep. 4: 124-134.

松田 憲之 (総数 10 件)

29) ▲Koyano, F., *Matsuda, N. 他 14 名. (2014) Ubiquitin is phosphorylated by PINK1 to activate Parkin. Nature, 510, 162-166.

30) ▲Okatsu, K., Hattori, N., *Matsuda, N. 他 16 名. (2012) PINK1 autophosphorylation upon membrane potential dissipation is essential for Parkin recruitment to damaged mitochondria. Nat Commun. 3, e1016.

若月 修二 (総数 8 件)

31) ◎▲Wakatsuki, S., Furuno, A., Oshima, M., *Araki, T. (2015) Oxidative stress-dependent phosphorylation activates ZNRF1 to induce neuronal/axonal degeneration. J Cell Biol. 211, 881-896.

高島 明彦 (総数 8 件)

32) ▲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.

村田 茂穂 (総数 7 件)

33) ▲Hamazaki J, Hirayama S, *Murata S. (2015) Redundant Roles of Rpn10 and Rpn13 in Recognition of Ubiquitinated Proteins and Cellular Homeostasis. PLoS Genet. 11(7):e1005401.

山口 賀章 (総数 6 件)

34) ▲*Yamaguchi Y, *Okamura H. 他 8 名. (2016) Real-time recording of circadian Per1 and Per2 expression in the suprachiasmatic nucleus of freely moving rats. J Biol Rhythms 31, 108-111.

A02 神経外環境

山中 宏二 (総数 26 件)

35) ▲Endo, F., 他 8 名, *Yamanaka, K. (2015) Astrocyte-derived TGF- β 1 accelerates disease progression in ALS mice by interfering with the neuroprotective functions of microglia and T cells. Cell Rep 11: 592-604.

36) ▲Tsuiji, H., 他 10 名, *Yamanaka, K. (2013) Spliceosome Integrity is defective in Motor Neuron Diseases, ALS and SMA. EMBO Mol Med 5: 221-234.

- 37) ▲Morisaki Y, 他 10 名, Yamanaka K, *Misawa H. (2016) Selective Expression of Osteopontin in ALS-resistant Motor Neurons is a Critical Determinant of Late Phase Neurodegeneration Mediated by Matrix Metalloproteinase-9. *Sci Rep*, 6: 27354.
- 木山 博資 (総数 30 件)
- 38) ▲Matsumoto S, *Kiryu-Seo S, *Kiyama H (2016) Motor nerve arborization requires proteolytic domain of Damage-induced neuronal endopeptidase (DINE) during development, *J Neurosci* 36(17):4744-57.
- 39) ▲Nagata K, Kiryu-Seo S, *Kiyama H, 他 3 名, (2016) ECEL1 mutation implicates impaired axonal arborization of motor nerves in the pathogenesis of distal arthrogryposis, *Acta Neuropathol*, *in press*
- 40) ▲Kobayashi M, Konishi H, Takai T, *Kiyama H, (2015) A DAP12-Dependent Signal Promotes Pro-Inflammatory Polarization in Microglia Following Nerve Injury and Exacerbates Degeneration of Injured Neurons, *Glia* 63(6):1073-1082.
- 川上 秀史 (総数 35 件)
- 41) ▲*Morino H, 他 9 名, *Kawakami H. (2015) A mutation in the low voltage-gated calcium channel CACNA1G alters the physiological properties of the channel, causing spinocerebellar ataxia. *Mol Brain*. Dec 29;8:89.
- 42) ▲Morino H, *Pierce SB, 他 11 名, *Kawakami H. (2014) Mutations in Twinkle primase-helicase cause Perrault syndrome with neurologic features. *Neurology*. Nov 25;83(22):2054-61.
- 43) ▲*Muguruma K, Kawakami H, 他 3 名 (2015) Self-organization of polarized cerebellar tissue in 3D culture of human pluripotent stem cells. *Cell Reports* 10(4):537-50.
- 宮井 和政 (総数 1 件)
- 44) ▲Sonderegger P, Matsumoto-Miyai K. (2014) Activity-controlled proteolytic cleavage at the synapse. *Trends Neurosci*. 37(8):413-23.
- 下川 哲昭 (総数 16 件)
- 45) ▲Toya S, 他 3 名, Shimokawa N, Koibuchi N. (2014) Early-life-stress affects the homeostasis of glutamatergic synapses. *Eur J Neurosci*. 40(11):3627-34.
- 柴崎 貢志 (総数 17 件)
- 46) ▲*Shibasaki K, (他 2 名), Tominaga M, Ishizaki Y. (2014) A novel subtype of astrocytes expressing TRPV4 regulates neuronal excitability via release of gliotransmitters. *J. Biol. Chem.* 289 (21):14470-80.
- 大西 浩史 (総数 12 件)
- 47) ▲Kusakari, S., Shibasaki, K., Hirai, H., (他 9 名), *Ohnishi, H. (2015) Shp2 in forebrain neurons regulates synaptic plasticity, locomotion, and memory formation in mice. *Mol. Cell. Biol.* 35 (9): 1557-1572.
- 大倉 正道 (総数 12 件)
- 48) ▲*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.
- 富田 泰輔 (総数 20 件)
- 49) ▲Kanatsu, K., Morohashi, Y., Suzuki, M., Kuroda, H., Watanabe, T., *Tomita, T., Iwatsubo, T. (2014) Decreased CALM expression reduces Aβ42 to total Aβ through clathrin-mediated endocytosis of γ-secretase. *Nat Commun* 5, Article number: 3386.
- 50) ▲Suzuki, K., Hayashi, Y., Nakahara, S., Kumazaki, H., Prox, J., Horiuchi, K., Zeng, M., Tanimura, S., Nishiyama, Y., Osawa, S., Sehara-Fujisawa, A., Saftig, P., Yokoshima, S., Fukuyama, T., Matsuki, N., Koyama, R., *Tomita, T., Iwatsubo, T. (2012) Activity-dependent Cleavage of Neuroligin 1. *Neuron* 76(2):410-422, 2012.
- 山田 清文 (総数 9 件)
- 51) ©▲Mizoguchi H, Katahira K, Inutsuka A, Fukumoto K, Wang T, Nagai T, Sato J, Sawada M, Ohira H, Yamanaka A, *Yamada K. (2015) The insular GABAergic system controls decision-making in healthy and drug-dependent rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 112:E3930-3939.
- 大海 雄介 (総数 7 件)
- 52) ▲Ohmi, Y., Ohkawa Y, Tajima O, Sugiura Y, Furukawa K, *Furukawa, K. (2014) Ganglioside deficiency causes inflammation and neurodegeneration via the activation of complement system in the spinal cord. *J Neuroinflammation*. 11: 61
- 竹内 英之 (総数 28 件)
- 53) ▲Shimajima C, *Takeuchi H, (他 7 名) (2016) Conditioned Medium from the Stem Cells of Human Exfoliated Deciduous Teeth Ameliorates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *J Immunol*. 196(10):4164-71
- 中川 貴之 (総数 34 件)
- 54) ▲Haraguchi K, (他 7 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: 3931-3941.
- 華山 力成 (総数 4 件)
- 55) ▲Bahrini I, Song J, Diez D, *Hanayama R. (2015) Neuronal exosomes facilitate synaptic pruning by up-regulating complement factors in microglia. *Sci Rep*. 5, 7989.
- 望月 秀樹 (総数 13 件)
- 56) ▲Nakata Y, (他 12 名) *Mochizuki H. (2012) Accumulation of α-synuclein triggered by presynaptic dysfunction. *J. Neurosci*. 32, 17186-17196.
- 浅沼 幹人 (総数 27 件)
- 57) ▲Miyazaki, I., *Asanuma, M., (他 5 名). (2013) Targeting 5-HT1A receptors in astrocytes to protect dopaminergic

neurons in parkinsonian models. *Neurobiol Dis*, 59: 244-256.

田中 英明 (総数 5 件)

58) ▲Shinmyo Y, (他 8 名), Tanaka H. (2015) Draxin from neocortical neurons controls the guidance of thalamocortical projections into the neocortex. *Nat Commun*. 2015 Dec 14;6:10232.

田口 明子 (総数 6 件)

59) ▲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.

竹居光太郎 (総数 23 件)

60) ▲Takahashi, K., (他 4 名), and *Takei, K. (2015) Association of cerebrospinal fluid levels of lateral olfactory usher substance protein with disease activity in multiple sclerosis. *JAMA Neurology*, 72(2): 176-179.

古川 良明 (総数 13 件)

61) ◎▲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.

加藤 総夫 (総数 3 件)

62) ▲Nagase M, 他 3 名, *Kato F. (2014) On-site energy supply at synapses through monocarboxylate transporters maintains excitatory synaptic transmission. *J Neurosci*. 34:2605-17.

檜山 武史 (総数 6 件)

63) ▲Hiyama TY. (他 5 名), *Noda M. (2013) Endothelin-3 expression in the subfornical organ enhances the sensitivity of Na_x, the brain sodium-level sensor, to suppress salt intake. *Cell Metab*. 17: 507-19.

田中 謙二 (総数 47 件)

64) ▲Kanemaru K, 他 13 名, *Iino M, *Tanaka KF. (2014) In vivo visualization of subtle, transient, and local activity of astrocytes using an ultrasensitive Ca(2+) indicator. *Cell Rep*. 8(1):311-8.

桑原 知子 (総数 9 件)

65) ▲Fujimaki S, 他 3 名, *Kuwabara T. (2014) Wnt protein-mediated satellite cell conversion in adult and aged mice following voluntary wheel running. *J Biol Chem*. Mar 14;289(11):7399-412.

富永 真琴 (総数 28 件)

66) ▲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.

67) ▲Takayama, Y., Uta, D., Furue, H., *Tominaga, M. (2015) Pain-enhancing mechanism through interaction between TRPV1 and anoctamin 1 in sensory neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 112: 5213-5218.

平井 宏和 (総数 9 件)

68) ▲Matsuzaki Y, 他 5 名, *Hirai H. (2016) Transduction profile of the marmoset central nervous system using adeno-associated virus serotype 9 vectors. *Mol Neurobiol*. in press.

河崎 洋志 (総数 12 件)

69) ▲Masuda K, 他 6 名, *Kawasaki H. (2015) Pathophysiological analyses of cortical malformation using gyrencephalic mammals. *Scientific Reports* 5, 15370.

村松里衣子 (総数 2 件)

70) Miyake S, *Muramatsu R., Hamaguchi M, *Yamashita T. (2015) Prolyl hydroxylase regulates axonal rewiring and motor recovery after traumatic brain injury. *Cell Death. Dis*. 6, e1638.

A03: イメージング

樋口真人 (総数 80 件)

71) ▲Maruyama, M., Shimada, H., Suhara, T., Ji, B., Maeda, J., 他 19 名, *Higuchi, M. (2013) Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron* 79: 1094-1108.

72) ▲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.

73) ▲Chen, C. J. 他 16 名, Suhara, T., Higuchi, M., Yamada, K., *Ji, B. (2015) In vivo SPECT imaging of amyloid-β deposition with radioiodinated imidazo[1,2-a]pyridine derivative DRM106 in a mouse model of Alzheimer's disease. *J. Nucl. Med*. 56: 120-126.

柿澤 昌 (総数 33 件)

74) ▲*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.

武田篤 (総数 6 件)

75) ▲*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.

遠山育夫 (総数 14 件)

76) ◎▲Yanagisawa D, Taguchi H, Hirao K, 他 5 名, *Tooyama I (2015) Curcumin derivative with the substitution at C-4 position, but not curcumin, is effective against amyloid pathology in APP/PS1 mice. *Neurobiol Aging* 36: 201-210

林 崇 (総数 3 件)

77) ▲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. 13;8(6):e66254

船曳和夫 (総数 12 件)

78) ▲Yamaguchi T, 他 3 名, Funabiki K*, Nakanishi S*. (2015) Role of PKA signaling in D2 receptor-expressing neurons in the core of the nucleus accumbens in aversive learning. Proc Natl Acad Sci U S A. 112(36): 11383-8.

79) ▲Goto A, 他 5 名, Nakanishi S*, Funabiki K*. (2015) Circuit-dependent striatal PKA and ERK signaling underlies rapid behavioral shift in mating reaction of male mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 112(21):6718-23.

矢尾育子 (総数 3 件)

80) ▲Takagi, H., Setou, M., Ito, S., *Yao, I. (2012) SCRAPER Regulates the Thresholds of Long-Term Potentiation/Depression, the Bidirectional Synaptic Plasticity in Hippocampal CA3-CA1 Synapses. Neural Plast. 2012:352829

米田 誠 (総数 9 件)

81) ▲Ikawa M, (他 8 名), *Yoneda M. (2015) Increased oxidative stress is related to disease severity in the ALS motor cortex. A PET study. Neurology. 19:2033-9

野口 潤 (総数 4 件)

82) ▲Takahashi N#, Sawada W#, Noguchi J#, 他 6 名, *Kasai H. (2015) Two-photon fluorescence lifetime imaging of primed SNARE complexes in presynaptic terminals and β cells. Nat Commun. 6, 8531..

83) ©▲Nagaoka A, Takehara H, Hayashi-Takagi A, Noguchi J, 他 5 名, *Kasai H. (2016) Abnormal intrinsic dynamics of dendritic spines in a fragile X syndrome mouse model in vivo. Sci Rep. 6:26651.

高橋 琢哉 (総数 8 件)

84) ▲Jitsuki S, Nakajima W, 他 3 名, Takahashi-Jitsuki A, and *Takahashi T. (2016) Nogo Receptor Signaling Restricts Adult Neural Plasticity by Limiting Synaptic AMPA Receptor Delivery. Cereb. Cortex, 26(1):427-39.

2) その他

a. 書籍 ; 領域内の研究成果を班員ごとの研究紹介の形でまとめた「脳内環境-維持機構と破綻がもたらす疾患研究 (メディカルドゥ社 2014 年)」を出版。

b. ホームページ ; 脳内環境のホームページを作成し (<http://www.neurol.med.kyoto-u.ac.jp/brainenvironment/J/index.html>)、班会議、シンポジウムやワークショップの開催情報や、班員の業績のプレスリリース、また「脳内環境フォーラム」を立ち上げ、領域内の異分野における科学者間のコミュニケーションの場を設けた。

c. 主催シンポジウム ; 1. 第 35 回日本神経学会大会(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、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、2013 年 3 月 21~23 日、福岡国際会議場、福岡

d. アウトリーチ活動

一般に対するアウトリーチ活動 (81 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中高生に対する講義や (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、内匠、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)

4. 服部信孝、高橋良輔、樋口真人「高校生・高卒生のための春休み特別セミナー」場所: 順天堂大学御茶ノ水キャンパス内、日時: 平成 28 年 3 月 29 日 (火) 高校生、高卒生 (参加者数: 35 名)

5. 大西 浩史「神経とストレスの関係」場所: 前橋まちなかキャンパス、日時: 2014 年 10 月 31 日、(参加者数: 23 名)

6. 木山博資「脳と心と環境」場所: 富山市立山室中学校体育館、日時: 2013 年 11 月 22 日 (生徒、教員、保護者: 約 720 名参加)

7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況（2 ページ以内）

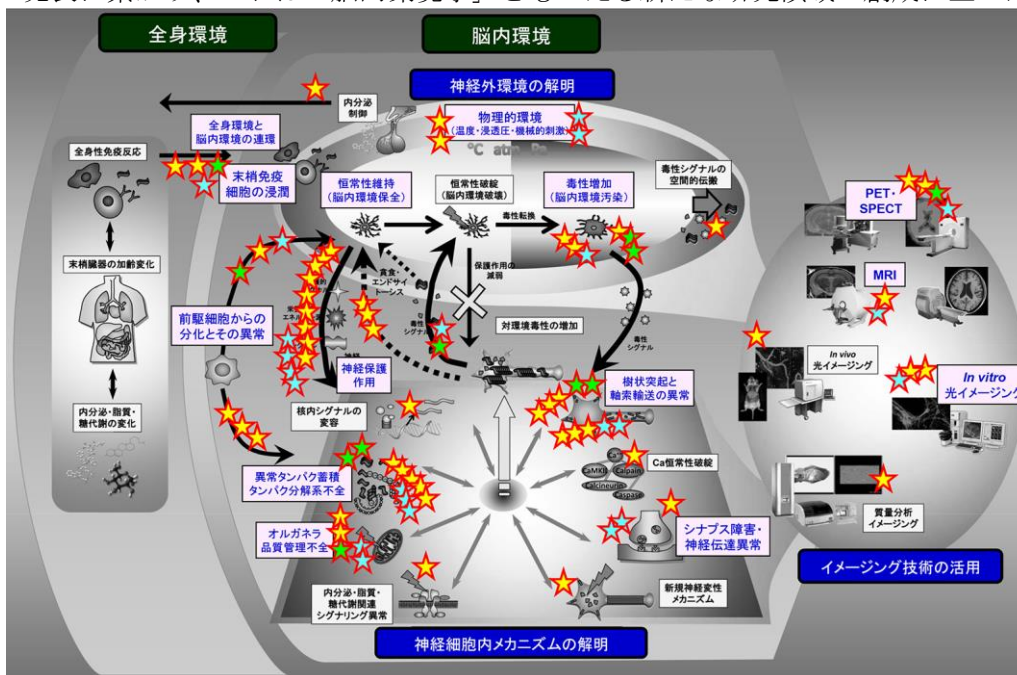
領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、総括班研究課題の活動状況も含め、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

本研究領域は、脳の主体である神経細胞とそれ以外のグリア細胞や血管周辺細胞などが共に形成する脳の状態を一つの環境としてとらえ、環境の維持による脳の機能保持や環境の悪化による脳機能の崩壊についてそのメカニズムを生理的病的に迫るものである。そのため、主体の神経細胞の細胞内の環境を研究する A01 グループ（神経細胞内メカニズム）、神経細胞と周辺細胞の相互作用によりもたらされる環境を形成する神経細胞外環境を研究する A02 グループ（神経外環境）。さらにそれらの研究のためイメージングに焦点をあてた新たな研究ツール開発を進める A03 グループ（イメージング）が配置され、それらを総括班が統括している。（参照： 1. 研究領域の目的及び概要）

研究の推進にあたっては、以下の目的を掲げ各班独自および班間共同研究を推進した。

- 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（主に A01 が担当）
 - 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（主に A02 が担当）
 - 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（A01 班と A02 班の共同研究）
- 以上により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を生体脳で可視化することにより時空間座標の中で素過程同士の因果関係を検証する。（主に A03 が担当 A01, A02 との共同研究）

上記の目的を達成するため、A01～03 の 8 つの計画研究が主体となり研究を進めたが、本領域をより層の厚い広範なものとするため、前期に 48 課題、後期に 22 課題の公募研究がそれぞれのグループに属し、総括班の統括下に連携研究を展開した。実際に、計画班と公募班による研究領域内共同研究は 43 件に上り、そのうち異なる研究グループ間の共同研究は 17 件に上った。計画・公募班員間の風通しを良くし情報交換を促進するために、通常の班会議やワークショップ・若手シンポジウムを頻繁に行なう他、「脳内環境マップ」を HP 上に作成し、脳内環境研究のどの部分でどのような研究成果が上がっているかを可視化し逐次班員に周知した（下図）。さらに班員全員で「脳内環境フォーラム」をネット上に構築し、「脳内環境」関連領域の国内外の研究成果にアンテナをはりめぐらし情報の収集と共有に努めた。このような仕組みによる研究体制の連携強化は、大きな相乗効果をもたらし、前述のように極めて多くの成果の発表に繋がり、いわば「脳内環境学」ともいえる新たな研究領域の創成に至った。



脳内環境マップ (HP 上で★印をクリックすると班員の成果が示される)

総括班

領域運営の重要事項について議論し、領域全体の研究が発展するように意思決定を行った。具体的には、定期的な班会議・ワークショップの開催により班員同士の情報交換と交流促進を行い、共同研究の促進に繋げた。この班会議とワークショップには、国際アドバイザーグループに参加を依頼し、施策

や運営、研究の進捗に関して諮問を行い、領域運営に反映させた。また、計画研究に相乗効果をもたらすよう公募研究の選定を行った。さらに、領域のホームページを立ち上げ、研究活動内容の発信を行ったと共に、「脳内環境フォーラム」を立ち上げた。本フォーラムでは、本領域に関連する95編の注目論文が紹介され、活発な討議が行われた。また、班員の成果をマップ上に示す「脳内環境マップ」の作成運営にもあたった。

A01: 神経細胞内メカニズム

神経細胞の恒常性維持機能として重要な、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)メッセンジャーRNAのプロセッシング、d)神経細胞に特有である樹状突起と軸索に沿ったオルガネラ・タンパク・メッセンジャーRNAの輸送ならびに情報伝達、を中心に研究を展開した。各班員は神経病態でこれらの恒常性維持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し、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、脳内環境に及ぼす影響を検討する中で、多くの共同研究があった。グループ内の代表的な共同研究：高橋(計)-内山(計)、漆谷(計)-鶴田(公)、高橋(計)-田中敦(公)、内山(計)-山中智之(公)、服部(計)-松田(公)、柳(公)-宮川剛(公)、柳(公)-若月(公)、宮川剛(公)-木下(公)、宮川剛(公)-橋本(公)

A02: 神経外環境

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の脳内環境の変化に注目して研究を行った。すなわち、グリア細胞が恒常性を維持しようとする細胞保護的な働きや、逆に恒常性の破綻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過程である。この一連のメカニズムを検証し、その中で鍵を握る素過程と分子を同定した。グループ内の代表的な共同研究：川上(計)-木山(計)、川上(計)-山中(計)、木山(計)-山田清文(公)、山中(計)-三澤(計)-古川(公)、三澤(計)-加藤総夫(公)、柴崎(公)-富永(公)、大西(公)-柴崎(公)-平井(公)、華山(公)-望月(公)、田口(公)-竹内(公)、

A03: イメージング

多様な生体分子を標的とする複数のプローブをポジトロン断層撮影(PET)と組み合わせることにより、脳内環境の破綻過程を同一個体で時空間的に観察した。アルツハイマー型認知症での病態分子や、ミクログリアを捉えるプローブの開発に成功し、他研究グループの研究推進に貢献した一方で、将来的に臨床応用が望める成果を挙げた。グループ内の代表的な共同研究：樋口(計)-高橋琢磨(公)

その他 A01, A02, A03 グループ間の共同研究

A01-A02 間での共同研究：木山(計)-高橋良輔(計)、高橋良輔(計)-山中(計)、内山(計)-山中(計)、山中(計)-柴崎(公)、菅田(公)-岡野 J(公)、宮川剛(公)-富永(公)、宮川剛(公)-柴崎(公)、五十嵐(公)-大倉(公)、檜山(公)-大倉(公)、岡村康司(公)-村松(公)、岡村康司(公)-富永(公)、

A01-A03 間での共同研究：樋口(計)-高橋良(計)、樋口(計)-村田(公)、遠山(公)-野中(公)

A03-A02 間での共同研究：遠山(公)-浅沼(公)、船曳(公)-田中謙二(公)、柿沢(公)-大倉(公)

班会議・ワークショップと若手シンポジウムの開催

下記班会議とワークショップを行い、班員同士の情報交換、交流促進を行った。また、若手育成のための若手シンポジウムを開始し、若手研究者の研究発表と討議を行った。

- ① 平成 23 年度冬の班会議、熱海、2012. 1. 28-29
- ② 平成 24 年度夏のワークショップ、仙台、2012. 7. 23-24
- ③ 第 1 回若手国際シンポジウム、京都、2012. 11. 17
- ④ 平成 24 年度冬の班会議、京都、2013. 1. 16-17
- ⑤ 平成 25 年度夏のワークショップ、京都、2013. 8. 29-30
- ⑥ 平成 25 年度冬の班会議、東京、2014. 1. 8-9
- ⑦ 平成 26 年度夏のワークショップ、名古屋、2014. 7. 24-25
- ⑧ 平成 26 年度若手シンポジウム・冬の班会議、広島、2015. 1. 8-9
- ⑨ 平成 27 年度夏のワークショップ、軽井沢、2015. 9. 24-25
- ⑩ 平成 27 年度冬の班会議・第 2 回若手国際シンポジウム、京都、2016. 1. 7-8

総説の発表や講演

本領域の班員の研究成果について分かりやすく解説した以下書籍を出版した。

・脳内環境—維持機構と破綻がもたらす疾患研究(高橋良輔/編集 漆谷真/編集 山中宏二/編集 樋口真人/編集、遺伝子医学MOOK 26、メディカルドゥ社、2014年11月)

8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む。）（1 ページ以内）

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記述してください（総括班における設備共用等への取組の状況を含む。）。

「脳内環境」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。以下のメンバーからなる総括班は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、下記のような様々な支援により領域研究を推進した。

<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（京都大学・医学研究科・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） 平成28年ご逝去</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。平成28年1月の最終会議では海外アドバイザーの Jean-Pierre Julien 教授を招聘し、特別講演に加え班員の研究成果に対する総評をいただいた。

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」としホームページに公開し、さらにとりまとめ経費を用いて書籍「脳内環境辞典」の発刊にむけ準備をしている。若手研究者間で最新研究成果について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（4回）、若手国際シンポジウム（3回）、包括脳ネットワークのワークショップ（4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を推進し、その数は計画班員、公募班員合わせ合計84件に及んだ。

3) **国際連携**：領域活動期間で計4回の国際シンポジウム（H24.7, H24.11, H27.1, H28.1）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た。

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した。

6) **領域で共有する高額な設備・装置の購入**：該当なし

・研究費の使用状況

(1) 主要な物品明細(計画研究において購入した主要な物品(設備・備品等。実績報告書の「主要な物品明細書」欄に記載したもの。)について、金額の大きい順に、枠内に収まる範囲で記載してください。)

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価(円)	金額(円)	設置(使用)研究機関
23	共焦点レーザー走査顕微鏡	オリンパス・FV1000-D	1	20,979,000	20,979,000	京都大学
	共焦点レーザー走査顕微鏡	オリンパス製・FV1000-IX81-F	1	14,070,000	14,070,000	広島大学(代表者の異動により理化学研究所へ譲渡)
	共焦点レーザー走査顕微鏡	FV10i-DOCタイプセットオリンパス社製	1	12,942,300	12,942,300	名古屋大学
	Ion Personal Genome Machine システム	PGM150	1	9,447,900	9,447,900	広島大学
	マルチモードプレートリダー	SpectraMax PARADIGM(モレキュラーデバイス)	1	7,027,650	7,027,650	理化学研究所(代表者の異動により名古屋大へ譲渡)
	蛍光タイムラプシステム	C10600-10B HCIImage システム	1	6,970,057	6,970,057	順天堂大学
	テレメトリー脳波/てんかん解析システム	プライムテック株式会社製	1	5,999,700	5,999,700	放射線医学総合研究所
	16ch OmniPlex Data Acquisition	Plexon Inc(USA) OmniPlex/16	1	4,961,250	4,961,250	順天堂大学
	ImageQuant LAS 4000 mini システム	GE ヘルスケア LAS4000mini	1	4,063,500	4,063,500	順天堂大学
	24	フローサイトメーター	BD FACS Verse	1	14,248,500	14,248,500
共焦点レーザー走査型顕微鏡		FV1000	1	11,014,500	11,014,500	広島大学(代表者の異動により理化学研究所へ譲渡)
二光子レーザー顕微鏡外部検出器		ライカ社製二光子レーザー顕微鏡外部検出器	1	3,600,000	3,600,000	放射線医学総合研究所
ORCA-Flash2.8 デジタルカメラセット		C11578-10C 浜松ホトニクス社製 独国カールツアイスマイクロスコピー製	1	1,296,950	1,296,950	名古屋大学
25	共焦点レーザスキャンモジュールユニット	MAI TAI HPDS-RM-FE	1	15,994,650	15,994,650	名古屋大学
	フェムト秒チタンサファイアレーザーシステム	米国パーキンエルマー社製	1	14,784,000	14,784,000	理化学研究所
	ARVO X3	シールセールラック 2GM60	1	4,998,000	4,998,000	京都大学
	IVC ラックシステム一式	スマートフローBOX100SFPT CM1950-OUV ライカマイクロシステムズ製	1	4,620,000	4,620,000	順天堂大学
	感染防止機能付クリオスタット	GE ヘルスケア社製	1	4,368,000	4,368,000	名古屋大学
	ImageQuant LAS 4000mini	浜松ホトニクス社 sCMOS	1	3,496,500	3,496,500	京都大学
26	顕微鏡タイムラプス撮影用モノクロデジタルカメラシステム	カメラ ORCA-Flash4.0V2 他	1	4,678,344	4,678,344	放射線医学総合研究所
	インテリジェント顕微鏡	BX63	1	3,761,683	3,761,683	順天堂大学
	微量高速冷却遠心器	MX-207 トミー精工製	1	850,000	850,000	名古屋大学
27	超低温フリーザー	パナソニックヘルスケア製 MDF-2156VA	1	3,620,246	3,620,246	広島大学
	超低温フリーザー	MDF-U500VXS-PJ	1	1,987,200	1,987,200	順天堂大学
	室町器械 マウス用ロータロッド	MK-610A	1	777,600	777,600	京都大学

2) 計画研究における支出のうち、旅費、人件費・謝金、その他の主要なものについて、年度ごと、費目別に、金額の大きい順に使途、金額、研究上必要な理由等を具体的に記述してください。

【平成 23 年度】

- ・旅費 1,458,240 円
高橋：395,080 円 (学会出席旅費)
木山：391,040 円 (共同研究打合せ旅費、公募研究説明会の参加旅費)
川上：217,440 円 (新学術領域 キックオフミーティング参加)
服部：152,160 円 (連携研究者および協力研究者の「脳内環境」シンポジウム、班会議の旅費宿泊費 8 名)
山中：140,000 円 (班会議参加旅費、協力者合計 6 名分)
内匠：118,300 円 (東京大学で共同研究の旅費)
樋口：44,220 円 (新学術領域研究「脳内環境」キックオフシンポジウム・公募研究説明会の参加旅費)
- ・人件費・謝金 5,546,130 円
内匠：3,087,211 円 (研究協力者 2 名 給与)
木山：1,988,919 円 (研究員 技術補佐員 給与)
山中：470,000 円 (研究協力者の人件費)
- ・その他 22,519,607 円
樋口：9,749,250 円 (委託費)
服部：5,068,552 円 (プライマー構築等業務委託および連携・協力研究者の会議参加費など)
川上：4,987,350 円 (次世代シーケンス委託：OPTN 関連遺伝子解析に必要)
高橋：2,300,575 円 (機械修理、抗体作成、解析受託、論文出版料、英文校正)
木山：413,880 円 (解析依頼、論文掲載費)

【平成 24 年度】

- ・旅費 2,737,680 円
高橋：889,470 円 (班会議出席旅費、学会出席旅費)
服部：556,370 円 (連携研究者および協力研究者の「脳内環境」ワークショップ、班会議の旅費宿泊費 15 名)
川上：442,620 円 (班会議出席の旅費、研究打ち合わせの旅費)
山中：430,000 円 (国際学会出席旅費、班会議出席の旅費)
内匠：149,440 円 (班会議出席の旅費)
木山：139,880 円 (班会議出席の旅費、研究打ち合わせの旅費)
樋口：129,900 円 (班会議、学会出席の旅費)
- ・人件費・謝金 17,484,611 円
樋口：6,558,352 円 (主任研究員 給与)
木山：4,252,706 円 (研究員 技術補佐員 給与)
高橋：3,372,345 円 (非常勤職員 給与)
内匠：1,801,208 円 (研究協力者 2 名 給与)
山中：1,500,000 円 (研究協力者の人件費)
- ・その他 17,203,689 円
高橋：7,587,991 円 (解析、英文校正、修理費、マウス作製費)
服部：4,076,606 円 (業務委託費)
川上：2,342,892 円 (解析業務費)
樋口：1,999,200 円 (委託費)
木山：1,197,000 円 (マウス作製費)

【平成 25 年度】

- ・旅費 1,807,722 円
木山：706,242 円 (研究打ち合わせ、学会参加旅費)
高橋：298,680 円
川上：264,500 円 (班会議出席旅費)
山中：205,000 円 (学会旅費、班会議出席旅費)
樋口：131,350 円 (班会議出席旅費、学会参加旅費)
内匠：101,280 円 (班会議出席旅費)
服部：100,670 円 (連携研究者および協力研究者の「脳内環境」研究会旅費宿泊費 2 名)
- ・人件費・謝金 20,625,678 円
高橋：8,592,760 円 (非常勤職員 給与)
樋口：6,389,371 円 (主任研究員 給与)
木山：5,276,282 円 (研究員、技術補佐員 給与)
川上：367,265 円 (実験助手 謝金)
- ・その他 10,236,220 円
高橋：7,195,727 円 (英文校正、機器修理、動物飼育管理費)
川上：1,873,319 円 (解析業務費)
木山：882,000 円 (マウス作製費)
服部：285,174 円 (分析、修理、機器移設、解析費用)

【平成 26 年度】

- ・旅費 4,931,800 円
山中：1,950,000 円（学会参加旅費、班会議出席旅費）
高橋：1,770,840 円（学会参加旅費、班会議参加旅費）
川上：386,580 円（タウンミーティング参加旅費、班会議出席旅費）
木山：364,710 円（学会参加旅費）
樋口：215,900 円（学会参加旅費、班会議出席旅費）
内匠：139,610 円（班会議出席旅費）
服部：104,160 円（連携研究者および協力研究者の「脳内環境」班会議 旅費宿泊費 2 名）
- ・人件費・謝金 19,893,103 円
高橋：7,101,137 円（非常勤職員 給与）
山中：6,900,000 円（研究員 研究支援員 技術補佐員 給与）
木山：5,349,957 円（研究員 技術補佐員 給与）
川上：542,009 円（実験助手 謝金）
- ・その他 17,029,871 円
高橋：7,910,147 円（解析、機器修理費、動物飼育管理費）
山中：3,100,000 円（動物実験施設利用料、論文掲載料）
樋口：2,915,244 円（化合物作成委託、解析委託、プローブ標品、標識前駆体の作製費）
川上：2,691,434 円（DNA 解析業務費）
服部：247,590 円（質量分析、機器修理費）
木山：165,456 円（機器修理費、論文英文校正費）

【平成 27 年度】

- ・旅費 4,923,480 円
高橋：2,531,300 円（学会参加旅費、班会議出席旅費）
山中：910,000 円（学会参加旅費、班会議出席旅費）
木山：675,190 円（学会参加旅費）
川上：590,510 円（学会参加旅費、班会議出席旅費）
樋口：216,480 円（班会議出席旅費）
- ・人件費・謝金
高橋：6,310,582 円（非常勤職員 給与）
山中：6,100,000 円（研究協力者 給与）
木山：5,314,181 円（研究員 給与）
川上：1,078,801 円（実験助手 謝金）
- ・その他 26,297,961 円
樋口：11,797,093 円（マウス維持管理、配送の業務委託、プログラム技術開発業務）
高橋：6,326,535 円（解析、機器修理、動物飼育管理費）
山中 3,970,000 円（動物実験施設利用料、論文別刷代、論文掲載料）
川上：3,416,590 円（解析受託費、検体）
木山：518,112 円（マウス作製、論文英文校正費）
服部：269,631 円（質量分析、機器修理、受精卵凍結費用、シーケンス解析、運送費）

(3) 最終年度（平成 27 年度）の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

該当なし

9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1ページ以内）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

高齢化社会に突入した今日、加齢に伴う様々な疾病が急増しているが、中でも脳・神経系の破綻を原因とする老人性疾患は増加の一途を辿っている。実際、神経難病についても有病率の上昇が確実視されるなか、病気の進行に伴う生活の質の激しい低下と付随する介護費用は大きな社会問題となっている。今後予想される社会的損失を軽減させるには予防や診断法の開発が有効であることは国内外での学術的分析から指摘されている。これまでの研究を鑑みると個々の疾患、臓器、細胞へのアプローチが中心で多数の知見が集積しつつあるも、未だ十分な成果があったとは言い難い。

このような状況を踏まえると、本プロジェクト「脳内環境：恒常性維持機構とその破綻」は脳が多彩な細胞群からなるコミュニティであることを前提としており、個々の神経細胞の健全性はそれを取り巻くグリア細胞・神経細胞の相互作用に由来するとし、その恒常性の維持機構とその破綻に焦点を絞った非常にユニークで時宜にかなった優れたプログラムであり、その研究成果の社会への波及効果が大きく期待される。本事業の拠点組織は、（1）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のメカニズムの解明（2）神経外環境：グリア等が形成する神経細胞外環境の破綻による非細胞自律性の神経細胞死の機序とその環境破綻の空間的伝播メカニズムの解明（3）イメージングによる脳内環境の恒常性とその破綻の解明の3課題にカテゴライズされたグループから構成されているが、相互に情報交換や技術の提携が合理的に運営され、相加的・相乗的效果を育んでいる。このような研究体制の確立と人的育成は今後の脳研究に副次的な効果をもたらすことが予想され、着実に新分野が形成されつつある。

特筆される研究成果として例を挙げると、遺伝性パーキンソン病の研究では、世界で研究が進んでいるPINK1とParkinがリン酸化を介してミトコンドリアの品質管理に関わることの解明に成功した。不良なミトコンドリアの蓄積は、細胞の機能不全を招き、癌・変性疾患など様々な病態発症の原因となる。特に、老化に伴って亢進した活性酸素の産生は、ミトコンドリアの機能異常ひいては細胞内環境に悪影響を引き起こす。従って、損傷ミトコンドリアをクリアランスして自律的なミトコンドリア増殖を促し、健全なミトコンドリアを維持する品質管理は他の疾患にも応用が可能である。さらには新規なパーキンソン病原因遺伝子CHCHD2の発見、世界初のメダカモデルの導入によってパーキンソン病の病態にオートファジーやリソソームが関与することを明らかにするなど総じてして世界を先導する研究となっている。さらに軸索輸送に伴った神経特異的な分解機構の解明、運動ニューロン疾患ではTDP-43の封入体形成メカニズムや、そのスプライシング異常が病態に関与すること、神経細胞外では活性化したアストロサイトが放出するTGF- β 1やOPNが神経の炎症を修飾しALSを進行させていることから創薬ターゲットと成りうること、臨床治療に有用な脳障害の可視化による新規画像診断法の開発などが挙げられる。そして成果の項で述べた優れた研究が、実に多くの論文として数々の上流誌に発表され、細胞生物学を始めとした生命科学諸領域の発展から難病研究に至る医学分野まで幅広い波及効果が見込まれる。今後さらに本研究の連携が合理的に機能すれば、様々な神経難病の発症機序解明と予防・治療法開発へ向けての大きく展開することが期待される。

10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1ページ以内）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者（※）の研究終了後の動向等を記述してください。

※研究代表者・研究分担者・連携研究者・研究協力者として参画した若手研究者を指します。

若手育成は、本研究領域の重点目標の一つであり、夏のワークショップや冬の報告会に、研究室の若手を積極的に参加、発表させるなどの努力を恒常的に行った。

それに加えて、本領域では、若手支援として、若手の国際シンポジウムを行った。平成24年11月に京都平安ホテルにおいて、「脳内環境」の第1回若手国際シンポジウムを開催、特別講演にカナダ・ラヴァル大学の Jean-Pierre Julien 教授を招聘し、領域研究を担う5人の若手研究者が自身の研究を英語で発表した。平成27年1月8日に広島で第2回の若手国際シンポジウムを開催し、4人の若手が英語で発表し、うち1人の大学院生に研究奨励賞を授与した。平成28年1月7日にも第3回若手国際シンポジウム開催し、5人の若手が英語で発表した。

若手研究者の国際学会への参加を助成する Travel Award を創設し、公募、選考後、平成24年10月に、Neuroscience 2012, Sfn's 42nd annual meeting への参加、発表を支援し、その参加レポートを、領域のホームページで紹介した。また平成26年にも Neuroscience 2014, Sfn's 44nd annual meeting への参加、発表を支援し、その参加レポートを、領域のホームページで紹介した。

本研究領域の、計画班員、公募班員で、8人が昇進、移動したが、うち5人が教授になった。また研究代表者の属する研究室からは、総勢80人が、昇任したが、うち8人が教授になり、本領域の活動が若手の育成に大きく貢献したことを伺わせる。昇任は、多数であるため、教授になったもののみ以下に示す。

公募班員から

下川 哲昭 群馬大学大学院医学系研究科・准教授から高崎健康福祉大学・健康福祉学部・教授

大西 浩史 群馬大学・生体調節研究所・准教授から同大学院・保健学研究科・教授

富田 泰輔 東京大学大学院薬学系研究科・准教授から同薬学系研究科・教授

華山 力成 大阪大学免疫学フロンティア研究センター・特任准教授から金沢大学医学系・教授

浅沼 幹人 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科神経情報学・准教授から同研究科脳神経制御学・教授
研究室から

高橋良輔研究室

京都大学大学院医学研究科臨床神経学・講師から和歌山県立医科大学神経内科・教授

同講師から同研究科人間健康科学系専攻・教授

同・准教授から研究科 てんかん・運動異常生理学講座・特定教授

同・准教授から滋賀医科大学 神経内科・教授

内山 安男研究室

順天堂大学大学院医学研究科神経機能構造学・前任准教授から同大学医学研究科・教授

五十嵐 道弘研究室

新潟大学医歯学系・神経生化学・准教授から愛知医科大学医学部・生物学・教授

富永 真琴研究室

自然科学研究機構 生理学研究所・准教授から名古屋大学 環境医学研究所・教授

平井 宏和研究室

群馬大学大学院医学系研究科 准教授から保健学研究科 教授

11. 総括班評価者による評価（2ページ以内）

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 評価所見】

東京都臨床医学総合研究所・所長 田中啓二

高齢化社会に突入した今日、加齢に伴う様々な脳神経疾病は増加の一途を辿っている。これらの高次脳機能障害を伴った老人性疾患の発症原因を解明し、その早期診断・予防・治療法を開発することは、医学・生命科学領域における急務の課題となっている。このためには脳の基礎的理解が不可欠であり、脳科学研究は21世紀における最大のテーマである。これまでの脳科学・脳疾病研究は、主としてニューロンを対象にしてきたが、依然として全貌解明には程遠い状況である。このような状況を踏まえ、本新学術研究「脳内環境」は、単にニューロンの世界に止まらず、ニューロンとニューロンを取り巻く多彩な細胞群から構成されたコミュニティとして脳を研究することが、脳とその不全による脳疾病の包括的な理解に必須との認識で構想されたものである。全く斬新な切り口であり、新学術研究らしい魅力に溢れたプログラムであったと総括できる。実際、計画班員のみならず公募班員が一丸となって「脳内環境」の仕組みを明らかにすることを目指し、脳の恒常性維持機構の解明に専念してきた。その結果、多くの画期的な成果を挙げてきたことは、優れた論文を数多く上梓してきたことから首肯できる。その他、広報・学会活動やアウトリーチ活動を積極的に推進してきたことも、本事業の卓越した成果として高く評価できる。

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合わせ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、中間評価以降も順調に業績が伸び、服部らの新規の家族性パーキンソン病原因遺伝子に関する論文 (Lancet Neurol. 2015)、岡村らのバズプレッシン受容体 1a, 1b 遺伝子と時差ぼけに関する論文 (Science, 2013)、松田らによるパーキンソン病産物の機能解析に関する論文 (Nature Communication, 2012; Nature, 2014)、山中らによる ALS 病態におけるアストロサイト由来の TGF- β 1 の役割に関する論文 (Cell Report, 2015) など、本研究領域のメンバーが中心的な役割を果たした優れた論文が数多く発表された事は、高く評価できると考えられる。

海外のアドバイザーよりの評価

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

The Young Investigator Symposium was very interesting with topics (neuro-glia communication, mouse models, imaging of AD pathology and mitochondria) of high relevance to the theme Brain Environment. I was also very impressed by the overall quality of presentations during the two days meeting. I found that the science in this program was wide in scope and at the leading edge in the field. The work carried out by investigators addressed fundamental mechanisms associated- with neurodegenerative and neurodevelopmental diseases including protein misfolding and aggregation, genetic mutations, role of exosomes, proteasome, autophagy, synaptic plasticity, astrocytes, immune cells etc... The studies covered many human disorders including ALS, Alzheimer, Parkinson, dementia, spinocerebral ataxia, autism, epilepsy etc... Moreover, I noted that several new and useful animal models and stem cell lines have been generated by investigators in this Program. Important advances have been made with Imaging of pathological changes by MR or PET. The Brain Environment Program has provided an ideal training environment for trainees who have been exposed to biological problems from different angles. Such wide scope of participation is the best recipe to stimulate creativity and innovation. Clearly, the research activities and the overall productivity of the Brain Environment Program have been outstanding. I noticed that the communication skills in English of Japanese investigators were quite good and that there was an enthusiastic participation of researchers during question periods after the speaker presentations. This Program has succeeded in promoting scientific excellence and multidisciplinary formation in leading edge research in neuroscience. It is my hope that financial support of this program will be pursued perhaps with an emphasis on therapeutic development and imaging techniques for diagnostic tool as brain diseases represent major health problems in Japan and worldwide.

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

First, I am delighted to perform the final review on the achievements of the Grant Program for Scientific Research into Brain Environment, funded by the Japanese Government and headed by Professor Ryosuke Takahashi. Overall, it was an exciting, well-fitting and coordinated program, at the cutting edge of international neuroscience research into causes of brain diseases and I very much wish that this work will continue. In the last 5 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 top general (Cell, Science, Nature, PNAS, EMBO J) and specialist journals (Neuron, Brain, Lancet Neurol Cell, J Neurosci). 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 phagocytosis (autophagy, PINK/Parkin-associated mitophagy) and proteasome-linked protein degradation. This successful research has been critical to reproduce severe neurodegenerative disease – amyotrophic lateral sclerosis, neuronal lipofuscinosis and Parkinson disease, as well as their disease specific defects in molecular machinery, resulting in high impact publications in Nature, Nat Commun, J Biol Chem, J Neurosci, Sci Rep, 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 such as TGFbeta1, Neuregulin, p3gamma and adhesion/matrix factors and their cellular receptors (DAP12, osteopontin, optineurin). 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, 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, amyloid and tau pathology, now published in J Neurosci (2), Neuron and in J Nucl Med. In summary, the research program has covered a critical area in Molecular Neurology and Psychiatry, with very good leadership and excellence from all the contributing groups. It is organically structured and focused, and has been very successful – so much so that I dearly wish that this program will continue.

国際医療福祉大学大学院長 金澤一郎

我々の領域活動の成果のご評価と方向性につき貴重なご意見とご助言を頂いておりました金澤一郎先生は、病気御療養中のところ平成 28 年 1 月 20 日にご逝去されました。生前のご指導に班員全員心より深謝し、ご冥福をお祈りいたします。(金澤先生には中間評価にて、我々の研究成果、アウトリーチ、若手研究者の育成に高いご評価と製薬企業の研究者に向けたセミナー開催のご提言をいただき、それらは後半の班活動の推進方針に反映させました)。