

領域略称名：グリアアセンブリ
領域番号：3507

平成27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

「グリアアセンブリによる脳機能発現の制御と病態」

(領域設定期間)

平成25年度～平成29年度

平成27年6月

領域代表者 (生理学研究所・分子生理研究系・教授・池中 一裕)

目 次

研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要	6
2. 研究の進展状況	9
3. 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況	13
4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	15
5. 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）	19
6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	26
7. 若手研究者の育成に関する取組状況	28
8. 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）	29
9. 総括班評価者による評価	30
10. 今後の研究領域の推進方策	32

研究組織

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	25117001 グリアアセンブリによる脳機能発現の制御と病態	平成 25 年度 ～ 平成 29 年度	池中 一裕	生理学研究所・分子生理研究系・教授	16
A01 計	25117002 カルシウムシグナルの可視化と制御によるグリアアセンブリ動態の解明	平成 25 年度 ～ 平成 29 年度	飯野 正光	東京大学・医学系研究科・教授	4
A01 計	25117003 グリアアセンブリ動作原理の解明	平成 25 年度 ～ 平成 29 年度	小泉 修一	山梨大学・総合研究部・教授	4
A01 計	25117004 アストロサイトによる神経同期活動の制御とその機能の解明	平成 25 年度 ～ 平成 29 年度	大木 研一	九州大学・医学研究院・教授	2
A01 計	25117005 オリゴデンドロサイトを介した神経軸索間情報伝達機構の解明	平成 25 年度 ～平成 29 年 度	池中 一裕	生理学研究所・分子生理研究系・教授	6
A02 計	25117006 グリアアセンブリによるシナプスリモデリングの制御機構	平成 25 年度 ～平成 29 年 度	岡部 繁男	東京大学・医学系研究科・教授	3
A02 計	25117007 オリゴデンドロサイト前駆細胞と神経回路の機能的相互作用	平成 25 年度 ～平成 29 年 度	竹林 浩秀	新潟大学・医歯学系・教授	4
A02 計	25117008 神経回路の機能的成熟に与るニューロン・グリア相関ダイナミズムの時空間解析	平成 25 年度 ～平成 29 年 度	福山 秀直	京都大学・医学研究科・教授	12

A02 計	25117009 ニューロン・ミクログリア 相関による機能的神経 回路形成の分紙基盤の 解明	平成 25 年度 ～平成 29 年 度	高坂 新一	国立精神 神経医療研究センター・名 誉所長	2
A03 計	25117010 白質・ミエリン障害を病 因とする統合失調症サ ブグループの固定	平成 25 年度 ～平成 29 年 度	尾崎 紀夫	名古屋大学・医学系研究科・教授	6
A03 計	25117011 統合失調症におけるミ クログリア制御以上に よる白質・シナプス伝達 障害の機構解明	平成 25 年度 ～平成 29 年 度	神庭 重信	九州大学・医学研究院・教授	6
A03 計	25117012 脱髄性疾患・統合失調症 における白質グリア障 害の機構解明と画期的 治療法の開発	平成 25 年度 ～平成 29 年 度	吉良 潤一	九州大学・医学研究院・教授	5
A03 計	25117013 脳内ミクログリアによ るシナプス制御機構と 慢性疼痛	平成 25 年度 ～平成 29 年 度	井上 和秀	九州大学・薬学研究院・教授	3
計画研究 計 12 件					
A01 公	26117502 興奮を惹起する新規 Focal spot グリアアセ ンブリの解析	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	柴崎 貢志	群馬大学・医学系研究科・准教授	1
A01 公	26117503 新規カルシウムプロー ブを用いたグリアと神 経細胞の同時活動可視 化	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	尾藤 晴彦	東京大学・医学系研究科・教授	1
A01 公	26117509 グリア細胞カルシウム シグナルの進化的意義 の解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	坂内 博子	名古屋大学・理学研究科・特任講師	1

A01 公	26117513 細胞膜輸送と細胞骨格再構築によるミエリン形成機構	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	匂坂 敏朗	神戸大学・医学研究科・教授	2
A01 公	26117514 新規小胞型 D セリントランスポーターの固定とその化学伝達における生理的意義の解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	日浅 未来	岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教	1
A01 公	26117515 D-セリンーデルタ受容体シグナリングを介する新規グリアーニューロン相互作用の解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	掛川 渉	慶應義塾大学・医学部・講師	4
A01 公	26117519 髄鞘による軸索機能制御に関わる細胞内・細胞間情報伝達機構の解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	宮田 信吾	近畿大学・東洋医学研究所・准教授	1
A01 公	26117520 生体内で起こる皮質回路シナプス可塑性におけるアストロサイトの役割	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	平瀬 肇	理化学研究所・脳科学総合研究センター・チームリーダー	5
A02 公	26117511 新規光遺伝学を用いたオリゴデンドロサイト前駆細胞の分化制御と再生医療への応用	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	今吉 格	京都大学・白眉センター・准教授	1
A02 公	26117517 神経回路発達におけるミクログリアの機能解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	馬場 広子	東京薬科大学・薬学部・教授	2
A03 公	26117501 グリア光操作による虚血性脳障害回避法の開発	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	松井 広	東北大学・医学系研究科・准教授	4
A03 公	26117504 自閉症におけるミクログリア依存的シナプス除去機構の破綻とBDNFによるその回復	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	小山 隆太	東京大学・薬学系研究科・助教	1

A03 公	26117506 一次性ミクログリア病： CSF-1R 変異 関連 HDLS におけるミクログ リアの機能異常	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	池内 健	新潟大学・脳研究所・教授	3
A03 公	26117507 体内時計によるグリア ネットワーク調節に注 目した「精神—疼痛」関 連メカニズムの解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	宝田 剛志	金沢大学・医薬保健学総合研究科・ 助教	2
A03 公	26117512 ターゲット遺伝子法に よるグリアネットモデ ルサルの同定と繁殖の 試み	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	今井 啓雄	京都大学・霊長類研究所・准教授	1
A03 公	26117516 脊髄および後根神経節 グリアにおけるアクア ポリン4の役割と神経 因性疼痛の病態生理	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	安井 正人	慶應義塾大学・医学部・教授	2
A03 公	26117522 脳特異的な分岐型 O マ ンノース糖鎖がグリア アセンブリに果たす役 割	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	北爪 しのぶ	理化学研究所・疾患糖鎖研究チーム・ 副チームリーダー	1
A03 公	26117523 脱ミエリン病で特異的 に活性化される分子経 路を抑制することで、 病態を改善する試み	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	山内 淳司	国立成育医療研究センター・薬剤治 療研究部・室長	1
A03 公	26117518 全ゲノム SNP データ を基盤としたグリア遺 伝子と統合失調症の関 連解析	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	池田 匡志	藤田保健衛生大学・医学部・講師	1
公募研究 計 19 件					

研究領域全体に係る事項

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、応募時までの研究成果を発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。

【本領域の目的】

われわれの脳内には神経回路が縦横無尽に張り巡らされており、神経細胞間での情報伝達が脳機能発現に重要な働きをしている。ところが脳内には神経細胞以外にもグリア細胞があり、これらも相互に連絡を取り合っている。しかしこの連絡は神経細胞間と比べて緩慢で、アナログ的の交信を用いている。またその交信範囲は、脳の特定領域全体に及ぶ広範囲なものであり、神経回路と連絡を取りながらも、神経回路とは独立して相互連絡していると考えられる。

本研究領域ではこのように巨大なグリアネットワークを「グリアアセンブリ」と名付け、グリア細胞がグリアアセンブリを形成する過程を明らかにする。また成熟脳でどのように神経回路の活動に影響を及ぼしているのか、およびその結果高次機能を含む多様な脳活動をどのように制御しているか明らかにする。さらにグリアアセンブリがどのように精神・神経疾患の病因に関与するかを解き明かす。

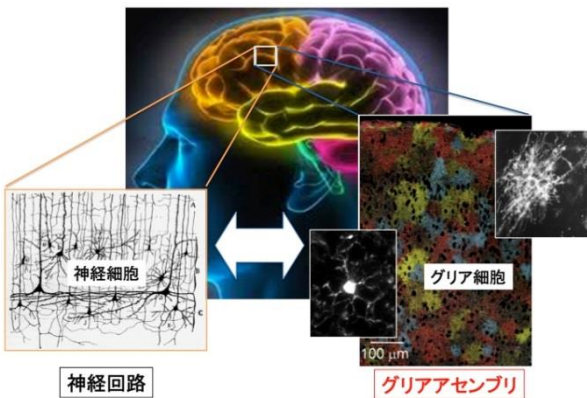


図1 脳内における神経回路とグリアアセンブリの相互作用が脳機能発現に重要である。

【本領域の構成と領域推進の計画の概要】

本研究領域は3班から構成される。

A01 班：グリアアセンブリによる脳機能制御

正常な成熟脳ではグリアアセンブリはアストロサイト、オリゴデンドロサイトとミクログリアにより作動している。その作動原理を、個々の細胞の自律性と細胞間クロストークの視点から解明する。グリアアセンブリの活動変化がどのように神経細胞の興奮を引き起こすのか明らかにし、アストロサイトにおけるカルシウムシグナル抑制がどのように影響するのか観察する。また、アストロサイトは化学伝達物質（グリオトランスミッター）を放出して神経細胞の興奮性を制御するが、その要となるATPおよびグルタミン酸の放出様式について明らかにする。オリゴデンドロサイトは多数の突起を伸ばして軸索に髄鞘を形成することにより神経伝達速度を上昇させるが、髄鞘形成後も軸索との間でクロストークを行い、伝達速度を変化させる（Yamazaki et al, 2008）。この新しく発見された現象の分子基盤を明らかにする。また、軸索とのクロストークなしにオリゴデンドロサイトを任意に活性化できるマウスやクロストークが遮断されたマウスを開発する。これらの研究より、正常脳におけるグリア細胞間連絡の分子実体を明らかにし、その集合体としてグリアアセンブリがどのように脳神経回路と相互作用するのか解明する。

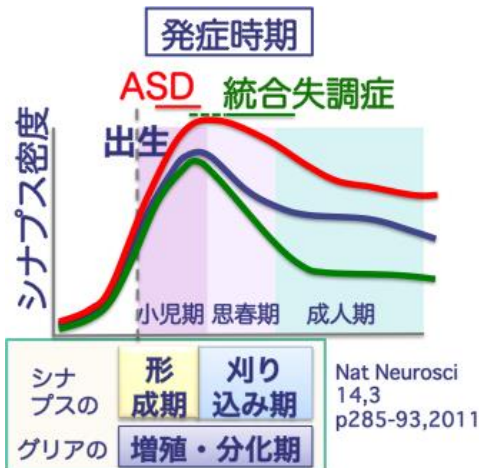
A02 班：グリアアセンブリによる脳機能成熟

多数のグリア細胞が集団として特定の機能を脳の領域毎に発揮する、というグリアアセンブリの概念は、脳の生後発達過程において神経回路とグリアアセンブリの相互作用によって特定の脳領域の機能が発現

する過程を明確に示すことでさらに検証できる。この目的のため、神経回路の形成・成熟の鍵となるシナプスリモデリングの過程で、生後発達とともに分化・成熟するアストロサイト・ミクログリアによる直接的な制御を大脳と小脳において検証する（図2参照）。In vivo imagingやスライス標本などの既存の技術に、更に新しい可視化技術を導入すると共に、自閉スペクトラム症などの疾患モデルでのシナプスリモデリングとグリア機能の関連についても検討を行う。機能分子群の発現調節について種を越えた比較をマウス・マーモセット間で行い、ミクログリア選択的な脳画像解析と組み合わせて高次脳機能に関連したミクログリア制御分子の同定を目指す。また生後脳の各領域で異なったタイミングで進行する軸索の髄鞘化は小児の精神神経疾患の病態にも関与する。オリゴデンドロサイトに起因する軸索機能障害の分子機構の解明を目的として、実験的にオリゴデンドロサイトの数や分化をマウスにおいて制御し、その神経回路への影響を解明する。更に脳の発達過程でのグリア細胞の機能障害をヒトにおいて解析するための手法とその疾患解析への適用を進める。これらの研究から脳の発達と成熟に伴い、グリアアセンブリと神経回路の間の密接な相互作用がどのように起こるのかを解析し、そのような相互作用の結果として脳機能が発現する機構を解明する。

A03 班：グリア病：グリアアセンブリ破綻による精神・神経疾患

精神・神経疾患の分子病態解明は未だ不十分で、従って病態に基づく診断・治療法の開発は進んでいない。しかし、例えば統合失調症や自閉スペクトラム症(ASD)はシナプスの形成及び刈り込み、即ちグリアの増殖・分化が、病態と関与するとの証左が蓄積されつつある（図2参照）。そこで、A03班では、精神・神経疾患のゲノム解析により発症に強く関与する稀なゲノム変異を、Common-Disease Rare-Variant (CD-RV)仮説に則って探索し、現在の症候論的診断分類による精神・神経疾患からグリアアセンブリの破綻によるサブグループを同定する。得られたゲノム変異候補に関しては、1)神経画像、死後脳、リンパ芽球様細胞株、iPS細胞など患者由来試料による検証、2)グリアアセンブリ病態の解析をモデル動物・細胞を用いて行う。一方、神経損傷が引き起こすグリア病の一つと考えられる神経障害性疼痛は精神疾患あるいは過去の精神的ストレスと密接な関連が指摘されており、これをグリアアセンブリの切り口から基礎医学的に解析する。これらの研究より、病因・病態が不明で、診断・治療面で解決すべき問題の多い、統合失調症、自閉スペクトラム症、双極性障害、疼痛性障害、脱髄性疾患などの病因に関与するグリア機能分子を探索し、精神・神経疾患の病因および病態進行過程におけるグリアアセンブリの役割を明らかにする。



的に解析する。これらの研究より、病因・病態が不明で、診断・治療面で解決すべき問題の多い、統合失調症、自閉スペクトラム症、双極性障害、疼痛性障害、脱髄性疾患などの病因に関与するグリア機能分子を探索し、精神・神経疾患の病因および病態進行過程におけるグリアアセンブリの役割を明らかにする。

図2 生後発達の過程でのシナプス形成・刈り込みとグリアの増殖・分化が精神・神経疾患の病態と関連する。

【期待される成果と意義】

1) グリアアセンブリによる脳機能成熟過程の調節機構が明らかになる。

神経系が機能的であるためには、適切な神経細胞間にシナプス結合の形成されることが必要である。脳成熟過程では神経回路の再編成が活発に起こるが、最近この再編にグリア細胞の関与がきわめて重要であることが報告されている。本領域ではグリアアセンブリの実態を理解し、神経回路再編成のしくみを解明する。

2) グリアアセンブリの作動原理が明らかになる。

グリア細胞は各種液性因子を放出して神経回路の活性を調節するが、その放出様式について明らかにすることにより、グリアアセンブリの活動変化がどのように神経回路の活動を制御するのか明らかにする。

3) 「グリア病」という新たな概念を提起する。

グリアアセンブリの機能不全による疾患を「グリア病」と呼び、その病態解明と治療法の開発を行う。脱髄性疾患、疼痛性障害においては、グリア細胞の異常や強い活性化が関与し、統合失調症や自閉スペクトラム症にはグリア細胞の増殖・分化期に一致してシナプス密度の異常が発生すると考えられている。以上を踏まえ、病因にグリアアセンブリが関与している一群を精神・神経疾患から単離同定し、病態進行においてグリアアセンブリの機能不全が果たす役割を明らかにする。

2. 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ごとに整理する】（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、現在までに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ごとに記述してください。

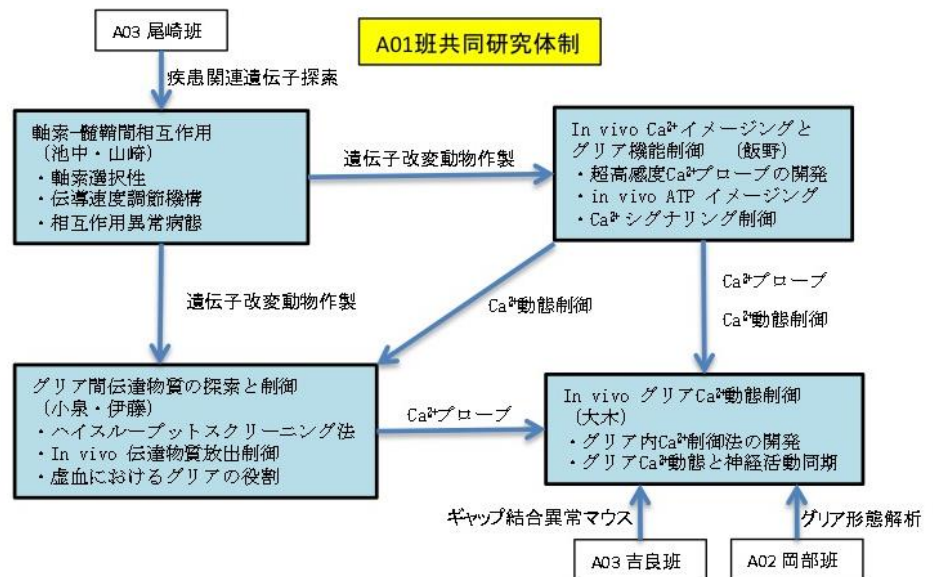
【総論】

脳内でグリア細胞は巨大ネットワークを形成し神経回路と交信をしている。従来グリア細胞は神経細胞の活動を受動することにより活性化されると考えられてきたが、このネットワークは神経回路の活動がなくても稼働していることが明らかとなってきた。このネットワークは脳の一領域をカバーするような巨大なものであるため、これを「グリアアセンブリ」と名付け、その機能を成熟脳、発達過程の脳、病的状態にある脳において解明するのが本研究班の目的である。研究は以下の3班構成で行われ、中間評価に至るまでの2年間に研究者間の共同研究も盛んとなり、研究は順調に行われた。

【研究項目 A01】 グリアアセンブリによる脳機能制御

A01 班は正常な成熟脳におけるグリアアセンブリの機能を明らかにする。特に、グリアアセンブリの作動原理を個々の細胞の自立性と細胞間クロストークの視点から解明する。

○グリアアセンブリにおけるコミュニケーションの中心はアストロサイトのカルシウム上昇を伴ったアストロサイト間相互作用である。そのため、超高感度カルシウムプローブ及び小胞体内腔用カルシウムプローブを開発し、アストロサイトに発現している動物を作製した（飯野班：Cell Report. 2014; Nat Commun. 2014）。また、アストロサイト内カ



ルシウム動態を、IP₃分解酵素の発現（飯野班）あるいはDREADD (designer receptor exclusively activated by designer drug)（大木班）により制御することに成功した。さらに、重要なグリア間伝達物質の一つであるATPの放出を抑制するマウスの作製にも成功した（小泉班）。これらのツールの活用により、今後グリアアセンブリの機能解明が飛躍的に進展すると期待される。事実、アストロサイトの脳内での機能について、小泉班では虚血時の脳保護（J Neurosci. 2015）、大木班では神経活動の同期・非同期における役割などが明らかとなって来ている。

○オリゴデンドロサイトは軸索に髄鞘を形成する細胞であるが、近年研究分担者の山崎らにより髄鞘を形成している軸索上を伝播する活動電位の伝導速度を調節していることが明らかとなった。また、池中や吉良（A03 班）により、アストロサイトとの活発なコミュニケーションも示されている。このようにオリゴデンドロサイトはグリアアセンブリの一員として神経細胞とのコミュニケーションの窓口にもなっている。一つのオリゴデンドロサイトは多数の軸索に髄鞘を形成するが、軸索選択の法則はこれまで全く知られていなかった。これを明らかにするため、まず神経軸索を高効率で標識し、一方オリゴデンドロサイトは低頻度でラベルしてその形態の全容を同定して軸索選択の在り方を解析する方法論を確立した（池中班：論

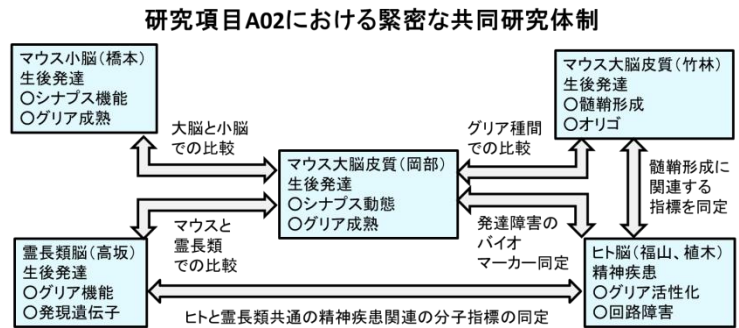
文作成中)。これにより、軸索選択の法則は脳の領域により一定ではないことが分かった。また、オリゴデンドロサイトの膜電位を自由に制御出来るマウスを作製し、オリゴデンドロサイトが脱分極すると髄鞘を形成している軸索の伝導速度が上昇する機構を明らかにした (池中班: *Glia* 2014)。さらに、髄鞘と軸索の接点であるパラノードを崩壊させたところ、軸索を有する神経細胞体において著しい遺伝子発現の変化が認められた (池中班)。これらのことは白質の僅かな異常が神経細胞に大きな影響を与えていることを示しており、精神疾患との関連が示唆される。

このように A01 班の研究目標に向けて着実な進歩が認められている。

【研究項目 A02】 グリアアセンブリによる脳機能成熟

本領域における A02 班の位置付けは、A01 班で解明される成熟後の正常脳におけるグリアアセンブリの脳神経回路との相互作用の分子機構を基盤として、脳の発達期にグリアアセンブリの概念を当てはめつつ、A03 班で実施される疾患研究との連携を可能とする技術開発を推進する事にある。下図の様な緊密な連携体制の下、本項目では以下の研究を実施し十分な進展が見られた。

○大脳皮質および小脳皮質でのシナプス発達とグリア細胞による調節は本研究項目の重要な課題である。野生型マウスにおける生後早期のシナプス発達を定量的に個体レベルで解析する技術の開発と、当該技術の精神神経疾患モデルへの適用が岡部らにより実現した。生後早期における神経回路発達のメ



カニズム、その障害による自閉スペクトラム症の病態形成モデルが提示され、個体レベルで大脳皮質における興奮性・抑制性シナプスの生後発達を直接可視化する技術が確立し、活発なシナプスのリモデリングが示された (Nat Comm. 2014)。本研究は今後の基盤となるデータおよび技術を提供するものである。自閉スペクトラム症モデルマウスでは、遺伝的な背景に関わらず、シナプス動態の障害という共通の表現型が同定され、更に橋本らによる小脳の電気生理学的な解析結果からも、自閉スペクトラム症モデルマウスでの神経回路障害の存在が確認された (Nat Comm. 2014)。シナプス動態の生後発達早期での障害、その制御因子としてのグリア細胞の重要性を検証するため、シナプスイメージングと脳透明化技術の融合、新しい電子顕微鏡立体再構成技術によるグリア突起構造の解析などを実施し、自閉スペクトラム症モデルでのシナプスグリア間の接触の障害を示すデータも得られつつある。髄鞘形成という観点からは竹林らが生後発達過程でのオリゴデンドロサイト前駆細胞の分布・成熟のデータを蓄積しつつあり、オリゴデンドロサイト前駆細胞の初代培養を可能とする新技術の開発、グリア解析用の新規遺伝子改変動物の作成にも成功した。

○マウスモデルにより、自閉スペクトラム症におけるシナプス動態の障害、グリア細胞の関与についてのデータが蓄積しつつある一方で、神経回路発達とグリアの関係性については、マウスでの研究にとどまらず、霊長類モデル、更にヒトの疾患でのグリア機能の評価と連携して研究を展開する必要がある。発達過程におけるマウスモデルの大脳皮質神経回路の性質とその変化は高坂らの研究により進展した (BBRC 2014a, 2014b, Brain Struct Funct, 2014)。生後発達期における神経回路変化をミクログリア機能と結び付ける事が次のステップとして重要であり、シナプス形成過程を形態学的にプロファイルする研究、遺伝子発現を網羅的に解析してグリア由来の機能分子を同定する研究と並行して現在実施中である。

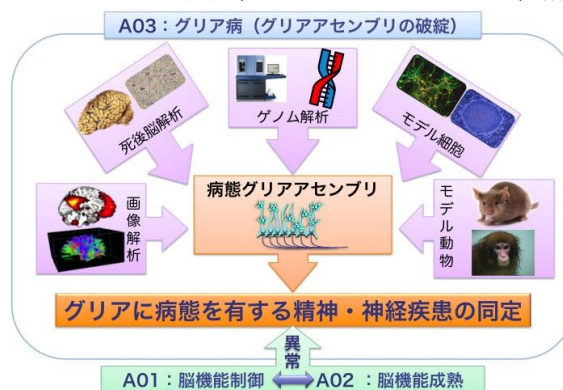
○動物研究をヒトの精神神経疾患の研究へと連結するには共通のバイオマーカーの確立が必須である。ヒ

トでの神経・グリア障害をイメージングにより捉える研究は福山・植木らが担当し、統合失調症 (*Schizophr Res, 2015, Schizophr Bull, 2014*)、自閉スペクトラム症 (*J Psychiatr Res 2014*)、うつ病 (*J Affect Disord 2014*)などを対象としてイメージング手法の開発が進展した。さらに分子イメージングに関連して、活性化ミクログリアを検出する PET トレーサーによる脳内ミクログリアの評価、fractalkine (FKN)-CX3CR1 系を介するミクログリアの毒性転化、paramagnetic relaxation の原理に基づく脳内炎症反応を惹起する可溶性 FKN 産生の *in vivo* リアルタイム計測技術を開発した。これらの機能および分子のイメージング技術は精神疾患の動物モデルと臨床所見を結びつける上での重要な道具として今後活用していく。

【研究項目 A03】 グリア病：グリアアセンブリ破綻による精神・神経疾患

A01 班, A02 班で推進される主として動物実験で得られるグリアアセンブリに関する生物学的な知見を活用し、精神・神経疾患患者由来のゲノム、死後脳、脳画像ならびにモデル動物、モデル細胞を用いて、精神・神経疾患におけるグリアアセンブリの役割を検証し、グリアに病態を有する精神・神経疾患を同定するのが、A03 班の目標である (右図参照)。

○そのためには、まず精神・神経疾患の発症に関与するゲノム変異候補から、グリア細胞で選択的に発現するもの、あるいはグリア細胞の機能維持に重要であるものを探索する事が重要となる。尾崎らは神庭班、池田班と共同して



双極性障害、統合失調症、自閉スペクトラム症発症に強く寄与し得る稀なゲノム変異を探索し、CNV および SNV の候補を多数得た (*PLos One, 2014; Schizophr Res, 2014; Schizophr Bull, 2015*)。さらに吉良班と共同して統合失調症死後脳における髄鞘化不全の病態への関与も明らかにしており、A02 班の岡部班とも共同して死後脳解析は進めている。今後、ゲノム、死後脳で同定された分子のグリア細胞における発現および機能解析を領域内外での共同研究として推進していく。

○グリア細胞の疾患における機能を実証するには、疾患関連ゲノム変異を有するモデル細胞を樹立することが次に求められる。この目標に向けて、まず尾崎らはヒト由来試料を用いてリンパ芽球様細胞株の発現比較解析、iPS 細胞の樹立、さらにその分化技術の開発を行った。神庭らは統合失調症の複雑な病態生理とミクログリアの関与を解明するため、末梢血細胞からミクログリア様細胞を作製する技術開発を実施した。2種類のサイトカイン GM-SCF と IL-34 を投与することにより、ミクログリア様細胞 (iMG 細胞) を作製することに成功し、樹立方法について特許出願中である (PCT number: G1301W0)。Nasu-Hakola 病患者の iMG 細胞における表現型解析も実施し、患者群では TNF- α 産生能に特異的な反応を見出した。尾崎班と共同してその他の精神疾患や慢性疼痛患者からも iMG 細胞及び iPS 細胞を作製した。これらの疾患関連ゲノム変異を有するモデルグリア細胞の樹立とその機能解析は、新しい精神・神経疾患研究の方法論として今後の発展が期待できる。

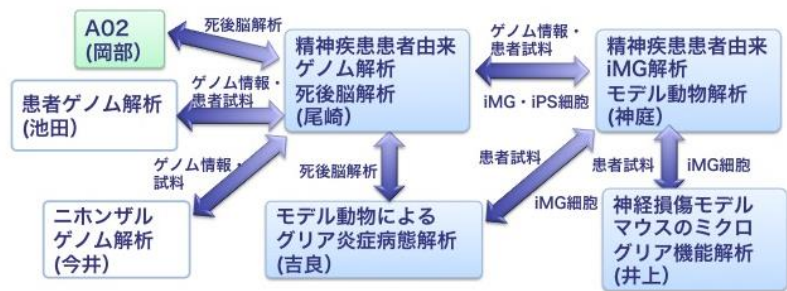
○更に個体レベルでの疾患とグリア細胞の関連性を追求するには、モデル動物を活用したグリア細胞機能とその障害の研究が重要である。井上らは神経損傷モデルマウスを用いて、活性化されるミクログリアと発達障害併発のメカニズムを *in vivo* イメージングによって解析した。その結果、神経損傷に起因するミクログリアの活性化に関与する IRF5 が発現増加すること、IRF5 が病変部で増加するフィブロネクチンによる刺激により *P2X4R* 遺伝子のプロモーター領域に直接結合し、*P2X4R* の *de novo* 発現を誘導することを見出した。この転写因子カスケードは、神経障害性疼痛治療およびそれに起因する発達障害の新規治療標的となり得ると言う点できわめて重要である (*Nat Commun, 2014*)。別の疼痛モデルとして、吉良らは全身

アトピー疾患モデルマウスを解析し、アロディニア（異痛症）がミクログリアのみならず、アストロサイトの活性化を伴うことを発見した。そしてこの疾患がアストロサイトのエンドセリン1受容体活性化を介して起こるグリア炎症であることを明らかにした。また尾崎らは今井班と共同してニホンザルのゲノム解析を進め、精神・神経疾患と同一のゲノム変異を同定しており、今後新たな自然発症精神疾患モデル霊長類の解析が期待される。

○ミクログリアが関与する疼痛以外の疾患モデルとして、神庭らは井上班、吉良班と共同して cuprizone 投与モデルマウスを開発した。この疾患モデルは白質障害を呈し、早期に精神病様表現型を示す。更にミクログリアの発現解析を実施したところ、フリーラジカル産生に寄与する NOX2 の発現亢進を認め、抗精神病薬クエチアピンにより正常化することも見出した。さらに吉良らは自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) とミクログリアの関連性を検証するため、コネキシン 30 ノックアウトマウスを作製し機能解析を行った。自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) を誘導すると、このノックアウトマウスでは視神経でミクログリアの活性化が強く亢進した。また、ノックアウトマウスに methyl-phenyl-tetrahydropyridine (MPTP) を投与すると野生型と比較し自発運動が顕著に低下し、ドパミンニューロン障害が増悪することを見出した。発現解析においては、アストロサイトに発現する MCT4 の分布異常と発現低下、さらに GLUT1 の発現低下を認めた。

○A03 班では患者ゲノム、死後脳を用いた疾患関連分子の探索、疾患モデル細胞の樹立、疾患モデル動物の解析において、共同研究体制を築いて着実な成果を挙げている（下図参照）。またそれぞれの実験系において主にミクログリア細胞とアストロサイトとの機能制御を示唆するデータを得つつある。今後、A01 班及び A02 班との連携を一層密にすることで、精神・神経疾患の分子病態の詳細を明らかにし、グリア病同定という本領域の目標に大きく寄与することが期待できる。

A03：グリア病同定に向けた共同研究体制



3. 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況（2ページ程度）

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

審査結果の所見において指摘を受けた事項は、主に以下の2点である。

(1) 若手人材育成、研究支援活動について積極的な取組が計画されているが、本分野の次世代を担う若手研究者の育成は極めて重要であり、領域代表者のリーダーシップと効果的なマネジメントに期待する。

(2) 個別に研究を進めてきたグリア研究者の中で「グリアアSEMBリ」という概念について理解の違いが見られるため、有機的な連携のための工夫が必要である。

(1)への対応策

若手研究者の育成、及び若手研究者間の交流・親睦、グリア研究者のすそ野開拓を目的としてグリアアSEMBリ若手の会（以下若手の会）を班会議の前後日に開催している。若手の会世話人は、若手研究者で組織され、企画及び運営も若手研究者が行っている。外部講師（外国人研究者を含む）による教育講演、若手の研究発表会、夜の自由討論等があり、活発な研究交流を行い、グリア研究に対する理解を相互に深めている。このように、シニア、中堅、若手（学生含む）が自由に討論することにより、将来、本研究分野の次世代を担う人材を育成すると同時に、グリア研究者間の親睦を深めている。

第1回グリアアSEMBリ若手の会プログラム

平成26年8月7日（木）

I. 討論1 中堅の部 座長：田中謙二

(1) プラトンの洞窟からの脱出：オプトジェネティクス研究の光と影 松井 広（東北大院・医）

(2) グリアの「分かりにくい」活動をいかにして捉えるか：新規可視化ツールでグリアの謎を解く 金丸和典（東大院・医）

II. 討論2 教育講演 座長：小泉修一

グリア研究：脳科学最後のフロンティア-頑張れ若手研究者- 工藤佳久（東京薬科大学名誉教授）

III. 討論3 若手の部1 座長：加藤隆弘

神経発達障害研究から迫るグリアの機能 小山隆太（東大院・薬）

断眠応答責任細胞としてのグリア機能：グリア細胞は眠れる獅子か？ 大出晃士（東大院・医）

IV. 討論4 若手の部2 座長：池中一裕

オルガネラ局在型Caインジケーターでグリア機能に迫る 鈴木順二（東大院・医）

脳内環境正常化-グリアは単なるお掃除細胞なのか- 森澤陽介（山梨大院・医）

グリアアSEMBリ研究に臨床家は必要か？ 早川宏平（九大院・医）

第2回（平成27年度）は開催予定プログラムを載せる。グリア研究の世界的大御所 Helmut Kettenmann 先生がずっと付き合っ下さる予定である。

平成27年7月9日（木） グリアアSEMBリ第2回若手の会 13時開始予定

▶教育講演：Helmut Kettenmann 先生（ドイツ Max Delbruck Center）

▶若手グリア研究者への一言：濱 清 先生（生理学研究所 名誉教授）

▶中堅の部：繁富 英治（山梨大学）、矢野 真人（新潟大学）

▶若手の部1：各自自己紹介およびショートトーク

▶若手の部2：グループディスカッション with Kettenmann 先生

▶若手の部3：フリーディスカッション

また、若手の海外学会への参加を支援するため、

◦Euroglia ◦Gordon Conference ◦Cold Spring Harbor Meeting

3つの学会に参加する若手に対して、毎年、各1名ずつ旅費のサポートを行っている。

(2)への対応策

個別に研究を進めている研究者間の相互理解を深めるため、また今後の研究を効率よく進展させるべく盛んな議論を行うため、毎年、下記の通り夏のワークショップと、冬の公開シンポジウムを開催している。冬のシンポジウムと合わせて各班の成果報告会を行い、各研究代表者が最新の結果を発表することにより意見交換を行っている。また、6つの班が研究支援班として組織されており、領域内の研究者の実験を請け負うことにより、共同研究を促進するとともに、研究がスムーズに推進するようにサポートを行っている。

2013年度

秋：キックオフミーティング（福岡）

冬：第1回公開シンポジウム、第1回成果報告会（名古屋）

2014年度

夏：第1回夏のワークショップ（京都）

冬：第2回公開シンポジウム（国際シンポジウム）、第2回成果報告会（東京）

2015年度の開催予定

夏：第2回夏のワークショップ（愛知県、岡崎）

冬：第3回公開シンポジウム、第3回成果報告会（東京）

4. 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 ページ程度）

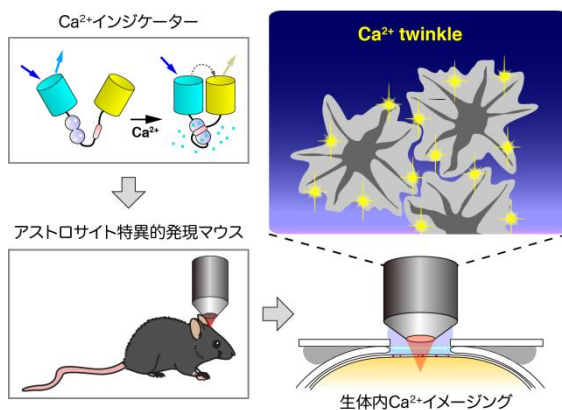
本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。

研究項目 A01 グリアアセンブリによる脳機能制御

【計画研究】

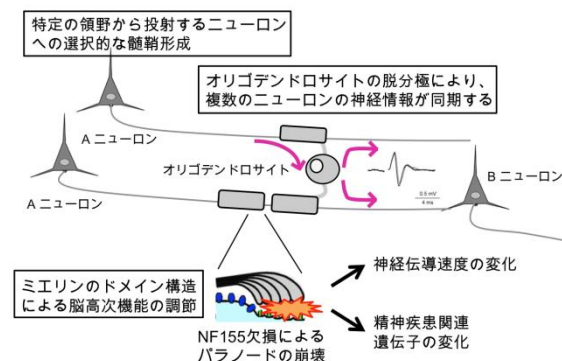
○アストロサイトは神経細胞ともコミュニケーションを行っている。虚血は神経細胞の死によって起きるが、弱い虚血を予め強い虚血の前に与えておくと、マウスは虚血耐性を獲得することが知られている。小泉班ではこの虚血耐性がアストロサイトの活性化により引き起こされることを明らかにした（小泉班 *J Neurosci*, 2015）

○グリアアセンブリの中心的な役割を果たすアストロサイトはグリア間伝達物質をカルシウム依存的に放出することが多いため、脳内におけるグリアアセンブリの機能を知るためには、脳内アストロサイトのカルシウム動態を知ることが重要である。飯野班では自ら開発した超高感度 Ca^{2+} センサーをアストロサイトに導入した遺伝子改変マウスを作製し、これまで捉えることが困難であったグリア細胞の微細な突起を含む細胞全体の Ca^{2+} 活動を、生きたマウスの脳内で鮮明に可視化できるようにした。本イメージング法により、アストロサイトの微細な突起に局限して発生する Ca^{2+} 活動パターン (Ca^{2+} twinkle) を発見した。グリア細胞の Ca^{2+} 活動をこれまでになく詳細に解析できる本法は、脳の様々な生理・病態生理機能に重要であることが示唆されているアストロサイトの機能解明に画期的な貢献をすると期待される（飯野班金丸 *Cell Report*, 2014）。



（池中班田中との共同研究。本マウスは大木も共同研究で使用。）

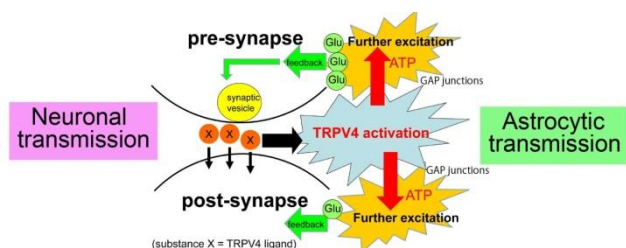
○グリアアセンブリの一員であるオリゴデンドロサイトは髄鞘形成後も脱分極により活動電位の伝導速度を上昇させる。この機構を調べるためにオリゴデンドロサイトを光刺激により脱分極させるマウスを作製した。このマウスにおいては脱分極により神経情報の同期することが分かった（池中班山崎 *Glia*, 2014）。さらにオリゴデンドロサイトは特定の領野から投射する神経軸索に選択的な髄鞘形成すること、軸索との結合部位の崩壊により、神経細胞の遺伝子発現に多大な変化の現れることが明らかとなった（論文作成中）。



【公募研究】

○アストロサイトと神経細胞は緊密な相互作用をしているが、この両者の活性化状態を同時に可視化するのは困難であった。尾藤らは dual FRET 型カルシウムインディケータの作出と改良型 G-CaMP インディケータの開発を行い、G-CaMP の赤色変異体の新たな改良型作出に成功した。これらを用いて異なる細胞集団の同時カルシウム測定に成功した（尾藤 *Nature Methods*, 2015）。

○アストロサイトの中に、TRPV4 陽性と陰性の 2 種類の細胞が存在しており、TRPV4 陽性アストロサイトは約 20% 程度のマイナーなサブタイプを構成していた。さらに、TRPV4 陽性アストロサイト（図中青い

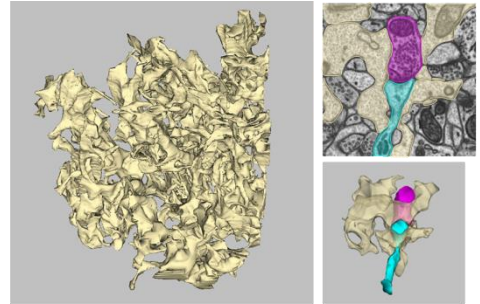


細胞)はTRPV4の活性化に伴い、グリオトランスミッターであるATPを遊離し、周りのアストロサイト(図中の黄色細胞)に興奮を伝播していることを明らかにした。さらに、それらの興奮したアストロサイトがグルタミン酸を放出することでシナプス活動を増大させていることを見いだした(柴崎 *J Biol Chem*, 2014) (池中班との共同研究)

研究項目 A02 グリアアセンブリによる脳機能成熟

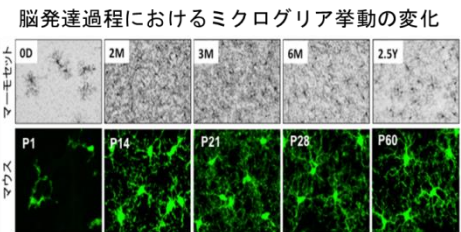
【計画研究】

○生後早期における神経回路発達のメカニズムとその障害による精神神経疾患(特に自閉スペクトラム症)の発症に関する研究は、岡部らの個体レベルでの大脳皮質シナプスイメージング技術を用いた研究(*Nat Comm*, 2014)、シナプス制御に関連する分子機構の研究(*Nat Comm* 2013)、橋本らの電気生理学による小脳神経回路の解析(*Nat Comm*, 2014)により大きく進展した。即ち、自閉症モデルマウスでは、遺伝的な背景が全く異なった動物でも、生後早期のシナプスリモデリングの亢進という共通の表現型が観察され、神経回路レベルでの病態の基盤となっている可能性が高い。生後発達早期のシナプス変化をグリア細胞が制御するという仮説を更に検証するため、シナプスイメージングを脳透明化技術と組み合わせる手法、新しい電子顕微鏡立体再構成技術によるグリア突起構造の解析(右図)、大木らによるマウス視覚野でのカルシウム動態の発達過程での追跡、竹林らによる新規遺伝子改変マウスの作成などが実施され、グリアが果たすシナプス制御のメカニズムが理解されつつある。



(左)新しい電子顕微鏡立体再構成技術によるアストログリアの突起の立体像
(右)アストログリア(黄)とシナプス前部(赤)、シナプス後部(青)との接触部位の同定(上:電子顕微鏡像、下:立体再構築像)

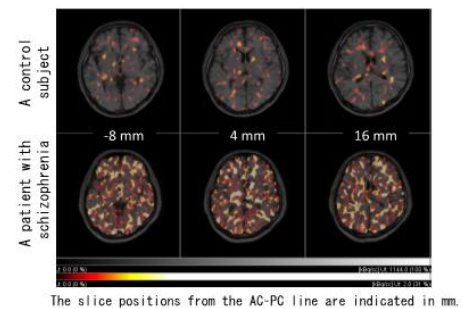
○自閉スペクトラム症におけるシナプスとグリアの関係性の解析はマウスでの研究にとどまらず、霊長類モデルとしてマーモセット、更にヒトの疾患でのグリア機能の評価へとつなげる必要がある。マーモセットの大脳皮質神経回路の解析は高坂らの研究により進展し(*BBRC* 2014a, 2014b, *Brain Struct Funct*, 2014)、マーモセット脳の生後発達期におけるミクログリア形態の成熟過程の解析(右図)、シナプス形成プロファイルの解析、遺伝子発現の網羅解析として現在発展している。



脳発達過程におけるミクログリア挙動の変化

○ヒト脳における神経回路・グリア相関障害をイメージングにより捉える研究は福山・植木らが担当し、統合失調症(*Schizophr Res*, 2015, *Schizophr Bull*, 2014)、自閉スペクトラム症(*J Psychiatr Res* 2014)、うつ病(*J Affect Disord* 2014)などの精神疾患について成果が得られた。さらに分子イメージング技術の開発においても成果が得られ、脳内ミクログリアの活性化が亜鉛フィンガータンパク質 ZFN804A の SNP に関連付けられ(右図)、報酬系に掛かる前頭前野腹内側のシナプス伝達調節に、アストロサイトによるグルタミン酸取り込みの低減とミクログリアの病的賦活が関与することを見出した(*J Psychiatry Neurosci*, 2014, *Neuropsychopharmacology*, 2015)。

[¹¹C]PK11195結合のPETパラメトリック画像例



The slice positions from the AC-PC line are indicated in mm.

【公募研究】

○馬場らは哺乳類の脳の発達段階において白質中心に出現する活性化ミクログリアについて、PLD4の欠損マウスに着目して研究を行い、ミクログリア活性化と髄鞘形成の関連を示唆する興味深い知見を得た。今吉らはグリアによる脳高次機能制御を解明するため、個体レベルでの光による遺伝子発現制御を実現した。

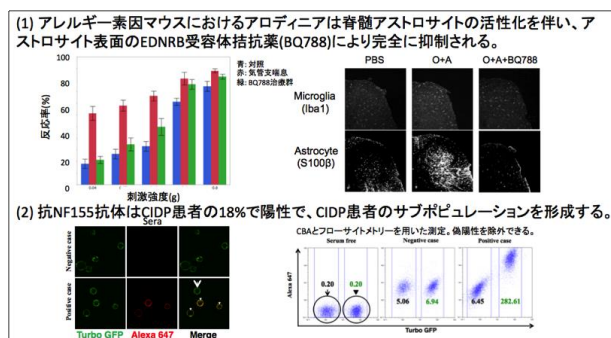
研究項目 A03 グリア病：グリアアセンブリ破綻による精神・神経疾患

【計画研究】

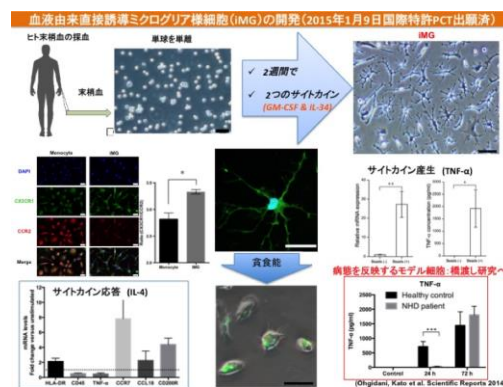
○井上らは、神経損傷に起因するミクログリアの活性化に関与する転写調節因子 IRF8 と同じファミリーに属す IRF5 が神経完全切断モデルの神経損傷側脊髄内において発現増加することを明らかにした。さらに、IRF5 は神経側脊髄内で増加するフィブロネクチンによる刺激により P2rx4 遺伝子のプロモーター領域に直接結合し、P2X4R の *de novo* 発現を誘導することを見出した。即ち、ミクログリアでの IRF5 発現は IRF8 により調節される分子機序を明らかにし、神経障害性疼痛治療のための新規治療標的となり得る可能性を示唆した。 (*Nat Commun*, 2014)。



○吉良らは、アロディニアを呈するアレルギー素因モデルマウスを解析した。その結果、従来の末梢神経結紮モデル等で見られるようなミクログリア主体のグリア炎症ではなく、アストロサイトのエンドセリン 1 (ET-1) 受容体 (EDNRB) 活性化を介しており、EDNRB の選択的拮抗薬 BQ-788 の腹腔内投与によってほぼ完全にアロディニアが抑制されることを見出した。即ち、アロディニアを呈する患者の治療法として、従来と全く異なる視点のグリア炎症を標的とした治療法が有用であることを示した (論文投稿準備中)。



○神庭らは、体細胞 (血液・皮膚など) からミクログリア様細胞 (iMG 細胞) を作製する技術開発、加えて安全性の観点からウイルス導入せずに、サイトカインによる直接誘導法の開発も進めてきた。その結果、ヒトの末梢血から単球を単離し、2種類のサイトカイン (GM-SCF と IL-34) を2週間投与することで、iMG 細胞を作製することに成功し、特許出願した (国内特許出願 加藤、扇谷、神庭 2014.1.9; 国際特許出願 Kato, Ohgidani, Kanba 2015.1.9 (PCT number: G1301W0))。また、精神神経疾患や慢性疼痛患者からも iMG 細胞を作製した (尾崎班、吉良班、井上班と共同)。



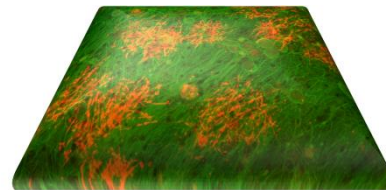
○尾崎らは、双極性障害、統合失調症、自閉スペクトラム症の発症に強く寄与し得るグリア関連遺伝子上の稀なゲノム変異を探索した。その結果、稀な CNV として *ADK* 欠失、*AIF1* 欠失、*ASTN2* 欠失、15q13.3 重複 (*CHRNA7*)、17p12 欠失 (*PMP22*)、22q11.23 重複 (*ADORA2A*)、*CD200R1* 欠失、*GPC6* 欠失を同定した (論文準備中)。また *PTPRA*、*FBX045*、*NDE1* の SNV が新規の統合失調症関連ゲノム変異候補であることを明らかにし (*PLoS One*, 2014; *Schizophr Res*, 2014; *Schizophr Bull*, 2015)、*ASTN2*、*CX3CR1*、*DAB1*、*CACNA1C* に稀な SNV を同定した (以上、神庭班、池田班と共同)。

精神疾患患者で同定したグリア関連遺伝子 CNV の例



【公募研究】

○山内らは、ミエリン形成不全症（HLD5）の原因遺伝子 FAM126A の点変異でそのタンパク凝集を確認した。オリゴデンドロサイトの分化抑制に関与する経路（Rab35）の阻害で、髄鞘形成不全の改善を認めた (*Mol. Biol. Cell.*, 2015)。



研究基盤となるオリゴデンドロサイトと神経細胞の共培養システム(人工的な神経組織構築)である。赤染色が髄鞘(ミエリン)で神経線維を囲んでいる(有髄神経)。緑染色は神経線維である。当該年度の成果としては、旧来この培養系は再現性が難しかったが「胎児期の細菌類からグリア細胞系譜の前駆細胞を単離し試験管内でオリゴデンドロサイト前駆細胞に分化させる」ことで培養系の安定性がきわめて増加したことである。この培養系に疾患原因遺伝子を導入することで病態を再現し、創薬標的分子の単離がスムーズにいくと考えられる。現在、よりインビトロに近い共培養系の確立を目的として、線維芽細胞核の上皮細胞ばかりではなく、アストロサイト前駆細胞を含めた共培養系の構築も行っている。

5. 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）

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。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。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。また、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。

1. 知的財産権について

加藤隆弘, 扇谷昌宏, 神庭重信: Method of producing microglial cells. (整理番号: P13-0218, 特願: 2014-002129) 国内特許出願日 2014.1.9 (G1301WO-PCT)国際特許 2015 年 1 月 9 日出願済

2. 論文について

A01

(計画研究)

1. Narita K, Sasamoto S, Koizumi S, Okazaki S, Nakamura H, Inoue T, *Takeda S. (2015) TRPV4 regulates the integrity of the blood-cerebrospinal fluid barrier and modulates transepithelial protein transport. **FASEB J** 29:2247-2259
2. Hirayama Y, Ikeda-Matsuo Y, Notomi S, Enaida H, Kinouchi H, *Koizumi S. (2015) Astrocyte-mediated ischemic tolerance. **Journal of Neuroscience** 35(9): 3794-3805.
3. Nghia NA, *Hirasawa T, Kasai H, Obata C, Moriishi K, Mochizuki K, Koizumi S, Kubota T. (2015) Long-term imipramine treatment increases N-methyl-D-aspartate receptor activity and expression via epigenetic mechanisms. **Eur J Pharmacol** 19:752C:69-77.
4. Chida K, Kaneko K, Fujii S, *Yamazaki Y. (2015) Activity-dependent modulation of the axonal conduction of action potentials along rat hippocampal mossy fibers. **Eur J Neurosci** 41:45-54.
5. *Yamazaki Y, Fujii S. (2015) Extracellular ATP modulates synaptic plasticity induced by activation of metabotropic glutamate receptors in the hippocampus. **Biomed Res** 36:1-9.
6. Fujii S, Tanaka KF, Ikenaka K, *Yamazaki Y (2014) Increased adenosine levels in mice expressing mutant glial fibrillary acidic protein in astrocytes result in failure of induction of LTP reversal (depotential) in hippocampal CA1 neurons. **Brain Res** 1578:1-13
7. *Yamazaki Y, Fujiwara H, Kaneko K, Hozumi Y, Xu M, Ikenaka K, Fujii S, Tanaka KF (2014) Short- and long-term functional plasticity of white matter induced by oligodendrocyte depolarization in the hippocampus. **Glia** 62:1299-312
8. *Ono K, Clavairoly A, Nomura T, Gotoh H, Uno A, Armant O, Takebayashi H, Zhang Q, Shimamura K, Itohara S, Parras CM, Ikenaka K (2014) Development of the prethalamus is crucial for thalamocortical projection formation and is regulated by Olig2. **Development** 141:2075-84
9. *Shibasaki K, Ikenaka K, Tamalu F, Tominaga M, Ishizaki Y (2014) A novel subtype of astrocytes expressing TRPV4 regulates neuronal excitability via release of gliotransmitters. **J Biol Chem** 289:14470-80
10. Sukigara S, Dai H, Nabatame S, Otsuki T, Hanai S, Honda R, Saito T, Nakagawa E, Kaido T, Sato N, Kaneko Y, Takahashi A, Sugai K, Saito Y, Sasaki M, Goto Y, Koizumi S, *Itoh M. (2014) Expression of Astrocyte-Related Receptors in Cortical Dysplasia With Intractable Epilepsy. **J Neuropathol Exp Neurol** 73(8):798-806.
11. Shinozaki Y, Nomura M, Iwatsuki K, Moriyama Y, Gachet C, *Koizumi S. (2014) Microglia trigger astrocyte-mediated neuroprotection via purinergic gliotransmission. **Scientific Reports** 4, Article number:4329.
12. Miyamoto T, Mochizuki T, Nakagomi H, Kira S, Watanabe M, Takayama Y, Suzuki Y, Koizumi S, Takeda M, *Tominaga M. (2014) Targeting Piezo1 expressed in urothelial cell cultures with GsMTx4 treatment inhibits the stretch-evoked Ca²⁺ influx and ATP release. **J Biol Chem** 289, 16565-16575.
13. Awasaki T, Kao CF, Lee YJ, Yang CP, Huang Y, Pfeiffer BD, Luan H, Jing X, Huang YF, He Y, Schroeder MD, Kuzin A, Brody T, Zugates CT, Odenwald WF, *Lee T. (2014) Making Drosophila lineage-restricted drivers via patterned recombination in neuroblasts. **Nature Neuroscience** 17: 631-637.
14. Inoue K, Komatsu R, Imura Y, Fujishita K, Shibata K, Moriyama Y, *Koizumi S. (2014) Mechanisms underlying ATP release in human epidermal keratinocytes. **J. Invest. Dermatol** 134(5):1465-8.
15. Yamazaki Y, Fujiwara H, Kaneko K, Hozumi Y, Xu M, Ikenaka K, Fujii S, Tanaka KF. (2014) Short- and long-term functional plasticity of white matter induced by oligodendrocyte depolarization in the hippocampus. **Glia** 62:1299-1312.
16. Fujii S, Tanaka KF, Ikenaka K, Yamazaki Y. (2014) Increased adenosine levels in mice expressing mutant glial fibrillary acidic protein in astrocytes result in failure of induction of LTP reversal (depotential) in hippocampal CA1 neurons. **Brain Res** 1578:1-13.
17. Kanemaru K, Sekiya H, Xu M, Satoh K, Kitajima N, Yoshida K, Okubo Y, Sasaki T, Moritoh S, Hasuwa H, Mimura M, Horikawa K, Matsui K, Nagai T, *Iino M, and *Tanaka KF. (2014) In vivo visualization of subtle, transient, and local activity of astrocytes using an ultrasensitive Ca²⁺ indicator. **Cell Rep** 8, 311-318, 2014. doi: 10.1016/j.celrep.2014.05.056.
18. *Murakami T, Yoshida T, Matsui T, *Ohki K. (2014) Wide-field Ca²⁺ imaging reveals visually evoked activity in the retrosplenial area. **Front. Mol Neurosci** 8:20: 1-12. (doi: 10.3389/fnmol.2015.00020.)
19. Ohki K, *Reid RC (2014) In vivo two-photon calcium imaging in the visual system. **Cold Spring Harb Protoc** 2014(4):402-16, 2014 (doi: 10.1101/pdb.prot081455).
20. Imura Y, Morizawa Y, Komatsu R, Shibata K, Shinozaki Y, Kasai H, Moriishi K, Moriyama Y, *Koizumi S. (2013) Microglia release ATP by exocytosis, **Glia** 61(8):1320-30.
21. Noguchi, Y., Shinozaki, Y., Fujishita, K., Shibata, K., Imura, Y., Morizawa, Y., Gachet, C. and *Koizumi S. (2013) Astrocytes protect neurons against methylmercury via ATP/P2Y₁ receptor-mediated pathways in astrocytes. **PLoS One** 8,

e57878.

22. Takata F, Dohgu S, Yamauchi A, Matsumoto J, Machida T, Fujishita K, Shibata K, Shinozaki Y, Sato K, Kataoka Y, *Koizumi S. (2013) In vitro blood-brain barrier models using brain microvascular endothelial cells isolated from infant and adult rats retain age-related phenotypes in the barrier properties. **PLoS One** 8, e55166.
23. Kinoshita M, Nasu-Tada K, Fujishita K, Sato K and *Koizumi S. (2013) Secretion of matrix metalloproteinase-9 by inhibition of tonic P2Y14-receptor-mediated signal(s). **Cellular and Molecular Neurobiology** 33, 47-58.
24. *Matsui T, *Ohki K. (2013) Target dependence of orientation and direction selectivity of corticocortical projection neurons in the mouse V1. **Front Neural Circuits** 7:143: 1-9. (doi: 10.3389/fncir.2013.00143.)
25. Kawashima T, Kitamura K, Suzuki K, Nonaka M, Kamijo S, Takemoto-Kimura S, Kano M, Okuno H, Ohki K. *Bito H. (2013) Functional labeling of neurons and their projections using the synthetic activity-dependent promoter E-SARE. **Nat Methods** 10: 889-895. (doi: 10.1038/nmeth.2559.)
(公募研究)
1. Yamamoto Y, and *Sakisaka T. (in press) The emerging role of calcium-modulating cyclophilin ligand (CAML) in posttranslational insertion of tail-anchored proteins into the endoplasmic reticulum membrane., **J. Biochem.**
2. Togawa N, Juge N, Miyaji T, Hiasa M. Omote H, *Moriyama Y. (in press) Wide expression of type I Na⁺/phosphate cotransporter 3 (NPT3/SLC17A2), a membrane potential-driven organic anion transporter. **Am J Physiol Cell Physiol.**
3. Shimizu S, Tanaka T, Takeda T, Tohyama M, *Miyata S. (in press) The Kampo medicine Yokukansan decreases microRNA-18 expression and recovers glucocorticoid receptors protein expression in the hypothalamus of stressed mice
Biomed Res Int.
4. *Tohyama M, Miyata S. Hattori T, Shimizu S, Matsuzaki S. (in press) Molecular basis of major psychiatric diseases such as schizophrenia and depression. **Anat. Sci. Int.**
5. Kusakari S, Saitow F, Ago Y, Shibasaki K. Sato-Hashimoto M, Matozaki Y, Hirai H, Matsuda T, Matozaki T, Ohnishi H. (2015) Shp2 in forebrain neurons regulates synaptic plasticity, locomotion, and memory formation in mice. **Mol Cell Biol** 35: 1557-72
6. *Shibasaki K. Tominaga M, Ishizaki Y. (2015) Hippocampal neuronal maturation triggers post-synaptic clustering of brain temperature-sensor TRPV4. **Biochem Biophys Res Commun** 458: 168-173
7. Inoue M, Takeuchi A, Horigane S, Ohkura M, Gengyo-Ando K, Fujii H, Kamijo S, Takemoto-Kimura S, Kano M, *Nakai J, *Kitamura K, *Bito H. (2015) Rational design of a high-affinity, fast, red calcium indicator R-CaMP2. **Nature Methods** 12: 64-70.
8. Fujiwara Y, Goda N, Tamashiro T, Narita H, Satomura K, Tenno T, Nakagawa A, Oda M, Suzuki M, Sakisaka T. Takai Y., and *Hiroaki H. (2015) Crystal structure of afadin PDZ domain-nectin-3 complex shows the structural plasticity of the ligand binding site., **Protein Science** 24, 376-385.
9. Kakegawa W. Mitakidis N, Miura E. Abe M, Matsuda K, Takeo HY, Kohda K, Motohashi J. Takahashi A, Nagao S, Muramatsu S, Watanabe M, Sakimura K, Aricescu AR, *Yuzaki M. (2015) Anterograde C1q1 signaling is required in order to determine and maintain a single-winner climbing fiber in the mouse cerebellum. **Neuron** 85: 316-329.
10. Shimizu S, Tanaka T, Tohyama M, *Miyata S. (2015) Yokukansan normalizes glucocorticoid receptor protein expression in oligodendrocytes of the corpus callosum by regulating microRNA-124a expression after stress exposure. **Brain Res. Bull** ;114:49-55.
11. *Miyata S. Hattori T, Shimizu S, Ito A, Tohyama M. (2015) Disturbance of oligodendrocyte function plays a key role in the pathogenesis of schizophrenia and major depressive disorder. **Biomed Res Int** 2015:492367.
12. Nagai T, Takata N, Shinohara Y. *Hirase H. (2015) Adaptive changes of extracellular amino acid concentrations in mouse dorsal striatum by 4-AP-induced cortical seizures. **Neuroscience** 295:229-236.
13. Aida T, Yoshida J, Nomura M, Tanimura A, Iino Y, Soma M, Bai N, Ito Y, Cui W, Aizawa H, Yanagisawa M, Nagai T, Takata N, Tanaka K, Takayanagi R, Kano M, Gotz M, Hirase H. *Tanaka K. (2015) Astroglial glutamate transporter deficiency increases synaptic excitability and leads to pathological repetitive behaviors in mice. **Neuropsychopharmacology** 40:1569-1579.
14. Takayama Y, Shibasaki K. Suzuki Y, Yamanaka A, Tominaga M. (2014) Modulation of water efflux through functional interaction between TRPV4 and TMEM16A/anoctamin 1. **FASEB J.** 28(5):2238-48
15. Kayakabe M, Kakizaki T, Kaneko R, Sasaki A, Nakazato Y, Shibasaki K. Ishizaki Y, Saito H, Suzuki N, Furuya N, Yanagawa Y. (2014) Motor dysfunction in cerebellar Purkinje cell-specific vesicular GABA transporter knockout mice. **Front Cell Neurosci** 7:286
16. Yunus J., Setsu T., Kikkawa S., Sakisaka T., and *Terashima T. (2014) Cytoarchitecture of the olfactory bulb in the laggard mutant mouse., **Neuroscience** 275, 259-271.
17. Hiasa M. Miyaji T, Haruna Y, Takeuchi T, Harada Y, Moriyama S, Yamamoto A, Omote H, *Moriyama Y. (2014) Identification of a mammalian vesicular polyamine transporter. **Sci Rep** 4, 6836.
18. Sakamoto S, Miyaji T, Hiasa M. Ichikawa R, Uematsu A, Iwatsuki K, Shibata A, Uneyama H, Takayanagi R, Yamamoto A, Omote H, Nomura M, *Moriyama Y. (2014) Impairment of vesicular ATP release affects glucose metabolism and increases insulin sensitivity. **Sci Rep** 4, 6689.
19. *Hiasa M. Togawa N, Miyaji T, Omote H, Yamamoto A, *Moriyama Y. (2014) Essential role of vesicular nucleotide transporter in vesicular storage and release of nucleotides in platelets. **Physiol Rep** 2, e12034.
20. Harada Y, *Hiasa M. (2014) Immunological identification of vesicular nucleotide transporter in intestinal L cells. **Biol Pharm Bull** 37, 1090-1095.
21. Ikeda A, Miyata S. Yokosuka A, Mimaki Y, Ohizumi Y, Degawa M, *Nemoto K. (2014) Estimation of endoplasmic reticulum stress-inducing ability of nobiletin, a citrus polymethoxyflavonoid, in SK-N-SH human neuroblastoma cells. **Fundamental Toxicol Sci** 1(4), 169-172.
22. Tanigawa T, *Kanazawa S, Ichibori R, Fujiwara T, Magome T, Shingaki K, Miyata S. Hata Y, Tomita K, Matsuda K, Kubo T, Tohyama M, Yano K, Hosokawa K. (2014) (+)-Catechin protects dermal fibroblasts against oxidative stress-induced apoptosis. **BMC Complement. Altern Med** 14(1):133.
23. *Shimizu S, Koyama Y, Hattori T, Tachibana T, Yoshimi T, Emoto H, Matsumoto Y, Miyata S. Katayama T, Ito A, Tohyama M. (2014) DBZ, a CNS-specific DISC1 binding protein, positively regulates oligodendrocyte differentiation. **Glia** 62(5):709-24.

24. *[Hirase H](#), [Shinohara Y](#). (2014) Transformation of cortical and hippocampal neural circuit by environmental enrichment. **Neuroscience** 280:282-298.
25. *[Hirase H](#), [Iwai Y](#), [Takata N](#), [Shinohara Y](#), [Mishima T](#). (2014) Volume transmission signalling via astrocytes. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci** 369:20130604.

A-02

(計画研究)

1. *[Iseki K](#), [Fukuyama H](#), [Oishi N](#), [Tomimoto H](#), [Otsuka Y](#), [Nankaku M](#), [Benninger D](#), [Hallett M](#), [Hanakawa T](#). (in press) Freezing of gait and white matter changes: a tract-based spatial statistics study. **J Clin Mov Disord** 査読有
2. [Hiyoshi-Taniguchi K](#), *[Oishi N](#), [Namiki C](#), [Miyata J](#), [Murai T](#), [Cichocki A](#), [Fukuyama H](#). (in press) The Uncinate Fasciculus as a Predictor of Conversion from aMCI to Alzheimer Disease. **J Neuroimaging** 査読有
3. [Murakami G](#), [Nakamura M](#), [Takita M](#), [Ishida Y](#), [Ueki T](#), *[Nakahara D](#). (in press) Brain Rewarding Stimulation Reduces Extracellular Glutamate Through Glial Modulation in Medial Prefrontal Cortex of Rats. **Neuropsychopharmacology** 査読有
4. [Oshiro H](#), [Hirabayashi Y](#), [Koretune H](#), [Nakao K](#), [Aizawa S](#), [Okabe S](#), and *[Gotoh Y](#). (2015) Upregulation of HP1 γ expression during neuronal maturation promotes axonal and dendritic development in mouse embryonic neocortex. **Genes to Cells** 20, 108-120. 査読有
5. [Ogura T](#), [Hamada T](#), [Matsui T](#), [Tanaka S](#), [Okabe S](#), [Kazama T](#), and *[Kobayashi Y](#). (2015) Neuroprotection by JM-1232(-) against oxygen-glucose deprivation-induced injury in rat hippocampal slice culture. **Brain Research** 1594:52-60. 査読有
6. *[Muguruma K](#), [Nishiyama A](#), [Kawakami H](#), [Hashimoto K](#) and [Sasai Y](#). (2015) Self-organization of polarized cerebellar tissue in 3D culture of human pluripotent stem cells. **Cell Reports** 10, 537-550. 査読有
7. *[Aso T](#), [Fukuyama H](#). (2015) Functional heterogeneity in the default mode network edges. **Brain Connect** 査読有 5, 203-13.
8. [Son S](#), [Kubota M](#), [Miyata J](#), [Fukuyama H](#), [Aso T](#), [Urayama S](#), [Murai T](#), *[Takahashi H](#). (2015) Creativity and positive symptoms in schizophrenia revisited: Structural connectivity analysis with diffusion tensor imaging. **Schizophr Res** 164, 221-6. 査読有
9. [Takatsuru Y](#), [Nabekura J](#), [Ishikawa T](#), [Kohsaka S](#), *[Koibuchi N](#). (2015) Early-life stress increases the motility of microglia in adulthood. **J Physiol Sci** 65: 187-194. 査読有
10. [Puentes S](#), [Kaido T](#), [Hanakawa T](#), [Ichinohe N](#), [Otsuki T](#), *[Seki K](#). (2015) Internal capsule stroke in the common marmoset. **Neuroscience** 284, 400-411. 査読有
11. [Isshiki M](#), [Tanaka S](#), [Kuriu T](#), [Tabuchi K](#), [Takumi T](#) and *[Okabe S](#). (2014) Enhanced synapse remodelling as a common phenotype in mouse models of autism. **Nature Communications** 5, 4742. 査読有
12. [Ebrahimi S](#), and *[Okabe S](#). (2014) Structural dynamics of dendritic spines: molecular composition, geometry and functional regulation. **BBA-Biomembranes** 1838, 2391-2398. 査読有
13. [Ito-Ishida A](#), [Okabe S](#). and *[Yuzaki M](#). (2014) The role of Cbln1 on Purkinje cell synapse formation. **Neuroscience Research** 83, 64-68. 査読有
14. [Ito-Ishida A](#), [Kakegawa W](#), [Kohda K](#), [Miura E](#), [Okabe S](#) and *[Yuzaki M](#). (2014) Cbln1 down-regulates the formation and function of inhibitory synapses in mouse cerebellar Purkinje cells. **Eur J Neurosci** 39, 1268-1280. 査読有
15. [Dai X](#), [Iwasaki H](#), [Watanabe M](#). and *[Okabe S](#). (2014) Dlx1 transcription factor regulates dendritic growth and postsynaptic differentiation through inhibition of neuropilin-2 and PAK3 expression. **Eur J Neurosci** 39, 531-47. 査読有
16. [Isshiki M](#) and *[Okabe S](#). (2014) Evaluation of cranial window types for in vivo two-photon imaging of brain microstructures. **Microscopy** 63, 53-63. 査読有
17. [Piochon C](#), [Kloth AD](#), [Grasselli G](#), [Tittley HK](#), [Nakayama H](#), [Hashimoto K](#), [Wan V](#), [Simmons DH](#), [Eissa T](#), [Nakatani J](#), [Cherskov A](#), [Miyazaki T](#), [Watanabe M](#), [Takumi T](#), [Kano M](#), [Wang SS](#) and *[Hansel C](#). (2014) Cerebellar plasticity and motor learning deficits in a copy-number variation mouse model of autism. **Nature Communications** 5, 5586. 査読有
18. [Kawata S](#), [Miyazaki T](#), [Yamazaki M](#), [Mikuni T](#), [Yamasaki M](#), [Hashimoto K](#), [Watanabe M](#), [Sakimura K](#) and *[Kano M](#). (2014) Global scaling down of excitatory postsynaptic responses in cerebellar Purkinje cells impairs developmental synapse elimination. **Cell Reports** 8, 1119-1129. 査読有
19. [Ohtani Y](#), [Miyata M](#), [Hashimoto K](#), [Tabata T](#), [Kishimoto Y](#), [Fukaya M](#), [Kase D](#), [Kassai H](#), [Nakao K](#), [Hirata T](#), [Watanabe M](#), [Kano M](#) and *[Aiba A](#). (2014) The synaptic targeting of mGluR1 by its carboxyl-terminal domain is crucial for cerebellar function. **Journal of Neuroscience** 34, 2702-2712. 査読有
20. [Horie M](#), [Watanabe K](#), [Bepari AK](#), [Nashimoto J](#), [Araki K](#), [Sano H](#), [Chiken S](#), [Nambu A](#), [Ono K](#), [Ikenaka K](#), [Kakita K](#), [Yamamura K](#), *[Takebayashi H](#). (2014) Disruption of actin-binding domain-containing dystonin protein causes *dystonia musculorum* in mice. **Eur J Neurosci** . 40 : 3458-3471. 査読有
21. [Chiba Y](#), [Komori H](#), [Takei S](#), [Hasegawa-Ishii S](#), [Kawamura N](#), [Adachi K](#), [Nanba E](#), [Hosokawa M](#), [Enokido Y](#), [Kouchi Z](#), [Yoshida F](#), [Shimada A](#). (2014) Niemann-Pick disease type C1 predominantly involving the frontotemporal region, with cortical and brainstem Lewy bodies: an autopsy case. **Neuropathology** 34:49-57. 査読有
22. [Sakura M](#), [Chiba Y](#), [Kamiya E](#), [Furukawa A](#), [Kawamura N](#), [Niwa M](#), [Takeuchi M](#), [Enokido Y](#), [Hosokawa M](#). (2014) Differences in the Histopathology and Cytokine Expression Pattern between Chronological Aging and Photoaging of Hairless Mice Skin. **Modern Research in Inflammation** 3: 82-89. 査読有
23. *[Abe M](#), [Fukuyama H](#), [Mima T](#). (2014) Water diffusion reveals networks that modulate multiregional morphological plasticity after repetitive brain stimulation. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 111, 4608-13. 査読有
24. [Hirose K](#), [Miyata J](#), [Sugihara G](#), [Kubota M](#), [Sasamoto A](#), [Aso T](#), [Fukuyama H](#), [Murai T](#), *[Takahashi H](#). (2014) Fiber tract associated with autistic traits in healthy adults. **J Psychiatr Res** pii S0022-3956(14)00267-2. 査読有
25. [Sasamoto A](#), *[Miyata J](#), [Kubota M](#), [Hirao K](#), [Kawada R](#), [Fujimoto S](#), [Tanaka Y](#), [Hazama M](#), [Sugihara G](#), [Sawamoto N](#), [Fukuyama H](#), [Takahashi H](#), [Murai T](#). (2014) Global Association Between Cortical Thinning and White Matter Integrity Reduction in Schizophrenia. **Schizophr Bull** 40, 420-427. 査読有
26. [Hattori Y](#), [Okamoto Y](#), [Maki T](#), [Yamamoto Y](#), [Oishi N](#), [Yamahara K](#), [Nagatsuka K](#), [Takahashi R](#), [Kalaria RN](#), [Fukuyama H](#), [Kinoshita M](#), *[Ihara M](#). (2014) Silent Information Regulator 2 Homolog 1 Counters Cerebral Hypoperfusion Injury by Deacetylating Endothelial Nitric Oxide Synthase. **Stroke** 45, 3403-3411. 査読有

27. Fujino J, *Takahashi H, Miyata J, Sugihara G, Kubota M, Sasamoto A, Fujiwara H, Aso T, Fukuyama H, Murai T. (2014) Impaired empathic abilities and reduced white matter integrity in schizophrenia. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry** 48, 117-23. 査読有
28. Inano R, *Oishi N, Kunieda T, Arakawa Y, Yamao Y, Shibata S, Kikuchi T, Fukuyama H, Miyamoto S. (2014) Voxel-based clustered imaging by multiparameter diffusion tensor images for glioma grading. **NeuroImage: Clinical** 5, 396-407. 査読有
29. Ota K, *Oishi N, Ito K, Fukuyama H. (2014) A comparison of three brain atlases for MCI prediction. **J Neurosci Methods** 221, 139-50. 査読有
30. Anitha A, Thanseem I, Nakamura K, Vasu MM, Yamada K, Ueki T, Iwayama Y, Toyota T, Tsuchiya KJ, Iwata Y, Suzuki K, Sugiyama T, Tsujii M, Yoshikawa T, *Mori N. (2014) Zinc finger protein 804A (ZNF804A) and verbal deficits in individuals with autism. **J Psychiatry Neurosci** 39, 294-303. 査読有
31. Cheng KC, Asakawa A, Li YX, Chung HH, Amitani H, Ueki T, Cheng JT, Inui A. (2014) Silymarin induces insulin resistance through an increase of phosphatase and tensin homolog in Wistar rats. **PLoS One** 9, e84550. 査読有
32. Brawek B, Schwendele B, Riester K, Kohsaka S, Lerdkrai C, Liang Y, *Garaschuk O. (2014) Impairment of in vivo calcium signaling in amyloid plaque-associated microglia. **Acta Neuropathol** 127: 495-505. 査読有
33. Takezawa Y, Kohsaka S, *Nakajima K. (2014) Transient down-regulation and restoration of glycogen synthase levels in axotomized rat facial motoneurons. **Brain Res** 1586: 34-45. 査読有
34. Waga C, Asano H, Sanagi T, Suzuki E, Nakamura Y, Tsuchiya A, Itoh M, Goto Y, Kohsaka S and *Uchino S. (2014) Identification of two novel Shank3 transcripts in the developing mouse neocortex. **J Neurochem** 128: 280-293. 査読有
35. *Ichinohe N. (2014) On-going elucidation of mechanisms of primate specific synaptic spine development using the common marmoset (*Callithrix jacchus*). **Neurosci Res** 93, 176-178. 査読有
36. Sasaki T, Aoi H, Oga T, Fujita I, *Ichinohe N. (2014) Postnatal development of dendritic structure of layer III pyramidal neurons in the medial prefrontal cortex of marmoset. **Brain Struct Funct** Epub ahead of print. 査読有
37. *Kawai N, Yasue M, Banno T, Ichinohe N. (2014) Marmoset monkeys evaluate third-party reciprocity. **Biol Lett** 10. 査読有
38. Sasaki T, Oga T, Nakagaki K, Sakai K, Sumida K, Hoshino K, Miyawaki I, Saito K, Suto F, *Ichinohe N. (2014) Developmental expression profiles of axon guidance signaling and the immune system in the marmoset cortex: potential molecular mechanisms of pruning of dendritic spines during primate synapse formation in late infancy and prepuberty (I). **Biochem Biophys Res Commun** 444, 302-306. 査読有
39. Sasaki T, Oga T, Nakagaki K, Sakai K, Sumida K, Hoshino K, Miyawaki I, Saito K, Suto F, *Ichinohe N. (2014) Developmental genetic profiles of glutamate receptor system, neuromodulator system, protector of normal tissue and mitochondria, and reelin in marmoset cortex: potential molecular mechanisms of pruning phase of spines in primate synaptic formation process during the end of infancy and prepuberty (II). **Biochem Biophys Res Commun** 444, 307-310. 査読有
40. Watakabe A, Ohsawa S, Ichinohe N, Rockland KS, *Yamamori T. (2014) Characterization of claustral neurons by comparative gene expression profiling and dye-injection analyses. **Front Syst Neurosci** 8, 98. 査読有
41. *Sugihara G, Suzuki K, Ouchi Y, Nakamura K, Futatsubashi M, Takebayashi K, Yoshihara Y, Omata K, Matsumoto K, Tsuchiya KJ, Iwata Y, Tsujii M, Sugiyama T, Mori N. (2013) Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. **JAMA Psychiatry** 70, 49-58. 査読有
42. Kubota M, *Miyata J, Sasamoto A, Sugihara G, Yoshida H, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi H, Murai T. (2013) Thalamocortical Disconnection in the Orbitofrontal Region Associated With Cortical Thinning in Schizophrenia. **JAMA Psychiatry** 70, 12-21. 査読有
43. Takenobu Y, *Hayashi T, Moriwaki H, Nagatsuka K, Naritomi H, Fukuyama H. (2013) Motor recovery and microstructural change in rubro-spinal tract in subcortical stroke. **Neuroimage Clin** 4, 201-8. 査読有
44. *Ban H, Yamamoto H, Hanakawa T, Urayama S, Aso T, Fukuyama H, Ejima Y. (2013) Topographic representation of an occluded object and the effects of spatiotemporal context in human early visual areas. **J Neurosci** 33, 16992-7007. 査読有
45. Okada H, *Ouchi Y, Ogawa M, Futatsubashi M, Saito Y, Yoshikawa E, Terada T, Oboshi Y, Tsukada H, Ueki T, Watanabe M, Yamashita T, Maqata Y. (2013) Alterations in $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptors in cognitive decline in Alzheimer's aetiopathology. **Brain**. 136, 3004-3017. 査読有

(公募研究)

1. *Imayoshi J, Ishidate, F. and *Kageyama, R. (in press) Real-time imaging of bHLH transcription factors reveals their dynamic control in multipotency and fate choice of neural stem cells. **Frontiers in Cellular Neuroscience**.

A-03

(計画研究)

1. Ogata H, Matsuse D, Yamasaki R, Kawamura N, Matsushita T, Yonekawa T, Hirofumi M, Murai H, *Kira JI. (in press) A nationwide survey of combined central and peripheral demyelination in Japan. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**
2. Kimura H, Tsuboi D, Wang C, Kushima I, Koide T, Ikeda M, Iwayama Y, Toyota T, Yamamoto N, Kunimoto S, Nakamura Y, Yoshimi A, Banno M, Xing J, Takasaki Y, Yoshida M, *Aleksic B, Uno Y, Okada T, Iidaka T, Inada T, Suzuki M, Ujike H, Kunugi H, Kato T, Yoshikawa T, Iwata N, Kaibuchi K, Ozaki N. (2015) Identification of Rare, Single-Nucleotide Mutations in NDE1 and Their Contributions to Schizophrenia Susceptibility. **Schizophr Bull** 41:744-53.
3. *Ikeda M, Yoshimura R, Hashimoto R, Kondo K, Saito T, Shimasaki A, Ohi K, Tochigi M, Kawamura Y, Nishida N, Miyagawa T, Sasaki T, Tokunaga K, Kasai K, Takeda M, Nakamura J, Ozaki N, Iwata N. (2015) Genetic Overlap Between Antipsychotic Response and Susceptibility to Schizophrenia. **J Clin Psychopharmacol** 35:85-88.
4. Hida H, Mouri A, Mori K, Matsumoto Y, Seki T, Taniguchi M, Yamada K, Iwamoto K, Ozaki N, Nabeshima T, *Noda Y. (2015) Blonanserin Ameliorates Phencyclidine-Induced Visual-Recognition Memory Deficits: the Complex Mechanism of Blonanserin Action Involving D3-5-HT2A and D1-NMDA Receptors in the mPFC. **Neuropsychopharmacology** 40:601-13.
5. Ohgidani M, Kato TA*, Kanba S. (2015) Introducing directly induced microglia-like (iMG) cells from fresh human monocytes: A novel translational research tool for psychiatric disorders. **Frontiers in Cellular Neuroscience** 9, 184.
6. Watabe M*#, Kato TA*#, Teo AR, Horikawa H, Tateno M, Hayakawa K, Shimokawa N, Kanba S. (#: These authors contributed equally to this work) (2015) Relationship between trusting behaviors and psychometrics associated with social network and depression among young generation: a pilot study. **PLoS ONE** 10(4): e0120183.

7. Song ZY, Yamasaki R, Kawano Y, Sato S, Masaki K, Yoshimura S, Matsuse D, Murai H, Matsushita T, *Kira J. (2015) Peripheral blood T cell dynamics predict relapse in multiple sclerosis patients on fingolimod. **PLoS One** 28;10(4):e0124923.
8. Xing J, Wang C, Kimura H, Takasaki Y, Kunimoto S, Yoshimi A, Nakamura Y, Koide T, Banno M, Kushima I, Uno Y, Okada T, *Aleksic B, Ikeda M, Iwata N, Ozaki N. (2014) Resequencing and Association Analysis of PTPRA, a Possible Susceptibility Gene for Schizophrenia and Autism Spectrum Disorders. **PLoS One** 9:e112531.
9. Wang C, Koide T, Kimura H, Kunimoto S, Yoshimi A, Nakamura Y, Kushima I, Banno M, Kawano N, Takasaki Y, Xing J, Noda Y, Mouri A, *Aleksic B, Ikeda M, Okada T, Iidaka T, Inada T, Iwata N, Ozaki N. (2014) Novel rare variants in F-box protein 45 (FBXO45) in schizophrenia. **Schizophr Res** 157:149-56.
10. Shishido E, Aleksic B, *Ozaki N. (2014) Copy-number variation in the pathogenesis of autism spectrum disorder. **Psychiatry Clin Neurosci** 68:85-95.
11. *Kido M, Nakamura Y, Nemoto K, Takahashi T, Aleksic B, Furuichi A, Nakamura Y, Ikeda M, Noguchi K, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N, Suzuki M. (2014) The Polymorphism of YWHAE, a Gene Encoding 14-3-3Epsilon, and Brain Morphology in Schizophrenia: A Voxel-Based Morphometric Study. **PLoS One** 9:e103571.
12. Mizoguchi Y*, Kato TA, Seki Y, Ohgidani M, Sagata N, Horikawa H, Yamauchi Y, Sato-Kasai M, Hayakawa K, Inoue R, Kanba S, Monji A (2014) BDNF induces sustained intracellular Ca²⁺ elevation through the upregulation of surface TRPC3 channels in rodent microglia. **J Biol Chem** 289(26), 18549-18555.
- ©13. Ohgidani M, Kato TA*, Setoyama D, Sagata N, Hashimoto R, Shigenobu K, Yoshida T, Hayakawa K, Shimokawa N, Miura D, Utsumi H, Kanba S. (2014) Direct induction of ramified microglia-like cells from human monocytes: Dynamic microglial dysfunction in Nasu-Hakola disease. **Scientific Reports** 4, 4957, 2014
14. Cui Y, Masaki K, Yamasaki R, Imamura S, Suzuki SO, Hayashi S, Sato S, Nagara Y, Kawamura MF, *Kira J. (2014) Extensive dysregulations of oligodendrocytic and astrocytic connexins are associated with disease progression in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model. **J Neuroinflammation** 11:42.
15. Ainiding G, Kawano Y, Sato S, Isobe N, Matsushita T, Yoshimura S, Yonekawa T, Yamasaki R, Murai H, *Kira J (2014) South Japan Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Interleukin 2 receptor α chain gene polymorphisms and risks of multiple sclerosis and neuromyelitis optica in southern Japanese. **J Neurol Sci** 15;337(1-2):147-50.
16. Akagi T, Matsumura Y, Yasui M, Minami E, Inoue H, Masuda T, Tozaki-Saitoh H, Tamura T, Mizumura K, Tsuda M, Kiyama H, *Inoue K. (2014) "Interferon regulatory factor 8 expressed in microglia contributes to tactile allodynia induced by repeated cold stress in rodents." **J Pharmacol Sci** 査読有, 126, 172-176.
17. Ochi-ishi R, Nagata K, Inoue T, Tozaki-Saitoh H, Tsuda M, *Inoue K. (2014) "Involvement of the chemokine CCL3 and the purinoceptor P2X7 in the spinal cord in paclitaxel-induced mechanical allodynia." **Mol Pain** 査読有, 10, 53.
18. Shimoyama H, Tsuda M, Masuda T, Yoshinaga R, Tsukamoto K, Tozaki-Saitoh H and *Inoue K. (2014) "Spinal Cord is the Primary Site of Action of the Cannabinoid CB2 Receptor Agonist JWH133 that Suppresses Neuropathic Pain: Possible Involvement of Microglia." **The Open Pain Journal**, 査読有, 7, 1-8.
19. Masuda T, Iwamoto S, Yoshinaga R, Tozaki-Saitoh H, Nishiyama A, Mak TW, Tamura T, *Tsuda M, *Inoue K. (2014) "Transcription factor IRF5 drives P2X4R+-reactive microglia gating neuropathic pain." **Nat Commun** 査読有, 5, 3771.
20. Masuda T, Nishimoto N, Tomiyama D, Matsuda T, Tozaki-Saitoh H, Tamura T, Kohsaka S, Tsuda M, *Inoue K. (2014) "IRF8 is a transcriptional determinant for microglial motility." **Purinergic Signal** 査読有, 10, 515-521.
21. Matsushita K, Tozaki-Saitoh H, Kojima C, Masuda T, Tsuda M, *Inoue K, Hoka S. (2014) "Chemokine (C-C motif) receptor 5 is an important pathological regulator in the development and maintenance of neuropathic pain." **Anesthesiology**, 査読有, 120, 1491-503.
22. Kato TA*, Watabe M, Kanba S. (2013) Neuron-glia interaction as a possible glue to translate the mind-brain gap: A novel multi-dimensional approach toward psychology and psychiatry. **Frontiers in Psychiatry (Frontiers in Neuropsychiatric Imaging and Stimulation)** 4, 139.
23. Seki Y, Kato TA*, Monji A*, Mizoguchi Y, Horikawa H, Sato-Kasai M, Yoshiga D, Kanba S. (2013) Aripiprazole and minocycline, but not haloperidol, suppress oligodendrocyte damage from interferon- γ -stimulated microglia in co-culture model. **Schizophrenia Research** 151(1-3), 20-28.
24. Kato TA*, Hayakawa K, Monji A, Kanba S (2013) Missing and Possible Link between Neuroendocrine Factors, Neuropsychiatric Disorders and Microglia. **Frontiers in Integrative Neuroscience** 7: 53.
25. Watabe M*, Kato TA*, Tsuboi S, Ishikawa K, Hashiya K, Monji A, Utsumi H, Kanba S. (2013)[*Double Corresponding authors who were equally contributed to this work.]: Minocycline, a microglial inhibitor, reduces 'honey trap' risk in human economic exchange. **Scientific Reports** 3, 1685.
26. Kato TA*, Kanba S. (2013) Are microglia minding us? Digging up the unconscious mind-brain relationship from a neuropsychanalytic approach. **Frontiers in Human Neuroscience** 7, 13.
- (公募研究)
1. *Sasaki A, Kakita A, Yoshida K, Konno T, Ikeuchi T, Hayashi S, Matsuo H, Shioda K. (in press) Variable expression of microglial DAP12 and TREM2 genes in Nasu-Hakola disease. **Neurogenetics**
2. Takeuchi R, *Toyoshima Y, Tada M, Tanaka H, Shimizu H, Miura T, Aoki K, Aikawa A, Ishizawa S, Ikeuchi T, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H. (in press) Globular glial mixed four repeat tau and TDP-43 proteinopathy with motor neuron disease and frontotemporal dementia. **Brain Pathology**
3. Yokoyama Y, *Toyoshima Y, Shiga A, Tada M, Hasegawa K, Kitamura H, Ikeuchi T, Someya T, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H. (in press) Pathological and clinical spectrum of a four-repeat tauopathy, progressive supranuclear palsy with special reference to astrocytic tau pathology. **Brain Pathology**
4. Ryota Nakazato, Takeshi Takarada, Shinsuke Ikeno, Saki Nakamura, Takaya Kutsukake, Eiichi Hinoi and *Yukio Yoneda (in press) Upregulation of runt-related transcription factor-2 through CCAAT enhancer binding protein-beta signaling pathway in microglial BV-2 cells exposed to ATP. **J Cell Physiol** doi: 10.1002/jcp.24988.
5. Koichi Fujikawa, Ryo Fukumori, Saki Nakamura, Takaya Kutsukake, Takeshi Takarada and *Yukio Yoneda (in press) Potential interactions of calcium-sensitive reagents with zinc ion in different cultured cells. **PLoS ONE**

6. Takeshi Takarada, Masato Ogura, Noritaka Nakamichi, Takami Kakuda, Ryota Nakazato, Hiroshi Kokubo, Shinsuke Ikeno, Saki Nakamura, Takaya Kutsukake, Eiichi Hinoi and *Yukio Yoneda (in press) Upregulation of Slc38a1 gene along with promotion of neurosphere growth and subsequent neuronal specification in undifferentiated neural progenitor cells exposed to theanine. **Neurochem Res**
7. Y. Kizuka, S. Kitazume, K. Sato and N. Taniguchi (in press) Clec4g (LSECtin) interacts with BACE1 and suppresses A β generation. **FEBS Letters**
8. Takeshi Takarada, Noritaka Nakamichi, Takami Kakuda, Ryota Nakazato, Hiroshi Kokubo, Shinsuke Ikeno, Saki Nakamura, Eiichi Hinoi and *Yukio Yoneda (2015) Daily oral intake of theanine prevents the decline of 5-bromo-2'-deoxyuridine incorporation in hippocampal dentate gyrus with concomitant alleviation of behavioral abnormalities in adult mice with severe traumatic stress. **J Pharmacol Sci** 127, 292-297.
9. Y. Kizuka, S. Kitazume*, R. Fujinawa, T. Saito, N. Iwata, T. C. Saido, M. Nakano, Y. Yamaguchi, Y. Hashimoto, M. Staufenbiel, H. Hatsuta, S. Murayama, H. Many, T. Endo, and Taniguchi* (2015) An aberrant sugar modification of BACE1 blocks its lysosomal targeting in Alzheimer's disease. **EMBO Mol Med** 15, 175-189. DOI: 10.15252/emmm.201404438.
10. Hatano M, Ikeda M*, Kondo K, et al.(2015) No support for replication of the genetic variants identified by a recent mega-analysis of the treatment response to antidepressants. **J Hum Genet** 査読有
11. Ikeda M*, Yoshimura R, Hashimoto R, et al.(2015) Genetic overlap between antipsychotic response and susceptibility to schizophrenia. **J C Psychopharmacology** 35(1):85-8. 査読有
12. Konno T, Tada M, Tada M, Koyama A, Nozaki H, Harigaya Y, Nishimiya J, Matsunaga A, Yoshikura N, Ishihara K, Arakawa M, Isami A, Okazaki K, Yokoo H, Itoh K, Yoneda M, Kawamura M, Inuzuka T, Takahashi H, Nishizawa M, Onodera O, Kakita A, *Ikeuchi T. (2014) Haploinsufficiency of *CSF-1R* and Clinicopathological Characterization in patients with HDLS. **Neurology** 82:139-148.
13. Ryota Nakazato, Takeshi Takarada, Takumi Watanabe, Binh Thanh Nguyen, Shinsuke Ikeno, Eiichi Hinoi and *Yukio Yoneda (2014) Constitutive and functional expression of runt-related transcription factor-2 by microglial cells. **Neurochem Int** 74, 24-35.
14. Choi Y, Jung Y-D, Ayarpadikannan S, Koga A, Imai H, Hirai H, Roos C and * Kim H-S. (2014) Novel variable number of tandem repeats of gibbon MAOA gene and its evolutionary significance. **Genome** 57(8): 427-432. 査読有
15. *Oishi T, Imai H, Go Y, Imamura M, Hirai H, Takada M. (2014) Sporadic premature aging in a Japanese monkey: a primate model for progeria. **PLoS ONE** 9(11), e111867. 査読有
16. Eo J, Cha HJ, Imai H, Hirai H, *Kim HS. 2014 Expression Profiles of Endogenous Retroviral Envelopes in Macaca Mulatta (Rhesus Monkey). **AIDS Res Hum Retroviruses** 30, 996-1000. 査読有
17. Kato J, Takai Y, Hayashi MK, Kato Y, Tanaka M, Sohma Y, Abe Y, *Yasui M. (2014) Expression and localization of aquaporin-4 in sensory ganglia. **Biochem Biophys Res Commun** 査読有、451(4): 562-7.
18. Kizuka Y, Kitazume S, Okahara K, Villagra A, Sotomayor E and Taniguchi N. (2014) Epigenetic regulation of a brain-specific glycosyltransferase N-acetylglucosaminyltransferase-IX (GnT-IX) by specific chromatin modifiers. **J Biol Chem** 289, 11253-11261.
19. Okahara K, Kizuka Y, Kitazume S, Ota F, Nakajima K, Hirabayashi Y, Maekawa M, Yoshikawa T and Taniguchi N. (2014) Ceramide galactosyltransferase expression is regulated positively by Nkx2.2 and negatively by OLIG2. **Glycobiology** 24, 926-934.
20. Torii T, Miyamoto Y, Tago K, Sango K, Nakamura K, Sanbe A, Tanoue A, and *Yamauchi J. (2014) Arf6 guanine-nucleotide exchange factor cytohesin-2 binds to CCDC120 and is transported along neurites to mediate neurite growth. **J Biol Chem** 289, 33887-33903: *Corresponding author
21. Torii T, Miyamoto Y, Takada S, Tsumura H, Arai M, Nakamura K, Ohbuchi K, Yamamoto M, Tanoue A, and *Yamauchi J (2014) *In vivo* knockdown of ErbB3 in mice inhibits Schwann cell precursor migration. **Biochem Biophys Res Commun** 452, 782-788: *Corresponding author
22. Miyamoto Y, Eguchi T, Torii T, Nakamura K, Tanoue A, and *Yamauchi J. (2014) Hypomyelinating leukodystrophy-associated missense mutant of FAM126A/hyccin/DRCTNNB1A aggregates in the endoplasmic reticulum. **J. Clin Neurosci** 21, 1033-1039: *Corresponding author
23. Miyamoto Y, Yamamori N, Torii T, Tanoue A, and *Yamauchi J. (2014) Rab35, acting through ACAP2 switching off Arf6, negatively regulates oligodendrocyte differentiation and myelination. **Mol Biol Cell** 25, 1532-1542: *Corresponding author
Picked up as 'cover image': Rab35, acting through ACAP2 switching off Arf6, negatively regulates oligodendrocyte differentiation and myelination. **Mol Biol Cell** Vol. 25, No. 15 (2014)

3. 総説について

1. Takebayashi H, *Ikenaka K (2015) Oligodendrocyte generation during mouse development. **Glia**, doi: 10.1002/glia.22863. [Epub ahead of print]
2. Koizumi S, Ohsawa K, Inoue K, *Kohsaka S. (2013) Purinergic receptors in microglia: Functional modal shifts of microglia mediated by P2 and P1 receptors. **Glia** 61(1):47-54,

4. 書籍について

1. Nakajima K and Kohsaka S Interaction of Microglia with Neurons and Astrocytes under Lesioned Neuronal Conditions. In: Neuroglia (Kettenmann H, Ransom BR. eds), pp. 677-686, Oxford University Press, New York, 2013

5. ホームページについて

領域ホームページ（日本語版、英語版）を作成、公開し、原著論文・総説、特許等の研究成果を公表している。プレスリリースされた特筆すべき成果については、適宜ホームページ上の「プレスリリース」に掲出する他、領域パンフレット (News Letter) の発行に合わせ、その PDF 版をホームページよりダウンロードすることを可能とし、研究成果を一般向けに分かりやすく伝えるよう努めている。また、領域主催シンポジウム、一般向け公開行事の開催は、ホームページの「イベント」で周知するとともに、開催告知ポスターのホームページへの掲出も行っている。URL: <http://square.umin.ac.jp/gliaglassembl/>

6. ニュースレターについて

領域の活動や研究成果を広く研究者コミュニティに知らせるため、ニュースレターを年2回発行している。

7. 主催シンポジウムについて

1. 馬場広子 Regulation of myelination in brain. 第56回日本神経学会学術大会、2015年5月20日-5月23日、新潟（シンポジウム）
2. 2015.1.23 第3回グリアアセンブリ公開シンポジウム（国際シンポジウム）（東京大学伊藤国際学術研究センター 伊藤謝恩ホール）
3. 小泉修一、平山友里、繁冨英治、アストロサイトアセンブリの新規解析法の開発と新機能（シンポジウム）、第57回日本神経化学学会大会・第36回日本生物学的精神医学会合同大会、2014年9月29日～10月1日、奈良
4. 伊藤啓、栗崎健 もう一つのグリアアセンブリ：ショウジョウバエのグリア細胞種と機能分類、第57回日本神経化学学会大会・第36回日本生物学的精神医学会合同大会（シンポジウム）2014年9月29日～10月1日、奈良
5. 松井広 光操作研究会 in 東北大学 2014 2014年8月18日～8月25日 8日間開催（東北大学）
6. Koizumi S. Ischemic tolerance mediated by the glia purinergic system. Purine2014, 2014.7.24.Bonn（シンポジウム、演者&オーガナイザー）
7. 2014.1.10 第2回グリアアセンブリ公開シンポジウム（名古屋大学医学部鶴友会館）
8. 2013.9.3 第1回グリアアセンブリ公開シンポジウム（九州大学百年講堂）
9. 高坂新一 グリアの機能形態学. 第36回日本神経科学大会・第56回日本神経化学学会大会、2013年6月21日、京都

8. マスメディアによる情報発信について

新聞

1. 小泉修一 毎日新聞(2015年5月3日)
2. 松井広 神戸新聞、山陰中央新報、山梨日日新聞、山形新聞、山陽新聞、福井新聞、信濃毎日新聞、岐阜新聞、中国新聞 2015年3月20日～5月2日 各紙掲載（計9件）
3. 松井広 河北新報 科学の泉 「こころの源を探して」(1)～(6) (2015年4月7日～12)脳科学一般についてのコラム記事（全6回）
4. 小泉修一 山梨日々新聞(2015年3月7日)
5. 今吉格 読売新聞夕刊(2015年3月5日)
6. 日浅未来 論文2 関連：朝日新聞、山陽新聞(2014年10月31日)
7. 日浅未来 論文3 関連：朝日新聞、読売新聞、中国新聞、山陽新聞(2014年10月22日)、毎日新聞(2014年10月25日)、産経新聞(2014年10月26日)
8. 飯野正光 日経産業新聞(2014年7月1日)

テレビ

今吉格 NHK ワールド「Science View」<http://www3.nhk.or.jp/nhkworld/english/tv/scienceview/>
ON AIR SCHEDULE (UTC) 2014 Sep. 2, Tue. 14:30 - 15:00, 20:30 - 21:00 / 2014 Sep. 3, Wed. 2:30 - 3:00, 8:30 - 9:00

9. アウトリーチ活動について

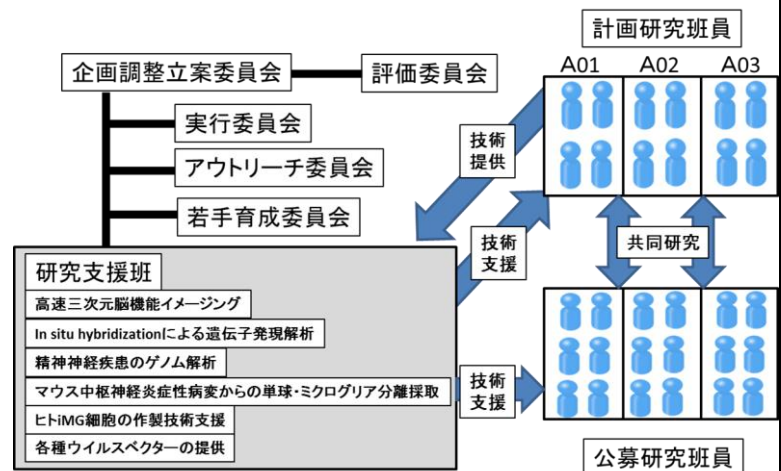
1. 2014.11.22 尾崎紀夫、市民公開講座：講演「眠れない、眠たい、どうすれば良いか？」（第24回日本臨床精神神経薬理学会、第44回日本神経精神薬理学会共催：名古屋）＊脳機能障害に関する解説
2. 2014.10.18 尾崎紀夫、高校生と保護者向け講演「こころと脳を診る・支える・知る」（河合塾医学部医学科ガイダンス：名古屋）＊脳科学研究についての啓蒙
3. 2014.8.31 今井啓雄 第4回京大モンキー日曜サロン「樹液を飲み、盲腸で味わう？サループラジルでのマーモセット観察の報告」（盲腸で発現している味覚受容体の情報伝達系と腸管グリア等について解説）
4. 2014.7.9 竹林浩秀 新潟大学付属新潟中学校 模擬講義 「不思議な脳」（新潟市）
5. 2013.9.25 竹林浩秀 新潟大学附属長岡中学校 模擬講義 「不思議な器官、脳について」（新潟市）

6. 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。

本領域では特にグリア研究に必要となる様々な技術の開発と領域内での共有を目指して右図の様な組織を構築した。研究支援班は計画班員で構成され、それぞれの研究室が持つ独自の技術を計画班および公募班に普及させ、領域の活性化を図る。

既存の技術の提供のみならず、この領域で新たに開発された技術についても研究支援班で提供する技術に順次組み込み、その積極的な共有化を推進している。



研究支援活動実績

「高速三次元脳機能イメージング」(小泉、伊藤、栗崎)

- ・ 竹林浩秀「ショウジョウバエを利用した、オリゴデンドロサイトの機能制御遺伝子の解析支援」
- ・ 井上和秀「ショウジョウバエを利用した、マイクログリア機能制御遺伝子の解析支援」
- ・ 吉良潤一「神経炎症性疾患および変性疾患モデルマウスにおける単球・マイクログリアの高解像度三次元イメージング支援」

- ・ 神庭重信「ショウジョウバエを利用した、精神疾患に関連する遺伝子についての解析支援」

「In situ hybridizationによる遺伝子発現解析」(竹林)

- ・ 小泉修一「マウス脳切片におけるグリア細胞の遺伝子発現解析」
- ・ 池内 健「ヒト病理切片における in situ hybridization 解析：マイクログリア特異分子の発現解析」
- ・ 平瀬 肇「マウス脳切片における活動依存性遺伝子の発現解析」

「精神神経疾患のゲノム解析」(尾崎)

- ・ 神庭重信、池田匡志「精神疾患のゲノムコピー数変異 (CNV) 解析」
- ・ 各研究組織と連携「グリア関連遺伝子のターゲットリシーケンス解析」
- ・ 今井啓雄「ニホンザルを対象とした CNV 解析」

「マウス中枢神経炎症性病変からの単球・マイクログリア分離採取」(吉良)

- ・ 神庭重信「ヒト体細胞由来マイクログリア作成」

「ヒト iMG 細胞の作製技術支援」(神庭)

- ・ 尾崎紀夫「精神疾患におけるマイクログリアの病態解明のためのヒト iMG 細胞の作製と解析」
- ・ 吉良潤一「神経疾患におけるマイクログリアの病態解明のためのヒト iMG 細胞の作製と解析」
- ・ 井上和秀「慢性疼痛におけるマイクログリアの病態解明のためのヒト iMG 細胞の作製と解析」

「各種ウイルスベクターの提供」(池中、小林)

- ・ 宮田信吾「オリゴデンドロサイトにおける統合失調症関連因子 DBZ の機能解析」

- ・ 竹林浩秀「神経発生・発達における遺伝子機能の解析」
- ・ 田中謙二「Na K ATPase のグリア細胞での役割」

他の連携状況

- 池中一裕—小泉修—「グリア伝達制御がグリアアセンブリ機能に与える影響に関する in vivo/in vitro 解析」
- 池中一裕—小泉修—「アストロサイトの分子生物学的変化の網羅的解析」
- 池中一裕—柴崎貢志「海馬スライス標本内アストロサイトからの ATP 放出イメージング」
- 池中一裕—竹林浩秀「自然発生ミュータントマウスを用いたオリゴデンドロサイト分化・再生の解析」
- 田中謙二—掛川渉「記憶・学習を担う神経回路機能の解明と光制御」
- 田中謙二—馬場広子「PLD4 ノックインマウスの作製と解析」
- 田中謙二—小山隆太「光活性化アデニル酸シクラーゼの利用による cAMP 依存的な神経細胞構造形成の研究」
- 飯野正光—田中謙二—松井広「グリア細胞選択的 Ca²⁺インジケーターマウスの開発」
- 飯野正光—大木研一「アストロサイト選択的 Ca²⁺インジケーターマウスの供与」
- 飯野正光—井上和秀「高感度プローブを用いた活性化グリアの in vivo カルシウムイメージング」
- 小泉修—尾藤晴彦「新規 Ca²⁺インディケータを用いた神経・グリア活動の可視化」
- 小泉修—尾藤晴彦「In vivo 神経細胞・グリア細胞同時機能可視化によるグリアアセンブリ機能解析」
- 小泉修—平瀬 肇「In vivo アストロサイト機能解析」
- 大木研一—尾藤晴彦「新規 Ca²⁺インディケータを用いた神経・グリア活動の可視化」
- 岡部繁男—高坂新一「ミクログリアのイメージングに関する研究」
- 岡部繁男—高坂新一「げっ歯類と霊長類での大脳皮質グリア細胞の発達の比較」
- 岡部繁男—尾崎紀夫「グリア系ゲノム変異を同定した統合失調症死後脳の解析」
- 岡部繁男—井上和秀「発達異常ミクログリアを有する遺伝子改変マウスのイメージング解析」
- 岡部繁男—橋本浩一「自閉症モデルマウスとグリアアセンブリの関連性の解析」
- 岡部繁男—竹林浩秀「げっ歯類の大脳皮質でのグリア細胞種間での発達の比較」
- 岡部繁男—橋本浩一—福山秀直—植木孝俊「発達障害患者における脳機能イメージングと、そのグリアアセンブリに掛かる診断マーカー探索への応用」
- 高坂新一—橋本浩一「小脳における生後発達期ミクログリアの分布・形態の解析」
- 高坂新一—尾崎紀夫「マーモセットの CNV 解析に関する共同研究」
- 竹林浩秀—福山秀直—植木孝俊「高精細トラクトグラフィ (DTI) 及び fMRI による、神経回路の機能的成熟と白質発達の連関ダイナミズムの in vivo 解析」
- 高坂新一—福山秀直—植木孝俊「脳イメージングに基づく、ヒト・霊長類発達障害病態モデルにおける神経回路・グリア相関破綻の分子病理解析」
- 竹林浩秀—橋本浩一—池内健「ミクログリア特異的異常を示す遺伝子改変マウスの解析」
- 竹林浩秀—北爪しのぶ「糖鎖合成酵素ノックアウトマウスにおけるグリア細胞分化の解析」
- 尾崎紀夫—吉良潤一「ミエリン系に着目した統合失調症死後脳の解析」
- 尾崎紀夫—神庭重信「グリア系ゲノム変異を同定した双極性障害の iPS 細胞解析」
- 井上和秀—吉良潤一「脳内ミクログリアによるシナプス制御機構と慢性疼痛」
- 柴崎貢志—小山隆太「脳内温度可変装置と TRPV4K0 マウスを用いたミクログリアの機能解析」
- 尾藤晴彦—坂内博子「新規 Ca²⁺インディケータを用いた神経・グリア活動の可視化」
- 尾藤晴彦—今吉 格「新規リポーターマウスを用いた神経・グリア活動の可視化と操作」
- 匂坂敏朗—山内淳司「オリゴデンドロサイトの培養細胞を用いたミエリン形成機構の解明」

7. 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。

1. グリアアセンブリ若手の会

若手研究者の育成及び若手研究者間の交流・親睦、グリア研究者のすそ野開拓を目的とした、グリアアセンブリ若手の会（以下若手の会）を班会議開催日の前後で開催している。若手の会世話人は、若手研究者で組織され、企画及び運営も若手研究者に任せる。外部講師（海外含む）による教育講演、若手の発表会、時間無制限の討論等があり、質の高い研究交流が行われている。また、若手からの提案研究に、総括班が支援するシステムも構築している。このように、シニア、中堅、若手（学生含む）が、垣根を作ることなく自由に討論することにより、将来本研究分野の世界の中核となる人材を育成する。以下に、第1回若手の会のアウトラインを記載する。

第1回若手の会

日時：2014年8月7日-8日、場所：仁和寺（京都）

招待講演者：工藤佳久先生（東京薬科大学名誉教授）、大出晃士先生（東大院・医）

教育講演1題、中堅の講演2題、若手の公演5題、他自由討論及び朝のお勤め（国宝金堂）

参加者：若手研究者34名、シニア研究者13名

第2回以降も継続的に行う予定であり、2015年夏の予定は以下である。

第2回若手の会

日時：2015年7月9日-10日、場所：自然科学研究機構生理学研究所（岡崎）

招待講演者：H. Kettenmann先生（独、Max Delbrück Center）、濱清先生（生理学研究所 名誉教授）、教育講演2題、中堅の講演2題、若手の講演2題、Kettenmann先生を囲んだグループディスカッション

2. 海外のグリア関連学会への若手の派遣

研究会名：Cold Spring Harbor Laboratory Meeting (USA)

期間：2014年7月17日-21日

被支援者：山田真弓（京都大学）

研究会名：Euroglia Meeting (Bilbao, Spain)

期間：2015年7月15日-18日

被支援者：森澤陽介（山梨大学）

3. 若手研究者間の共同研究支援

現在実行委員会で、提案案件を審議中。

8. 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。

1. 九州大学（計画研究代表：吉良潤一）当研究班では、平成25年度にセルソーター SH800 SONY および付属用品、解析用パソコンを導入し、グリアアセンブリ研究班の研究に使用している。

本機の特徴は、従来困難であったセッティングやソーティング軸の調整が全て自動で行われ、初心者や使用頻度の低い利用者でも比較的簡単に細胞の解析および分離採取が可能なことである。

平成25年度および26年度は、当科で研究しているアレルギー素因モデルマウス脊髄から、従来の方法では困難だったマイクログリア細胞の分離採取を行い、RNA アレイアッセイによりアレルギー素因マウスのマイクログリアが定常状態と比し活性化していることを世界で初めて突き止めた。また、それ以外にも本機の有能な細胞解析機能により、主にマウス脳神経、末梢血、脾臓組織などにおける骨髄由来細胞の機能解析を行っている。

平成27年度には、共同研究の予備実験として、九州大学精神科の加藤准教授のグループから依頼のあった、マウス末梢血由来単球の分離採取を行った。本実験に関しては現在も継続中である。

2. 新潟大学（計画研究代表：竹林浩秀）には、共焦点レーザー顕微鏡FV1200システム（オリンパス社）を購入し、研究支援活動「in situ hybridization 法による遺伝子発現解析」に活用している。本研究支援活動は、平成26年度には3件の利用があり、今後はさらに支援件数は増える予定である。平成26年は予算サポート（10万円/年）を受けながら、研究領域内の共同研究を促進することに貢献していたと考えられる。

3. 九州大学（計画研究代表：神庭重信）当研究班では、平成25年度に当科で導入したベックマン社フロア型超遠心機超遠心器(ptima L-100XP)を用いて、ヒト体細胞（血液、皮膚など）を用いたグリア様細胞の作製技術の開発とその応用研究に着手している。

我々は、グリアや神経への誘導に最適と想定される転写因子をレンチウイルスに発現させ、本機を用いてレンチウイルスを濃縮し、ターゲットとなる体細胞に感染させることで、ヒト皮膚繊維芽細胞、リンパ芽球様細胞由来のニューロンやグリアの作製開発に着手している。当研究班では本技術を用いて、ヒト皮膚線維芽細胞由来の直接誘導ニューロン（iNニューロン）を作製し、その機能解析を行っている。ここで作製される iN ニューロンは、我々が開発した血液由来直接誘導マイクログリア様細胞（iMG細胞）と共培養することで、ニューロンーマイクログリア相関に関して、新しい知見を得ることができる。現在、統合失調症患者や大うつ病患者など精神疾患患者から iN ニューロンを作製し、その機能解析による病態解明を進めている。

9. 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。

総括班評価者名：国際医療福祉大学副学長 糸山泰人

21世紀に入り脳科学は生物科学の中心的存在となり、脳機能の解明はマクロの視点はもとよりミクロの視点からも精力的に進められている。なかでも、脳での神経回路形成に神経細胞やグリア細胞がどのように関与しているかは重要なテーマである。本研究課題「グリアアセンブリによる脳機能発現の制御と病態」は、今までは神経細胞に偏っていた研究主題をグリア細胞主題に変えるとともにアストロサイト、オリゴデンドロサイトおよびミクログリアの相互かつ総体としてのネットワーク（グリアアセンブリ）がいかに神経組織及び神経回路形成に関わっているかを明らかにするのが中心目標であり、本研究の特色である。その目標達成のために、①グリアアセンブリによるシナプスリモデリング機序の解明、②脳機能に関わるグリアアセンブリの作動原理の解明、③グリアアセンブリの機能が本質的に傷害される「グリア病」の病態解明を具体的な課題としている。この研究テーマの特色に加え、研究体制としても充実しており、各々のグリア細胞の専門研究者であるとともに最新の解析技術にたけた基礎研究者を集め、かつ精神科と神経内科の臨床研究者をも加えていることは評価できる。

そうした研究グループにおいてすでに幾つかの有望な研究成果が出されている。その一つは、従来までは困難であったところの生体内でのグリア細胞のシナプスリモデリング解析を二光子励起レーザー顕微鏡や電気生理学的手法及び脳の透明化技術を組み合わせて可能にしたことである。これによりミクログリアを中心としたグリア細胞のシナプス形成や除去（刈り込み）を生きたマウスの脳内で継時的かつ顕微立体的に解析することが可能になった。また、臨界期に果たすグリアアセンブリ機能の解明も進むものと期待される。大脳皮質における神経回路の成熟には大脳皮質の神経細胞の自発的な同期活動が関与しており、方位選択性やその再構成に重要である。その過程にアストロサイトの関与、特にアストロサイトの突起部のカルシウム上昇変化が重要であることが示されている。このアストロサイトの方位選択性への関与を検証可能にする *in vivo* 2光子カルシウムイメージングの実験モデルが作製されたことで、今後はより詳細な神経回路形成機序の解明が期待される。神経細胞の虚血耐性現象とは、非侵襲性虚血プレコンディショニングによりその後の侵襲性虚血に対して耐性を獲得する現象である。その機序の解明は神経組織なかでも神経細胞の生体防御や脳虚血性疾患の治療にとって重要である。この虚血耐性にアストロサイトが P2X7 受容体を発現し、その後に遅発性の hypoxia inducible factor-1 α を増加させて「グリア性虚血耐性」機能を発揮することを明らかにした。一方、本研究はグリアアセンブリの破綻に起因する疾患を「グリア病」と位置づけ、その疾患概念と病態を研究している。特に精神科領域での懸案の疾患である統合失調症の病態をニューロン傷害でなくミエリン・オリゴデンドロサイトのグリアアセンブリ傷害が関与しているものと位置づけ、医学的に質の高いサンプル集団を用いたゲノム解析、死後脳解析、画像解析を行い、幾つかのグリア関連遺伝子の関与を示している。また、アストロサイトネットワークとオリゴデンドログリアネットワーク連携に重要なコネキシン異常による脱髄病態の解明も研究されており、今後新たな「グリア病」の概念が組み立てられることが期待される。

本グリアアセンブリ研究は、まだ一般的にはユニークな研究分野でもあるため、研究グループとして広く一般市民から臨床医に対して啓蒙活動を行っている。加えて脳科学研究者に対しては本グリアアセンブリ関連研究への公募参加を呼びかけ、共同研究を積極的に行っている。また、本研究領域の将来的な発展と理解を深めるために若手研究の育成にも力を入れる等の一連の活動は高く評価できる。また、本研究では研究支援班を作りグリアアセンブリ研究に関わる特殊な研究技術支援、即ちゲノム解析、最新技術応用、および特殊細胞の供給など各種の研究支援をグループ研究者間で行いやすくしているのも特筆すべきであり、今後のグリアアセンブリの共同研究のさらなる進化と発展が期待できる。

アドバイザー：工藤佳久（東京薬科大学・名誉教授）

池中班長のもとで発足した本新学術領域研究もすでに二年が経過した。この間に、キックオフミーティングから二回の公開シンポジウム（一回は国際シンポジウム）、班会議、中間報告会などにアドバイザーとして出席させていただき、班員の本領域に対する熱い思い入れを肌で感じさせていただいた。また、班員の最近までの成果報告書を読ませていただき、脳におけるグリア細胞の広範囲にわたる複雑な機能の解析に着実に迫りつつあることを実感している。

本領域研究の特徴は脳機能におけるグリア細胞群の役割から脳疾患への関与を解析することを目的として、基礎と臨床の研究者をバランスよく組織したことにある。脳におけるグリア細胞の機能研究は 21 世紀に入って急速に進んだ。その結果、ニューロンとシナプスが作る神経回路の中で産み出されると考えられてきた脳機能には全く異なる作動原理を持つグリア細胞群の機能が大きく関わる可能性が示されてきている。しかし、多くの脳研究者はその重要性を認識していないのが現状である。本新領域研究が「グリアアセンブリ」という概念の下に脳機能の制御と病態を考えるに至った経緯は計画の段階で理解した。確かに脳に発現する多様な病態の原因がグリアアセンブリの異常の中に発現する可能性が高く、その本質を解明する過程にこそグリア細胞の脳機能発現における役割を解明する手がかりがあるという考え方に強い説得力がある。しかし、自らの経験から実際にどこまで基礎と臨床の研究を有機的に融合できるかには正直なところ疑問を持っていた。ところが、これまでの報告会やシンポジウムに出席し、さらにまとめられた中間報告書を読ませていただき、臨床研究における遺伝子解析と基礎研究における遺伝子操作を軸にして、基礎研究での成果を臨床に、臨床での成果を基礎に反映しようとする試みがいくつも進められていることを知り、その狙いが確かであることを認識するに至っている。その意味で、本研究班の構成とその研究進捗状況にはまったく問題はなく、総括班による研究支援システムも着実に機能しているようである。特に、公募研究者のレベルが非常に高いことに驚いている。グリアアセンブリ研究に必要な新技術や新しいグリア研究の試みに意欲を示す若手研究者が多く、日本でのグリア研究を支える力が確かに高まっていると感じさせられた。彼らの存在が今後のこの研究班の成果に大きく寄与するものと期待できる。

以上述べたように、研究進捗状況、研究成果の状況、組織の機能など非常に高いレベルにあると評価したい。

問題点を挙げるとすれば、一つは総括班で企画した若手研究者派遣計画の実際の内容が乏しいことである。この計画は若手にとって非常に有効な試みである。欧米で行われているサマースクールなどの教育プログラムへの参加ばかりではなく、国際会議への参加がその後の彼らの成長に大きく資することは間違いない。総括班の予算は決して多くないが、「若手研究者派遣計画」を掲げた以上、なんとか工夫をして支援をもっと増やして欲しい。

もう一つはホームページに English の項を設けながらも、内容が乏しいことである。世界のグリア研究は爆発的に進んでいる。その中で日本の研究者の功績は極めて高く評価されている。その意味でこのホームページへの外国からのアクセスも多いはずである。内容の充実と更新速度を高めて、評価に耐えるレベルにして欲しい。

10. 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研究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。

【計画研究】

本研究領域では

A01 班：グリアアセンブリによる脳機能制御

A02 班：グリアアセンブリによる脳機能成熟

A03 班：グリア病：グリアアセンブリ破綻による精神・神経疾患

の3班構成で研究を行っているが、それぞれの研究目標に到達するためには、基礎的研究においては新たな技術開発が必要であった。中間評価までの期間にこの課題に関して極めて順調に進展し、領域として最終目標にアタック出来るツールを持つことができた。（研究進捗状況、研究成果の項参照）今後これらの技術を広く班員間で共有し、研究目標への到達を加速する。必要に応じてこれらツール提供を支援班活動に組み込み、班員間連携が円滑に進行するよう工夫する。また疾患研究においてはヒトの遺伝子、細胞等のリソース、疾患モデル動物の開発が大きく進展した。これらの疾患研究リソースが基礎的研究として開発された先端的グリア解析技術と結びつくことが重要である。領域代表者のリーダーシップにより、今後一層の連携体制の強化を図り、国際的に競争力のある成果を発信していく。

【公募研究】

公募研究募集要項には「多様な背景を持つ研究者が従来の概念に捉われない新しい視点から参画し、他分野融合的な学問としてグリア研究が発展することを本領域は期待している。・・・特に、神経栄養因子などの液性因子を介したグリアーニューロンのコミュニケーション、グリアアセンブリの進化に関する研究及び遺伝子改変サルを用いた提案を期待する。また、将来性の高い斬新な研究を提案する若手研究者からの積極的な応募を期待する。」と記載した。公募研究により期待した成果はかなり挙げられたと思われる。中間評価から本年度末までの公募研究期間第一期が終わるまでに、さらに大きな成果が挙げられるように支援班活動や個別共同研究を支援する。次期公募研究には（サルを用いた研究も含め）A01 班、A02 班で挙げた成果を A03 の臨床研究に応用できるようなトランスレーショナルリサーチの研究者に加わって頂きたい。グリアアセンブリの形成に関する進化的研究は脳機能発現におけるグリアアセンブリの働きを知る上で重要であるので、さらに推し進める。

【総括班活動】

今後の総括班活動としての最重要課題は平成 28 年 4～5 月頃に領域活動に参加してこられる第 2 期公募班員を如何にして領域に溶け込んで頂き、班員間共同研究を活発にするかである。このために、平成 28 年 6～7 月にはワークショップを開催し、領域内支援活動などで共有できるツールを早く把握して頂く。また計画班員も早く新しい公募班員の研究内容や研究におけるニーズを把握できるようにする。若手研究者支援もさらに充実させたものとしていく。若手研究者の海外学会派遣活動は（予算の関係もあり）派遣人数が少なめであった。今後はもっと増やし、年間 5 名程度派遣するようにする。若手育成セミナーは好評であり、若手研究者間のコミュニティーが出来上がりつつある。今後は若手研究者の意見を積極的に総括班の活動に反映させたい。そのために、若手代表を総括班会議に参加してもらおう。年度末に行っている研究報告会は時間が短く、1 人当たりの発表時間や討論時間が充分に取れていないとの意見もあった。報告会の期間を延ばすなど、充分研究内容を討論できるようにする。