

領域略称名：スクラップビルド

領域番号：3802

令和3年度科学研究費助成事業  
「新学術領域研究（研究領域提案型）」  
に係る研究成果報告書（研究領域）兼  
事後評価報告書

「スクラップ&ビルドによる脳機能の動的制御」

領域設定期間

平成28年度～令和2年度

令和3年6月

領域代表者 東京大学・大学院理学系研究科・教授・榎本 和生

# 目 次

## 研究組織

1 総括班・総括班以外の計画研究	2
2 公募研究	3

## 研究領域全体に係る事項

3 交付決定額	7
4 研究領域の目的及び概要	8
5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況	10
6 研究目的の達成度及び主な成果	12
7 研究発表の状況	17
8 研究組織の連携体制	22
9 研究費の使用状況	23
10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況	25
11 若手研究者の育成に関する取組実績	26
12 総括班評価者による評価	27

**研究組織**

(令和3年3月末現在。ただし完了した研究課題は完了時現在、補助事業廃止の研究課題は廃止時現在。)

**1 総括班・総括班以外の計画研究**

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
X00 総	16H06455 スクラップ&ビルドによる脳機能の動的制御	平成28年度 ～ 令和2年度	榎本 和生	東京大学・大学院理学系研究科・教授	8
Y00 国	16K21726 スクラップ&ビルドによる脳機能の動的制御	平成28年度 ～ 令和2年度	榎本 和生	東京大学・大学院理学系研究科・教授	8
A01 計	16H06456 神経突起コンパートメント化によるスクラップ&ビルド	平成28年度 ～ 令和2年度	榎本 和生	東京大学・大学院理学系研究科・教授	3
A01 計	16H06457 シナプスの要・不要を規定するスクラップ&ビルド分子機構	平成28年度 ～ 令和2年度	鈴木 崇之	東京工業大学・大学院生命理工学研究科・准教授	1
A01 計	16H06458 ミクログリアによるコンパートメント認識とスクラップ&ビルド制御	平成28年度 ～ 令和2年度	鈴木 淳	京都大学・物質-細胞統合システム研究拠点・教授	1
A02 計	16H06459 マウス体性感覚野をモデルとした大脳皮質回路の早期スクラップ&ビルドの解析	平成28年度 ～ 令和2年度	岩里 琢治	国立遺伝学研究所・個体遺伝研究系・教授	2
A02 計	16H06460 感覚入力特異的なスクラップ&ビルドによる大脳皮質の多細胞ネットワーク形成機構	平成28年度 ～ 令和2年度	吉村 由美子	生理学研究所・生体情報研究系・教授	2
A02 計	16H06461 発達期と成熟期のスクラップ&ビルドによる小脳神経回路の動的制御	平成28年度 ～ 令和2年度	柚崎 通介	慶應義塾大学・医学部・教授	2
A03 計	16H06462 成体脳におけるスクラップ&ビルドの高次機能の解明	平成28年度 ～ 令和2年度	宮川 剛	藤田保健衛生大学・総合医科学研究所・教授	1
A03 計	16H06463 精神神経疾患を理解するシナプスのスクラップ&ビルド	平成28年度 ～ 令和2年度	内匠 透	神戸大学・医学研究科・教授	2

総括班・総括班以外の計画研究 計 8 件 (廃止を含む)

[1] 総:総括班、国:国際活動支援班、計:総括班以外の計画研究、公:公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数(辞退又は削除した者を除く。)

## 2 公募研究

研究 項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
A03 公	17H05735 スクラップ&ビルドによる発達期 の神経回路形成とその破綻	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	林 朗子	理化学研究所・脳神経科学 研究センター・チームリー ダー	1
A03 公	17H05736 老化に伴う神経回路のスクラップ &ビルド	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	殿城 亜矢子	千葉大学・大学院薬学研究 院・講師	1
A01 公	17H05737 (廃止) メス特異的なニューロンのスクラ ップ&ビルドによる魚類の脳の性 転換機構	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	大久保 範聡	東京大学・大学院農学生命 科学研究科・准教授	1
A01 公	17H05738 シナプスのスクラップビルドに発 熱が与える影響の解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	小山 隆太	東京大学, 大学院薬学系 研究科・准教授	1
A01 公	17H05739 スクラップ&ビルドによるカラム 構造の形成機構	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	佐藤 純	金沢大学・新学術創成研究 機構・教授	1
A01 公	17H05741 CAST/ELKS の機能制御から捉え る網膜シナプスのスクラップアン ドビルド	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	大塚 稔久	山梨大学・大学院総合研究 部・教授	1
A01 公	17H05742 軸索コンパートメントにおけるス クラップ&ビルド	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	久場 博司	名古屋大学・医学系研究 科・教授	1
A01 公	17H05743 損傷神経の生存軸索再生を制御す るスクラップ&ビルドの分子基盤 の解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	木山 博資	名古屋大学・医学系研究 科・教授	1
A02 公	17H05744 学習に依存した脳内シグナルフロ ーの変化を生み出すスクラップ& ビルド機構	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	山下 貴之	藤田医科大学・医学部・教 授	1
A02 公	17H05745 自発神経活動に依存した大脳長距 離軸索投射の形成・再編・再生	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	田川 義晃	鹿児島大学・大学院医歯学 総合研究科・教授	1
A02 公	17H05747 オリゴデンドロサイトの制御によ る神経回路活動の精緻化	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	和氣 弘明	神戸大学・大学院医学研究 科・教授	1
A03 公	17H05749 聴覚可塑性における大脳皮質回路 のスクラップ&ビルドの役割	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	宋 文杰	熊本大学・大学院生命科学 研究部・教授	1

A02 公	17H05750 血流による嗅球ニューロンのスクラップ&ビルド	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	澤本 和延	名古屋市立大学・大学院 医学研究科・教授	1
A02 公	17H05752 視床トポグラフィック回路におけるスクラップ&ビルド機構の解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	宮田 麻理子	京女子医科大学・医学部・ 教授	1
A02 公	17H05753 聴覚系シナプスのスクラップ&ビルドによる回路機能制御	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	坂場 武史	同志社大学・大学院脳科学 研究科・教授	1
A03 公	17H05754 生得的回路と競合・融合して形成される経験依存的なキンカチョウ歌学習の神経回路	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	杉山 陽子 (矢崎 陽子)	沖縄科学技術大学院大学・ 臨界期の神経メカニズム 研究ユニット・准教授	1
A01 公	17H05755 平面内細胞極性の制御因子によるシナプスのスクラップ&ビルド	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	岸 将史	生理学研究所・生体機能 調節研究領域・特別協力 研究員	1
A01 公	17H05756 成長円錐のスクラップ&ビルドによる神経回路形成	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	戸島 拓郎	理化学研究所・光量子工学 研究センター・上級研究員	1
A01 公	17H05757 細胞外環境に応答した段階的スクラップ&ビルドによる樹状突起形成機構の解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	川内 健史	神戸医療産業都市推進機 構・先端医療研究センタ ー・上級研究員	1
A01 公	19H04738 シナプスのスクラップ&ビルドを抑制する新規 ARL8 サプレッサー遺伝子群の同定	令和元年度 ～ 令和 2 年度	丹羽 伸介	東北大学・学際科学フロン ティア研究所・准教授	1
A01 公	19H04741 オルガネラ間接触による軸索のスクラップ&ビルドメカニズムの解析	令和元年度 ～ 令和 2 年度	平林 祐介	東京大学・工学系研究科・ 准教授	1
A01 公	19H04744 神経回路の動的変化を司るシナプスオーガナイザー複合体のスクラップ&ビルド調節原理	令和元年度 ～ 令和 2 年度	吉田 知之	富山大学・学術研究部医学 系・准教授	1
A01 公	19H04747 軸索コンパートメントにおけるスクラップ&ビルド	令和元年度 ～ 令和 2 年度	久場 博司	名古屋大学・医学系研究 科・教授	1
A01 公	19H04763 翻訳プロテオミクス解析による神経活動依存的スクラップ・ビルドの解明	令和元年度 ～ 令和 2 年度	田中 元雅	理化学研究所・脳神経科学 研究センター・チームリー ダー	1

A01 公	19H04764 神経回路形成・再生を担う成長円錐スクラップ&ビルドの可視化と操作	令和元年度 ～ 令和2年度	戸島 拓郎	理化学研究所・光量子工学研究センター・上級研究員	1
A01 公	19H04765 脳梗塞後の神経修復過程におけるスクラップ&ビルド機構の解明	令和元年度 ～ 令和2年度	七田 崇	東京都医学総合研究所・脳卒中ルネサンスプロジェクト・プロジェクトリーダー	1
A03 公	19H04766 同性愛行動を個体の経験依存的に生じさせるニューロンのスクラップ&ビルド	令和元年度 ～ 令和2年度	佐藤 耕世	情報通信研究機構・未来ICT研究所・行動神経生物学プロジェクト(山元大輔研究室)・研究員	1
A01 公	19H04767 中枢単一同定ニューロンでのエングラム形成と消去の in vivo リアルタイム解析	令和元年度 ～ 令和2年度	吉原 基二郎	国立研究開発法人情報通信研究機構, 未来 ICT 研究所 フロンティア創造総合研究室, 総括研究員	1
A02 公	19H04742 スクラップ&ビルドを介した運動回路の経験依存的発達	令和元年度 ～ 令和2年度	能瀬 聡直	東京大学・大学院・新領域創成科学研究科・教授	1
A02 公	19H04750 小脳登上線維のスクラップ&ビルド過程における機能変化の直接記録による解析	令和元年度 ～ 令和2年度	川口 真也	京都大学・大学院理学研究科・教授	1
A02 公	19H04753 オリゴデンドロサイト前駆細胞局所活動による軸索制御	令和元年度 ～ 令和2年度	和氣 弘明	神戸大学・医学研究科・教授	1
A02 公	19H04756 神経活動に依存したスクラップアンドビルドによる大脳長距離神経回路の形成	令和元年度 ～ 令和2年度	田川 義晃	鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・教授	1
A02 公	17H05750 血流による嗅球ニューロンのスクラップ&ビルド	令和元年度 ～ 令和2年度	澤本 和延	名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授	1
A02 公	19H04758 扁桃体シナプスの経路特異的スクラップ&ビルドによる情動価値の形成と変容	令和元年度 ～ 令和2年度	渡部 文子	東京慈恵会医科大学・総合医科学研究センター・臨床医学研究所・教授	1
A02 公	19H04760 海馬苔状線維シナプス・局所神経回路のスクラップ&ビルド	令和元年度 ～ 令和2年度	坂場 武史	同志社大学・大学院脳科学研究科・教授	1
A03 公	19H04743 キンカチョウ歌学習を統合的に制御する生得的回路と獲得回路のスクラップ&ビルド	令和元年度 ～ 令和2年度	杉山 陽子 (矢崎 陽子)	東京大学・ニューロインテリジェンス国際高等研究機構・特任准教授	1

A03 公	19H04745 スクラップ&ビルドによる嗅覚刷り込み記憶の形成	令和元年度 ～ 令和2年度	西住 裕文	福井大学・学術研究院医学系部門・准教授	1
A03 公	19H04746 アストロサイトによる疼痛ネットワークのスクラップ&ビルド	令和元年度 ～ 令和2年度	小泉 修一	山梨大学・大学院総合研究部医学域・教授	1
A03 公	19H04754 スクラップ&ビルドによるペリニューロナルネットワーク機能の作動原理の解明	令和元年度 ～ 令和2年度	大橋 俊孝	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授	1
A03 公	19H04759 痛みネットワーク回路再編スクラップ&ビルドのGOサインとしての炎症の意義	令和元年度 ～ 令和2年度	加藤 総夫	東京慈恵会医科大学・医学部・教授	1
A03 公	19H04762 経験依存的大脳皮質入力のスクリップ・アンド・ビルドが恐怖反応に及ぼす影響	令和元年度 ～ 令和2年度	鳴島 円	生理学研究所・生体恒常性発達研究部門・准教授	1

公募研究 計 41 件（廃止を含む）

[1] 総:総括班、国:国際活動支援班、計:総括班以外の計画研究、公:公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数(辞退又は削除した者を除く。)

## 研究領域全体に係る事項

### 3 交付決定額

年度	合計	直接経費	間接経費
平成 28 年度	337,440,000 円	274,170,000 円	63,270,000 円
平成 29 年度	395,520,000 円	321,360,000 円	74,160,000 円
平成 30 年度	386,720,000 円	314,210,000 円	72,510,000 円
令和元年度	384,960,000 円	312,780,000 円	72,180,000 円
令和 2 年度	388,640,000 円	315,770,000 円	72,870,000 円
合計	1,893,280,000 円	1,538,290,000 円	354,990,000 円

## 4 研究領域の目的及び概要

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時の領域計画書を基に、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、どのような点が「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」であるか、研究の学術的背景や領域設定期間終了後に期待される成果等を明確にすること。

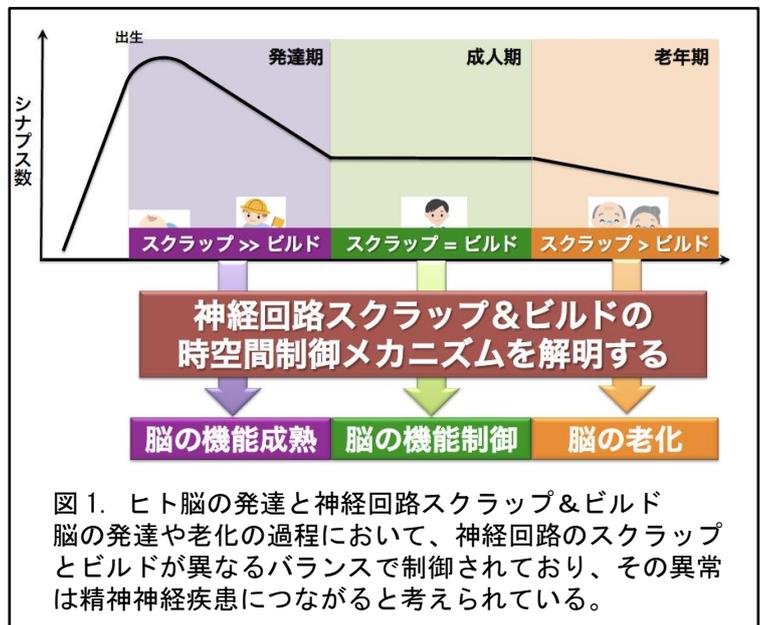
### 研究の学術的背景

生物は、発達や環境変化に応じて、体内構造の一部を破壊（スクラップ）するとともに新たな構造を創造（ビルド）することにより機能再編を実現する。このような創造的破壊（スクラップ&ビルド）現象は多細胞生物において普遍的に観察されており、一般的な原理を共有していると考えられる。神経系におけるスクラップ&ビルドの特徴の一つは、神経細胞と神経細胞のつなぎ目である数ミクロン単位の「シナプス」から、その数万倍に相当する脳領野内や領野を越えた神経ネットワークに至る、ミクロからマクロレベルのスケールにおいてシームレスに破壊と創造が制御されることにより神経機能を頑強に改変する点にある（図1）。そのため、細胞単位では細胞死による除去だけでなく、神経突起やシナプスなど「生きたままの細胞」の一部だけを除去・改変する過程が顕著にみられる。このような頑強性は、細胞の一部をコンパートメント化し、選択的に除去することにより発揮される。また神経細胞は相互にネットワークを形成することにより高次機能を発揮する。そのため細胞レベルに加えて脳領野内や領野を越えて、ネットワーク単位でシナプスの総数や位置が空間的に厳密に制御される。ネットワーク単位でのスクラップ&ビルドは時間的にも制御されることによって、生涯にわたり神経機能がダイナミックに制御され続ける。

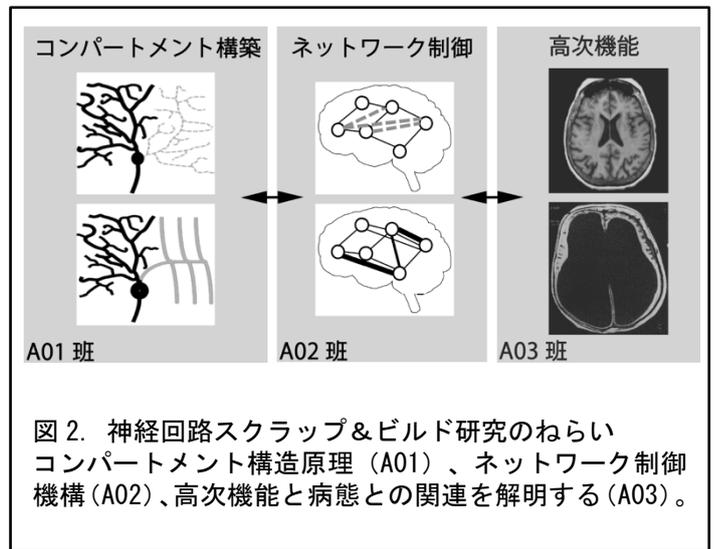
これまでの神経科学研究において、細胞コンパートメント構築とその選択的除去を担うメカニズムの解明が遅れてきた理由の1つとして、扱われてきた実験システムの複雑さが挙げられる。近年、我が国の研究は、独自の簡便な解析システムを開発することにより本分野において世界をリードしている。榎本や鈴木崇は、ショウジョウバエ神経系をモデルとして、変態や神経入力にともなう神経回路スクラップ&ビルド現象を独自に発見し、神経突起やシナプスなどの細胞コンパートメント構築とその選択的除去を担う分子基盤の網羅的同定を行っている。また、柚崎や狩野（本領域アドバイザー）は、大脳皮質に比べて構造や再編過程がシンプルであるマウス小脳回路を解析モデルとして *in vivo* もしくは *in vitro* 解析システムを開発することにより、神経回路スクラップ&ビルドのネットワーク制御を担う新規分子基盤を次々に同定してきた。このようなショウジョウバエやマウス小脳などのモデル研究において得られた知見をミクロ（シナプス）レベルからマクロ（脳領野内・領野を越えた神経ネットワークや個体の高次機能）レベルに適用し、かつ他の脳部位の神経回路の現象と比較することによって、初めてスクラップ&ビルドを担う共通原理と特殊原理を統合的に理解できる。本研究領域では、「コンパートメント構築」「ネットワーク制御」「高次機能と疾患」の各階層においてトップレベルの研究を展開している研究者を集結し、かつ強いリーダーシップの下に戦略的に統合することにより、「脳の機能改変を駆動するスクラップ&ビルド・システム」という新概念の確立を目指した。

### 本領域研究の到達目標

本研究領域では、神経回路スクラップ&ビルドの分子実体と制御メカニズムに迫るべく、「コンパートメント構築」「ネットワーク制御」「高次機能と疾患」という3階層からなる研究体制を構築し、それぞれの階層が互いに有機的に連携することにより領域研究を順調に発展させてきた（図2）。それぞれの階層の達成目標の一部を以下に簡潔に記載する。



1. **コンパートメント構築と除去**：神経細胞が、軸索、樹状突起、シナプスなどのコンパートメントを選択的に除去もしくは再構築する仕組みについて、とくに時空間制御メカニズムに着目して明らかにする。
2. **ネットワーク制御**：in vivo レベルにおいて、神経回路スクラップ&ビルドを可視化する新規技術の開発を行うとともに、神経活動や内分泌によるネットワーク機能改変を制御するスクラップ&ビルドの仕組みを理解する。
3. **高次機能と疾患**：神経回路スクラップ&ビルドが記憶・学習などの脳機能を制御する仕組みを理解するとともに、神経回路スクラップ&ビルドの機能異常と精神神経疾患（自閉症、統合失調症など）との関連を理解する。



### 革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域

我が国の神経回路スクラップ&ビルド研究は、マウス小脳回路やショウジョウバエ神経回路などシンプルな解析モデルを独自に確立することにより、分子基盤同定において世界を牽引している。さらに、内匠が独自に樹立した CNV モデルマウス系統 (Cell 2009) 及びゲノム編集技術を組み合わせた新規染色体工学技術、今井 (榎本の分担) が開発した脳透明化技術 (Nature Neurosci 2013)、岩里によるマウス大脳皮質の単一ニューロン可視化&遺伝子改変技術 (Neuron 2014)、さらに小澤 (榎本の分担) が開発した光遺伝学ツール (Sci Rep 2018) など、日本独自の技術とリソースが開発されたことにより、マウス小脳神経回路やショウジョウバエ神経回路から得られる分子レベルの情報を、より複雑で高次機能を担う大脳皮質神経回路の研究と戦略的に統合させることによって、ミクロからマクロレベル、発達期から成熟後も含めたスクラップ&ビルド現象の一般原理と特殊原理の解明と新しい概念の創出を可能とする。

スクラップ&ビルドは、あらゆる多細胞組織に普遍的な現象である。時空間的な制御機構の程度は異なる可能性はあるが、生きたまま細胞の一部をコンパートメント化して除去・再建 (新生) するスクラップ&ビルド現象は、血管組織など様々な多細胞組織で報告され始めている。したがって、脳神経回路をモデルとしてスクラップ&ビルド・システムのコンパートメント構築原理と制御基盤の解明を目指す本新学術領域研究の成果は、神経科学の範疇だけに留まらず、細胞生物学、発生生物学、血管生物学、免疫学などの生物学の多様な研究分野への波及効果が期待できる。また、原理解明のために開発する諸技術・資源もさまざまな領域に波及することが期待される。これまで、正常脳神経回路における再編現象と脳機能成熟や個性形成との関連性については十分に分かっていなかった。その1つの要因は、再編を担う分子基盤の理解が不十分であるために、高次脳領域や個体のレベルにおいて因果関係を調べるための解析法が確立されていないことが挙げられる。本領域の直接の成果として、長らく議論されてきたこの問題が解決されることが期待される。

近年の遺伝子研究の結果、発達障害や精神疾患の原因遺伝子の大半はシナプス分子の変異に起因することがわかってきた。また神経変性疾患においてもシナプス部位がより選択的に障害される。これまで、シナプスにおける病変は数や形態の変化など静的な側面が着目されてきた。しかし、これらの病態はスクラップ&ビルドという動的現象の観点から初めて正確に理解できる。実際に、内匠らはさまざまな遺伝子異常による自閉症モデルマウスにおいて共通してスパイン (シナプス後部の構造) の動的平衡の障害を見いだしている。したがって本新学術領域の成果によって自閉症、統合失調症や認知症などにおける病態解明や、新しい治療法の開発に貢献できる知見や実験系を提供することが期待される。

## 5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

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

(審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況)

### 審査結果所見

本研究領域は、日本が国際的に優位性を持つ神経回路可塑性の領域を新しい切り口で発展的・飛躍的に展開させようとする提案である。脳機能改変の際には「スクラップ&ビルド」が行われていたが、本研究領域ではその基盤を明らかにするため、計画研究を「コンパートメント構築」、「ネットワーク制御」、「高次機能」と階層性を持たせて組織すると同時に、それぞれ異なる研究手法を使うグループを的確に配置している。神経科学のみならず、細胞生物学、免疫学、遺伝学、生理学、行動学、ゲノム工学などにおける一線の研究者が集結しており、互いに連携することで、新しい領域の形成が期待できる。

「スクラップ&ビルド」はあらゆる多細胞組織において普遍的なものと考えられ、その解明を目指す本研究領域の成果は個体の構築や機能・発生といった多細胞生物全般の理解に貢献し、細胞生物学・発生生物学・血管生物学・免疫学など種々の生物学領域に波及効果をもたらす可能性が期待できる。また、発達障害や精神疾患の原因遺伝子の多くはシナプス関連分子であることが分かっており本研究領域における基礎神経科学研究が、これらの疾患の病因・病態の解明、治療戦略の開発などに貢献しうる学術的基盤や実験系を提供することが期待される。

総括班における研究支援体制も妥当であり、国際的共同研究を支援するための海外研究拠点の設置、若手研究者育成についても具体的な提案がなされており評価できる。

### 指摘を受けた事項への対応

審査結果の所見においては、研究計画に対する具体的な指摘は頂いていない。計画研究・公募研究、総括班国際活動支援班の全てにおいて、計画通りに全ての活動が進行するよう留意した。とくに研究グループ間の連携が重要となるため、計画班の定期ミーティング開催、若手主催ミーティング開催などを進めた。

(中間評価結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況)

### 評価結果：A

### 審査結果所見

本研究領域は、神経系に着目して、神経回路の形成と機能再編をスクラップ&ビルド現象が精緻に組織化された事例として捉え、その実態、分子メカニズム、及び機能的意義を体系的に明らかにすることを目的としている。本研究領域は、「コンパートメント構築」、「ネットワーク制御」、「高次機構と疾患」の3階層に分かれており、国内トップレベルの研究者が計画研究代表者として参画し、個別研究だけでなく有機的な連携により共同研究も推進されている。

さらに、コールドスプリングハーバー神経国際会議の日本への初誘致に対する貢献、及びドイツ、オーストラリア、カナダ、中国の4か国の研究機関との研究ネットワーク体制構築は、成果の国際的発信とともに若手研究者育成の場の提供という点においても高く評価できる。

一方、方法論の開発は精力的に行われているものの、目標とするスクラップ&ビルドの過程に関する新たな概念の構築には現時点では至っていない。今後、公募研究も含めた効果的な連携により、分子、神経回路、個体行動の3階層にまたがる共同研究を加速し、新概念の創出に到達することを期待する。

### 指摘を受けた事項への対応

中間評価のコメントとして、「活動を評価できる」とのコメントとともに、「残りの活動期間で新たな概念の構築を期待する」との貴重なご指摘を頂いた。それに基づき、計画班員を中心に話し合い、研究班同士の連携を高めることを確認し、班内共同研究を促進するために「共同研究のための研究費・旅費サポートシステム」「神経回路スクラップ&ビルド研究の基本技術講習会の開催」「毎月の ZOOM 会議&セミナーの開催」など具体的な仕掛けを行い共同研究を推進した。その結果、以下に代表例を示すような「階層を超えた」共同研究成果が生まれつつある。

## 「階層を跨ぐ共同研究により創出された概念」の例

### 1. グリア細胞（アストロサイト、ミクログリア）による不要シナプス認識メカニズムと疾患

アストログリアやミクログリアが不要シナプスを認識するメカニズムとして、細胞膜脂質であるホスファチジルセリン（PS）に着目する共同研究が進展した。計画班員の鈴木淳（A01-3）は、PS を細胞膜内層から表層へと輸送する PS フリッパーゼの機能調節に関わる新規因子の同定を行なった（*Mol Cell* 2021）。さらに、神経系に強く発現する PS フリッパーゼのノックアウトマウスの解析を、計画班員の宮川（A03-1）および柚崎（A02-3）との共同研究により実施し、多動や不安様行動などヒト発達障害 ADHD に類する行動異常を見出した（未発表）。また、公募班員の澤本は、鈴木淳と共同研究を行い、脳虚血による損傷部位から不要なシナプスや神経突起を除去する際に、表層の PS を認識してミクログリアが貪食することを発見した（投稿準備中）。また、榎本（A01-1）は、ショウジョウバエのアストロサイト細胞が、貪食を介さない経路によりシナプス除去を促進していることを明らかにした（未発表）。

### 2. 不要コンパート除去の共通メカニズム

計画班員の榎本（A01-1）と鈴木崇（A01-2）は、ショウジョウバエ神経回路をモデルとして、ゲノムワイド RNAi スクリーニングを行うことにより、それぞれ神経突起除去とシナプス除去に必要な分子群の包括的同定を行った（*Genes Genet Syst* 2020; 未発表）。同定した候補因子の中には、哺乳類に保存されている因子群が多く含まれていたことから、マウス脳神経系において回路再編の研究を行っている岩里および吉村と共同研究を行なった。計画班員の岩里（A02-1）は、マウス体性感覚野における樹状突起リモデリングの新規メカニズムについて研究しており（*Nature Commun* 2018）、榎本がショウジョウバエにおいて同定した因子群の中の細胞骨格制御因子に着目した研究を行っている（未発表）。計画班の吉村（A02-2）は、マウス視覚野ニューロンの機能的シナプス再編の研究を行っており（*J Neurosci* 2018）、鈴木崇が同定したエピジェネティクス因子に着目して研究を進めている（未発表）。

## 6 研究目的の達成度及び主な成果

(1) 領域設定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、(2) 本研究領域により得られた成果について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。(1)は研究項目ごと、(2)は研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で記載すること。なお、本研究領域内の共同研究等による成果の場合はその旨を明確にすること。

### 1. 領域設定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

#### 研究項目 A01 コンパートメント構築

<期間内の目的設定>

神経突起やシナプスなど神経細胞コンパートメント形成および除去の時空間制御メカニズムを分子レベルで解明する。

<達成事項>

- ・ 単一ニューロン内におけるコンパートメント特異的除去メカニズムとして、異なるユビキチン E3 リガーゼを特定コンパートメントに局在させることにより、突起やシナプスを選択的に除去する仕組みを同定した（榎本：論文投稿準備中）。
- ・ スクラップとビルドを時間連動させる制御メカニズムを担う分子自体として、マイクロ RNA である *miR-87* を世界に先駆けて同定した（榎本：*PLoS Genet* 2020）。
- ・ ゲノムワイドスクリーニングにより、視覚入力依存的なシナプス刈り込みに必要な因子群を包括的に同定し分子ネットワークを解明するとともに、多くの関連遺伝子が哺乳類と類似していることを示した（鈴木崇：*Genes Genet Sys* 2019）。
- ・ 不要シナプスの”eat-me シグナル”となるホスファチジルセリン（PS）をシナプスなどのコンパートメント特異的に表層輸送する新規制御メカニズムを明らかにした（鈴木淳：*Mol Cell* 2021）。
- ・ シナプスをスクラップする貪食細胞（ミクログリア、アストログリア）の新規活性化メカニズムを明らかにした（和氣：*Nature Commun* 2020）。

#### 研究項目 A02 ネットワーク制御

<期間内の目的設定>

*in vivo* レベルにおいて神経回路スクラップ&ビルドを計測および操作する新規方法論を開発し、脳神経回路において神経回路スクラップ&ビルドが制御される仕組みを解明する。

<達成事項>

- ・ 神経活動に伴い樹状突起から直接分泌される細胞外マトリックス分解酵素が、局所におけるシナプススクラップ&ビルドの誘導に重要であることを発見した（柚崎：*Neuron* 2017）。
- ・ 大脳皮質視覚野において、浅層と深層では異なる神経回路スクラップ&ビルドが誘導される可能性を示した（吉村：*J Neurosci* 2019）。
- ・ 出生直後のマウス体性感覚野においてカルシウム振動（自発発火）が起きており、それが神経回路の機能再編に必要であることを示した（岩里：*Cell Rep* 2018）。
- ・ 補体様タンパク質 *Cbnl1* をベースに新規プローブ「コネクター」を開発し、失われたシナプス結合を人工的に機能再建（ビルド）できる技術を確立した（柚崎：*Science* 2020）。

#### 研究項目 A03 高次機能と病態

<期間内の目的設定>

脳発達・機能発現・老化に伴い神経回路スクラップ&ビルド制御システムを理解し、自閉症、統合失調症などの精神神経疾患の発症メカニズムとの関係を明らかにする。

<達成事項>

- ・ 自閉症モデルマウスの行動異常の主因としてセロトニン作動性ニューロンの機能不全を同定し、その改善法を開発した（内匠：*Science Adv* 2017）。
- ・ 統合失調症様行動を示すマウスの海馬において、いったん分化成熟した神経回路が未分化状態へと戻る脱成熟現象を発見した（宮川：*Mol Brain* 2017）。
- ・ 脳が障害を受けると、神経幹細胞から誘導された新生ニューロンがグリアルファイバーを介して障害部位へと移動し障害回路を修復すること示した（澤本：*Cell Stem Cell* 2018; *Science Adv* 2018）。

## 1. 本研究領域により得られた成果

### 研究項目 A01 コンパートメント構築

#### A01-1 榎本 和生 (分担者: 小澤 岳昌、今井 猛)

##### 神経突起コンパートメント化によるスクラップ&ビルド

- ・ ショウジョウバエ感覚ニューロンは、変態前期に幼虫型の樹状突起を除去し、その後、変態後期に成虫型の突起を再生させる。樹状突起の除去から再生に向かう時間制御を行うトリガー因子としてマイクロ RNA である *miR-87* を同定した (Kitatani et al. *PLoS Genet* 2020)。*miR-87* は、樹状突起再生が始まる変態後期に発現上昇し、神経突起伸長を抑制する転写因子 *Tramtrack69* の発現を阻害する事により、樹状突起伸長を再活性化することを示した。
- ・ マウス嗅覚回路の二次ニューロンである僧帽細胞は、発達の過程において、複数の樹状突起を刈り込み、最終的に一本の樹状突起となる。アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターにより僧帽細胞を特異的に標識することに成功し、その発達過程を胎児から経時的に可視化したところ、50%以上の僧帽細胞は胎児期に樹状突起刈り込みを完了していることが明らかとなった。従来、マウス僧帽細胞の樹状突起刈り込みは嗅覚入力依存的な反応であり、嗅覚入力が始まる出生後に始まると考えられていたが、本研究から、刈り込みは胎児期に始まる嗅覚入力非依存的な反応である可能性を示した (Togashi et al. *Front Cell Neurosci* 2020)。
- ・ 細胞膜タンパク質受容体である *ADRB2* について、青色光依存的なタンパク質間相互作用誘起システム *CRY2/CIBN* を利用し、細胞内タンパク質 *Arrestin* との相互作用を誘導することでエンドサイトーシスが誘起されることを実証した (Takenouchi et al. *Sci Rep* 2018)。さらに本原理を展開し、他の GPCR や 1 回膜貫通型タンパク質を外部光によりエンドサイトーシスさせる新たな技術を開発し、神経細胞特異的な膜タンパク質をターゲットとして、領域内の研究者との共同研究を進めている。
- ・ *E-Cadherin* が伝達する張力を光照射により制御する光応答性 *E-Cadherin* (*PI-Cadherin*) を開発した。*PI-Cadherin* の光照射に伴う化学反応により *E-Cadherin* にかかる張力が解消されることを、*Vinculin* の局在追跡などにより確認した。また光照射にともない *PI-Cadherin* を発現している細胞の張力伝達が解消され細胞断面積が増大することを確認した (Endo et al. *ACS Chem Biol* 2019)。
- ・ 多色標識と脳の透明化を組み合わせた *in vivo* 形態解析方法を開発した (Sakaguchi et al. *eLife* 2018)。

#### A01-2 鈴木 崇之

##### シナプスの要・不要を規定するスクラップ&ビルド分子機構

- ・ ショウジョウバエ視覚神経系における神経活動依存的なシナプス可塑性の分子メカニズムの解明を目標に研究を行い、シナプスの安定を指令する *Wg* のエンドサイトーシスが神経活動依存的に起こることを突き止め、それが光照射によって加速することにより、シナプス間隙の *Wg* 量の減少につながり、*Wg* シグナルの減弱が加速していくメカニズムになっていることを示した (Kawamura et al. *Genes Genet Sys* 2020)。
- ・ ショウジョウバエ視覚ニューロンの軸索誘導において、2つの受容体型チロシン脱リン酸化酵素がシナプス・軸索の安定化を制御し、それに続くシナプス形成も制御していることを示した (Hakeda-Suzuki et al. *eLife* 2017)。また 1 カラム-1 軸索に対応した軸索投射パターンを形成する分子メカニズムを解明した (Takechi et al. *eLife* 2021)。

#### A01-3 鈴木 淳

##### ミクログリアによるコンパートメント認識とスクラップ&ビルド制御

- ・ 不要なシナプスの認識に関わる担う分子として神経特異的スクランブラーゼ *Xkr4* に着目し、その活性制御因子として核内タンパク質 *XRCC4* を同定した。DNA 修復複合体を構成する *XRCC4* がカスパーゼによって切断され、その断片が *Xkr4* を活性化することを明らかにした (Maruoka et al. *Mol Cell* 2021)。

- ・ Xkr4 遺伝子欠損 (Xkr4 KO) マウスが注意欠陥・多動性障害様の発達障害を呈することを明らかにした (未発表)。

## 公募研究

- ・ 海馬における長期記憶形成に伴うシナプス放出確率変動について速度論的解析を行い、従来とは異なるモデルを提出した (坂場: Midorikawa et al. *Neuron* 2017; Miki et al. *PNAS* 2021)。
- ・ ショウジョウバエ神経筋接合部において、前シナプスに存在するシナプスタグミン7がシナプス放出レベルを制御する事により、長期記憶と短期記憶の形成を制御することを示した (吉原: Fujii et al. *Sci Rep* 2021)。
- ・ ショウジョウバエ視覚回路の軸索回路が、接着分子 Dscam を介した反発性相互作用により決定されることを示した (佐藤純: Liu et al. *Nature Commun* 2020)。
- ・ 脳内においてシナプス除去などを担当する二種の貪食細胞、ミクログリアとアストロサイトが、局面に応じて相補的に働くことを実験的に証明した (木山: Konishi et al. *EMBO J* 2020)。
- ・ ミクログリアが脳血液関門の制御に関わることを in vivo レベルで実験的に証明した (和氣: Haruwaka et al. *Nature Commun* 2019)。
- ・ 前シナプスの CAST と ELKS が協調的に働き視神経の発達を制御することを示した (大塚: Hagiwara et al. *J Cell Biol* 2019)。

## 研究項目 A02 ネットワーク制御

### A02-1 岩里 琢治 (分担者: 下郡 智美)

#### マウス体性感覚野をモデルとした大脳皮質回路の早期スクラップ&ビルドの解析

- ・ 新生仔マウス大脳皮質の長期 in vivo タイムラプスイメージングに成功し、バレル皮質第4層の有棘星状細胞の樹状突起精緻化メカニズムの一端を解明した。樹状突起は新生と選択を繰り返しながら、バレルの内側に向けた非対称的な投射パターンを確立した。また、入力の変りがその過程で重要な役割を担った (Nakazawa et al. *Nature Commun* 2018)。
- ・ バレルを RFP 標識する新規トランスジェニックマウスを用いた二光子顕微鏡 GCaMP イメージングによって、バレル形成前から形成中にあたる生後1日目~5日目のバレル皮質の自発活動がバレルに対応したパッチワーク型の空間パターンを示すことを明らかにした。自発活動は、バレル形成が完了した生後9日目には複数のバレルにまたがる広範な領域での同期を示し、生後11日目には成体型のスパースな発火へと遷移した (Mizuno et al. *Cell Rep* 2018; Nakazawa et al. *J Neurosci* 2020)。

### A02-2 吉村 由美子 (分担者: 山本 亘彦)

#### 感覚入力特異的スクラップ&ビルドによる大脳皮質内の多細胞ネットワーク形成機構

- ・ 胎生期に同じ神経幹細胞から発生した大脳皮質興奮性神経細胞間の特異的なシナプス形成はエピジェネティックな機構により制御されることを明らかにした (Tarusawa et al. *BMC Biol* 2016)。
- ・ 大脳皮質感覚野において類似した反応特性を示すニューロン群の同期的活動の発達機構は、浅層と深層のニューロンで異なることを明らかにした (Ishikawa et al. *J Neurosci* 2018)。
- ・ 大脳皮質ニューロンの軸索分岐形態が複数の RhoGEF によって促進的に制御されていることを示した (Sasaki et al. *Cereb Cortex* 2020)。

### A02-3 柚崎 通介 (分担者: 溝口 明)

#### 発達期と成熟後のスクラップ&ビルドによる小脳神経回路の動的制御

- ・ シナプス形成分子 Cbln1 が、顆粒細胞軸索 (平行線維) 内のライソソームに存在すること、さらに一定期間続く神経活動の亢進によって、Cbln1 がライソソーム酵素とともに、神経活動に依存して分泌されることを世界で初めて明らかにした (Ibata et al. *Neuron* 2019)。
- ・ ライソソーム酵素がシナプス周囲の細胞外基質を破壊することによって、新たなシナプスを作るという巧妙な現象であり、スクラップ&ビルド機構の本質に迫る発見であると考えている。

- ・ 小脳神経回路以外では GluD2 の発現量は低いために Cbln1 はシナプス形成能を示さない。そこで GluD2 の代わりに AMPA 型グルタミン酸受容体に結合する NP1 の構造を解析し、Cbln1 と NP1 とのキメラ蛋白質 CPTX を設計することによって、海馬・脊髄において神経回路を動的に制御することに成功した (Suzuki et al. *Science* 2020)。
- ・ 細胞接着分子 Nectin-Afadin 系が、シナプス形態形成において果たす役割を、Afadin のノックアウトマウスとシナプス電子顕微鏡微細形態の 3 次元再構築を用いて、海馬 CA3 領域の顆粒細胞軸索-CA3 樹状突起間巨大シナプスにおいて定量的に解析した。その結果、Afadin を欠失すると、巨大シナプスは、スパインの分岐数が減少し、サイズが小型化し、構造的に複雑さの低下した構造になるという事実を明らかにした。本研究は、シナプス構造の複雑さを定量的に解析した最初の論文であり、細胞接着分子が、シナプス形態の複雑性に寄与することを証明した最初の論文である (Sai et al. *J Comp Neurol* 2017)。

## 公募研究

- ・ マウス嗅覚回路も、視覚や聴覚と同様に、出生後 2 週間に、嗅物質の価値判断が過疎的に変動する臨界期が存在し、その可塑性はセマフォリンシグナルによる末梢嗅覚回路再編により制御されることを示した (西住：Inoue et al. *eLife* 2021)。
- ・ マウス体性感覚回路の前シナプス刈り込みを可視化する事に成功し、シナプス放出量が多い前シナプスが残り、少ないシナプスが除去されることを示した (宮田：Midorikawa et al. *PNAS* 2021)。
- ・ ショウジョウバエ求愛行動の新規スイッチメカニズムを解明した (佐藤耕： *PLoS Genet* 2020)。
- ・ アストロサイトによるてんかん発作誘発メカニズムを明らかにした (小泉：Sano et al. *J Clin Invest* 2021)。
- ・ トリ聴覚ニューロンの軸索起始部 (axon initial segment) の位置が、発達過程において過疎的に変動することを示した (久場：Akter et al. *J Neurosci* 2020)。

## 研究項目 A03 高次機能

### A03-1 宮川 剛

#### 成体脳におけるスクラップ&ビルドの高次機能の解明

- ・ 成熟した神経細胞が様々な刺激で擬似的な未成熟状態に舞い戻ってしまうこと (脱成熟) を見出した。脱成熟が生じた海馬歯状回では、シナプス貪食・成長に関与する C1q ファミリーの発現亢進や、シナプスマーカーの減少が認められることから、本領域研究においては、特に歯状回が未成熟なマウスを用いて、シナプスのスクラップ&ビルド機構の分子機序や、その機能的意義の解明を試みた。その結果、未成熟歯状回を呈する Shn2 欠損マウスでは、スパインも未成熟 (スパイン長の増加、ネックの直径の減少等) であることが明らかとなった。一方で、同マウスの歯状回では、C1q ファミリーや神経栄養因子 BDNF の発現が上昇しているが、スパイン密度には異常が認められなかったことから、シナプスのターンオーバーが亢進している可能性が示唆された (Nakao et al. *Mol Brain* 2017)。
- ・ 同マウスの歯状回のシナプス終末では、Ca<sup>2+</sup>の開口放出量の異常が認められており、同終末における形態学的な解析を行った (未発表データ; 同志社大坂場先生、三重大学溝口先生らとの共同研究)。また、オプトジェネティクスによる歯状回の脱成熟誘導マウスを用いて、各種オミクス解析、STED 顕微鏡を用いた微細構造解析を行い、シナプスのスクラップ&ビルド機構に伴う分子機序を解析した。
- ・ 総括班の支援活動として、大脳皮質興奮性神経細胞特異的 Polbeta 欠損マウス、Xkr4 欠損マウス等を用いた網羅的行動解析支援を行った (Uyeda et al. *J Neurosci* 2020)。

### A03-2 内匠 透 (分担者: 萬代 研二)

#### 精神神経疾患を理解するシナプスのスクラップ&ビルド

- ・ 自閉症家系の遺伝学的解析からシナプス形成に関わる Neuroligin 1 変異を見出した。またその点変異マウスを作製し、社会性行動に異常があることを見出した (Nakanishi et al. *PLoS Genet* 2017)。
- ・ 自閉症モデルマウスとして 15q dup マウスの統合的解析を行い、縫線核を中心とするセロトニン神

経の異常、大脳皮質体性感覚野の E/I 比異常、さらにはこれらの異常が発達期のセロトニン補充療法によって、社会性行動異常が改善することを示した (Nakai et al. *Science Adv* 2017)。

- ・ マウス覚醒下での fMRI を構築し、15q dup マウスを解析したところ、神経機能結合が低下していることを見出した (Tsurugizawa et al. *Science Adv* 2020)。
- ・ アファディンによるシナプスの形成とシナプス伝達の制御機構の解明に取り組んだ。その結果、カドヘリンの膜裏打ちタンパク質の  $\alpha$ N-カテニン)、接着分子の NGL-3 (Maruo et al. *Gens Cells* 2017)、シナプス後肥厚部の分子の MAGUIN (Maruo et al. in preparation) がそれらの機構に関与していることを解明した。

#### 公募研究

- ・ 発達障害リスクファクターであるシナプス接着因子ニューロリギンを介するシグナルが、マウスの社会性獲得に重要であることを示した (吉田：Yoshida et al. *Nature Commun* 2021)。
- ・ 疼痛の発生メカニズムとして、扁桃体の局所性シナプス再編が介在する可能性を示した (加藤：Sugimoto et al. *Pain* 2021)。
- ・ パーキンソン病など様々な脳疾患に関連する DJ-1 タンパク質が、炎症誘導作用とは無関係に、脳卒中を誘導することを示した (七田：Nakamura et al. *PLoS Biol* 2021)。
- ・ 脳が障害を受けると、神経幹細胞から誘導された新生ニューロンがグリアルファイバーを介して障害部位へと移動し障害回路を修復するという、新たな神経回路スクラップ&ビルド機構を初めて発見した (澤本： *Cell Stem Cell* 2018; *Science Adv* 2018)。

## 7 研究発表の状況

研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で、本研究領域により得られた研究成果の発表の状況(主な雑誌論文、学会発表、書籍、産業財産権、ホームページ、主催シンポジウム、一般向けアウトリーチ活動等の状況。令和3年6月末までに掲載等が確定しているものに限る。)について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。なお、雑誌論文の記述に当たっては、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究代表者(発表当時、以下同様。)には二重下線、研究分担者には一重下線、corresponding author には左に\*印を付すこと。

### (1) 国際雑誌論文(査読あり)

【計画班】期間中に188報の国際学術論文(査読あり)を公表した。

榎本 和生・小澤 岳昌・今井 猛(計画 A01-1) : 21 報(一部を以下に示す)

1. Togashi K, Tsuji M, Takeuchi S, Nakahama R, Koizumi H & \*Emoto K: Adeno associated virus-mediated single cell labeling of mitral cells in the mouse olfactory bulb: Insights into the developmental dynamics of dendrite remodeling. *Front Cell Neurosci* 14: 572256 (2020). doi: 10.3389/fncel.2020.572256
2. Omamiyuda-Ishikawa N, Sakai M & \*Emoto K: A pair of ascending neurons in the subesophageal zone mediates aversive sensory inputs-evoked backward locomotion in *Drosophila* larvae. *PLoS Genetics* 16: e1009120 (2020). doi: 10.1371/journal.pgen.1009120
3. Kitatani Y, Tezuka A, Hasegawa E, Yagagi S, Togashi K, Tsuji M, Kondo S, Parrish JZ & \*Emoto K: *Drosophila* miR-87 promotes dendrite regeneration by targeting the transcriptional repressor Tramtrack69. *PLoS Genetics* 16: e1008942 (2020). doi: 10.1371/journal.pgen.1008942
4. Yoshino J, \*Emoto K & \*Parrish JZ: Think globally, act locally: Scaling the growth of motor neurons. *Dev Cell* 54: 5-6 (Invited Review) (2020). doi: 10.1016/j.devcel.2020.06.015
5. Endo M, Iwawaki T, Yoshimura H & \*Ozawa T: Photocleavable Cadherin Inhibits Cell-to-cell Mechanotransduction by Light. *ACS Chem Biol* 14: 2206-2214 (2019). doi: 10.1021/acscchembio.9b00460
6. ▲Sakaguchi R, Leiwe MN & \*Imai T: Bright multicolor labeling of neuronal circuits with fluorescent proteins and chemical tags. *eLife* 7:e40350 (2018). doi: 10.7554/eLife.40350
7. Takenouchi O, Yoshimura H & \*Ozawa T: Unique Roles of  $\beta$ -Arrestin in GPCR Trafficking Revealed by Photoinducible Dimerizers. *Sci Rep* 8: 677 (2018). doi: 10.1038/s41598-017-19130-y
8. ▲Iwata R, Kiyonari H & \*Imai T: Mechanosensory-Based Phase Coding of Odor Identity in the Olfactory Bulb. *Neuron* 96: 1139-1152 (2017). doi: 10.1016/j.neuron.2017.11.008
9. Yoshino J, Morikawa R, Hasegawa E & \*Emoto K: Neural circuitry that evokes escape behavior in response to nociceptive stimuli in *Drosophila* larvae. *Curr Biol* 27: 2499-2504 (2017). doi:10.1016/j.cub.2017.06.068

鈴木 崇之(計画 A01-2) : 12 報(一部を以下に示す)

1. ▲Takechi H, \*Hakeda-Suzuki S, Nitta Y, Ishiwata Y, Iwanaga R, Sato M, Sugie A, \*Suzuki T: Glial insulin regulates cooperative or antagonistic Golden goal/Flamingo interactions during photoreceptor axon guidance. *eLife* 2021 Mar 5;10:e66718. doi: 10.7554/eLife.66718
2. ▲Araki T, Osaka J, Kato Y, Shimozono M, Kawamura H, Iwanaga R, Hakeda-Suzuki S, \*Suzuki T: Systematic identification of genes regulating synaptic remodeling in the *Drosophila* visual system. *Genes Genet Syst* 2020 Aug 27;95(3):101-110. doi: 10.1266/ggs.19-00066
3. ▲\*Hakeda-Suzuki S, Takechi H, Kawamura H, \*Suzuki T: Two receptor tyrosine phosphatases dictate the depth of axonal stabilizing layer in the visual system. *eLife* 2017;6:e31812. doi: 10.7554/eLife.31812

鈴木 淳(計画 A01-3) : 4 報(一部を以下に示す)

1. Maruoka M, Zhang P, Mori H, Imanishi E, Packwood DM, Harada H, Kosako H & \*Suzuki J: Caspase cleavage releases a nuclear protein fragment that stimulates phospholipid scrambling at the plasma membrane. *Mol Cell* 81: 1397-1410 (2021) doi: 10.1016/j.molcel.2021.02.025
2. Gyobu S, Ishihara K, Suzuki J, Segawa K & \*Nagata S: Characterization of the scrambling domain of the TMEM16 family. *PNAS USA* 114: 6274-6279 (2017). doi: 10.1073/pnas.1703391114
3. Suzuki J, Imanishi E & \*Nagata S. Xkr8 phospholipid scrambling complex in apoptotic phosphatidylserine exposure. *PNAS USA* 113: 9509-9514 (2016) doi: 10.1073/pnas.1610403113.

岩里 琢治・下郡 智美(計画 A02-1) : 20 報(一部を以下に示す)

1. ▲Mizuno H., Rao M., Mizuno H., Sato T., Nakazawa S & \*Iwasato T: NMDA receptor enhances correlation of spontaneous activity in neonatal barrel cortex. *J Neurosci* 41(6), 1207-1217 (2021). doi: 10.1523/JNEUROSCI.0527-20.2020

- Takano T, Wallace JT, Baldwin KT, Purkey AM, Uezu A, Courtland JL, Soderblom EJ, Shimogori T, Maness PF, Eroglu C & \*Soderling SH: Chemico-genetic discovery of astrocytic control of inhibition in vivo. *Nature* 2020 Dec;588(7837):296-302. doi: 10.1038/s41586-020-2926-0
- ▲\*Nakazawa S, Yoshimura Y, Takagi M, Mizuno H & \*Iwasato T: Developmental Phase Transitions in Spatial Organization of Spontaneous Activity in Postnatal Barrel Cortex Layer 4. *J Neurosci* 40(40):7637-7650 (2020). doi: 10.1523/JNEUROSCI.1116-20.2020
- ▲Kinoshita N, Huang AJY, McHugh TJ, Suzuki SC, Masai I, Kim IH, Soderling SH, Miyawaki A & \*Shimogori T: Genetically Encoded Fluorescent Indicator GRAPHIC Delineates Intercellular Connections. *iScience* 15:28-38 (2019). doi: 10.1016/j.isci.2019.04.013
- ▲Nakazawa S., Mizuno H., \*Iwasato T: Differential dynamics of cortical neuron dendritic trees revealed by long-term in vivo imaging in neonates. *Nature Commun* 9(1), 3106 (2018). doi: 10.1038/s41467-018-05563-0
- ▲\* Mizuno H, Ikezoe K, Nakazawa S, Sato T, Kitamura K & \*Iwasato T: Patchwork-type spontaneous activity in neonatal barrel cortex layer 4 transmitted via thalamocortical projections. *Cell Rep* 22:123-135 (2018). doi: 10.1016/j.celrep.2017.12.012
- ▲Katori S, Noguchi-Katori Y, Itohara S & \*Iwasato T: Spinal RacGAP  $\alpha$ -chimaerin is required to establish the midline barrier for proper corticospinal axon guidance. *J Neurosci* 37:7682-7699 (2017). doi: 10.1523/JNEUROSCI.3123-16.2017

吉村 由美子・山本 亘彦 (計画 A02-2) : 21 報 (一部を以下に示す)

- ▲\*Hagihara, KM, Ishikawa AW, Yoshimura Y, Tagawa, Y & \*Ohki, K: Long-Range Interhemispheric Projection Neurons Show Biased Response Properties and Fine-Scale Local Subnetworks in Mouse Visual Cortex. *Cereb Cortex* 2021 Jan 5;31(2):1307-1315 (2021). doi: 10.1093/cercor/bhaa297
- ▲Sasaki K, Arimoto K, Kankawa K, Terada C, Yamamori T, Watakabe A & \*Yamamoto N: Rho guanine nucleotide exchange factors regulate horizontal axon branching of cortical upper layer neurons. *Cereb Cortex* 30: 2506-2518 (2020). doi: 10.1093/cercor/bhz256
- Fu O, Iwai Y, Narukawa M, Ishikawa AW, Ishii KK, Murata K, Yoshimura Y, Touhara K, Misaka T, Minokoshi Y & \*Nakajima KI: Hypothalamic neuronal circuits regulating hunger-induced taste modification. *Nature Commun* 2019 Oct 8;10(1):4560 (2019). doi: 10.1038/s41467-019-12478-x
- ▲Ishikawa AW, Komatsu Y & \*Yoshimura Y: Experience-Dependent Development of Feature-Selective Synchronization in the Primary Visual Cortex. *J Neurosci* 2018 Sep 5;38(36):7852-7869 (2018). doi: 10.1523/JNEUROSCI.0027-18.2018
- ▲Onishi K, Uyeda A, Shida M, Hirayama T, Yagi T, Yamamoto N & \*Sugo N: Genome stability by DNA polymerase  $\beta$  in neural progenitors contributes to neuronal differentiation in cortical development. *J Neurosci* 37, 8444-8458 (2017). doi:10.1523/JNEUROSCI.0665-17.2017
- Kitagawa H, Sugo N, Morimatsu M, Arai Y, Yanagida T & \*Yamamoto N: Activity-dependent dynamics of the transcription factor CREB in cortical neurons revealed by single-molecule imaging. *J Neurosci* 37:1-10 (2017). doi:10.1523/JNEUROSCI.0943-16.2017
- Tarusawa E, Sanbo M, Okayama A, Miyashita T, Kitsukawa T, Hirayama T, Hirabayashi, T, Hasegawa S, Kaneko R, Toyoda S, Kobayashi T, Kato-Itoh M, Nakauchi H, Hirabayashi M, \*Yagi T & \*Yoshimura Y: Establishment of high reciprocal connectivity between clonal cortical neurons is regulated by the Dnmt3b DNA methyltransferase and clustered protocadherins. *BMC Biol* 2016 Dec 2;14(1):103 (2016). doi: 10.1186/s12915-016-0326-6

柚崎 通介・溝口 明 (計画 A02-3) : 41 報 (一部を以下に示す)

- ▲Suzuki K, Elegheert J, Song I, Sasakura H, Senkov O, Matsuda K, Kakegawa W, Clayton AJ, Chang VT, Ferrer-Ferrer M, Miura E, Kaushik R, Ikeno M, Morioka Y, Takeuchi Y, Shimada T, Otsuka S, Stoyanov S, Watanabe M, Takeuchi K, \*Dityatev A, \*Aricescu AR, & \*Yuzaki M: A synthetic synaptic organizer protein restores glutamatergic neuronal circuits. *Science* 369(6507):eabb4853 (2020). doi: 10.1126/science.abb4853
- ▲Ibata K, Kono M, Narumi S, Motohashi J, Kakegawa W, Kohda K & \*Yuzaki M: Activity-Dependent Secretion of Synaptic Organizer Cbln1 from Lysosomes in Granule Cell Axons. *Neuron* 102:1184-1198 (2019). doi: 10.1016/j.neuron.2019.03.044
- Goto H, Natsume T, Kanemaki MT, Kaito A, Wang S, Gabazza EC, Inagaki M, & \*Mizoguchi A: Chk1-mediated Cdc25A degradation as a critical mechanism for normal cell-cycle progression. *J Cell Sci* 25;132(2) (2019). doi: 10.1242/jcs.223123
- Kakegawa W, Katoh A, Narumi S, Miura E, Motohashi J, Takahashi A, Kohda K, Fukazawa Y, \*Yuzaki M & \*Matsuda S: Optogenetic Control of Synaptic AMPA Receptor Endocytosis Reveals Roles of LTD in Motor Learning. *Neuron* 99:985-998 (2018). doi:10.1016/j.neuron.2018.07.034
- Matsuda K, Budisantoso T, Mitakidis N, Sugaya Y, Miura E, Kakegawa W, Yamasaki M, Konno K, Uchigashima M, Abe M, Watanabe I, Kano M, Watanabe M, Sakimura K, Aricescu AR & \*Yuzaki M: Trans-synaptic modulation of kainate receptor functions by C1q-like proteins. *Neuron* 90: 752-767 (2016). doi: 10.1016/j.neuron.2016.04.001
- ▲Otsuka S, Konno K, Abe M, Motohashi J, Kohda K, Sakimura K, Watanabe M & \*Yuzaki M: Roles of Cbln1 in Non-Motor Functions of Mice. *J Neurosci* 36:11801-11816 (2016). doi: 10.1523/JNEUROSCI

- Elegheert J, Kakegawa W, Clay JE, Shanks NF, Behiels E, Matsuda K, Kohda K, Miura E, Rossmann M, Mitakidis N, Motohashi J, Chang VT, Siebold C, Greger IH, Nakagawa T, \*Yuzaki M & \*Aricescu AR: Structural basis for integration of GluD receptors within synaptic organizer complexes. *Science* 353:295-299 (2016). doi: 10.1126/science.aae0104

宮川 剛 (計画 A03-1) : 12 報 (一部を以下に示す)

- ▲Nakajima R, Hattori S, Funasaka T, Huang FL, \*Miyakawa T: Decreased nesting behavior, selective increases in locomotor activity in a novel environment, and paradoxically increased open arm exploration in Neurogranin knockout mice. *Neuropsychopharmacology Reports* 41(1):111-1116 (2020). doi: 10.1002/npr2.12150
- ▲Hagihara H, Horikawa T, Irino Y, Nakamura HK, Umemori J, Shoji H, Yoshida M, Kamitani Y, \*Miyakawa T: Peripheral blood metabolome predicts mood change-related activity in mouse model of bipolar disorder. *Molecular Brain*. 12(1):107. (2019). doi: 10.1186/s13041-019-0527-3
- ▲Hagihara H, Murano T, Ohira K, Miwa M, Nakamura K, \*Miyakawa T: Expression of progenitor cell/immature neuron markers does not present definitive evidence for adult neurogenesis. *Molecular Brain*. 12(1):108 (2019). doi: 10.1186/s13041-019-0522-8
- ▲Nakajima R, Takao K, Hattori S, Shoji H, Komiyama NH, Grant SGN, \*Miyakawa T: Comprehensive behavioral analysis of heterozygous Syngap1 knockout mice. *Neuropsychopharmacology Reports*. 39 (3) (2019). doi: 10.1002/npr2.12073
- ▲Ohira K, Hagihara H, Miwa M, Nakamura K, \*Miyakawa T: Fluoxetine-induced dematuration of hippocampal neurons and adult cortical neurogenesis in the common marmoset. *Molecular Brain*. 12(1):69 (2019). doi: 10.1186/s13041-019-0489-5
- ▲Murano T, Hagihara H, Tajinda K, Matsumoto M, \*Miyakawa T: Transcriptomic immaturity inducible by neural hyperexcitation is shared by multiple neuropsychiatric disorders. *Communications Biology*. 2: 32. (2019). doi: 10.1038/s42003-018-0277-2
- ▲Hagihara H, Fujita M, Umemori J, Hashimoto M, \*Miyakawa T: Immature-like molecular expression patterns in the hippocampus of a mouse model of dementia with Lewy body-linked mutant  $\beta$ -synuclein. *Molecular Brain*. 11(1):38. (2018). doi: 10.1186/s13041-018-0378-3

内匠 透・萬代 研二 (計画 A03-2) : 57 報 (一部を以下に示す)

- ▲Miura I, Sato M, Overton ETN, Kunori N, Nakai J, Kawamata T, Nakai N & \*Takumi T: Encoding of social exploration by neural ensembles in the insular cortex. *PLoS Biol*. 18:e3000584 (2020). doi: 10.1371/journal.pbio.3000584
- ▲Tsurugizawa T, Tamada K, Ono N, Karakawa S, Kodama Y, Debacker C, Hata J, Okano H, Kitamura A, Zalesky A & \*Takumi T: Awake functional MRI detects neural circuit dysfunction in a mouse model of autism. *Science Adv* 6:eaav4520 (2020). doi: 10.1126/sciadv.aav4520
- ▲Shiotani H, Miyata M, Mizutani K, Wang S, Mizoguchi A, Mochizuki H, \*Mandai K & \*Takai Y: Interaction of nectin-2 $\alpha$  with the auxiliary protein of the voltage-gated A-type K<sup>+</sup> channel Kv4.2 dipeptidyl aminopeptidase-like protein at the boundary between the adjacent somata of clustered cholinergic neurons in the medial habenula. *Mol Cell Neurosci* 94:32-40 (2019). doi: 10.1016/j.mcn.2018.11.001
- ▲Myung J, Schmal C, Hong S, Tsukizawa Y, Rose P, Zhang Y, Holtzman MJ, De Schutter E, Herzel H, Bordyugov G & \*Takumi T: The choroid plexus is an important circadian clock component. *Nat Commun* 9:1062 (2018). doi: 10.1038/s41467-018-03507-2
- ▲Nakanishi M, Nomura J, Ji X, Tamada K, Arai T, Takahashi E, Bućan M & \*Takumi T: Functional significance of rare neuroligin 1 variants found in autism. *PLoS Genet* 13:e1006940 (2017). doi: 10.1371/journal.pgen.1006940
- ▲Nakai N, Nagano M, Saitow F, Watanabe Y, Kawamura Y, Kawamoto A, Tamada K, Mizuma H, Onoe H, Watanabe Y, Monai H, Hirase H, Nakatani J, Inagaki H, Kawada T, Miyazaki T, Watanabe M, Sato Y, Okabe S, Kitamura K, Kano M, Hashimoto K, Suzuki H & \*Takumi T: Serotonin rebalances cortical tuning and behavior linked to autism symptoms in 15q11-13 CNV mice. *Science Adv* 3:e1603001 (2017). doi: 10.1126/sciadv.1603001
- Katayama Y, Nishiyama M, Shoji H, Ohkawa Y, Kawamura A, Sato T, Suyama M, Takumi T, Miyakawa T & \*Nakayama KI: CHD8 haploinsufficiency results in autistic-like phenotypes in mice. *Nature* 537:675-679 (2016). doi: 10.1038/nature19357

【公募班】期間中に 158 報の国際学術論文 (査読あり) を公表した。以下に一部を示す。

- ▲Nakamura K, Sakai S, Tsuyama J, Nakamura A, Otani K, Kurabayashi K, Yogiashi Y, Masai H & \*Shichita T: Extracellular DJ-1 induces sterile inflammation in the ischemic brain. *PLOS Biol* (2021). in press doi : 10.1371/journal.pbio.3000939 (神経学と免疫学)
- Sano F, Shigetomi K, Shinozaki Y, Tsuzuki Y, Sato K, Mikoshiba K, Horiuchi H, Cheung D, Nabekura J, Sugita K, Aihara M and \*Koizumi S: Reactive astrocyte-driven epileptogenesis is induced by microglia initially activated following status epilepticus. *J Clin Invest Insight* (2021). in press
- ▲Wang M, Han X, Liu C, Takayama R, Yasugi T, Ei S, Nagayama M, Tanaka Y and \*Sato M: Intracellular trafficking of Notch orchestrates temporal dynamics of Notch activity in the fly brain. *Nature Commun* 12, 2083 (2021). doi: 10.1038/s41467-021-22442-3

4. © ▲\*Yoshida T, Yamagata A, Imai A, Kim J, Izumi H, Nakashima S, Shiroshima T, Maeda A, Iwasawa-Okamoto S, Azechi K, Osaka F, Saitoh T, Maenaka K, Shimada T, Fukata Y, Fukata M, Matsumoto J, Nishijo H, Takao K, Tanaka S, Okabe S, Tabuchi K, Uemura T, Mishina M, Mori H, \*Fukai S: Canonical versus non-canonical transsynaptic signaling of neuroligin 3 tunes development of sociality in mice. *Nature Commun* 12: 1848 (2021). doi: 10.1038/s41467-021-22059-6.
5. ▲\*Midorikawa M & \*Miyata M: Distinct functional developments of surviving and eliminated presynaptic terminals. *Proc Natl Acad Sci USA* 118: e2022423118 (2021). doi: 10.1073/pnas.2022423118
6. ▲Hiramoto A, Jonaitis J, Niki S, Kohsaka H, Fetter RD, Cardona A, Pulver SR, \*Nose A: Regulation of coordinated muscular relaxation by a pattern-regulating intersegmental circuit, invited revision under review for *Nat Commun* (2021). *in press*
7. ▲Inoue N, Nishizumi H, Ooyama R, Mogi K, Nishimori K, Kikusui T & \*Sakano H: The olfactory critical period is determined by activity-dependent Sema7A/PlxnC1 signaling within glomeruli. *eLife* 10: e65078 (2021). doi: 10.7554/eLife.65078
8. ▲\*Konishi H, Okamoto T, Hara Y, Komine O, Tamada H, Maeda M, Osako F, Kobayashi M, Nishiyama A, Kataoka Y, Takai T, Udagawa N, Jung S, Ozato K, Tamura T, Tsuda M, Yamanaka K, Ogi T, Sato K, \*Kiyama H: Astrocytic phagocytosis is a compensatory mechanism for microglial dysfunction, *EMBO J* e104464 (2020). doi:10.15252/embj.2020104464
9. ▲\*Miki T, Midorikawa M & \*Sakaba T: Direct imaging of rapid tethering of synaptic vesicles accompanying exocytosis at a fast central synapse. *Proc Natl Acad Sci USA* 117: 14493-14502 (2020). doi: 10.1073/pnas.2000265117
10. ▲Akter N, Fukaya R, Adachi R, Kawabe H & \*Kuba H: Structural and functional refinement of the axon initial segment in avian cochlear nucleus during development. *J Neurosci* 40: 6709-6721 (2020). doi: 10.1523/JNEUROSCI.3068-19.2020
11. \*Tonoki A, Ogasawara M, Yu Z & Itoh M: Appetitive memory with survival benefit is robust across aging in *Drosophila*. *J Neurosci* 40(11):2296-2304 (2020). doi: 10.1523/JNEUROSCI.2045-19.2020
12. Badimon A, Strasburger HJ, Ayata P, Chen X, Nair A, Ikegami A, Hwang P, Chan AT, Graves SM, Uweru JO, Ledderose C, Kutlu MG, Wheeler MA, Kahan A, Ishikawa M, Wang YC, Loh YE, Jiang JX, Surmeier DJ, Robson SC, Junger WG, Sebra R, Calipari ES, Kenny PJ, Eyo UB, Colonna M, Quintana FJ, Wake H, Gradinaru V, \*Schaefer A: Negative feedback control of neuronal activity by microglia. *Nature* Sep 30 (2020). doi: 10.1038/s41586-020-2777-8. PMID: 32999463
13. Haruwaka K, Ikegami A, Tachibana Y, Ohno N, Konishi H, Hashimoto A, Matsumoto M, Kato D, Ono R, Kiyama H, Moorhouse AJ, Nabekura J and \*Wake H: Dual Microglia Effects on Blood Brain Barrier Permeability Induced by Systemic Inflammation. *Nature Commun* Dec 20;10(1):5816 (2019). doi: 10.1038/s41467-019-13812-z
14. ▲Sato K<sup>§</sup>, Ahsan MT<sup>§</sup>, Ote M, Koganezawa M & \*Yamamoto D: Calmodulin-binding transcription factor shapes the male courtship song in *Drosophila*. *PLoS Genet* 15: e1008309 (2019). (§co-first authors) doi: 10.1371/journal.pgen.1008309
15. ▲\*Takemoto M, Song W-J: Cue-dependent safety and fear learning in a discriminative auditory fear conditioning paradigm in the mouse. *Learning & Memory* 26:284-290 (2019). doi: 10.1101/lm.049577.119
16. ▲Kaneko N, Herranz-Perez V, Otsuka T, Sano H, Ohno N, Omata T, Nguyen HB, Thai TQ, Nambu A, Kawaguchi Y, Garcia-Verdugo JM, \*Sawamoto K: New neurons use Slit-Robo signaling to migrate through the glial meshwork and approach a lesion for functional regeneration. *Science Adv* 4: eaav0618 (2018). doi: 10.1126/sciadv.aav0618
17. ▲Jinnou H, Sawada M, Kawase K, Kaneko N, Herranz-Pérez V, Miyamoto T, Kawase T, Miyata T, Tabata Y, Akaike T, Garcia-Verdugo JM, Ajioka I, Saitoh S, \*Sawamoto K: Radial glial fibers support neuronal migration and regeneration after neonatal brain injury. *Cell Stem Cell* 22: 128-137 (2018). doi: 10.1016/j.stem.2017.11.005
18. ▲Hoshi Y, Okabe K, Shibasaki K, Funatsu T, Matsuki N, Ikegaya Y & \*Koyama R: Ischemic Brain Injury Leads to Brain Edema via Hyperthermia-Induced TRPV4 Activation. *J Neurosci* 38:5700-5709 (2018). doi: 10.1523/JNEUROSCI.2888-17.2018
19. ▲Hagiwara A, Kitahara Y, Grabner CP, Vogl C, Abe M, Kitta R, Ohta K, Nakamura K, Sakimura K, Moser T, Nishi A, \*Ohtsuka T: Cytomatrix proteins CAST and ELKS regulate retinal photoreceptor development and maintenance. *J Cell Biol* 218(1): 3993-4006 (2018). doi: 10.1083/jcb.201704076
20. ▲\*Midorikawa M & \*Sakaba T: Kinetics of releasable synaptic vesicles and their plastic changes at hippocampal mossy fiber synapses. *Neuron* 96:1033-1040 (2017). doi: 10.1016/j.neuron.2017.10.016

(2) 書籍 (領域の活動をまとめた総説のみ以下に示す)

#### 和文雑誌総説

・実験医学 増刊号 (企画: 榎本和生・岡部繁雄) 「スクラップ&ビルドで発達する脳神経回路と高次脳機能」(2018年7月発行)

・生体の科学 特集号 (企画：榎本和生)「脳神経回路のダイナミクスから探る脳の発達・疾患・老化」(2019年1月発行)

## 英文雑誌総説

・Neuroscience Research (a special issue edited by Kazuo Emoto, Takao Kurt Hensch, and Michisuke Yuzaki) “Scrap & Build functional circuits: Molecular and cellular basis for neural remodeling” (2021年6月発行)

### (3) ホームページ

領域ホームページ <http://www.scrapandbuild.bs.s.u-tokyo.ac.jp/> を開設し、研究成果、学術活動（シンポジウム、国際会議、研究会、書籍など）、技術・リソース支援、アウトリーチ活動、人材募集などを公開している。これと連動して登録した研究者には新着情報・重要情報をメールマガジンで配信している。

### (4) 主催シンポジウム

#### 国内シンポジウム : 52 件 (以下に一部を示す)

1. 日本神経科学会シンポジウム「創造的破壊による脳機能制御と病態の形成」(令和2年7月30日) オーガナイザー：和氣弘明・榎本和生
2. 日本神経科学会シンポジウム「ニューロン、接続、行動のリビルディング」(平成30年7月28日) オーガナイザー：鈴木崇之・Giorgio Gilestro
3. 日本動物学会シンポジウム「環境適応の神経基盤」(平成29年9月24日)オーガナイザー：榎本和生・岡良隆
4. 次世代脳「新学術領域合同シンポジウム」(平成29年12月14日) オーガナイザー：榎本和生・影山龍一郎
5. 日本細胞生物学会シンポジウム「スクラップ&ビルド・システムによる神経制御」(平成28年5月)オーガナイザー：榎本和生・鈴木淳

#### 国際シンポジウム・会議 : 28 件 (以下に一部を示す)

1. コールドスプリングハーバー神経国際会議「Latest advances in neural circuit development and function」(平成30年9月25-28日@淡路島) オーガナイザー：榎本和生・Frank Brandke・Hailan Hu・Alcino Silva
2. 生理研国際シンポジウム「Neural circuitry and plasticity underlying brain function」(平成29年10月30日@岡崎) オーガナイザー：吉村由美子

### (5) アウトリーチ活動 : 157 件 (下記は一部の例)

- ・吉村由美子 (計画 A02)「生理学研究所一般公開 「発見！生理研！全部？みせちゃいます！」 2020.11.7 約500名 (オンライン開催)
- ・柚崎通介 (計画 A02)「シナプスはどのように形成され、そしてどのように失われるのか？」(講義・実習)2020.3.26 脳科学オリンピック出場高校生5名が参加。
- ・内匠透 (計画 03) 公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンター第9回市民講座赤ちゃんから社会へのメッセージ「発達障害—障害の本質や対応方法を知ろう—」 2019.9.1. 約100名
- ・岩里琢治 (計画 A02) 職業体験学習 (講義・実習)2018.12.19. 清水東高校 (41名)
- ・榎本和生 (計画 A01)2017.10.11 広島県立呉三津田高校3年生15名が研究室を訪問し、講義と研究室見学を行った。
- ・宮川剛 (計画 A03)「遺伝子・脳・こころ:マウスの研究から探る」(講義・実習) 一般市民 65名が参加。

## 8 研究組織の連携体制

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

### 1. 研究リソース共有化

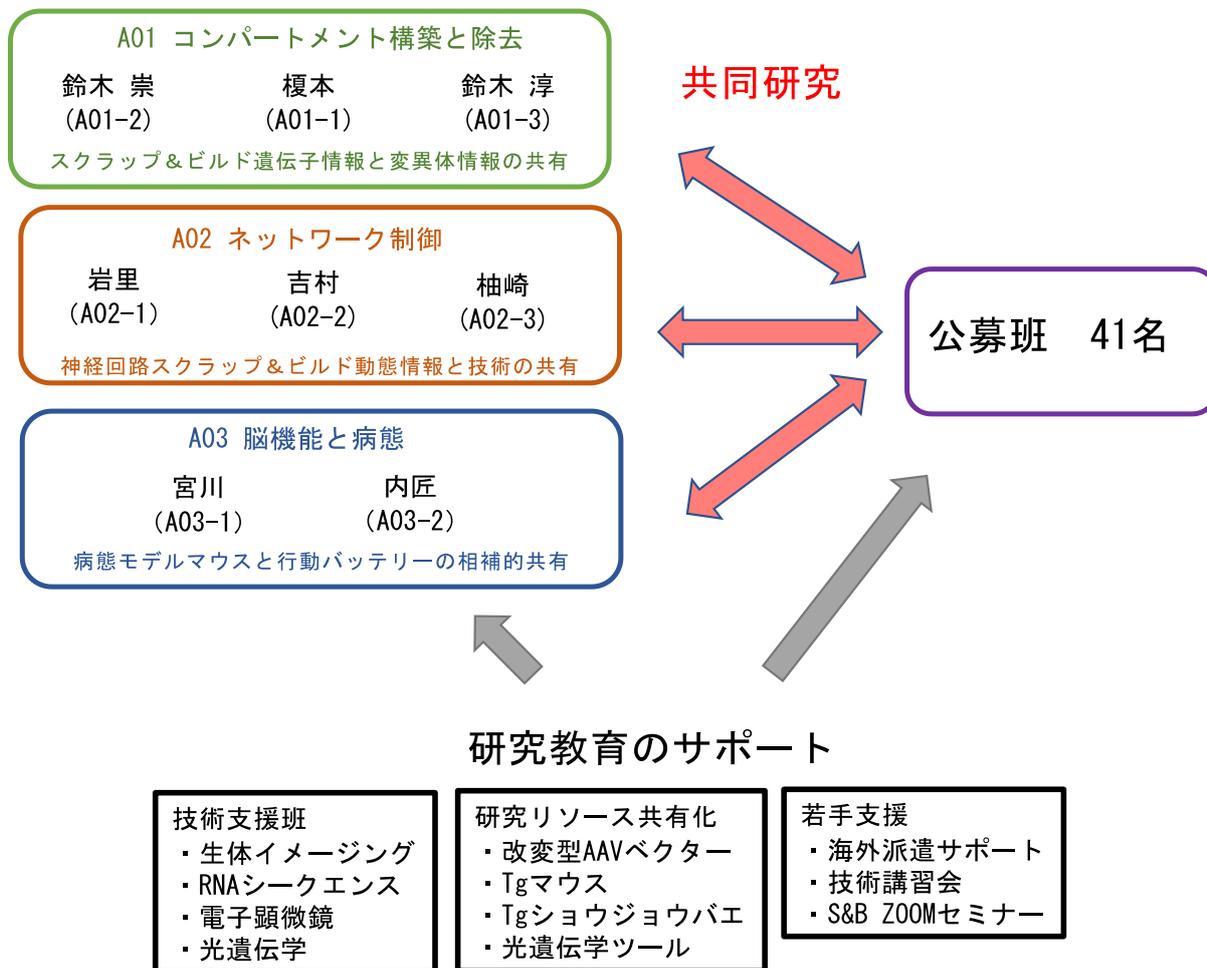
本研究領域では、神経回路スクラップ&ビルド研究に資する研究リソースの班内共有を徹底した。具体的には 各研究班で作製した改変アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクター、自作した抗体、神経回路やシナプス可視化のためのトランスジェニックマウスおよびショウジョウバエなどの研究試薬については、全ての情報を領域ホームページ (班員のみアクセス可) に公表し、使用法やトラブルシュートに関する情報を併記した。多くの研究リソースは、計画班員から提供されており、これを公募班員が利用することにより、従来の研究を進展させる、もしくは新たな研究を始める際のハードルが下がり、計画班と公募班との共同研究促進に繋がった。

### 2. 技術支援

本研究領域では、4つの研究支援班 (生体イメージング、RNA シークエンス、電子顕微鏡、光遺伝学) を設置し、研究技術サポート、共同研究費と共同研究旅費サポート、技術講習会などを行うことにより、計画班と公募班を含む全ての班員が同レベルのデータセットを取得する事を実現した。これにより、班内での情報共有や議論が進み、計画班と公募班との共同研究を促進することに繋がった。

### 3. 班内コミュニケーション

本研究班の発足時から、月一回程度で計画班8名による Skype/ZOOM ミーティングを開催しており、活発な議論や意思疎通を重要視してきた。そのため、コロナ禍においても速やかな対応や意思決定が可能となり、若手海外派遣を ZOOM セミナーに切り替えるなど、迅速な対応を可能とした。



## 9 研究費の使用状況

研究領域全体を通じ、研究費の使用状況や効果的使用の工夫、設備等(本研究領域内で共用する設備・装置の購入・開発・運用、実験資料・資材の提供など)の活用状況について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。また、領域設定期間最終年度の繰越しが承認された計画研究(総括班・国際活動支援班を含む。)がある場合は、その内容を記述すること。

### 1. 計画研究において購入した主要な物品(設備・備品等)

- ・ 榎本班：マウス飼育装置(オリエンタル・4,966千円) 東京大学
- ・ 鈴木崇班：高速共焦点顕微鏡システム(ニコン・14,796千円) 東京工業大学
- ・ 鈴木淳班：回転式ミクロトーム(ライカ・2,322千円) 京都大学
- ・ 鈴木淳班：自動パラフィン包埋装置(ジェノスタッフ・2,723千円) 京都大学
- ・ 鈴木淳班：FACSレーザー増設(ベクトンディッキンソン・10,000千円) 京都大学
- ・ 岩里班：多光子励起顕微鏡用レーザー(コヒレント・8,586千円) 遺伝研
- ・ 岩里班：蛍光実体顕微鏡(ライカ・2,332千円) 遺伝研
- ・ 下郡班：共焦点レーザーキャナーユニット(オリンパス・8,942千円) 理研
- ・ 吉村班：電気生理学レコーディングユニット一式(NeuroNexusなど・4,816千円) 生理研
- ・ 柚崎班：倒立型電動顕微鏡システム(ニコン・13,252千円) 慶應大学
- ・ 柚崎班：マウス飼育装置(Animal Care・3,122千円) 慶應大学
- ・ 宮川班：pH計一式(PH-101ZG・2,410千円) 藤田医科大学
- ・ 内匠班：キャピラリーDNAシーケンサー(島津製作所・5,832千円) 神戸大学
- ・ 内匠班：クライオスタット(ライカ・3,993千円) 神戸大学

### 2. 効果的使用の工夫

#### ・ ファシリティ制度の確立

領域の発足段階から、生体イメージング(東大)、光遺伝学(東大)、動物行動(藤田医科大)、RNAシーケンス(藤田医科大)の4つの支援班を設置し、班内の機器および技術のサポートを行なった。とくに学生、若手研究者や若手PIについては、旅費等を支援する事により、機器の共用と共通研究の促進に努めた。また、領域代表者が副機構長を担当する東京大学ニューロインテリジェンス国際研究機構(WPI-IRCIN)の先端生体イメージング機器に関しても、班員の希望に応じて利用できるようにアレンジした。

#### ・ 技術講習会による情報シェア

マウス行動学実験(平成30年@日本科学未来館)、脳透明化実験(平成30年@九州大学医学部)、生体イメージング講義(平成30年@理化学研究所)など、神経回路スクラップ&ビルド研究の基盤となる技術について、大学院生や若手研究者を対象として講習会を開催した。このとき併せて、共焦点顕微鏡、二光子顕微鏡などの共通機器の基本的な使用方法についても講習を行なった。班内で基本的な実験技術と操作技術を共有する事により、共通機器の利用と、共同研究の促進、トラブルシューティング等が容易になることを狙った。また、領域HPの班員専用サイト内に情報交換チャットを設定し、実験トラブルなどについて気軽に情報交換できるシステムを構築した。実施した講習会やHPシステムは、総じて好評であり、共通機器の利用効率や共同研究の促進につながったと考えている。

#### ・ 機器共用システムの確立

共通機器の予約サイトを領域HP上に設置し、各研究者の研究スケジュールを、無駄なくアレンジできるように配慮した。

### 3. 最終年度の繰越しが承認された計画研究（総括班・国際活動支援班を含む）

#### 【総括班】

最終年度である令和2年度に国内シンポジウムを行う予定であったが、コロナ禍のために開催を見送った。令和3年度のコロナ禍の収束状態を見極めながら、シンポジウムを開催するために予算を繰越した。また、領域活動の最終報告書や領域ホームページの更新・メンテナンス等に対応する事務員の人件費が必要であるために、繰越しを行なった。

#### 【計画班】

##### 榎本

コロナ禍のために、生体イメージングシステム構築やトランスジェニック動物の作製が大幅に遅れたために、その実験を完了するための研究費を繰越した。

##### 鈴木崇

コロナ禍により東京工業大学において交付決定後も出校制限が改善されず、研究時間の十分な確保が難しく、当初予定していた実験に数か月分遅れが生じた。従ってその実験に伴う試薬や抗体などの「物品費」と、成果発表に関連する英文論文校正費や国際科学誌投稿費や掲載費などの「その他」を翌年に繰り越す必要が出て来た。また国内海外含めて予定していた学会の開催が延期となり、「旅費」を来年度に繰り越すことが必要になった。

##### 鈴木淳

2020年度にコロナウイルスのパンデミックにより予定していた海外学会やシンポジウムなどが全て次年度に延期となった。また、緊急事態宣言等により研究が縮小されマウスが最低限の維持だけになり実験をすることができなかった。これにより研究に数ヶ月以上の遅延が生じたため、次年度に繰り越すことで研究目標を達成しようと考えた。

##### 岩里

当初の想定に反し、既存カメラでのイメージングデータ取得により、既存イメージングシステムでは目的の質のデータが得られないことが判明した。研究遂行上、より質が高いイメージング画像が不可欠なため。計画を見直し、既存カメラではなく新規イメージングシステムを購入・セットアップして再度イメージングを実施する必要が生じた。

##### 吉村

令和2年11月に、本実験の2光子Ca測光を行うためのポンプレーザーの故障により、データ取得をすることができないことが判明した。研究遂行上、この機器を使用してのデータ解析が不可欠なため。記録用レーザーのパワー低下による部品交換・調整の上、本実験を再開する必要が生じたため。

##### 宮川

本研究で用いた未成熟歯状回を呈するマウス（Shn2欠損マウス、オプトジェネティクスによる脱成熟誘導マウス）はいずれも遺伝子改変マウスである。研究に使用するため交配していたマウスが、当初の想定に反して産仔数が得られなかったため、それらのマウスを用いた解析、および、その取りまとめを令和3年度に実施する。

## 10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況

研究領域全体を通じ、本研究領域の成果が当該学問分野や関連学問分野に与えたインパクトや波及効果などについて、「革新的・創造的な学術研究の発展」の観点から、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、応募時に「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」、「②当該領域の各分野発展・飛躍的な展開を目指すもの」のどちらを選択したか、また、どの程度達成できたかを明確にすること。

### 本研究領域の成果が当該学問分野や関連学問分野に与えたインパクトや波及効果

#### 1. 新たな研究領域の創成

まず特筆すべきは、5年間の研究期間において、**計画班（8研究グループ）が184報、公募班（41研究グループ）が158報**の英語学術論文（査読あり）を公表しており、研究期間全体を通して、全ての研究班が極めて高い研究アクティビティを維持したことである。さらに、各研究班が主体となって公表した論文には、Science、Nature、Neuron、Science Adv、Nature Commun、Mol Cellなどのトップジャーナルが数多く含まれており、研究業績の量だけではなく、質の高さを示している。

国際的には、世界的に著名であるコールドスプリングハーバー神経会議（平成30年9月）を初めて日本で開催し、世界の一線級の神経科学研究者を20名以上招待した。この会議中に、本研究領域の「神経回路スクラップ&ビルド」という新しい学術コンセプトと、研究班としての国内外での活動や取り組みについて紹介し、日本からの新しい研究領域の創発を世界にアピールすることに成功した。このように、本学術班の活動が順調に研究コミュニティに対して浸透していたので、最終年度（令和2年度）に予定していた国際シンポジウムを開催できなかったことは非常に残念であり、コロナ禍の状況をみながら、令和3年度中に代替の国際会議を開催したいと考えている。これに並行して、国際誌Neuroscience Research（令和3年6月号）において、計画班員の榎本と柚崎が編集者となり、本新学術研究領域の研究班員の成果を中心にまとめた「"Scrap & build" neural circuits for functional brain」というタイトルの特集号を発刊した（リサーチ論文1題、レビュー論文7題）。我々が知る限り、Scrap & buildという言葉が冠した初めての神経科学レビューであるが、Neuroscience Research誌のウェブサイトには、既に多くの海外研究者からのアクセス数があり、5年間の活動によりスクラップ&ビルド研究が神経科学分野に浸透していることを実感している。

#### 2. ハブ組織としての活動

本領域の発足時から、4つの海外共同研究拠点（ドイツ・マックスプランク神経生物学研究所、中国・上海神経科学研究所、オーストラリア・クイーンズランド大学、カナダ・マクギル大学）と協定を結び、若手研究者の相互派遣、シンポジウムの共同開催などを共同で行ってきた。いずれの活動においても、本新学術班がハブ組織として全体の運営を担当し、5年間ハブ組織として機能したことにより、情報と人流のネットワークを作り上げることに成功した。令和2年度はコロナ禍のために、予定していた国際会議や人材交流がキャンセルとなったが、オンライン会議などにより、これまでに構築したネットワークの維持に努めた。今後、この5年間の活動をもとに、研究領域や若手研究者が更なる発展を遂げるための構造的・機能的基盤となる組織・ネットワーク構築に成功したと考えている。

### 応募時：②当該領域の各分野発展・飛躍的な展開を目指すもの

本研究領域が発足する以前に「メゾスコピック神経回路」(H22-26年度)、「血管-神経ワイヤリング」(H22-26年度)、「神経糖鎖」(H23-27年度)、「脳内環境」(H23-27年度)など、神経科学に関連する新学術領域が活動を行っていた。本研究領域では、主として計画班員が開発した革新的生体イメージング技術と解析モデルをベースとして、従来研究と比べて、さらに高精度の時間・空間レベルで神経回路の構造・機能変化を定量的に解析し、さらに操作を加えることにより、神経回路ダイナミクスをスクラップ&ビルドの動的バランスとして捉えることに成功した。さらに、「神経細胞内コンパートメントの形成・除去メカニズム」「膜脂質を介する不要シナプス認識メカニズム」など、神経回路スクラップ&ビルドを制御する新規メカニズムを同定することに成功した。これらの概念は、神経系にとどまらず、血管系や免疫系など多くの組織リモデリングにおいて適応可能であると考えている。従って、5年間の領域活動により、神経科学分野の概念的・技術的な飛躍を達成したと考えている。

## 11 若手研究者の育成に関する取組実績

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究遂行に携わった若手研究者（令和3年3月末現在で39歳以下。研究協力者やポスドク、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組の実績について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

### 1. 若手国際教育プログラム

領域内の大学院生と若手研究者の交流、意識改革、技術向上を目指して、平成30年と令和元年に、理研脳科学研究センターにおいて、若手国際研究プログラム（S&B International Program）を開催した。具体的には、領域内から若手20名、海外拠点研究施設（ドイツ、オーストラリア、中国、カナダ）から4名の博士研究員もしくは大学院生を招聘し、2日間のプレゼンテーションとディスカッション（全て英語で行った）を中心としたプログラムに加えて、理研脳センターの5研究室において実験技術講習会を行なった。計画班員3名がメンターとして参加し、各人のプレゼンテーションなどにフィードバックすることに加えて、将来のキャリア等について相談を受けアドバイスを行なった。

### 2. 若手研究者の国内および国際共同研究支援

領域内共同研究および海外研究拠点との共同研究を加速させるために、総括班もしくは国際活動支援班から旅費および滞在費サポートを行った。5年間（コロナ禍のため実質4年間）で15件の国内共同研究、6件の海外共同研究を支援した。また平成30年に主催したコールドスプリングハーバー神経国際会議@淡路夢舞台では、領域内の大学院生もしくは若手研究者15名の参加費と旅費をサポートした。

### 3. 若手研究者を対象とした技術講習会

領域内においてスクラップ&ビルドに関わる実験技術を共有するために、領域内外の学生と若手研究者を対象に技術講習会を複数開催した。以下にその一部を挙げる。

- ・ 脳透明化&イメージング講習会（九州大学）講師：今井 猛博士、参加者 70 名
- ・ 精神疾患モデルマウス作製講習会（日本未来館）講師：Ipek Yalcin 博士、参加者 15 名
- ・ 光イメージング講習会（理研脳センター）講師：宮脇敦史博士、参加者：36 名

本年度までに領域内から46名の若手（39歳以下）研究者が昇進した。特筆すべきは、そのうち24名が、任期付きポジションから、任期なしポジションへの昇進であることである。以下に例を示す。

---

## 12 総括班評価者による評価

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

### 領域アドバイザー

1. 狩野 方伸 教授（東京大学大学院医学系研究科）
  2. 月田 早智子 教授（帝京大学先端総合研究機構および大阪大学大学院生命機能研究科）
- \*本領域申請時には、長田重一教授（大阪大学 iFREC 特任教授）にも領域アドバイザーとして参画して頂く予定であったが、その後、長田教授から種々の事情により領域アドバイザー担当から外れたいとのご意向を受けて、その後は上記2名の先生に領域アドバイザーをご担当頂いた。

### 研究領域に対する評価コメント

#### 1. 狩野 方伸教授（東京大学大学院医学系研究科）

脳機能の理解のためには、神経回路の働きを明らかにすることが不可欠であり、そのためには発達期にどのようにして機能的な神経回路が作られ、環境変化に適応するように作り変えられるかを理解することが必須である。本新学術領域研究では、生物の発達過程や環境適応の際に広く認められる体内構造の一部破壊と新たな構造の創造を「創造的破壊（スクラップ&ビルド）」と定義し、この普遍的な生物学的観点から、神経回路の形成とリモデリングを研究することで、脳の機能成熟、機能制御、老化の理解を目指した。領域代表の榎本は、ショウジョウバエの発達期の樹状突起リモデリングの研究において世界的な業績を挙げており、最近マウスの神経回路リモデリングや精神疾患モデルマウスにも研究を広げており、まさに本研究領域をまとめるのにふさわしい研究者といえる。

計画研究はスクラップ&ビルドを担う分子にフォーカスしたA01班、発達期の神経回路リモデリングにフォーカスしたA02班、精神疾患の基盤解明を目指したA03班に、それぞれの分野でわが国を代表する研究者を配置した。2016年度領域開始から計画班員は順調に研究を発展させてきたが、2017年度からは新進気鋭の若手研究者を多く含む延べ41件の公募研究を加えてより一層研究体制を強化し、領域代表と総括班のリーダーシップの下で、班員間の有機的な連携と共同研究を進展させてきた。領域班会議では進行中の研究成果が発表され、若手研究者や大学院生が極めて積極的に討論に参加し、深夜まで熱心に議論するなど。その活気は、Gordon Research Conferenceの雰囲気と匹敵するものであった。総括班活動としては、研究支援センターを設置して、最先端イメージングなどの技術支援を通じて、班員の共同研究を促進し、ドイツ、カナダ、オーストラリア、中国の関連研究施設と国際共同研究体制を構築した。また、領域代表の尽力により、2018年にコールドスプリングハーバー神経国際会議を日本に初めて誘致し、世界の一線級の神経科学研究者を20名以上招待した。この機会に「神経回路スクラップ&ビルド」という日本からの新しい研究領域の創発を世界にアピールした。また、「若手共同研究サポート」、「合同若手シンポジウム」、「国際教育プログラム」によって、若手育成と異分野交流を積極的に推進している点も新学術領域研究として評価できる点である。

2018年度の間評価では、A評価を得た。研究内容と研究組織および領域の運営については高い評価を得たが、一方で、「目標とするスクラップ&ビルドの過程に関する新たな概念の構築には現時点では至っていない。」という指摘もあった。これに対して領域代表のリーダーシップのもと、班内共同研究を促進するために「共同研究のための研究費・旅費サポートシステム」「基本技術講習会の開催」「毎月のZOOM会議&セミナーの開催」などによって、より一層共同研究を推進した。その結果、多くの階層を超えた共同研究が推進しつつある。

以上、本新学術領域研究に結果、多くのトップレベルの研究成果が生まれ、若手研究者の育成と研究支援に多大な貢献をした。その意味で、極めて成功した新学術領域研究の一つであると高く評価できる。

## 2. 月田 早智子教授（帝京大学先端総合研究機構および大阪大学大学院生命機能研究科）

生物におけるスクラップ&ビルドは、遺伝子・細胞・個体の各レベルで階層縦断的に、様々な対象に対して起こる普遍的な現象である。本研究領域では、神経系を対象とし、神経細胞と神経細胞のつながり目である数ミクロン単位の「シナプス」から、その数万倍に相当する脳領野内や領野を越えた神経ネットワークレベルでのスクラップ&ビルドに注目した。細胞レベルでは、細胞全体でなく、細胞の一部をコンパートメント化し、選択的に除去する方式や、神経ネットワーク単位での方式など、神経系ならではのスクラップ&ビルドの方式に注目し、関連研究者を広く統合し、その共通原理と特殊原理を統合的に理解しようとするものである。大きな特徴は、「コンパートメント構築」「ネットワーク制御」「高次機能と疾患」という3階層からなる研究体制を打ち立て、互いに連携することにより、領域研究を発展させた。基礎的研究から疾患への展開を含む研究体制は、大いに評価される。

スクラップ&ビルドの一般原理と、神経系に特化した原理の追求により、疾患では、自閉症、発達障害、痛覚過敏症、など神経系に独特な病態解明が進展した。これらについて、スクラップ&ビルドの共通の視点から原理追求を行うことは、将来的な疾病対策の観点からも、非常に意義深いと思われる。神経科学のみならず、細胞生物学、免疫学、遺伝学、生理学、行動学、ゲノム工学などにおける一線の研究者が集結しており、互いに連携することで、新しい領域の形成が期待できる。

この領域で、推進された、コンパートメント構築から、細胞間ネットワーク形成、不要コンパートメントの認識や除去のメカニズム、除去異常と疾患の関わりなど、他分野への重要な示唆が含まれる。従って、スクラップ&ビルド関連研究は、将来的には、神経科学に留まらず広く医学生物学分野に展開する可能性があり、そのことを鑑みても、新学術研究「スクラップ&ビルドによる脳機能の動的制御」の展開は、高評価されるべきものと思われる。

コロナ禍の影響から、最終年度の国際会議などが開催できなかったことは残念であったが、Neuroscience Research（令和3年6月号）において、「Scrap & build」 neural circuits for functional brain というタイトルの特集号を発刊され、「Scrap & build」を冠して、関連研究の協調的発展のプラットフォームの構築に向けて、大きな進展がみられた。研究領域や若手研究者が更なる発展を遂げるための構造的・機能的基盤となる組織・ネットワーク構築がなされたことの意義は大きい。

以上、本研究領域は独創性・成果・関連領域への影響から高く評価される。本領域の意義をふまえ、さらなる将来発展を期待するものである。