
「スクラップ&ビルドによる脳機能の動的制御」

領域番号：3802

平成28年度～令和2年度
科学研究費助成事業（科学研究費補助金）
（新学術領域研究（研究領域提案型））
研究成果報告書

令和5年5月

領域代表者 榎本 和生

東京大学・大学院理学系研究科・教授

はしがき

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。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。

研究組織

計画研究

領域代表者 榎本 和生 (東京大学・大学院理学系研究科・教授)

(総括班)

研究代表者 榎本 和生 (東京大学・大学院理学系研究科・教授)

(国際活動支援班)

研究代表者 榎本 和生 (東京大学・大学院理学系研究科・教授)

(計画班)

研究代表者 榎本 和生 (東京大学・大学院理学系研究科・教授)

研究分担者 小澤 岳昌 (東京大学 大学院理学系研究科化学専攻・教授)

研究分担者 今井 猛 (九州大学 大学院医学研究院 疾患情報研究分野・教授
理化学研究所 多細胞システム形成研究センター ・チームリーダー(兼任))

研究代表者 鈴木 崇之 (東京工業大学・大学院生命理工学研究科・准教授)

研究代表者 鈴木 淳 (京都大学・物質-細胞統合システム研究拠点・教授)

研究代表者 岩里 琢治 (国立遺伝学研究所・個体遺伝研究系・教授)

研究分担者 下郡 智美 (理化学研究所 脳科学総合研究センター・チームリーダー)

研究代表者 吉村 由美子 (生理学研究所・生体情報研究系・教授)

研究分担者 山本 亘彦 (大阪大学・大学院生命機能研究科・教授)

研究代表者 柚崎 通介 (慶応義塾大学・医学部・教授)

研究分担者 溝口 明 (三重大学 医学部解剖学・教授)

研究代表者 宮川 剛 (藤田保険衛生大学・総合医科学研究所・教授)

研究代表者 内匠 透 (神戸大学・医学研究科・教授)

研究分担者 萬代 研二 (神戸大学大学院医学研究科・特任准教授)

公募研究

研究代表者 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)

研究代表者 殿城 亜矢子 (千葉大学・大学院薬学研究院・講師)

研究代表者 大久保 範聡 (東京大学・大学院農学生命科学研究科・准教授)

研究代表者 小山 隆太 (東京大学, 大学院薬学系研究科・准教授)

研究代表者 佐藤 純 (金沢大学・新学術創成研究機構・教授)

研究代表者 大塚 稔久 (山梨大学・大学院総合研究部・教授)

研究代表者 久場 博司 (名古屋大学・医学系研究科・教授)

研究代表者 木山 博資 (名古屋大学・医学系研究科・教授)

研究代表者 山下 貴之 (藤田医科大学・医学部・教授)

研究代表者 田川 義晃 (鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・教授)

研究代表者 和氣 弘明 (神戸大学・大学院医学研究科・教授)

研究代表者 宋 文杰 (熊本大学・大学院生命科学研究部・教授)

研究代表者 澤本 和延 (名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授)

研究代表者 宮田 麻理子 (京女子医科大学・医学部・教授)

研究代表者 坂場 武史 (同志社大学・大学院脳科学研究科・教授)

- 研究代表者 杉山 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)
(矢崎 陽子)
- 研究代表者 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)
- 研究代表者 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)
- 研究代表者 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)
- 研究代表者 丹羽 伸介 (東北大学・学際科学フロンティア研究所・准教授)
- 研究代表者 平林 祐介 (東京大学・工学系研究科・准教授)
- 研究代表者 吉田 知之 (富山大学・学術研究部医学系・准教授)
- 研究代表者 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)
- 研究代表者 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)
- 研究代表者 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)
- 研究代表者 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)
- 研究代表者 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)
- 研究代表者 能瀬 聡直 (東京大学・大学院・新領域創成科学研究科・教授)
- 研究代表者 川口 真也 (京都大学・大学院理学研究科・教授)
- 研究代表者 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)
- 研究代表者 西住 裕文 (福井大学・学術研究院医学系部門・准教授)
- 研究代表者 小泉 修一 (山梨大学・大学院総合研究部医学域・教授)
- 研究代表者 大橋 俊孝 (岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授)
- 研究代表者 加藤 総夫 (東京慈恵会医科大学・医学部・教授)
- 研究代表者 鳴島 円 (生理学研究所・生体恒常性発達研究部門・准教授)

交付決定額 (配分額)

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
総 計	1,893,280,000円	1,538,290,000円	354,990,000円

研究発表

雑誌論文

【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。

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 β -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
10. ▲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
11. ▲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
12. ▲*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
13. 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
14. 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
15. 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.
16. ▲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.0527-20.202
17. Takano T, Wallace JT, Baldwin KT, Purkey AM, Uezu A, Courtland JL, Soderblom EJ, Shimogori T, Maness PF, Eroglu C & *Soderling SH: Chemo-genetic discovery of astrocytic control of inhibition in vivo. *Nature* 2020 Dec;588(7837):296-302. doi: 10.1038/s41586-020-2926-0
18. ▲*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

19. ▲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
20. ▲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
21. ▲* 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
22. ▲Katori S, Noguchi-Katori Y, Itohara S & *Iwasato T: Spinal RacGAP α -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
23. ▲*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
24. ▲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
25. 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
26. ▲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
27. ▲Onishi K, Uyeda A, Shida M, Hirayama T, Yagi T, Yamamoto N & *Sugo N: Genome stability by DNA polymerase β in neural progenitors contributes to neuronal differentiation in cortical development. *J Neurosci* 37, 8444–8458 (2017). doi:10.1523/JNEUROSCI.0665-17.2017
28. 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
29. 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
30. ▲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
31. ▲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
32. 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
33. 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
34. 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 Clq-like proteins. *Neuron* 90: 752–767 (2016). doi: 10.1016/j.neuron.2016.04.001

35. ▲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
36. 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
37. ▲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
38. ▲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
39. ▲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
40. ▲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
41. ▲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
42. ▲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
43. ▲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 β -synuclein. *Molecular Brain*. 11(1):38. (2018). doi: 10.1186/s13041-018-0378-3
44. ▲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
45. ▲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
46. ▲Shiotani H, Miyata M, Mizutani K, Wang S, Mizoguchi A, Mochizuki H, *Mandai K & *Takai Y: Interaction of nectin-2 α with the auxiliary protein of the voltage-gated A-type K⁺ 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
47. ▲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
48. ▲Nakanishi M, Nomura J, Ji X, Tamada K, Arai T, Takahashi E, Bućan M & *Takumi T: Functional significance of rare neurexin 1 variants found in autism. *PLoS Genet* 13:e1006940 (2017). doi: 10.1371/journal.pgen.1006940
49. ▲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
50. 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。

1. ▲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)
2. Sano F, Shigetomi K, Shinozaki Y, Tsuzukiya H, Sito 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
3. ▲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.3068-19.202
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§, Ahsan MT§, 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, Kawaue T, Miyata T, Tabata Y, Akaike T, García-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

学会発表 *招待講演のみ

1. Kazuo Emoto. How do neurons take unique dendritic fields? Temasek Life Science Institute Symposium, Singapore, April 18-19, 2016.
2. Kazuo Emoto. Mechanisms of Neural Remodeling, Calcium signaling in dendrite remodeling. EMBO meeting, *Munich*, June 5-9, 2016.
3. Kazuo Emoto. Calcium signaling in neural development and remodeling. 第47回生理研国際シンポジウム ” Decoding synapses” , Aichi, October 26-28, 2016.
4. Kazuo Emoto. Molecular and cellular basis for neural circuit refinement in Drosophila, Joint Meeting of the German and Japanese Societies of Developmental Biologists, Kiel, March 14-18, 2017.
5. Ozawa T. Split luciferase detection of receptor activation and signaling, Bayliss Starling Symposium, London, September 14, 2016.
6. Ozawa T. Protein-based luminescent sensors for single cell analysis, Asianalysis XIII Chiang-Mai, Thailand, December 10, 2016.
7. Ozawa T. Opto-bioanalysis of receptor activation and signaling using genetically-encoded probes, Japan-Taiwan Medical Spectroscopy International Symposium (JTMSIS), Hyogo, December 12, 2016.
8. Ozawa T. Opto-bioanalysis of receptor activation and signaling using genetically-encoded probes, Innovation Mixers, London, January 25, 2017.
9. Ozawa T. Luminescent Sensors and Imaging Technologies for Drug Discovery, PITTCON2017, Chicago, March 7, 2017.
10. Takeshi Imai. Robust temporal coding of odor identity by airflow-driven neuronal oscillations Wiring and Functional Principles of Neural Circuits, San Diego, November 17, 2016.
11. Takeshi Imai. Activity-dependent formation of discrete olfactory circuits, Joint Meeting of the German and Japanese Societies of Developmental Biologists, Kiel, March 14-18, 2017.
12. Takeshi Imai. [日本語タイトル] 神経回路の超解像マッピング, [同英語タイトル] Large-scale super-resolution mapping of neuronal circuits, 第94回日本生理学会大会, Shizuoka, March 28, 2017.
13. Suzuki T. Two Receptor Tyrosine Phosphatases Dictate the depth of final axonal stabilizing layer in the Drosophila visual system. *Neurofly 2016: 16th European Neurobiology of Drosophila Conference*, Crete, September 2-6, 2016.
14. Suzuki J. Phospholipid-scrambling proteins on the plasma membranes, Bangarol Life Science Cluster-iCeMS Joint Meeting, Bangarol, India, January 23-24, 2017.
15. 鈴木 淳. 細胞膜におけるリン脂質スクランブル分子同定から機能解析まで- Advanced Seminar Series on Microbiology and Immunology, Osaka Univ, Osaka, February 2, 2017.
16. 鈴木 淳. ” Eat-me signal” -mediated Scrap & Build, 新学術領域「スクラップ&ビルドによる脳機能の動的制御」キックオフミーティング, Tokyo Univ, Tokyo, September 8, 2016.
17. 鈴木 淳, 長田 重一. Mechanism of phospholipid scrambling during apoptosis, 日本生化学会大会, Sendai International Center, Miyagi, September 25-27, 2016.
18. 岩里琢治. 独自の二光子イメージング技術を用いた新生仔マウス大脳皮質における神経回路発達の解析. 第159回日本獣医学学会学術集会, 日本大学生物資源科学部湘南キャンパス, 神奈川県藤沢市, 9月7日, 2016.

19. 岩里琢治. 新生仔大脳皮質における神経回路スクラップ&ビルド. スクラップ&ビルドによる脳機能の動的制御シンポジウム, 東京大学, 東京, 9月8日, 2016.
20. Iwasato T. In vivo imaging of neonatal mouse barrel cortex. Dart Neuroscience Seminar Series at TSRI, Scripps Research Institute, San Diego, November 18, 2016.
21. 岩里琢治. 哺乳類中枢神経系における神経回路形成の遺伝学的解析. 新潟大学脳研究所共同研究合同セミナー, 新潟大学脳研究所, 新潟市, 3月11日, 2017.
22. Shimogori T. Neuronal activity dependent circuit development: Morphological changes and molecular mechanism. Invited seminar, NYU, NY, September 5, 2016.
23. Shimogori T. Brain/MINDS project: Marmoset Digital Atlas, Mammalian Brain Cell Diversity and Census, Cold Spring Harbor, NY, September 6-8, 2016.
24. Shimogori T. Human brain development and maturation: animal brain mapping, human brain imaging, and computational simulation, SfN minisymposium, San Diego, US, November 14, 2016.
25. Shimogori T. Brain/MINDS project: Marmoset Digital Atlas, Coordinating Global Brain Projects, Rockefeller University, NY, September 20, 2016.
26. Shimogori T. Neuronal activity dependent circuit development: Morphological changes and molecular mechanism. Invited seminar, Bangalore, India, December 15, 2016.
27. 下郡智美. 発達環境が育む脳の形成: 神経回路の形態変化と分子メカニズム. 埼玉大学合同シンポジウム, 埼玉大学, 1月26日, 2017.
28. Shimogori T. Neuronal activity dependent circuit development: Morphological changes and molecular mechanism. Invited seminar, Institut de Biologie de l' ENS (IBENS), INSERM, Paris, France, March 24, 2017.
29. Yamamoto N. Positive and negative mechanisms of activity-dependent circuit formation in the developing cortex, "Molecular Neurobiology Program in New York University", New York, September 26, 2016.
30. 鈴木 邦道, 掛川 渉, 三浦 絵里子, エレグハート ジョナサン, クレイトン アンバー, アリセク エイ ラドゥー, 柚崎 通介. 新しいデザイナーシナプスコネクターを用いたシナプス形成・可塑性の制御. 第94回日本生理学会大会 アクトシティ浜松(静岡) 3月31日, 2017.
31. 松田 恵子, 柚崎 通介. C1qファミリー分子によるシナプス形成制御機構. 第94回日本生理学会大会(静岡) 3月28日, 2017.
32. Yuzaki M. Synaptic Ménage à Trois—A Bridge Over Troubled Synapses. 第47回生理研国際シンポジウムThe 47th NIPS International Symposium "Decoding Synapses," Okazaki Conference Center (愛知) October 28, 2016.
33. Yuzaki M. S Bridge over troubled synapses: unexpected roles of complement proteins in the CNS. Keio-NUS symposium National University of Singapore (シンガポール) October 10, 2016.
34. Yuzaki M. Bridge Over Troubled Synapses—Gaps Filled by C1q Proteins. JSPS Core-to-Core Program & OIST Joint Symposium "Nanoscope Synaptic Function," OIST, Okinawa, September 25-27, 2016.
35. Miyakawa T. Molecular evidences in psychiatric disorders. The 19th Korean Society for Brain and Neural Science Annual Meeting, Seoul, Sep. 28, 2016.
36. 宮川剛. 「遺伝子改変マウスの網羅的行動解析 - どのように行い、何がわかるのか - 」。天然薬物研究方法論アカデミー 第19回岡崎シンポジウム, Okazaki, Oct. 14, 2016.
37. 宮川剛. 「iPS細胞を用いた認知症モデルの可能性: iPS細胞モデルとマウスモデルについて」。第35回日本認知症学会 学術集会 シンポジウム26, Tokyo, Dec. 3, 2016.
38. 宮川剛. 「精神疾患理解におけるモデルマウスの有用性—脳内中間表現型を介した研究戦略—」。心身障害者コロニー 発達障害研究所公開セミナー2016, Kasugai, Dec. 22, 2016.
39. Miyakawa T. Endophenotype in the brain: A key concept for understanding the relationships between genes and behavior. The 2017 Japan-NIH Joint Symposium on Advances in Biomedical Research and Disease, Sendai, Feb.15, 2017.

図書

1. ・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）
2. ・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）
3. ・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)
4. Malyshevskaya O, Yamamoto N. Application of an optogenetic technique to a study of activity-dependent axon growth in the developing cortex. In OPTOGENETICS: From Neuronal Function to Mapping & Disease Biology Edited by Appasani K, Cambridge University Press, UK, in press.
5. Yuzaki M. The Clq complement family of synaptic organizers: not just complementary. Curr Opin Neurobiol, in press.
6. Yuzaki M, Aricescu AR. A GluD Coming-Of-Age Story. Trends Neurosci, in press.

産業財産権

なし

その他

主催シンポジウム 国内シンポジウム：52件、国際シンポジウム：28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
6. 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
7. 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

アウトリーチ活動：157件（下記は一部の例）

1. 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）
2. 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。
3. 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
「発達障害一障害の本質や対応方法を知ろう」 2019.9.1. 約100名
4. 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）
5. 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。
6. 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。

研究成果

【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 Cbn11 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）。