

領域略称名：シナプス病態  
領域番号：3201

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)」に係る事後評価報告書

「(研究領域名) シナプス・ニューロサーキットパソロジーの  
創成」

(領域設定期間)

平成22年度～平成26年度

平成27年6月

領域代表者 (東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授・岡澤 均)

# 目 次

1. 研究領域の目的及び概要	9
2. 研究領域の設定目的の達成度	11
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	15
4. 審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況	16
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	18
6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	23
7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	30
8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	33
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	37
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	38
11. 総括班評価者による評価	39

## 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	22110001 シナプス・ニューロサーキット パソロジーの創成	平成 22 年度～ 平成 26 年度	岡澤 均	東京医科歯科大学・難治疾患研 究所・教授	3
A01 計	22110002 発達障害・変性疾患のシナプス ダイナミックパソロジーの解 明	平成 22 年度～ 平成 26 年度	岡澤 均	東京医科歯科大学・難治疾患研 究所・教授	5
A01 計	22110003 シナプスを標的とするアルツ ハイマー病の病態解明と治療	平成 22 年度～ 平成 26 年度	岩坪 威	東京大学・医学系研究科・教授	3
A02 計	22110004 選択的ニューロン病態解析法 の開発・展開	平成 22 年度～ 平成 26 年度	貫名 信行	同志社大学大学院・脳科学研究 科認知記憶加齢部門・教授	5
A02 計	22110005 運動ニューロン疾患における ニューロサーキット変性の病 態と治療法開発	平成 22 年度～ 平成 26 年度	勝野 雅央	名古屋大学・大学院医学系研究 科・准教授	8
A03 計	220110006 行動動物脳深部神経回路の可 視化技術の開発と神経回路の 生理・病理下での安定性の研究	平成 22 年度～ 平成 26 年度	林 康紀	独立行政法人理化学研究所・脳 科学総合研究センター・チーフ リーダー	3
A03 計	22110007 人工多能性幹細胞作製技術を 応用した神経変性疾患細胞機 能・回路異常病理の解明	平成 22 年度～ 平成 26 年度	井上 治久	京都大学・iPS 細胞研究所・教 授	3
計画研究 計 7 件					
A01 公	23110501 シナプスパソロジーにおける 脱リン酸化酵素 PP1/PP2A の スパイン制御機構の解明	平成 23 年度～ 平成 24 年度	塩田 倫史	東北大学・薬学研究科・特任准 教授	2
A01 公	23110503 孤発性 ALS における RNA 編集 酵素活性制御異常の分子病態 の解析	平成 23 年度～ 平成 24 年度	郭 伸	東京大学・医学系研究科（研究 院）・研究員	1
A01 公	23110506 DISC1/Neuregulin-1 とシナプ	平成 23 年度～ 平成 24 年度	森 大輔	名古屋大学大学院・医学系研究 科・特任講師	1

	ス形成				
A01 公	23110510 ストレスホルモン曝露に伴うシナプス形成・可塑性障害の分子メカニズム	平成 23 年度～ 平成 24 年度	祖父江 憲治	岩手医科大学・医歯薬研究所 神経科学研究部門・部門長 副 学長	1
A01 公	23110511 自閉症ヒト型モデルマウスを用いた社会性行動のシナプスパソロジー	平成 23 年度	内匠 透	理化学研究所・脳科学総合研究 センター・グループリーダー	1
A01 公	23110512 細胞内膜系調節によるシナプス制御の分子機構	平成 23 年度～ 平成 24 年度	白根 道子	九州大学・生体防御医学研究 所・准教授	2
A01 公	23110513 ヒト脳神経疾患を惹起するシナプス関連分子異常探索	平成 23 年度～ 平成 24 年度	松本 直通	横浜市立大学・医学(系)研究科 (研究院)・教授	1
A01 公	23110514 細胞内 A $\beta$ オリゴマーによるシナプス・細胞障害と tau との相互作用	平成 23 年度～ 平成 24 年度	富山 貴美	大阪市立大学・大学院医学研究 科・准教授	2
A01 公	23110517 神経軸索におけるタンパク質分解機構とその破綻	平成 23 年度	内山 安男	順天堂大学・医学部・教授	1
A01 公	23110518 オートファジー破綻におけるシナプス機能不全のメカニズム	平成 23 年度	服部 信孝	順天堂大学・医学部・教授	3
A01 公	23110519 モノアミン系機能亢進によるグルタミン酸シナプス表現型変化の解析	平成 23 年度～ 平成 24 年度	小林 克典	日本医科大学・医学部・准教授	3
A01 公	23110520 遺伝性側頭葉てんかんのシナプス病態、神経回路病態の解明	平成 23 年度～ 平成 24 年度	深田 優子	自然科学研究機構・生理学研究所・准教授	1
A01 公	23110524 広汎性発達障害モデルマウスを用いた発症メカニズムの解明	平成 23 年度～ 平成 24 年度	定方 哲史	群馬大学・先端科学研究指導者 育成ユニット・助教	1
A01 公	23110525 結節性硬化症におけるスパイン形成障害の分子病態	平成 23 年度～ 平成 24 年度	山形 要人	公益財団法人東京都医学総合 研究所・脳発達・神経再生研究 分野・プロジェクトリーダー	3

A01 公	23110528 神経変性疾患におけるシナプス機能異常に着目した神経機能障害メカニズムの解明	平成 23 年度～ 平成 24 年度	永井 義隆	国立精神・神経医療研究センター・神経研究所疾病研究第四部・室長	5
A01 公	23110530 IL1RAPL1 によるシナプス形成調節と精神遅滞・自閉症の発症機構の解明	平成 23 年度～ 平成 24 年度	吉田 知之	富山大学大学院・医学薬学研究部（医学）・准教授	5
A01 公	23110531 前シナプス膜とグリア膜直下のセプチン細胞骨格の破綻を伴う精神・神経疾患病態の解析	平成 23 年度～ 平成 24 年度	木下 専	名古屋大学・理学部・教授	9
A01 公	25110702 DJ-1 によるドレブリンを介したスパイン形成調節	平成 25 年度～ 平成 26 年度	有賀 寛芳	北海道大学・大学院薬学研究部・特任教授	1
A01 公	25110705 ATR-X 症候群におけるシナプスパソロジー分子機構の解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	塩田 倫史	東北大学・薬学研究科・特任准教授	2
A01 公	25110707 有芯小胞トラフィッキング異常による精神・神経疾患モデルマウスの解析	平成 25 年度～ 平成 26 年度	定方 哲史	群馬大学・先端科学研究指導者育成ユニット・助教	1
A01 公	25110708 シナプスオーガナイザーの機能破綻から神経発達障害の発症に至るシナプス病態の解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	吉田 知之	富山大学・大学院医学薬学研究部（医学）・分子神経科学講座・准教授	7
A01 公	25110709 Ca <sup>2+</sup> 透過性 AMPA 受容体過剰発現による緩徐な運動ニューロン死の分子病態解析	平成 25 年度～ 平成 26 年度	郭 伸	東京大学・医学系研究科（研究院）・研究員	1
A01 公	25110712 Cav2.1 遺伝子異常による神経機能障害の解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	渡瀬 啓	東京医科歯科大学・脳統合機能研究センター・准教授	8
A01 公	25110713 中枢シナプスの形成、維持、可塑性を制御する分子から解く病理メカニズム	平成 25 年度～ 平成 26 年度	鈴木 崇之	東京工業大学・生命理工学研究科・准教授	2
A01 公	25110715 DISC1/Neuregulin-1 とシナプス形成	平成 25 年度～ 平成 26 年度	森 大輔	名古屋大学大学院・医学系研究科・特任講師	1
A01 公	25110721 神経発達障害におけるシナプ	平成 25 年度～ 平成 26 年度	中島 欽一	九州大学・医学研究院・教授	4

	ス病態の分子基盤解明				
A01 公	25110728 ストレスホルモン曝露に伴うシナプス形成・可塑性障害の分子メカニズム	平成 25 年度～ 平成 26 年度	祖父江 憲治	岩手医科大学・医歯薬研究所 神経科学研究部門・部門長 副 学長	1
A01 公	25110733 遺伝性側頭葉てんかんのシナプス・神経回路病態の解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	深田 優子	自然科学研究機構・生理学研究 所・准教授	1
A01 公	25110736 近視難聴合併症とシナプス病態の関連の解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	有賀 純	長崎大学・医歯（薬）学総合研 究科・教授	1
A01 公	25110737 自閉症関連分子 TA02 キナーゼによるスパイン形成制御	平成 25 年度～ 平成 26 年度	山形 要人	公益財団法人東京都医学総合 研究所・脳発達・神経再生研究 分野・プロジェクトリーダー	3
A01 公	25110739 母体の食変化と子の脳機能発達に関する病態神経科学研究	平成 23 年度～ 平成 26 年度	和田 圭司	国立精神・神経医療研究センタ ー・神経研究所疾病研究第四 部・部長	1
A01 公	25110740 霊長類特異的シナプス形成／刈り込みメカニズムと発達障害におけるその異常	平成 25 年度～ 平成 26 年度	一戸 紀孝	国立精神・神経医療研究センタ ー・神経研究所微細構造研究部	1
A01 公	25110741 シナプス発達障害仮説に基づいた神経変性疾患における機能障害発現メカニズムの解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	永井 義隆	国立精神・神経医療研究センタ ー・神経研究所疾病研究第四 部・室長	4
A02 公	23110502 晩発性パーキンソン病原因遺伝子産物タンパク質ネットワークの包括的解析	平成 23 年度～ 平成 24 年度	今居 讓	順天堂大学・医学研究科・先任 准教授	4
A02 公	23110504 ALS の診断と治療のための運動ニューロン変性のメカニズム解明	平成 23 年度～ 平成 24 年度	西頭 英起	宮崎大学・医学部・機能生化学・教授	3
A02 公	23110505 ALS サルモデル、患者サンプルを用いた TDP-43 病態の検索	平成 23 年度～ 平成 24 年度	横田 隆徳	東京医科歯科大学・脳神経病態 学分野・教授	3
A02 公	23110507 遺伝性パーキンソン病動物モデルに基づく選択的ドパミン神経変性のメカニズムの解明	平成 23 年度	高橋 良輔	京都大学・医学研究科・教授	1
A02 公	23110508 運動障害と認知障害を切り分	平成 23 年度～ 平成 24 年度	高田 昌彦	京都大学・霊長類研究所・教授	1

	けるパーキンソン病のサーキットパソロジー				
A02 公	23110521 シスタチン F を介するミクログリアーオリゴデンドロサイトクロストークと脱髄性疾患	平成 23 年度～ 平成 24 年度	池中 一裕	自然科学研究機構・生理学研究所・教授	1
A02 公	23110522 可逆的神経伝達阻止法を用いた大脳基底核ニューロサーキットパソロジーの解析	平成 23 年度	疋田 貴俊	京都大学・医学研究科 メディカルイノベーションセンター・特定准教授	1
A02 公	23110523 神経-グリアネットワーク変調が来す運動神経変性機序の解明	平成 23 年度	山中 宏二	名古屋大学・環境医学研究所・教授	2
A02 公	23110526 細胞内異常タンパク質と回路選択的神経変性	平成 23 年度～ 平成 24 年度	長谷川 成人	東京都医学総合研究所・研究員	1
A02 公	23110529 ニューロサーキット異常をきたす新規てんかんの原因遺伝子の解析とその病態解明	平成 23 年度～ 平成 24 年度	星野 幹雄	国立精神神経医療研究センター・神経研究所・部長	1
A02 公	23110533 発達臨界期の環境がストレス応答および性機能制御回路におよぼす作用とその破綻	平成 23 年度～ 平成 24 年度	河田 光博	京都府立医科大学・医学研究科・教授	1
A02 公	25110711 NMJ を起点とする dying-back パソロジーの解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	山梨 裕司	東京大学・医科学研究所・教授	3
A02 公	25110714 U12 依存性スプライシングと ALS サーキットパソロジー	平成 25 年度～ 平成 26 年度	小野寺 理	新潟大学・脳研究所・教授	3
A02 公	25110716 運動障害と認知障害を分離するパーキンソン病のサーキットパソロジー	平成 25 年度～ 平成 26 年度	高田 昌彦	京都大学・霊長類研究所・教授	1
A02 公	25110718 軸索変性の分子メカニズムの解明	平成 23 年度～ 平成 26 年度	山下 俊英	大阪大学・医学系研究科・教授	1
A02 公	25110719 ALS と脊髄小脳変性症に共通した発症病態の解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	河原 行郎	大阪大学・医学系研究科・教授	1

A02 公	25110720 ゲノム解読によるパーキンソン病の選択的神経変性の解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	佐竹 渉	神戸大学・大学院医学研究科・助教	3
A02 公	25110722 神経変性を伴うリソソーム蓄積症におけるシナプス病態の解明と治療への応用	平成 25 年度～ 平成 26 年度	伊藤 孝司	徳島大学大学院・ヘルスバイオサイエンス研究部・教授	5
A02 公	25110724 Galectin-1 による筋萎縮側索硬化症の発症と進行の二面的制御	平成 25 年度～ 平成 26 年度	中別府 雄作	九州大学・生体防御医学研究所・教授	1
A02 公	25110732 統合失調症モデルにおける神経回路の動作原理	平成 25 年度～ 平成 26 年度	和氣 弘明	生理学研究所・生体恒常機能発達機構研究部門・准教授	2
A02 公	25110735 脊髄損傷後機能代償回路の特定と新規回復促進戦略の開発	平成 25 年度～ 平成 26 年度	伊佐 正	生理学研究所・発達生理学研究室・教授	5
A02 公	25110738 細胞内異常タンパク質の蓄積機構	平成 25 年度～ 平成 26 年度	長谷川 成人	東京都医学総合研究所	1
A02 公	25110742 ニューロサーキット異常型新規てんかんの原因遺伝子の解析とその病態解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	星野 幹雄	国立精神神経医療研究センター・神経研究所・部長	1
A03 公	23110509 シナプス関連分子の機能解析を促進する新手法の開発	平成 23 年度～ 平成 24 年度	平野 丈夫	京都大学・理学研究科・教授	1
A03 公	23110515 血管内投与型 AAV ベクターによる神経変性疾患の病態解析	平成 23 年度～ 平成 24 年度	村松 慎一	自治医科大学・医学部・教授	1
A03 公	23110516 パーキンソン病患者由来ヒト iPS 細胞を用いたシナプス病態の解析	平成 23 年度～ 平成 24 年度	岡田 洋平	愛知医科大学・医学部・准教授	4
A03 公	23110534 疾患患者由来 iPS 細胞の神経系分化誘導による中枢神経発達障害の病態解析	平成 23 年度～ 平成 24 年度	山本 俊至	東京女子医科大学・医学部・准教授	1
A03 公	23110535 アルツハイマー病病理形成に	平成 23 年度～ 平成 24 年度	岩田 修永	長崎大学・医歯（薬）学総合研究科・教授	1



	おけるニューロンーグリアネットワークの相互作用の解析				
A03 公	25110717 シナプス後膜における受容体の局在・動態へのアミロイドβの作用	平成 25 年度～ 平成 26 年度	平野 丈夫	京都大学・理学研究科・教授	1
A03 公	25110725 トランスクリプトーム解析による移植神経幹細胞のシナプス再生過程の解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	岡田 誠司	九州大学・医学部・准教授	3
A03 公	25110729 AAVベクターを使用した神経変性疾患の病態解析	平成 25 年度～ 平成 26 年度	村松 慎一	自治医科大学・医学部・教授	1
A03 公	25110730 疾患特異的細胞 i P S 細胞を用いたニューロマスキュラーパソロジーの解析	平成 25 年度～ 平成 26 年度	岡田 洋平	愛知医科大学・医学部・准教授	4
公募研究 計 65 件					

## 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進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

### ①研究の学術的背景

脳の健康は、人間らしさの本質である「心」の基盤であり、その破綻は脳発達障害、精神・神経疾患の発症として人間としての生活に大きな影響を与える。したがって、脳疾患の病因解明及び予防・治療法の開発を目指す脳疾患研究は、社会貢献に直接つながる研究分野である。同時に脳疾患研究は、分子、細胞、ニューロネットワーク、高次脳機能に渡る多層的情報の正常(生理)と異常(病理)の対比を行うことから、生理学的研究からは生み出し得ない新たなブレークスルーにつながりうる領域でもある。例えば、プリオン研究は全く新しい感染源様式の概念提唱につながると同時に、フォールディングを介した新たなタンパク質機能制御の解明にもつながっている。

脳疾患研究において、これまで我が国は先導的な役割を果たして来た。変性疾患研究では、アルツハイマー病の神経細胞内封入体(神経原線維変化)の主成分としてのタウの同定(計画研究代表者・貫名)、細胞外凝集体である老人斑に至る高凝集性スピーシスとしての $A\beta$  1-42/43の同定(計画研究代表者・岩坪)などで世界をリードしてきた。また、神経細胞内のアミロイド凝集形成とそれに伴うJNK(c-Jun N-terminal kinase)活性化(領域代表者・岡澤)が世界に先駆けて報告した。パーキンソン病においては、常染色体劣性遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子パーキンの発見などで、国際的に高い評価を得ている。筋萎縮性側索硬化症では、グルタミン酸受容体RNA編集の異常の発見、蓄積タンパク質(TDP-43)の同定などが我国から報告された。また、異常伸長ポリグルタミンタンパク質の蓄積を主徴とするポリグルタミン病においては、病因遺伝子同定、凝集タンパク質の構造解析、プロテアソーム/オートファジーによる異常タンパク質分解、核機能や軸索輸送などの細胞機能障害メカニズム解明において、我が国の研究者が先導的な役割を果たし、計画研究代表者・勝野のグループは球脊髄性筋萎縮症(SBMA)の治療を臨床段階に進めた。一方、自閉症、精神発達遅滞、多動性障害を含む発達障害性疾患においては、領域代表者・岡澤が発見したPQBP1をはじめ、いくつかの原因遺伝子の発見と分子病態解明を通じて我が国が貢献してきた。

一方で、このような脳疾患研究の進歩は、新たな疑問をもたらすとともに、治療への障壁が何たるかを明確に示すこととなった。すなわち、ポリグルタミン病のマウスモデルでは細胞死が生じる前に神経症状が見られることが、また、アルツハイマー病では凝集“前”アミロイドがシナプス伝達を阻害することが報告され、これらの事実から神経細胞死ではなく神経細胞障害が直接的な発症原因であることが明白になった。これは、レボドーパが代表するシナプス・サーキット機能改善薬が、変性疾患研究が50年近く経った現在でも、最も有効な治療手段であるという経験的事実とも合致している。アルツハイマー病で期待されていた免疫療法でも、2009年にランセットに報告されたように、治験長期フォロー例の病理・臨床解析からするとアミロイド斑が消失したにも関わらず臨床症状は改善していない。これは初期分子病理変化を抑制することが治療の最重要課題であることを意味する。しかし、細胞機能障害からシナプス機能障害につながる分子機構、シナプス機能障害と細胞機能障害の量的・時間的關係、さらにシナプス機能障害を不可逆化し細胞死過程を進行させる分子スイッチの実態については全く明らかではない。さらにシナプスの上位病変であるニューロサーキット障害の時空間的選択性の背景についても全く理解が進んでいない。そこで、このような疑問を解決することが治療への障壁を突破する上で不可欠と考え本領域を提案するに至った。

### ②研究領域の研究目的と全体構想の概要

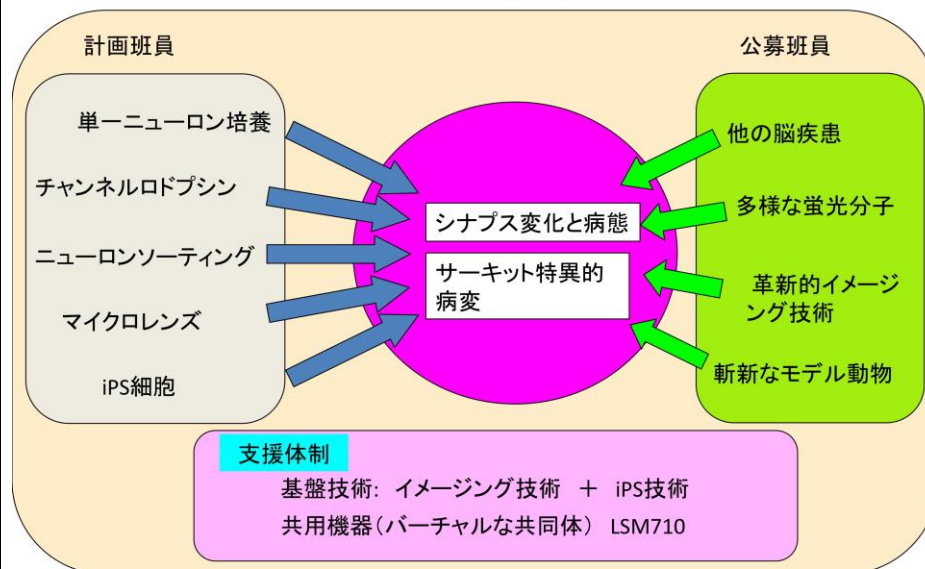
本領域の学問的目的は、種々の変性疾患・発達障害性疾患において、それぞれの遺伝子異常が各種の細胞機能異常を介してシナプス異常に至る分子過程と、それがニューロサーキット選択性をもたらす病態を明らかにし、各種脳疾患研究から得られた成果の比較統合から病態進行あるいは病変分布の相違を超えた共通性を明確にし、新たな病態分類と疾患治療の基本戦略を探ることにある。さらに、先端的な分子イメージングを用いてシナプス分子病態ダイナミズムの可視化をはかり、iPSを含む幹細胞の病態からの回復・再生過程のシナプス形成についても解析を進める。技術面では、分子遺伝学、分子生物学、分子イメージング、細胞生物学、生理学、病理形態学、モデル動物解析を含む次世代型バイオテクノロジーを駆使して、

多面的かつ階層的な解析を行い、さらに non-coding RNA、エピゲノム、バイオインフォマティクス等の先端知見の統合を通じて、『変性疾患・発達障害性疾患における原因タンパクからシナプス・ニューロサーキット障害に至る分子過程』を明らかにする。

一方、研究領域コミュニティに対して下記の目的を設定した。すなわち、我が国の脳科学研究においては、優れた基礎研究者が多く存在し、そのポテンシャルは非常に高いことは明らかであるが、基礎研究者と疾患研究者との間には実質的なアイデア交換や共同研究という点では、十分な交流が行われてきたとはいえない。このため、特に総括班は、領域全体及び個々の班員に対して、研究活動そのものの評価・アドバイスとともに、基礎研究者と臨床研究者の相互交流を積極的に支援する、同時に、領域の発展のために、先端的分子イメージング装置の共同利用の提供、研究交流の場の提供、領域の研究成果の社会への発信、治療実現化の支援などおこなって、シナプス・ニューロサーキット病態解明のための研究領域を創成することを目指した。

本研究領域の特色は、5年間というスパンの中で融合の実現性が高く、しかも神経変性疾患・発達障害性疾患の中で重要度の極めて高いテーマ『シナプス・神経回路』にフォーカスした点である。さらに、神経変性疾患・発達障害性疾患研究者と基盤的技術(分子イメージング、幹細胞)の先端的研究者を計画研究班員として取り入れたことで、それぞれの疾患のシナプス機能と症状の相互関係に対して領域全体として取り組む環境を準備することができた。これによって、各班員の研究が順調に進めば、班会議などの情報共有の場を通じて班員同士の『相互乗り入れ』が自律的に生じることを期待した。分子イメージングは、いずれの疾患においても分子機能と最終アウトプットたる疾患症状を、マウスなどを用いて直接的に観察しうる。また、各種疾患由来の iPS 細胞は、各研究者が得た実験結果について、モデル動物を超えたヒトレベルでの確認を可能にする。このような相乗効果は、新たなセレンディピティーを生むと期待できる。そして、計画研究の進行と新規に募集する公募研究が相まって、シナプスを中心とする神経細胞機能障害と疾患症状の分子基盤(シナプス・サーキットパソロジー)をダイレクトかつ包括的に理解することが『研究領域として可能になる』と考えた。

## 互いの関連



3

## 2. 研究領域の設定目的の達成度（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、どの程度達成できたか、また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしての達成度合いについて、具体的に記載してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

研究領域の目的として以下の項目を設定した。

(目的1) 種々の変性疾患・発達障害性疾患において、それぞれの遺伝子異常が各種の細胞機能異常を介してシナプス異常に至る分子過程と、それがニューロサーキット選択性をもたらす病態を明らかにし、各種脳疾患研究から得られた成果の比較統合から病態進行あるいは病変分布の相違を超えた共通性を明確にし、新たな病態分類と疾患治療の基本戦略を探ること。

(目的2) 先端的な分子イメージングを用いてシナプス分子病態ダイナミズムの可視化をはかり、iPS を含む幹細胞の病態からの回復・再生過程のシナプス形成についても解析を進める。

(目的3) 技術面では、次世代型バイオテクノロジーを駆使して、多面的かつ階層的な解析を行い、さらに non-coding RNA、エピゲノム、バイオインフォマティクス等の先端知見の統合を通じて、『変性疾患・発達障害性疾患における原因タンパクからシナプス・ニューロサーキット障害に至る分子過程』を明らかにする。

(目的4) 領域班員に対して、相互交流の助言を行い、先端的分離イメージング装置の共同利用の提供、研究交流の場の提供、領域の研究成果の社会への発信、治療実現化の支援などを通じて、シナプス・ニューロサーキット病態解明のための研究領域を創成する。

それぞれの目的について、以下に記載する理由から、十分な目標達成ができたものと考えている。

### 目的1については

まず種々の疾患における興奮性シナプス後部であるスパインについて、変性疾患、精神疾患、発達障害での形態変化について領域のコンセンサスを得ることができた。アルツハイマー病モデルマウスでは、記憶障害あるいはアミロイド沈着が生じる以前に、スパイン密度の低下が起きていること(岡澤グループ Hum Mol Genet 2014)、発症後の脊髄小脳失調症1型モデルマウスにおいてはむしろ小脳分子層のスパイン過多が見られること(岡澤グループ EMBO Mol Med 2014)、PQBP1 あるいは IL1RAPL1 などの遺伝子異常による知的障害の場合はスパインが減少すること(岡澤グループ未発表、吉田グループ J Neurosci 2011, 2012, Sci Rep 2014)の情報を共有した。

次に、スパイン形態変化に至る分子過程として、局所のスパイン形成機序については LTP に伴って構成分子が順序だてて組み立てられる仕組みを明らかにし(林グループ Neuron 2014)、これに影響する細胞機能異常(病態)として、アルツハイマー病態におけるスパイン構成タンパク質の異常リン酸化(岡澤グループ Hum Mol Genet 2014)、変異アンドロゲン受容体による CGRP1 発現上昇に続く JNK 活性化、アルツハイマー病 iPS 細胞由来の神経細胞内凝集と JNK を含むストレスキナーゼ亢進(井上グループ Cell Stem Cell 2013)、シナプス活動依存性に生じる neuroligin1 の切断(岩坪グループ Neuron 2012)、など神経活動や細胞内リン酸化経路の異常な活性化が、疾患を超えて共通していることを確認できた。さらに、アミロイド細胞内凝集のみを示す Osaka 変異 APP にヒト野生型タウマウスを交配してできたマウスでは、タウリン酸化とシナプス消失が認められた(富山グループ、Acta Neuropathol 2014)。これらの結果は、領域代表者の 2000 年の報告(アルツハイマー病ヒト脳における細胞内アミロイド凝集と JNK 活性化、岡澤グループ Mol Brain Res 2000)と同様な病態を示すものであり、異常興奮とリン酸化シグナルが変性疾患スパインパソロジーの共通経路のエフェクターステップ(最下部)であることを支持している。

また、発達障害の1型においては原因遺伝子産物 IL1RAPL1 がシナプスオーガナイザーとして働いていること(吉田グループ J Neurosci 2011)、同じくシナプスオルガナイザー LGI1/ADAM22/ADAM23 系の LGI1 に対する免疫反応が脳炎を起こすこと(深田グループ J Neurosci 2013, 2014)、同じファミリー LGI2 の遺伝子変異がてんかんの原因となること(深田グループ PLoS Genet 2011, Nat Med 2015)を示した。これらはシナプスオルガナイザーの異常が、疾患の枠組みを超えて共通するフォーカスであることを示している。

一方、領域研究開始時に想定されていた変性疾患共通病態の中での DNA 損傷修復の重要性について、複数のポリグルタミン病(脊髄小脳失調症 1 型、脊髄小脳失調症7型、球脊髄性筋萎縮症、ハンチントン病)の原因タンパク質が同じように VCP と結合して DNA 損傷修復機能を阻害すること(岡澤グループ Nature

Commun 2013)、やはり脊髄小脳失調症1型とハンチントン病の原因タンパク質に結合するHMGB1が、疾患タンパク質の結合により阻害を受けてミトコンドリアDNA損傷修復機能が低下すること(岡澤グループ EMBO Mol Med 2014)などで、より確実なファクトとすることができた。神経活動がDNA損傷を引き起こすことは、領域研究進行中に米国のMucke教授グループから報告されたが(Nature Neurosci 2013)、本領域研究は、過剰な神経活動、細胞内ストレス、DNA損傷、シナプス機能変化の病態ドメインの緊密な関係を示すことができた。

さらに、変性疾患の中で、脊髄小脳失調症2型の原因タンパク質Ataxin-2はmRNAの非翻訳領域に結合してmRNAの安定性にかかわるタンパク質であったが(河原グループ Mol Cell 2014)、同じく、脊髄小脳失調症1型のAtaxin-1に結合することが知られているPQBP1はhnRNAからのスプライシングを制御することを明らかにした(岡澤グループ、Mol Psychiatry 2014)。前頭側頭葉変性症の原因タンパク質のTDP43もRNA安定化に関わるタンパク質であり、これらのRNA制御は変性疾患の種類を超えた共通病態として重要であり、DNA損傷と転写などの関連性も含めて遺伝子発現と変性疾患の共通病態のさらなる解明は今後の課題として重要である。

個別病態については、前頭側頭葉変性症/ALSの凝集タンパク質として知られるTDP43の断片化と下流病態である細胞死の関係性については、クリアランス過程であり細胞にとってprotectiveに働くという結果(河原グループ Nat Commun 2015)と、TDP43のCalpainによる分解が細胞にとってtoxicに働くという結果(郭グループ Nat Commun 2012)があり、一致を見ない部分もあり詳細な検討がさらに必要と考えられた。形態学的解析からヒト孤発性ALSにおいてTDP43の作るnuclear bodyの縮小が認められ、RNA代謝のLoss of functionを支持する結果であった。これらの変性疾患病態ドメインでは、アミロイドベータの蓄積過程とパラレルに考えることで、共通病態の他のドメインとの関連性が得られる可能性が高い。また、筋無力症に関連して、受容体キナーゼMuSKがAgrin-Dock7を介して神経筋接合部を制御されることを示した(山梨グループ PNAS 2014)。

これらの病態に関する研究成果から、治療に向けた新しい戦略も多数生まれた。

ポリグルタミン病におけるHMGB1のDNA損傷修復への関与の研究成果から、領域代表・岡澤はHMGB1-AAVをSCA1モデルマウスに投与し症状の改善を確認した(EMBO Mol Med 2014)。PQBP1遺伝子変異による小頭症のモデルマウスの作成と解析から、領域代表・岡澤は胎児期のPQBP1-cKOマウスにPQBP1-AAVに投与することで脳サイズの回復を確認した(Mol Psychiatry 2014)。また、神経筋接合部の制御に関する知見から、Dok7を用いた神経筋接合部の実験的治療を開発した(山梨グループ Science 2014)。他にも精神・神経疾患と発達障害の治療に向けたシーズが数多く開発された。

#### 目的2については

シナプス分子の先端的イメージングについて、計画班員・林がLTPの際のシナプス分子の順序だった増加(林グループ Neuron 2014)に加え、CaMKII活性化の可視化(林グループ PNAS 2011)を実現した。加えて、公募班員として4年間参画した平野はシナプス後部分子の1分子イメージングを開発した。iPSを含む幹細胞の病態からの回復・再生過程については、計画班員・井上が、iPS細胞を用いてAD病態ではアミロイドオリゴマーが酸化ストレスと小胞体ストレス変化を起こしていることを示し、さらにこれらの抑制にDHAが有効であることを示した(Cell Stem Cell 2013)、公募班員・岡田誠司が、脊髄損傷モデルに移植した神経幹細胞と移植部位の環境について研究し、公募班員・岡田洋平も、

iPS細胞は、10-30年の経過に亘るヒト変性疾患の病態進展のモデルとしては、非常に短い時間の変化を観察しているために正しく病態を反映しているかという批判があるが、ヒト神経細胞を直接的に扱えること、あるいは、発生終了後のヒト乳児・小児期に対応するモデルとしては価値があることでは高い価値を持っており、iPS細胞の活用方法についての検討は今後の領域発展の上で重要なポイントとなるものと考えている。

#### 目的3については

研究代表者・岡澤グループが、アルツハイマー病モデルマウスおよびヒト患者の脳サンプルにおける網羅的

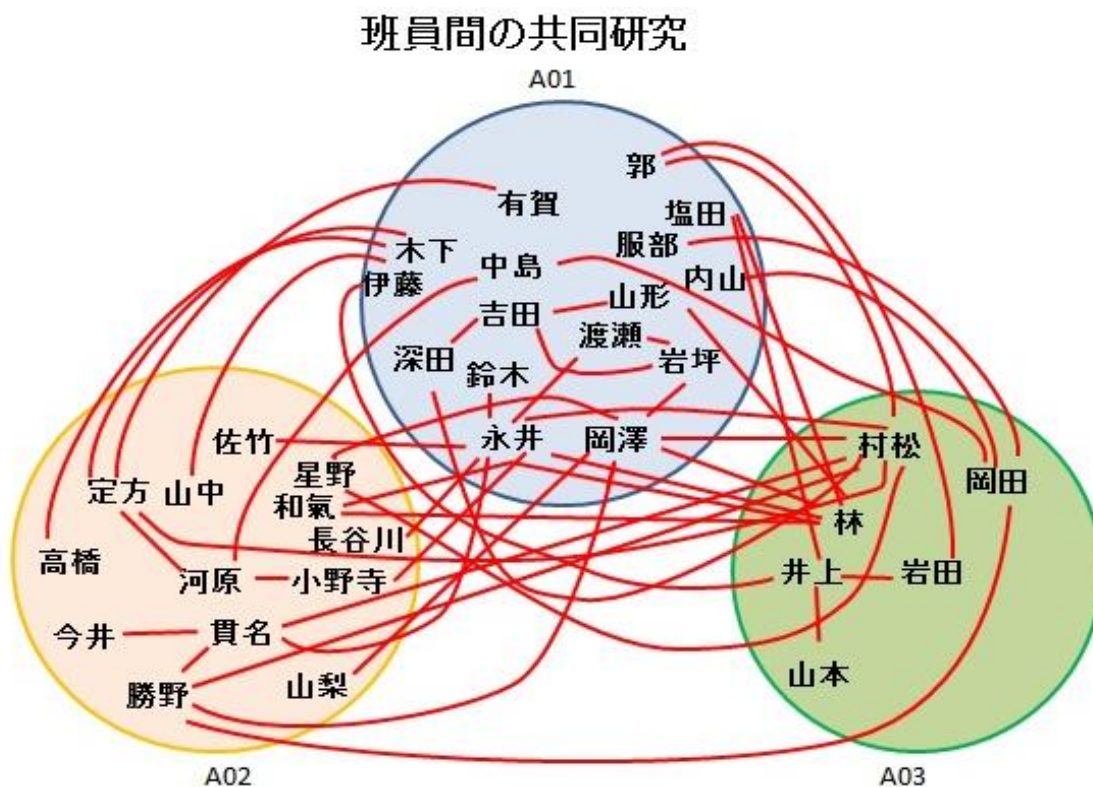
リン酸化タンパク質プロテオーム解析を行い、スーパーコンピュータを用いて変化したタンパク質をタンパク質間相互作用データベースに重ねてリン酸化シグナルネットワークを作成し、さらに4種類のアルツハイマー病モデルマウスにおいて時系列(1、3、6ヶ月齢)でのリン酸化シグナルネットワークを検証した。その結果、極めて少数の分子(17個)のリン酸化が共通して変化していること、アミロイド凝集以前に既に MARCKS, Marcksl1 のリン酸化が始まっていることを明らかにした(Hum Mol Genet 2014)。同様な解析は他の変性性認知症でも検討を行っており、新たな方法論として確立することができた。

**目的4については**

総括班を中心に、基礎研究者と臨床研究者の相互交流の促進に努めた。また、A03 では、計画班員・林、計画班員・井上および領域代表者・岡澤が中心となって、2光子顕微鏡と iPS 細胞の技術について、前期(23-24年度)及び後期(25-26年度)の班員と参加研究者を対象に、8回の講習会を開催して普及・連携に努めた(図2)。2光子顕微鏡については、計画班員・林と領域代表・岡澤がそれぞれ開発と一般化されたレベルの技術について別日時に講習会を計6回行った。iPS 細胞講習会については、計画班員・井上が計2回行った。これらの活動も、研究期間内の新たな共同研究のスタートにつながった。

その結果、『研究組織と各研究項目の連携状況』に記載したように、班員間で極めて活発な相互連携が行われ、その数は 47件に上る。同じく前述したように多数の共著論文として共同研究の成果が実っている。

<図2>



『シナプス病態』班で培われた共同研究における班員連携(図2)は、領域研究期間終了後もさらに多数の共同研究成果と領域発展につながる事が予想される。

また、

国際シンポジウムについては下記の3回、

2010.10.27 シナプス病態キックオフ国際シンポジウム

2012.2.10 公開国際シンポジウム『脆弱 X 症候群、自閉症、知的障害の最前線』

2014.3.16-17 International Symposium “New Frontier of Molecular Neuropathology 2014”

国内シンポジウムとしては、新学術領域・包括脳の枠組みを利用して 下記の4回、

2011.8.21 シナプス病態若手シンポジウム

2012.7.25 脳疾患関連3領域合同シンポジウム

2014.12.11 3領域合同シンポジウム

2014.12.13 精神神経疾患研究の現状と展望:新学術5領域の相互理解と連携を目指して

を実施した。この結果、『シナプス病態』領域内外の連携および国際連携を促進することができた。

以上の目的1-4の達成度を勘案すると、本研究領域の設定目的は100%あるいはそれ以上に達成できたものと自負している。一方で、目的3については、ゲノム解析に比較して、プロテオームは依然として開発段階にある技術であり、エピゲノム解析も同様である。これらについては、さらにこの領域は将来的に発展する可能性が高いと考えている。

<図3>

### 領域ホームページの紹介



シンナプス病態のホームページ (<http://www.tmd.ac.jp/mri/shingakujutu>) では内容を随時更新して、活動内容、研究成果、班会議、シンポジウムなどの情報を発信しています。

### 技術支援



シンナプス病態では、班員の共同利用機器として2光子顕微鏡を東京医科歯科大学に導入しています。  
機器予約システム (<http://www.tmd.ac.jp/mri/shingakujutu/jpn/reserve/index.html>) から班員は予約登録ができます。

5月17日、24日、27日、6月1日に東京医科歯科大学で『基礎コース』、6月8日に理化学研究所にて『発展コース』の講習会を開きました。

### 第1回 国際シンポジウムの開催



2010年10月27日に第1回『シンナプス病態』国際シンポジウムをキックオフシンポジウムとして東京医科歯科大学・鈴木章夫記念ホールで行いました。脳疾患研究の最先端の成果の紹介とともに、フォーアを交えて活発な議論が行われました。



### 3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1ページ程度）

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

本研究領域の大きな目的は、シナプスあるいは神経回路の研究において、基礎研究者と病態研究者が共に研究を行うことのできるリサーチフィールドの創成にあり、これを如何に実現するかが研究を推進する上での第1のポイントであった。また、リサーチフィールドの将来を担うべき若手研究者の育成も第2のポイントである。さらに、領域に属する研究者が自由に使用できる研究基盤機器としての2光子顕微鏡観察およびiPS細胞技術の効率的な立ち上げが、第3のポイントである。また、採択時に指摘されたグリア研究者の不足と疾患対象の偏りが第4のポイントであった。

それぞれについて、これまで総括班が行った対応策と実効性について述べる。

1) 異分野の研究者が交わるリサーチフィールドを創成するために、班会議を毎年2回、国際シンポジウム3回、国内シンポジウムを4回、そして新技術講習会(2光子顕微鏡、iPS細胞技術)を8回、さらに領域活動全体をマネージするために総括班会議を14回行った。特に公募班員参加後の班会議においては、班員全員が研究背景と本領域研究での研究計画を発表し、さらにその後のニュースレター(No1, No2)にそれぞれ前期後期の班員が詳細な内容を記載することで、相互理解を深めた。班会議後の懇親会においても自発的な研究論議が長時間白熱していた。研究代表者も挨拶・メール連絡(延べ1000通を超える)など折に触れて共同研究の自発的な発生と進行を促すとともに、2年度には総括班経費を用いて班内共同研究を募集した。このような研究促進を受けて、多数の論文成果が共同研究の基に発表された。また、共同研究とならなくとも、各自の研究上で新たなアイデアにつながった。

2) フィールドを担う若手研究者の育成には、直接的には新技術講習会(2光子顕微鏡、iPS細胞技術)を8回行い、また包括脳夏のワークショップにおいて若手主催シンポジウムを平成22年度、23年度の2回行った。前者では、参加者のほとんどは各研究室の現場を担う若手研究者であり、新技術を生かした研究の可能性を実感してもらった。後者は、30歳代から40歳代前半の若手研究者がオーガナイザーとなり、発表者も大学院生から若手新進気鋭の研究者で構成され、活発な議論が行われた。このような試みを本領域の期間を超えて継続的に行うことができれば、シナプス病態研究者が増加し新たな領域の創成が期待できる。このような支援策あるいは本領域研究そのものに参加することが一つの要因となって、計画・公募研究代表者から東京大学、京都大学、大阪大学、宮崎大学、名古屋市立大学の教授(それぞれ1名)を輩出したことを初め、多数の研究代表者の研究室メンバーから若手研究者の昇進があった(次項参照)。

3) 班内技術支援として、以下のことを行った。2光子顕微鏡とiPS細胞技術は、現時点では神経科学、神経疾患研究の最先端技術であるが、多くの研究室ではこれを自由に扱うことはできない。本領域では、前者を実質的に共有化することで、領域育成を促すことを期待した。2光子顕微鏡は中核機関である東京医科歯科大学に設置し、ネットでの予約システムも作成し班員が簡単に使用できるようにした。また、iPS細胞技術も講習会を行って班員が自ら扱うことができるように指導するとともに、計画班員・井上との共同研究を促した。

4) 採択時のコメントについては、グリア研究者について、日本のグリア研究の中心的研究者である池中を公募班員として採用し、また、精神疾患研究では、森、小林を、発達障害では、定方、祖父江、内匠、松本、和田、山形、てんかんでは、深田、星野、さらにパーキンソン病では、高橋、今居、佐竹を公募班員として採択して、バランスのとれた精神・神経疾患研究領域を形成することができた。

また脳科学領域全体と本研究領域の連携を促進するために新学術領域『包括脳ネットワーク』と積極的に協力を行った。計画班員を中心に包括脳ネットワークの活動に参加して各種の業務を行ったことに加えて、基盤技術についても脳関連の新学術領域相互の乗り入れが出来るように協力した。さらに、特に脳基礎研究あるいは疾患研究を行っている他の新学術領域と、国際・国内シンポジウムを開催した。



#### 4. 審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況（2ページ程度）

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

##### <採択時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>

採択時の所見は以下の通りであった。

領域代表者：岡澤 均（東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授）

###### （審査結果の所見）

本研究領域は、アルツハイマー病やパーキンソン病、さらには自閉症などこれまで100年にわたって組織レベル・遺伝子レベルでしか解明できてこなかった脳変性疾患や脳発達障害などの神経疾患の発症機序を、新しいイメージング技術を応用し、神経病理学的に、神経細胞のシナプスレベル、さらには、神経回路レベルで解析を行おうとする意欲的な提案である。本研究によって神経病理学において長年の謎であった「系統変性」の一端が明らかになるものと期待できる。in vivo 分子イメージング技術や iPS 細胞による神経回路解析など新技術開発を縦糸に、in vitro 研究から in vivo 研究までつなげようとする試みも新しく、神経病理学に新しいパラダイムシフトを起こそうとする点も期待できる。

一方で、前病変、例えば、細胞内で凝集体形成前の凝集前タンパク質を捉えることは非常に困難が伴うものと考えられるため、工夫が必要であろう。また、視点の中心がニューロンであり、病態生理に重要な役割を果たしていると考えられるグリア細胞などの視点が不足しており、今後の研究推進においては、その点での配慮が必要である。さらに、分子イメージング技術や iPS 細胞を用いた新技術を活かす領域内連携に明確な目標と工夫が必要なのではないか、神経科学と脳疾患研究者の有機的な連携を図る必要があるのではないかと、との意見もあった。計画研究は神経病理学の研究者が中心であり、逆にシナプスを専門とする研究者がやや少ないため、こうした計画研究内で偏りのある部分については、公募研究による補完が期待される。

『凝集前タンパク質を捉える』という点については、コメントされたように、また我々も予測したように容易なことではない。しかし、アルツハイマー病のモデルマウスを生後ゲノムタイピングしてからすぐに、経時的に生化学的解析を行い、さらに並行して病理学的、行動学的解析を加えることで、凝集前に発現している疾患タンパク質（あるいは、それと並行して病態を進展させる本質的な原因かもしれないが）の結果として生じる異常なタンパク質リン酸化を捉えることができた (Tagawa et al, Hum Mol Genet 2014)。構造生物学的には、PQBP1 と変性疾患タンパク質の結合状態での構造解析が進行中である。

『グリア細胞の視点が不足』のコメントに対しては、前述したように、日本のグリア研究の中心的研究者である池中を公募班員として採用し、また、変性疾患をグリアの観点から研究している山中を公募班員に採択した。両名は、ともにグリアに注目した2つの新学術領域を領域代表者および計画研究代表者として立ち上げることになり、結果として我が国の新学術領域代表者も含めて（岡澤グループ：Shiwaku et al, EMBO J 2010; Shiwaku et al, Neuroreport 2013）グリアに注目した研究を行った。

『分子イメージング・iPS 細胞を活かす領域連携の工夫』については、前述したように総括班を中心に、基礎研究者と臨床研究者の相互交流の促進に努めた。領域代表者・岡澤および計画班員・林、計画班員・井上が中心となって、2光子顕微鏡と iPS 細胞の技術について、前期（23-24年度）及び後期（25-26年度）の班員と参加研究者を対象に、8回の講習会を開催して普及・連携に努めた（図3に講習会の様子を写真で示す。HPにも開催時の写真有り）。2光子顕微鏡については、計画班員・林と領域代表・岡澤がそれぞれ開発と一般化されたレベルの技術について別日時に講習会を計6回行った。iPS 細胞講習会については、計画班員・井上が計2回行った。さらに HP に利用登録システムを作成した。これらの努力によって、図2に示すように、中核技術を中心とした多くの連携研究が行われて成果を上げた。

『シナプスを専門とする研究者が少ない』とのコメントについては、伊佐、疋田、吉田など神経科学の本格的な基礎研究者を公募班員に加えて領域研究の充実を図った。

さらには加えて、精神疾患研究では、森、小林を、発達障害では、定方、祖父江、内匠、松本、和田、山形、てんかんでは、深田、星野、さらにパーキンソン病では、高橋、今居、佐竹を公募班員として採択して、バランスのとれた精神・神経疾患研究領域を形成することができた。また脳科学領域全体と本研究領域の連携を促進するために新学術領域『包括脳ネットワーク』と積極的に協力を行った。計画班員を中心に包括脳ネットワークの活動に参加して各種の業務を行ったことに加えて、基盤技術についても脳関連の新学術領域相互の乗り入れが出来るように協力した。さらに、特に脳基礎研究あるいは疾患研究を行っている他の新学術領域と、国際・国内シンポジウムを開催した。

## ＜中間評価で指摘を受けた事項への対応状況＞

中間評価に於いては、下記の様に高い評価を頂いた。全文面をコピーする。

(別紙)

領域番号：3201

研究領域名：シナプス・ニューロサーキットパソロジーの創成

領域代表者：岡澤 均（東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授）

### 総合所見

本研究領域は、機能的な神経回路の障害や変化が、精神・神経疾患の基盤に存在する、という発想に基づいた学問分野の創成を目指したものである。研究進捗状況及び研究成果について、「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」、「異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により、当該研究領域の発展を目指すもの」、「多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指すもの」、「当該領域の研究の発展が他の研究領域の研究の発展に大きな波及効果をもたらすもの」のいずれの観点からも高く評価できる内容である。領域代表者のリーダーシップにより、研究者間の共同研究の推進や若手研究者の育成活動も活発に行われている。

### 評価に当たっての着目点ごとの所見

#### (a) 研究の進展状況

「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」としては、神経変性疾患や精神疾患の病態理解に関して、基礎と臨床の融合が図られていると評価できる。「異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により、当該研究領域の発展を目指すもの」、「多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指すもの」としては、従来の神経変性疾患、精神疾患の研究者と、イメージング研究者、幹細胞研究者の間での連携がうまく機能しており、個体イメージングや疾患iPSの樹立などの共同研究も順調に行われていると評価できる。「当該領域の研究の発展が他の研究領域の研究の発展に大きな波及効果をもたらすもの」としては、本研究領域の研究の進展により、脳の病態に関連したシナプス・神経回路レベルでの変化の実体が解明される事で、他の脳科学研究分野にも大きな影響を与えることが可能であると考えられる。疾患に関連した分子がシナプス機能に与える影響を解析した論文がこの研究領域より公表されつつあり、脳の生理機能を理解する上でこれらの成果は大きな影響力を持つと考えられる。また、他の脳科学研究関連の新学術領域研究との連携も緊密である点も評価できる。

#### (b) 研究成果

「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」としては、精神・神経疾患の基盤には、機能的な神経回路の障害や変化が存在するという考え方を裏付ける成果が出ており、十分な成果が上がっていると評価できる。

「異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により、当該研究領域の発展を目指すもの」及び「多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指すもの」としては、神経変性疾患・精神疾患研究者とイメージング研究者の共同研究により、神経細胞内キナーゼ活性を大脳皮質視覚野において観察した論文は技術的なレベルとしても極めて高いものであり、今後の脳疾患研究への応用も期待できると評価できる。

「当該領域の研究の発展が他の研究領域の研究の発展に大きな波及効果をもたらすもの」としては、脳病態に関する研究から、逆に脳の生理機能についての理解が深まることを示した点において、他の研究領域への波及効果は大きいと考えられる。

#### (c) 研究組織

領域代表者のリーダーシップのもと、総括班が中心となり新しいイメージング技術やiPS細胞を利用した共同研究、若手研究者の育成活動も積極的に行われている点は高く評価できる。

#### (d) 研究費の使用

特に問題点はなかった。

今後も他の研究費との切り分けを明確にして、研究を推進していただきたい。

#### (e) 今後の研究領域の推進方策

今後、個別に得られた研究成果を結び付け、シナプスやサーキットの障害と精神神経疾患の発症メカニズムを直接結び付けることができる成果を期待したい。また、これまでは神経疾患を対象とした研究が中心となっているため、精神疾患を対象とした研究についても注力が望まれる。

中間評価での指摘事項は『精神疾患を対象とした研究についても注力が望まれる』という1点であった。このため、精神科疾患に関連する11課題（塩田、吉田、森、中島、深田、山形、和田、一戸、定方、和気、星野）を後半（平成25-26年度）には公募課題として採択して、さらに領域の補強を図った。

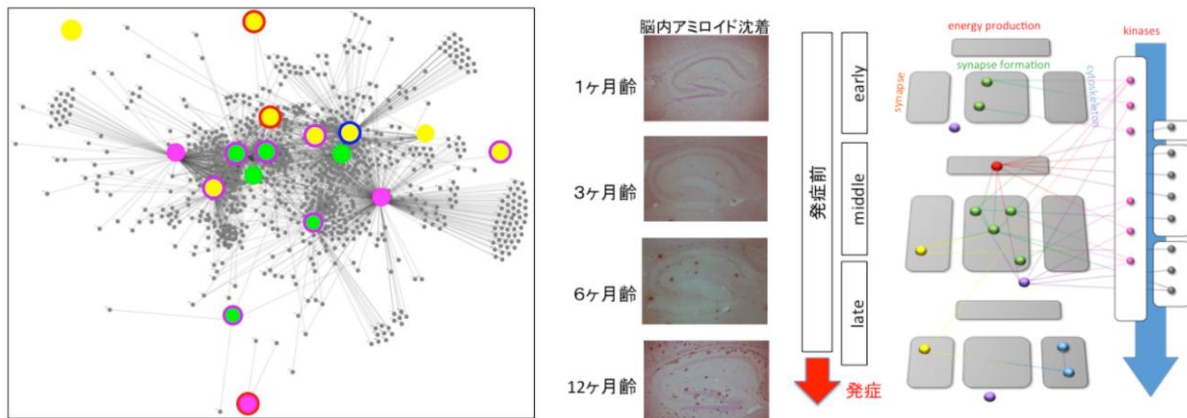
## 5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する]

（3 ページ程度）

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。

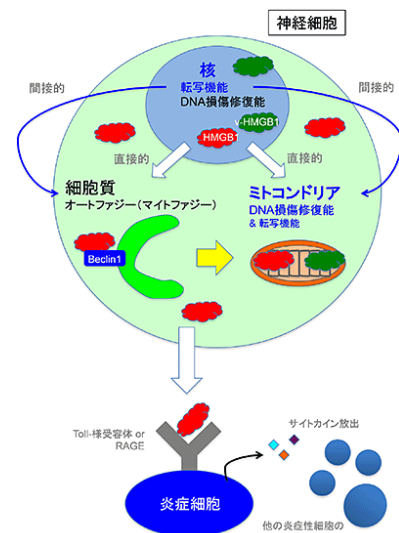
A01

- (1) 領域代表者・岡澤は、東大・医科研などとの共同研究により、アルツハイマー病の発症前、凝集前の超早期病態の一端を解明した。アルツハイマー病の治療開発においては、発症前の早期病態を解明することが現在の最重要課題とされているが、最新の質量分析技術とスーパーコンピュータを用いたシステムズバイオロジーを駆使して、アルツハイマー病モデルマウスおよびアルツハ



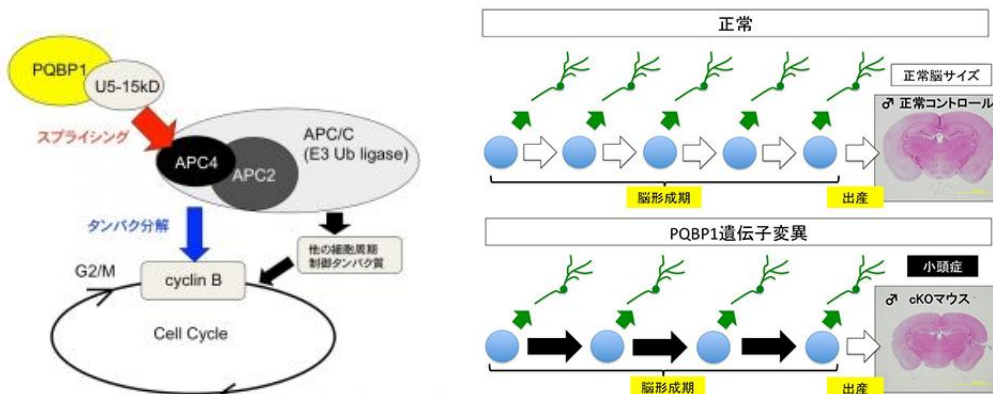
イマー病患者脳のタンパク質を網羅的に解析し、発症前さらには老人班と呼ばれる異常タンパク質凝集が開始する前に、タンパク質リン酸化シグナルの異常が超早期病態として存在することを発見した。明らかになった超早期のコア病態シグナルネットワークは主にシナプス機能に直接的に関与する分子群とグルコース代謝に関わる分子群で構成されるものであった。コア病態分子をターゲットとする治療法を本格的に開発することによってアルツハイマー病の進行を抑制し、治療に導く治療法を開発できる可能性を示した (Hum Mol Genet 2014)。

- (2) 領域代表者・岡澤は、HMGB1 を遺伝子治療的に補充することで脊髄小脳失調症 1 型 (SCA1) モデルマウスの寿命と運動能力を顕著に改善することに成功した。岡澤らは、2007年に網羅的たんぱく質質量解析（プロテオミクス解析）を用いて、SCA1 およびハンチントン病の神経細胞モデルで共通して減少するたんぱく質として HMGB1 を発見し、この成果を基盤として HMGB1 発現トランスジェニックマウスとの交配、または HMGB1 発現アデノ随伴ウイルスベクターの投与により、SCA1 モデルマウスの症状が顕著に改善することを示した。さらに、HMGB1 にはミトコンドリアの DNA 損傷を修復するという新たな機能があることも明らかにして、HMGB1 補充により核 DNA のみならずミトコンドリア DNA の損傷修復を介することによっても治療効果を発揮することが示した (EMBO Mol Med 2014)。



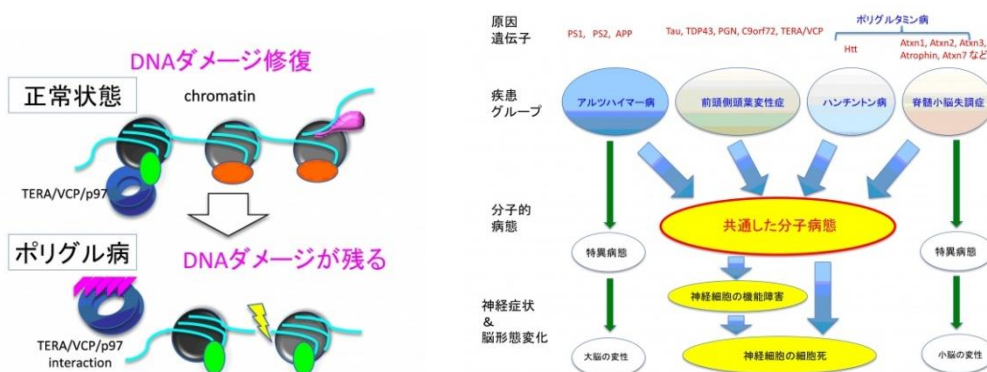
- (3) 領域代表者・岡澤は、ドイツのマックス・プランク研究所などとの共同研究により、PQBP1 遺伝子変異が小頭症を引き起こすメカニズムを明らかにしました。今回、神経幹細胞特異的 PQBP1cKO マウスを作成して小頭症再現を確認した。モデルマウスでは PQBP1 欠損が細胞周期遺伝子発現・スプライシングに影響を与え、結果として胎児脳形成期における神経幹細胞の細胞周期時間が異常延長していた。さらに、今回作成した PQBP1 欠損マウスを妊娠中の母マウスへ AAV ベクターを腹腔注射して PQBP1 を補充すると、生後の脳サイズが回復し、行動解析でも学習能力など知的障害関連の症状が改善した。本研究成果は、人為的に脳サイズを調節することが可能であることを証明し、遺伝的な脳サイズ・知能の障害を改善する治療法への道筋を示したものである (Mol Psychiatry 2014)。
- (4) 領域代表者・岡澤は、ドイツのマックス・プランク研究所などとの共同研究により、PQBP1 遺伝

子変異が小頭症を引き起こすメカニズムを明らかにしました。今回、神経幹細胞特異的 PQBP1cK0

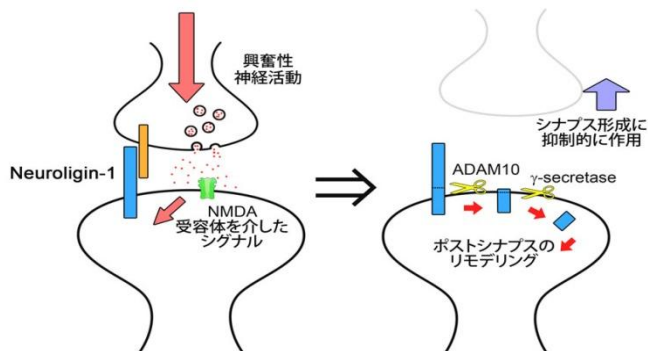


マウスを作成して小頭症再現を確認した。モデルマウスでは PQBP1 欠損が細胞周期遺伝子発現・スプライシングに影響を与え、結果として胎児脳形成期における神経幹細胞の細胞周期時間が異常延長していた。さらに、今回作成した PQBP1 欠損マウスを妊娠中の母マウスへ AAV ベクターを腹腔注射して PQBP1 を補充すると、生後の脳サイズが回復し、行動解析でも学習能力など知的障害関連の症状が改善した。本研究成果は、人為的に脳サイズを調節することが可能であることを証明し、遺伝的な脳サイズ・知能の障害を改善する治療法への道筋を示したものである (Mol Psychiatry 2014)。

- (5) 領域代表者・岡澤は、TERA/VCP/p97 が複数のポリグルタミン病に同一のメカニズムを通じて関与していることを示した。複数ポリグルタミン病原因遺伝子による異常タンパクが TERA/VCP/p97 に結合して機能低下を来し、特に TERA/VCP/p97 の DNA ダメージ部位への集積を阻害することにより、DNA 損傷修復機能が影響を受けて変性につながることを示した (Nature Commun 2013)。

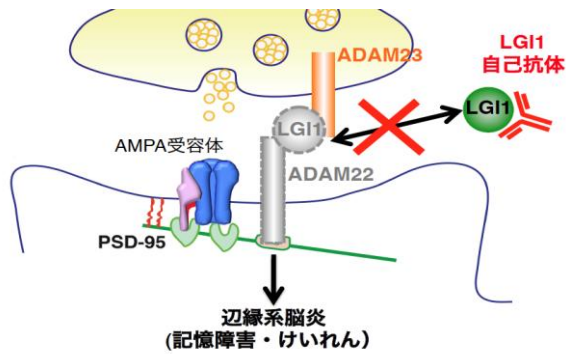


- (6) 計画班員・岩坪は、シナプス形成に必須の分子であり、自閉症の発症と関連が示されているシナプス膜タンパク質 Neuroligin が神経活動に依存して切断を受けること、その切断によって Neuroligin の量が増減し、神経細胞シナプス形成が制御されることを見出した。また切断現象の責任プロテアーゼとして ADAM10 と  $\gamma$ セクレターゼの関与を明らかにした。本研究成果は、プロテアーゼによるシナプス膜タンパク質切断がシナプスの形成と機能を制御している可能性を示した点で重要です。またこれらのプロテアーゼが自閉症治療薬開発の重要な創薬標的分子となりうることも示唆する (Neuron 2012)。



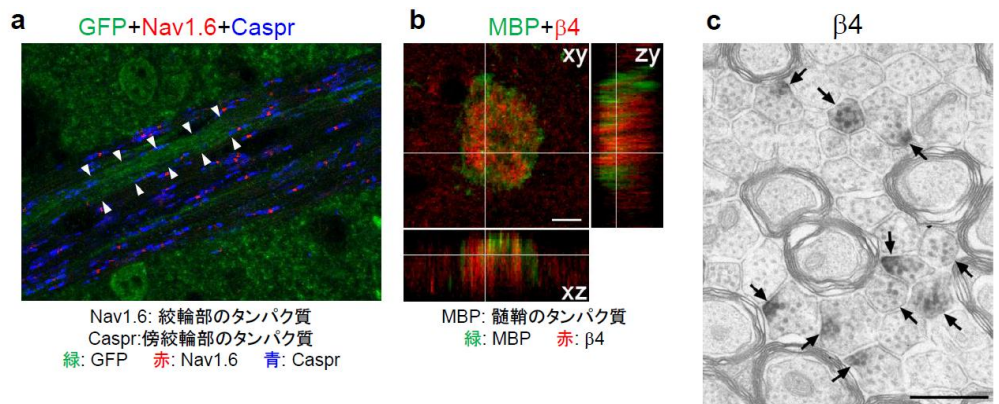
- (7) 公募班員・深田は、遺伝性てんかんのひとつである常染色体優性外側側頭葉てんかん (Autosomal

Dominant Lateral Temporal Lobe Epilepsy (ADLTE)の原因が LGI1 タンパク質の構造異常に基づくことを見出した。そして、化学シャペロンという薬剤で異常タンパク質を修復することにより、てんかんが軽減することをマウスモデルで明らかにした(Nature Med 2015)。



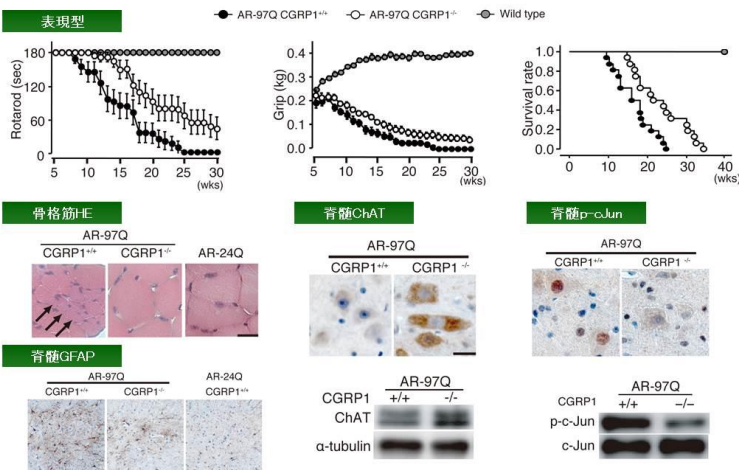
A02

(6) 計画班員・貫名は、線条体の抑制性投射神経細胞である中型有棘神経細胞が、無髄神経線維束を形成していることを初めて明らかにしました。これまで脳ではいくつかの無髄神経の存在がわかっていますが、すべて興奮性を主体とした線維束を形成しており、抑制性のみで形成されたものは見つかりませんでした。興味深いことに、線条体投射神経では、有髄神経のランビエ絞輪という部位に限局しているはずの電位依存性ナトリウムチャンネル  $\beta 4$  サブユニット ( $\beta 4$ ) が、軸索全体に均一に分布していることを発見しました。さらに  $\beta 4$  の発現を欠損したマウスの線条体では、神経の電気的活動が障害されることから、 $\beta 4$  がこの無髄神経の正常な機能に不可欠であることを明らかにしました(Nat Commun 2014)。

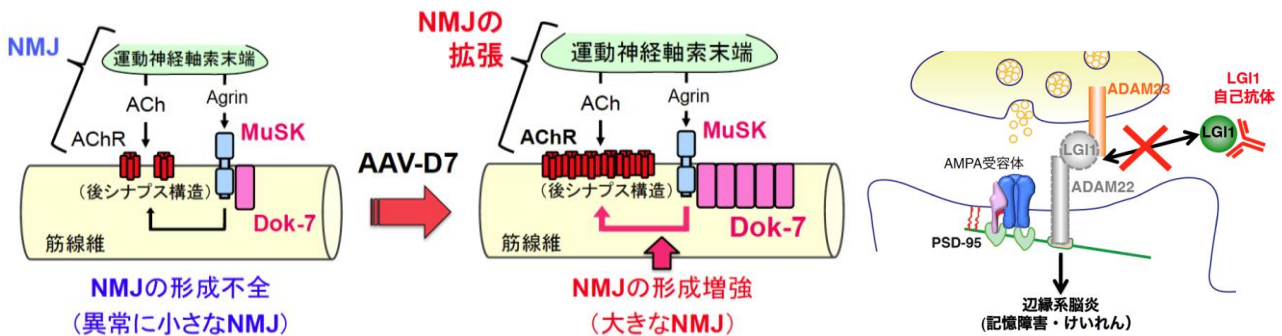


(7) 計画班員・勝野雅央らのグループは、公募班員・村松と共同で、球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) マウス脊髄で発現が亢進するマイクロ RNA を同定し、これらが RNA 結合蛋白質 CUGBP2, Elav-like family member 2 (CELFP2) の発現を抑制することによって SBMA の原因蛋白質である変異アンドロゲン受容体の発現量を低下させることを明らかにした。アデノ随伴ウイルスベクターを用いてマイクロ RNA を SBMA マウスに投与したところ、変異 AR の発現量低下に伴い運動機能・生存期間が改善した(Nature Med 2012)。

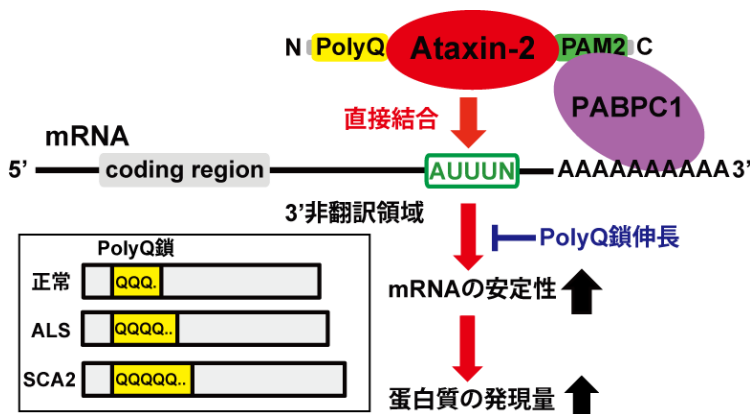
CGRP1 KOによるSBMAマウス表現型の改善 (Nat Med 2012)



(11) 公募班員・山梨は、DOK7発現ベクター(AAV-D7)の投与によりマウス個体の神経筋接合部(NMJ)を後天的に拡張することに成功し、DOK7型筋無力症モデルマウスへの投与によりその運動機能を改善し、生存期間を延長した。さらに、ある種の筋ジストロフィーモデルマウスにおいても類似の効果を実証した。この発見は、DOK7遺伝子発現ベクターの投与による「NMJの形成増強治療(小さくなってしまったNMJを大きくする治療)」という新たな治療概念の創出を意味する(Science 2014)。

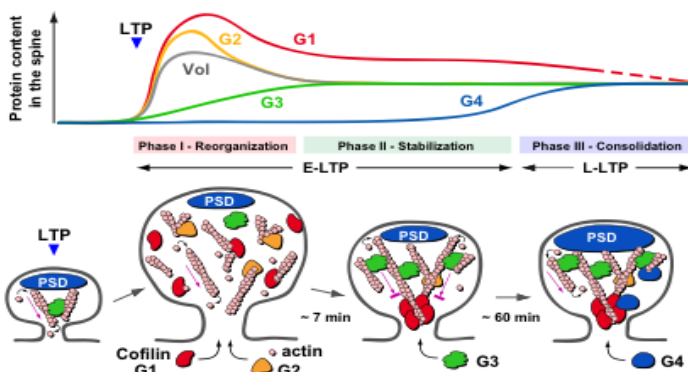


(12) 公募班員・河原は、複数の神経変性疾患と関連する Ataxin-2 の生理的機能を特定するため、PAR-CLIP 法と呼ばれる手法を用いて、Ataxin-2 の標的 RNA を網羅的に決定しました。その結果、Ataxin-2 が、主に mRNA の 3' 非翻訳領域に存在するウリジンに富んだ配列に直接結合し、標的 mRNA の安定性を促進することを発見した。更に、疾患に関連するポリグルタミン鎖の伸長が、本機能を減弱させることも判明した(Mol Cell 2014)。

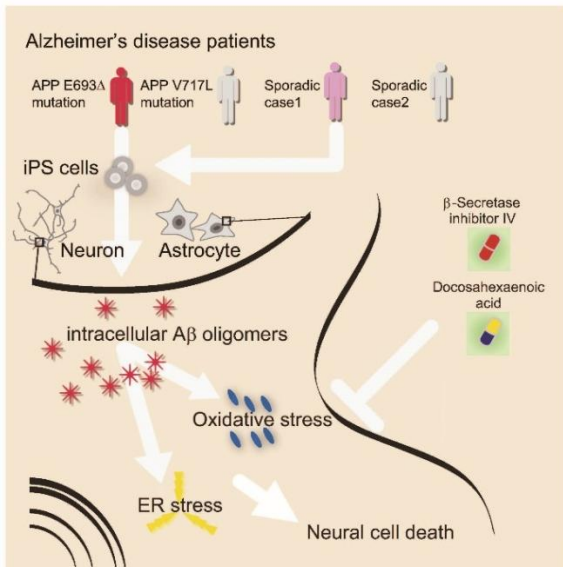


### A03

(8) 計画班員・林は、樹状突起スパインの構成要素が整然と順番に増加していく様子を明らかにした。一番始めに増加するのはアクチンおよびアクチン結合タンパク質で、これによってシナプスの形態が大きくなった。そして1時間程度経つと、次に足場タンパク質と呼ばれるタンパク質がシナプスへ流入し、一旦拡大したシナプスをその状態に安定化させた。このようにシナプスにて様々な因子が特定の順序で増加してくる事には、何らかの因果関係がある事が示唆される。中でもアクチン結合タンパク質であるコフィリンの増加が他のタンパク質と比較して著しく、拡大したシナプス構造の維持に重要である事を示した (Neuron 2014)。



(9) 計画班員・井上は、公募班員・岩田とともに、遺伝性および孤発性アルツハイマー病患者 iPS 細胞から作製した神経細胞・アストロサイト内に A $\beta$  オリゴマーが蓄積し、種々の細胞ストレスを引き起こしているケースがあることを明らかにした。より表現型の強い若年発症型アルツハイマー病患者さんの iPS 細胞を用いて、病態解析や創薬研究のプラットフォームを開発し、孤発性アルツハイマー病患者 iPS 細胞をそのプラットフォーム上で解析することで、患者さんの大部分を占める孤発性アルツハイマー病治療開発を推進する新たな方向性を示した。同時に、iPS 細胞を用いた個別化医療への道筋を示した。これらの成果を押し進めることで、従来の均一な疾患概念に対する画一的な治療を超えて、先制的な病態診断に基づき適切な治療を行う先制医療の開発へとつながる可能性がある (Cell Stem Cell 2013)。



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

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。

< 論文発表 >

A01

- 1) ◎ Ito, H., Shiwaku, H., Yoshida, C., Homma, H., Luo, H., Chen, X., Fujita, K., Musante, L., Fischer, U., Frints, S.G., Romano, C., Ikeuchi, Y., Shimamura, T., Imoto, S., Miyano, S., Muramatsu, S.I., Kawauchi, T., Hoshino, M., Sudol, M., Arumughan, A., Wanker, E.E., Rich, T., Schwartz, C., Matsuzaki, F., Bonni, A., Kalscheuer, V.M., and \*Okazawa, H. (2015). In utero gene therapy rescues microcephaly caused by Pqbp1-hypofunction in neural stem progenitor cells. *Mol Psychiatry* 20, 459-471.
- 2) ◎ Tagawa, K., Homma, H., Saito, A., Fujita, K., Chen, X., Imoto, S., Oka, T., Ito, H., Motoki, K., Yoshida, C., Hatsuta, H., Murayama, S., Iwatsubo, T., Miyano, S., and \*Okazawa, H. (2015). Comprehensive phosphoproteome analysis unravels the core signaling network that initiates the earliest synapse pathology in preclinical Alzheimer's disease brain. *Hum Mol Genet* 24, 540-558.
- 3) Ito, H., Fujita, K., Tagawa, K., Chen, X., Homma, H., Sasabe, T., Shimizu, J., Shimizu, S., Tamura, T., Muramatsu, S., and \*Okazawa, H. (2015). HMGB1 facilitates repair of mitochondrial DNA damage and extends the lifespan of mutant ataxin-1 knock-in mice. *EMBO Mol Med* 7, 78-101.
- 4) \*Mizuguchi, M., Obita, T., Serita, T., Kojima, R., Nabeshima, Y., and \*Okazawa, H. (2014). Mutations in the PQBP1 gene prevent its interaction with the spliceosomal protein U5-15 kD. *Nat Commun* 5, 3822.
- 5) Ikeuchi, Y., de la Torre-Ubieta, L., Matsuda, T., Steen, H., Okazawa, H., and \*Bonni, A. (2013). The XLID protein PQBP1 and the GTPase Dynamin 2 define a signaling link that orchestrates ciliary morphogenesis in postmitotic neurons. *Cell Rep* 4, 879-889.
- 6) Fujita, K., Nakamura, Y., Oka, T., Ito, H., Tamura, T., Tagawa, K., Sasabe, T., Katsuta, A., Motoki, K., Shiwaku, H., Sone, M., Yoshida, C., Katsuno, M., Eishi, Y., Murata, M., Taylor, J.P., Wanker, E.E., Kono, K., Tashiro, S., Sobue, G., La Spada, A.R., and \*Okazawa, H. (2013). A functional deficiency of TERA/VCP/p97 contributes to impaired DNA repair in multiple polyglutamine diseases. *Nat Commun* 4, 1816.
- 7) ◎ Barclay, S.S., Tamura, T., Ito, H., Fujita, K., Tagawa, K., Shimamura, T., Katsuta, A., Shiwaku, H., Sone, M., Imoto, S., Miyano, S., and \*Okazawa, H. (2014). Systems biology analysis of Drosophila in vivo screen data elucidates core networks for DNA damage repair in SCA1. *Hum Mol Genet* 23, 1345-1364.
- 8) Takagi-Niidome, S., Sasaki, T., Osawa, S., Sato, T., Morishima, K., Cai, T., Iwatsubo, T., and \*Tomita, T. (2015). Cooperative roles of hydrophilic loop 1 and the C-terminus of presenilin 1 in the substrate-gating mechanism of gamma-secretase. *J Neurosci* 35, 2646-2656.
- 9) Kanatsu, K., Morohashi, Y., Suzuki, M., Kuroda, H., Watanabe, T., \*Tomita, T., and Iwatsubo, T. (2014). Decreased CALM expression reduces Abeta42 to total Abeta ratio through clathrin-mediated endocytosis of gamma-secretase. *Nat Commun* 5, 3386.
- 10) Ihara, R., Matsukawa, K., Nagata, Y., Kunugi, H., Tsuji, S., Chihara, T., Kuranaga, E., Miura, M., Wakabayashi, T., Hashimoto, T., and \*Iwatsubo, T. (2013). RNA binding mediates neurotoxicity in the transgenic Drosophila model of TDP-43 proteinopathy. *Hum Mol Genet* 22, 4474-4484.
- 11) Suzuki, K., Hayashi, Y., Nakahara, S., Kumazaki, H., Prox, J., Horiuchi, K., Zeng, M., Tanimura, S., Nishiyama, Y., Osawa, S., Sehara-Fujisawa, A., Saftig, P., Yokoshima, S., Fukuyama, T., Matsuki, N., Koyama, R., \*Tomita, T., and \*Iwatsubo, T. (2012). Activity-dependent proteolytic cleavage of neuroligin-1. *Neuron* 76, 410-422.
- 12) Ohki, Y., Higo, T., Uemura, K., Shimada, N., Osawa, S., Berezovska, O., Yokoshima, S., Fukuyama, T., \*Tomita, T., and \*Iwatsubo, T. (2011). Phenylpiperidine-type gamma-secretase modulators target the transmembrane domain 1 of presenilin 1. *Embo j* 30, 4815-4824.
- 13) Takasugi, N., Sasaki, T., Suzuki, K., Osawa, S., Isshiki, H., Hori, Y., Shimada, N., Higo, T., Yokoshima, S., Fukuyama, T., Lee, V.M., Trojanowski, J.Q., \*Tomita, T., and \*Iwatsubo, T. (2011). BACE1 activity is modulated by cell-associated sphingosine-1-phosphate. *J Neurosci* 31, 6850-6857.
- 14) Saita, S., \*Shirane, M., and Nakayama, K.I. (2013). Selective escape of proteins from the mitochondria during mitophagy. *Nat Commun* 4, 1410.
- 15) Tsurusaki, Y., Okamoto, N., Ohashi, H., Kosho, T., Imai, Y., Hibi-Ko, Y., Kaname, T., Naritomi, K., Kawame, H., Wakui, K., Fukushima, Y., Homma, T., Kato, M., Hiraki, Y., Yamagata, T., Yano, S., Mizuno, S., Sakazume, S., Ishii, T., Nagai, T., Shiina, M., Ogata, K., Ohta, T., Niikawa, N., Miyatake, S., Okada, I., Mizuguchi, T., Doi, H., Saitsu, H., \*Miyake, N., and \*Matsumoto, N. (2012). Mutations



- affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Genet* 44, 376-378.
- 16) Shioda, N., Beppu, H., Fukuda, T., Li, E., Kitajima, I., and \*Fukunaga, K. (2011). Aberrant calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) activity is associated with abnormal dendritic spine morphology in the ATRX mutant mouse brain. *J Neurosci* 31, 346-358.
  - 17) Yamashita, T., Chai, H.L., Teramoto, S., Tsuji, S., Shimazaki, K., Muramatsu, S., and \*Kwak, S. (2013). Rescue of amyotrophic lateral sclerosis phenotype in a mouse model by intravenous AAV9-ADAR2 delivery to motor neurons. *EMBO Mol Med* 5, 1710-1719.
  - 18) Yamashita, T., Hideyama, T., Hachiga, K., Teramoto, S., Takano, J., Iwata, N., Saido, T.C., and \*Kwak, S. (2012). A role for calpain-dependent cleavage of TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis pathology. *Nat Commun* 3, 1307.
  - 19) Tanokashira, D., Morita, T., Hayashi, K., Mayanagi, T., Fukumoto, K., Kubota, Y., Yamashita, T., and \*Sobue, K. (2012). Glucocorticoid suppresses dendritic spine development mediated by down-regulation of caldesmon expression. *J Neurosci* 32, 14583-14591.
  - 20) Yokoi, N., \*Fukata, Y., Kase, D., Miyazaki, T., Jaegle, M., Ohkawa, T., Takahashi, N., Iwanari, H., Mochizuki, Y., Hamakubo, T., Imoto, K., Meijer, D., Watanabe, M., and \*Fukata, M. (2015). Chemical corrector treatment ameliorates increased seizure susceptibility in a mouse model of familial epilepsy. *Nat Med* 21, 19-26.
  - 21) ©Ohkawa, T., Satake, S., Yokoi, N., Miyazaki, Y., Ohshita, T., Sobue, G., Takashima, H., Watanabe, O., \*Fukata, Y., and \*Fukata, M. (2014). Identification and characterization of GABA(A) receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis. *J Neurosci* 34, 8151-8163.
  - 22) Sugiura, H., Yasuda, S., Katsurabayashi, S., Kawano, H., Endo, K., Takasaki, K., Iwasaki, K., Ichikawa, M., Kobayashi, T., Hino, O., and \*Yamagata, K. (2015). Rheb activation disrupts spine synapse formation through accumulation of syntenin in tuberous sclerosis complex. *Nat Commun* 6, 6842.
  - 23) Fujiwara, Y., Furuta, A., Kikuchi, H., Aizawa, S., Hatanaka, Y., Konya, C., Uchida, K., Yoshimura, A., Tamai, Y., Wada, K., and \*Kabuta, T. (2013). Discovery of a novel type of autophagy targeting RNA. *Autophagy* 9, 403-409.
  - 24) Fujiwara, Y., Kikuchi, H., Aizawa, S., Furuta, A., Hatanaka, Y., Konya, C., Uchida, K., Wada, K., and \*Kabuta, T. (2013). Direct uptake and degradation of DNA by lysosomes. *Autophagy* 9, 1167-1171.
  - 25) Takeuchi, T., Suzuki, M., Fujikake, N., Popiel, H.A., Kikuchi, H., Futaki, S., Wada, K., and \*Nagai, Y. (2015). Intercellular chaperone transmission via exosomes contributes to maintenance of protein homeostasis at the organismal level. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112, E2497-2506.
  - 26) Uemura, T., Lee, S.J., Yasumura, M., Takeuchi, T., Yoshida, T., Ra, M., Taguchi, R., Sakimura, K., and \*Mishina, M. (2010). Trans-synaptic interaction of GluRdelta2 and Neurexin through Cbln1 mediates synapse formation in the cerebellum. *Cell* 141, 1068-1079.
  - 27) Yoshida, T., Yasumura M, Uemura T, Lee S, Ra M, Taguchi R, Iwakura Y. \*Mishina M. Interleukin-1 receptor accessory protein-like 1 associated with mental retardation and autism mediates synapse formation by trans-synaptic interaction with protein tyrosine phosphatase  $\delta$ . *J. Neurosci.* 31, 13485–13499 (2011).
  - 28) Yamagata A, Yoshida T\*, Sato Y, Goto-Ito S, Uemura T, Maeda A, Shiroshima T, Iwasawa-Okamoto S, Mori H, Mishina M, \*Fukai S. Mechanisms of splicing-dependent *trans*-synaptic adhesion by PTP $\delta$ -IL1RAPL1/IL-1RAcP for synaptic differentiation. *Nat. Commun.* in press (2015).
  - 29) Ageta-Ishihara, N., Miyata, T., Ohshima, C., Watanabe, M., Sato, Y., Hamamura, Y., Higashiyama, T., Mazitschek, R., Bito, H., and \*Kinoshita, M. (2013). Septins promote dendrite and axon development by negatively regulating microtubule stability via HDAC6-mediated deacetylation. *Nat Commun* 4, 2532.
  - 30) Matsuda, T., Murao, N., Katano, Y., Juliandi, B., Kohyama, J., Akira, S., Kawai, T., and \*Nakashima, K. (2015). TLR9 signalling in microglia attenuates seizure-induced aberrant neurogenesis in the adult hippocampus. *Nat Commun* 6, 6514.

#### A02

- 31) Kino, Y., Washizu, C., Kurosawa, M., Oma, Y., Hattori, N., Ishiura, S., and \*Nukina, N. (2015). Nuclear localization of MBNL1: splicing-mediated autoregulation and repression of repeat-derived aberrant proteins. *Hum Mol Genet* 24, 740-756.
- 32) Matsumoto, G., Wada, K., Okuno, M., Kurosawa, M., and \*Nukina, N. (2011). Serine 403 phosphorylation of p62/SQSTM1 regulates selective autophagic clearance of ubiquitinated proteins. *Mol Cell* 44, 279-289.
- 33) Miyazaki, H., Oyama, F., Inoue, R., Aosaki, T., Abe, T., Kiyonari, H., Kino, Y., Kurosawa, M., Shimizu, J., Ogiwara, I., Yamakawa, K., Koshimizu, Y., Fujiyama, F., Kaneko, T., Shimizu, H., Nagatomo, K., Yamada, K., Shimogori, T., Hattori, N., Miura, M., and \*Nukina, N. (2014). Singular localization of sodium channel beta4 subunit in unmyelinated fibres and its role in the striatum. *Nat Commun* 5, 5525.
- 34) Yamanaka, T., Tosaki, A., Kurosawa, M., Matsumoto, G., Koike, M., Uchiyama, Y., Maity, S.N., Shimogori, T., Hattori, N., and \*Nukina, N. (2014). NF-Y inactivation causes atypical neurodegeneration characterized by ubiquitin and p62 accumulation and endoplasmic reticulum disorganization. *Nat Commun* 5, 3354.

- 35) Iida, M., Katsuno, M., Nakatsuji, H., Adachi, H., Kondo, N., Miyazaki, Y., Tohnoi, G., Ikenaka, K., Watanabe, H., Yamamoto, M., Kishida, K., and \*Sobue, G. (2015). Pioglitazone suppresses neuronal and muscular degeneration caused by polyglutamine-expanded androgen receptors. *Hum Mol Genet* **24**, 314-329.
- 36) Katsuno, M., Adachi, H., Minamiyama, M., Waza, M., Doi, H., Kondo, N., Mizoguchi, H., Nitta, A., Yamada, K., Banno, H., Suzuki, K., Tanaka, F., and \*Sobue, G. (2010). Disrupted transforming growth factor-beta signaling in spinal and bulbar muscular atrophy. *J Neurosci* **30**, 5702-5712.
- 37) Minamiyama, M., Katsuno, M., Adachi, H., Doi, H., Kondo, N., Iida, M., Ishigaki, S., Fujioka, Y., Matsumoto, S., Miyazaki, Y., Tanaka, F., Kurihara, H., and \*Sobue, G. (2012). Naratriptan mitigates CGRP1-associated motor neuron degeneration caused by an expanded polyglutamine repeat tract. *Nat Med* **18**, 1531-1538.
- 38) Miyazaki, Y., Adachi, H., Katsuno, M., Minamiyama, M., Jiang, Y.M., Huang, Z., Doi, H., Matsumoto, S., Kondo, N., Iida, M., Tohnoi, G., Tanaka, F., Muramatsu, S., and \*Sobue, G. (2012). Viral delivery of miR-196a ameliorates the SBMA phenotype via the silencing of CELF2. *Nat Med* **18**, 1136-1141.
- 39) Liu, S., Sawada, T., Lee, S., Yu, W., Silverio, G., Alapatt, P., Millan, I., Shen, A., Saxton, W., Kanao, T., Takahashi, R., Hattori, N., Imai, Y., and \*Lu, B. (2012). Parkinson's disease-associated kinase PINK1 regulates Miro protein level and axonal transport of mitochondria. *PLoS Genet* **8**, e1002537.
- 40) Sato, T., Sako, Y., Sho, M., Momohara, M., Suico, M.A., Shuto, T., Nishitoh, H., Okiyoneda, T., Kokame, K., Kaneko, M., Taura, M., Miyata, M., Chosa, K., Koga, T., Morino-Koga, S., Wada, I., and \*Kai, H. (2012). STT3B-dependent posttranslational N-glycosylation as a surveillance system for secretory protein. *Mol Cell* **47**, 99-110.
- 41) Usui, N., Watanabe, K., Ono, K., Tomita, K., Tamamaki, N., Ikenaka, K., and \*Takebayashi, H. (2012). Role of motoneuron-derived neurotrophin 3 in survival and axonal projection of sensory neurons during neural circuit formation. *Development* **139**, 1125-1132.
- 42) \*Hitoshi, S., Ishino, Y., Kumar, A., Jasmine, S., Tanaka, K.F., Kondo, T., Kato, S., Hosoya, T., Hotta, Y., and Ikenaka, K. (2011). Mammalian Gcm genes induce Hes5 expression by active DNA demethylation and induce neural stem cells. *Nat Neurosci* **14**, 957-964.
- 43) \*Matsumoto, M., and Takada, M. (2013). Distinct representations of cognitive and motivational signals in midbrain dopamine neurons. *Neuron* **79**, 1011-1024.
- 44) \*Lu, X., Miyachi, S., and Takada, M. (2012). Anatomical evidence for the involvement of medial cerebellar output from the interpositus nuclei in cognitive functions. *Proc Natl Acad Sci U S A* **109**, 18980-18984.
- 45) Sadakata, T., Shinoda, Y., Oka, M., Sekine, Y., Sato, Y., Saruta, C., Miwa, H., Tanaka, M., Itohara, S., and \*Furuichi, T. (2012). Reduced axonal localization of a Caps2 splice variant impairs axonal release of BDNF and causes autistic-like behavior in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* **109**, 21104-21109.
- 46) Masuda-Suzukake, M., Nonaka, T., Hosokawa, M., Oikawa, T., Arai, T., Akiyama, H., Mann, D.M., and Hasegawa, M. (2013). Prion-like spreading of pathological alpha-synuclein in brain. *Brain* **136**, 1128-1138.
- 47) Nonaka, T., Masuda-Suzukake, M., Arai, T., Hasegawa, Y., Akatsu, H., Obi, T., Yoshida, M., Murayama, S., Mann, D.M., Akiyama, H., and Hasegawa, M. (2013). Prion-like properties of pathological TDP-43 aggregates from diseased brains. *Cell Rep* **4**, 124-134.
- 48) Hori, K., Nagai, T., Shan, W., Sakamoto, A., Taya, S., Hashimoto, R., Hayashi, T., Abe, M., Yamazaki, M., Nakao, K., Nishioka, T., Sakimura, K., Yamada, K., Kaibuchi, K., and Hoshino, M. (2014). Cytoskeletal regulation by AUTS2 in neuronal migration and neuritogenesis. *Cell Rep* **9**, 2166-2179.
- 49) Seto, Y., Nakatani, T., (中 1 8 名) Ono, Y., and Hoshino, M. (2014). Temporal identity transition from Purkinje cell progenitors to GABAergic interneuron progenitors in the cerebellum. *Nat Commun* **5**, 3337.
- 50) Tanabe, S., and Yamashita, T. (2014). Repulsive guidance molecule-a is involved in Th17-cell-induced neurodegeneration in autoimmune encephalomyelitis. *Cell Rep* **9**, 1459-1470.
- 51) Ueno, M., Fujiki, R., and Yamashita, T. (2014). A selector orchestrates cortical function. *Nat Neurosci* **17**, 1016-1017.
- 52) Ueno, M., Fujita, Y., Tanaka, T., Nakamura, Y., Kikuta, J., Ishii, M., and Yamashita, T. (2013). Layer V cortical neurons require microglial support for survival during postnatal development. *Nat Neurosci* **16**, 543-551.
- 53) Muramatsu, R., Takahashi, C., Miyake, S., Fujimura, H., Mochizuki, H., and Yamashita, T. (2012). Angiogenesis induced by CNS inflammation promotes neuronal remodeling through vessel-derived prostacyclin. *Nat Med* **18**, 1658-1664.
- 54) Muramatsu, R., Kubo, T., Mori, M., Nakamura, Y., Fujita, Y., Akutsu, T., Okuno, T., Taniguchi, J., Kumanogoh, A., Yoshida, M., Mochizuki, H., Kuwabara, S., and Yamashita, T. (2011). RGMA modulates T cell responses and is involved in autoimmune encephalomyelitis. *Nat Med* **17**, 488-494.
- 55) Fujita, Y., Endo, S., Takai, T., and Yamashita, T. (2011). Myelin suppresses axon regeneration by PIR-B/SHP-mediated inhibition of Trk activity. *Embo j* **30**, 1389-1401.
- 56) ©\*Murata, Y., Higo, N., Hayashi, T., Nishimura, Y., Sugiyama, Y., Oishi, T., Tsukada, H., Isa, T., and

Onoe, H. (2015). Temporal plasticity involved in recovery from manual dexterity deficit after motor cortex lesion in macaque monkeys. *J Neurosci* 35, 84-95.

- 57) \*Funayama, M., Ohe, K., Amo, T., Furuya, N., Yamaguchi, J., Saiki, S., Li, Y., Ogaki, K., Ando, M., Yoshino, H., Tomiyama, H., Nishioka, K., Hasegawa, K., Saiki, H., Satake, W., Mogushi, K., Sasaki, R., Kokubo, Y., Kuzuhara, S., Toda, T., Mizuno, Y., Uchiyama, Y., Ohno, K., and Hattori, N. (2015). CHCHD2 mutations in autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study. *Lancet Neurol* 14, 274-282.
- 58) Arimura, S., Okada, T., Tezuka, T., Chiyo, T., Kasahara, Y., Yoshimura, T., Motomura, M., Yoshida, N., Beeson, D., Takeda, S., and \*Yamanashi, Y. (2014). Neuromuscular disease. DOK7 gene therapy benefits mouse models of diseases characterized by defects in the neuromuscular junction. *Science* 345, 1505-1508.
- 59) Tezuka, T., Inoue, A., Hoshi, T., Weatherbee, S.D., Burgess, R.W., Ueta, R., and \*Yamanashi, Y. (2014). The MuSK activator agrin has a separate role essential for postnatal maintenance of neuromuscular synapses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111, 16556-16561.
- 60) Li, Q., Yokoshi, M., Okada, H., and \*Kawahara, Y. (2015). The cleavage pattern of TDP-43 determines its rate of clearance and cytotoxicity. *Nat Commun* 6, 6183.
- 61) Yokoshi, M., Li, Q., Yamamoto, M., Okada, H., Suzuki, Y., and \*Kawahara, Y. (2014). Direct binding of Ataxin-2 to distinct elements in 3' UTRs promotes mRNA stability and protein expression. *Mol Cell* 55, 186-198.
- A03
- 62) Mower, A.F., Kwok, S., Yu, H., Majewska, A.K., Okamoto, K., \*Hayashi, Y., and \*Sur, M. (2011). Experience-dependent regulation of CaMKII activity within single visual cortex synapses in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108, 21241-21246.
- 63) \*Ueda, Y., and Hayashi, Y. (2013). PIP(3) regulates spinule formation in dendritic spines during structural long-term potentiation. *J Neurosci* 33, 11040-11047.
- 64) Bosch, M., Castro, J., Saneyoshi, T., Matsuno, H., Sur, M., and \*Hayashi, Y. (2014). Structural and molecular remodeling of dendritic spine substructures during long-term potentiation. *Neuron* 82, 444-459.
- 65) Hosokawa T, Mitsushima D, Kaneko R, \*Hayashi Y. (2015) Stoichiometry and phosphoisotypes of hippocampal AMPA type glutamate receptor phosphorylation. *Neuron* 85:60-67.
- 66) ©Kondo, T., Asai, M., (中 3 8 名) Iwata, N., Yamanaka, S., \*Inoue, H. (2013). Modeling Alzheimer's disease with iPSCs reveals stress phenotypes associated with intracellular Abeta and differential drug responsiveness. *Cell stem cell* 12, 487-496.
- 67) ©Egawa, N., Kitaoka, S., (中 3 3 名) Gage, F.H., Yamanaka, S., \*Inoue, H. (2012). Drug screening for ALS using patient-specific induced pluripotent stem cells. *Sci Transl Med* 4, 145ra104.
- 68) ©Egawa, N., Kitaoka, S., (中 3 3 名) Gage, F.H., Yamanaka, S., \*Inoue, H. (2013). Response to comment on "Drug screening for ALS using patient-specific induced pluripotent stem cells". *Sci Transl Med* 5, 188lr182.
- 69) ©Hirata, N., Nakagawa, M., Fujibayashi, Y., Yamauchi, K., Murata, A., Minami, I., Tomioka, M., Kondo, T., Kuo, T.F., Endo, H., Inoue, H., Sato, S., Ando, S., Kawazoe, Y., Aiba, K., Nagata, K., Kawase, E., Chang, Y.T., Suemori, H., Eto, K., Nakauchi, H., Yamanaka, S., Nakatsuji, N., Ueda, K., and \*Uesugi, M. (2014). A chemical probe that labels human pluripotent stem cells. *Cell Rep* 6, 1165-1174
- 70) Saito, T., Suemoto, T., Brouwers, N., Slegers, K., Funamoto, S., Mihira, N., Matsuba, Y., Yamada, K., Nilsson, P., Takano, J., Nishimura, M., \*Iwata, N., Van Broeckhoven, C., Ihara, Y., and \*Saïdo, T.C. (2011). Potent amyloidogenicity and pathogenicity of Abeta43. *Nat Commun* 14, 1023-1032.
- 71) Tanaka, H., Fujii, S., and \*Hirano, T. (2014). Live-cell imaging of receptors around postsynaptic membranes. *Nat Protoc* 9, 76-89.
- 72) \*Tanaka, H., and Hirano, T. (2012). Visualization of subunit-specific delivery of glutamate receptors to postsynaptic membrane during hippocampal long-term potentiation. *Cell Rep* 1, 291-298.
- 73) Kakegawa, W., Mitakidis, N., Miura, E., Abe, M., Matsuda, K., Takeo, Y.H., Kohda, K., Motohashi, J., Takahashi, A., Nagao, S., Muramatsu, S., Watanabe, M., Sakimura, K., Aricescu, A.R., and \*Yuzaki, M. (2015). Anterograde C1ql1 signaling is required in order to determine and maintain a single-winner climbing fiber in the mouse cerebellum. *Neuron* 85, 316-329.
- 74) Hwu, W.L., Muramatsu, S., Tseng, S.H., Tzen, K.Y., Lee, N.C., Chien, Y.H., Snyder, R.O., Byrne, B.J., Tai, C.H., and \*Wu, R.M. (2012). Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Sci Transl Med* 4, 134ra161.
- 75) Kobayakawa, K., Kumamaru, H., Saiwai, H., Kubota, K., Ohkawa, Y., Kishimoto, J., Yokota, K., Ideta, R., Shiba, K., Tozaki-Saitoh, H., Inoue, K., Iwamoto, Y., and \*Okada, S. (2014). Acute hyperglycemia impairs functional improvement after spinal cord injury in mice and humans. *Sci Transl Med* 6, 256ra137.
- 76) Kumamaru, H., Ohkawa, Y., Saiwai, H., Yamada, H., Kubota, K., Kobayakawa, K., Akashi, K., Okano, H., Iwamoto, Y., and \*Okada, S. (2012). Direct isolation and RNA-seq reveal environment-dependent properties of grafted neural stem/progenitor cells. *Nat Commun* 3, 1140.

<アウトリーチ活動> 69 件 以下に代表例を示す。

計画班員

A01 岡澤均

2011年 第5回 四大学連合文化講演会

2014年 9月21日 『発症前アルツハイマー病の脳内神経細胞に異常』NHK ニュース

A01 岩坪威

第35回日本神経科学大会 市民公開講座 脳とこころの健康科学 2012年9月15日 名古屋

A03 井上 治久

iPS細胞技術を用いた神経変性疾患の研究. 日本ALS協会徳島支部 第12回定例会, 徳島 (2011.10.30)

公募班員

A01 祖父江 憲治

「いわて東北メディカル・メガバンク」 テレビ岩手「健康大百科」 2015年1月13日

A01 山形 要人

平成25年10月25日 都医学研都民講座「自閉症とイクメンの星を社会性認識・記憶から科学する」

A01 和田 圭司

脳の仕組みについて. 2014世界脳週間イベント. 2014.7.19

A02 高田 昌彦

「サルに学ぶ脳の正常と異常」平成21年度犬山公開講座「サルを知る」、2009.7.26

A02 定方 哲史

公開講座「世界脳週間2012」「自閉症に関連する遺伝子の研究」

A03 平野 丈夫

2013, 9, 19「学習と記憶」のメカニズム。千里ライフサイエンスフォーラム。大阪

A03 岡田 洋平

第17回ヒューマンサイエンス総合研究ワークショップ「再生医療をビジネスへ—細胞治療と周辺事業の新展

A01 中島 欽一

市民講座 平成25年度「科学を語る会」 平成25年11月16日、九州大学西新プラザ

A03 岡田 誠司

日本せきざい基金 シンポジウム講演

<プレスリリース> 46 件

1. 河原行郎 2015年1月29日、*Nature Communications*  
神経変性疾患の発症と深く関連するタンパク質 TDP-43 の断片化メカニズムとその生理的意義を解明
2. 星野幹雄 2014年12月19日、*Cell Reports*  
自閉症、統合失調症、薬物依存など、様々な精神疾患に関わる遺伝子の働きが初めて明らかに
3. 林康紀 2014年12月18日、*Neuron*  
これまで学習・記憶の分子メカニズムの鍵と考えられてきた現象を反証、新たなモデルを提唱
4. 岡澤均 2014年12月15日、*Nature Communications*  
脊髄小脳失調症モデルマウスの遺伝子治療に成功～神経変性疾患の治療開発につながることを期待～
5. 深田優子 2014年12月9日、*Nature Medicine*  
タンパク質の異常構造を修復することによりてんかんを軽減
6. 貫名信行 2014年11月21日、*Nature Communications*  
大脳における抑制性の無髄神経線維束の発見 ～運動障害や情動障害の新たな治療へつながる可能性～
7. 山梨裕司 2014年10月14日、*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*  
生まれた後の神経と筋肉のつなぎ目を守る新たな仕組み
8. 貫名信行 2014年10月9日、*Human Molecular Genetics*  
選択的オートファジーに関わる蛋白質 p62 の病態における役割を解明
9. 貫名信行 2014年9月30日、*Human Molecular Genetics*  
変異 RNA からの蛋白質発現を抑えるという新たな治療の可能性
10. 山梨裕司 2014年9月19日、*Science*  
神経と筋肉のつなぎ目を大きくする治療法を創出—多様な神経筋疾患に対する新たな治療概念の確立—
11. 岡澤均 2014年9月16日、*Human Molecular Genetics*  
「アルツハイマー病発症前・超早期病態を部分的に解明」—アルツハイマー病治療に道筋—
12. 勝野雅央 2014年8月28日、*Human Molecular Genetics*  
pioglitazone が球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) の病態を抑止することを明らかに
13. 岡澤均 2014年7月29日、*EMBO Molecular Medicine*  
「小頭症モデル動物の人為的脳サイズ回復に成功」
14. 富田泰輔 2014年7月23日、*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*  
より優れたアルツハイマー病治療薬の創成への第一歩  $\gamma$ セクレターゼ活性化修飾薬の分子機構を明らかに
15. 有賀純 2014年7月22日、*Nature Communications*  
てんかんや多動症の発症に関わる新たなシナプス制御メカニズムの発見
16. 井上治久 2014年6月27日、*Stem Cell Reports*  
ヒト iPS細胞由来のグリア系神経前駆細胞移植で ALS モデルマウスの生存期間を延長
17. 河原行郎 2014年6月19日、*Molecular Cell*

Ataxin-2 は、mRNA の 3'非翻訳領域にある特定の配列に直接結合することによって、mRNA の安定性を促進しタンパク質発現を増加させる

18. 岡田洋平 2014 年 4 月 30 日、*Stem Cell Reports*  
iPS 細胞技術を用い、ペリツェウス-メルツバッハー病の病態メカニズム解明に成功 -他の小児神経難病の病態解明に期待-
19. 岡澤均 2014 年 4 月 28 日、*Nature Communications*  
PQBP1 遺伝子変異が関与する知的障害の原因を解明
20. 林康紀 2014 年 4 月 16 日、*Neuron*  
学習・記憶の分子メカニズムの鍵となる現象、時空間的なシナプスの伝達の強化を明らかに
21. 星野幹雄 2014 年 4 月 2 日、*The Journal of Neuroscience*  
多様な神経細胞が誕生する仕組み 神経幹細胞の「位置情報」を司るメカニズムを解明
22. 星野幹雄 2014 年 3 月 6 日、*Nature Communications*  
多様な神経細胞を生み分ける神経幹細胞の新たなメカニズムが明らかに
23. 岩坪威、富田泰輔 2014 年 2 月 28 日、*Nature Communications*  
アルツハイマー病の発症を予防する因子 CALM の機能を解明
24. 貫名信行 2014 年 2 月 25 日、*Nature Communications*  
大脳神経細胞の生存に関わる必須遺伝子の同定 ~小胞体異常を示す神経変性疾患の病態解明につながる可能性~
25. 富山貴美 2014 年 2 月 15 日、*Acta Neuropathologica*  
APP トランスジェニックマウスへの野生型ヒトタウの導入による神経原線維変化の形成
26. 深田優子 2013 年 11 月 13 日、*The Journal of Neuroscience*  
けいれん・記憶障害をきたす自己免疫性辺縁系脳炎の病態を解明 -てんかん関連分子 LGI1 の機能阻害が辺縁系脳炎をも惹起する-
27. 岡澤均 2013 年 10 月 31 日、*Human Molecular Genetics*  
脊髄小脳失調症の病態を制御する遺伝子を発見
28. 定方哲史 2013 年 10 月 31 日、*The Journal of Neuroscience*  
タンパク質の分泌不全マウスの作製に成功-糖尿病とうつ病が併発するメカニズムとの関連性を示唆-
29. 木下専 2013 年 10 月 11 日、*Nature Communications*  
神経線維の伸長を促進する微小管の「脱」安定化機構の発見
30. 郭伸 2013 年 9 月 24 日、*EMBO Molecular Medicine*  
マウスにおける筋萎縮性側索硬化症の遺伝子治療実験に成功 ~孤発性筋萎縮性側索硬化症の根本治療へ向けた大きなステップ~
31. 岡澤均 2013 年 5 月 8 日、*Nature Communications*  
複数の神経変性疾患にまたがる共通病態 (シグナル) を解明
32. 岩田修永 2013 年 3 月 18 日、*Scientific Reports*  
アルツハイマー病の血管からの投与による遺伝子治療実験に成功 -簡便な方法でアルツハイマー病予防となる潜在力をもつ-
33. 井上治久 2013 年 2 月 22 日、*Cell Stem Cell*  
患者さん由来 iPS 細胞でアルツハイマー病の病態を解明 iPS 細胞技術を用いた先制医療開発へ道筋
34. 郭伸 2012 年 12 月 19 日、*Nature Communications*  
筋萎縮性側索硬化症 ALS に特異的病理変化の謎解明 ~変異 AMPA 受容体により活性化されたカルパインが TDP-43 を切断~
35. 岩坪威 2012 年 10 月 18 日、*Neuron*  
自閉症関連分子 Neuroligin の神経活動依存性代謝が神経細胞シナプス形成を制御する
36. 井上治久 2012 年 8 月 2 日、*Sci Transl Med*  
患者さん由来 iPS 細胞で ALS 病態解明・治療薬シーズを発見
37. 平野丈夫 2012 年 3 月 23 日、*Cell Reports*  
新実験手法による記憶の分子機構の可視化
38. 松本直通 2012 年 3 月 14 日、*Nature Genetics*  
第五指異常を伴う精神遅滞症候群の原因解明! -コフィン-シリス症候群の原因遺伝子特定 (世界初) -
39. 横田隆徳 2012 年 1 月 18 日、*Brain*  
筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因究明につながるサルモデルの作製
40. 高田昌彦 2011 年 11 月 1 日、*European Journal of Neuroscience*  
パーキンソン病の運動障害の原因となる脳の電気信号異常に新発見
41. 貫名信行 2011 年 10 月 21 日、*Molecular Cell*  
神経細胞にたまった異常タンパク質を分解する新たな制御機構を解明 -タンパク質品質管理の新しい制御メカニズムの提唱-
42. 吉田知之 2011 年 9 月 22 日、*The Journal of Neuroscience*  
精神遅滞と自閉症の原因分子 IL1RAPL1 は脳神経ネットワークの形成を制御する
43. 山下俊英 2011 年 3 月 21 日、*Nature Medicine*  
多発性硬化症に対する新たな治療標的の発見 -RGM 抗体治療薬が発症および再発を抑制-
44. 岡澤均 2010 年 10 月 20 日、*The Journal of Neuroscience*  
ポリグルタミン病の認知障害の分子メカニズムを解明

45. 岡澤均 2010年6月8日、*EMBO Journal*  
脳変性に関与する分子メカニズムを解明（神経変性疾患の治療開発につながることが期待）
46. 岡澤均 2010年4月28日、*Journal of Cell Biology*  
ハンチントン病の主要病態が DNA 損傷修復障害による神経変性であることを解明 -DNA 修復機能回復によるハンチントン病の新たな治療法の開発-

<プレス発表へのマスコミ掲載>

テレビ 22件

新聞 157件

ネット 217件

その他（ラジオ・雑誌・不明等） 27件

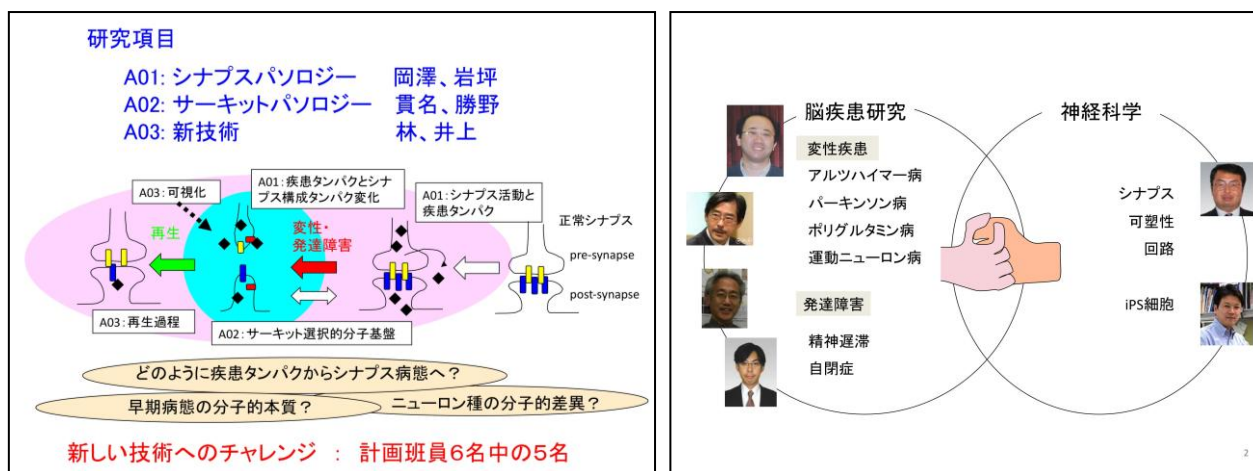
## 7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2ページ程度）

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、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

### 研究組織について

『シナプス・ニューロサーキットパソロジーの創成』においては、A01:シナプスパソロジー、A02:サーキットパソロジー、A03:新技術開発という3項目を建てて、互いに連携しながら領域目標の達成を目指すこととした(図1左)。この際に特に、基礎研究者と臨床(疾患)研究者との連携・融合に留意した(図1右)。各項目においては、A01:シナプスパソロジーでは、領域代表・岡澤、計画班員・岩坪を中心に変性疾患と発達障害におけるシナプスを場とする分子的病態・形態学的病態の解明に努めてきた。A02:サーキットパソロジーには、計画班員・貫名、計画班員・勝野が中心となり、神経変性の回路特異性の基盤となる分子病態の解明に努めてきた。A01 と A02 は互いに相補的な関係にあり、同種疾患の病態を別な切り口から解析するものである。A03 は A01 及び A02 の領域全体の研究をサポートするとともに、新たな技術を開発して、シナプス・ニューロサーキット研究の新展開を先導する原動力となることを期待した。

<図1>



公募班員は平成23-24年度に延べ29名を採択し、基礎:臨床=3:2の比率であった。また、平成25-26年度は延べ32名を採択し、基礎:臨床=2:1であった。領域研究実施期間を通じて、基礎:臨床の比率は最適なものであり、発足時に意図した基礎研究者と臨床研究者が連携・融合する研究領域の形成が実現した。

### 計画班員間および計画・公募班員間の連携について

本研究領域は、2光子顕微鏡とiPS細胞技術の中核的な技術基盤として運営し、基盤技術を核とする連携研究を期待した。初めに、2光子顕微鏡技術については、領域代表・岡澤(東京医科歯科大学)が立ち上げを行う際に、計画班員・林(理化学研究所)が具体的な助言を行い、安定的にin vivoのスパイン(興奮性シナプス後部)画像を取得する技術を移転した。このように一般化された技術はさらに公募班員・永井(国立精神神経医療研究センター)の2光子顕微鏡技術の立ち上げにもつながった。この例のように、基礎研究領域から疾患研究領域へ技術移転が施設を超えて行われた。移転技術を用いて、領域代表・岡澤は公募班員・郭とマウス脊髄の2光子顕微鏡技術開発、計画班員・岩坪と2光子顕微鏡を用いたアルツハイマー病モデルマウスのスパインダイナミズム観察など、班員間共同研究を行った。次に、iPS細胞技術については、計画班員・井上が公募班員・岩田と共同研究を行い、アルツハイマー病iPS細胞を用いた細胞内アミロイド蓄積に伴う小胞体ストレスとDHAによる改善効果を示した。また、公募班員・山本、塩田と共同研究を行いPS細胞から小児疾患研究が進展した。公募班員・伊藤とはiPS細胞分化技術の提供により、iPS細胞から代謝異常研究が進展した。同じくiPS技術に精通した公募班員・岡田が公募班員・服部、公募班員・内山、および計画班員・勝野とパーキンソン病、球脊髄性筋萎縮症に関する共同研究を行った。このように領域として当初計画で期待した『中核技術を基盤とする班員間連携』が実施された。

さらに、班会議などの活動による領域形成は、多数の連携研究がボトムアップ的に生じることにつながった。その代表例を以下に記載する。

岡澤-岩坪:アルツハイマー病モデルマウスの病態解析で協力し、病態時期とリン酸化タンパク質変化の対応関係の解明に役立てた(Hum Mol Genet 2014)。岡澤-村松:HMGB1をAAVを用いてSCA1モデルマウスに投与し症状の改善を確認した(EMBO Mol Med 2014)。岡澤-村松-星野:PQBP1-cKOマウスにお

る小頭症の原因を解明した。また、PQBP1をAAVを用いて胎児に投与することで、脳サイズの回復を確認した(Mol Psychiatry 2014)。岡澤-勝野:VCPが各種ポリグルタミンタンパクと結合し、共通病態に関与することを解明した(Nat Commun 2013)。岩坪-岡澤:神経活動と神経細胞タンパク質リン酸化・神経変性の関係を調べるため、光遺伝学の手法を導入し、岡澤研究室と手技・情報の共有を行った。林-和気、永井:二光子顕微鏡観察に用いているG-CaMP7を発現するトランスジェニック動物を、国立精神神経センター永井ら、生理学研究所和気らに供与した。林-山形:スライス培養に関する技術支援を東京都医学総合研究所山形らに対して行った。林-塩田:CaMKII FRETセンサーであるCamuiについて、東北大学の塩田らに供与した。勝野-村松:SBMAにおける疾患関連マイクロRNAとしてmiR-196aを同定し、アデノ随伴ウイルスベクターを用いてマウスに投与した。その結果、miR-196aがアンドロゲン受容体mRNAの分解を促進し、運動ニューロン変性を抑止することが示された。今居-貫名:LRRK2による小胞輸送制御のメカニズムを明らかにするため、LRRK2ノックアウトマウスを用いた研究で共同研究を行った。郭-村松:村松が新たに開発したベクターを用いることで、ALSモデルマウスでの遺伝子治療を成功に導いた。郭-岩田:ALSモデルマウスのTDP-43病理形成メカニズムの解析で、カルパスタチンマウスの供与を受け、変性運動ニューロンにおけるTDP-43病理形成にカルパインが主要な役割を果たしていることの証明に役立てた。深田-村松:迅速にLGI1発現アデノ随伴ウイルス(AAV3/9-LGI1)を作成し、LGI1が関わるてんかん回路を個体レベルで同定するための有用なツールとして活用しつつある。深田-吉田:シナプスオーガナイザーNRXN及び2A型PTPによって形成されるシナプス誘導複合体の構成因子を明らかにする為に協力し、シナプス形成過程におけるこれら分子の機能解析に役立てた。吉田-深田:LGI1/ADAM22/ADAM23を核とした“シナプス蛋白質ネットワーク”を同定するために協力し、組換えLGI1、ADAM22/ADAM23の細胞内外の蛋白質相互作用を単離・精製することを試みた。山形-吉田:神経活動によって発現誘導されるneurtin蛋白質の機能を調べるため、C末端にFcドメインを付け、細胞外へ分泌させる実験で共同した。現在、このデータを含めた成果をEMBO Jへ投稿中である。

永井-貫名:TDP-43の細胞内挙動についてFRAP解析を行い、FALS変異型TDP-43の拡散速度低下を明らかにした。永井-村松:AAVを用いたポリグルタミン病マウスの遺伝子治療を行い、分子シャペロンHsp40が非細胞自律的な治療効果を発揮することを見出した(PLoS One 2012)。永井-渡瀬:SCA1ノックインマウスの供与を受け、2光子レーザー顕微鏡によりシナプス動態の解析を行った。永井-鈴木:様々な神経変性疾患のショウジョウバエモデルを供与し、視神経細胞におけるシナプスの変化を解析した。永井-佐竹:SNP-GWAS解析から同定したパーキンソン病の関連遺伝子について、ショウジョウバエモデルを作製して、病態機能解析を行った。永井-小野寺:TDP-43を発現するALS/FTLDモデルショウジョウバエを作製し、微小管輸送低下によりオリゴマー形成、神経変性が増悪することを明らかにした。永井-長谷川:PolyQ凝集阻害化合物の $A\beta$ 、Tau、 $\alpha$ Synに対する凝集阻害活性の評価を行い、様々な蛋白質に広く凝集阻害活性を示す化合物を同定した。吉田-山形:癲癇関連タンパク質の機能解析の過程でその結合分子の探索を協力して行った。特にベイト組換えタンパクの発現、精製において技術協力を進めた。単離された分子についての機能解析を進めている。吉田-岩坪:①アルツハイマー病関連タンパク質の機能解析の過程でその結合分子の探索を協力して行った。ベイト組換えタンパクの発現、精製、結合分子のスクリーニングを進めた。単離された分子についての機能解析を進めている。②シナプスオーガナイザー分子の探索過程で同定された分子についての共同で機能解析を行った。この分子の欠損マウス等の供与を受け研究を進めた。吉田-深田:①LGI1/ADAM22リガンド・受容体がAMPA受容体機能を制御する分子経路を明らかにするためにLGI1/ADAM22/ADAM23を核とした“シナプス蛋白質ネットワーク”の構成要素の単離を目指した。現在、組換えLGI1およびADAM22を用いた構造解析を進めている。②シナプスオーガナイザー、NRXN及び2A型PTPによって形成されるシナプス誘導複合体の構成因子を明らかにする為に共同研究を行った。NRXN及び2A型PTP組換えタンパクをコートした磁気ビーズを用いてビーズと神経細胞の間に人工的にシナプスを誘導した際のシナプス誘導複合体を単離し、質量分析により構成タンパク質の同定を行った。その結果、新規のNRXN及び2A型PTPリガンドを含む多数の複合体構成因子を同定することに成功した。現在これらの分子のシナプス形成過程における機能解析を進めている。木下-定方:自閉症関連病態の解析のための試料や情報の提供で協力した。現時点でも研究が進行中である。木下-高橋(班友):SIRT1マウスが急性・慢性脳虚血モデルの病態を緩和することを示し、Stroke誌、NeuroReport誌にて発表した。他1件投稿中。木下-山中(班友)-高橋(班友):SIRT1マウスがALSモデルの病態を緩和することを示し、Mol Brain誌にて発表した。定方-村松:村松研で作製したGFPを発現するアデノ随伴ウイルスをご分与いただき、ウイルスのinjectionを行った。また、アデノ随伴ウイルスの作製に関する様々なご指導をいただいた。定方-河原:CAPS2のRNA editの有無による働きの違いについて河原研へのデータ提供を行った。現在、河原研において、CAPS2のRNA editを起こさないマウスの解析を行っている。定方-木下:木下よりSeptinのcDNAを分与して、CAPSとSeptinタンパク質の結合を解析中である。定方-有賀:有賀よりdopamine-beta-hydroxylase(DBH)-Creマウスを分与し、CAPS1の条件付きノックアウトマウスの解析を進め



ている。岡田—内山:iPS 細胞由来神経幹細胞を脊髄損傷モデルの移植実験およびパーキンソン病患者から作成した iPS 細胞由来ニューロンの病態解析において、電子顕微鏡解析を共同して遂行した。岡田—服部:パーキンソン病患者由来 iPS 細胞を用いた解析において、患者のリクルートや、病態解析などを共同体制で研究を推進した。岡田—勝野:SBMA 患者由来 iPS 細胞を用いた病態解析で共同研究を行った。iPS 細胞樹立のための患者のリクルートや、iPS 細胞由来分化細胞の解析を共同体制で進めた。渡瀬—岩坪: 遺伝性パーキンソン病(PARK17)ノックインマウスモデルの病態解析で協力し、シヌクレインの propagation に遺伝子変異が及ぼす影響についての検討を加えた。渡瀬—永井:脊髄小脳変性症1型(SCA1)ノックインマウスモデルの病態解析で協力し、大脳皮質ニューロンのスパイン形成異常についての知見を得た。中島—河原:レット症候群原因因子 MeCP2 の新規作用として miRNA プロセッシング作用を明らかにしたが、その活性測定について協力し、レット症候群発症機序の解明に役立てた。伊藤—井上:リソソーム酵素欠損症患者由来 iPS 細胞株からの、神経細胞への分化誘導を目的として、京都大 iPS 研の井上治久教授らが開発した大脳皮質ニューロンへの分化誘導法に関する情報提供を受け、各々ヒトカテプシン A および  $\beta$ -ヘキササミニダーゼ A (HexA) の  $\alpha$  鎖欠損症である、Galactosialidosis および Tay-Sachs 病患者 iPS 細胞からの大脳皮質ニューロンへの分化誘導に成功した。山梨—岡澤:神経筋疾患モデルマウスの病態解析で協力し、運動神経変性の解析手法の確立に役立てた。河原—中島:神経発達障害に関連するタンパク質の microRNA 生成に及ぼす機能の解析で協力し、その効果を明らかにした。佐竹—永井・和田:ゲノム解析から発見した新規の孤発性パーキンソン病遺伝子を改変したショウジョウバエモデルを、永井・和田との共同研究において、作成。さらに、その運動機能を解析し、このショウジョウバエが運動機能低下などのパーキンソン病症状をしめすことを明らかにした。和氣—林:細胞機能活動のポピュレーション解析のためのマウスを林研究室から導入予定である。学習時における神経細胞機能活動を2光子顕微鏡にて可視化するにあたりウィルスを用いてカルシウム感受性タンパク質を発現させていたが、より広域な活動を検出し解析することが必要となった。そのため GCaMP7 マウスを作成した林から供与された。岡田—中島:脊髄損傷における移植細胞のシナプス形成能の解析実験に於いて技術協力をを行い、生着細胞が損傷後の中枢神経回路再構成に果たす役割を解明した。小野寺—河原:TDP-43 および関連蛋白の RNA への結合領域について、解析結果について河原研究室から情報を頂き、研究の方向性を修正し得た。小野寺—永井:TDP-43 関連蛋白の生体内での影響について、その、ノックアウトモデル動物を作成し、生体内での影響、TDP-43 由来の細胞毒性に対する効果を検証した。

項目間の連携も、先に図示した通り、A01, A02, A03 の間で活発に連携研究が行われた。

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

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。

総括班の経費は、

平成22年度

2光子顕微鏡（オリンパス・FV1000MPE）：78,000,000 円

周辺備品として、微量高速遠心機（トミーMX-305）1,160,000 円、実験台 450,000 円、クリーンベンチ 1,200,000 円、マイクロレンズ 2,000,000 円

ホームページ作成費用：2,000,000 円、シンポジウム費用：会場費 230,000 円、コーヒー代 30,000 円、外国人招待講演者（2名）旅費＋宿泊費 1,300,000 円、謝金（3名）120,000 円

人件費（事務補佐員）：3,000,000 円、

旅費（岩坪、貫名）：1,200,000 円、その他（広告費、通信費、修理費など）：510,000 円

合計 91,200,000 円

平成23年度

会議費 1,170,000 円

人件費（事務補佐員1名、技術員1名）5,400,000 円、

2光子顕微鏡保守契約（4ヶ月）1,150,000 円

ニュースレター 800,000 円、ホームページ維持更新費用 370,000 円

旅費（岩坪、貫名）：800,000 円、共同実験消耗品 2,510,000 円

合計 12,200,000 円

H24 年度

会議費 300,000 円、人件費（事務補佐員1名、技術員1名）4,890,000 円、旅費 430,000 円

2光子顕微鏡保守契約 2,940,000 円万、消耗品費 2,140,000 円

HP 更新費用 200,000 円

学外分担者旅費（岩坪・貫名）600,000 円

合計 11,500,000 円

H25 年度

会議費 380,000 円、人件費（事務補佐員1名、技術員1名）4,190,000 円、

消耗品費 1,660,000 円、旅費 3700,000 円、2光子顕微鏡保守契約 294 万

ニュースレター910000 円、HP 更新費用 250,000 円

学外分担者旅費（岩坪・貫名）1,000,000 円

合計 11,700,000 円

H26 年度

人件費（事務補佐員1名）3,160,000 円、会議費 80,000 円、旅費 300,000 円、

2光子顕微鏡保守契約 3,020,000 円、消耗品費 3,330,000 万、HP 更新費用 110000 円

学外分担者旅費（岩坪・貫名）400,000 円

合計 10,400,000 円

以上のように、本研究領域の共用機器である2光子顕微鏡の活用とそのため技術員と消耗品、領域活性化のための班会議・国際シンポジウム、ニュースレター、ホームページ、領域運営のための事務補佐員1名雇用、2光子顕微鏡保守契約、招待講演者（国際評価者）と班会議の際の旅費に使用した。

・研究費の使用状況

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

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価 (円)	金額 (円)	設置(使用)研究機関
2 2	・多光子励起レーザー走査型顕微鏡	オリンパス (株) FV1000MPE-BXB-CHR	1	74,760,000	74,760,000	東京医科歯科大学
	・全焦点型蛍光顕微鏡	キーエンス社製 HS オールインワン蛍光顕微鏡	1	10,381,350	10,381,350	独立行政法人理化学研究所
	・多チャンネル神経活動記録装置	DL-67VT-Z800	1	7,213,500	7,213,500	独立行政法人理化学研究所
	・卓上型超遠心機	Optima MAX-XP	1	5,351,850	5,351,850	独立行政法人理化学研究所
	・高精細 3D/4D 画像解析ソフトウェア	Imarisx64 7.6.1	1	4,357,500	4,357,500	東京医科歯科大学
2 3	・GVD 補正付き一体型モードロックチタンサファイアレーザー	MAITAI-HPDRH-FE	1	11,534,250	11,534,250	独立行政法人理化学研究所
	・卓上型超遠心機	Optima TLX	1	3,123,750	3,123,750	東京医科歯科大学
	・二光子顕微鏡用光学除震台システム改造パーツ	04SI70392	1	2,908,500	2,908,500	独立行政法人理化学研究所
	・小原医科産業株式会社製 恐怖条件付け実験装置一式	特注品	1	2,550,450	2,550,450	東京医科歯科大学
2 4	・共焦点レーザー走査型顕微鏡	FV1200-DA-ST	1	19,992,000	19,992,000	独立行政法人理化学研究所
	・細胞イメージ解析システム	CellInsight NTX HCSPatform	1	11,025,000	11,025,000	順天堂大学
	・微弱蛍光用高感度 EMCCD カメラ	DU-897U-Coo-#BV 型 デジタル CCD カメラ	1	3,927,000	3,927,000	独立行政法人理化学研究所
2 5	・米国 エービー・サイエックス社 cHiPLC-nanoflex システム	NanoLC-UltraAS-2 Au	1	4,987,500	4,987,500	東京医科歯科大学
	・レーザーコンバイナー	1ALC-601A-2 型	1	4,956,000	4,956,000	独立行政法人理化学研究所
	・光刺激用レーザーユニット	FV5-405-2	1	3,069,675	3,069,675	独立行政法人理化学研究所
	・英国 GE ヘルスケア社 ルミノ・イメージアナライザー	ImageQuant LAS 500	1	2,362,500	2,362,500	東京医科歯科大学
2 6	・解析アプリケーション (BZ-X 用)BZ-H3A	CFI Plan Apo λ 40x 100H	1	3,223,260	3,223,260	順天堂大学
	・遺伝子導入装置一式	4D-Nucleofector system	1	2,268,000	2,268,000	東京大学

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

#### 【平成22年度】

##### ・旅費

652,050 円 招聘旅費 10/23-28 ベルリンより Dr.Erich Wanker (岡澤:総括)  
517,320 円 招聘旅費 10/24-30 ロサンゼルスより Dr.Craig M. Powell (岡澤:総括)

##### ・人件費・謝金

4,705,925 円 特任講師 1 名 (岡澤)  
2,434,142 円 研究補佐員 2 名 (岡澤:総括)

##### ・その他

3,150,000 円 受託飼育費 アルツハイマー病モデルマウスの繁殖飼育のため (岩坪)  
2,882,754 円 人工遺伝子作製 cloning 一式 (岡澤)

#### 【平成23年度】

##### ・旅費

609,260 円 海外渡航費 11/10-11 開催アーリントン ワシントン学会 6th Brain Research Conference RNA Binding (岡澤)  
458,750 円 2/7-12 招聘旅費 本学 国際シンポジウム講演 Dr. Randi J Hagerman (岡澤:総括)

##### ・人件費・謝金

5,348,253 円 特任職員 2 名 (岡澤)  
5,273,776 円 研究補佐員 4 名 (岡澤:総括)

##### ・その他

4,250,400 円 Exon Array 解析 (岡澤)  
2,428,092 円 実験動物飼育管理費 アルツハイマー病モデルマウスの飼育管理業務 (岩坪)

#### 【平成24年度】

##### ・旅費

497,210 円 12/1-6 海外渡航費 バルセロナ 学会 Cell Symposia (岡澤)  
337,740 円 7/23-7/25 国内旅費 仙台 包括脳ネットワーク夏のワークショップ (岡澤:総括)

##### ・人件費・謝金

7,274,358 円 シナプス・ニューロサーキットパソロジー研究推進のため、博士研究員及びテクニカルスタッフ (井上)  
6,200,885 円 特任助教職員 1 名 (岡澤)

##### ・その他

2,940,000 円 オリンパス社保守契約一式(FV-100-SPD-BX61WI) (岡澤:総括)  
2,527,200 円 実験動物飼育管理費 アルツハイマー病モデルマウスの飼育管理業務 (岩坪)

#### 【平成25年度】

##### ・旅費

597,835 円 9/16-21 海外渡航費 アデレード 学会 16th FragileX Workshop (岡澤)  
558,100 円 外国人招聘研究者旅費 3/16-17 開催 International symposium “New Frontier of Molecular Neuropathology 2014” の演者として (貫名)

##### ・人件費・謝金

10,282,927 円 シナプス・ニューロサーキットパソロジー研究推進のため、博士研究員及びテクニカルスタッフ (井上)  
6,710,888 円 特任助教職員 1 名 (岡澤)

・その他

5,400,000 円 動物飼育関連業務 モデルマウスの繁殖飼育のため（貫名）  
2,940,000 円 オリンパス社保守契約一式(FV-1000)（岡澤:総括）

【平成26年度】

・旅費

622,600 円 招聘旅費 海外から講演者として招聘（貫名）  
412,450 円 学会発表旅費 Gordon Conference “Neurobiology of Brain disease” にて成果発表  
（岩坪）

・人件費・謝金

10,671,511 円 職員5名（特任助教3名・研究補佐員2名）（岡澤）  
3,959,556 円 研究補助員 本研究遂行のための研究補助員給与（岩坪）

・その他

6,720,000 円 動物飼育関連業務 モデルマウスの繁殖飼育のため（貫名）  
5,753,160 円 レーザー修理(Mai TAi HP) 当研究に必要な機器の修理（林）

(3) 最終年度（平成26年度）の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

該当なし

## 9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1ページ程度）

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

これまで記載してきたように、『シナプス病態』領域は、多数のハイインパクトな成果を挙げ、従来日本に存在しなかった基礎・臨床研究者の融合を基盤とする『シナプス病態研究領域の創成』を成し遂げた。これまで交流の乏しかった基礎・臨床研究者が親しく交流し、多くの新たなアイデアが生まれた。これは『シナプス病態』領域の成果として誇れるものと自負している。

加えて、本研究領域の学問分野への貢献として、以下の事例を挙げて説明したい。

### 1) 本研究領域からは 2つの新規新学術領域が立ち上がり、さらに2領域に人材をスピンアウトした。

すなわち、平成23年度に採択した公募班員・高橋良輔は平成23年度からの新学術研究領域『脳内環境』を立ち上げた。同じく平成23年度採択の公募班員・池中一裕は、平成25年度からの新学術研究領域『グリアアセンブリ』を立ち上げた。また、平成23年度採択の公募班員・疋田は『予測と意思決定』の、平成23年度採択の公募班員・松本は『転写サイクル』の計画班員として飛躍した。これらの事実から、私たちの『シナプス病態』領域は、多くの研究領域の発展の根幹となったものと言える。

### 2) 本研究領域は 関連学問領域との活発な交流を行った。

前述したように『シナプス病態』領域は

国際シンポジウムを下記の3回、

2010.10.27 シナプス病態キックオフ国際シンポジウム

2012.2.10 公開国際シンポジウム『脆弱 X 症候群、自閉症、知的障害の最前線』

2014.3.16-17 International Symposium “New Frontier of Molecular Neuropathology 2014”

国内シンポジウムを、新学術領域・包括脳の枠組みを利用して 下記の4回、

2011.8.21 シナプス病態若手シンポジウム

2012.7.25 脳疾患関連3領域合同シンポジウム

2014.12.11 3領域合同シンポジウム

2014.12.13 精神神経疾患研究の現状と展望：新学術5領域の相互理解と連携を目指してを実施した。

2012.2.10 の公開国際シンポジウムは厚生労働科学研究費の難治疾患克服研究事業との共催であり、2014.3.16-17 International Symposium “New Frontier of Molecular Neuropathology 2014”は、科学技術振興機構のCREST研究との共催である。これらに象徴されるように、精神神経疾患と発達障害の関連研究領域と交流し協調して学問分野の進歩に貢献した。

一方で、この学問領域の発展に向けて、次の課題も明らかになっている。アルツハイマー病研究の我が国のパイオニアであり、また領域評価者である同志社大学教授・東京大学名誉教授の井原康夫先生も評価書に書かれたように、「後シナプスのスパインの変化が多様多彩であること、それに比して前シナプスの変化をとらえる技術は一般的でなく（実際ほとんど報告されていない）、非常に限られること、さらにはサーキット解析の方法論がまだ基礎的な神経科学の分野においても未発達である。」このような、基礎的技術の発展は、シナプスの基礎研究発展に必須であるのみならず、病態解明に直結するものである。また、同じく井原先生が指摘されたように、ヒト病態を直接的に解析する技術が必要である。IPS細胞はこの目的のために大きな期待がもたれるところであるが、同時に限界点（疾患の時間軸を短い培養時間で再現しうるのか、IPS細胞株のゲノム、エピゲノム上の不均一性など）も指摘されており、問題点を乗り越える新たな工夫が必要である。

このように、本研究領域は疾患研究の新たなフロンティアを切り開いたと同時に、次の発展に向けた課題を明確にした。代表者としてこの学問領域の継続を強く願っている。

## 10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1 ページ程度）

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

### 1) 班員本人の昇進

若手の班員では以下の昇進があった。

井上治久：准教授（京都大学）→教授（京都大学）  
河原行夫：准教授（大阪大学）→教授（大阪大学）  
勝野雅央：特任講師（名古屋大学）→准教授（名古屋大学）  
岡田洋平：特任講師（慶應義塾大学）→准教授（愛知医科大学）  
吉田知之：助教（東京大学）→准教授（富山大学）  
疋田貴俊：研究員（大阪バイオサイエンス研究所）→特定准教授（京都大学）  
内匠透：教授（広島大学）→グループリーダー（理化学研究所）  
西頭英起：特任研究員（東京大学）→教授（宮崎大学）  
山中宏二：チームリーダー（理化学研究所）→教授（名古屋大学）

班友

富田泰輔：准教授（東京大学）→教授（東京大学）

（参考）シニアクラスでも以下の昇進があった。

岡澤均：教授（東京医科歯科大学）→センター長・教授兼務（東京医科歯科大学）  
貫名信行：チームリーダー（理化学研究所）→客員教授（順天堂大学）→教授（同志社大学）  
横田隆徳：特別研究教授（東京医科歯科大学）→教授（東京医科歯科大学）

### 2) 班員の研究室の若手研究者の昇進

研究員（理化学研究所）→講師（明治薬科大学） 1名  
研究員（理化学研究所）→講師（長崎大学） 1名  
研究員（理化学研究所）→准教授（同志社大学） 1名  
研究員（理化学研究所）→助教（同志社大学） 1名  
助教（京都大学）→教授（筑波大学） 1名  
特定助教（京都大学）→助教（京都大学） 1名  
ポスドク研究員（京都大学）→主任研究員（韓国脳科学研究所） 1名  
研究員（国立精神・神経医療研究センター）→助教（京都大学） 1名  
研究員（国立精神・神経医療研究センター）→助教（東京医科大学） 1名  
特定研究員（京都大学）→助教（藤田保健衛生大学） 1名  
助教（東京大学）→特任講師（東京大学） 1名  
准教授（東京大学）→教授（東京大学） 1名  
研究員（慶應義塾大学）→特任助教（慶應義塾大学） 1名  
助教（大阪大学）→准教授（大阪大学） 1名  
特任研究員（大阪大学）→助教（名古屋大学） 1名  
大学院博士過程学生（大阪大学）→助教（近畿大学） 1名

## 11. 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。

### 新学術領域研究『シナプス・ニューロサーキットパソロジーの創成』

評価コメント 同志社大学・脳科学研究科 井原康夫 3/17/2015

本研究班はシナプスパソロジー、サーキットパソロジー、新技術の3つからなっている。研究班の特徴は、個々の疾患の詳細な神経病理学的観察に基礎をおくのではなく、シナプス（および回路）の異常に焦点を当てそこから疾患を新たに再編成しようというものである。この試みはかなり成功したと思うが、まだ充分ではない。これは、後シナプスのスパインの変化が多様多彩であること、それに比して前シナプスの変化をとらえる技術は一般的でなく（実際ほとんど報告されていない）、非常に限られること、さらにはサーキット解析の方法論がまだ基礎的な神経科学の分野においても未発達である、ということが原因であろう。

方法論においては何といても iPS 細胞モデルが新技術として輝いている。遺伝子変異が原因である場合、すでにいくつかの成功例が報告されているように、iPS を用いて正確な細胞モデル作成が可能だろう。しかし孤発性疾患である場合には、phenotype を誘導するような環境要因を同定することが出来るかどうか今後の問題である。アルツハイマー病の場合には特に時間的要因（老化）が極めて大きい。これを簡単に負荷する（と想定されている）のが APP, PS1/2 の変異なのである。いずれにせよ、これが正確に理解されれば老化の意味も明瞭になると思われる。このように iPS モデルを用いての老化（時間的要因）の解析は今後期待されることである。

本研究班の活動によって、神経変性疾患の知識は、封入体の分析、不溶物の解析という古典的アプローチおよび遺伝子変異からのアプローチから、シナプス動態の解析、それによって構成される神経回路の異常の解析へと深化した。おそらく統括代表者が考えたように、神経変性疾患に対する一つの視点を提示したといっても良いだろう。これは、神経変性疾患研究史においてはひとつの転換点であろう。今後は正確な細胞モデル、動物モデル、を用いた解析と新たに開発された薬物の相互作用の観察から、また新たな進歩が生まれてくるものと考えられる。

### 新学術領域 シナプス・ニューロサーキットパソロジーの創成

（領域代表 東京医科歯科大学 岡澤均教授）最終評価書

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所・東京都立東部療育センター

加我牧子 2015年3月31日

神経変性は基本的に、遺伝子変異に始まり、タンパク質が構造異常を来し、結果としてタンパクが凝集し、細胞機能が障害されて細胞死に至ることが明らかになって来ました。しかし、変性疾患の大きな課題でありつづけている「系統変性」すなわちニューロサーキットの特異的病変の原因については不明なままです。アルツハイマー病の治療開発研究は、部分的にせよ臨床的にも成功をおさめてきていますが、進行期には変性したタンパクを除去しても症状は改善しません。このような背景から初期病変の重要性が注目されてきています。

このような状況下で、本研究班では遺伝子異常が細胞機能異常を介してシナプスの異常に至る分子的過程と、特異的なニューロサーキットを選択的に障害する病態を先端的分子イメージング手法などの技術を用いて明らかにし、各種疾患の比較を行い、病態の相違と共通性を明確にし、正常のシナプス機能についても新たな発見をもたらすことを視野にいれ iPS を含む幹細胞研究を通じて新たな病態分類と疾患治療の基本戦略を探ろうとしてられました。

一方、発達障害のうち、知的障害を伴う特定の疾患群の一部や、一部の精神疾患でシナプス異常に至る分子病態プロセスが変性疾患と共通する点があることが明らかになりつつあります。変性疾患や精神疾患との共通のメカニズムを見出すことも本研究班の大きな目標とされました。

変性疾患としては、筋委縮性側索硬化症（ALS）、アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、ポリグルタミン病、発達障害にかかわる疾患としては ATR-X 症候群、自閉症・知的障害、Rett 症候群、側頭葉てんかんなどを対象とした研究となり、精神疾患としては統合失調症、うつ病などが対象となり、広範な疾患（ある意味、広範すぎる）をターゲットとしてその共通項を見出す試みを続けてられました。疾患を意識した研究としては正直かなり無理がありますが、疾患の背景にあるシナプスの病態、ニューロサーキットの障害という観点からの基礎的研究としては主任研究者のリーダーシップのもとで分担研究者とともにさまざまな研究成果をあげることができました。

それらの研究成果は論文として数多く出版されましたが、それ以外には多くの研究班員からプレスリリースにより、少なくともできるだけ多くの国民に研究成果を伝えようという意識が班全体として共有されていたものと思われます。

本領域研究は、新しいイメージング技術、iPS 細胞技術などを用いて、シナプスレベルあるいはサーキットレベルでの新たな切り口で脳神経疾患の病態解明を行うことをめざしてこられ、相応の成果を実現できたのではないかと思います。定例の班会議のほか、複数の国際学術シンポジウム、ワークショップ、機器使用の講習会（特に二光子顕微鏡使用講習会）や iPS 細胞技術講習会を開催された結果、国内外の専門家同士の学術的交流・意見交換の場を設けられただけでなく、若手研究者の育成にも力を尽くされました。



結果として、今後の研究をになう若手研究者を育成しながら、新たな研究領域を形成することができてきていると考えられます。

疾患自体、また疾患をもつひとの直接的治療をめざす段階には当然まだ道は遠いところですが各領域の基礎研究者がシナプスや神経回路について共通の認識のもとで研究を行い、若手研究者の育成を意識したとりくみは評価できます。班員の間コミュニケーションや共同研究および自由に議論できる場の提供は研究の発展に重要な意味を持っていたと思われまます。今後のこの領域の研究の進展を期待しております。

**Evaluation Statement “Foundation of Synapse and Neurocircuit Pathology” supported by the Japanese Ministry of Education, Science, Sports and Technology (MEXT)**

**Prof. Dr. Erich Wanker**

**NEUROPROTEOMICS MDC Max-Delbrück-Centrum • Postfach 74 02 38 • 13092 Berlin**

It is with great pleasure that I am writing to give my evaluation of the collaborative research project “Foundation of Synapse and Neurocircuit Pathology”. I was asked to function as part of the international scientific advisory board and came to the initial meeting in 2010. I was impressed by the well conceived research plan that was presented and by the excellence of the consortium that had been assembled by the principal investigators, Professor Okazawa, Professor Iwatsubo and Professor Nukina. I was certain that if this project was going to be implemented well, Japan would establish itself as a major international protagonist of research on the synapse and neuronal activity.

When I came to Japan in March 2014 for the progress review meeting in Tokyo, I could see that the consortium had been very productive and had already reported or was preparing for publication a host of exiting new findings with high relevance for neurological diseases across a broad spectrum of developmental and degenerative pathologies.

I have followed progress closely since and would like to highlight a few important contributions to the field which the consortium has provided. Kondo et al. (*Cell Stem Cell*, 2013) characterized amyloid-beta production and oligomerization in iPSC-derived neurons and astrocytes from patients of familial and sporadic forms of Alzheimer’s disease, arguably the most widespread synaptopathy. This in itself is a major scientific achievement in the field of stem cell research that tries to harness the methodology for modelling disease in a way that new therapeutic strategies can be tested in models that are directly relevant to the human pathobiology. The study moreover provided evidence for variability in stress responses in different stem cells, possibly explaining variability in treatment responses in different Alzheimer patients. This finding strongly supports the view that clinical trials with Alzheimer patients will have to employ stratified patient subgroups rather than unstratified collectives in order to be successful; also the study hints at a possible marker for stratification. On a more general level, the study is one of the very few basic experimental investigations of Alzheimer phenotypes in stem cell derived neurons that have been put forward to date. Pioneering work has been done here that will continue to be highly cited.

Ito et al. (*Molecular Psychiatry*, 2014) is another example of a study with high novelty and high potential for translation into therapy. It suggests an *in utero*-gene therapy strategy for microcephaly, employing a conditional mouse model for proof of principle. The study proposes a mechanism for control of brain size development that is grounded in an extension of cell cycle time of neural progenitors.

Also this study is bound to be highly recognized in a cutting-edge area of research. Arimura et al. (*Science*, 2014) investigated the synaptic connection between the neurons directing movement and skeletal muscles, the neuromuscular junction. Junctions that are too small are involved in diseases associated with severe muscle weakness and degeneration. The authors found that gene therapy introducing the DOK7 protein in a DOK7-deficient mouse model led to enlargement of the neuromuscular junction and improvement of symptoms. They could confirm the results in a second independent mouse model of another muscular dystrophy disease. The study proposes a new therapeutic strategy for a broader number of diseases, among them several rare diseases, for which treatment options are sorely missing. Being of high relevance for disease and therapy, it could be published in one of the most highly renowned journals worldwide.

Tagawa et al. (*Human Molecular Genetics*, 2015) present a protein-protein interaction network of the phosphoproteome in Alzheimer’s disease. Four different mouse models as well as human biosamples were investigated. This thorough approach led to the detection of common changes in the disease phosphoproteome detected across the different murine and human samples. The central phosphoproteins were found to be functionally connected to dendritic spine formation. Synapse pathology could be linked to changed pathways of different kinases. While phosphoproteins are highly relevant to Alzheimer’s disease and have been investigated by the field for a considerable time, systems level studies of the phosphoproteome are still scarce. The study is therefore an important contribution to the systems biology of Alzheimer’s disease.

Also the study by Yokoi et al. (*Nature Medicine*, 2015) reports novel findings that change the way a

disease has been perceived so far. A familial form of epilepsy is shown to be related to abnormal dimerization of the LGI1 protein when present in a mutated form, newly classifying this epilepsy type among the protein misfolding diseases. Seizure susceptibility could be reduced in a mouse model by a small molecule drug, which is suggestive of a new therapeutic strategy and indicated the high relevance of the investigations for translation into patient benefit.

These examples highlight the scientific excellence and the success of this research initiative. I would like to stress that the outcome was achieved in a short time frame by a collective of investigators who developed first-rate experimental and publication strategies from the very beginning. The project was conceived and implemented very well. The consortium was able to create major advances in Japan's synapse research and to strengthen its position and visibility in the international arena. I would rate the overall success of the project as outstanding, with high relevance for the development of new treatment options for a number of common and rare neurological diseases of high medical need. I am convinced that the contributors deserve to obtain continued support based on the achievements of this project. Should you need any additional information, please feel free to contact me.

Sincerely yours,  
Prof. Dr. Erich Wanker

**Evaluation Statement "Foundation of Synapse and Neurocircuit Pathology" supported by the Japanese Ministry of Education, Science, Sports and Technology (MEXT)**

**Craig M. Powell, M.D., Ph.D.**

**UT Southwestern Medical Center, Department of Neurology and Neurotherapeutics**  
**Ed & Sue Rose Distinguished Professor**

Dear Professor Okazawa and Colleagues:

It was a joy to speak at the international meeting for your research project grant "Foundation of synapse and Neurocircuit Pathology" in Tokyo in March of 2014. It was an incredible meeting detailing many outstanding accomplishments by you and your group of scientific investigators. The symposium was incredibly broad in terms of scope of the science, advanced technologies, and nervous system disorders studied.

The underlying concept that synaptic function and dysfunction is at the root of neuropsychiatric disorders was very well supported by the excellent research presentations. Disorders studied and impacted include autism, intellectual disability, schizophrenia, ALS, lysosomal storage disease, epilepsy, deafness, Alzheimer's, Parkinson's, spinocerebellar ataxias, and many others. The technologies utilized to study these disorders were truly at the forefront of science. It was incredible to see how so many different disorders of the nervous system can be explained by "simple" synaptic dysfunction that is actually so complex. It is clear that the advances made by your group are leading to novel therapeutic options for many of these disorders based on synaptic dysfunction.

Of course, your neurocircuit group demonstrated that synapses are merely the molecular building blocks of key circuits that underly so many of these enigmatic disorders. So many of the aforementioned disorders are due to genetic defects in genes expressed throughout the brain and nervous system, but they affect specific subsets of brain circuitry. This groups' studies of fronto-temporal dementia, Parkinson's, Alzheimer's, ALS, autism, and many other disorders highlighted the manner in which selective areas of the nervous system can be disrupted and how the circuits respond to such disruptions. The development and study of so many diverse animal models of diseases of neurocircuitry is clearly leading to insights into novel therapies for such disorders.

The technological breakthroughs of the 21<sup>st</sup> century are certain to drive the next series of key discoveries in neuropsychiatric disorders. Your technologies group is clearly operating on the leading edge. They demonstrated clear ability to visualize and control even synaptic circuits deep within the brain. Novel combinations of calcium sensors encoded genetically and 2-photon microscopy in the living brain during learning in a virtual reality is among the most advanced projects I could envision, much less see as a scientific reality. The use of inducible pluripotent stem cells taken from patients suffering from human neuropsychiatric disorders is clearly a novel way forward to identify new therapies and to perhaps create new cell-based treatments. The use of viral vectors to deliver novel, genetic cures is also a promising new approach. All of these and more advanced techniques have been used by your group to advance novel therapies for a difficult set of disorders. These are absolutely at the cutting edge not only of technology, but also of science.

It is my sincere hope that you will be allowed to continue these important endeavors in the coming years. The group of investigators you have assembled is world-class. The technical, scientific, and disease-focused studies you are doing are clearly above and beyond what is happening at many of the top institutions in the world. I feel strongly that you will continue to be supported with necessary resources in the future. It would be a shame not to

continue such ground-breaking work.

Sincerely,

A handwritten signature in cursive script, appearing to read "Craig M. Bull". The signature is written in black ink and is positioned to the left of the main body of the page.