

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：14301

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2011～2015

課題番号：23111001

研究課題名（和文）脳内環境：恒常性維持機構とその破綻

研究課題名（英文）Brain Environment

研究代表者

高橋 良輔（Takahashi, Ryosuke）

京都大学・医学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：90216771

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 30,800,000円

研究成果の概要（和文）：年2回の総括班会議を開催し、領域研究の方向付けの確認、研究者間の情報交換、リソースの共有、共同研究の推進を行った。領域ホームページの開設、ニュースレターを発行して、領域の研究成果の発信につとめた。また、領域研究の取り組み、成果を「脳内環境マップ」を作成した。さらに研究成果について意見交換する場として「脳内環境フォーラム」を開設した。ワークショップ（4回）、国際シンポジウム（4回）を開催し、若手研究者の渡航支援、さらに一般、学生に様々なアウトリーチ活動を推進した。総括班の審査により選定された公募班員4名からの研究提案に対して遺伝子改変マウス作製、抗体作製への支援を行った。

研究成果の概要（英文）：Project managing group members had served for management and planning of project meetings, international symposiums and research supports. The research meetings were held twice a year, and evaluated the progress of each project, collaborations, and the resource sharing. We organized the annual research workshop, and the international symposium with the distinguished overseas invitees from overseas, four times. We supported young investigators by research grant to generate transgenic mice and monoclonal antibodies. Two PhD students were awarded for the travel grant to attend the annual meeting of Society for Neuroscience in U.S. Many outreach activities for non-expert audience or high school students were performed to present our research activity. We supported the selected young investigators by a research grant required for their projects. Our achievements were open for discussion in the internet forum, and was summarized as pathway map, designated as "Brain Environment Map".

研究分野：神経内科

キーワード：脳神経疾患 神経科学 遺伝子 改造学 蛋白質

1. 研究開始当初の背景

本総括班は新学術領域「脳内環境；恒常性維持とその破綻」の解明に向けた A01 神経内グループ、A02 神経外グループ、A03 イメージンググループ 3 つのグループの研究活動を統括し、研究を支援するために設立された。

2. 研究の目的

総括班は各計画班の研究と公募班の研究が一体となって脳内環境の研究領域が一つの新たな学問分野を形成できるように、各班員の研究の評価やサポート、リソースの開発と利用環境整備支援、情報発信や交流の場の提供、若手研究者育成活動などを中心に行い領域内環境整備をし、研究を強力に推進することをめざしている。研究開始当初より現在まで、班員の研究成果が順調に集積しつつあることを踏まえ、班員間の連携の強化やシンポジウムやフォーラム、脳内環境マップなどの情報発信の機会や方法に留意し、さらに総合的な研究のサポートを推進する。

3. 研究の方法

1) A01 神経内環境, A02 神経外環境, A03 イメージングの 3 分野の各々の研究支援と評価

2) 脳内環境マップの作成。

3) 定期的なニュースレターの刊行による領域研究の成果の情報発信。

4) 「脳内環境フォーラム」を通じた迅速な情報発信と班員間のコミュニケーションの推進。

5) 定期的な班会議を企画し、班員間の研究成果や情報を共有し、領域内での評価をふまえて速やかな研究体制の調整を行う。

6) 国内、国際学会において新学術領域主催のワークショップやシンポジウムを積極的に開催し、領域外の研究者にも情報公開を通じて、研究の発展を促す。

7) 発足後 3 年を迎え徐々に集積しつつある、多くの独自リソースを公開し、班員が自由に利用できる環境を整備する。

8) 若手研究者育成支援を引き続き行う。具体的には若手シンポジウムの開催や国際学会への渡航費用を支援し、脳内環境研究に関する先駆的研究者を積極的に招聘し交流の機会を提供する。

4. 研究成果

1) 領域推進会議(班会議)の開催: 年 2 回開催し、領域研究の方向付けの確認、研究者間の情報交換、リソースの共有、共同研究の推進を行った。平成 28 年 1 月の最終会議では海外アドバイザーの Jean-Pierre Julien 教授を招聘し、特別講演に加え班員の研究成果に対する総評をいただいた。

2) 研究広報、アウトリーチ活動: 領域ホームページの開設、ニュースレターを発行して、領域の研究成果の発信につとめた。また、領域研究の取り組み、成果を「脳内環境マップ」

としホームページに公開し、さらにとりまとめ経費を用いて書籍「脳内環境辞典」の発刊にむけ準備をしている。若手研究者間で最新研究成果について意見交換する場として「脳内環境フォーラム」を開設している。これまでに、夏のワークショップ(4 回)、若手国際シンポジウム(3 回)、包括脳ネットワークのワークショップ(4 回)を開催し、内容を公開し、班外から多くの研究者が参加した。さらに学会でシンポジウムを主催(日本神経科学大会など計 3 回)し、一般、学生(大学から小学生まで)に研究活動の紹介や、実際に研究に触れていただくなど、様々なアウトリーチ活動を推進し、その数は計画班員、公募班員合わせ合計 84 件に及んだ。

3) 国際連携: 領域活動期間で計 4 回の国際シンポジウム(H24.7, H24.11, H27.1, H28.1)を開催した。第一線で活躍する内外の研究者を招聘して意見交換を行い、国際的な研究コミュニティの設立に努めた。

4) 研究リソースの共有: 領域メンバーが有する、遺伝子、抗体、遺伝子改変マウスの保有状況を把握し、一覧表にして、全班員に配布している。これに基づいて、共同研究が生まれる仲立ちとなっている。

5) リソース作製支援: H24 年度には、総括班の審査により選定された公募班員 4 名からの研究提案に対して遺伝子改変マウス作製、抗体作製への支援を総括班から行った。支援を受けた班員は、領域班会議においてその進捗を報告した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 41 件)

1. 小芝 泰、高橋良輔: iPS 細胞は神経難病の治療にどのように応用可能か。p1160-1163、内科、南江堂、2015 年
2. 高橋良輔、漆谷真、田代善崇、星野友則、山下博史: タンパク分解系障害による脳内環境変調と神経変性メカニズム。遺伝子医学 MOOK 脳内「環境・維持機構と破綻」がもたらす疾患研究、p26-31、メディカドゥ、2014 年
3. 高橋良輔.【脳内環境とその変調】Medical Science Digest 39: 205-206, 2013.
4. 浅野剛史、高橋良輔. 5. 変性疾患【1】鉄と神経変性疾患】2013 神経(182 - 188, 2013)
5. 澤田知世、今居 譲、高橋良輔. ミトコンドリア病としてのパーキンソン病. (2013)脳 21 16(1): 65-70.
6. 山門穂高、高橋良輔. 「パーキンソン病と体の病」(2012)実験医学 Vol.30, No.13 羊土社, p2005-2007.
7. 澤田知世、高橋良輔、Bingwei Lu、今居 譲. (2012)「PINK1 と Parkin はミトコンドリアの神経軸索輸送を制御する」実験医学 Vol.30, No.11 羊土社, p1778-1781
8. 今居 譲、服部 信孝.【臨床・創薬利用が見

- えてきた microRNA】(第1章)microRNA 診断神経変性疾患に關与する miRNA とその臨床応用への可能性、遺伝子医学 MOOK(1349-2527)23号
Page44-47(2012.09)
- 9.佐藤 栄人, 服部 信孝.【ミトコンドリア病-up to date】神経疾患、老化とミトコンドリア異常パーキンソン病、Clinical Neuroscience(0289-0585)30 卷 9 号 Page1047-1050(2012.09)
 - 10.西岡 健弥, 服部 信孝.【神経科学新章!脳疾患のバイオマーカーとオプトジェネティクス】(第1部)Biomarker -シヌクレインを中心としたパーキンソン病研究の現状と課題、実験医学(0288-5514)30 卷 16 号 Page2563-2567(2012.10)
 - 11.富施 敦仁, 深江 治郎, 服部 信孝.遺伝子工学からの恩恵 iPS 細胞の誕生と再生医療への応用、BIO Clinica(0919-8237)27 卷 7号 Page705-709(2012.07)
 - 12.船山 学, 服部 信孝.【パーキンソン病医学・医療の最前線】(第1部)基礎編 遺伝子研究からわかったこと、Progress in Medicine(0287-3648)32 卷 6 号 Page1167-1172(2012.06)
 - 13.船山 学, 服部 信孝.遺伝子工学からの恩恵 連鎖解析、疾患遺伝子の探索 パーキンソン 遺伝子 発見 の 経 緯 . BIO Clinica(0919-8237)27 卷 3 号 Page294-297(2012.03)
 - 14.波田野 琢, 服部 信孝.遺伝子工学からの恩恵 Parkinson 病に対する遺伝子治療の歴史、BIO Clinica(0919-8237)27 卷 1 号 Page100-104(2012.01)
 - 15.今居 譲, 斉木 臣二, 服部 信孝.加齢と神経変性疾患遺伝性パーキンソン病原因遺伝子の機能解析から明らかとなってきたミトコンドリアの品質管理機構、アンチ・エイジング 医学 (1880-1579)7 卷 6 号 Page872-877(2011.12) 、 BIO Clinica(0919-8237)26 卷 8 号 Page696-700(2011.08)
 16. 内山安男 神経系におけるオートファジー/リソソーム系を介するタンパク質分解とその破綻 脳内環境-維持機構と破綻がもたらす疾患研究 (高橋良輔 他編集) 37-42, 2014
 - 17.*Uchiyama Y, Kominami E (2013) Autophagy regulates lipid droplet formation and adipogenesis. In: Lipid metabolism. Ed by Rodrigo Valenzuela Baez. InTech, Chapter 7, pp149-162
 - 18.小池正人, 内山安男.「神経性セロイドリポフスチン蓄積症における”異常なリソソーム”のオートファジーによる処理」生体の科学 63(5): 404-5、2012.
 - 19.内山安男, 小池正人「リソソーム内の分解機構」オートファジー 生命をささえる細胞の自己分解システム (水島昇・吉森保編集) (化学同人), 67-76, 2012.
 - 20.内山安男, 小池正人「リソソームプロテアーゼの多様性とその病態生理学的役割」実験医学増刊号 29(12): 1903-1908; 2011.
 - 21.内山安男「虚血性細胞死とオートファジー」神経内科 75(2):169-175,2011
 - 22.内山安男「脂肪滴とオートファジー」内分泌・糖尿病・代謝内科 33(4):338-343,2011
 - 23.漆谷 真. 変異 SOD1 タンパク質による ALS の病態機序. 脳 21「筋萎縮性側索硬化症(ALS)の基礎研究」. 2012, 15: 9-15
 - 24.山中宏二, 小峯 起: グリア関連病態「アクチュアル脳・神経疾患の臨床 すべてがわかる ALS・運動ニューロン疾患」中山書店, 2013, p233-238.
 - 25.小峯 起, 山中宏二: 神経変性疾患における非細胞自律性神経細胞死. Clinical Neuroscience 31:624-625,2013.
 - 26.築地仁美, 山中宏二: ALS と脊髄内環境変化. Medical Science Digest 39: 211-214, 2013.
 - 27.山中宏二: 脳・脊髄環境の恒常性維持と神経疾患. 実験医学別冊 「臓器円環による生体恒常性のダイナミクス」羊土社, 2013, p111-115.
 - 28.山下博史, 山中宏二: ALS 病態におけるグリアの役割. 脳 21 15(1): 28-33, 2012.
 - 29.山下博史, 山中宏二: ALS-SOD1 の発症機序. Clinical Neuroscience 29: 1044-1045, 2011
 30. 木山博資、損傷神経の生存から軸索再生への分子基盤-自律性而非自律性-, (2014) Peripheral Nerve 25(2):196-199.
 - 31.木山博資、(2013) 慢性ストレスが脳を変える「慢性ストレスによる中枢神経系を起点とした恒常性維持機構の破綻」、日本薬理学雑誌、Vol 142,no.5 210-214.
 32. 木山博資、桐生寿美子、松本早紀子、運動神経軸索再生とプロテアーゼ、(2013) Peripheral Nerve 24(2) :214-218.
 - 33.木山博資、損傷運動ニューロンの再生・変性とグリア・ニューロン連関、(2012) 臨床神経 52(11):934-936
 - 34.木山博資、損傷神経の生存と軸索再生の分子基盤、(2013)日本精神神経薬理学会誌、Vol.33(1): 11-16.
 - 35.木山博資、脳内環境を制御するミクログリア、(2013)Medical Science Digest (MSD), Vol.39, No.5, 207-210
 - 36.すべてがわかる ALS・運動ニューロン疾患(総編集 辻省次、専門編集 祖父江元) Optineurin 丸山博文 川上秀史 pp181-187
 37. オプチニューリン遺伝子異常における脳内環境変化と神経変性の関わり の 解 明. 大澤亮介・川上秀史 脳内環境-維持機構と破綻がもたらす疾患研究 p97-101 2014年11月25日
 38. 伊東秀文, 丸山博文, 川上秀史: Basic Neuroscience 神経病理「Optineurin」, Annual Review 2012 神経, 27-36, 2012.

- 39.丸山博文、川上秀史：筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の基礎研究「新たな原因遺伝子 Optineurin」, 脳 21 15, 16-21, 2012.
- 40.丸山博文, 森野豊之, 川上秀史：筋萎縮性側索硬化症の新規原因遺伝子 optineurin , 神経内科 76, 255-260, 2012.
- 41.丸山博文, 川上秀史：OPTN の生理機能と ALS における病態 . Clinical Neuroscience , 29 , 1038-1039 , 2011
- 42.川上秀史：筋萎縮性側索硬化症の新規遺伝子を発見 , Dental Diamond 36, 62-65, 2011.
- 43.小野麻衣子、樋口真人 (2011) 微小管機能とタウ、日本臨床 69 増刊号 8 認知症学 (上) 64-68
- 44.季斌、樋口真人、須原哲也 (2011) アルツハイマー病のホールマークと神経炎症の分子イメージング、最新医学 66(10): 77-83
- 45.樋口真人 (2012) 画像・バイオマーカーによるアルツハイマー病の早期診断、カレントセラピー 30(4): 22-29
- 46.季斌、樋口真人、須原哲也 (2012) 神経変性疾患における神経炎症の PET イメージング、脳循環代謝 23(2): 46-51
- 47.樋口真人 (2013) 認知症のバイオマーカーイメージング、Cognition and Dementia 12(1): 34-40
- 48.樋口真人 (2013) 認知症のバイオマーカーイメージング、Cognition and Dementia 12(1): 34-40

〔学会発表〕(計 0 件)
総括班としての学会発表はない

〔図書〕(計 0 件)
該当なし

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)
該当なし

取得状況 (計 0 件)
該当なし

〔その他〕
ホームページ
<http://www.neurol.med.kyoto-u.ac.jp/braenvironment/J/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋良輔 (Takahashi Ryosuke)
(京都大学・大学院医学研究科・教授)
研究者番号： 9 0 2 1 6 7 7 1

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

木山博資 (Kiyama Hiroshi)
名古屋大学・医学系研究科・教授
研究者番号： 0 0 1 9 2 0 2 1

山中宏二 (Yamanaka Koji)
名古屋大学・環境医学研究所・教授
研究者番号： 8 0 4 4 6 5 3 3

樋口真人 (Higuchi Makoto)
放射線医学総合研究所・チームリーダー
研究者番号： 1 0 3 7 3 3 5 9

内山安男 (Uchiyama Yasuo)
順天堂大学・医学部・教授
研究者番号： 1 0 0 4 9 0 9 1

服部信孝 (Hattori Nobutaka)
順天堂大学・医学部・教授
研究者番号： 8 0 2 1 8 5 1 0

内匠 透 (Takumi Toru)
理化学研究所 BSI・シニアチームリーダー
研究者番号： 0 0 2 2 2 0 9 2

川上秀史 (Kawakami Hideshi)
広島大学・原爆放射線医科学研究所・教授
研究者番号： 7 0 2 5 3 0 6 0

漆谷 真 (Urushitani Makoto)
京都大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号： 6 0 3 3 2 3 2 6