

領域略称名：グリアアセンブリ
領域番号：3507

平成30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

「グリアアセンブリによる脳機能発現の制御と病態」

(領域設定期間)

平成25年度～平成29年度

平成30年6月

領域代表者 (生理学研究所・分子細胞生理研究領域・教授・池中 一裕)

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	14
4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況	15
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	17
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）	20
7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況	25
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）	27
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	31
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	32
11. 総括班評価者による評価	33

研究組織 (総：総括班, 支：国際活動支援班, 計：総括班及び国際活動支援班以外の計画研究, 公：公募研究)

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 総	25117001 グリアアセンブリによる脳機能発現の制御と病態	平成 25 年度 ～ 平成 29 年度	池中 一裕	生理学研究所・分子細胞生理研究領域・教授	8
Y00 支	15K21729 国際グリア研究ネットワーク構築プロジェクト：日独若手研究者交流・育成を軸として	平成 27 年度 ～ 平成 29 年度	池中 一裕	生理学研究所・分子細胞生理研究領域・教授	26
A01 計	25117002 カルシウムシグナルの可視化と制御によるグリアアセンブリ動態の解明	平成 25 年度 ～ 平成 29 年度	飯野 正光	日本大学・医学部・特任教授	4
A01 計	25117003 グリアアセンブリ動作原理の解明	平成 25 年度 ～ 平成 29 年度	小泉 修一	山梨大学・総合研究部・教授	13
A01 計	25117004 アストロサイトによる神経同期活動の制御とその機能の解明	平成 25 年度 ～ 平成 29 年度	大木 研一	東京大学・医学系研究科・教授	1
A01 計	25117005 オリゴデンドロサイトを介した神経軸索間情報伝達機構の解明	平成 25 年度 ～ 平成 29 年度	池中 一裕	生理学研究所・分子細胞生理研究領域・教授	6
A02 計	25117006 グリアアセンブリによるシナプスリモデリングの制御機構	平成 25 年度 ～ 平成 29 年度	岡部 繁男	東京大学・医学系研究科・教授	5
A02 計	25117007 オリゴデンドロサイト前駆細胞と神経回路の機能的相互作用	平成 25 年度 ～ 平成 29 年度	竹林 浩秀	新潟大学・医歯学系・教授	5

A02 計	25117008 神経回路の機能的成熟に 与るニューロン・グリア 相関ダイナミズムの時空 間解析	平成 25 年度 ～ 平成 29 年度	福山 秀直	京都大学・健康長寿社会の総合医療開 発ユニット・特任教授	18
A02 計	25117009 ニューロン・ミクログリ ア相関による機能的神 経回路形成の分子基盤 の解明	平成 25 年度 ～ 平成 29 年度	高坂 新一	国立研究開発法人国立精神・神経医療 研究センター・神経研究所・名誉所長	4
A03 計	25117010 白質・ミエリン障害を病 因とする統合失調症サ ブグループの同定	平成 25 年度 ～ 平成 29 年度	尾崎 紀夫	名古屋大学・医学系研究科・教授	10
A03 計	25117011 統合失調症におけるミ クログリア制御異常に よる白質・シナプス伝達 障害の機構解明	平成 25 年度 ～ 平成 29 年度	神庭 重信	九州大学・医学研究院・教授	2
A03 計	25117012 脱髄性疾患・統合失調症 における白質グリア障 害の機構解明と画期的 治療法の開発	平成 25 年度 ～ 平成 29 年度	吉良 潤一	九州大学・医学研究院・教授	6
A03 計	25117013 脳内ミクログリアによる シナプス制御機構と慢性 疼痛	平成 25 年度 ～ 平成 29 年度	井上 和秀	九州大学・薬学研究院・教授	2
統括・支援・計画研究 計 14 件					
A01 公	26117502 興奮を惹起する新規 Focal spot グリアアセ ンブリの解析	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	柴崎 貢志	群馬大学・医学系研究科・准教授	3
A01 公	26117503 新規カルシウムプロー ブを用いたグリアと神 経細胞の同時活動可視 化	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	尾藤 晴彦	東京大学・医学系研究科・教授	5

A01 公	26117509 グリア細胞カルシウム シグナルの進化的意義 の解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	坂内 博子	名古屋大学・理学研究科・特任講師	1
A01 公	26117513 細胞膜輸送と細胞骨格 再構築によるミエリン 形成機構	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	匂坂 敏朗	神戸大学・医学研究科・教授	2
A01 公	26117514 新規小胞型 D セリント ランスポーターの同定と その化学伝達における生 理的意義の解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	日浅 未来	岡山大学・医歯学総合研究科・助教	3
A01 公	26117515 D-セリナーデルタ受容 体シグナリングを介す る新規グリアーニュー ロン相互作用の解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	掛川 渉	慶應義塾大学・医学部・講師	4
A01 公	26117519 髄鞘による軸索機能制 御に関わる細胞内・細胞 間情報伝達機構の解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	宮田 信吾	近畿大学・東洋医学研究所・准教授	1
A01 公	26117520 生体内で起こる皮質回 路シナプス可塑性にお けるアストロサイトの 役割	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	平瀬 肇	国立研究開発法人理化学研究所・脳科 学総合研究セン ター・チームリーダ ー	5
A01 公	16H01325 光操作技術を用いた記憶 定着におけるアストロサ イトの役割の解明	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	松井 広	東北大学・生命科学研究科・教授	2
A01 公	16H01328 多色カルシウム指示遺伝 子を用いたグリア・神経 細胞活動相関の可視化	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	尾藤 晴彦	東京大学・医学系研究科・教授	5
A01 公	16H01333 グリア細胞による神経細 胞・回路の機能制御	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	森 郁恵	名古屋大学・理学研究科・教授	1

A01 公	16H01334 放射状グリア突起内CD C42EP4セプチン複 合体の生理機能と凝集体 残留機構の解析	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	木下 専	名古屋大学・理学研究科・教授	7
A01 公	16H01348 グリア細胞による睡眠覚 醒および体内時計の制御 機能の解明	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	上野 太郎	東邦大学・理学部・講師	1
A02 公	26117505 (廃止) 脳内モノアミンを制御す る局所グリアアセンブリ の発達とその破綻	平成 26 年度	相澤 秀紀	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・ 准教授	1
A02 公	26117511 新規光遺伝学を用いた オリゴデンドロサイト 前駆細胞の分化制御と 再生医療への応用	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	今吉 格	京都大学・白眉センター・准教授	1
A02 公	26117517 神経回路発達における ミクログリアの機能解 明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	馬場 広子	東京薬科大学・薬学部・教授	2
A02 公	16H1329 自閉症におけるマイクロ グリア依存的シナプス除 去機構の破綻とBDNF によるその回復	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	小山 隆太	東京大学・薬学系研究科・准教授	3
A02 公	16H01335 グリアネットワークにお ける細胞膜マイクロドメイ ンの役割	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	大海 雄介	中部大学・生命健康科学部・助手	3
A02 公	16H01338 ターゲット遺伝子法によ るグリアネットモデルサ ルの同定と繁殖の試み	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	今井 啓雄	京都大学・霊長類研究所・准教授	2
A02 公	16H01342 神経細胞とオリゴデンド ロサイト間の相互作用制 御による軸索伸長機構の 解明	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	竹居 光太郎	横浜市立大学・生命医科学研究科・ 教授	2

A02 公	16H01343 (廃止) 脳発生期におけるグリア細胞の役割	平成 28 年度	仲嶋 一範	慶應義塾大学・医学部・教授	1
A02 公	16H01349 (廃止) 霊長類脳におけるニューロン・グリア細胞の時空間アセンブル表象の解明	平成 28 年度	郷 康広	大学共同利用機関法人自然科学研究機構・新分野創成センター・特任准教授	1
A02 公	16H01346 ミクログリアによるシナプス活動修飾と神経回路の空間的活動制御	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	和氣 弘明	神戸大学・医学部・教授	6
A03 公	26117501 グリア光操作による虚血性脳障害回避法の開発	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	松井 広	東北大学・医学系研究科・准教授	5
A03 公	26117504 自閉症におけるミクログリア依存的シナプス除去機構の破綻とBDNF によるその回復	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	小山 隆太	東京大学・薬学系研究科・准教授	3
A03 公	26117506 一次性ミクログリア病：CSF-1R 変異関連 HDLS におけるミクログリアの機能異常	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	池内 健	新潟大学・脳研究所・教授	2
A03 公	26117507 体内時計によるグリアネットワーク調節に注目した「精神—疼痛」関連メカニズムの解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	宝田 剛志	金沢大学大学院・医薬保健学総合研究科・薬物学・助教	2
A03 公	26117512 ターゲット遺伝子法によるグリアネットワークモデルの同定と繁殖の試み	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	今井 啓雄	京都大学・霊長類研究所・准教授	2
A03 公	26117516 脊髄および後根神経節グリアにおけるアクアポリン 4 の役割と神経因性疼痛の病態生理	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	安井 正人	慶應義塾大学・医学部・教授	2

A03 公	26117518 全ゲノム SNP データを基盤としたグリア遺伝子と統合失調症の関連解析	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	池田 匡志	藤田保健衛生大学・医学部・講師	1
A03 公	26117522 脳特異的な分岐型 O マンノース糖鎖がグリアアセンブリに果たす役割	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	北爪 しのぶ	国立研究開発法人理化学研究所・疾患糖鎖研究チーム・副チームリーダー	2
A03 公	26117523 脱ミエリン病で特異的に活性化される分子経路を抑制することで、病態を改善する試み	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	山内 淳司	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・薬剤治療研究部・室長	1
A03 公	16H01326 てんかん病態における脳血管-アストロサイト機能関連	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	立川 正憲	東北大学・薬学研究科・准教授	3
A03 公	16H01327 (廃止) グリアアセンブリ構築・恒常性維持における Pax6 下流分子ネットワークの機能解析	平成 28 年度	大隅 典子	東北大学・医学系研究科・教授	1
A03 公	16H01331 CSF-1 受容体異常によるミクログリア機能破綻と一次性ミクログリア病の病態	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	池内 健	新潟大学・脳研究所・教授	2
A03 公	16H01332 体内時計制御グリアネットワークによる「精神-疼痛」関連メカニズムの解明	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	宝田 剛志	岡山大学・医歯薬学総合研究科・准教授	2
A03 公	16H01336 グリア・末梢免疫関連の制御を通じた神経変性機序の解明と治療標的の同定	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	山中 宏二	名古屋大学・環境医学研究所・教授	4

A03 公	16H01339 (廃止) アストロサイトとマイクロ RNA の観点から探る神経発達障害発症機構の解明	平成 28 年度	中島 欽一	九州大学・医学系研究院・教授	1
A03 公	16H01340 ミクログリアのナイトライフの解析から捉える概日リズム障害発症メカニズム	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	中西 博	九州大学・歯学研究院・教授	3
A03 公	16H01341 新規自閉症モデルマウスにおけるグリア機能制御の解明と治療への応用	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	西山 正章	金沢大学・医薬保健研究域医学系・教授	8
A03 公	16H01344 神経損傷によって誘導される上位中枢神経回路の改編におけるミクログリアの制御機構	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	宮田 麻理子	東京女子医科大学・医学部・教授	4
A03 公	16H01345 無髄神経におけるオリゴデンドログリアアセンブリの解析	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	貫名 信行	同志社大学・脳科学研究科・教授	1
公募研究 計 42 件					

1. 研究領域の目的及び概要（2 ページ以内）

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。

【本領域の目的】

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

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

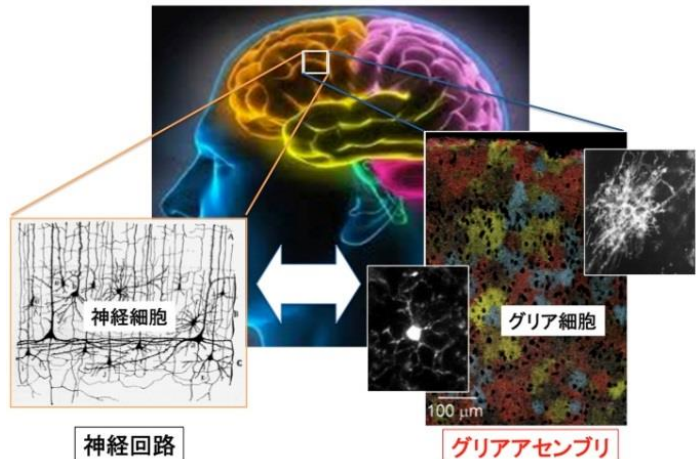


図 1 脳内における神経回路とグリアアセンブリの相互作用が脳機能発現に重要である。

【本領域の構成と領域推進の計画の概要】

本研究領域は 3 班から構成された。

A01 班：グリアアセンブリによる脳機能制御

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

A02 班：グリアアセンブリによる脳機能成熟

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

疾患解析への適用を進める。これらの研究から脳の発達と成熟に伴い、グリアアセンブリと神経回路の間の密接な相互作用がどのように起こるのかを解析し、そのような相互作用の結果として脳機能が発現する機構を解明する。

A03 班：グリア病：グリアアセンブリ破綻による精神・神経疾患

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

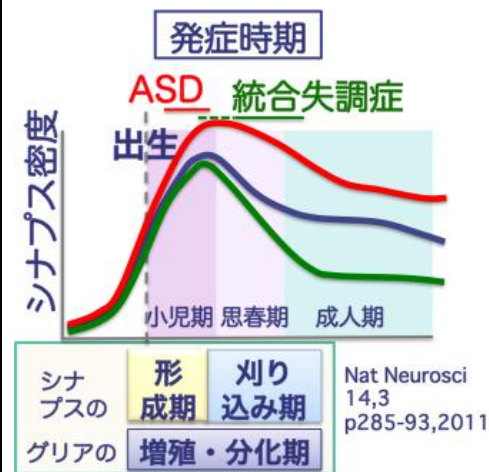


図2 生後発達の過程でのシナプス形成・刈り込みとグリアの増殖・分化が精神・神経疾患の病態と関連する。

【期待される成果と意義】

1) グリアアセンブリによる脳機能成熟過程の調節機構が明らかになる。

神経系が機能的であるためには、適切な神経細胞間にシナプス結合の形成されることが必要である。脳成熟過程では神経回路の再編成が活発に起こるが、最近この再編にグリア細胞の関与

がきわめて重要であることが報告されている。本領域ではグリアアセンブリの実態を理解し、神経回路再編成のしくみを解明する。

2) グリアアセンブリの作動原理が明らかになる。

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

3) 「グリア病」という新たな概念を提起する。

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

2. 研究領域の設定目的の達成度（3 ページ以内）

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、具体的に記述してください。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。

【総論】

脳内でグリア細胞は巨大ネットワークを形成し神経回路と交信をしている。従来グリア細胞は神経細胞の活動を受動することにより活性化されると考えられてきたが、このネットワークは神経回路の活動がなくても稼働していることが明らかとなってきた。このネットワークは脳の一領域をカバーするような巨大なものであるため、これを「グリアアセンブリ」と名付け、その機能を成熟脳、発達過程の脳、病的状態にある脳において解明するのが本研究班の目的である。研究は以下の3班構成で行われ、領域活動期間の5年間に研究者間の共同研究も盛んとなり、研究は順調に行われた。

【研究項目 A01】グリアアセンブリによる脳機能制御

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

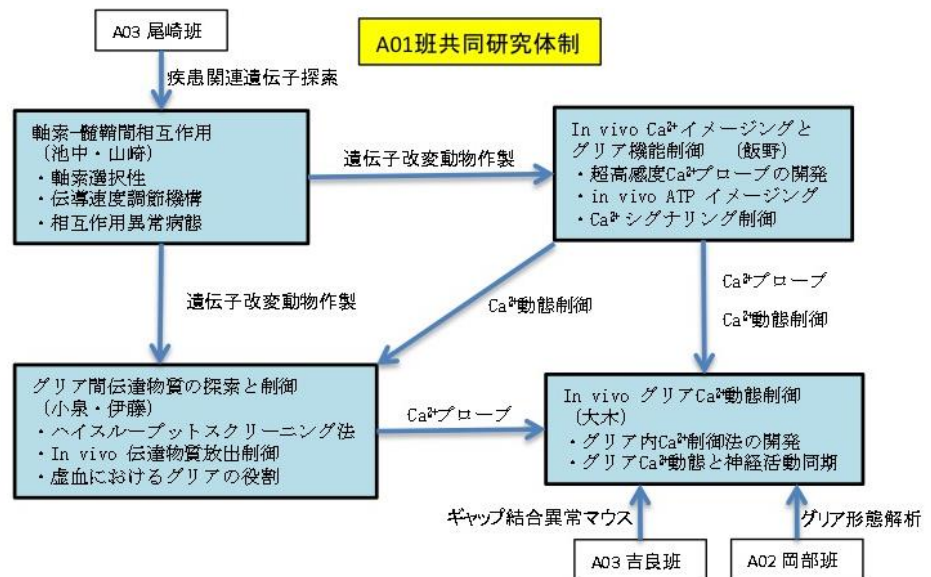
○グリアアセンブリにおけるコミュニケーションの中心はアストロサイトのカルシウム上昇を伴ったアストロサイト間相互作用である。そのため、超高感度カルシウムプローブ及び小胞体内腔用カルシウムプローブを開発し、アストロサイトに発現している動物を作製した（飯野班：*Cell Report*, 2014; *Nat Commun*, 2014）。また、ア

ストロサイト内カルシウム動態を、IP₃分解酵素の発現（飯野班：投稿中）、DREADD (designer receptor exclusively activated by designer drug)（大木班）あるいは光遺伝学分子（松井班：*Neuron* 2014）により制御することに成功した。さらに、重要なグリア間伝達物質の一つである ATP の放出を抑制するマウスの作製にも成功した（小泉班：*EBioMedicine*, 印刷中）。これらのツールの活用により、領域におけるグリアアセンブリの機能解

明が飛躍的に進展した。事実、アストロサイトの脳内での機能について、小泉班では虚血時の脳保護（*J Neurosci*, 2015）、大木班では神経活動の同期・非同期における役割などが明らかとなって来ている。さらに松井班では海馬アストロサイトの光操作が恐怖条件付け学習等に影響を与えることを明らかにした。

（論文準備中）

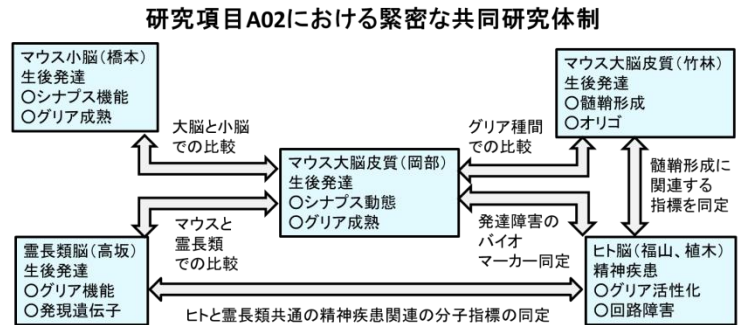
○オリゴデンドロサイトは軸索に髄鞘を形成する細胞であるが、近年研究分担者の山崎らにより髄鞘を形成している軸索上を伝播する活動電位の伝導速度を調節していることが明らかとなった。また、池中や吉良 (A03 班) により、アストロサイトとの活発なコミュニケーションも示されている（池中班：*Glia* 2017, 吉良班：*Sci. Rep.* 2016）。このようにオリゴデンドロサイトはグリアアセンブリの一員として神経細胞とのコミュニケーションの窓口にもなっている。一つのオリゴデンドロサイトは多数の軸索に髄鞘を形成するが、軸索選択の法則はこれまで全く知られていなかった。これを明らかにするため、まず神経軸索を高効率で標識し、一方オリゴデンドロサイトは低頻度でラベルしてその形態の全容を同定して軸索選択の在り方を解析する方法論を確立した（池中班：*Glia* 2017）。これにより、軸索選択の法則は脳の領域により一定ではないことが分かった。また、オリゴデンドロサイトの膜電位を自由に制御出来るマウスを作製し、オリゴデンドロサイトが脱分極すると髄鞘を形成している軸索の伝導速度が上昇する機構を明らかにした（池中班：*Glia* 2014）。さらに、髄鞘と軸索の接点であるパラノードを崩壊させたところ、軸索を有する神経細胞体において著しい遺伝子発現の変化が認められた（池中班：投稿中）。これらのことは白質の僅かな異常が神経細胞に大きな影響を与えていることを示しており、精神疾患との関連が示唆される。このように A01 班の研究目標に向けて着実な成果を挙げた。



【研究項目 A02】 グリアアセンブリによる脳機能成熟

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

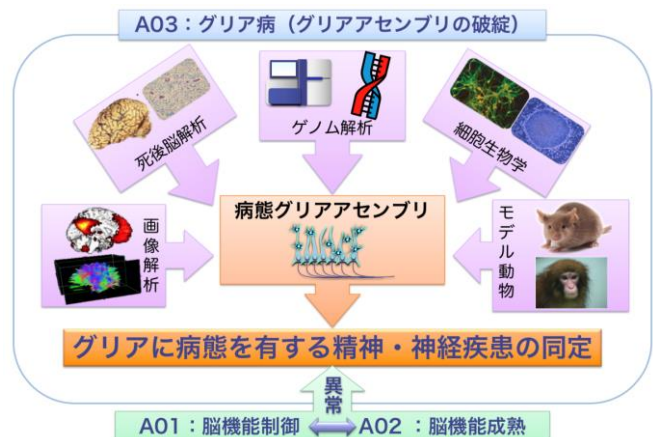
○大脳皮質および小脳皮質でのシナプス発達とグリア細胞による調節は本研究項目の重要な課題である。野生型マウスにおける生後早期のシナプス発達を定量的に個体レベルで解析する技術の開発と、当該技術の精神神経疾患モデルへの適用が岡部らにより実現した。生後早期における神経回路発達のメカニズム、その障害による自閉スペクトラム症の病態形成モデルが提示され、個体レベル



で大脳皮質における興奮性・抑制性シナプスの生後発達を直接可視化する技術が確立し、活発なシナプスのリモデリングが示された(岡部班:*Nat Comm. 2014*)。本研究はその後の基盤となるデータおよび技術を提供するものであった。自閉スペクトラム症モデルマウスでは、遺伝的な背景に関わらず、シナプス動態の障害という共通の表現型が同定され、更に橋本らによる小脳の電気生理学的な解析結果からも、自閉スペクトラム症モデルマウスでの神経回路障害の存在が確認された(岡部班:*Nat Comm. 2014*)。シナプス動態の生後発達早期での障害、その制御因子としてのグリア細胞の重要性を検証するため、シナプスイメージングと脳透明化技術の融合、新しい電子顕微鏡立体再構成技術によるグリア突起構造の解析などを実施し、自閉スペクトラム症モデルでのシナプス-グリア間の接触の障害を示すデータも得られた。○マウスモデルにより、自閉スペクトラム症におけるシナプス動態の障害、グリア細胞の関与についてのデータが蓄積しつつある一方で、神経回路発達とグリアの関係性については、マウスでの研究にとどまらず、霊長類モデル、更にヒトの疾患でのグリア機能の評価と連携して研究を展開する必要がある。発達過程におけるマーマセットの大脳皮質神経回路の性質とその変化は高坂らの研究により進展した(高坂班:*BBRC 2014a, 2014b, Brain Struct Funct, 2014*)。生後発達期における神経回路変化をマイクログリア機能と結び付ける事が次のステップとして重要である。高坂らは自閉症モデルマーマセットの作製に成功し、シナプス数の異常とマイクログリアの形態異常を捉えた。○動物研究をヒトの精神神経疾患の研究へと連結するには共通のバイオマーカーの確立が必須である。ヒトでの神経・グリア障害をイメージングにより捉える研究は福山・植木らが担当し、統合失調症(*Schizophr Res, 2015, Schizophr Bull, 2014*)、自閉スペクトラム症(*JPsychiatr Res 2014*)、うつ病(*J Affect Disord 2014*)などを対象としてイメージング手法の開発が進展した。さらに分子イメージングに関連して、活性化マイクログリアを検出する PET トレーサーによる脳内マイクログリアの評価、fractalkine (FKN)-CX3CR1 系を介するマイクログリアの毒性転化、paramagnetic relaxation の原理に基づく脳内炎症反応を惹起する可溶性 FKN 産生の in vivo リアルタイム計測技術を開発した。これらの機能および分子のイメージング技術は精神疾患の動物モデルと臨床所見を結びつける上での重要な道具として今後活用していく。

【研究項目 A03】 グリア病：グリアアセンブリ破綻による精神・神経疾患

A01 班, A02 班で推進される主として動物実験で得られるグリアアセンブリに関する生物学的な知見を活用し、精神・神経疾患患者由来のゲノム、死後脳、脳画像ならびにモデル動物、モデル細胞を用いて、精神・神経疾患におけるグリアアセンブリの役割を検証し、グリアに病態を有する精神・神経疾患を同定するのが、A03 班の目標であった(右図参照)。その結果、班の発足から5年間で、計画班員、公募班員から多くの成果が出された。これは患者ゲノム変異や臨床表現型解析といった臨床研究と、グリア関連遺伝子の欠失・変異に起因するグリアの制御異常による分子病態を解析する基礎研究とが双方向的に連携、融合した結果である。



○計画班員の尾崎らは神庭班、池田班と共同して双極性障害、統合失調症、自閉スペクトラム症発症に強

く寄与し得る稀なゲノム変異を探索し、発症に強く寄与するゲノム変異を多数得た (*Mol Psychiatry*, 2017)。さらに RTN4R や CX3CR1 といったグリア関連遺伝子においては、得られた候補ゲノム変異の *in silico* 或いは *in vitro* 解析により、ゲノム変異からグリア病態関連の証左を示した (*Trans Psychiatry*, 2017; *Transl Psychiatry*, 2017)。また尾崎らは吉良班と共同して、統合失調症死後脳においてミエリン関連タンパクの一つである myelin-oligodendrocyte-glycoprotein (MOG) の発現障害を見出した (*Acta Neuropsychiatr*, 2018)。さらに今井班と共同してニホンザルのゲノム解析を進め、精神・神経疾患と同一のゲノム変異を同定しており、今後新たな自然発症精神疾患モデル霊長類の解析が期待される。

○計画班員の神庭は、ヒト末梢血から圧倒的に簡便かつ高純度にマイクログリア様細胞 (iMG) 細胞と iPSC 細胞を介さない直接誘導ニューロン (iN) への分化方法を開発した (PCT number: G1301WO)。これは、マイクログリア活性化の特性から臨床診断に繋がる画期的な方法になる可能性を秘めている。

○計画班員の吉良らは、気管支喘息モデルマウスにおいて、アレルギー炎症が中枢神経グリア細胞を活性化し、神経因性疼痛を引き起こしている分子病態を明らかにした。さらに計画班員の井上らは、転写因子 IRF8, MafB に着目し、マイクログリア特異的ノックアウトマウスを作製して解析したところ、マイクログリアの Maf8 は神経障害性疼痛の発症に強く関与し、マイクログリアの IRF8 細胞の形態とともに、社会性記憶機能に影響を与えることを見出した。

○計画班員の井上らは神経損傷モデルマウスを用いて、活性化されるマイクログリアと発達障害併発のメカニズムを *in vivo* イメージングによって解析した。その結果、神経損傷に起因するマイクログリアの活性化に関与する IRF5 が発現増加すること、IRF5 が病変部で増加するフィブロネクチンによる刺激により P2X4R 遺伝子のプロモーター領域に直接結合し、P2X4R の *de novo* 発現を誘導することを見出した。この転写因子カスケードは、神経障害性疼痛治療およびそれに起因する発達障害の新規治療標的となり得ると言う点できわめて重要である (*Nat Commun*, 2014)。

○公募班員からも多くの大きな成果が上がった。西山は、クロマチンリモデリング遺伝子 CHD8 の欠失はオリゴデンドロサイトの成熟に影響することをモデルマウスの行動解析によって明確にし、CDH8 変異による自閉スペクトラム症の発症メカニズムを明らかにした (*Nature*, 2016)。宝田は、睡眠障害等の精神疾患との関連性が深い、体内時計システムが破綻したモデルマウスである Bmal1 欠損マウスの行動を解析し、多動といった精神行動異常を観察した。さらに、アストロサイトの異常活性化によって脳血管周囲に存在するペリサイトの機能破綻を起こし、血液脳関門の恒常性維持機能を減弱させることを見出した (*J Neurosci*, 2017)。立川は松井と共同で、カニン酸誘発てんかんマウスモデルのアストロサイトにおいて、コネキシン 43 (Cx43) リン酸化の亢進を見出し、てんかん病態においてアストロサイト-血管連関機構を分子生物学的に解明した。中西らは、歯周病原菌であるジンジバリス菌の出す歯周組織破壊酵素ジンジパインが、マイクログリアの移動ならびに炎症反応を引き起こすことを突き止めた (*Brain Behav Immun*, 2017)。池内らは、大脳白質変性を引き起こすマイクログリアの機能異常に CSF-1R 変異が関与していることを見出した (*Eur J Neurol*, 2017)。貫名らは、無髄神経とオリゴデンドログリアとの機能的関連を組織学的、分子生物学的解析から明らかにした。宮田らは、マウスの体性感覚経路 (ヒゲからの感覚情報入力) を対象にした生後発達と末梢神経損傷によるシナプス改編を誘導する共通機構に関与するマイクログリアの役割を解明した。山中らは、免疫学的背景の異なる SOD1-ALS モデルマウスを C57BL/6 系統と Balb/c 系統で作製し、マイクログリアの表現型の差異は免疫学的背景の違いであることを明らかにした。北爪らは、バイセクト糖鎖を作る酵素である GnT-III を欠失させたアルツハイマーモデルマウスを作製したところ、このマウスではアミロイドβの産生量を減少させることがわかり、GnT-III の inhibitor がアルツハイマー病の治療薬になる可能性を見出した (*EMBO Mol Med*, 2015)。

以上のように、当該新学術領域は多大な成果を上げることができた。

3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1 ページ以内）

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。

・計画班員の定年退職問題

領域発足時の申請で、領域終了前に4名の計画班員が定年退職をする年齢であることが問題となっていた。しかし、4人とも再就職を果たし、結局領域運営や研究の進展に何の問題もなかった。

・グリア細胞の脳内分布観測

研究開始時には脳内のグリア細胞の分布を効率的に収集する手法がなく、大量の組織切片を作成してその画像を立体再構築することが唯一の方法であった。本領域が発足した後に、組織を透明化する様々な手法が開発されたため、この新しい方法論をグリア研究においても活用する必要性が生じた。岡部グループにおいては脳の透明化手法をグリア細胞の分布の網羅的解析に活用するための方法論を確立し、この方法論を橋本グループとも共有することで、大脳皮質と小脳におけるミクログリアの分布変化、神経回路との関連性の解析をより明確に示すことが出来た。

・若手研究者の研究班間での交流不足、国際交流経験不足問題

領域設立当初から若手グリア研究者の育成が問題であった。グリアアSEMBリ若手の会を形成し、企画、運営等にも参加させることで、研究班内の交流を加速させた。また、別途2015年からは日-独間の若手国際交流・共同研究を主体としたYoungGliaを設立し、若手研究者の国際性の涵養につとめた。

・オリゴデンドロサイト新生の生物学的意義の解明

生後脳、成体脳でのオリゴデンドロサイト新生については、現象が報告されていたが、その生物学的な意義がわかっていなかった。本新学術領域の期間中に、成体脳におけるオリゴデンドロサイト新生は、運動学習に重要であることが報告されたが、その他にも重要な働きをしていることが考えられる。生後脳、成体脳でのオリゴデンドロサイト新生を操作する実験系が必須であり、今回のグリアアSEMBリ 新学術では、竹林グループにおいてその実験系の立ち上げを行い、確立した。

・精神疾患の遺伝学的アプローチのための大規模ゲノムサンプルの収集

グリア関連遺伝子と精神疾患との関連を遺伝学的アプローチで検討した。我々は、発症に与える影響度が大きい、頻度の稀 (<1%) な変異に着目したが、統計学的な検出力を得るために、大規模なゲノムサンプルが必要だった。そのため、神庭班や池田班から各々、91名、900名の双極性障害患者のゲノムの提供を受けた。さらに藤田保健大からは155名の統合失調症患者のゲノムの提供を受けた。その結果、グリア関連遺伝子のRTN4RやCX3CR1において頻度の稀なゲノム変異（ミスセンス変異）を同定し、その中の一部は、統合失調症や自閉スペクトラム症との統計学的な関連を確認することができた。さらに *in vitro* の機能解析や3D構造モデル解析から、同定したミスセンス変異が及ぼす生物学的な影響を明らかにし、これら精神疾患の分子病態を明らかにすることができた。

4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況（2ページ以内）

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。

<審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況>

審査結果の所見において指摘を受けた事項は、主に以下の2点である。

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

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

(1)への対応策

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

平成26年8月7日：第1回若手育成セミナー（京都市、仁和寺）

平成27年7月9日：第2回若手育成セミナー（岡崎市、生理研）

平成28年7月14～15日：第3回若手育成セミナー（山形市、蔵王アストリアホテル）

平成27年からは国際共同研究加速基金が付いたため、若手育成を国際的なものに発展させた。ドイツのグリア研究コンソーシアムと連携し、日独若手研究者の共同研究を目的とした国際グリア若手の会

(YoungGlia) を平成27年度から立ち上げた。27年度は日本、28年度はドイツでYoungGliaを行い、研究提案、審査を経て計11件採択した。助成グループは1-2年間の共同研究を行った。相互交流に必要な旅費、滞在費を助成した。平成29年度には報告会を日本で行った。この会にはカナダ、アメリカからの若手研究者も招聘し、YoungGliaを日独の二国間から多国間への取り組みへと発展させた。若手研究者同士が自由な発想に基づき、共同研究提案を行うことは画期的であった。

また、若手の海外学会への参加を支援するため、

◦Euroglia ◦Gordon Conference ◦Cold Spring Harbor Meeting

3つの学会に参加する若手に対して、毎年、各1名ずつ旅費のサポートを行った。

(2)への対応策

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

2013年度

秋：キックオフミーティング（福岡）

冬：第1回公開シンポジウム、第1回成果報告会（名古屋）

2014年度

夏：第1回夏のワークショップ（京都）

冬：第2回公開シンポジウム（国際シンポジウム）、第2回成果報告会（東京）

2015年度

夏：第2回夏のワークショップ（愛知県、岡崎）

冬：第3回公開シンポジウム、第3回成果報告会（東京）

2016年度

夏：第3回夏のワークショップ（山形）

冬：第4回公開シンポジウム、第4回成果報告会（福岡）

2017年度

夏：第4回夏のワークショップ（新潟）

冬：第5回公開シンポジウム、第5回成果報告会（東京）

＜中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況＞

中間評価で指摘された事項は下記の通りである。

- (1) 若手研究者の育成が実現すれば、研究期間終了後も当該研究領域の発展が期待できる。
- (2) 何をもって「グリアアセンブリ」と言うのか、概念を浸透させる必要がある。
- (3) 異分野からの研究者も積極的に受け入れ、新たな展開をすべきである。

(1) (2)に対する対応策

指摘事項(1) (2)に関しては、審査結果の所見での指摘事項(1) (2)と同じ内容である。そのため、対応事項は前ページを参照して頂きたい。

(3)に対する対応策

異分野との連携のためには幅広い広報活動が必要である。そのために、われわれは他の領域と合同で公開シンポジウムを数多く開催した。

平成 26 年 12 月 11 日：包括脳シンポジウム「5 領域合同シンポジウム」（東京医科歯科大学鈴木章夫記念講堂）

平成 27 年 10 月 19～20 日：第 13 回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム共催（愛知県産業労働センター「ウインクあいち」）

平成 28 年 12 月 19～21 日：「次世代脳プロジェクト、冬のシンポジウム」（他 9 新学術領域と主催）、その中で新学術領域「生命分子システムにおける動的秩序形成と高次機能発現」（加藤晃一代表）「温度を基軸とした生命現象の統合的理解」（富永真琴代表）とともに合同シンポジウムを開催した。（東京都 学術総合センター）

平成 29 年 9 月 29 日：池中一裕領域代表と吉良潤一教授（九州大学 A03 計画研究代表者）が「神経変性疾患の最前線（グリア細胞と神経疾患）」千里ライフサイエンスセミナーを開催。（大阪府 千里ライフサイエンスセンター）

平成 29 年 12 月 20～22 日：「次世代脳プロジェクト、冬のシンポジウム」（他 14 新学術領域と主催）、その中で新学術領域「脳タンパク質老化と認知症制御」（祖父江元代表）と共に合同シンポジウムを開催した。（東京都 学術総合センター）

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 ページ以内）

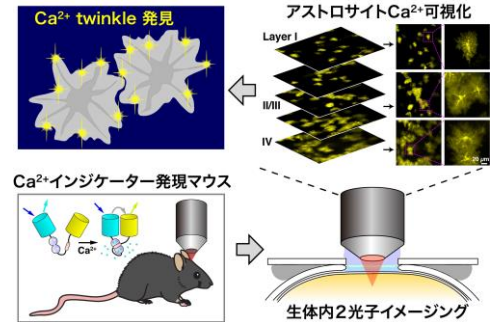
本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。記述に当たっては、**本研究課題により得られたものに厳に限る**こととします。

研究項目 A01 グリアアセンブリによる脳機能制御

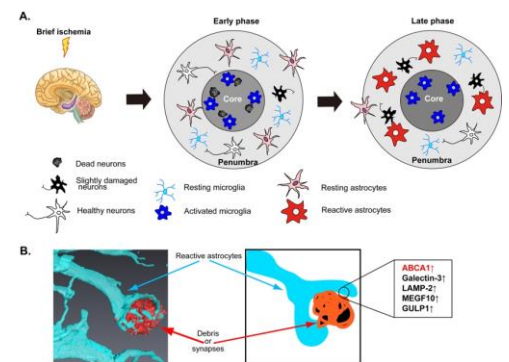
A01 班は、正常な成熟脳におけるグリアアセンブリの機能を明らかにすることを目指した。特に、グリアアセンブリの作動原理を個々の細胞の自立性と細胞間クロストークの視点から解明する。

【計画研究】

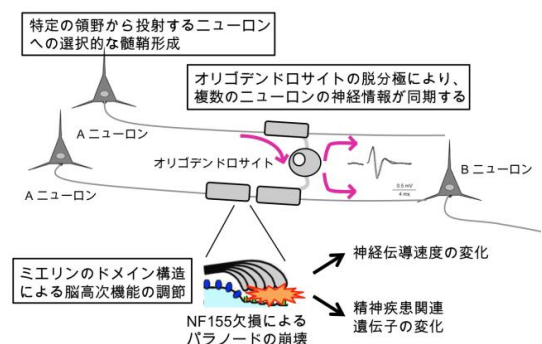
○アストロサイトは細胞間伝達物質を Ca^{2+} 依存的に放出するため、アストロサイトアセンブリの機能を知るためには、その Ca^{2+} 動態を知ることが重要である。飯野らは超高感度 Ca^{2+} センサーをアストロサイトで発現する遺伝子改変マウスを作製し解析を進めた（池中班田中との共同研究）。これによって、これまで捉えることが困難であったアストロサイト微小突起に局限する自発的 Ca^{2+} シグナル「 Ca^{2+} twinkle」を発見するとともに、感覚刺激に誘発されるアストロサイト Ca^{2+} シグナルが微細突起から細胞体へと伝播することを明らかにした（Cell Rep 2014）。また、アストロサイト小胞体内腔の Ca^{2+} 濃度を可視化することに成功し、従来アストロサイトにおいて主要な Ca^{2+} 放出チャネルとされていた IP_3 受容体 2 型以外にも Ca^{2+} 放出経路があることを明らかにした。また、アストロサイト内カルシウム動態を、 IP_3 分解酵素の発現（飯野班）あるいは DREADD (designer receptor exclusively activated by designer drug)（大木班）により制御することに成功した。さらに、重要なグリア間伝達物質の一つである ATP の放出を抑制するマウスの作製にも成功した（小泉班）。



○小泉らは、脳卒中のコア領域ではミクログリア集積して死細胞の貪食を行うが、ペナンプラ領域ではアストロサイトアセンブリが貪食細胞として集積し、異物を除去してリモデリングをコントロールしていることを明らかにした。アストロサイト貪食の責任分子として Abca1 を見いだした。（Nature Commun 2017）。

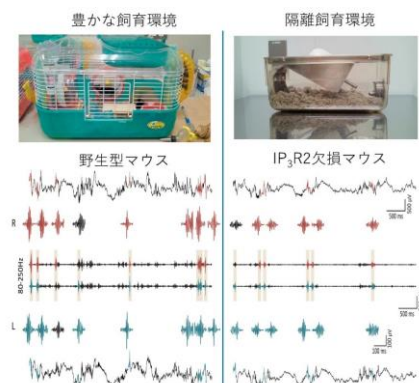


○グリアアセンブリの一員であるオリゴデンドロサイトは髄鞘形成後も脱分極により活動電位の伝導速度を上昇させる。池中らは、この機構を調べるためにオリゴデンドロサイトを光刺激により脱分極させるマウスを作製した。このマウスにおいては脱分極により神経情報の同期することが分かった（池中班山崎 Glia 2014）。さらに、オリゴデンドロサイトは特定の領野から投射する神経軸索に選択的な髄鞘形成すること、軸索との結合部位の崩壊により神経細胞の遺伝子発現に多大な変化の現れることが明らかとなった（Glia 2017）。



【公募研究】

○平瀬らは、幼少期より隔離環境で飼育されたマウスは海馬リップル脳波の出現頻度と振幅が小さくなることを見出した。このような傾向は、アストロサイトの Ca^{2+} 上昇が大幅に抑制される 2 型 IP_3 受容体ノックアウトマウスにおいて強くなること分かった。つまり、経験依存的な神経活動の変化にアストロサイトの Ca^{2+} 上昇が関与すること示唆する結果を得た（J Physiol 2017）。（右図） $\text{IP}_3\text{R2}$ 欠損マウスにおいて海馬リップル脳波の出現頻度の低下および振幅の減衰が起こる。



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

細胞集団の同時カルシウム測定に成功した (Nature Methods, 2015)。

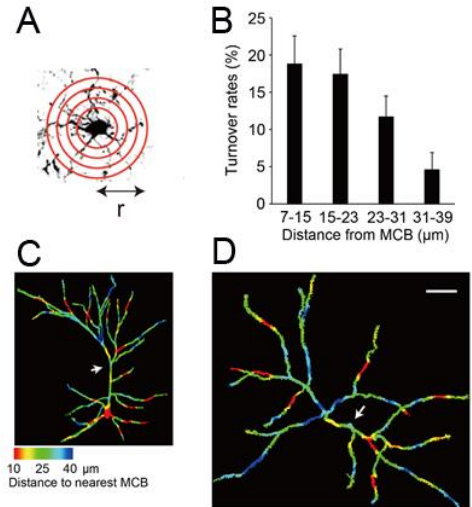
このように A01 班の研究目標に向けて着実な進歩が認められた。特に、多色のカルシウム指示薬の開発、グリアアセンブリの *in vivo* 制御法の確立、覚醒下 *in vivo* 脳内観察法の確立などが行われ、今後飛躍的な発展が期待される。

研究項目 A02 グリアアセンブリによる脳機能成熟

A02 班ではグリアアセンブリの概念を脳の生後発達過程に当てはめ、神経回路とグリアアセンブリの相互作用によって特定の脳領域の機能が発現する過程を明確に示し、その障害による精神神経疾患（特に自閉スペクトラム症）の発症の理解を深めることを目標として研究活動を実施した。

【計画研究】

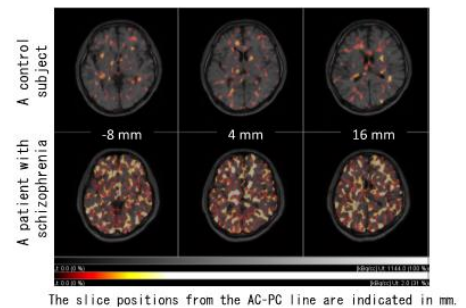
○特に神経回路の発達と機能成熟の過程におけるミクログリアの役割についてはその理解が進んだ。岡部・橋本らは、まず生後発達期のシナプスリモデリングの過程で、ミクログリアによるシナプス形成・維持・刈り込みの制御が行われていることを大脳皮質と小脳皮質において明らかにした (Cell Rep 2018, eNeuro 2018, Sci Rep 2017, Sci Advances 2017, Nature Comm 2014, Nature Commun 2013)。大脳皮質ではミクログリアの細胞配置によって錐体細胞樹状突起にシナプスの安定性が異なるドメインが繰り返し形成されることが示された(右図)。小脳皮質においては、生後発達における登上線維とプルキンエ細胞間に形成されるシナプスの刈り込みがミクログリアによる制御を受けることが明らかになった。このようにミクログリアのシナプスリモデリングに与える効果が脳領域特異的である点が明確になったことは重要である。生後発達早期のシナプス変化をグリア細胞が制御するという仮説を更に検証するため、シナプスイメージングを脳透明化技術と組み合わせる手法、新しい電子顕微鏡立体再構成技術によるグリア突起構造の解析、大木らによるマウス視覚野でのカルシウム動態の発達過程での追跡、竹林らによるオリゴデンドロサイトの発達の制御する新規遺伝子改変マウスの確立などが着実になされて、グリアが果たすシナプス制御のメカニズムの理解が飛躍的に深まった。



○大脳皮質でのミクログリアとシナプスの発達の関連性はマーモセットにおいても検証され、タイムスケールは異なるが、げっ歯類と霊長類において類似したミクログリア発達のパターンが存在することが確認された (BBRC 2014, Brain Struct Funct, 2014)。また薬物投与によって誘発したマーモセットの自閉症モデルの解析から、ミクログリア形態と自閉スペクトル症との関連を示唆する知見が得られた (Behav Brain Res 2018)。

○げっ歯類と非ヒト霊長類で進められた研究をヒト脳研究へとつなぐため、MRI を用いた軸索構造の可視化、ミクログリア選択的な PET プローブの開発による新しいグリア機能の脳画像による評価についても成果が得られた。福山は植木らと共同研究で、統合失調症病態脳では発症初段階にミクログリアの毒性転化を惹起する ADAM10 などの病態プロテアーゼが活性化することを観察し (BBRC 2016)、それらプロテアーゼの脳内動態を MRI でリアルタイムに解析するための MRI 機能プローブを創製した。

[¹¹C]PK11195結合のPETパラメトリック画像例



【公募研究】

○馬場らは、ミクログリアに発現するホスフォリパーゼの欠損により、ミエリン発達に影響がでることを見出し、ミクログリアがオリゴデンドロサイト グリアアセンブリの発達に対して与える影響を明らかにした (Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci 2016)。今後はミクログリアによるシナプスへの直接接触や液性因子の効果の分子実体を更に追求し、生後の神経回路発達における神経回路側の制御メカニズムとグリア細胞側の制御メカニズムを一体として理解することが求められる。また多くの疾患にグリア細胞の機能障害が関与していることから、適切な疾患モデル動物において発達過程のグリアアセンブリの変化をその場で捉えることが益々重要になるであろう。

研究項目 A03 グリア病：グリアアセンブリ破綻による精神・神経疾患

【計画研究】

○吉良らは、現在治療法のない二次進行形多発性硬化症に対する世界初の治療薬として、抗リウマチ薬として市販されているイグラチモドを見出した。この薬剤は、二次進行形多発性硬化症の病態として重要なグリア炎症を抑制することで効果を発揮することが明らかとなった(Sci Rep 2018)。またアレルギー素因マウスでは、アストログリアの活性化によるグリア炎症がアロディニアの原因となる可能性を見いだした (J Neurosci 2016)。

○井上らは、痛覚調節回路の場である脊髄後角のグリアアセンブリを解析するにあたり、低侵襲性の局所ベクター導入技術を開発し (Sci Rep 2015)、脊髄後角の神経細胞、グリア細胞ごとに ATP を分泌小胞に輸送する VNUT を欠損させる実験系、脊髄組織中からの ATP 放出量を測定する実験系を確立、これによって神経損傷後のミクログリア P2X4 受容体を活性化する ATP の放出源が、脊髄後角介在神経細胞であることを証明した (Nat Commun, 2016)。また、岡部班との共同研究で、IRF8 がミクログリアの形態の維持に関与する転写因子であること、IRF8 の欠損により社会的な新奇記憶力が低下することを見出した。

○神庭らはヒトの末梢血からわずか2週間でミクログリア様細胞 (iMG) を作製する技術を開発した [Sci Rep 2014, 国内特許出願 加藤、扇谷、神庭 2014.1.9; 国際特許出願 Kato, Ohgidani, Kanba 2015.1.9 (PCT number: G1301WO)]。この iMG 技術により、双極性障害患者では、M2 タイプマーカー CD206 の mRNA 発現がうつ相で上昇することを見だし、精神疾患病態解析の新しい手法を提示した (Front Immunol 2017)。

○尾崎らは、双極性障害、統合失調症、自閉スペクトラム症を含む精神疾患を対象にゲノム CNV 解析を行い、発症との関連が示唆される稀な欠失・重複をグリア関連遺伝子において同定した (Mol Psychiat 2017, Int J Neuropsychopharmacol 2017)。さらにグリア関連遺伝子 *RTN4R*、*CX3CR1* を対象としたターゲット・リシーケンス解析を行い、頻度の稀なミスセンス変異を複数同定した (Translat Psychiatry, 2017a,b)。

【公募研究】

○山中らは、神経変性疾患 ALS (筋萎縮性側索硬化症) のモデルマウスを用いた研究により、自然免疫分子 TRIF の新たな機能を明らかにし、グリア細胞の恒常性維持機構の一端を解明した (Cell Death Differ 2018)。

○宝田らは、体内時計が正常なアストロサイト-ペリサイトアセンブリ機能維持に必須であること、この破綻が血管透過性の異常亢進を引き起こしてアストロサイトを活性化させること、これにより神経障害児におけるアロディニアの形成が阻害されることを見いだした (J Neurosci 2017)。

○西山らは、自閉症患者で最も変異率の高い遺伝子である CHD8 変異を再現したマウスを作製し行動解析を行ったところ、自閉症を特徴付ける行動異常である社会的行動の異常や不安様行動の増加が観察された。さらに遺伝子発現解析によって神経発生の重要な制御因子である REST が異常活性化しており、そのために神経発生遅延が起こることを実証した (Nature 2016)。

今後も、精神・神経疾患のグリア分子病態を、げっ歯類を中心とするモデル動物を対象としてゲノム編集技術や光遺伝学といった最新の解析方法も駆使して検証することは重要なアプローチである。加えて、グリア病態に基づく診断法・治療法の開発を実現するには、モデル動物から得られた知見を、臨床のゲノム解析情報、脳画像・脳組織解析情報や患者由来 iPS 細胞解析情報などと比較・検証することが不可欠である。従ってグリア病態克服に向け、本課題で構築されたグリアアセンブリに関する臨床研究と基礎研究の連携・融合研究体制がより一層、深化することが望まれる。

二次進行型MSに対するグリアを標的とした治療開発

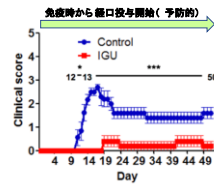
SPMSの特徴であるグリア炎症を抑える薬のdrug repositioning

抗リウマチ薬(DMARD)イグラチモド

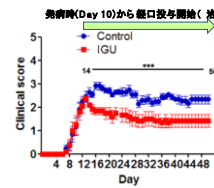


抗リウマチ薬イグラチモドがグリア炎症抑制によりMSモデルマウスの急性期・慢性期症状を軽減することを発見し、世界初の慢性期MS治療薬候補として報告した。Drug repositioningを目指し、医師主導治験準備中(AMED採択(2018-2020))。

予防投与でEAEを完全に抑制



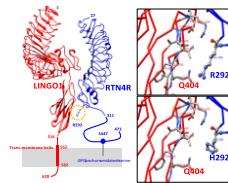
治療的投与でもEAEを抑制



Li, Yamasaki et al., Sci Rep 2018

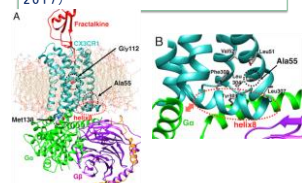
A03 班尾崎: 統合失調症、自閉スペクトラム症、双極性障害のゲノム解析により、発症に強く寄与するゲノム変異をRTN4R、CX3CR1等のグリア関連遺伝子において同定し、それぞれのゲノム変異の生物学的意義を明らかにした

①RTN4R SNV(R292H)による分子間相互作用の喪失 (Kimura et al. Translational Psychiatry, 2017)



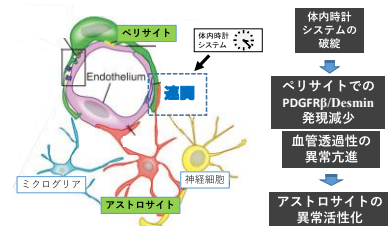
神経細胞の成長円錐(growth cone)形成に影響

②CX3CR1 (A55T)による分子内構造変化によるシグナル伝達機能の喪失 (Ishizuka et al. Translational Psychiatry, 2017)

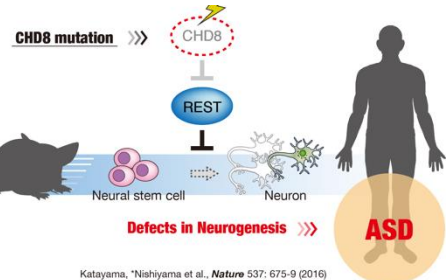


Aktシグナル伝達の減弱をもたらす神経細胞の生存・発進などに影響

体内時計システムは、正常なアストロサイト-ペリサイトの連携に重要



Nakazato et al., J Neurosci 37:10052-10062, 2017



Katayama, Nishiyama et al., Nature 537: 675-9 (2016)

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ページ以内）

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。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

- 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。
- 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。
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したもの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したのものについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください。）。
- 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。

・ 主な論文

A01: 計画研究

- ▲Shigetomi E, Hirayama Y, Ikenaka K, Tanaka KF, *Koizumi S. (2018) Role of Purinergic Receptor P2Y1 in spatiotemporal Ca²⁺ dynamics in astrocytes. **J Neurosci** 38: 1383-1395. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2625-17.2017. (査読有)
- ▲Shimizu T, Wisessmith W, Li J, Abe M, Sakimura K, Chetsawang B, Sahara Y, Tohyama K, Tanaka KF, *Ikenaka K. (2017) The balance between cathepsin C and cystatin F controls remyelination in the brain of Plp1-overexpressing mouse, a chronic demyelinating disease model. **GLIA** 65: 917-930. doi: 10.1002/glia.23134. (査読有)
- ▲*Shimizu T, Osanai Y, Tanaka KF, Abe M, Natsume R, Sakimura K, Ikenaka K. (2017) YAP functions as a mechanotransducer in oligodendrocyte morphogenesis and maturation. **GLIA** 65: 360-374. doi: 10.1002/glia.23096. (査読有)
- ▲Osanai Y, *Shimizu T, Mori T, Yoshimura Y, Hatanaka N, Nambu A, Kimori Y, Koyama S, Kobayashi K, Ikenaka K. (2017) Rabies virus-mediated oligodendrocyte labeling reveals a single oligodendrocyte myelinates axons from distinct brain regions. **GLIA** 65: 93-105. doi: 10.1002/glia.23076. (査読有)
- ▲Tsutsui-Kimura I, Takiue H, Yoshida K, Xu M, Yano R, Ohta H, Nishida H, Bouchekioua Y, Okano H, Uchigashima M, Watanabe M, Takata N, Drew MR, Sano H, Mimura M, *Tanaka KF. (2017) Dysfunction of ventrolateral striatal dopamine receptor type 2-expressing medium spiny neurons impairs instrumental motivation. **Nat Commun** 8: 14304. doi: 10.1038/ncomms14304. (査読有)
- ▲Morizawa Y, Hirayama Y, Ohno N, Shibata S, Shigetomi E, Sui Y, Nabekura J, Sato K, Okajima F, Takebayashi H, Okano H, *Koizumi S. (2017) Reactive astrocytes function as phagocytes after brain ischemia via ABCA1-mediated pathway. **Nat Commun** 8: 28. doi: 10.1038/s41467-017-00037-1. (査読有)
- ▲*Murakami T, Matsui T, *Ohki K. (2017) Functional Segregation and Development of Mouse Higher Visual Areas. **J Neurosci** 37: 9424-9437. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0731-17.2017. (査読有)
- ▲Kondo S, Yoshida T, *Ohki K. (2016) Mixed functional microarchitectures for orientation selectivity in the mouse primary visual cortex. **Nat Commun** 7: 13210. doi: 10.1038/ncomms13210. (査読有)
- ▲*Kondo S, *Ohki K. (2016) Laminar differences in the orientation selectivity of geniculate afferents in mouse primary visual cortex. **Nat Neurosci** 19: 316-319. doi: 10.1038/nn.4215. (査読有)
- ▲Shimizu T, Smits R, *Ikenaka K. (2016) Microglia-induced activation of non-canonical Wnt signaling aggravates neurodegeneration in demyelinating disorders. **Mol Cell Biol** 36: 2728-2741. doi: 10.1128/MCB.00139-16. (査読有)
- ▲Hagihara KM, Murakami T, Yoshida T, *Tagawa Y, *Ohki K. (2015) Neuronal activity is not required for the initial formation and maturation of visual selectivity. **Nat Neurosci** 18: 1780-1788. doi: 10.1038/nn.4155. (査読有)
- ▲Kanemaru K, Sekiya H, Xu M, Satoh K, Kitajima N, Yoshida K, Okubo Y, Sasaki T, Moritoh S, Hasuwa H, Mimura M, Horikawa K, Matsui K, Nagai T, *Iino M, *Tanaka KF. (2014) In vivo visualization of subtle, transient, and local activity of astrocytes using an ultrasensitive Ca²⁺ indicator. **Cell Rep** 10: 311-318. doi: 10.1016/j.celrep.2014.05.056. (査読有)
- ▲Suzuki J, Kanemaru K, Ishii K, Ohkura M, Okubo Y, *Iino M. (2014) Imaging intraorganellar Ca²⁺ at subcellular resolution using CEPIA. **Nat Commun** 5: 4153. doi: 10.1038/ncomms5153. (査読有)

- Awasaki T, Kao CF, Lee YJ, Yang CP, Huang Y, Pfeiffer BD, Luan H, Jing X, Huang YF, He Y, Schroeder MD, Kuzin A, Brody T, Zugates CT, Odenwald WF, *Lee T. (2014) Making *Drosophila* lineage-restricted drivers via patterned recombination in neuroblasts. **Nat Neurosci** 17: 631-637. doi: 10.1038/nn.3654. (査読有)
- ▲*Yamazaki Y, Fujiwara H, Kaneko K, Hozumi Y, Xu M, Ikenaka K, Fujii S, Tanaka KE. (2014) Short- and long-term functional plasticity of white matter induced by oligodendrocyte depolarization in the hippocampus. **GLIA** 62: 1299-1312. doi: 10.1002/glia.22681. (査読有)
- Kanemaru K, Kubota J, Sekiya H, Hirose K, Okubo Y, *Iino M. (2013) Calcium-dependent N-cadherin up-regulation mediates reactive astrogliosis and neuroprotection after brain injury. **Proc Natl Acad Sci U S A** 110: 11612-11617. doi: 10.1073/pnas.1300378110. (査読有)
- A01: 公募研究**
- ▲Monai H, Ohkura M, Tanaka M, Oe Y, Konno A, Hirai H, Mikoshiba K, Itohara S, Nakai J, Iwai Y, *Hirase H. (2016) Calcium imaging reveals glial involvement in transcranial direct current stimulation-induced plasticity in mouse brain. **Nat Commun** 7: 11100. doi: 10.1038/ncomms11100. (査読有)
- Inoue M, Takeuchi A, Horigane S, Ohkura M, Gengyo-Ando K, Fujii H, Kamijo S, Takemoto-Kimura S, Kano M, *Nakai J, *Kitamura K, *Bito H. (2015) Rational design of a high-affinity, fast, red calcium indicator R-CaMP2. **Nat Methods** 12: 64-70. doi: 10.1038/nmeth.3185. (査読有)
- ◎▲Bannai H, Niwa F, Sherwood MW, Shrivastava AN, Arizono M, Miyamoto A, Sugiura K, Lévi S, *Triller A, *Mikoshiba K. (2015) Bidirectional Control of Synaptic GABAAR Clustering by Glutamate and Calcium. **Cell Rep** 13: 2768-2780. doi: 10.1016/j.celrep.2015.12.002. (査読有)
- A02: 計画研究**
- ▲Higashi T, Tanaka S, Iida T, *Okabe S. (2018) Synapse Elimination Triggered by BMP4 Exocytosis and Presynaptic BMP Receptor Activation. **Cell Rep** 22: 919-929. doi: 10.1016/j.celrep.2017.12.101. (査読有)
- ▲Morimoto M, Tanaka S, Mizutani S, Urata S, Kobayashi K. *Okabe S. (2018) In vivo observation of structural changes in neocortical catecholaminergic projections in response to drugs of abuse. **eNeuro** 5: e0071-17. doi: 10.1523/ENEURO.0071-17.2018. (査読有)
- ▲Hossain MI, Horie M, *Takebayashi H. (2018) Reduced proliferation of oligodendrocyte progenitor cells in the postnatal brain of dystonia musculorum mice. **Neurochem Res** 43: 92-100. doi: 10.1007/s11064-017-2342-5. (査読有)
- ▲Koeberle SC, Tanaka S, Kuriu T, Iwasaki H, Koeberle A, Schulz A, Helbing D, Yamagata Y, Morrison H, *Okabe S. (2017) Developmental stage-dependent regulation of spine formation by calcium-calmodulin dependent protein kinase II α and Rap1. **Sci Rep** 7: 13409. doi: 10.1038/s41598-017-13728-y. (査読有)
- ◎Miyazaki J, Tadatsune I, Tanaka S, Hayashi-Takagi A, Kasai H, Okabe S, *Kobayashi T. (2016) Fast 3D visualization of endogenous brain signals with high-sensitivity laser scanning photothermal microscopy. **Biomedical Optics Express** 7: 1702-1710. doi: 10.1364/BOE.7.001702. (査読有)
- ▲Inoue K, Sakuma E, Morimoto H, Asai H, Koide Y, Leng T, Wada I, Xiong ZG, *Ueki T. (2016) Serum- and glucocorticoid-inducible kinases in microglia. **Biochem Biophys Res Commun** 478: 53-59. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.07.094. (査読有)
- ▲Horie M, Mekada K, Sano H, Kikkawa Y, Chiken S, Someya T, Saito K, Hossain MD, Nameta M, Abe K, Sakimura K, Ono K, Nambu A, Yoshiki A, *Takebayashi H. (2016) Characterization of novel dystonia musculorum mutant mice: implications for central nervous system abnormality. **Neurobiol Dis** 96: 271-283. doi: 10.1016/j.nbd.2016.09.016. (査読有)
- ▲Ageta-Ishihara N, Yamazaki M, Konno K, Nakayama H, Abe M, Hashimoto K, Nishioka T, Kaibuchi K, Hattori S, Miyakawa T, Tanaka K, Huda F, Hirai H, Hashimoto K, Watanabe M, Sakimura K, *Kinoshita M. (2015) A CDC42EP4/septin-based perisynaptic glial scaffold facilitates glutamate clearance. **Nat Commun** 6: 10090. doi: 10.1038/ncomms10090. (査読有)
- ◎Matlashov MV, Bogdanova YA, Mishina NM, Ermakova YG, Nikitin ES, Balaban PM, Okabe S, Lukyanov S, Enikolopov G, Zaraisky AG, *Belousov VV. (2015) Fluorescent ratiometric pH indicator SypHer2: applications in neuroscience and regenerative biology. **BBA-General Subjects** 1850: 2318-2328. doi: 10.1016/j.bbagen.2015.08.002. (査読有)
- ▲Isshiki M, Tanaka S, Kuriu T, Tabuchi K, Takumi T, *Okabe S. (2014) Enhanced synapse remodelling as a common phenotype in mouse models of autism. **Nat Commun** 5: 4742. doi: 10.1038/ncomms5742. (査読有)

▲ Piochon C, Kloth AD, Grasselli G, Titley HK, Nakayama H, Hashimoto K, Wan V, Simmons DH, Eissa T, Nakatani J, Cherskov A, Miyazaki T, Watanabe M, Takumi T, Kano M, Wang SS, *Hansel C. (2014) Cerebellar plasticity and motor learning deficits in a copy-number variation mouse model of autism. **Nat Commun** 5: 5586. doi: 10.1038/ncomms6586. (査読有)

Shin E, Kashiwagi Y, Kuriu T, Iwasaki H, Tanaka T, Koizumi H, Gleeson JG, *Okabe S. (2013) Doublecortin-like kinase enhances dendritic remodeling and negatively regulates synapse maturation. **Nat Commun** 4: 1440. doi: 10.1038/ncomms2443. (査読有)

▲ Kawamura Y, Nakayama H, Hashimoto K, Sakimura K, Kitamura K, *Kano M. (2013) Spike timing-dependent selective strengthening of single climbing fibre inputs to Purkinje cells during cerebellar development. **Nat Commun** 4: 2732. doi: 10.1038/ncomms3732. (査読有)

▲ Horie M, Watanabe K, Bepari A K, Nashimoto J, Araki K, Sano H, Chiken S, Nambu A, Ono K, Ikenaka K, Kakita A, Yamamura K, *Takebayashi H. (2014) Disruption of actin-binding domain-containing dystonin protein causes dystonia musculorum in mice. **Eur J Neurosci** 40: 3458-3471. doi: 10.1111/ejn.12711. (査読有)

A02: 公募研究

▲ Kawakami Y, Kurihara Y, Saito Y, Fujita Y, Yamashita T, *Takei K. (2018) The soluble form of LOTUS inhibits Nogo receptor-mediated signaling by interfering with the interaction between Nogo receptor type 1 and p75 neurotrophin receptor. **J Neurosci** 38: 2589-2604. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0953-17.2018. (査読有)

▲ Kato D, Eto K, Nabekura J, *Wake H. (2018) Activity-dependent functions of non-electrical glial cells. **J Biochem** 163:457-464. doi: 10.1093/jb/mvy023. (査読有)

◎ ▲ Katayama K, Nonaka Y, Tsutsui K, Imai H, *Kandori H. (2017) Spectral Tuning Mechanism of Primate Blue-Sensitive Visual Pigment Elucidated by FTIR Spectroscopy. **Sci Rep** 7: 4904. doi: 10.1038/s41598-017-05177-4. (査読有)

▲ Hirokawa T, Zou Y, Kurihara Y, Jiang Z, Sakakibara Y, Ito H, Funakoshi K, Kawahara N, Goshima Y, Strittmatter SM, *Takei K. (2017) Regulation of axonal regeneration by the level of function of endogenous Nogo receptor antagonist LOTUS. **Sci Rep** 7: 12119. doi: 10.1038/s41598-017-12449-6. (査読有)

▲ Chiba T, Otani Y, Yamaguchi Y, Ishibashi T, Hayashi A, Tanaka KE, Yamazaki M, Sakimura K, *Baba H. (2016) Microglial phospholipase D4 deficiency influences myelination during brain development. **Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci** 92: 237-254. doi: 10.2183/pjab.92.237. (査読有)

▲ Luo C, *Koyama R, Ikegaya Y. (2016) Microglia engulf viable newborn cells in the epileptic dentate gyrus. **GLIA** 64: 1508-1517. doi: 10.1002/glia.23018. (査読有)

Miyamoto A, Wake H, Ishikawa AW, Eto K, Shibata K, Murakoshi H, Koizumi S, Moorhouse AJ, Yoshimura Y, *Nabekura J. (2016) Microglia contact induces synapse formation in developing somatosensory cortex. **Nat Commun** 7: 12540. doi: 10.1038/ncomms12540. (査読有)

A03: 計画研究

▲ Li G, Yamasaki R, Fang M, Masaki K, Ochi H, Matsushita T, *Kira JI. (2018) Novel disease-modifying anti-rheumatic drug iguratimod suppresses chronic experimental autoimmune encephalomyelitis by down-regulating activation of macrophages/microglia through an NF- κ B pathway. **Sci Rep** 8: 1933. doi: 10.1038/s41598-018-20390-5. (査読有)

▲ *Inoue K, *Tsuda M. (2018) Microglia in neuropathic pain: cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential. **Nat Rev Neurosci** 19: 138-152. doi: 10.1038/nrn.2018.2. (査読有)

▲ Kimura H, *Kushima I, Yohimi A, Aleksic B, Ozaki N. (2018) Copy number variant in the region of adenosine kinase (ADK) and its possible contribution to schizophrenia susceptibility. **Int J Neuropsychopharmacol** 21: 405-409. doi: 10.1093/ijnp/pyx103. (査読有)

Kushima I, Aleksic B, Nakatochi M, Shimamura T, Shiino T, Yoshimi A, Kimura H, Takasaki Y, Wang C, Xing J, Ishizuka K, Oya-Ito T, Nakamura Y, Arioka Y, Maeda T, Yamamoto M, Yoshida M, Noma H, Hamada S, Morikawa M, Uno Y, Okada T, Iidaka T, Iritani S, Yamamoto T, Miyashita M, Kobori A, Arai M, Itokawa M, Cheng MC, Chuang YA, Chen CH, Suzuki M, Takahashi T, Hashimoto R, Yamamori H, Yasuda Y, Watanabe Y, Nunokawa A, Someya T, Ikedo M, Toyota T, Yoshikawa T, Numata S, Ohmori T, Kunimoto S, Mori D, Iwata N, *Ozaki N. (2017) High-resolution copy number variation analysis of schizophrenia in Japan. **Mol Psychiatry** 22: 430-440. doi: 10.1038/mp.2016.88. (査読有)

▲ Sagata N, *Kato TA, Kano S-I, Ohgidani M, Shimokawa N, Sato-Kasai M, Hayakawa K, Kuwano N, Wilson W, Ishizuka K, Kato S, Nakahara T, Kido-Nakahara M, Sakai Y, Setoyama D, Ohga S, Furue M, Sawa A, Kanba S. (2017) Dysregulated gene expressions of MEX3D, FOS and BCL2 in human induced-neuronal (iN) cells from NF1 patients: a pilot study. **Sci Rep** 7: 13905. doi: 10.1038/s41598-017-14440-7. (査読有)

- ▲Ohgidani M, *Kato TA, Haraguchi Y, Matsushima T, Mizoguchi Y, Murakawa-Hirachi T, Sagata N, Monji A, Kanba S. (2017) Microglial CD206 gene has potential as a state marker of bipolar disorder. **Front Immunol** 7: 676. doi: 10.3389/fimmu.2016.00676. (査読有)
- ▲Kimura H, Fujita Y, Kawabata T, Ishizuka K, Wang C, Iwayama Y, Okahisa Y, Kushima I, Morikawa M, Uno Y, Okada T, Ikeda M, Inada T, * Aleksic B, Mori D, Yoshikawa T, Iwata N, Nakamura H, Yamashita T, Ozaki N. (2017) A novel rare variant R292H in RTN4R affects growth cone formation and possibly contributes to schizophrenia susceptibility. **Transl Psychiatry** 7: e1214. doi: 10.1038/tp.2017.170. (査読有)
- ▲Ishizuka K, Fujita Y, Kawabata T, Kimura H, Iwayama Y, Inada T, Okahisa Y, Egawa J, Usami M, Kushima I, Uno Y, Okada T, Ikeda M, * Aleksic B, Mori D, Someya T, Yoshikawa T, Iwata N, Nakamura H, Yamashita T, Ozaki N. (2017) Rare genetic variants in CX3CR1 and their contribution to the increased risk of schizophrenia and autism spectrum disorders. **Transl Psychiatry** 7: e1184. doi: 10.1038/tp.2017.173. (査読有)
- ▲Masuda T, Ozono Y, Mikuriya S, Kohro Y, Tozaki-Saitoh H, Iwatsuki K, Uneyama H, Ichikawa R, Salter MW, * Tsuda M, * Inoue K. (2016) Dorsal horn neurons release extracellular ATP in a VNUT-dependent manner that underlies neuropathic pain. **Nat Commun** 7: 12529. doi: 10.1038/ncomms12529. (査読有)
- ▲Yamasaki R, Fujii T, Wang B, Masaki K, Kido MA, Yoshida M, Matsushita T, * Kira J. (2016) Allergic Inflammation Leads to Neuropathic Pain via Glial Cell Activation. **J Neurosci** 36: 11929-11945. (査読有)
- Shiratori-Hayashi M, Koga K, Tozaki-Saitoh H, Kohro Y, Toyonaga H, Yamaguchi C, Hasegawa A, Nakahara T, Hachisuka J, Akira S, Okano H, Furue M, Inoue K, * Tsuda M. (2015) STAT3-dependent reactive astrogliosis in the spinal dorsal horn underlies chronic itch. **Nat Med** 21: 927-931. doi: 10.1038/nm.3912. (査読有)
- Kohro Y, Sakaguchi E, Tashima R, Tozaki-Saitoh H, Okano H, * Inoue K, * Tsuda M. (2015) A new minimally-invasive method for microinjection into the mouse spinal dorsal horn. **Sci Rep** 5: 14306. doi: 10.1038/srep14306. (査読有)
- Masuda T, Iwamoto S, Yoshinaga R, Tozaki-Saitoh H, Nishiyama A, Mak TW, Tamura T, * Tsuda M, * Inoue K. (2014) Transcription factor IRF5 drives P2X4R+-reactive microglia gating neuropathic pain. **Nat Commun** 5: 3771. doi: 10.1038/ncomms4771. (査読有)
- ▲Ohgidani M, * Kato TA, Setoyama D, Sagata N, Hashimoto R, Shigenobu K, Yoshida T, Hayakawa K, Shimokawa N, Miura D, Utsumi H, Kanba S. (2014) Direct induction of ramified microglia-like cells from human monocytes: Dynamic microglial dysfunction in Nasu-Hakola disease. **Sci Rep** 4: 4957. doi:10.1038/srep04957. (査読有)
- Masaki K, Suzuki SO, Matsushita T, Matsuoaka T, Imamura S, Yamasaki R, Suzuki M, Suenaga T, Iwaki T, * Kira J. (2013) Connexin 43 astrocytopathy linked to rapidly progressive multiple sclerosis and neuromyelitis optica. **PLoS One** 8: e72919. doi: 10.1371/journal.pone.0072919. (査読有)
- A03: 公募研究**
- ▲Komine O, Yamashita H, Fujimori-Tonou N, Koike M, Jin S, Moriwaki Y, Endo F, Watanabe S, Uematsu S, Akira S, Uchiyama Y, Takahashi R, Misawa H, * Yamanaka K. Innate immune adaptor TRIF slows disease progression of ALS mice with accumulation of aberrantly activated astrocytes. **Cell Death Differ** in press. doi: https://doi.org/10.1038/s41418-018-0098-3. (査読有)
- ◎▲Sakuda K, Kizuka Y, Yamaguchi Y, Tanaka K, Ogiwara K, Segawa T, Hagiwara Y, Matsuo I, Ogawa H, Taniguchi N, * Kitazume S. (2017) Reactivity of anti-HNK-1 antibodies to branched O-mannose glycans associated with demyelination. **Biochem Biophys Res Commun** 487: 450-456. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.04.085. (査読有)
- ▲Nakazato R, Kawabe K, Yamada D, Ikeno S, Mieda M, Shimba S, Hinoj E, Yoneda Y, * Takarada T. (2017) Disruption of Bmal1 impairs blood-brain barrier integrity via pericyte dysfunction. **J Neurosci** 37: 10052-10062. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3639-16.2017. (査読有)
- ▲Liu Y, Wu Z, Nakanishi Y, Ni J, Hayashi Y, Takayama F, Zhou Y, Kadowaki T, * Nakanishi H. (2017) Infection of microglia with *Porphorymonas gingivalis* promotes migration and inflammatory response through the gingipain-mediated activation of protease-activated receptor-2 in mice. **Sci Rep** 7: 11759. doi: 10.1038/s41598-017-12173-1. (査読有)
- *Hayashi Y, Morinaga S, Zhang J, Satoh Y, Meredith A, Nakata T, Wu Z, Kohsaka S, Inoue K, * Nakanishi H. (2016) BK channels in microglia are required for morphine-induced hyperalgesia. **Nat Commun** 7: 11687. doi: 10.1038/ncomms11697. (査読有)
- Muto Y, * Nishiyama M, Nita A, Moroishi T, * Nakayama KI. (2017) Essential role of FBXL5-mediated cellular iron homeostasis in maintenance of hematopoietic stem cells. **Nat Commun** 8: 16114. doi: 10.1038/ncomms16114. (査読有)

有)

Katayama Y, *Nishiyama M, Shoji H, Ohkawa Y, Kawamura A, Sato T, Suyama M, Takumi T, Miyakawa T, *Nakayama KI. (2016) CHD8 haploinsufficiency results in autistic-like phenotypes in mice. **Nature** 537: 675-679. doi: 10.1038/nature19357. (査読有)

・ホームページ

1. グリアアセンブリホームページ : <http://square.umin.ac.jp/gliallasembl/>
2. Young Glia ホームページ : <http://www.ims.med.tohoku.ac.jp/youngglia/index.html>

・主催シンポジウム

平成 29 年度 「次世代脳」シンポジウム 2017.12.20. 東京
新学術領域「脳タンパク質老化と認知症制御」(祖父江元 代表) との合同シンポジウム
「グリア研究とタンパク質老化研究の接点を求めて」
オーガナイザー : 池中一裕

平成 28 年度 「次世代脳」プロジェクト 冬のシンポジウム 2016.12.19. 東京
新学術領域「グリアアセンブリ」「温度生物学」「動的秩序と機能」3 領域合同シンポジウム

第 13 回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム 2015.10.19-20. 愛知
「脳機能発達に重要なグリア細胞コミュニケーション」
オーガナイザー : 池中一裕

XII European Meeting on Glial Cells in Health and Disease (2015.7.15-18. Spain)

The Japanese-Europe Glial Workshop (Technical Workshop)

Organizer: Schuichi Koizumi & Alexej Verkhratsky

Microglia-mediated control of postnatal brain development

Organizer: Shigeo Okabe

平成 26 年度 包括脳ネットワーク冬のシンポジウム 2014.12.11. 東京
「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・連携を目指して」
オーガナイザー : 池中一裕

・一般向けのアウトリーチ活動

尾崎紀夫, 「妊娠・出産に伴うこころの変化を知り、対応する」名古屋大学脳とこころの研究センター市民公開講座 名古屋, 2018.1.21.

宮田信吾, 分子生物学を用いた最先端研究～神経科学研究から創薬まで～ 日本分子生物学会における講師派遣事業, 三重県立津西高等学校国際科学科, 2017.12.4.

尾崎紀夫, 名古屋大学病院市民公開講座「こころの病気や薬の効き目に、遺伝や遺伝子ほどの様に関わるのか」, 名古屋大学, 2017.11.26.

尾崎紀夫, 精神障害の遺伝学 人類遺伝学会 : やっぱり聞いちゃう遺伝医学, 神戸, 2017.11.17.

尾崎紀夫, 統合失調症と自閉スペクトラム症発症に関わる rare variants 探索から分子病態解明へ 生物精神・神経精神薬理学会 : シンポジウム: 遺伝子点変異による精神神経疾患の発症機構解明, 名古屋, 2017.9.28.

尾崎紀夫, 当事者・家族のニーズに答える研究成果を目指して : 精神医学研究・教育と精神医療を繋ぐ 精神神経学会会長講演, 名古屋, 2017.6.28.

尾崎紀夫, 「ひとの大学「睡眠 : からだ、脳、こころの接点」 NHK文化センター名古屋, 2017.6.28.

神庭重信, 吉良潤一, 井上和秀, 「脳の中の脇役ミクログリアが身体や心を操る?」第 1 回九大脳科学サイエンスカフェ in 九州大学医学部百年講堂, 福岡, 2016.3.30.

尾崎紀夫, 「眠れない、眠たい、どうすれば良いか?」第 24 回日本臨床精神神経薬理学会・第 44 回日本神経精神薬理学会 市民公開講座 名古屋, 2014.11.22.

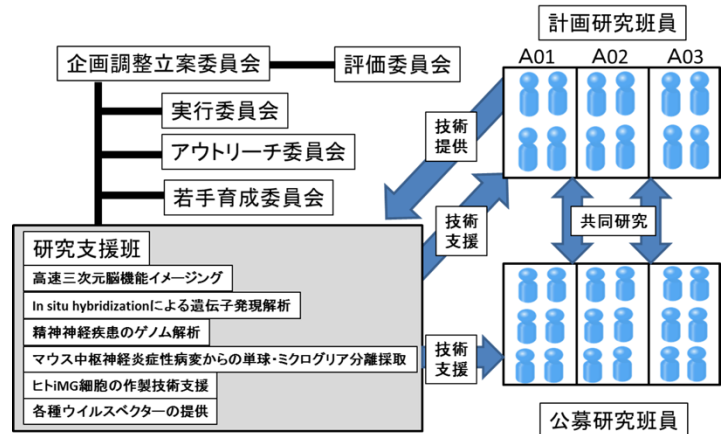
竹林浩秀, 新潟大学附属新潟中学校 模擬講義 「不思議な脳」 2014.7.9. (2 年生対象 120 名)

7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況（2ページ以内）

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、総括班研究課題の活動状況も含め、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。

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

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



研究支援活動実績

「高速三次元脳機能イメージング」（小泉、伊藤、栗崎）

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

「In situ hybridization による遺伝子発現解析」（竹林）

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

「精神神経疾患のゲノム解析」（尾崎）

- ・神庭重信、池田匡志「精神疾患のゲノムコピー数変異（CNV）解析」

991 名の双極性障害患者ゲノム、155 名の統合失調症患者ゲノムの提供を受け、高解像度アレイ CGH を用いて CNV 解析を実施した。

- ・各研究組織と連携「グリア関連遺伝子のターゲットリシーケンス解析」

5 個のグリア関連遺伝子（ASTN2, OLIG2, RTN4R, CX3CR1, DAB1, CACNA1C）について統合失調症と自閉スペクトラム症を対象にリシーケンス解析を Ion Torrent を用いて実施した。

- ・今井啓雄「ニホンザルを対象とした CNV 解析」

335 頭のニホンザルゲノムの提供を受け、高解像度アレイ CGH を用いて CNV を持つ個体の探索を実施した。

「マウス中枢神経炎症性病変からの単球・ミクログリア分離採取」（吉良）

- ・神庭重信「ヒト体細胞由来ミクログリア作成」

「ヒト iMG 細胞の作製技術支援」（神庭）

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

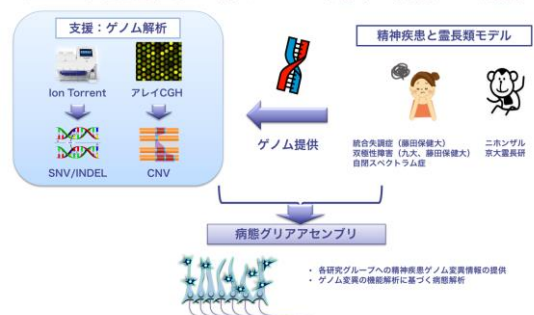
「各種ウイルスベクターの提供」（池中、小林）

本領域に所属する研究室からの要望に応じて、ウイルスベクターの作製・提供を行うことにより、共同研究の推進に取り組んだ。以下に、各年度における領域内でのウイルスベクターの提供数を示す。

平成 25 年度 1 グループ、計 9 件；平成 26 年度 4 グループ、計 27 件；平成 27 年度 3 グループ、計 15 件；平成 28 年度 7 グループ、計 22 件；平成 29 年度 6 グループ、計 22 件

他の連携状況

グリア関連遺伝子の希少なゲノム変異に着目した解析



池中一裕—小泉修一「グリア伝達制御がグリアアセンブリ機能に与える影響に関する in vivo/in vitro 解析」

池中一裕—小泉修一「アストロサイトの分子生物学的変化の網羅的解析」

池中一裕—柴崎貢志「海馬スライス標本内アストロサイトからの ATP 放出イメージング」

池中一裕—竹林浩秀「自然発生ミュータントマウスを用いたオリゴデンドロサイト分化・再生の解析」

田中謙二—小泉修一「アストロサイト制御分子の発現制御マウスの作製と解析」

田中謙二—掛川渉「記憶・学習を担う神経回路機能の解明と光制御」

田中謙二—馬場広子「PLD4 ノックインマウスの作製と解析」

田中謙二—小山隆太「光活性化アデニル酸シクラーゼを用いた cAMP 依存的な神経細胞構造形成の研究」

飯野正光—田中謙二—松井広「グリア細胞選択的 Ca²⁺インジケーターマウスの開発」

飯野正光—大木研一「アストロサイト選択的 Ca²⁺インジケーターマウスの供与」

飯野正光—井上和秀「高感度プローブを用いた活性化グリアの in vivo カルシウムイメージング」

小泉修一—尾藤晴彦「新規 Ca²⁺インディケーターを用いた神経・グリア活動の可視化」

小泉修一—尾藤晴彦「In vivo 神経細胞・グリア細胞同時機能可視化によるグリアアセンブリ機能解析」

小泉修一—平瀬 肇「In vivo アストロサイト機能解析」

小泉修一—高坂新一「ミクログリア単離及び Ca イメージングに関する共同研究」

小泉修一—竹林浩秀「アストロサイトアセンブリ制御分子の発現解析」

大木研一—尾藤晴彦「新規 Ca²⁺インディケーターを用いた神経・グリア活動の可視化」

岡部繁男—高坂新一「ミクログリアのイメージングに関する研究」

岡部繁男—高坂新一「げっ歯類と霊長類での大脳皮質グリア細胞の発達の比較」

岡部繁男—尾崎紀夫「グリア系ゲノム変異を同定した統合失調症死後脳の解析」

岡部繁男—井上和秀「発達異常ミクログリアを有する遺伝子改変マウスのイメージング解析」

岡部繁男—橋本浩一「げっ歯類の大脳と小脳でのグリア細胞のシナプスに与える影響の比較」

岡部繁男—橋本浩一「自閉症モデルマウスとグリアアセンブリの関連性の解析」

岡部繁男—竹林浩秀「げっ歯類の大脳皮質でのグリア細胞種間での発達の比較」

岡部繁男—橋本浩一—福山秀直—植木孝俊「発達障害患者における脳機能イメージングと、そのグリアアセンブリに掛かる診断マーカー探索への応用」

高坂新一—橋本浩一「小脳における生後発達期ミクログリアの分布・形態の解析」

高坂新一—尾崎紀夫「マーモセットの CNV 解析に関する共同研究」

竹林浩秀—福山秀直—植木孝俊「高精細トラクトグラフィ (DTI) 及び fMRI による、神経回路の機能的成熟と白質発達の連関ダイナミズムの in vivo 解析」

高坂新一—福山秀直—植木孝俊「脳イメージングに基づく、ヒト・霊長類発達障害病態モデルにおける神経回路・グリア相関破綻の分子病理解析」

竹林浩秀—橋本浩一—池内健「ミクログリア特異的異常を示す遺伝子改変マウスの解析」

竹林浩秀—北爪しのぶ「糖鎖合成酵素ノックアウトマウスにおけるグリア細胞分化の解析」

尾崎紀夫—吉良潤一「ミエリン系に着目した統合失調症死後脳の解析」

尾崎紀夫—神庭重信「グリア系ゲノム変異を同定した双極性障害の iPS 細胞解析」

神庭重信—岡部繁男「ヒト皮膚線維芽細胞由来の直接誘導ニューロン (iN ニューロン) の機能解析」

神庭重信—高坂新一「MACS を用いたミクログリア単離に関する共同研究」

井上和秀—吉良潤一「脳内ミクログリアによるシナプス制御機構と慢性疼痛」

柴崎貢志—小山隆太「脳内温度可変装置と TRPV4KO マウスを用いたミクログリアの機能解析」

尾藤晴彦—坂内博子「新規 Ca²⁺インディケーターを用いた神経・グリア活動の可視化」

尾藤晴彦—今吉 格「新規リポーターマウスを用いた神経・グリア活動の可視化と操作」

匂坂敏朗—山内淳司「オリゴデンドロサイトの培養細胞を用いたミエリン形成機構の解明」

馬場広子—橋本浩一「生後発達期ミクログリア欠損遺伝子組み換えマウスの解析」

西山正章—宮田麻理子「GABA 作動性ニューロンの電気生理学的解析」

立川正憲—飯野正光「網羅的定量プロテオミクスを用いたアストロサイト Ca²⁺依存的な血液脳関門制御機構の解明」

立川正憲—小山隆太「標的タンパク質絶対定量と脳スライス培養によるミクログリアによる血液脳関門制御機構」

立川正憲—吉良潤一「定量プロテオミクスを用いたアストロサイトギャップ結合変調機構の解明」

立川正憲—松井広「定量プロテオミクスによる光操作てんかんモデルマウスの分子解析」

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 ページ以内）

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記述してください（総括班における設備共用等への取組の状況を含む。）。

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

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

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

平成 27 年度には、共同研究の予備実験として、神庭班から依頼のあった、マウス末梢血由来単球の分離採取を行った。本実験に関しては現在も継続中である。

2. 竹林班（計画研究代表：竹林浩秀）では、共焦点レーザー顕微鏡 F V 1 2 0 0 システム（オリンパス社）を購入し、研究支援活動「in situ hybridization 法による遺伝子発現解析」に活用した。本研究支援活動は、平成 26～29 年度に、継続・終了のプロジェクトを含めて年間数件の利用があった。既に論文が公刊になったプロジェクトが 2 件あり、支援を継続して論文発表を目指しているプロジェクトもある。平成 26～29 年度までは予算サポート（10 万円／年）を受け、研究領域内の研究推進および共同研究促進に貢献できたと考えられる。

3. 神庭班（計画研究代表：神庭重信）では、平成 25 年度に導入したベックマン社フロア型超遠心機 (Optima L-100XP) を用いて、ヒト体細胞（血液、皮膚など）を用いたグリア様細胞の作製技術の開発とその応用研究に着手した。当グループでは、グリアや神経への誘導に最適と想定される転写因子をレンチウイルスに発現させ、本機を用いてレンチウイルスを濃縮し、ターゲットとなる体細胞に感染させることで、ヒト皮膚繊維芽細胞、リンパ芽球様細胞由来のニューロンやグリアの作製開発を行った。当グループでは本技術を用いて、ヒト皮膚線維芽細胞由来の直接誘導ニューロン (iN ニューロン) を作製し、その機能解析を行った。ここで作製される iN ニューロンは、当グループが開発した血液由来直接誘導ミクログリア様細胞 (iMG 細胞) と共培養することで、ニューロンーミクログリア相関に関して、新しい知見を得ることができる。現在、統合失調症患者や大うつ病患者など精神疾患患者から iN ニューロンを作製し、その機能解析による病態解明を進めている。

・研究費の使用状況（（１），（２），（３）を合わせて３ページ以内）

（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
25	共焦点システム一式	ディスク型(横可)共焦点顕微鏡システム	1	20,994,000	20,994,000	杏林大学
	共焦点レーザー顕微鏡一式	オリンパス社 FV1200 IX83-F-ZDC	1	19,950,000	19,950,000	九州大学
	ソニー株式会社製セルソーター1レーザーモデル	LE-SH800AC	1	19,799,850	19,799,850	九州大学
	共焦点レーザースキャン顕微鏡	LSM700	1	19,000,000	19,000,000	広島大学
	フロー型超遠心機一式	ベックマンコールター社 Optima XPN-100 他	1	12,000,000	12,000,000	九州大学
	次世代半導体センサーシステム	PGM-020 米国ライフテクノロジー	1	7,350,000	7,350,000	名古屋大学
	リアルタイムPCR解析システム	CFX384(バイオラッド)	1	6,993,000	6,993,000	帝京大学
26	パッチクランプ用増幅器	Molecular Device 社 Axopatch 200B	1	2,472,120	2,472,120	山形大学
	REVC0 超低温槽	UXF50086	1	2,367,360	2,367,360	九州大学レドックスナビ共通細胞実験室
27	サル脳解析用クリオスタット	サーモフィッシャーサイエンティフィック社製 HM525NX	1	3,500,000	3,500,000	名古屋市立大学
	クリオスタット	ライカマイクロシステムズ CM1520	1	2,528,399	2,528,399	山梨大学
	二光子励起顕微鏡用XYステージ1式	ライカ・MMBP StageTSC-SP8DM600CFS	1	2,079,000	2,079,000	東京大学
28	クリオスタット	CM1950-0UV	1	4,498,000	4,498,000	広島大学
	倒立型リサーチ顕微鏡	オリンパス IX73P1-32FL/DIC	1	3,195,000	3,195,000	名古屋市立大学
29	PATCH CLAMP AMPLIFIER	DOUBLE IPA	1	3,564,000	3,564,000	広島大学

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25年度】

・旅費

- ・Neuroscience2013 (米国サンディエゴ) に参加 602,880 円 研究の成果発表と情報収集(A01 小泉)
- ・研究分担者出張(外国2回) 424,996 円 研究打ち合わせ (A01 池中)
- ・研究集会等への参加 389,960 円 (A03 尾崎)

・人件費・謝金

- ・技術支援員賃金 3,497,013 円 グリア細胞関連遺伝子変異動物の維持・管理のため(A01 小泉)
- ・実験補助員賃金 2,066,040 円 (A03 尾崎)
- ・技術員賃金 1,613,042 円 ショウジョウバエの遺伝学と組織学実験遂行 (A01 栗崎(小泉班))
- ・派遣職員賃金 953,925 円 (A02 岡部)
- ・技術支援員雇用 881,656 円 (A01 池中)

・その他

- ・運搬費 996,652 円 (A01 池中)
- ・解析ソフトウェアライセンス 947,625 円 (A03 尾崎)
- ・動物飼育費 670,912 円 (A01 池中)

【平成26年度】

・旅費

- ・第17回国際薬理学・臨床薬理学会議(南アフリカ ケープタウン) に参加 1,551,020 円 (A01 井上)
- ・Purine2014 (ドイツ、ボン) に参加 845,420 円 研究の成果発表と情報収集(A01 小泉)
- ・第17回国際薬理学・臨床薬理学会議(南アフリカ ケープタウン) に参加 306,143 円 (A01 飯野)

・人件費・謝金

- ・学術支援職員および派遣職員2名 6,277,771 円 (A02 岡部)
- ・ポスドク・技術支援員賃金 5,871,969 円 (A01 池中)
- ・実験補助員賃金 5,330,599 円 (A03 尾崎)
- ・ポスドク・技術支援員賃金 4,324,158 円 (A02 竹林)
- ・学術研究員賃金 3,560,636 円 脳内グリアによるシナプス制御機構と慢性疼痛あるいは掻痒に関する研究業務のため (A03 井上)
- ・技術支援員賃金 3,166,416 円 グリア細胞関連遺伝子変異動物の維持・管理のため (A01 小泉)
- ・学術支援職員賃金 1,787,819 円 (A01 大木)
- ・技術員賃金 1,613,042 円 ショウジョウバエの遺伝学と組織学実験遂行 (A01 栗崎(小泉班))
- ・技術支援員賃金 1,347,033 円 (A01 伊藤(小泉班))

・その他

- ・動物施設利用料 817,779 円 (A02 岡部)
- ・動物飼育費用 552,960 円 (A03 井上)
- ・動物輸送費用・飼育費用 482,373 円 (A01 山崎(池中班))
- ・動物飼育費用 453,334 円 (A02 竹林)
- ・動物飼育・運搬費用 395,809 円 (A03 尾崎)

【平成27年度】

・旅費

- ・第12回欧州グリア会議(ビルバオ、スペイン) に参加 610,150 円 (A01 飯野)

・人件費・謝金

- ・学術支援職員および派遣職員2名 5,969,667 円 (A02 岡部)
- ・ポスドク・技術支援員賃金 5,815,291 円 (A01 池中)
- ・学術支援職員および派遣職員1名 5,518,398 円 (A01 大木)
- ・技術支援員賃金 4,085,951 円 グリア細胞関連遺伝子変異動物の維持・管理のため (A01 小泉)
- ・研究員 4014987 円 グリア細胞の細胞外伝達物質可視化に関する研究の遂行のため (A01 飯野)
- ・実験補助員賃金 3,486,462 円 (A03 尾崎)
- ・技術員賃金 2,163,483 円 ショウジョウバエの遺伝学と組織学実験遂行 (A01 栗崎(小泉班))
- ・技術支援員賃金 2,056,927 円 実験動物の維持・管理と組織染色実験の補助のため (A02 竹林)
- ・技術支援員賃金 1,302,418 円 (A01 伊藤(小泉班))

・その他

- ・高速シーケンス解析 1,217,200 円 (A01 栗崎(小泉班))
- ・組織染色委託試験 518,400 円 (A0 1 小泉)
- ・動物輸送費用・飼育費用 603,402 円 (A01 山崎(池中班))
- ・動物飼育費用 479,520 円 (A03 井上)
- ・動物飼育費用 470,652 円 (A02 竹林)

【平成28年度】

- ・旅費
 - ・第2回 Young Glia (ドイツ、ホンブルグおよび個別共同研究) 旅費 10,200,769円 (国際共同研究加速基金)
 - ・第14回アジア環太平洋神経化学会 (マレーシア、クアラルンプール) に参加 272,440円 (A01 小泉)
- ・人件費・謝金
 - ・学術支援職員および派遣職員2名 10,192,598円 (A01 大木)
 - ・技術支援員賃金 5,966,250円 グリア細胞関連遺伝子変異動物の維持・管理のため (A01 小泉)
 - ・ポスドク・技術支援員賃金 5,729,946円 (A01 池中)
 - ・学術支援職員および派遣職員2名 5,661,391円 (A02 岡部班)
 - ・研究員および学術支援員 5,544,400円 グリア細胞によるシナプス維持機構に関する研究の遂行のため (A01 飯野)
 - ・実験補助員賃金 5,036,657円 (A03 尾崎)
 - ・技術支援員賃金 3,025,553円 (A01 井上)
 - ・技術員賃金 2,121,319円 (A01 栗崎(小泉班))
 - ・ポスドク賃金 1,950,025円 (A02 竹林)
 - ・技術支援員賃金 1,317,192円 (A01 伊藤(小泉班))
- ・その他
 - ・高速シーケンス解析 1,366,200円 (A01 栗崎(小泉班))
 - ・動物輸送費用・飼育費用 799,276円 (A01 山崎(池中班))
 - ・日本電子 TVIPS製CCDカメラ修理代金 783,000円 (A02 岡部)
 - ・動物飼育費用 768,948円 (A02 竹林)
 - ・オープンアクセス出版掲載料 714,420円 研究成果発表のため (A03 井上)
 - ・マウス SPF化費用 507,600円 (A03 井上)
 - ・多光子顕微鏡 FV1000MPE2 MaiTai レーザー点検 388,800円 (A01 小泉)

【平成29年度】

- ・旅費
 - ・YoungGlia 報告会 (熱海、東京および個別共同研究) 旅費 11,207,130円 (国際共同研究加速基金)
 - ・第13回 Euroglia (イギリス、ロンドン) に参加 582,940円 (A01 小泉)
 - ・2017 ISN-ESN Meeting (フランス、パリ) に参加して発表及び情報収集 405,710円 (A03 井上)
 - ・第5回臨床精神神経薬理学会 (インドネシア、バリ) に参加 321,510円 (A01 小泉)
- ・人件費・謝金
 - ・技術支援員賃金 7,367,518円 グリア細胞関連遺伝子変異動物の維持・管理のため (A01 小泉)
 - ・学術支援職員、派遣職員2名 5,876,962円 (A02 岡部)
 - ・博士研究員および技術支援員 4,489,088円 ショウジョウバエの遺伝学と組織学実験遂行のため (A01 栗崎(小泉班))
 - ・ポスドク・技術支援員賃金 4,465,346円 (A01 池中)
 - ・学術支援職員3名 4,048,379円 (A01 大木)
 - ・学術支援員賃金 4,103,673円 遺伝子改変マウスのジェノタイピングおよびウイルスベクター構築を含む分子生物学的実験遂行のため (A01 飯野)
 - ・研究補助員雇用 2,957,233円 (A03 井上)
 - ・実験補助員賃金 2,659,352円 (A03 尾崎)
 - ・ポスドク賃金 1,798,701円 (A02 竹林)
 - ・技術支援員賃金 1,263,695円 ショウジョウバエシステムの維持や組織学実験遂行 (A01 伊藤(小泉班))
- ・その他
 - ・オープンアクセス料 1,307,098円 (A01 小泉)
 - ・論文掲載料 653,956円 (A02 岡部)
 - ・度動物施設利用料 627,968円 遺伝子改変マウスの繁殖・維持のため (A01 飯野)
 - ・論文掲載料 545,113円 (A01 小泉)
 - ・マウス SPF化費用 507,600円 遺伝子改変マウスの保存のため (A03 井上)
 - ・動物飼育費用 479,808円 (A02 竹林)

(3) 最終年度(平成29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。

A02班 計画研究「オリゴデンドロサイト前駆細胞と神経回路の機能的相互作用」繰越額：310万円
 研究代表者 竹林浩秀(新潟大学)、研究分担者 榎戸靖(愛知県コロニー発達障害研究所)
 平成29年8月、マウス交配実験において、使用するマウス繁殖の過程で予想以上にマウスの妊娠率が悪く、各マウス交配実験に必要な繁殖数を得るために、当初計画より各マウス交配実験の期間を延長する必要が生じた。

9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1ページ以内）

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。

・当該学問分野（グリア研究）に与えた波及効果

グリア細胞およびそのネットワーク（グリアアセンブリ）が脳機能発現に重要な役割を果たすことが知られていた。ただ、従来の研究ではグリア細胞が神経細胞の働きに影響を与え、それが神経細胞による脳機能発現に影響を及ぼすと考えられていた。今回の新学術領域「グリアアセンブリ」ではグリア細胞を光遺伝学を含むいろいろな方法で直接興奮・抑制をかけることに成功し、脳機能に大きな影響を及ぼすことが示された（飯野班、大木班、池中班（山崎グループ）、小泉班、松井班など）。これらの研究結果からは、グリア細胞が神経細胞を使って脳機能発現を司っているようにすら感じられた。また、グリアアセンブリは広い脳領域をカバーしており、その中の神経細胞発火を同期する能力すら持っているようである（大木班、和氣班など）。近年神経細胞の（同期していない）発火パターンが情報をコードしていることが考えられてきた。そうすると、グリア細胞は神経細胞の有する情報コードを書き換えることも可能なのかも知れない。このように、本研究領域の成果は脳機能発現におけるグリア細胞の位置を神経細胞と同等、もしくはその上に置くような大胆な概念革新をもたらした。

・脳科学全般に与えた波及効果

脳機能発現機構に関する研究は（グリア細胞が重要であるとは言え）神経細胞および神経回路の研究が主体である。ただ、主に神経細胞から脳機能発現のアプローチをとっている研究者でも、グリア細胞の重要性は理解しだしている。本研究領域の活動期間中に多くの学会で「グリア細胞の教育講演（シンポジウム）」が開催された。また、多くの大学の特別講義に「グリア細胞の機能」に関する授業が組み込まれてきた。これは、脳機能発現機構を解明する上で、グリア細胞やそのネットワーク「グリアアセンブリ」の機能を知ることが必須であることが分かってきたからであろう。

10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1ページ以内）

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。

※研究代表者・研究分担者・連携研究者・研究協力者として参画した若手研究者を指します。

若手研究者の育成のために、グリアアセンブリ若手の会を組織した。これは領域内の日本人若手研究者同士の交流・育成を目的とした会である。2015年に国際共同研究加速基金（国際活動支援班）に採択され、この基金を全額、若手研究者育成に配分する枠組みを作った。若手の会の主要メンバーを実行委員とし、ドイツのグリア研究コンソーシアム（Glial Heterogeneity, Network Glia、領域長 Frank Kirchhoff）と連携し、日独若手研究者の国際共同研究の促進を目的とした枠組み、国際グリア若手の会（YoungGlia）を2015年度から立ち上げた。参加可能な若手研究者を博士号取得5年目までと定義しYoungGliaへの参加を促した。2015年度は日本、2016年度はドイツでYoungGliaミーティングを行い、研究提案、審査を経て助成グループを計11件採択した。助成グループはお互いの指導者の指導の下、1-2年間の共同研究を行った。相互交流に必要な旅費、滞在費を助成した。2017年度には共同研究の報告会を日本で行った。この報告会にはカナダ、アメリカからの外国人若手研究者も招聘し、YoungGliaを日独の二国間から多国間への取り組みへと発展させた。計3回のYoungGliaミーティングの総参加者数は135名で、うち58名の日本人若手研究者の参加があった。

双方の指導者の了承のもとという条件付けであるにせよ、若手研究者同士が自由な発想に基づき、共同研究提案を行うこと自体が画期的である。YoungGliaは二国間を行き来して研究提案を具現化させることをサポートする枠組みであるが、システムの異なる国をまたいで研究を遂行させることにどれだけの困難さが伴うのか、若手研究者に体験させられたことは意義深く未来へ繋がる。

YoungGlia実行委員11名のうち、教授職への昇進が2名、講師・准教授職への昇進が3名あった。YoungGliaで助成を受けた13名のうち、研究常勤職就職2名、海外留学1名、学位取得後の研究非常勤職就職3名であった。

11. 総括班評価者による評価（2 ページ以内）

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。

アドバイザー：工藤佳久（東京薬科大学・名誉教授）

2013年に池中班長のもとで発足した本新学術領域研究は脳神経系へのグリア細胞群の大規模な関与の解明に基礎研究および臨床研究の両面から総合的に取り組むという世界でも類を見ない研究グループである。脳機能の発現におけるグリア細胞の重要性が認識されたのは20世紀末であるが、実際に脳科学の表舞台に登場するようになったのは21世紀に入ってからである。この新学術領域研究班の立ち上げに先んずる15年前の1998年、池中一裕氏を班長として特定領域研究(B)「グリア細胞による神経伝達機構の解明」がグリア研究の大型研究班として始めて発足し、それを基礎として2003年にはさらに特定領域研究班「グリアニューロン回路網による情報処理機構の解明」が展開された。そして、2007年までの5年間で日本のグリア研究は国際的にもトップクラスと認められるレベルに達していた。しかし、今回の新学術領域研究班が認められるまでには6年もの時間を要した。それまでのグリア研究の成果が必ずしも我が国の科学会に認められるまでに至っていないことを痛感したのである。そして、今回の本研究班の発足に当たって、評価委員の一人として加えられ、池中班長のもとに構築された研究班の目標とその推進計画を目の当たりにした。そして、私がブランクと考え切歯扼腕していた時期は、池中班長を中心とする日本のグリア研究者にとってはグリア細胞を軸とした新しい脳科学研究の基礎を固める機会であり、決してブランクではなかったことを知った。

「グリアアセンブリ」は細胞種の上でも数の上でもニューロンに倍する脳構成要素が構築する機能集団を意味し、これがニューロンネットワークに積極的に働きかけ、脳機能の発達や発現に関与し、さらには多様な精神神経疾患の発現にも関与することを明らかにするのを目的としている。この目的を達成するため「計画A01 グリアアセンブリによる脳機能制御」、「計画A02 グリアアセンブリによる脳機能成熟」および「計画A03 グリア病：グリアアセンブリ破綻による精神・神経疾患」で構成され、本年3月まで機能して、以下に述べるような多くの成果を挙げてきた。

計画A01: グリアの機能及び構造のダイナミズムの光科学技術による解析とそれに関わる分子の解明を展開している。その成果には、アストロサイトの食食機能とその責任分子の発見。軸索の可視化によるオリゴデンドロサイトの軸索相互作用や軸索走行への関与の解明。アストロサイトの細胞内Ca動態の新しい側面を解析するための新規蛍光分子の構築と応用などの計画班員による成果に加えて、公募班員による新しい光科学技術を駆使したシナプス機能から高次機能におけるグリア細胞の関与を明らかにするユニークな研究が展開されている。どの研究も独自性が高く、今後の発展が期待できる。

計画A02: この班でも巧妙な光技術を用いたイメージング手法により、自閉症モデルマウスを用いて、生後早期のシナプス形成の促進がその病態の基盤であることを解明されている。この病態はマーマセットの自閉症モデル動物でも実証され、これがマイクログリアの異常によることが解明された。この病態はヒトにおける自閉症患者と酷似するとの発見は重要である。公募班員による研究でもシナプス形成過程におけるマイクログリアの関与、神経回路形成過程におけるオリゴデンドロサイトの機能やその光遺伝学手法による分化制御による再生医療への応用など興味深い研究が多く、発展が期待される。

計画A03: この班では神経損傷におけるマイクログリアの活性化に関わる新規調節因子の発見と、神経障害性疼痛の発生機序とその新規治療薬発探索がなされている。また、ヒトの末梢からマイクログリア様細胞の作製技術を開発し、これを患者のマイクログリアの薬剤反応性の改善に発展させている。一方、精神神経疾患の病態発症に関わる多様なグリア細胞関連遺伝子が同定されている。公募班員もグリア細胞に関わる多様な病態の発症メカニズムを解析し、さらに、グリア細胞を光操作することによる神経疾患の治療の可能性を追求するなどユニークな研究を展開しており、これらもこれからの楽しみである。

この5年間の成果は基礎研究も、基礎研究から臨床応用研究への橋渡しとしても極めて重要であり、これまで手つかずに等しかった、多くの精神神経疾患の病態解明に急接近し、そのまま臨床応用に移行できる成果も少なくない。

評価者としてシンポジウム、ワークショップ、班会議に全て出席し、つぶさにその進行過程を見てきた。そして、この新学術領域研究「グリアアセンブリによる脳機能発現の制御と病態」によってこれだけの成果が産み出されたのは至極当然と思うに至っている。その理由の一つは、勿論、班員の能力であるが、最も大きな理由はこの班を統括し、計画班員と公募班員の能力を最大限に引き出した池中班長の能力にあると確信した。三つの班に研究支援班を置き、イメージング技術、各種遺伝子改変ウイルスベクターの作成、遺伝子発現解析技術の供与、ゲノム解析、ヒト体細胞由来グリア細胞作成などの技術が共有できる仕組みを構築し、その利用を促進している。この仕組みは本研究班が終了した後も継続させて欲しい。さらに特筆したいのは若手の研究者の育成である。毎年、夏のワークショップに先立ち「若手の会」が開催され、研究班の研究に従事する若手研究者の研究意欲を高めてきた。この若手研究者の育成には海外の主要な学会への派遣、また、海外研究者との共同研究の促進も含まれており、多くの若手研究者を鼓舞してきた。その過程で海外の若手グリア研究者との交流を促進するための「Young Glia Meeting」が発足し、永続的な国際交流の場として定着している。これらはおそらく池中班長がこの研究班を始める前から意図していた将来の国際的なグリア研究の発展を具現したものであろう。このような企画により、育まれてきた多数の意欲ある若手研究者達は今後のグリア研究の中心となって活躍することは間違いない。大きな成果の一つである。

以上、この5年間の本新学術領域研究班の成果について評価者としての意見を述べさせていただいた。決して身びいきではない。むしろ十分にその成果の高さを書き切れない歯がゆさが残る。本研究班の成果は今後の国際的グリア研究の発展につながり、脳機能の本質の解明、さらに多様な精神神経疾患の治療法の開発につながるものと信じている。

総括班評価者：糸山泰人（国際医療福祉大学・名誉教授）

「脳とこころの研究」に代表される脳機能の解明研究は、21世紀に入り革新的に発展してきている。なかでも、今まで神経細胞を中心とした脳機能解明の研究に、数において神経細胞の数倍もあるといわれるグリア細胞の新たな機能や役割を示唆する知見が加わり、新たなパラダイムのなかで脳の働きを理解する動きが出てきている。本研究課題「グリアアセンブリによる脳機能発現の制御と病態」は、今まではあまりにも神経細胞に偏っていた研究主題をあえ

てグリア細胞主題に移すとともにアストロサイト、オリゴデンドロサイトおよびミクログリア総体としてのネットワーク（グリアアセンブリ）が、いかに神経組織及び神経回路の形成や維持に関わっているかを明らかにするのが中心目標であり、本研究の特色である。その斬新な目標達成のために、本研究では ①グリアアセンブリによるシナプスリモデリング機序など、脳機能成熟過程の調節機構の解明、②脳機能に関わるグリアアセンブリの作動原理の解明、③グリアアセンブリが主体的に傷害される「グリア病」の疾患概念の確立と病態解明を具体的な研究課題としている。この研究グループはテーマ自体の斬新さに加え、最新の脳科学解析技術にたけたグリア関連の有能な基礎研究者を集めているとともに精神科や神経内科をはじめとした臨床研究者も研究グループに加えていることは評価できる。また、本研究グループでは多くの新しい研究手法の導入がなされている。超高感度のCaセンサーを遺伝子改変マウスにおいてグリア細胞をはじめ多くの細胞に発現させたり、二光子励起レーザー顕微鏡の利用のもとに免疫染色や脳の透明化技術を取り入れ生体での解析が可能になっている。また、オプトジェネティック手法を導入することにより従来までは困難であったところの生体内でのグリア細胞機能の詳細な検討が可能になった。主だった研究成果を以下に示す。

①グリアアセンブリによる脳機能成熟過程の調節機能

発達過程の脳では、シナプスが盛んにリモデリングを繰り返しながら神経回路が構築されており、それにはミクログリアやアストロサイトが重要な役割を果たすことが分かっているが、シナプスの形成、消失、調整などの具体的な機序や過程に関しては不明な点が多い。本研究グループでは、組織透明化法および免疫染色を用いた広範囲 in vivo イメージングによりミクログリア突起の活発な伸張や退縮過程、加えて神経細胞との接触での形態の変化が観察可能になった。また、そうしたミクログリアの分布とスパイン動態の関連性が詳細に検討され、ミクログリアが大脳皮質において局所的にシナプス動態を制御する領域を規定していることが明らかにされた。また、それを繰り返すことにより新しいシナプスドメインが形成されていくモデルも示された。

②グリアアセンブリの作動原理

グリアアセンブリの細胞間連絡は神経細胞間連絡に比べると緩慢で、アナログ的で広範囲に及ぶものであり、そのアセンブリ全体の作動原理は不明である。その中であって、アストロサイトは細胞間伝達物質をCa依存的に放出することが分かっている。したがって、アストロサイトアセンブリの機能を理解するにはアストロサイトでのCa動態を知ることが重要と考えられる。その目的のため本研究班では超高感度Caセンサーをアストロサイトに発現させる遺伝子改変マウスを作製し解析を行うなかで幾つかの新しい発見がなされている。研究グループでは、今まで捉えることが困難であったアストロサイトの微小突起に局限する自発的Caシグナル「Ca twinkle」を発見するとともに、感覚刺激に誘発されるアストロサイトCaシグナルが微小突起から細胞体内へと伝搬することを明らかにした。こうしたアストロサイトCaシグナルは局所神経制御とは異なる作動原理としてグリアアセンブリの機能に関わっていると考えられる。

③「グリア病」という新たな疾患概念

一方、本研究はグリアアセンブリの破綻に起因する疾患を「グリア病」と位置づけ、その疾患概念とそれに関わる病態を研究している。特に精神科領域での懸案の疾患である統合失調症の病態をニューロン傷害でなくミエリン・オリゴデンドロサイトのグリアアセンブリ傷害が関与しているものと位置づけ、医学的に質の高いサンプル集団を用いたゲノム解析、死後脳解析、画像解析を行い、幾つかのグリア関連遺伝子の関与を示している。また、アストロサイトネットワークとオリゴデンドロサイトネットワーク連携に重要なコネキシン異常による脱髄病態の解明も研究されており、今後新たな「グリア病」の概念が組み立てられることが期待される。また、グリア病としての範疇に入れるべきではないかも知れないが、グリアアセンブリが脳神経疾患の病態に関与するものとして「グリア性虚血耐性」ともいわれる現象の提唱がある。神経細胞の虚血耐性現象とは、非侵襲性虚血プレコンディショニングにより、その後の侵襲性虚血に対して耐性を獲得する現象である。この虚血耐性にアストロサイトがP2X7受容体を発現し、その後に遅発性のhypoxia inducible factor-1aを増加させて「グリア性虚血耐性」機能を発揮することを示したことは、脳虚血性疾患の医療にとって重要である。

以上、本研究グループの主な研究成果を示した。

本グリアアセンブリ領域研究の究極的な目標は、あえて言えば、「グリア細胞が主体となって脳機能を制御していることを証明する」ことでもある。この斬新で壮大な目標に対して、本件研究グループでは、①グリアアセンブリによる脳機能成熟過程の調節、②グリアアセンブリの新たな作動原理、③グリア病という新たな疾患概念の確立の研究で臨み、上述したようにいくつかの新たな知見を得ている。いずれにしろ、グリアアセンブリの全体像としての機能や役割を明らかにするにはまだ多くの時間と研究成果の蓄積が求められるが、本研究グループはそうしたグリアアセンブリ研究の今後の方向性を示す基盤となる研究成果を上げたことは大いに評価できる。