

領域番号	3507	領域略称名	グリアアセンブリ
研究領域名	グリアアセンブリによる脳機能発現の制御と病態		
研究期間	平成25年度～平成29年度		
領域代表者名 (所属等)	池中 一裕（生理学研究所・分子細胞生理研究領域・名誉教授）		
領域代表者 からの報告	<p>(1) 研究領域の目的及び意義</p> <p>目的: われわれの脳内は神経回路が縦横無尽に張り巡らされており、神経細胞間連絡が脳機能発現に重要な働きをしています。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ます。しかしこの連絡は神経細胞間連絡と比し緩慢で、アナログ的交信を用います。またその交信範囲は、脳の特定期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ます。本研究領域ではグリア細胞がグリアアセンブリ（巨大なグリアネットワーク）を形成する過程を明らかにし、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、また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します。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します。このようにグリアアセンブリの破綻により生じる疾患を「グリア病」と名付けました。</p> <p>意義: 今まで脳の働き（記憶、認知など）や脳の病気は、神経細胞の働きやその異常を調べて来ましたが、グリアアセンブリの研究によりこれまでの研究では見えてこなかった原理や異常が見えてきます。特に「グリア病」という新たなくくりで精神・神経疾患をまとめますと、神経内科領域の疾患と精神科領域の疾患に病態や治療法に共通点の見えてくる可能性があります。これにより精神・神経疾患に新たな治療戦略を提供できます。</p>		
	<p>(2) 研究成果の概要</p> <p>グリアアセンブリの脳内における機能を調べるためには、in vivo でグリア細胞におけるカルシウムイメージングを行う必要があります。アストロサイトは薄い突起を延ばし、シナプスや他の細胞の細胞体などを覆っていますが、従来アストロサイト突起のカルシウム濃度を調べることは困難でした。本領域ではこの検出限界を上げることで突起内のカルシウム濃度を測ることのできるマウスを作製しました。また、グリアアセンブリの機能異常による脳機能変化を調べるためにアストロサイトから ATP 放出の低下しているマウス、カルシウムシグナリングが変化しているマウスも作製しました。これらのマウスを使って、アストロサイトやシナプスの詳細な形態変化を調べ、グリアアセンブリが脳機能発現に重要な役割を果たしていることを明らかにしました。さらに、ヒトの病態に迫るためには、疾患ゲノム変異の同定及び疾患モデル細胞・動物の解析が不可欠です。グリア系遺伝子において精神・神経疾患の発症に強く寄与し得るゲノム変異の同定に成功しており、ゲノム変異を有する患者由来の iPS 細胞やゲノム変異に基づくモデル動物も作製しました。また新たな疾患モデル細胞として、ヒトの末梢血から単球を単離し、2種類のサイトカイン (GM-CSF と IL-34) を2週間投与することで、iPS 細胞を経由することなく迅速にマイクログリア細胞株を作製することに成功しました。このことより、グリアアセンブリの異常がどのようにヒトの精神疾患につながるのか、理解できるようになってきました。</p>		

<p>科学研究費補助金審査部会 における所見</p>	<p>A (研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの成果があった)</p>
	<p>本研究領域は、神経科学の中でも、グリア細胞を研究する研究者が結集し、グリア細胞研究を強力に推進した。「神経細胞や脳の生後発達、情報処理、機能に、グリア細胞がネットワークとして働きかけ（グリアアセンブリ）、その破綻が脳神経疾患の病因になっている」という考えの下で研究を遂行し、脳の機能や発達におけるグリア細胞の重要性を示した。共同研究の推進や技術支援により、融合的な研究や有機的な研究領域内の連携が図られ、多くの共同研究が遂行され、領域代表者を中心とした領域運営が順調に行われた。</p> <p>その結果、研究領域全体で5年間に700編以上の海外学術論文を出版し、各計画研究から当初の目標に関して高インパクトな論文が出版された。公募研究代表者による研究成果にも、研究領域の成果にふさわしいものが多数あり、国際的な視点で評価に値する。また、本研究領域に幅広い研究者を結集し、共同研究を進めることにより脳神経科学の総合的推進に貢献したと評価できる。その成果を基盤に、グリア細胞の機能と重要性を伝え、脳神経系の基礎研究と臨床研究科学に貢献した。加えて、国際グリア若手の会 (YoungGlia) を組織するなど、若手研究者育成を通して当該分野の発展に貢献した点も評価に値する。</p> <p>以上のことより、当初の研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの進展が認められる。</p>