

領域略称名：スクラップビルド
領域番号：3802

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)」に係る中間評価報告書

「スクラップ&ビルドによる脳機能の動的制御」

(領域設定期間)

平成28年度～平成32年度

平成30年6月

領域代表者 (東京大学大学院・理学系研究科・教授・榎本 和生)

目 次

研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要	7
2. 研究の進展状況	9
3. 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	12
4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	13
5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	16
6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	21
7. 若手研究者の育成に関する取組状況	23
8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	24
9. 総括班評価者による評価	25
10. 今後の研究領域の推進方策	27

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	16H06455 スクラップ&ビルドによる脳機能の動的制御	平成28年度～ 平成32年度	榎本 和生	東京大学・大学院理学系研究科・教授	8
Y00 支	16K21726 スクラップ&ビルドによる脳機能の動的制御	平成28年度～ 平成32年度	榎本 和生	東京大学・大学院理学系研究科・教授	8
A01 計	16H06456 神経突起コンパートメント化によるスクラップ&ビルド	平成28年度～ 平成32年度	榎本 和生	東京大学・大学院理学系研究科・教授	6
A01 計	16H06457 シナプスの要・不要を規定するスクラップ&ビルド分子機構	平成28年度～ 平成32年度	鈴木 崇之	東京工業大学・大学院生命理工学研究科・准教授	1
A01 計	16H06458 ミクログリアによるコンパートメント認識とスクラップ&ビルド制御	平成28年度～ 平成32年度	鈴木 淳	京都大学・物質-細胞統合システム研究拠点・教授	1
A02 計	16H06459 マウス体性感覚野をモデルとした大脳皮質回路の早期スクラップ&ビルドの解析	平成28年度～ 平成32年度	岩里 琢治	国立遺伝学研究所・個体遺伝研究系・教授	2
A02 計	16H06460 感覚入力特異的なスクラップ&ビルドによる大脳皮質の多細胞ネットワーク形成機構	平成28年度～ 平成32年度	吉村 由美子	生理学研究所・生体情報研究系・教授	2
A02 計	16H06461 発達期と成熟期のスクラップ&ビルドによる小脳神経回路の動的制御	平成28年度～ 平成32年度	柚崎 通介	慶應義塾大学・医学部・教授	2

A03 計	16H06462 成体脳におけるスクラップ&ビルドの高次機能の解明	平成 28 年度～ 平成 32 年度	宮川 剛	藤田保健衛生大学・総合医科学研究所・教授	5
A03 計	16H06463 精神神経疾患を理解するシナプスのスクラップ&ビルド	平成 28 年度～ 平成 32 年度	内匠 透	理化学研究所・脳科学研究センター・シニアチームリーダー	3
総括・支援・計画研究 計 8 件					
A01 公	17H05735 スクラップ&ビルドによる発達期の神経回路形成とその破綻	平成 29 年度～ 平成 30 年度	林 朗子	群馬大学・生体調節研究所・教授	1
A01 公	17H05736 老化に伴う神経回路のスクラップ&ビルド	平成 29 年度～ 平成 30 年度	殿城 亜矢子	千葉大学・大学院薬学研究院・助教	1
A01 公	17H05737 (廃止) メス特異的なニューロンのスクラップ&ビルドによる魚類の脳の性転換機構	平成 29 年度～ 平成 30 年度	大久保 範聡	東京大学・大学院農学生命科学研究科・准教授	1
A01 公	17H05738 シナプスのスクラップ&ビルドに発熱が与える影響の解明	平成 29 年度～ 平成 30 年度	小山 隆太	東京大学, 大学院薬学系研究科・准教授	1
A01 公	17H05739 スクラップ&ビルドによるカラム構造の形成機構	平成 29 年度～ 平成 30 年度	佐藤 純	金沢大学・新学術創成研究機構・教授	3
A01 公	17H05741 CAST/ELKS の機能制御から捉える網膜シナプスのスクラップ&ビルド	平成 29 年度～ 平成 30 年度	大塚 稔久	山梨大学・医学系研究科・教授	1
A01 公	17H05742 軸索コンパートメントにおけるスクラップ&ビルド	平成 29 年度～ 平成 30 年度	久場 博司	名古屋大学・医学系研究科・教授	1

A01 公	17H05743 損傷神経の生存軸索再生を制御するスクラップ&ビルドの分子基盤の解明	平成 29 年度～ 平成 30 年度	木山 博資	名古屋大学・医学系研究科・教授	3
A01 公	17H05744 学習に依存した脳内シグナルフローの変化を生み出すスクラップ&ビルド機構	平成 29 年度～ 平成 30 年度	山下 貴之	名古屋大学・環境医学研究所・准教授	1
A01 公	17H05745 自発神経活動に依存した大脳長距離軸索投射の形成・再編・再生	平成 29 年度～ 平成 30 年度	田川 義晃	鹿児島大学・医学研究科・教授	1
A01 公	17H05747 オリゴデンドロサイトの制御による神経科回路活動の精緻化	平成 29 年度～ 平成 30 年度	和氣 弘明	神戸大学・医学研究科・教授	4
A01 公	17H05749 聴覚可塑性における大脳皮質回路のスクラップ&ビルドの役割	平成 29 年度～ 平成 30 年度	宋 文杰	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・教授	2
A01 公	17H05750 血流による嗅球ニューロンのスクラップ&ビルド	平成 29 年度～ 平成 30 年度	澤本 和延	名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授	2
A01 公	17H05752 視床トポグラフィック回路におけるスクラップ&ビルド機構の解明	平成 29 年度～ 平成 30 年度	宮田 麻理子	東京女子医科大学・医学部・教授	4
A01 公	17H05753 聴覚系シナプスのスクラップ&ビルドによる回路機能制御	平成 29 年度～ 平成 30 年度	坂場 武史	同志社大学・脳科学研究科・教授	3
A01 公	17H05754 生得的回路と競合・融合して形成される経験依存的なキンカチョウ歌学習の神経回路	平成 29 年度～ 平成 30 年度	杉山 陽子	沖縄科学技術大学院大学・臨界期の神経メカニズム研究ユニット・准教授	1

A01 公	17H05755 平面内細胞極性の制御 因子によるシナプスの スクラップビルド	平成 29 年度～ 平成 30 年度	岸 将史	生理学研究所・生体機能調節研究 領域・特別協力研究員	3
A01 公	17H05756 成長円錐のスクラップ &ビルドによる神経回 路形成	平成 29 年度～ 平成 30 年度	戸島 拓郎	理化学研究所・光量子工学研究領 域・研究員	1
A01 公	17H05757 細胞外環境に応答した 段階的スクラップ&ビ ルドによる樹状突起形 成機構の解明	平成 29 年度～ 平成 30 年度	川内 健史	先端医療振興財団・研究員	1
公募研究 計 19 件					

研究領域全体に係る事項

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。

研究の学術的背景

生物は、発達や環境変化に応じて、体内構造の一部を破壊（スクラップ）するとともに新たな構造を創造（ビルド）することにより機能再編を実現する。このような創造的破壊（スクラップ&ビルド）現象は多細胞生物において普遍的に観察されており、一般的な原理を共有していると考えられる。

神経系におけるスクラップ&ビルドの特徴の一つは、神経細胞と神経細胞の繋ぎ目である数ミクロン単位の「シナプス」から、その数万倍に相当する脳領野内や領野を越えた神経ネットワークに至る、ミクロからマクロレベルのスケール

においてシームレスに破壊と創造が制御されることにより神経機能を頑強に改変する点にある（図1）。そのため、細胞単位では細胞死による除去だけではなく、神経突起やシナプスなど「生きたままの細胞」の一部だけを除去・改変する過程が顕著にみられる。驚くべきことに神経細胞は表面積の半分以上を失っても更に生存し続け、かつ新しい環境に合致した神経突起を創造しうる。このような頑強性は、細胞の一部をコンパートメント化し、選択的に除去することにより発揮される。また神経細胞は相互にネットワークを形成することにより高次機能を発揮する。そのため細胞レベルに加えて脳領野内や領野を越えて、ネットワーク単位でシナプスの総数や位置が空間的に厳密に制御される。ネットワーク単位でのスクラップ&ビルドは時間的にも制御されることによって、生涯にわたり神経機能がダイナミックに制御され続ける。幼若期において神経回路は過剰に形成されたのちに、遺伝子プログラムと環境との相互作用によって余分な神経回路を除去しつつ新たな回路が付加され機能的なネットワークが完成する（図1）。成熟後の脳においても神経活動の変化に応じて、シナプスが除去と創造過程を経て再編され記憶・学習を担うことが明らかになってきた。このような破壊と創造を時空間的に相互作用させる「スクラップ&ビルド」現象により、脳は他の臓器ではありえない恒常性を発揮する。例えば多くの臓器では9割を失うと機能を喪失して患者は生きることができないが、脳では頑強なスクラップ&ビルドによって機能を再建することができる。一方でスクラップ&ビルドが不全になると、マクロレベルでは顕著な構造的変化を検出できなくても大きな障害が生じる。自閉症や統合失調症などの精神疾患はその典型である。

これまでの神経科学研究において、細胞コンパートメント構築とその選択的除去を担うメカニズムの解明が遅れてきた理由の1つとして、扱われてきた実験システムの複雑さが挙げられる。たとえば、神経可塑性研究によく用いられるほ乳類の脳皮質は、電気生理学的手法による再編現象の検出には適しているが、コンパートメント構築と除去を制御する分子基盤を包括的に理解するためには、構造と再編過程があまりに複雑すぎる。これに対して、近年、我が国の研究は、独自の簡便な解析システムを開発することにより本分野において世界をリードしつつある。榎本や鈴木崇は、ショウジョウバエ神経系をモデルとして、変態や神経入力にともなう神経回路スクラップ&ビルド現象を独自に発見し、神経突起やシナプスなどの細胞コンパートメント構築とその選択的除去を担う分子基盤の網羅的同定を行っている。また、柚崎や狩野（本領域アドバイザー）は、脳皮質に比べて構造や再編過程

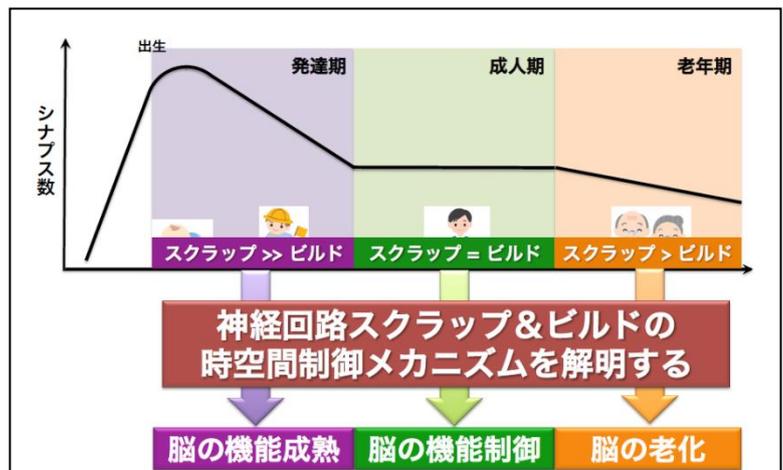


図1. ヒトの一生で観察される神経回路スクラップ&ビルド

ヒト脳内におけるシナプス数の変動。人生の異なる時期に、異なるスケールとバランスのスクラップ&ビルドが起きており、それが

がシンプルであるマウス小脳回路を解析モデルとしてin vivoもしくはin vitro解析システムを開発することにより、神経回路スクラップ&ビルドのネットワーク制御を担う新規分子基盤を次々に同定してきた。このようなショウジョウバエやマウス小脳などのモデル研究において得られた知見をマイクロ（シナプス）レベルからマクロ（脳領野内・領野を越えた神経ネットワークや個体の高次機能）レベルに適用し、かつ他の脳部位の神経回路の現象と比較することによって、初めてスクラップ&ビルドを担う共通原理と特殊原理を統合的に理解できる。そのためには、個々の研究ではなく新学術領域における一貫した戦略的研究が必須である。

このように、神経機能改変をもたらす神経回路スクラップ&ビルド・システムの実体に迫る研究は、「コンパートメント構築」「ネットワーク制御」「高次機能と疾患」の各階層においてトップレベルの研究が既に我が国の研究者によって行われつつある。したがって本新学術領域によってこれらの個別研究を集結し、かつ強いリーダーシップの下に戦略的に統合することによって、「脳の機能改変を駆動するスクラップ&ビルド・システム」という新概念の確立に至る準備は十分に整っている。

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点

前述のように、我が国の神経回路スクラップ&ビルド研究は、マウス小脳回路やショウジョウバエ神経回路などシンプルな解析モデルを独自に確立することにより、分子基盤同定において世界を牽引しつつある。さらに、**内匠**が独自に樹立した CNV モデルマウス系統 (**Cell** 2009) 及びゲノム編集技術を組み合わせた新規染色体工学技術、**今井** (榎本の分担) が開発した脳透明化技術 (**Nature Neurosci** 2013)、**岩里**によるマウス大脳皮質の単一ニューロン可視化&遺伝子改変技術 (**Neuron** 2014)、さらに**小澤**が開発した G タンパク質共役型受容体 (GPCR) 光操作法など光遺伝学ツール (**Sci Rep** 2018) など、日本独自の技術とリソースが開発されたことにより、マウス小脳神経回路やショウジョウバエ神経回路から得られる分子レベルの情報を、より複雑で高次機能を担う大脳皮質神経回路の研究と戦略的に統合させることによって、マイクロからマクロレベル、発達期から成熟後も含めたスクラップ&ビルド現象の一般原理と特殊原理の解明と新しい概念の創出が可能になることが期待できる。

スクラップ&ビルドは、あらゆる多細胞組織に普遍的な現象である。時空間的な制御機構の程度は異なる可能性はあるが、生きたまま細胞の一部をコンパートメント化して除去・再建（新生）するスクラップ&ビルド現象は、血管組織など様々な多細胞組織で報告され始めている。したがって、脳神経回路をモデルとしてスクラップ&ビルド・システムのコンパートメント構築原理と制御基盤の解明を目指す本新学術領域研究の成果は、神経科学の範疇だけに留まらず、細胞生物学、発生生物学、血管生物学、免疫学などの生物学の多様な研究分野への波及効果が期待できる。また、原理解明のために開発する諸技術・資源もさまざまな領域に波及することが期待される。

これまで、正常脳神経回路における再編現象と脳機能成熟や個性形成との関連性については十分に分かっていなかった。その1つの要因は、再編を担う分子基盤の理解が不十分であるために、高次脳領域や個体のレベルにおいて因果関係を調べるための解析法が確立されていないことが挙げられる。本領域の直接の成果として、長らく議論されてきたこの問題が解決されることが期待される。近年の遺伝子研究の結果、発達障害や精神疾患の原因遺伝子の大半はシナプス分子の変異に起因することがわかってきた。また神経変性疾患においてもシナプス部位がより選択的に障害される。これまでは、シナプスにおける病変は数や形態の変化など静的な側面が着目されてきた。しかし、これらの病態はスクラップ&ビルドという動的現象の観点から初めて正確に理解できる。実際に、**内匠・岡部** (連携研究者) らはさまざまな遺伝子異常による自閉症モデルマウスにおいて共通してスパイン (シナプス後部の構造) の動的平衡の障害を見いだしている。したがって本新学術領域の成果によって自閉症、統合失調症や認知症などにおける病態解明や、新しい治療法の開発に貢献できる知見や実験系を提供することが期待される。

2. 研究の進展状況 [設定目的に照らし、研究項目又は計画研究ごとに整理する] (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、現在までにどこまで研究が進展しているのか記述してください。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、どのように発展したかについて研究項目又は計画研究ごとに記述してください。

本研究領域では、神経回路スクラップ&ビルドの分子実体と制御メカニズムに迫るべく、「コンパートメント構築」「ネットワーク制御」「高次機能と疾患」という3階層からなる研究体制を構築し、それぞれの階層が互いに有機的に連携することにより領域研究を順調に発展させてきた。その概要の一部を以下に簡潔に記載する。

1. **コンパートメント構築**：ショウジョウバエ神経細胞をモデルとして網羅的遺伝子スクリーニングを推進し、神経突起コンパートメント化（榎本）、シナプスコンパートメント化（鈴木崇）をそれぞれ制御する新規分子基盤を同定した。さらにマウスグループと連携し、共通原理と特殊原理の振り分けを行っている。
2. **ネットワーク制御**：神経活動依存的なネットワーク機能改変に関わるスクラップ&ビルドの仕組みを新たに発見する（吉村、柚崎）とともに、神経回路スクラップ&ビルド研究を加速させる新規技術の開発を行った（岩里）。
3. **高次機能と疾患**：自閉症の新たな仕組みを発見し、さらに発達期にセロトニンを充填することにより自閉症症状の一部が緩和される可能性を示した（内匠）。

さらに、領域内における実験機器・技術の共有や、異なる分野間の融合研究など、種々の領域内共同研究を進めてきた。現在67の領域内共同研究が進行中であり、共著の論文が複数投稿中であるなど、領域内の研究を有機的に融合・連携させることにより着実に成果が上がりつつある。このように、領域研究は当初の計画通り、あるいはそれ以上に順調に進展している。

研究計画ごとの進展状況

計画研究 A01-1 神経突起コンパートメント化によるスクラップ&ビルド

研究代表者：榎本和生（東京大） 分担研究者：小澤岳昌（東京大）・今井猛（九州大）

本研究では、神経突起コンパートメント形成と除去を担う分子基盤を包括的に解明するとともに、同定した因子群の機能をショウジョウバエとマウスで並行して検証することにより普遍性と多様性を抽出することを目指している。これまでに、不要神経突起のコンパートメント化と除去メカニズムの解析では、RNAiスクリーニングにより複数の候補分子を単離し、セプチンなど各同定遺伝子の機能解析を開始するとともに、マウス神経回路における相同分子の機能解析もスタートした。並行して、スクラップとビルドを連動させるための因子を探索し、突起スクラップを受けたニューロンにマイクロRNA (miR-87) が発現誘導されることによりビルドが誘導されることを突き止めた（論文作成中）。神経回路再生の時間制御にマイクロRNAが働くことを示した世界で初めての成果であり、非常に重要な発見であると考えられる。さらに、細胞膜上のG蛋白質結合型受容体 (GPCR) 量を一過的かつ可逆的に増減させることができる光操作技術の開発に成功し (Takenouchi et al. *Sci Rep* 2018)、現在、本技術の *in vivo* 研究への応用を進めている。

計画研究 A01-2 シナプスの要・不要を規定するスクラップ&ビルド分子機構

研究代表者：鈴木崇之（東工大）

神経活動依存的な要・不要シナプスの選択的除去・構築を担う細胞間シグナル分子を5つ同定した。その中のBeatVはBeatファミリー（14遺伝子）に属し、Sideファミリー（8遺伝子）とペアとなって結合する。BeatVが後シナプス側で、Side2が前シナプス側で機能していることを見出した。これらのタンパク質の局在がシナプスごとに異なっていることが、解体されるシナプスと、されないシナプスを区別している。神経活動依存的な可塑性において、このような多様性を生み出す膜タンパク質の遺伝子ファミリーの関与が示されたのは、世界初であり、この研究の進展がシナプス可塑性の理解に大きく貢献することが期待される。さらにシナプス形成の制御という観点から、軸索伸長からシナプス形成に切り替わる転換が遺伝子プログラムによってどのように制御されているかを解明するとい

う研究目的を発展的に設定した。発生段階において、軸索末端をスクラップするか、ビルドするか
の判断に迫られる転換期が存在し、その転換がスムーズに行われないと軸索が縮退することが分か
った。発生期の2つのモードの転換期に、2つの受容体型チロシン脱リン酸化酵素 (RPTP) の複合体
の構成メンバーが変わること、また RPTP の活性の強さとシナプス形成層の深さが比例しているこ
うであった。本研究は、層特異的にシナプスを形成するメカニズムがタイミングと軸索安定化によ
って制御され、無数かつ多様なシナプス形成を秩序だてて規定する未知で単純なメカニズムを初
めて明らかにしたものである (Hakeda-Suzuki et al. *eLife* 2017)。

計画研究 A01-3 ミクログリアによるコンパートメント認識とスクラップ&ビルド制御

研究代表者：鈴木淳 (京都大)

我々は、神経細胞においてシナプスがどのように”Eat-me signal”を提示しグリア細胞による貪食を
促進しているのかを明らかにすることを目的として研究を進めている。これまでに、”Eat-me signal”
である phosphatidylserine (PS)を露出する能力を保持し、シナプスに発現している分子として細胞膜タ
ンパク質 Xkr4 を同定した。Xkr4 は C 末端の細胞内領域をカスパーゼにより切断されることで活性化
するが、切断だけでは活性に十分でない。そこで、Xkr4 がどのように活性化するかを調べるために、
C 末端の細胞内領域が切断された Xkr4(Xkr4ΔC)を細胞に発現させ、Xkr4 が構成的に活性化した変異
細胞を得ることを試みた。結果、6 回の FACS Sorting により Xkr4 が恒常的に活性化した細胞を得る
ことができた。この細胞より cDNA Library を作製し発現クローニングによって Xkr4ΔC を活性化する
分子を探索したところ、Xkr4ΔC 自身の変異を複数同定した。この変異体を発現させた細胞は、外部
から刺激を加えなくても自発的に PS を露出する。現在この変異体を発現させることでシナプスがグ
リアによって貪食されるか調べるところである。また、Xkr4 を活性化させるシグナリング経路に関し
ては引き続きスクリーニングを進めている。

研究計画 A02-1 マウス体性感覚野をモデルとした大脳皮質回路の早期スクラップ&ビルドの解析

研究代表者：岩里琢治 (遺伝研) 分担研究者：下郡智美 (理研)

神経ネットワーク再編における神経突起スクラップ&ビルドのダイナミクス解析のために、新生仔
マウスの大脳皮質の同一のニューロンを数日間にわたり繰り返しイメージングする技術の開発に世
界で初めて成功した。その技術を用いて、樹状突起ターンオーバーを見出し、それが樹状突起再編メ
カニズムの鍵となることを示唆する結果を得た。神経突起スクラップ&ビルドにおける神経活動の作
用機序を理解するために、生後 5 日目の体性感覚野第 4 層のニューロンあるいは視床皮質軸索にカル
シウムセンサー GCaMP6s を発現させ、二光子顕微鏡を用いて解析した。その結果、パッチワーク型
の自発活動が新生仔期である生後 1 週目だけに存在することが明らかとなった。さらに、このパター
ンを乱したとき、神経突起ダイナミクスが変化することも見出している。分子機構解明に関して、研
究分担者と協力して、Btd3 が特異的に樹状突起の形態を変化させる作用機序の一端を明らかにし
てきた。これらの結果の一部は、研究代表者を責任著者とする 3 報の論文 (Luo et al. *Sci Rep* 2016; Katori
et al. *J Neurosci* 2017; Mizuno et al. *Cell Rep* 2018) として発表された。

計画研究 A02-2 感覚入力特異的スクラップ&ビルドによる大脳皮質内の多細胞ネットワーク形成機構

計画研究者：吉村由美子 (生理研) 分担研究者：山本巨彦 (大阪大)

我々の研究グループは、視覚入力特異的な視覚機能変化の基盤となる、多細胞ネットワークのスク
ラップ&ビルド様式と機構を明らかにすることを目指している。これまでに、視覚経験に依存して視
覚野細胞の視覚反応が強化あるいは弱化する機構について、視覚野の可塑的変化のスイッチングに視
覚経験が必要なこと (Sugimura et al. *Neurosci Res* 2017)、同じ視覚機能を有する細胞群の同期的活動
の発達には視覚体験が必要なモードと必要でないモードがあること (Ishikawa et al. *J Neurosci* in
revision) を見出し、生理学的な観点からスクラップ&ビルド様式を明らかにした。機能成熟の基盤
となる多細胞ネットワークのスクラップ&ビルド機構については、同じ細胞系譜の細胞間には生後発
達期に高い割合で神経結合がビルドされ、その後一方向性結合が選択的にスクラップされ、双方向性
結合だけが維持される機構の存在がわかった (Tarusawa et al. *BMC Biol* 2016)。さらに、これら
神経回路のスクラップ&ビルドの分子基盤に対して、研究分担者山本や領域共同研究者と共に解析を
進め、メチル化・脱メチル化、ヒストン修飾のエピジェネティックな転写調節機構が重要な役割を果
たしていることが明らかになってきた (Alchini et al. *Sci Rep* 2017; Onishi et al. *J Neurosci* 2017;
Kitagawa et al. *J Neurosci* 2017)。これらは神経回路と機能の再編機構の理解に一石を投ずる独創的な成
果である。

計画研究 A02-3 発達期と成熟後のスクラップ&ビルドによる小脳神経回路の動的制御

研究代表者：柚崎通介（慶應大） 分担研究者：溝口明（三重大）

これまでに、平行線維-プルキンエ細胞シナプス形成と維持に必須な分子である *Cbln1* が、細胞外基質を破壊する酵素とともに平行線維内のライソゾームから神経活動依存的に分泌されることを世界で初めて明らかにした (Ibata et al. *Neuron in revision*)。シナプス形成を司る分子が同時に破壊現象を伴う巧妙な分子機構を明らかにした点で、スクラップ&ビルド機構の本質に迫る発見であると考えている。一方、プルキンエ細胞樹状突起の刈り込み過程については、2光子顕微鏡を用いたマウス個体での経時的な *in vivo* イメージング法を確立した。その結果、プルキンエ細胞の複数の樹状突起間で破壊と除去がダイナミックに進行する時期が続いた後に、ある時点で急に最終的な樹状突起が選択され成長スパイクが起きることが分かった。この過程には神経活動による細胞内 *Ca* 上昇とそれに伴うカルモデュリンキナーゼの活性化が必要であることが明らかになった (Takeo et al. 投稿準備中)。興味深いことに、この過程にプルキンエ細胞における NMDA 型グルタミン酸受容体が必須であることも判明した。これまでにプルキンエ細胞に NMDA 受容体が生後一過的に発現することは知られていたが、その生理的意義については長らく謎とされてきた。今回の発見は、NMDA 受容体こそが、神経活動に応じた幼若期のプルキンエ細胞樹状突起刈り込み過程における重要な立役者であることを示している。このような NMDA 受容体によるプルキンエ細胞樹状突起刈り込み過程は、A02-2 班での大脳皮質感覚野における樹状突起刈り込み過程と同じ原理が使われていることを示唆しており極めて興味深い。

計画研究 A03-1 成体脳におけるスクラップ&ビルドの高次機能の解明

研究代表者：宮川剛（藤田衛生保健大）

我々は、脱成熟に伴う神経回路スクラップ&ビルド機構の分子機序と機能を明らかにするとともに、他の班員と連携し、行動解析や神経活動イメージング等を用いて各種スクラップ&ビルド現象の破綻と高次機能障害との関係を解明することを目標とする。現在までに、未成熟歯状回を有する *Schnurri-2 (Shn2)* を欠損したマウスの三次元電子顕微鏡解析を行い、スパインが形態学的に未成熟であり、ターンオーバーが亢進していることを示唆する結果を得ている。また、歯状回特異的な光遺伝学的手法を用いて、刺激の強度・頻度を体系的に操作することにより、脱成熟が一過性に終わる段階から長期的に持続する段階へ移行する際のパラメーターを探索し、脱成熟が固定化する条件を明らかにした。この神経過活動による脱成熟の固定化で生じるスクラップ&ビルド機構の機能解明を目指し、固定化前後のタイムポイントを数点とり、RNA-seq による遺伝発現データを取得・解析中である。さらに、脱成熟で生じるスクラップ&ビルド機構の神経回路・行動レベルでの機能の探索のため、*in vivo* 神経活動イメージングの実験系及び解析系の立ち上げを行い、オープンフィールドテストにおいて機械学習を用いて神経活動から行動に関するパラメーターの推定が可能となった。また、我々はマウスの網羅的行動解析の研究拠点を運営しており、班員らの有するスクラップ&ビルド機構のカギ分子についての遺伝子改変マウスを用いる網羅的行動テストバッテリーも進行中である。

計画研究 A03-2 精神神経疾患を理解するシナプスのスクラップ&ビルド

研究代表者：内匠透（理研） 分担研究者：萬代研二（北里大）

スパイン動態の分子メカニズムとして、2光子顕微鏡を用いた *in vivo* イメージングにより、自閉症モデルマウス (*Dup15q*) で見られたスパイン表現型の原因遺伝子として *Necdin* を同定した。現在、シナプス可塑性、局所翻訳、ミクログリア活性化等の観点から *Necdin* によるスパイン変容の分子メカニズムを探索中である。また、自閉症患者の全エクソーム解析から、新規の自閉症変異体 *Neuligin1 (Q89L)* を同定し、その細胞生物学的解析及びヒト型自閉症変異モデルマウスの作成・解析から、シナプス分子である *Neuligin1* の機能的・病的意義を明らかにした (Nakanishi et al. *PLoS Genet* 2017)。スクラップ&ビルド現象の個体レベルの解析として、自閉症モデルマウス (*Dup15q*) に関して、縫線核セロトニン神経の低活動、大脳皮質体性感覚野における興奮性・抑制性神経比の異常を見出し、これらの異常及び社会性行動の異常が発達期のセロトニン補充により改善することを明らかにした

(Nakai et al. *Sci Adv* 2017)。さらに、シナプスのスクラップ&ビルド現象がもたらす神経ネットワークの新規解析法として、覚醒下マウスの機能的磁気共鳴画像 (fMRI) 実験系を立ち上げた。分担研究者の萬代は、細胞接着分子ネクチンに結合する分子アフアディンが苔状線維シナプスのスパインを含む微細構造の形態形成とシナプスの機能の制御に必要な不可欠な分子であることを明らかにした (Geng et al. 2017; Sai et al. *J Comp Neurol* 2017)。

3. 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（2ページ以内）

審査結果の所見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。

<審査結果所見原文>

本研究領域は、日本が国際的に優位性を持つ神経回路可塑性の領域を新しい切り口で発展的・飛躍的に展開させようとする提案である。脳機能改変の際には「スクラップ&ビルド」が行われているが、本研究領域ではその基盤を明らかにするため、計画研究を「コンパートメント構築」、「ネットワーク制御」、「高次機能」と階層性を持たせて組織すると同時に、それぞれ異なる研究手法を使うグループを的確に配置している。神経科学のみならず、細胞生物学、免疫学、遺伝学、生理学、行動学、ゲノム工学などにおける一線の研究者が集結しており、互いに連携することで、新しい領域の形成が期待できる。

「スクラップ&ビルド」はあらゆる多細胞組織において普遍的なものと考えられ、その解明を目指す本研究領域の成果は個体の構築や機能・発生といった多細胞生物全般の理解に貢献し、細胞生物学・発生生物学・血管生物学・免疫学など種々の生物学領域に波及効果をもたらす可能性が期待できる。また、発達障害や精神疾患の原因遺伝子の多くはシナプス関連分子であることが分かっており、本研究領域における基礎神経科学研究が、これらの疾患の病因・病態の解明、治療戦略の開発などに貢献しうる学術的基盤や実験系を提供することが期待される。

総括班における研究支援体制も妥当であり、国際的共同研究を支援するための海外研究拠点の設置、若手研究者育成についても具体的な提案がなされており評価できる。

<指摘を受けた事項への対応>

審査結果の所見においては、研究計画に対する指摘は頂いていない。計画研究・公募研究、総括班、国際活動支援班の全てにおいて、計画通りに全ての活動が進行するよう留意した。

4. 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。

以下の論文は全て査読あり。

<計画研究>

1. Utashiro N, Williams CR, Parrish JZ, *Emoto K. Prior activity of olfactory receptor neurons is required for proper sensory processing and behavior in *Drosophila* larvae. *Sci Rep* 8: 8580, 2018.

榎本らは、ショウジョウバエ嗅覚ニューロンの過去の活動履歴（prior activity）が、嗅覚回路のスクラップ&ビルドを介して、現在の嗅覚依存的な嗜好性行動のファインチューニングを行うことを示した。本研究は、神経回路スクラップ&ビルドと行動適応の因果関係を、分子（嗅覚受容体）から回路（嗅覚回路）を経て個体行動レベルまで、一貫して示した初めての研究成果である。

2. Mizuno H, Ikezoe K, Nakazawa S, Sato T, Kitamura K, *Iwasato T. Patchwork-type spontaneous activity in neonatal barrel cortex layer 4 transmitted via thalamocortical projections. *Cell Rep* 22: 123-135, 2018.

岩里らは、独自に開発した世界最先端の幼若マウス脳in vivoイメージング技術とマウス遺伝学技術を融合することにより、新生仔期（生後1週目）の体性感覚野第4層の自発活動パターンを精密に解析することに成功した。その結果、それがパッチワーク型という新規タイプのパターンを示すことが明らかとなった。また、この自発活動は感覚器であるヒゲの動きとは無関係に末梢で発生し、視床皮質軸索を経由して大脳皮質第4層に伝達されることを見出した。さらに、回路が成熟する生後2週目になると自発活動のパッチワークパターンが消失することを示した。

3. Takenouchi O, Yoshimura H, *Ozawa T. Unique Roles of β -Arrestin in GPCR Trafficking Revealed by Photoinducible Dimerizers. *Sci Rep* 8: 677, 2018.

小澤（榎本の分担）らは、細胞膜上のG蛋白質結合型受容体（GPCR）量を一過的かつ可逆的に増減させることができる光操作技術の開発に成功した。mGluRや神経ペプチド受容体など、神経回路スクラップ&ビルドに関与する受容体の一部はGPCRであることから、本新規技術をin vivo研究に応用することで、多くの新たな知見が得られる可能性が高い。GPCR量を自在に制御する技術はこれまでに存在しないことから、神経科学分野に限らず、生物学研究全般に貢献すると考える。

4. Hagihara H, Catts VS, Katayama Y, Shoji H, Takagi T, Huang FL, Nakao A, Mori Y, Huang KP, Ishii S, Graef IA, Nakayama KI, Shannon Weickert C, *Miyakawa T. Decreased brain pH as a shared endophenotype of psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology* 43: 459-468, 2018.

宮川らは、統合失調症や双極性障害などの精神疾患罹患患者において、脳のpH低下は、投薬などの疾患そのものではない二次的な要因が原因であると主に考えられてきた。本研究では、これらの精神疾患の10の研究データを統合した統計解析を行い、混交要因となり得るいくつかの要因を考慮した場合も、罹患患者の脳のpH低下を確認した。さらに、精神疾患モデルマウスを活用し、各種の混交要因候補を制御した状態で脳のpHを測定したところ、5種類のモデルマウスのいずれにおいても脳のpHが低下していた。これらにより、従来の定説とは異なり、脳のpH低下は精神疾患の疾患そのものに由来する変化である可能性を示した。

5. Yoshino J, Morikawa R, Hasegawa E, *Emoto K. Neural circuitry that evokes escape behavior in response to nociceptive stimuli in *Drosophila* larvae. *Curr Biol* 27: 2499-2504, 2017.

榎本らは、ショウジョウバエ幼虫において、外部からの侵害刺激を個体の逃避行動へと変換するための神経回路を初めて同定した。さらに発達の過程において、侵害受容ニューロンと二次ニューロン

との間で、シナプスレベルのスクラップ&ビルドが起きている可能性を示し、発達段階や生育環境に応じた侵害反応の可塑的変動を明らかにした。

6. Koizumi H, Fujioka H, Togashi K, Thompson J, Yate J, Gleeson J, *Emoto K. DCLK1 phosphorylates the microtubule-associate protein MAP7D1 to promote axonal elongation in cortical neurons. *Dev Neurobiol* 77: 493-510, 2017.

榎本らは、その遺伝子変異が多動性障害（発達障害の1つ）や統合失調症に関与する DCLK キナーゼに着目し、DCLK の生理的リン酸基質として微小管結合タンパク質 MAP7D1 を同定した。さらに、DCLK が MAP7D1 リン酸化を介して、神経回路スクラップ&ビルド時における神経突起伸長を促進することを示した。

7. Hakeda-Suzuki S, Takechi H, Kawamura H, *Suzuki T. Two receptor tyrosine phosphatases dictate the depth of axonal stabilizing layer in the visual system. *eLife* 6: e31812, 2017.

鈴木崇らは、発生段階において、軸索末端をスクラップするか、ビルドするかの判断に迫られる転換期が存在し、その転換がスムーズに行われないと軸索が縮退することが分かった。発生期の2つのモードの転換期に2つの受容体型チロシン脱リン酸化酵素（RPTP）の複合体の構成メンバーが変わること、また RPTP の活性の強さとシナプス形成層の深さが比例していることが分かった。本研究は、層特異的にシナプスを形成するメカニズムが、タイミングと軸索安定化によって規定されるという新規メカニズムが明らかにしたものである。

8. Nakanishi M, Nomura J, Ji X, Tamada K, Arai T, Takahashi E, Bućan M, *Takumi T. Functional significance of rare neuroligin 1 variants found in autism. *PLoS Genet* 13: e1006940, 2017.

内匠らは、自閉症患者の全エクソーム解析より、自閉症関連変異として *NLGN1*-Pro89Leu を同定し、*NLGN1* が自閉症関連遺伝子であるかどうかを *in silico*、*in vitro*、モデルマウスレベルのそれぞれで体系的に探索した。また、ヒト型自閉症モデルマウスとして、変異ノックインマウスの作成と解析を行った。本モデルマウスは、*NLGN1* タンパク質の減少とともに行動テストで社会性の異常を呈した。以上の結果から、*NRXN*-*NLGN*-*SHANK* 経路を構成する因子である *NLGN1* 遺伝子を新規に自閉症関連遺伝子として同定し、自閉症病態メカニズムの一端を解明した。

9. Kitagawa H, Sugo N, Morimatsu M, Arai Y, Yanagida T, *Yamamoto N. Activity-dependent dynamics of the transcription factor CREB in cortical neurons revealed by single-molecule imaging. *J Neurosci* 37:1-10, 2017.

山本（吉村の分担）らは、神経活動依存的な回路形成における大脳皮質細胞での遺伝子発現調節に迫るために、視床軸索分岐に対しても促進的に作用する BDNF の発現調節を担う転写調節因子 CREB の動態を1分子イメージングによって研究し、神経活動は CREB 動態のキネティクス自体を変化させないが、核内の特定部位における結合頻度を増加させ機能することが見出された。

10. Okabe S, Kitamura K, Kano M, Hashimoto K, *Suzuki H, *Takumi T. Serotonin rebalances cortical tuning and behavior linked to autism symptoms in 15q11-13 CNV mice. *Science Adv* 3: e1603001, 2017.

内匠らは、スクラップ&ビルド現象の個体レベルの解析として、自閉症モデルマウス（Dup15q）に関して、縫線核セロトニン神経の低活動、大脳皮質体性感覚野における興奮性・抑制性神経比の異常を見出し、これらの異常及び社会性行動の異常が発達期のセロトニン補充により改善することを明らかにした。これは今後の自閉症治療に新たな指針を与える研究成果である。

11. Tarusawa E, Sanbo M, Okayama A, Miyashita T, Kitsukawa T, Hirayama T, Hirabayashi T, Hasegawa S, Kaneko R, Toyoda S, Kobayashi T, Kato-Itoh M, Nakauchi H, Hirabayashi M, *Yagi T, *Yoshimura Y. Establishment of high reciprocal connectivity between clonal cortical neurons is regulated by the Dnmt3b DNA methyltransferase and clustered protocadherins. *BMC Biol* 2:103, 2016.

吉村らは、生後の経験による再編が始まる前の神経回路の形成にもスクラップ&ビルド機構が存在することを見出した。iPS細胞による発生工学技術を利用して同じ神経幹細胞由来の興奮性細胞を標識し、標識細胞間、標識非標識間の神経結合を同時ホールセル記録法により調べた結果、細胞系譜が同じ細胞間には一時的に神経結合が高い割合でビルドされ、その後、一方向性結合が選択的にスクラップされ、双方向性結合だけが維持されること、この過程にはDNAメチル化酵素の制御を受けるクラスター型プロトカドヘリンが必須であることを明らかにした。

12. Otsuka S, Konno K, Abe M, Motohashi J, Kohda K, Sakimura K, Watanabe M, *Yuzaki M. Roles of Cbln1 in Non-Motor Functions of Mice. *J Neurosci* 36: 11801-11816, 2016.

柚崎らは、Cbln1が前脳においても発現し、嗅内皮質軸索（貫通線維）から分泌され、海馬CA1錐体細胞および歯状回顆粒細胞との間のシナプス機能を制御し、認知機能にすることを初めて発見した。その後、Cbln1は腹側被蓋野—内側前頭前野シナプスにおいてもシナプス形成を制御し、自閉症症状に寄与することが他グループより報告され（*Nature* 2017）、補体ファミリーのシナプス制御機構に注目が集まっている。

<公募研究>

13. Jinnou H, Sawada M, Kawase K, Kaneko N, Herranz-Pérez V, Miyamoto T, Kawaue T, Miyata T, Tabata Y, Akaike T, García-Verdugo JM, Ajioka I, Saitoh S, *Sawamoto K. Radial glial fibers support neuronal migration and regeneration after neonatal brain injury. *Cell Stem Cell* 22:128–137, 2018.

澤本らは、脳が障害を受けると、神経幹細胞から誘導された新生ニューロンがグリアファイバーを介して障害部位へと移動し障害回路を修復するという、新たな神経回路スクラップ&ビルド機構を初めて発見した。

14. Midorikawa M, *Sakaba T. Kinetics of releasable synaptic vesicles and their plastic changes at hippocampal mossy fiber synapses. *Neuron* 96:1033-1040, 2017.

坂場らは、海馬における長期記憶形成に伴うシナプス放出確率変動について速度論的解析を行い、従来とは異なるモデルを提出した。

5. 研究成果の公表の状況（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）について記載したもののについては、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。

(1) 原著論文

計画班

榎本和生・小澤岳昌・今井猛（計画A01-1）（他25報）

- ▲Utashiro N, Williams CR, Parrish JZ, *Emoto K. Prior activity of olfactory receptor neurons is required for proper sensory processing and behavior in *Drosophila* larvae. *Sci Rep* 8: 8580, 2018.
- ▲Takenouchi O, Yoshimura H, *Ozawa T. Unique Roles of β -Arrestin in GPCR Trafficking Revealed by Photoinducible Dimerizers. *Sci Rep* 8: 677, 2018.
- ▲Yoshino J, Morikawa R, Hasegawa E, *Emoto K. Neural circuitry that evokes escape behavior in response to nociceptive stimuli in *Drosophila* larvae. *Curr Biol* 27: 2499-2504, 2017. **PNAS 誌から電話インタビューを受け、Journal Club コーナーで紹介記事が掲載された**
- ▲Koizumi H, Fujioka H, Togashi K, Thompson J, Yate J, Gleeson J, *Emoto K. DCLK1 phosphorylates the microtubule-associate protein MAP7D1 to promote axonal elongation in cortical neurons. *Dev Neurobiol* 77: 493-510, 2017.
- ▲Iwata R, Kiyonari H, *Imai T. Mechanosensory-based phase coding of odor identity in the olfactory bulb. *Neuron* 96:1139-1152, 2017.
- Togashi K, Koizumi H, Kanamori T, *Emoto K. Molecular control of dendrite remodeling. *Dendrites: development and disease* (edit by Emoto K, Wong R, Huang E and Hoogenraad C) p.273-294 Springer Press, 2016.
- Nasu Y, Asaoka Y, Namae M, Nishina H, Yoshimura H, Ozawa T. Genetically Encoded Fluorescent Probe for Imaging Apoptosis in Vivo with Spontaneous GFP Complementation. *Anal Chem* 88: 838-844, 2016.
- ▲Murai A, Iwata R, Fujimoto S, Aihara S, Tsuboi A, Muroyama Y, Saito T, Nishizaki K, *Imai T. Distorted coarse axon targeting and reduced dendrite connectivity underlie dysosmia after olfactory axon injury. *eNeuro*, 3: e0242-16.2016 1–13, 2016.

鈴木崇之（計画A01-2）

- ▲Hakeda-Suzuki S, Takechi H, Kawamura H, *Suzuki T. Two receptor tyrosine phosphatases dictate the depth of axonal stabilizing layer in the visual system. *eLife* 6:e31812, 2017.
- *Sugie A, Möhl C, Hakeda-Suzuki S, Matsui H, Suzuki T, Tavosanis G. Analyzing Synaptic Modulation of *Drosophila melanogaster* Photoreceptors after Exposure to Prolonged Light. *J Vis Exp* 120: e55176, 2017.

鈴木 淳（計画 A01-3）

- Gyobu S, Ishihara K, Suzuki J, Segawa K, *Nagata S, Characterization of the scrambling domain of the TMEM16 family. *Proc Natl Acad Sci USA* 114: 6274-6279, 2017.

岩里琢治・下郡智美（計画 A02-1）（他 2 報）

- ▲Mizuno H, Ikezoe K, Nakazawa S, Sato T, Kitamura K, *Iwasato T. Patchwork-type spontaneous activity in neonatal barrel cortex layer 4 transmitted via thalamocortical projections. *Cell Rep* 22:123-135, 2018.
- ▲Katori S, Noguchi-Katori Y, Okayama A, Kawamura Y, Luo W, Sakimura K, Hirabayashi T, Iwasato T, Yagi T. Protocadherin- α C2 is required for diffuse projections of serotonergic axons. *Sci Rep* 7:15908, 2017.
- ▲Katori S, Noguchi-Katori Y, Itohara S, *Iwasato T. Spinal RacGAP α -chimaerin is required to establish the midline barrier for proper corticospinal axon guidance. *J Neurosci* 37:7682-7699, 2017.
- ▲Alchini R, Sato H, Matsumoto N, Shimogori T, Sugo N, *Yamamoto N. Nucleocytoplasmic Shuttling of Histone Deacetylase 9 Controls Activity-Dependent Thalamocortical Axon Branching. *Sci Rep* 7:6024. 2017.
- ▲Moreno-Juan V, Filipchuk A, Antón-Bolaños N, Mezzera C, Gezelius H, Andrés B, Rodríguez-Malmierca L, Susín R, Schaad O, Iwasato T, Schuele R, Rutlin M, Nelson S, Ducret S, Valdeolmillos M, Rijli F, *López-Bendito G. Prenatal thalamic waves regulate cortical area size prior to sensory processing. *Nature Commun* 8:14172, 2017.

6. ▲Luo W, Mizuno H, Iwata R, Nakazawa S, Yasuda K, Itohara S, *Iwasato T. Supernova: A Versatile Vector System for Single-Cell Labeling and Gene Function Studies in vivo. *Sci Rep* 6:35747, 2016.

吉村由美子・山本亘彦 (計画 A02-2) (他 3 報)

1. ▲Matsumoto N, *Yamamoto N. Visualization of Thalamocortical Axon Branching and Synapse Formation in Organotypic Cocultures. *J Vis Exp* 133: e56553, 2018.
2. ▲Onishi K, Uyeda A, Shida M, Hirayama T, Yagi T, Yamamoto N, *Sugo N. Genome stability by DNA polymerase β in neural progenitors contributes to neuronal differentiation in cortical development. *J Neurosci* 37: 8444-8458, 2017. 科学新聞に取り上げられた
3. Tsunematsu H, Uyeda A, Yamamoto N, *Sugo N. Immunocytochemistry and fluorescence imaging efficiently identify individual neurons with CRISPR/Cas9-mediated gene disruption in primary cortical cultures. *BMC Neurosci* 18: 55, 2017.
4. ▲Sugimura T, Yamamoto M, Yamada K, Komatsu Y, *Yoshimura Y. Visual experience regulates the development of long-term synaptic modifications induced by low-frequency stimulation in mouse visual cortex. *Neurosci Res* 120:36-44, 2017.
5. ▲Alchini R, Sato H, Matsumoto N, Shimogori T, Sugo N, *Yamamoto N. Nucleocytoplasmic Shuttling of Histone Deacetylase 9 Controls Activity-Dependent Thalamocortical Axon Branching. *Sci Rep* 7: 6024, 2017. 吉村班 (山本) と岩里班 (下郡) の共同成果
6. Kitagawa H, Sugo N, Morimatsu M, Arai Y, Yanagida T, *Yamamoto N. Activity-dependent dynamics of the transcription factor CREB in cortical neurons revealed by single-molecule imaging. *J Neurosci* 37:1-10, 2017.
7. Tarusawa E, Sanbo M, Okayama A, Miyashita T, Kitsukawa T, Hirayama T, Hirabayashi, T, Hasegawa S, Kaneko R, Toyoda S, Kobayashi T, Kato-Itoh M, Nakauchi H, Hirabayashi M, *Yagi T, *Yoshimura Y. Establishment of high reciprocal connectivity between clonal cortical neurons is regulated by the Dnmt3b DNA methyltransferase and clustered protocadherins. *BMC Biol* 2: 14(1):103, 2016. Faculty of 1000 で取り上げられた

柚崎通介・溝口 明 (計画 A02-3) (他 17 報)

1. ▲*Yuzaki M. Two classes of secreted synaptic organizers in the central nervous system. *Annu Rev Physiol* 80:243-262, 2018
2. *Yuzaki M. The C1q complement family of synaptic organizers: not just complementary. *Curr Opin Neurobiol* 45:9-15, 2017.
3. *Yuzaki M, Aricescu AR. A GluD Coming-Of-Age Story. *Trends Neurosci* 40:138-150, 2017.
4. Sai K, Wang S, Kaito A, Fujiwara T, Maruo T, Itoh Y, Miyata M, Sakakibara S, Miyazaki N, Murata K, Yamaguchi Y, Haruta T, Nishioka H, Motojima Y, Komura M, Kimura K, Mandai K, Takai Y, *Mizoguchi A. Multiple Roles of Afadin in the Ultrastructural Morphogenesis of Mouse Hippocampal Mossy Fiber Synapses. *J Comp Neurol* 525:2719-2734, 2017. 柚崎班 (溝口) と内匠班 (萬代) の共同成果
5. ▲Otsuka S, Konno K, Abe M, Motohashi J, Kohda K, Sakimura K, Watanabe M, *Yuzaki M. Roles of Cbln1 in Non-Motor Functions of Mice. *J Neurosci* 36:11801-11816, 2016.

宮川 剛 (計画A03-1)

1. ▲Hagihara H, Catts VS, Katayama Y, Shoji H, Takagi T, Huang FL, Nakao A, Mori Y, Huang KP, Ishii S, Graef IA, Nakayama KI, Shannon Weickert C, *Miyakawa T. Decreased brain pH as a shared endophenotype of psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacol* 43:459-468, 2018.
2. ▲Nakao A, Miyazaki N, Ohira K, Hagihara H, Takagi T, Usuda N, Ishii S, Murata K, *Miyakawa T. Immature morphological properties in subcellular-scale structures in the dentate gyrus of Schnurri-2 knockout mice: a model for schizophrenia and intellectual disability. *Mol Brain* 10, 60, 2017.
3. ▲Murano T, Koshimizu H, Hagihara H, *Miyakawa T. Transcriptomic immaturity of the hippocampus and prefrontal cortex in patients with alcoholism. *Sci Rep* 7, 44531, 2017.

内匠 透・萬代研二 (計画A03-2) (他23報)

1. ◎▲Myung J, Schmal C, Hong S, Tsukizawa Y, Rose P, Zhang Y, Holtzman MJ, De Schutter E, Herzel H, Bordyugov G, *Takumi T. The choroid plexus is an important circadian clock component. *Nature Commun* 9:1062, 2018. Faculty of 1000 で取り上げられた
2. ▲*Takumi T, Tamada K. CNV biology in neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Neurobiol* 48:183-192, 2018.
3. ▲Nakanishi M, Nomura J, Ji X, Tamada K, Arai T, Takahashi E, Bućan M, *Takumi T. Functional significance of rare neuroligin 1 variants found in autism. *PLOS Genet* 13:e1006940, 2017.
4. ▲Nakai N, Nagano M, Saitow F, Watanabe Y, Kawamura Y, Kawamoto A, Tamada K, Mizuma H, Onoe H, Watanabe Y, Monai H, Hirase H, Nakatani J, Inagaki H, Kawada T, Miyazaki T, Watanabe M, Sato Y, Okabe S, Kitamura K, Kano M, Hashimoto K, *Suzuki H, *Takumi T. Serotonin rebalances cortical tuning and behavior linked to autism symptoms in 15q11-13 CNV mice. *Science Adv* 3:e1603001, 2017.
5. ▲Sai K, Wang S, Kaito A, Fujiwara T, Maruo T, Itoh Y, Miyata M, Sakakibara S, Miyazaki N, Murata K, Yamaguchi Y, Haruta T, Nishioka H, Motojima Y, Komura M, Kimura K, *Mandai K, *Takai Y, *Mizoguchi A. Multiple roles of afadin in the ultrastructural morphogenesis of mouse hippocampal mossy fiber synapses. *J Comp Neurol* 525:2719-2734, 2017. 内匠班 (萬代) と柚崎班 (溝口) の共同成果

6. ▲Miyata M, Maruo T, Kaito A, Wang S, Yamamoto H, Fujiwara T, Mizoguchi A, *Mandai K, *Takai Y. Roles of afadin in the formation of the cellular architecture of the mouse hippocampus and dentate gyrus. *Mol Cell Neurosci* 79:34-44, 2017. 内匠班（萬代）と柚崎班（溝口）の共同成果

公募班

宮田麻理子（公募）（他 1 報）

1. ▲* Takeuchi Y, Osaki H, Matsumine H, Niimi Y, Sasaki R, Miyata M. A method package for electrophysiological evaluation of reconstructed or regenerated facial nerves in rodents. *MethodsX* 5:283-298, 2018.
2. ▲Takeuchi Y, Osaki H, Yagasaki Y, Katayama Y, *Miyata M. Afferent fiber remodeling in the somatosensory thalamus of mice as a neural basis of somatotopic reorganization in the brain and ectopic mechanical hypersensitivity after peripheral sensory nerve injury. *eNeuro* 4: e0345-16, 2017.

小山隆太（公募）（他 1 報）

1. ▲Kasahara Y, Ikegaya Y, *Koyama R. Neonatal seizure models to study epileptogenesis. *Front Pharmacol* in press.
2. ▲Hiragi T, Ikegaya Y, *Koyama R. Microglia after seizures and in epilepsy. *Cells* 7, E26, 2018.

佐藤 純（公募）

1. ▲Suzuki, T., *Sato, M. Inter-progenitor pool wiring: An evolutionarily conserved strategy that expands neural circuit diversity. *Dev Biol* 431:101-110, 2017. 1

大塚稔久（公募）（他 1 報）

1. Yabe I, Yaguchi H, Kato Y, Miki Y, Takahashi H, Tanikawa S, Shirai S, Takahashi I, Kimura M, Hama Y, Matsushima M, Fujioka S, Kano T, Watanabe M, Nakagawa S, Kunieda Y, Ikeda Y, Hasegawa M, Nishihara H, Ohtsuka T, Tanaka S, Tsuboi Y, Hatakeyama S, Wakabayashi K, *Sasaki H. Mutations in bassoon in individuals with familial and sporadic progressive supranuclear palsy-like syndrome. *Sci Rep* 8:819, 2018.
2. Kaneda M, Sakagami H, Hida Y, Ohtsuka T, Satou N, Ishibashi Y, Fukuchi M, Krysiak A, Ishikawa M, Ihara D, Kalita K, *Tabuchi A. Synaptic localisation of SRF coactivators, MKL1 and MKL2, and their role in dendritic spine morphology. *Sci Rep* 8:727, 2018.

久場博司（公募）

1. ▲ Akter N, Adachi R, Kato A, Fukaya R, *Kuba H. Auditory input shapes tonotopic differentiation of Kv1.1 expression in avian cochlear nucleus during late development. *J Neurosci* 38: 2967-2980, 2018.
2. ▲ Fukaya R, Yamada R, *Kuba H. Tonotopic variation of the T-type Ca²⁺ current in avian auditory coincidence detector neurons. *J Neurosci* 38: 335-346, 2018.

木山博資（公募）

1. Konishi H, Kobayashi M, Kunisawa T, Imai K, Sayo A, Malissen B, Crocker PR, Sato K, *Kiyama H. Siglec-H is a microglia-specific marker that discriminates microglia from CNS-associated macrophages and CNS-infiltrating monocytes. *Glia* 65:1927-1943, 2017.
2. Wei L, Tokizane K, Konishi H, Yu HR, *Kiyama H. Agonists for G protein-coupled receptor 84 (GPR84) alter cellular morphology and motility but do not induce pro-inflammatory responses in microglia, *J Neuroinflammation* 14:198, 2017.

戸島拓郎（公募）

1. Itofusa R, Tojima T, *Kamiguchi H. Visualization of clathrin-mediated endocytosis during Semaphorin-guided axonal growth. *Methods Mol Biol* 1493:287-298, 2017.

川内健史（公募）

1. ▲Shikanai M, Yuzaki M, *Kawauchi T. Rab family small GTPases-mediated regulation of intracellular logistics in neural development. *Histol Histopathol* in press. 川内班と柚崎班の共同成果
2. ▲Nishimura YV, Nabeshima YI, *Kawauchi T. Morphological and molecular basis of cytoplasmic dilation and swelling in cortical migrating neurons. *Brain Sci* 7: E87, 2017.
3. ▲*Kawauchi T. Tubulin isotype specificity in neuronal migration: Tuba8 can't fill in for Tuba1a. *J Cell Biol* 216:2247-2249, 2017.

山下貴之（公募）（他 1 報）

1. ▲Yamashita T, Vavladeli A, Pala A, Galan K, Crochet S, Petersen SSA, *Petersen CCH. Diverse long-range axonal projections of excitatory layer 2/3 neurons in mouse barrel cortex. *Front Neuroanat* in press.
2. ▲*Busse L, Cardin JA, Chiappe ME, Halassa MM, McGinley MJ, Yamashita T, *Saleem AB. Sensation during active behaviors. *J Neurosci* 37:10826-10834, 2017.

澤本和延（公募）（他 3 報）

1. ▲Sawada M, Ohno N, Kawaguchi M, Huang SH, Hikita T, Sakurai Y, Nguyen HB, Thai TQ, Ishido Y, Yoshida Y, Nakagawa H, Uemura A, *Sawamoto K. PlexinD1 signaling controls morphological changes and migration termination of new neurons. *EMBO J* 37, e97404, 2018.

- ▲Jinnou H, Sawada M, Kawase K, Kaneko N, Herranz-Pérez V, Miyamoto T, Kawaue T, Miyata T, Tabata Y, Akaike T, García-Verdugo JM, Ajioka I, Saitoh S, *Sawamoto K. Radial glial fibers support neuronal migration and regeneration after neonatal brain injury. *Cell Stem Cell* 22:128–137, 2018.
- ©Oshikawa M, Okada K, Kaneko N, Sawamoto K, *Ajioka I. Angiogenic Biomaterials for Brain Ischemia Using Affinity-Immobilized VEGF on Laminin Porous Sponge. *Adv Healthc Mater* 6: 2017.

坂場武史 (公募)

- ▲ *Sakaba T. Kinetics of transmitter release at the calyx of Held synapse. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 94:139-152, 2018.
- ▲ *Kawaguchi SY, Sakaba T. Fast Ca²⁺ buffer-dependent reliable but plastic transmission at small CNS synapses revealed by direct bouton recording. *Cell Rep* 21: 3338-3345, 2017.
- ▲ *Midorikawa M, *Sakaba T. Kinetics of releasable synaptic vesicles and their plastic changes at hippocampal mossy fiber synapses. *Neuron* 96:1033-1040, 2017. **Nature Reviews Neurosci. の Research Highlight で紹介された**

林(高木) 朗子 (公募) (他 1 報)

- Zhang JC, Yao W, Qu Y, Nakamura M, Dong C, Yang C, Ren Q, Ma M, Han M, Shirayama Y, Hayashi-Takagi A, *Hashimoto K. Increased EphA4-ephexin1 signaling in the medial prefrontal cortex plays a role in depression-like phenotype. *Sci Rep* 7: 7133, 2017.
- Shirai F, *Hayashi-Takagi A. Optogenetics: Applications in psychiatric research. *Psychiatry Clin Neurosci* 71:363-372, 2017.

殿城亜矢子 (公募)

- Yang P, Kajiwara R, Tonoki A, *Itoh M. Successive and discrete spaced conditioning in active avoidance learning in young and aged zebrafish. *Neurosci Res* S0168-0102(17)30502-3, 2017.

和氣弘明 (公募) (他 1 報)

- Ishikawa T, Eto K, Kim SK, Wake H, Takeda I, Horiuchi H, Moorhouse AJ, Ishibashi H, *Nabekura J. Cortical astrocyte prime the induction of spine plasticity and mirror image pain. *Pain* in press.
- ▲Kato D, Eto K, Nabekura J, *Wake H. Activity-dependent functions of non-electrical glial cells. *J Biochem* Feb 13. 2018.

宋 文杰 (公募)

- ▲Nishimura M, Takemoto M, *Song W-J. Organization of auditory areas in the superior temporal gyrus of marmoset monkeys revealed by real-time optical imaging. *Brain Struct Funct* 223:1599-1614, 2018.
- ▲Wu M, Takemoto M, Luo H, Xu J-J, Lu M-H, Kameyama M, Takumi T, *Song W-J. A novel role of the antitumor agent tricyclodecan-9-yl-xanthogenate as an open channel blocker of KCNQ1/KCNE1. *Eur J Pharmacol* 824:99-107, 2018. **宋班と内匠班の共同成果**
- ▲Luo H, Hasegawa K, Liu MS, *Song W-J. Comparison of the upper marginal neurons of cortical layer 2 with layer 2/3 pyramidal neurons in mouse temporal cortex. *Front Neuroanat* 11:115, 2017.

杉山(矢崎) 陽子 (公募)

- Yanagihara S, *Yazaki-Sugiyama Y. Social interaction with a tutor modulates responsiveness of specific auditory neurons in juvenile zebra finches. *Behav Proc* doi: 10.1016/j.beproc.2018.04.003, 2018.

(2) 書籍

和文雑誌総説

- ・実験医学増刊号 (企画: 榎本和生・岡部繁雄) 「スクラップ&ビルドで発達する脳神経回路と高次脳機能」 (2018年7月発行)
- ・生体の科学特集号 (企画: 榎本和生) 「脳神経回路のダイナミクスから探る脳の発達・疾患・老化」 (2019年1月発行)

英文雑誌総説

- ・Neuroscience Research (Review articles edited by Kazuo Emoto, Nobuhiko Yamamoto, and Takao Kurt Hensch) “Molecular and cellular basis for neuronal circuit dynamics” (2019年3月発行予定)

(3) ホームページ

領域ホームページ <http://www.scrapandbuild.bs.s.u-tokyo.ac.jp/> を開設し、研究成果、学術活動 (シンポジウム、国際会議、研究会、書籍など)、技術・リソース支援、アウトリーチ活動、人材募集などを公開している。これと連動して登録した研究者には新着情報・重要情報をメールマガジンで配信している。

(4) 主催シンポジウム

国内シンポジウム 15 件と国際シンポジウム・会議 3 件を本領域が中心となって開催した。以下に一部を列挙した。特にスクラップ&ビルド現象は神経系においてさまざまな形で表現されるとともに、血管や免疫系など神経系以外においても見られる現象であることを鑑み、異分野融合の学際的活動を目指した。

国内シンポジウム

1. 日本細胞生物学会シンポジウム「スクラップ&ビルド・システムによる神経制御」(平成 28 年 5 月) オーガナイザー: 榎本和生・鈴木淳
2. 日本神経科学会シンポジウム「生後発達期における神経突起選択の分子・細胞・回路メカニズム」(平成 29 年 7 月 24 日) オーガナイザー: 今井猛・Thomas Misgeld
3. 次世代脳「新学術領域合同シンポジウム」(平成 29 年 12 月 14 日) オーガナイザー: 榎本和生・影山龍一郎
4. 日本動物学会シンポジウム「環境適応の神経基盤」(平成 29 年 9 月 24 日) オーガナイザー: 榎本和生・岡良隆
5. 日本神経科学会シンポジウム「ニューロン、接続、行動のリビルディング」(平成 30 年 7 月 28 日) オーガナイザー: 鈴木崇志・Giorgio Gilestro

国際シンポジウム・会議

1. 生理研国際シンポジウム「Neural circuitry and plasticity underlying brain function」(平成 29 年 10 月 30 日@岡崎) オーガナイザー: 吉村由美子
2. コールドスプリングハーバー神経国際会議「Latest advances in neural circuit development and function」(平成 30 年 9 月 25-28 日@淡路島) オーガナイザー: 榎本和生・Frank Brandke・Hailan Hu・Alcino Silva

(5) アウトリーチ活動

所属機関内外のさまざまな場所において、本領域のそれぞれのメンバーは一般市民や中高生に向けた多様なアウトリーチ活動を積極的に行っている。このような活動を通して当学術領域における研究の目的、内容、成果などを広く発信することを目指している。当領域開始以降のアウトリーチ活動開催回数は全 87 件(うち計画班 28 件、公募班 59 件)であり、受講者の延べ人数は約 5000 名となっている。

平成 28 年度(10 件) 下記はその一部の例。2016.9-2017.3

- ・山本 亘彦(計画 A02)「発達期脳におけるニューロンネットワークの形成: 遺伝と環境」(講義)、高校生 40 名が参加。
- ・吉村 由美子(計画 A02)「経験に応じて機能を変える脳のしくみ」(講義) 一般市民 200 名が参加。
- ・宮川 剛(計画 A03)「遺伝子・脳・こころ: マウスの研究から探る」(講義・実習) 一般市民 65 名が参加。

平成 29 年度(17 件) 下記はその一部の例。2017.4-2018.3

- ・榎本 和生(計画 A01) 広島県立呉三津田高校 3 年生 15 名が研究室を訪問し、講義と研究室見学を行った。
- ・鈴木 淳(計画 A01) iCeMS Science Festival (講義・実習) 小・中・高性 80 名が参加。
- ・岩里 琢治(計画 A02) 職業体験学習(講義・実習) 高校生 5 名が参加。
- ・内匠 透(計画 A03)「発達障害は DNA で説明できる? ~“わかる”から始める共生社会」(トーク) 一般市民 100 名が参加
- ・杉山(矢崎) 陽子(公募)「トリの歌も間が大事?」脳科学の達人(講義) 一般市民 400 名が参加。
- ・和氣 弘明(公募)「光で迫る脳免疫細胞の機能」脳科学の達人(講義) 一般市民 400 名が参加。

平成 30 年度(1 件) 2018.4-

- ・柚崎 通介(計画 A02)「シナプスはどのように形成され、そしてどのように失われるのか?」(講義・実習) 脳科学オリンピック出場高校生 5 名が参加。

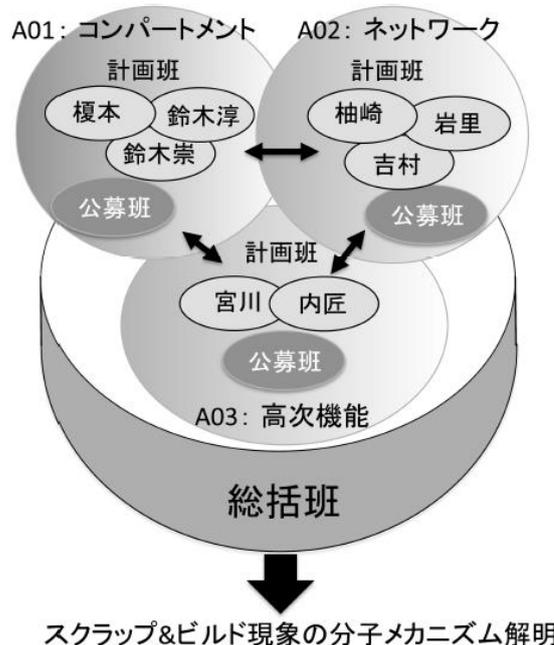
6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2 ページ以内）

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、研究組織間の連携状況について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。

1. 組織構成と運営方針

本領域では、脳神経回路の機能改変を駆動するスクラップ&ビルド・システムを細胞コンパートメント構築とネットワーク制御という観点から解明し、それがどのように脳の高次機能や病態と関わるのかを明らかにすることを目指す。この目標達成のために、独自の解析システムをもちスクラップ&ビルド研究を大きく発展させることができる8組の計画班を厳選した。神経回路スクラップ&ビルドの分子基盤を包括的に理解するためには、個別研究の集まりではなく、統合的・戦略的な融合研究領域の構築が不可欠である。計画班は、得意とする技術・システムと目標に応じて「コンパートメント構築」「ネットワーク制御」「高次機能」の3班に配置するが、必ずしもこの枠組みにとらわれること無く、互いに協力しあう形で有機的連携研究を進め、新規な学術領域の創成を目指している。これに加えて、様々なスクラップ&ビルド現象に対して独自の研究手法を駆使して取り組んでいる研究者

18名を公募班員として配置し、総括班による戦略的なサポートを行うことにより、本領域の目標達成を強力に推進している。目標達成に必要な技術や知識はインターネット会議や領域ホームページにおいて常に効率よく共有できる連携体制を構築している。また、領域内共同研究サポートに加えて、技術講習会や国際教育プログラムなど、主に若手研究者を対象として、領域内の人的交流や連携研究を積極的に仲介するシステムを構築している。



2. 共同研究の推進

平成 29 年度は、若手研究者のサポートと領域内共同研究の推進を加速させるために、「領域内共同研究サポート費」を創設し、領域内公募を行い、8組の若手研究代表者を含む共同研究をサポートした（共同研究にともなう旅費と滞在費の一部を支給）。この取り組みは、平成 30 年度以降も継続する。以下に、その一例をあげる。

(1) 佐藤（公募班）と鈴木崇（計画班）

ショウジョウバエ視神経を対象にした研究に使用するために開発したショウジョウバエ系統を用いて、脳内イメージングに関する共同研究を行なっている。

(2) 田川（公募班）と岩里（計画班）

脳梁投射細胞の二光子顕微鏡 in vivo イメージングに関する共同研究を行う。

(3) 山本（計画班分担）と宮川（計画班）

Nex-cre Polbeta 欠損マウスの網羅的行動解析を行うために、大学院生 2 名を大阪大から藤田衛生保健大に派遣し、1 週間の行動実験を担当する。

平成 29 年度までに 67 件の領域内共同研究が進行している。以下に、その一例を示す。

・榎本（計画班）と鈴木崇（計画班）

鈴木崇が同定した「神経活動依存的なシナプス・スクラップ&ビルド遺伝子」の変異体を、榎本が開発した神経突起スクラップ&ビルドの系において普遍的な機能を有しているかを調べている。

・鈴木崇（計画班）と柚崎（計画班）

WNTの伝播様式が神経間を行き来するタンパク質の分泌・内抱メカニズムと共通しているものがあるか否かについて研究手法を共有し、精査している。

・鈴木淳（計画班）と柚崎（計画班）・榎本（計画班）・宮川（計画班）

PS フリップ・フロップを促進する Xkr4 活性化変異体の作出に成功した。このツールを用いて、榎本グループではマウス嗅球、柚崎グループではマウス小脳において、不要な樹状突起や入力線維の刈り込み過程に関与しているかどうかを検討中である。また、Xkr4 ノックアウトマウスの解析に関しては、領域内連携により宮川グループと共に行動解析を行う予定である。

・柚崎（計画班）と大塚（公募班）

CAST/ELKS が小脳神経回路において果たす役割について共同研究を進めている（論文投稿準備中）。

・柚崎（計画班）と川内（公募班）

大脳皮質形成期および発達期における小脳プルキンエ細胞樹状突起刈り込み過程における Caveolin-1 の役割について共同研究を進めている（論文投稿中）。

・吉村（計画班）と岩里（計画班）

細胞系譜に依存したシナプス形成のビルドとスクラップに NMDA 受容体サブタイプ NR1 が関与するかを明らかにするため、NR1 欠損マウスを得て、このマウスより神経回路解析に必要な iPS 細胞を樹立した。現在この iPS 細胞を用いて作製したマウスの体性感覚野の神経回路を解析している。

・岩里（計画班）と宮川（計画班）

活動量の顕著な亢進、嫌悪学習の亢進、歩行異常の表現型を示す α キメリン変異マウスの脳の pH 測定に関する共同研究を実施している。

・岩里（計画班）と宋（公募班）

岩里が開発した感覚系視床特異的に Cre 組み換え酵素を発現する 5HTTCre トランスジェニックマウスを提供し、Cre 依存的に蛍光蛋白質を発現するウイルスベクターと組み合わせることにより聴覚野を同定し、その生理学的特性を解析するための共同研究を行う。

・内匠（計画班）と榎本（計画班）・柚崎（計画班）

内匠は、神経ネットワークの新規解析法として、覚醒下マウスの機能的磁気共鳴画像（fMRI）実験系を立ち上げた。この方法を用いて、榎本の発達障害（ADHD）マウス、柚崎の cbln KO マウスなどの機能的ネットワークの変動解析について共同研究を行なっている。

・宮川（計画班）と柚崎（計画班）・和氣（公募班）

Schnurri-2 欠損マウスはスクラップ&ビルド現象による新旧のシナプス入出力のバランスが変化していると考えられる。柚崎および和氣の得意とする先端的手法により、それぞれスパイン動体解析とミクログリアの活性化状態解析を共同研究として推進している。

3. 研究支援活動

- ・生体イメージング支援部門（榎本・今井）
- ・光遺伝学支援部門（榎本・小澤）
- ・3D 電子顕微鏡支援部門（溝口）
- ・RNA-Seq 支援部門（宮川）

それぞれの支援部門においては、班員の要望に応じて、所有する機器の利用、技術指導や解析サービスを行い、領域活動の円滑な運営の一助となっている。また4つの支援部門が中心となり、主として若手研究者を対象とする技術講習会を定期的に企画・運営している。

7. 若手研究者の育成に係る取組状況（1ページ以内）

領域内の若手研究者の育成に係る取組状況について記述してください。

若手研究者の育成に関わる取り組みとして以下のプログラムを行っている。

1. 若手国際教育プログラム

領域内の大学院生と若手研究者の交流、意識改革、技術向上を目指して、平成30年6月21-22日に、理研脳科学研究センター（和光市）において、若手国際研究プログラム（S&B International Program）を開催した。具体的には、領域内から若手20名、海外拠点研究施設（ドイツ、オーストラリア、中国、カナダ）から4名の博士研究員もしくは大学院生を招聘し、2日間のプレゼンテーションとディスカッション（全て英語で行った）を中心としたプログラムに加えて、理研脳センターの5研究室において実験技術講習会を行なった。計画班員3名がメンターとして参加し、各人のプレゼンテーションなどにフィードバックすることに加えて、将来のキャリア等について相談を受けアドバイスを行なった。本プログラムは参加希望者が多いことから、今後も継続して行っていく予定である。

2. 若手研究者の国内および国際共同研究支援

領域内共同研究、および海外研究拠点との共同研究を加速させるために、総括班もしくは国際活動支援班から旅費および滞在費サポートを行った。平成29年度までに、8件の国内共同研究、3件の海外共同研究を支援した。また平成30年9月25-28日に主催する国際会議（コールドスプリングハーバー神経国際会議@淡路夢舞台）では、領域内の大学院生もしくは若手研究者の参加費と旅費をサポートする予定である。

3. 若手研究者を対象とした技術講習会

領域内においてスクラップ&ビルドに関わる実験技術を共有するために、領域内外の学生と若手研究者を対象に技術講習会を複数開催した。以下にその一部を挙げる。

- ・脳透明化&イメージング講習会（九州大学）講師：今井 猛博士（本領域分担研究者）、参加者70名
- ・精神疾患モデルマウス作製講習会（日本未来館）講師：Ipek Yalcin 博士（領域シンポジウムと講習のためフランスから招聘）、参加者15名

4. 領域内若手研究者の昇進

本年度までに領域内から30名の若手研究者が昇進した。特筆すべきは、そのうち16名が、任期付きポジションから、任期なしポジションへの昇進であることである。以下に、昇進した若手研究者の例を示す（本領域発足した平成28年7月以降の昇進のみ）。

- ・鈴木 淳（研究計画代表研究者）：大阪大学免疫学フロンティア研究センター特任准教授から、京都大学物質-細胞システム研究拠点教授へ
- ・今井 猛（研究計画分担研究者）：理研 CDB チームリーダーから、九州大学医学部教授へ
- ・萬代 研二（研究計画分担研究者）：神戸大学医学部特任准教授から、北里大学医学部教授へ
- ・古泉 博之（研究計画連携研究者）：東京大学理学部助教から、奥羽大学薬学部独立准教授へ
- ・水野 秀信（研究計画連携研究者）：国立遺伝研助教から、熊本大学国際先端医学機構特任准教授へ
- ・宮下 俊雄（研究計画連携研究者）：生理学研究所特任助教から、帝京大学医学部講師へ
- ・田川 義晃（公募研究者）：京都大学理学部講師から、鹿児島大学医学部教授へ

8. 研究費の使用状況（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総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

領域研究を効率的かつ円滑に推進するために総括班が中心となって以下のように研究費を活用した。

1. 実験装置・技術の共有

4つの研究支援部門（イメージング、光遺伝学、電子顕微鏡、RNA シークエンス）を設置し、利用者に対して旅費および滞在費の一部支援を行なった（600 千円）。支援部門のすべての備品は、計画班と公募班が自由に使えるよう、領域 HP 上に開設したウェブページからオンラインで使用（予約）状況がわかるようになっており、領域全体の研究推進に活用している。

2. 領域内共同研究の促進

領域内の共同研究と人的交流、異分野交流を推進するために、共同研究プロジェクトを公募し、審査を経て、若手研究者 3 名の共同研究費（主として交通費と滞在費）を支援した（711 千円）。

3. 研究情報の共有・発信

領域内の研究情報を共有し、また研究成果を領域内外へ発信するために、総括班研究経費を活用した。以下に主な支出を記す。

<平成 28 年度>

- ・領域ホームページの開設（351 千円）
- ・第 1 回領域会議の開催（964 千円）

<平成 29 年度>

- ・第 2 回領域会議の開催（896 千円）
- ・日本細胞生物学会共催費（200 千円）
- ・次世代脳共催費（300 千円）

<平成 30 年度>

- ・第 3 回領域会議の開催（950 千円）

4. 計画研究の推進および領域全体での活用

各計画研究の推進に不可欠である設備・装置を設置した。代表的な設備について以下に列挙した。これらすべての備品は、計画班と公募班が自由に使用することができ、領域全体の研究推進に活用している。

榎本班：マウス飼育装置（オリエンタル・4,966 千円）

鈴木崇班：高速共焦点顕微鏡システム（ニコン・14,796 千円）

鈴木淳班：回転式ミクロトーム（ライカマイクロシステム・2,322 千円）

鈴木淳班：自動パラフィン包埋装置（ジェノスタッフ・2,723 千円）

岩里班：多光子励起顕微鏡用レーザー（コヒレント・8,586 千円）

吉村班：電気生理学レコーディングユニット一式（NeuroNexus など・4,816 千円）

柚崎班：倒立型電動顕微鏡システム（ニコン・13,252 千円）

宮川班：pH 計一式（PH-101ZG・2,410 千円）

内匠班：キャピラリー DNA シーケンサー（島津製作所・5,832 千円）

9. 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。

外部評価委員による評価コメント

狩野方伸教授（東京大学大学院医学系研究科）

脳機能の理解のためには、神経回路の働きを明らかにすることが不可欠であり、そのためには発達期にどのようにして機能的な神経回路が作られ、環境変化に適応するように作り変えられるかを理解することが必須である。本新学術領域研究では、生物の発達過程や環境適応の際に広く認められる体内構造の一部破壊と新たな構造の創造を「創造的破壊（スクラップ&ビルド）」と定義し、この普遍的な生物学的観点から、神経回路の形成とリモデリングを研究することで、脳の機能成熟、機能制御、老化の理解を目指している。領域代表の榎本は、ショウジョウバエをモデルとした発達期の樹状突起リモデリングの研究において世界をリードしており、まさに本研究領域をまとめるのにふさわしい。計画研究は主としてスクラップ&ビルドを担う分子にフォーカスした A01 班、発達期の神経回路リモデリングの代表モデルであるげっ歯類の体性感覚野、大脳視覚野と小脳にフォーカスした A02 班、精神疾患の基盤解明を目指した疾患モデルマウスの研究にフォーカスした A03 班に、わが国を代表する研究者を配置した強力な班構成になっている。領域設定から開始から2年足らずであるが、それぞれの計画班員は極めて順調に研究を進展させ、コンスタントにインパクトの高い論文を発表している。さらに重要なのは、班員間の有機的な連携と共同研究が進展していることである。現在67件の領域内共同研究が進行中で、既に論文投稿に至ったものが複数あるなど、新学術領域研究ならではの相乗効果が如何なく発揮されている。これまでに開かれた2回の領域班会議ではそれぞれ進行中の研究成果が発表され、特に30代の若手研究者や大学院生が極めて積極的に討論に参加しており、夕食後も深夜まで熱心に議論しているのが印象的であった。その活気は、関連領域の Gordon Research Conference の雰囲気と匹敵するものであり、本新学術領域の activity の高さを物語っている。総括班活動としては、研究支援センターを設置して、最先端イメージングや網羅的 RNA シークエンスなどの技術支援を通じて、班員の共同研究の促進に貢献している。また、ドイツ、カナダ、オーストラリア、中国の関連研究施設とネットワーク体制を構築し、国際共同研究を促進する下地を完成している。また、領域代表の尽力により、平成30年度にコールドスプリングハーバー神経国際会議を日本に初めて誘致することに成功しており、本研究領域の国際的プレゼンスを一層高める絶好の機会を得ている。また、「若手共同研究サポート」、「合同若手シンポジウム」、「国際教育プログラム」によって、若手育成と異分野交流を積極的に推進している点も評価できる。以上、これまでのところ、本新学術領域研究は班員の研究成果、領域の運営ともに極めて順調に進行していると高く評価できる。研究機関の後半において、班員間の連携による多くの世界的研究成果が生まれ、次世代を担う多くの若手研究者が育つことが大いに期待できる。

月田早智子教授（大阪大学大学院医学系研究科・生命機能研究科）

神経ネットワークは、生涯にわたり、マイクロおよびマクロレベルで組換えられることで可塑性の高い機能を構築する。しかしながら、その分子基盤の理解は十分ではない。神経ネットワークの構築原理の理解は、人類の長年の夢である。本新学術領域研究では、神経ネットワーク構築について、細胞全体、あるいは、細胞の一部での破壊（スクラップ）と創造（ビルド）という2つの切り口から、ショウジョウバエ・マウスなどにおいて的確に解析し、遺伝子・分子・細胞・個体レベルでの結果を比較・統合して神経ネットワークの構築原理の理解を目指す。この研究領域の意義は大きい。

スクラップ&ビルドは、神経突起やシナプスのような細胞の1領域の除去と形成といったマイクロな現象から、細胞全体、あるいは、脳の領域などマクロでより広範な領域に及ぶ。外からの摂動に対する感受性、内在性のシグナルの発生・伝播などとの関係性も分子レベルでの解明が必要とされる。本研究領域では、階層縦断的な視点が十分にいかされており、互いの交流が非常に有益である。現に、

多くの共同研究が進行中であることは、そのような多面的研究が進行していることを示す。

本領域では、コンパートメント、ネットワークメカニズム、高次機能と疾患、という3階層から研究体制を構築している。現在、研究の3年目ということで、各研究班で、まさに解明が進みつつある研究が多い。しかしながらすでに、複数の成果が論文として公表され、独自の視点から解明が進む本領域の今後の展開が期待される。後半に向けて、充実した成果が十分期待できる。

総括班が、インターネット会議や領域班会議などを推進し、多数の(67件)領域内共同研究が推進されていることに加え、国際会議の開催や、若手育成なども進んでいることは高く評価される。

国際活動支援班の活動は、国際レベルでの研究の進展に必須と思われる。若手研究者を中心とした研究派遣や招聘が行われている。本年夏には、日本で初めてのコールドスプリングハーバー神経国際会議を淡路で開催予定であり、評価される。神経領域は高度な研究が進んでいる分野の1つと思われるので、今後さらに活発な国際レベルでの共同研究・支援活動の推進を期待する。

10. 今後の研究領域の推進方策（2 ページ以内）

今後どのように領域研究を推進していく予定であるか、研究領域の推進方策について記述してください。また、領域研究を推進する上での問題点がある場合は、その問題点と今後の対応策についても記述してください。また、目標達成に向け、不足していると考えているスキルを有する研究者の公募研究での重点的な補充や国内外の研究者との連携による組織の強化についても記述してください。

1. 研究領域の推進方策

本研究領域の研究計画代表者は世界レベルで第一線の研究を推進しており、各人が最新情報を共有する国際的なネットワークを構築している。本領域ではこうしたネットワークを異分野間で共有・発展させることにより、世界をリードする新たな研究領域の構築を目指している。これまでに実験技術の共有と領域内共同研究を強力に推進したことにより、領域研究は全体として順調に進展している。領域内共同研究から萌芽した研究成果が着実に育ちつつあり、現在投稿中もしくは近日中に投稿する論文も多数あることから、本領域が神経回路スクラップ&ビルド研究を拡大するためのセンター機能を担うことにより、今後さらに我が国の神経回路スクラップ&ビルド研究が加速度的に発展していくことが期待できる。今後も、領域内の共同研究をさらに強化しながら、それぞれの研究者が有する研究技術、実験系、研究成果を領域全体で共有できるように、的確なサポートを行う。さらに、領域で得られた研究成果を世界に発信し、国際共同研究を推進することにより、名実ともに世界をリードしていく。

（1）領域内共同研究の推進

領域内共同・融合研究をさらに活性化させることにより、本研究領域の新展開と優れた研究成果の結実へと導く。これまで行ってきた「共同研究促進費」は引き続き継続し、若手の育成と領域内共同研究をさらに加速させる。

（2）研究技術支援

初年度に4つの研究支援部門（生体イメージング支援部門、光遺伝学支援部門、電子顕微鏡支援部門、RNA シークエンス支援部門）を設置し、この運営を介して領域内の技術支援と研究指導を行ってきた。また定期的に「脳透明化講習会」や「脳疾患モデルマウス作製講習会」など技術講習会を開催することにより、領域内における技術共有を促してきた。平成30年度以降も、班内の要望や意見を随時取り入れながら、同様の取り組みを継続することにより、最新技術を早急に普及させるようにするとともに、新規の共同研究を創出することを狙う。また、全ての研究グループが有する機器類の利用を班内に開放し、領域全体での研究推進に活用する。

（3）若手研究者の育成

次世代を担う若手研究者（大学院生、博士研究員）に、① 口頭発表とポスター発表の機会、② 異分野交流の機会、③ 海外交流の機会、の「3つの機会」を多数設け、さらにシニア研究者から積極的なフィードバックを行うことにより、更なる成長を促すことを狙っている。平成29年度には、「発生時計」班（影山代表）との合同若手シンポジウムを開催し、大学院生と、口頭発表もしくはポスター発表を行い、シニア研究者を含めた活発な討論が展開された。2領域はともに脳神経の発達過程を主たる研究対象とするが、「発生時計」は数理的アプローチ、「スクラップビルド」は生理的アプローチを得意とし、相補的な関係にある。この合同若手シンポジウムは双方の研究者から非常に好評であったことから、平成30年以降も継続して行うことが決定している。また、平成30年度には「S&B 若手教育プログラム」を開催した。海外研究拠点4箇所（ドイツ、オーストラリア、中国、カナダ）から新進気鋭の若手研究者4名を招聘し、領域内の若手20名と徹底的に英語で議論を行った。参加者は全員大いに刺激を受けるとともに、このときの議論から新たな共同研究へと発展した例も出てきている。このような「海外交流プログラム」は重要であるので、平成31年以降も継続する。

2. 公募研究による重点的な補充

神経回路スクラップ&ビルドの総合的かつ包括的な理解を目指し、第1期（平成29-30年度）の公募研究では、研究計画だけでは十分にカバーできていない技術・解析系・モデル生物を用いて研究する提案を積極的に採択した。平成31年度から始まる予定である第2期（平成31-32年度）の公募研究においても、同様に領域研究の進展を大局的に判断しながら、バランスやシナジーを考慮し新たなメンバーの選考を行う。特に、疾患とスクラップ&ビルドとの関連を解き明かそうとする提案や、光遺伝学など新たな技術によりスクラップ&ビルドの時空間制御メカニズムを解き明かそうとする提案を重点的に補充したいと考えている。

3. 研究成果の国内外への発信

日本の神経回路スクラップ&ビルド研究は世界でもトップクラスであるが、米国や欧州に比べて、その成果を世界にアピールする機会に恵まれていないため、必ずしも十分な評価を受けていない面がある。このような状況を打破する目的で、榎本はコールドスプリングハーバー研究所と交渉し、2018年にコールドスプリングハーバー神経国際会議（Cold Spring Harbor Conference on Neuroscience）を初めて日本へ誘致・開催ことに成功した。コールドスプリングハーバー国際会議は、米国ゴードン会議、欧州EMBO会議などと並び、生命科学において最も影響力の大きい国際会議である。今回のコールドスプリングハーバー国際会議のように著名な国際会議を日本で開催できることは極めて貴重なチャンスであり、この機会を最大限に活かして、日本の神経回路スクラップ&ビルド研究のプレゼンスを世界に向けてアピールしたい。また若手研究者には多くのショートトークおよびポスター発表の機会を提供し、世界のトップ研究者や若手研究者との活発な議論を促すことにより、人的交流ネットワークの構築を強力にバックアップしたい。平成31年度以降も、これまでに本領域で構築していた国際ネットワークを100%利用して、主要な国際会議を日本に誘致したいと考えている。

4. 海外研究者との連携による組織強化

領域の研究をさらに発展させて、神経回路スクラップ&ビルドの全貌を解明するためには、領域内班員を含む国内の研究者の連携を進めるとともに、海外研究者との共同研究や情報・成果の共有を推進することが不可欠である。本研究領域の研究計画代表者は世界レベルで第一線の研究を推進しており、各人が最新情報を共有する国際的なネットワークを構築している。本領域ではこうしたネットワークを異分野間で共有・発展させることにより、世界をリードする新たな研究領域を構築することを狙っている。まず、初年度に4つの海外研究拠点（ドイツ・マックスプランク研究所、オーストラリア・クイーンズランド大学、中国・上海神経科学研究所、カナダ・マギル大学）と人材交流に関する協定を締結し、本領域がセンター機能を担うことにより、神経回路スクラップ&ビルドを牽引する主要研究者が人材・情報交換を行うネットワークを構築することに成功した。平成29年度からは、この枠組みを使って、海外トップクラスの研究者を招聘して技術・情報交換を行うとともに、「S&B 国際教育プログラム」などユニークな人材育成プログラムの立ち上げにも成功した。今後も4つの海外研究拠点を中心とした海外の研究期間との人材交流により、海外トップクラスの研究者、サイエンスのレベル向上と新たな概念の創出を加速させる。また、領域の若手研究者が国際性・国際的センスを磨く機会を増やすとともに、若手研究者の国際的な人的ネットワークの構築を推進し、将来世界で活躍できる人材の育成に努める。