

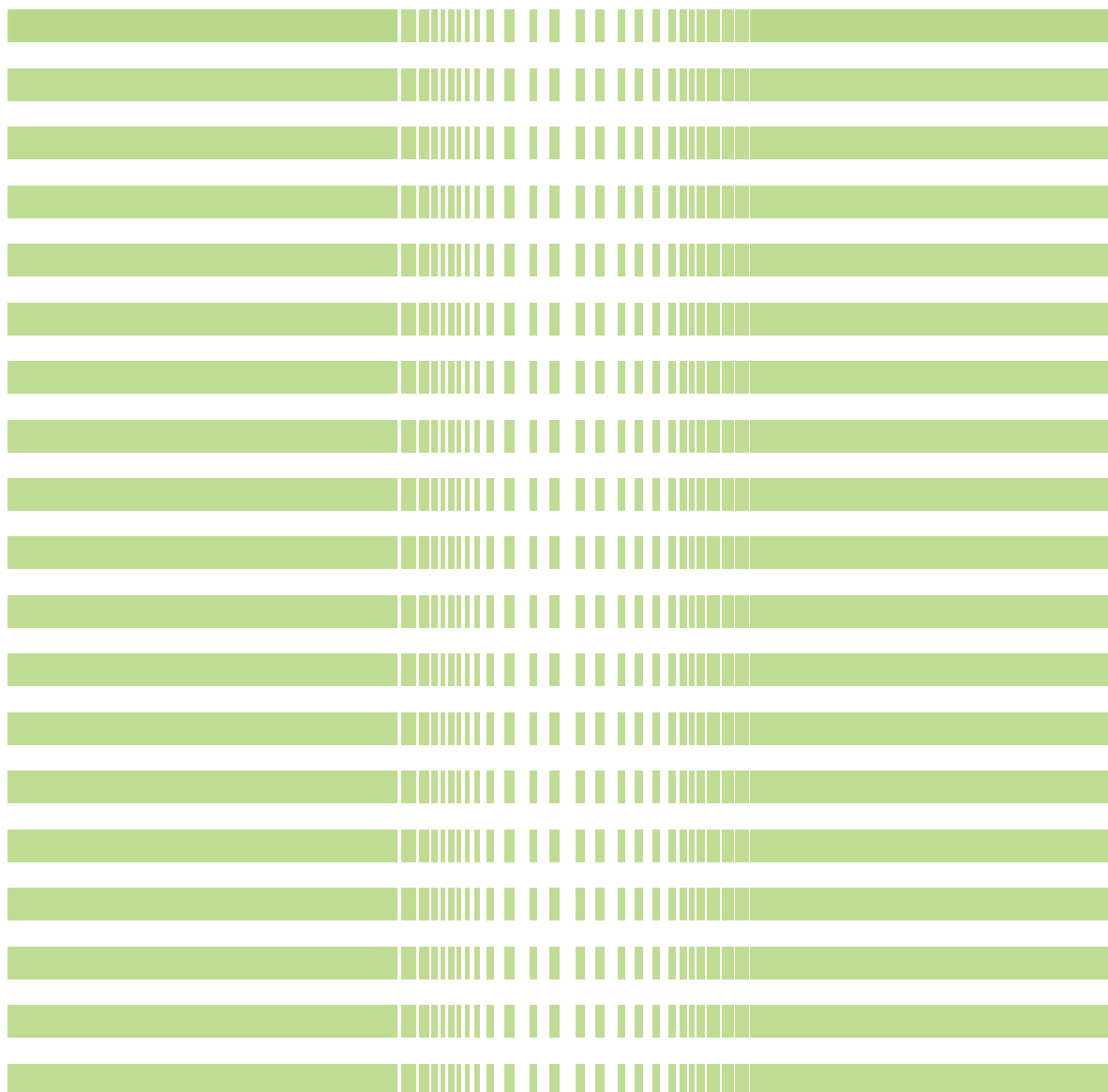
ISSN: 0037-3796



# 神経化学

Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry

Vol.58 (No.1), 2019



令和元年6月

## 目 次

### 輝け次代の担い手たち

「前頭前野ミエリン形成を司る小児期体験」	1
牧之段 学 (奈良県立医科大学精神医学講座)	
「アストロサイトによる血液脳関門機能制御」	8
宝田 美佳 (金沢大学医薬保健研究域医学系神経解剖学)	
「リキッドバイオプシーによる神経変性疾患バイオマーカー開発」	15
池中 建介 (大阪大学大学院医学系研究科神経内科学)	

### 研究室紹介

「国立精神・神経医療研究センター神経研究所 神経薬理研究部」	23
村松里衣子	
「鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 生体機能制御学講座 生化学・分子生物学分野」	25
奥野 浩行	
「島根大学大学院医学系研究科・神経科学 島根大学大学院医学系研究科・神経・筋肉生理学」	27
藤谷 昌司	
「神戸学院大学大学院 薬学研究科 幹細胞生物学研究室」	29
水谷 健一	
「高崎健康福祉大学薬学部薬学科分子神経科学研究室」	31
福地 守	

### 海外留学先から

「Narrow down to optimal niche with strong ambition」	34
黄地 健仁 (慶應義塾大学医学部歯科・口腔外科学教室、 Developmental Biology, Harvard School of Dental Medicine、 Harvard Stem Cell Institute)	
「オシャレなジョージタウンでの研学生活」	40
山崎 礼二 (Georgetown University, Department of Biology)	
「世界へと夢を追いかけて」	45
高野 哲也 (Department of Cell Biology, Duke University Medical School)	

次期大会のご案内	52
学会会則等	53
賛助会員一覧	61
「神経化学」投稿規定	62
複写をご希望の方へ	64
編集後記	65

## 輝け次代の担い手たち

# 前頭前野ミエリン形成を司る小児期体験

牧之段 学

奈良県立医科大学精神医学講座

### はじめに

ミエリンとは、末梢神経系のシュワン細胞や中枢神経系のオリゴデンドロサイトが形成する脂質に富んだ構造物であり、軸索の周囲を覆って軸索を電氣的に絶縁し、その伝導速度を飛躍的に高める。軸索伝導速度はその径が増大すればするほど速くなるため、無脊椎動物では軸索径を拡大させることで環境の変化に適応してきたが、脊椎動物ではより効率の高い軸索伝導を得るために軸索をミエリン化して対応してきた。主たる研究対象が脳である精神医学においては中枢神経系のミエリン形成を司るオリゴデンドロサイトについての研究がなされてきた。運動野においては新規のミエリン形成が巧緻運動獲得に必須であることが動物実験によって明らかにされており<sup>1)</sup>、高次脳機能獲得にも新規ミエリン形成が必要である可能性は十分にあると考えられているが、その因果関係は不明なままである。

筆者は、2003年にミエリン研究を始めたが、当時はオリゴデンドロサイトやミエリンといえば、多発性硬化症や異染性白質ジストロフィーなどの神経内科的疾患での議論が主であり、精神医学においては2001年に慢性統合失調症患者の死後脳研究結果（前頭前野）の報告があった程度で<sup>2)</sup>、それらの知名度はきわめて低かった（注・現在も比較的低い）。ところが、同年に統合失調症患者死後脳（前頭前野）におけるオリゴデンドロサイト動態の異常がLancet誌やMolecular Psychiatry誌などに続けて報告され<sup>3,4)</sup>、その後は、徐々に精神医学における知名度を上げていくことになった。また、ニューロイメージング技術の進歩により、ミエリ

ン形成を含めた軸索の形態解析が生体で可能となり、精神疾患の病巣として灰白質だけでなく白質も注目されるようになった。研究が進み、統合失調症のみならず、躁うつ病、うつ病、発達障害などの様々な精神疾患で白質異常が確認され、精神疾患病態への白質の関与は間違いなさそうであるものの、白質異常、より細かくいえば、オリゴデンドロサイトの動態やミエリン形成の異常がどのような精神機能、高次脳機能を障害させるのかは依然として明らかになっていない。

ミエリン形成は神経活動依存性であり、軸索に電気信号が流れるとオリゴデンドロサイトはその軸索にミエリンを形成するが<sup>5)</sup>、その厚さは軸索とオリゴデンドロサイトの相互作用より最適化される<sup>6,7)</sup>。すなわち、内因・外因によらず、何らかの刺激によって特定の脳回路に電流が流れ、次にミエリンが形成されることで同回路がより活性化される。げっ歯類やヒトでは他者との交流によって前頭前野が活性化されるが<sup>8,9)</sup>、少なくともマウスの適切な前頭前野ミエリン形成には社会的経験が必要であり、また前頭前野依存性の行動の獲得にも同部位のミエリン形成が必要であることが明らかに<sup>10)</sup>、幼若期社会的経験>前頭前野活性化>前頭前野ミエリン形成>前頭前野依存性の適切な行動、といった正常な行動を形成する過程についての仮説が示された。

小児期体験はさまざまな精神疾患の発症や病状に大きな影響を与えるが、本稿では、多くの精神疾患で認められる前頭前野のミエリン形成異常につき、小児期体験がその原因になりうるかなどを中心に論考して紹介する。

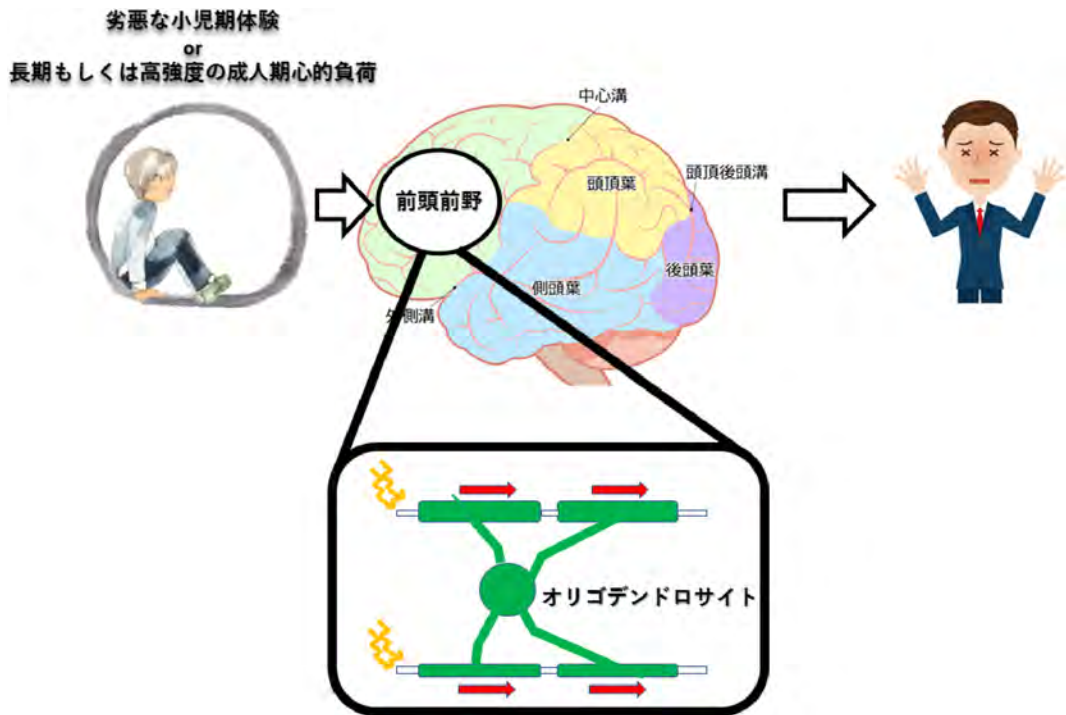


図1 社会的経験依存性前頭前野ミエリン形成と精神障害

## 前頭前野

前頭前野は思考や創造性を担う最初中枢で、個体発生的にはもっとも遅く成熟する部位であり、ヒトのミエリンは20歳台でも発達を続ける<sup>11)</sup>。マウスの前頭前野では、生後21日目から35日目の期間にオリゴデンドロサイトが活発に発達することがわかっている<sup>10)</sup>。同部位が担う機能は、注意、ワーキングメモリ、社会性、情動、動機付け、反応抑制など多岐にわたる<sup>12, 13)</sup>。ヒトの前頭前野は大きく3つの領域 (anterior cingulate cortex, dorsolateral prefrontal cortex, orbitofrontal cortex) に分けられ、マウスは2つの領域 (medial prefrontal cortex, orbitofrontal cortex) をもつ。マウスの medial prefrontal cortex はさらに anterior cingulate cortex, prelimbic cortex, infralimbic cortex の3領域に分けられ、anterior cingulate cortex は注意、共感性、疼痛、prelimbic cortex は恐怖記憶獲得、infralimbic cortex は恐怖記憶消去といった独自の機能をもっているが、社会性や記憶といった3領域に共通の

機能も担当している。

## 小児期体験と精神疾患

前頭前野機能は多くの精神疾患で共通して障害されるが、劣悪な小児期体験の有無は多くの精神疾患の発症や病状と関連する。1998年のFelittiらの報告以降、多数の成果が報告されたが、逆境的小児期体験 (adverse childhood experiences, ACEs) は、うつ病、アルコール依存症、違法薬物使用、自殺企図などを著明に増加させる<sup>14)</sup>。また、小児期に虐待などのトラウマ経験をもつと、統合失調症、躁うつ病、うつ病、ADHD、物質乱用、PTSDに罹患する割合も増加する<sup>15, 16)</sup>。ルーマニアの孤児研究により、劣悪な環境の孤児院で育てられた子どもらは、その後に温かい家庭で養育されても長期にわたってADHDやASD様の症状を呈すことも示されている<sup>17)</sup>。

## 小児期体験と前頭前野

MRIを用いた volumetry により、幼少期の虐待は前頭前野の容積を減少もしくは増大させることが明らかになっている<sup>18-24)</sup>。また、劣悪な環境で育った子どもらの前頭前野（腹内側部）と側頭葉前部（扁桃体）を結ぶ鉤状束や、前頭前野（前部帯状回）と海馬などを結ぶ帯状束などの性状が健常者と異なるという Diffusion Tensor Imaging (DTI) の研究結果が報告されている<sup>25, 26)</sup>。fMRIを用いた機能解析により、劣悪な小児期体験が前頭前野の機能低下を引き起こすことも示されている<sup>27-29)</sup>。

## 小児期体験と前頭前野ミエリン形成

2017年には、小児期体験の前頭前野ミエリン形成への影響を示す2つの死後脳研究結果が報告されている。Tanti らは死後脳前頭前野（腹内側前頭前野）を解析し、劣悪な小児期体験の有無が同部位のオリゴデンドロサイトの細胞数などに影響を与えることを報告している<sup>30)</sup>。Lutz らは同様に、うつ症状を伴う自殺者の死後脳前頭前野（前部帯状回）を詳細に解析し、劣悪な小児期体験の有無によって同部位に存在するオリゴデンドロサイト核内のDNAメチル化の程度が異なることを確認した。また、同部位のミエリン形成障害は小さな径の軸索のみで障害されており<sup>31)</sup>、大脳半球間や大脳半球内といった近位へ投射するネットワークの障害が示唆された。これらの知見は、前頭前野のオリゴデンドロサイト動態やミエリン形成の障害は、自殺時のうつ症状ではなく、小児期の体験に依存していることを示しており、小児期体験が後の前頭前野ミエリン形成に非常に重要であることがわかる。

## 幼若期社会的経験依存性の前頭前野ミエリン形成

筆者らは、マウスの幼若期社会的経験が前頭前野ミエリン形成に与える効果について検討してきた。マウスを生後21日目に離乳して以降1匹で飼育すると、離乳後に継続して4匹で飼育されたマ

ウスに比べ、社会性やワーキングメモリといった前頭前野依存性の行動が著明に障害されていた。また、前頭前野に存在するオリゴデンドロサイトの立体構造はその複雑さが低下し、ミエリンの厚さが薄くなっていた<sup>10)</sup>。生後21日目から35日目まで隔離飼育し、以後4匹で飼育しても生後65日目では同様のミエリン形成異常が続いていたが、生後35日目以降の隔離飼育では同所見が得られなかった<sup>10)</sup>。これらの結果は、社会的経験依存性の前頭前野ミエリン形成は同部位のオリゴデンドロサイトが活発に発達する時期に特異的であることを示している。オリゴデンドロサイトが顕著に発達する脱髄後の回復過程でも、同様に社会的経験依存性の前頭前野ミエリン形成が観察され<sup>32)</sup>、社会的経験依存性ミエリン形成の時期特異性が支持されている。ニューレグリン-ErbBシグナルはオリゴデンドロサイトの発達やミエリン形成に重要であることが知られているが、生後36日目以降にオリゴデンドロサイトでのみニューレグリン-ErbB3シグナルを阻害しても前頭前野のミエリン形成は障害されなかったが、生後19日目以降に同シグナルを阻害するとミエリンが菲薄化したことから<sup>10)</sup>、生後21日目から35日目までが前頭前野のミエリン形成にとって特別な期間であることがうかがえる。Liu らも同様に幼若期の社会的経験が前頭前野のミエリン形成に大きな影響を与えることを報告しているが、彼らはより長期（8週間）の隔離飼育は成体でも前頭前野ミエリン形成を異常にさせると報告しており、筆者らが提唱した生後21日目から35日目までの期間は、社会的経験依存性の前頭前野ミエリン形成にとって絶対的ではなく、相対的に感受性の高い時期であると考えられる。2017年には、成体マウスへの繰り返される社会的敗北体験（14日間）も前頭前野のミエリン形成を障害すると報告され<sup>33)</sup>、短期間でもより強い社会的ストレスを受けると、成体マウスであっても前頭前野ミエリン形成は障害される。

## 前頭前野ミエリン形成の回復可能性

筆者らは、幼若期隔離飼育により生ずる前頭前



野のミエリン形成異常を、その後の他のマウスとの同居によって改善させられなかったが<sup>10)</sup>、Liuらは、成体マウスの隔離飼育(8週間)によって生ずる前頭前野のミエリン形成は、他のマウスとの同居により回復させられると報告している<sup>34)</sup>。ミエリン形成異常を作り出す隔離時期の違いがこの結果の相違を生んでいると推定されるが、詳細な機序は不明なままである。筆者らは、幼若期隔離飼育で生ずる前頭前野ミエリン形成を回復させる方法について検討した。当初は、幼若期に隔離されたマウス同士を同居させてミエリン解析を行っていたが、幼若期に隔離されたマウスと複数匹で飼育されたマウスを同居させたところ、幼若期隔離マウスの前頭前野ミエリン形成異常は回復し、前頭前野機能も部分的にはあるが改善することが明らかになった<sup>8, 35)</sup>。この実験結果から、隔離マウス同士の同居と、隔離マウスと複数匹飼育マウスの同居では、それぞれのマウスは異なる社会的経験を得ていると考えられた。Endoらは多個体社会行動解析を行い、この仮説を支持する実験結果を報告している。隔離マウス同士4匹、複数匹飼育マウス同士4匹、隔離マウス2匹と複数匹飼育マウス2匹の合計4匹、を同居させた3群の長期間社会行動解析をしたところ、予想通りそれぞれの社会行動が異なっていた<sup>36)</sup>。また、自閉症モデルマウスのBTBRマウスは社会行動および前頭前野のミエリン形成が障害されているが、生後21日目から65日目までの間に社会性が高いC57BL/6Jマウスと同居させるとその社会行動異常の改善のみならず<sup>37)</sup>、前頭前野のミエリン形成異常も回復させられることが明らかにされた<sup>38)</sup>。さらに、BTBRマウスとC57BL/6Jマウスの社会行動を上述の多個体社会行動解析によって同様に検討したところ、BTBRマウスとC57BL/6Jマウスの同居は、BTBRマウス同士やC57BL/6Jマウス同士の同居とは異なる社会行動パターンを生み出すことも明らかにした。これらの結果は、社会的経験の質が前頭前野のミエリン形成には大切であることを示しており、たとえネグレクトなどの虐待を受けたあとであっても、環境調整や認知リハビリテーション<sup>39)</sup>などにより社会的経験を調整することで、前

頭前野のミエリン形成を変化させ、精神疾患の治療につながられる可能性を示唆している。

## おわりに

児童虐待などの劣悪な小児期体験は、成人が患うさまざまな精神疾患においてリスクとなり得ること、さらにはそのリスクが次世代にまで継承されてしまう可能性を示す報告も集積されつつある。厚生労働省によると、平成29年度の児童相談所相談対応件数は13万3778件であり、過去最高であった平成28年度の12万2578件を大きく上回り、増加の一途をたどっている。被虐待児研究は盛んに行われているが、依然として生物学的な病態生理に不明な点が多い。筆者は幼若期の社会的経験が前頭前野のミエリン形成および前頭前野依存性の行動を変化させることをみつけ、その後はそれらの回復方法を探索してきた。現在は動物モデル研究に加え、小児期体験が自閉スペクトラム症をはじめとした精神疾患の発症や病状にどのような影響を与えるのか、そして各脳回路のミエリン形成がそれらの病態生理にどのような役割を担っているのかなどを明らかにすべく、ニューロイメージングやマクロファージを用いた研究などを行っている。また、動物モデルから得られた脳の可塑性についての知見などをフル活用し、仮に小児期体験が適切でなかった場合でも、脳機能や免疫機能を回復させられる方法(運動、磁気刺激、認知リハビリテーションなど)をみつけようとしている。

## 謝 辞

本稿で紹介した動物モデル実験は、奈良県立医科大学第二解剖学講座(和中明生教授ラボ)、同第一解剖学講座(西真弓教授ラボ)、ハーバード大学ボストン小児病院神経生物学センター(Gabriel Corfas教授ラボ)の先生方の多大なるご指導をいただき成し遂げられました。基礎研究および臨床研究を根気よく指導して下さい、米国留学をつよく勧めてくださった奈良県立医科大学精神医学講

座の岸本年史教授ならびに医局員の先生方に、この場を借りて厚く御礼申し上げます。また、本稿執筆の機会を与えて下さった出版・広報委員の先生方に心より感謝いたします。

## 文 献

- 1) McKenzie IA, Ohayon D, Li H, de Faria JP, Emery B, Tohyama K, Richardson WD. Motor skill learning requires active central myelination. *Science*, 346(6207), 318–322 (2014).
- 2) Hakak Y, Walker JR, Li C, Wong WH, Davis KL, Buxbaum JD, Haroutunian V, Fienberg AA. Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98(8), 4746–4751 (2001).
- 3) Tkachev D, Mimmack ML, Ryan MM, Wayland M, Freeman T, Jones PB, Starkey M, Webster MJ, Yolken RH, Bahn S. Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet*, 362(9386), 798–805 (2003).
- 4) Flynn SW, Lang DJ, Mackay AL, Goghari V, Vavasour IM, Whittall KP, Smith GN, Arango V, Mann JJ, Dwork AJ, Falkai P, Honer WG. Abnormalities of myelination in schizophrenia detected in vivo with MRI, and post-mortem with analysis of oligodendrocyte proteins. *Mol Psychiatry*, 8(9), 811–820 (2003).
- 5) Wake H, Lee PR, Fields RD. Control of local protein synthesis and initial events in myelination by action potentials. *Science*, 333(6049), 1647–1651 (2011).
- 6) Toritsuka M, Makinodan M, Kishimoto T. Social Experience-Dependent Myelination: An Implication for Psychiatric Disorders. *Neural Plast*, 2015, 465345 (2015).
- 7) Chomiak T, Hu B. What is the optimal value of the g-ratio for myelinated fibers in the rat CNS? A theoretical approach. *PLoS One*, 4(11), e7754 (2009).
- 8) Makinodan M, Ikawa D, Yamamuro K, Yamashita Y, Toritsuka M, Kimoto S, Yamauchi T, Okumura K, Komori T, Fukami SI, Yoshino H, Kanba S, Wanaka A, Kishimoto T. Effects of the mode of re-socialization after juvenile social isolation on medial prefrontal cortex myelination and function. *Sci Rep*, 7(1), 5481 (2017).
- 9) Grossmann T. The role of medial prefrontal cortex in early social cognition. *Front Hum Neurosci*, 7, 340 (2013).
- 10) Makinodan M, Rosen KM, Ito S, Corfas G. A critical period for social experience-dependent oligodendrocyte maturation and myelination. *Science*, 337(6100), 1357–1360 (2012).
- 11) Smaers JB, Gomez-Robles A, Parks AN, Sherwood CC. Exceptional Evolutionary Expansion of Prefrontal Cortex in Great Apes and Humans. *Curr Biol*, 27(10), 1549 (2017).
- 12) Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*, 24(1), 167–202 (2001).
- 13) Ochsner KN, Gross JJ. The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci*, 9(5), 242–249 (2005).
- 14) Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V, Koss MP, Marks JS. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med*, 14(4), 245–258 (1998).
- 15) Brietzke E, Kauer Sant’anna M, Jackowski A, Grassi-Oliveira R, Bucker J, Zugman A, Mansur RB, Bressan RA. Impact of childhood stress on psychopathology. *Rev Bras Psiquiatr*, 34(4), 480–488 (2012).
- 16) Sugaya L, Hasin DS, Olfson M, Lin KH, Grant BF, Blanco C. Child physical abuse and adult mental health: A national study. *J Trauma Stress*, 25(4), 384–392 (2012).
- 17) Sonuga-Barke EJS, Kennedy M, Kumsta R, Knights N, Golm D, Rutter M, Maughan B, Schlotz W, Kreppner J. Child-to-adult neurodevelopmental and mental health trajectories after early life deprivation: The young adult follow-up of the longitudinal English and Romanian Adoptees study. *Lancet*, 389(10078), 1539–1548 (2017).
- 18) De Bellis MD, Baum AS, Birmaher B, Keshavan MS, Eccard CH, Boring AM, Jenkins FJ, Ryan ND. A.E. Bennett Research Award. Developmental traumatology. Part I: Biological stress systems. *Biol Psychiatry*,

- 45(10), 1259–1270 (1999).
- 19) De Bellis MD, Broussard ER, Herring DJ, Wexler S, Moritz G, Benitez JG. Psychiatric co-morbidity in caregivers and children involved in maltreatment: A pilot research study with policy implications. *Child Abuse Negl*, 25(7), 923–944 (2001).
- 20) De Bellis MD, Hall J, Boring AM, Frustaci K, Moritz G. A pilot longitudinal study of hippocampal volumes in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 50(4), 305–309 (2001).
- 21) Richert KA, Carrion VG, Karchemskiy A, Reiss AL. Regional differences of the prefrontal cortex in pediatric PTSD: An MRI study. *Depress Anxiety*, 23(1), 17–25 (2006).
- 22) Hanson JL, Chung MK, Avants BB, Shirtcliff EA, Gee JC, Davidson RJ, Pollak SD. Early stress is associated with alterations in the orbitofrontal cortex: A tensor-based morphometry investigation of brain structure and behavioral risk. *J Neurosci*, 30(22), 7466–7472 (2010).
- 23) Tomoda A, Suzuki H, Rabi K, Sheu YS, Polcari A, Teicher MH. Reduced prefrontal cortical gray matter volume in young adults exposed to harsh corporal punishment. *Neuroimage*, 47(Suppl 2), T66–T71 (2009).
- 24) Andersen SL, Tomada A, Vincow ES, Valente E, Polcari A, Teicher MH. Preliminary evidence for sensitive periods in the effect of childhood sexual abuse on regional brain development. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 20(3), 292–301 (2008).
- 25) Eluvathingal TJ, Chugani HT, Behen ME, Juhász C, Muzik O, Maqbool M, Chugani DC, Makki M. Abnormal brain connectivity in children after early severe socioemotional deprivation: A diffusion tensor imaging study. *Pediatrics*, 117(6), 2093–2100 (2006).
- 26) Choi J, Jeong B, Rohan ML, Polcari AM, Teicher MH. Preliminary evidence for white matter tract abnormalities in young adults exposed to parental verbal abuse. *Biol Psychiatry*, 65(3), 227–234 (2009).
- 27) Chugani HT, Behen ME, Muzik O, Juhász C, Nagy F, Chugani DC. Local brain functional activity following early deprivation: A study of postinstitutionalized Romanian orphans. *Neuroimage*, 14(6), 1290–1301 (2001).
- 28) Carrion VG, Weems CF, Reiss AL. Stress predicts brain changes in children: A pilot longitudinal study on youth stress, posttraumatic stress disorder, and the hippocampus. *Pediatrics*, 119(3), 509–516 (2007).
- 29) Mueller SC, Maheu FS, Dozier M, Peloso E, Mandell D, Leibenluft E, Pine DS, Ernst M. Early-life stress is associated with impairment in cognitive control in adolescence: An fMRI study. *Neuropsychologia*, 48(10), 3037–3044 (2010).
- 30) Tanti A, Kim JJ, Wakid M, Davoli MA, Turecki G, Mechawar N. Child abuse associates with an imbalance of oligodendrocyte-lineage cells in ventromedial prefrontal white matter. *Mol Psychiatry*, 23(10), 2018–2028 (2018).
- 31) Lutz PE, Tanti A, Gasecka A, Barnett-Burns S, Kim JJ, Zhou Y, Chen GG, Wakid M, Shaw M, Almeida D, Chay MA, Yang J, Larivière V, M' Boutchou MN, van Kempen LC, Yerko V, Prud' homme J, Davoli MA, Vaillancourt K, Thérout JF, Bramoullé A, Zhang TY, Meaney MJ, Ernst C, Côté D, Mechawar N, Turecki G. Association of a History of Child Abuse With Impaired Myelination in the Anterior Cingulate Cortex: Convergent Epigenetic, Transcriptional, and Morphological Evidence. *Am J Psychiatry*, 174(12), 1185–1194 (2017).
- 32) Makinodan M, Ikawa D, Miyamoto Y, Yamauchi J, Yamamuro K, Yamashita Y, Toritsuka M, Kimoto S, Okumura K, Yamauchi T, Fukami SI, Yoshino H, Wanaka A, Kishimoto T. Social isolation impairs remyelination in mice through modulation of IL-6. *FASEB J*, 30(12), 4267–4274 (2016).
- 33) Lehmann ML, Weigel TK, Elkahoul AG, Herkenham M. Chronic social defeat reduces myelination in the mouse medial prefrontal cortex. *Sci Rep*, 7(1), 46548 (2017).
- 34) Liu J, Dietz K, DeLoyht JM, Pedre X, Kelkar D, Kaur J, Vialou V, Lobo MK, Dietz DM, Nestler EJ, Dupree J, Casaccia P. Impaired adult myelination in the prefrontal cortex of socially isolated mice. *Nat Neurosci*, 15(12), 1621–1623 (2012).
- 35) Yamamuro K, Yoshino H, Ogawa Y, et al. Social Isolation During the Critical Period Reduces Synaptic and Intrinsic Excitability of a Subtype of Pyramidal Cell in



- Mouse Prefrontal Cortex. *Cereb Cortex*, 28, 998–1010 (2018).
- 36) Endo N, Ujita W, Fujiwara M, Miyauchi H, Mishima H, Makino Y, Hashimoto L, Oyama H, Makinodan M, Nishi M, Tohyama C, Takeyama M. Multiple animal positioning system shows that socially-reared mice influence the social proximity of isolation-reared cage-mates. *Communications Biology*, 1(1), 225 (2018).
  - 37) Yang M, Perry K, Weber MD, Katz AM, Crawley JN. Social peers rescue autism-relevant sociability deficits in adolescent mice. *Autism Res*, 4(1), 17–27 (2011).
  - 38) Makinodan M, Okumura K, Ikawa D, Yamashita Y, Yamamuro K, Toritsuka M, Kimoto S, Yamauchi T, Komori T, Kayashima Y, Yoshino H, Wanaka A, Kishimoto T. Effects of cross-rearing with social peers on myelination in the medial prefrontal cortex of a mouse model with autism spectrum disorder. *Heliyon*, 3(11), e00468 (2017).
  - 39) Morimoto T, Matsuda Y, Matsuoka K, Yasuno F, Ikebuchi E, Kameda H, Taoka T, Miyasaka T, Kichikawa K, Kishimoto T. Computer-assisted cognitive remediation therapy increases hippocampal volume in patients with schizophrenia: A randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*, 18(1), 83 (2018).

## 輝け次代の担い手たち

# アストロサイトによる血液脳関門機能制御

宝田 美佳

金沢大学医薬保健研究域医学系神経解剖学

## はじめに

脳は外界から隔離された組織である。頭蓋骨内で髄膜中に満たされた脳脊髄液に浮かび物理的な衝撃から守られているだけでなく、目に見えないレベルにおいてもバリア構造を備え、他の臓器と異なり毒素や病原体から守られている。その実態をなすシステムが血液脳関門 (blood-brain barrier: BBB) であり、血中と脳組織間の物質移動が厳密にコントロールされる<sup>1,2)</sup>。この物理的、機能的なバリアが存在することで、脳はその機能を正しく発揮することができる。近年、脳梗塞や脳損傷、神経変性疾患など異なる神経性疾患の病態において、BBB の機能破綻が関与することがわかってきた<sup>3)</sup>。研究技術の発展もあり、BBB の機能破綻に関する知見がこの20年余りで飛躍的に蓄積されてきている。本稿では、BBB の機能とその破綻について概説するとともに、筆者らが最近報告した脳虚血後の BBB 破綻のアストロサイトによる制御機構<sup>4)</sup>について紹介したい。

## 1. BBB の機能とその破綻

BBB は血液と脳組織間の物質移動を制限しているバリアシステムであり、中枢神経系の微小環境の恒常性を維持している。脳内の血管は、タイトジャンクション (tight junction: TJ) を持つ血管内皮細胞、ペリサイト、細胞外基質から構成され、さらにアストロサイトの終足に取り囲まれた構造を持つ。近年はこれら細胞に神経細胞やミクログリアを含めた、Neurovascular unit という概念が提唱されている (図1)。脳血管細胞と脳実質細胞が

密接に関わり、多細胞間コミュニケーションにより、BBB 機能や神経活動依存の脳血流、血管新生や神経炎症が調節されることが明らかとなりつつある<sup>5,6)</sup>。バリアとしての血中と脳組織の物質移動制御において、TJ を持つ血管内皮細胞がその機能主体と考えられる。脳内の血管内皮細胞は、脳室周囲器官や脈絡叢など一部を除き、細胞間隙の透過を制御する Claudin, Occludin などの TJ タンパク質を発現している。これにより受動輸送は阻止されるとともに、P-gp (P-glycoprotein) 等の輸送体や受容体が能動的な排出あるいは供給を担い、脳に必要な分子と不要分子の通過を調節している。しかし BBB の物理的バリアとしての特性は、血管

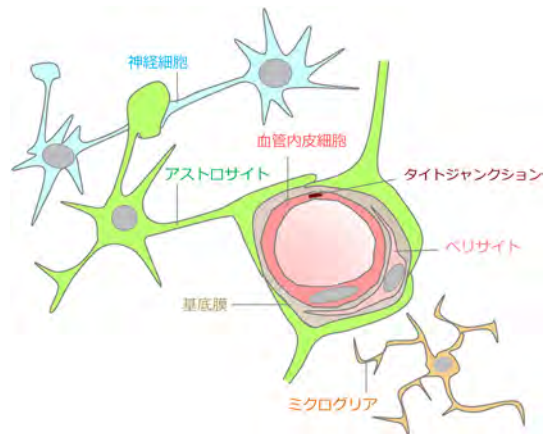


図1 脳血管の機能単位

生理的条件下において脳と血中の物質移動は血液脳関門により厳密に制御される。脳毛細血管はタイトジャンクションを持つ血管内皮細胞、ペリサイト、細胞外基質により構成され、アストロサイトの終足に取り囲まれる。さらに神経細胞やミクログリアなどを含む機能単位における細胞間相互作用により脳血管の機能が調節される。

内皮細胞のみにより形成されるわけではない。血管内皮細胞の周囲に存在するペリサイトは、積極的にBBBの形成、血流調節、免疫細胞トラフィックに関わることが、PDGF-B (platelet-derived growth factor-B) またはその受容体PDGFR $\beta$ の欠損によるペリサイト欠失マウスの解析から報告されている<sup>7,8)</sup>。他の末梢臓器血管と異なり、中枢神経系血管ではペリサイトが豊富であることもその機能の重要性を反映していると考えられる。一方、アストロサイトから産生されるShh (sonic hedgehog) は、Shh欠損マウスおよび下流分子Smo (smoothened) 欠損マウスの解析から、血管が形成されたあとのBBBの機能成熟に寄与することが報告されている<sup>9)</sup>。また、アストロサイトから分泌されるApoE (apolipoprotein E) は、アルツハイマー病の重要なリスク因子であり、ApoE欠損マウスやヒトAPOEノックインマウスの解析からペリサイトの機能調節を介してBBB透過性を制御することが示されている<sup>10)</sup>。

BBBの機能分子であるTJが失われると、脳実質への免疫細胞の浸潤や分子の流入がおり、恒常性の破綻と神経炎症を引き起こす。酸化ストレスや炎症などによりBBBの機能破綻が誘導されるが、この現象は脳血管疾患である脳梗塞だけでなく、神経変性疾患である筋萎縮性側索硬化症や脱髄疾患の多発性硬化症でも観察される。また、代表的な神経変性疾患の1つであるアルツハイマー病においては、初期血管ダメージからのBBBの機能障害が $A\beta$ のクリアランス低下と産生亢進につながり認知機能を低下させる、という血管仮説が提唱されている<sup>11,12)</sup>。このように一部の疾患ではBBBの機能破綻は結果ではなく、病態形成の原因としても注目されはじめており、神経細胞の障害とBBBの機能破綻には密接な関係性が示唆される。その中でも、臨床上BBBの機能制御が重要な意味を持つ疾患として脳梗塞が挙げられる。

脳梗塞では、致死をまぬがれても寝たきり等の重篤な後遺症を引き起こす。現在唯一有効な薬理学的治療はt-PA (tissue-plasminogen activator) による血栓溶解療法であるが、その適用はより重篤な出血性脳梗塞をきたすリスクのため脳梗塞発症後

4.5時間以内の患者に限られる<sup>13)</sup>。この出血性脳梗塞への転換は、BBBの機能破綻に起因し治療可能時間枠拡大の枷となっている。脳虚血後のBBB破綻は、末梢免疫細胞の脳内浸潤や、その後の炎症の遷延、予後の悪化と密接に関係することが明らかとなっている。脳虚血後の神経障害の拡大を抑えるため、末梢細胞と脳実質細胞の相互作用およびBBBの調節機構を明らかにすることは治療戦略上重要な意義を持つ。これまで、BBBの機能制御解析は血管内皮細胞やペリサイトなど血管細胞機能に重点がおかれ、アストロサイトの役割には未だ不明な点が多い。今回我々は、アストロサイトに発現する分子NDRG2 (N-myc downstream-regulated gene 2) に着目し、脳虚血後のアストロサイトのBBB破綻への関与を明らかにした。

## 2. 脳梗塞病態を制御するアストロサイト分子

NDRG2は中枢神経系においてアストロサイト特異的に発現する分子である。腫瘍抑制因子としての作用が知られ、その発現は低酸素をはじめステロイドホルモンや重金属など種々のストレスにより上昇する<sup>14,15)</sup>。我々はこれまでにNDRG2がアストロサイトの活性化に促進的に働くことを脳損傷モデルで明らかにしているが<sup>16)</sup>、ラット一過性脳虚血モデルにおいてもNDRG2の発現が上昇することが報告されている<sup>17)</sup>。そこでNDRG2を介したアストロサイトの脳梗塞病態への関与を検証した。脳虚血モデルは、一過性脳虚血と比して脳梗塞巣サイズが安定し、長期経過が観察可能な、永久中大脳動脈閉塞モデルを用いた。免疫組織化学の結果から、NDRG2は脳虚血後1日という早期から、虚血周辺部において発現上昇することが明らかになった。NDRG2欠損マウスを用いた解析では、脳虚血2週間後における脳梗塞巣サイズの拡大が認められ、内在性のアストロサイトNDRG2が保護的な役割を担う可能性が示唆された。同マウスでは虚血周辺部のGFAP陽性活性化アストロサイトによるGlial scarが低形成であり、Iba1陽性ミクログリア／マクロファージの集積は亢進していた。さらに、フローサイトメトリーによる解析

から、虚血半球におけるマクロファージ、T細胞、B細胞の脳内浸潤が亢進していることが示唆された。しかし脳虚血後、アストロサイト以外の脳実質細胞や脳内に浸潤してきたCD45陽性細胞にはNDRG2の発現は認められなかった。これらの結果からアストロサイトのNDRG2が白血球の脳内浸潤を制御することで脳梗塞病態に保護的に働く可能性が示唆された。

### 3. NDRG2を介した血液脳関門破綻の制御

アストロサイトのNDRG2はどのように白血球の脳内浸潤を制御するのだろうか。白血球の脳内浸潤に細胞特異性は認められなかったことから、脳血管の強度に違いがあるのではないかと仮説を立てた。また、NDRG2の発現上昇の応答が早期であることから脳梗塞後早期に起こる現象への関与が考えられ、BBBの機能破綻に注目した。脳梗塞後には、数時間から数日の時間幅でBBBの破綻が引き起こされる<sup>18)</sup>。静脈よりトレーサーを投与し、脳内におけるトレーサーの血管外漏出を組織学的に検出したところ、脳虚血領域におけるシグナルがNDRG2欠損マウスで亢進していた。さらに、ウエスタンブロットおよび免疫組織化学解析から、内在性血中タンパク質についても、虚血側における高発現および血管周囲への漏出の亢進がNDRG2欠失により認められた。以上の結果から、アストロサイトは脳梗塞後にNDRG2の発現を増加させ、血管透過性を制御することが示唆された。

### 4. 細胞自律性・非細胞自律性のMMP機能制御

BBBの強度を制御するメカニズムを明らかにするために、DNAマイクロアレイを用いて網羅的な解析を行った。その結果、脳虚血後NDRG2欠損により発現が上昇した遺伝子の上位にMMP(matrix metalloproteinase)ファミリーの1つMMP-3が認められた。MMPファミリーは細胞外基質の分解に関与し、組織リモデリングやがんの転移に重要な役割を担う。脳梗塞におけるBBB破綻や出

血において、MMP-2およびMMP-9が主要な役割を担うことが、遺伝子欠損マウスおよび阻害薬の解析から明らかとなっている<sup>19-21)</sup>。また、MMP-3も欠損マウスの解析から、t-PA投与脳虚血モデルでの出血に寄与すること、脊髄損傷およびパーキンソン病モデルのBBB破綻に寄与することが報告されている<sup>22-24)</sup>。定量的PCR法を用いて、NDRG2欠失による脳虚血後のMMP発現への関与を検証したところ、上記3種MMPのうちMMP-3およびMMP-9の発現上昇の有意な亢進が認められた。そこで免疫組織化学によりMMP-3およびMMP-9の組織内分布を検討したところ、MMP-9は主に虚血中心部のGr-1陽性好中球に存在しており、MMP-3は虚血周辺部のS100 $\beta$ 陽性NDRG2陽性アストロサイトに高発現していた。MMP-9の虚血側における酵素活性、およびMMP-9陽性Gr-1陽性好中球数はNDRG2の欠損により有意に増加した。これらの結果は、NDRG2が細胞自律性にMMP-3を、非細胞自律性にMMP-9を制御する可能性を示唆している。そこで、NDRG2によってMMP-3が真に細胞自律性に制御されるかを培養アストロサイトで検証した。その結果NDRG2欠損アストロサイトでは、細胞内MMP-3発現およびIL-1 $\beta$ 誘導性に分泌された細胞外MMP-3発現が有意に増加した。これにより、アストロサイト内のNDRG2がMMP-3の発現を規定することが明らかとなった。これまでの解析からNDRG2の脳虚血病態への関与として2つのメカニズムが考えられる。一つは脳虚血後早期のMMP-3の発現抑制によって、BBBの機能破綻とそれに続く炎症性細胞の脳内浸潤を抑制する働きである。他方は、Glial scar形成を促進することで虚血領域周囲に壁をつくり、正常領域への炎症の拡大を制限する働きである。脳梗塞後にアストロサイトで発現上昇するNDRG2はこの2種の制御機構により脳虚血後の組織障害に保護的な役割を担うと示唆される(図2)。

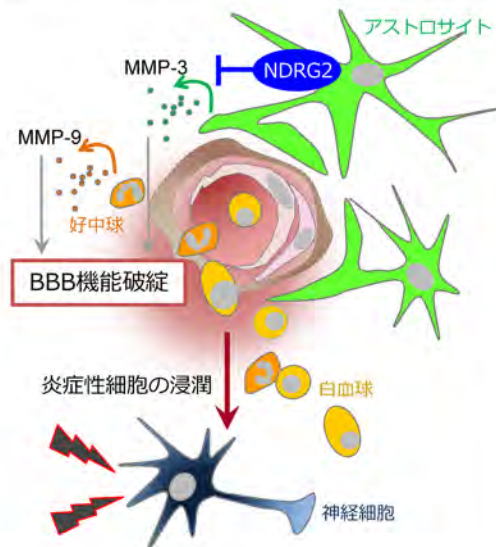
### 5. 脳梗塞病態におけるアストロサイトの関与

著者らは上記のように、脳梗塞病態においてアストロサイトのNDRG2がMMP-3を介しBBB機能



## 脳虚血

### ① BBB機能破綻の抑制



### ② Glial scar形成の促進

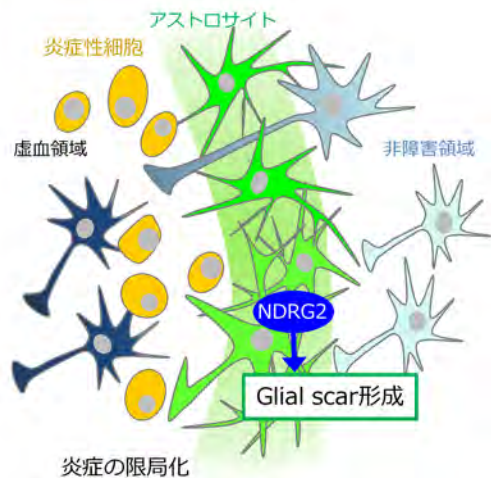


図2 脳梗塞病態における NDRG2 の関与

脳虚血後にアストロサイトで発現が上昇する NDRG2 は、MMP の発現制御を介して虚血早期に起こる血液脳関門の破綻を抑制し、続く白血球浸潤を抑制する。その後 Glial scar の形成を促進することで、非障害領域への炎症の拡大を抑制する。NDRG2 はこの2つの作用を介し脳虚血病態に保護作用を示す。(文献4より改変)

破綻を制御することを明らかにした。NDRG2 はこれまで、その発現の低さとヒトにおけるがんの悪性度・転移・予後の悪さとの相関が知られていたが、がん研究領域だけではなく、BBB 機能破綻を伴う神経性疾患領域においても病態に関与する可能性が示唆される。今後、出血性脳梗塞と NDRG2 発現レベルの相関など、脳梗塞患者における知見の蓄積が期待される。

アストロサイトは、古典的に病態下ではグリア瘢痕を形成し神経軸索再生を阻害すると考えられていたが、近年にはアストロサイトが神経傷害後の組織修復や軸索再生に寄与することも見出されている<sup>25)</sup>。そして、様々な病態下で活性化するアストロサイトは遺伝子発現を劇的に変えるが、その病態に応じて炎症性の A1 アストロサイト、抗炎症性で A2 アストロサイトと異なる特性を示すという概念も提唱されている<sup>26)</sup>。遺伝子発現プロファイリングにより、LPS 投与後のアストロサ

イト (A1) と比較し、脳虚血後のアストロサイト (A2) は神経保護因子を豊富に発現するなど異なる遺伝子特性を持つことが示された<sup>27)</sup>。また脳虚血後には、アストロサイトの CD38 を介した神経細胞へのミトコンドリア転移が起こり、神経症状の回復に寄与するという現象も報告されている<sup>28)</sup>。一方で、脳虚血慢性期に抑制性 T 細胞が活性化アストロサイトを抑制することで脳機能修復に寄与することや<sup>29)</sup>、脳梗塞後にアストロサイトが局所脳血流を低下させること<sup>30)</sup>、アストロサイト活性化の減弱に関連し脳血流の低下や神経症状が緩和されることも報告されている<sup>31)</sup>。免疫細胞から脳を守る BBB 機能や、神経細胞のエネルギー需要に応じた脳血流の供給など、病態下で失われる血管恒常性を取り戻すことが、神経機能の回復に重要となると考えられる。



## おわりに

神経性疾患の病態におけるアストロサイトの多様な働きへの関心はこの数年益々高まってきている。均一かと思われていたアストロサイトの集団や応答は、その部位や取り巻く病態の状況によって大きく異なることがわかってきた。アストロサイト機能の理解のためにグリアの不均一性と部位特性を明らかにすることが鍵となり、同時に異なるアストロサイト集団に共通して高発現する分子の機能も重要となる<sup>32)</sup>。NDRG2は後者の観点からアストロサイトとの本質に迫る糸口になりうると考える。グリア細胞機能への介入が神経疾患の治療法開発の突破口となるよう、グリアと血管、神経、免疫細胞間における、多細胞間コミュニケーションの詳細のさらなる解明が期待される。

## 謝 辞

本稿で紹介した研究の遂行にあたり、ご指導を賜りました金沢大学医薬保健研究域医学系神経解剖学講座の堀修教授、ならびに研究室の皆様、共同研究者の先生方に、心より感謝申し上げます。本研究内容は、日本学術振興会、文部科学省、内藤科学技術振興財団からの研究費により行われました。最後に、このような執筆の機会を与えて下さいました出版・広報委員会の澤本和延教授ならびに神経化学編集部の皆様に厚く御礼申し上げます。

## 文 献

- Abbott NJ, Patabendige AA, Dolman DE, Yusof SR, Begley DJ. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis*, 37(1), 13–25 (2010).
- Zlokovic BV. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron*, 57(2), 178–201 (2008).
- Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol*, 14(3), 133–150 (2018).
- Takarada-Iemata M, Yoshikawa A, Ta HM, Okitani N, Nishiuchi T, Aida Y, Kamide T, Hattori T, Ishii H, Tamatani T, Le TM, Roboon J, Kitao Y, Matsuyama T, Nakada M, Hori O. N-myc downstream-regulated gene 2 protects blood-brain barrier integrity following cerebral ischemia. *Glia*, 66(7), 1432–1446 (2018).
- Obermeier B, Daneman R, Ransohoff RM. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. *Nat Med*, 19(12), 1584–1596 (2013).
- Iadecola C. The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron*, 96(1), 17–42 (2017).
- Armulik A, Genove G, Mae M, Nisancioglu MH, Wallgard E, Niaudet C, He L, Norlin J, Lindblom P, Strittmatter K, Johansson BR, Betsholtz C. Pericytes regulate the blood-brain barrier. *Nature*, 468(7323), 557–561 (2010).
- Daneman R, Zhou L, Kebede AA, Barres BA. Pericytes are required for blood-brain barrier integrity during embryogenesis. *Nature*, 468(7323), 562–566 (2010).
- Alvarez JI, Dodelet-Devillers A, Kebir H, Ifergan I, Fabre PJ, Terouz S, Sabbagh M, Wosik K, Bourbonniere L, Bernard M, van Horssen J, de Vries HE, Charron F, Prat A. The Hedgehog pathway promotes blood-brain barrier integrity and CNS immune quiescence. *Science*, 334(6063), 1727–1731 (2011).
- Bell RD, Winkler EA, Singh I, Sagare AP, Deane R, Wu Z, Holtzman DM, Betsholtz C, Armulik A, Sallstrom J, Berk BC, Zlokovic BV. Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A. *Nature*, 485(7399), 512–516 (2012).
- Kisler K, Nelson AR, Montagne A, Zlokovic BV. Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*, 18(7), 419–434 (2017).
- Nation DA, Sweeney MD, Montagne A, Sagare AP, D' Orazio LM, Pachicano M, Seppehrband F, Nelson AR, Buennagel DP, Harrington MG, Benzinger TLS, Fagan AM, Ringman JM, Schneider LS, Morris JC, Chui HC, Law M, Toga AW, Zlokovic BV. Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive

- dysfunction. *Nat Med*, 25(2), 270–276 (2019).
- 13) Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D. ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 359(13), 1317–1329 (2008).
  - 14) Hu W, Fan C, Jiang P, Ma Z, Yan X, Di S, Jiang S, Li T, Cheng Y, Yang Y. Emerging role of N-myc downstream-regulated gene 2 (NDRG2) in cancer. *Oncotarget*, 7(1), 209–223 (2016).
  - 15) Qu X, Zhai Y, Wei H, Zhang C, Xing G, Yu Y, He F. Characterization and expression of three novel differentiation-related genes belong to the human NDRG gene family. *Mol Cell Biochem*, 229(1–2), 35–44 (2002).
  - 16) Takarada-Iemata M, Kezuka D, Takeichi T, Ikawa M, Hattori T, Kitao Y, Hori O. Deletion of N-myc downstream-regulated gene 2 attenuates reactive astrogliosis and inflammatory response in a mouse model of cortical stab injury. *J Neurochem*, 130(3), 374–387 (2014).
  - 17) Li Y, Shen L, Cai L, Wang Q, Hou W, Wang F, Zeng Y, Zhao G, Yao L, Xiong L. Spatial-temporal expression of NDRG2 in rat brain after focal cerebral ischemia and reperfusion. *Brain Res*, 1382, 252–258 (2011).
  - 18) Yang Y, Rosenberg GA. Blood-brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease. *Stroke*, 42(11), 3323–3328 (2011).
  - 19) Asahi M, Wang X, Mori T, Sumii T, Jung JC, Moskowitz MA, Fini ME, Lo EH. Effects of matrix metalloproteinase-9 gene knock-out on the proteolysis of blood-brain barrier and white matter components after cerebral ischemia. *J Neurosci*, 21(19), 7724–7732 (2001).
  - 20) Liu J, Jin X, Liu KJ, Liu W. Matrix metalloproteinase-2-mediated occludin degradation and caveolin-1-mediated claudin-5 redistribution contribute to blood-brain barrier damage in early ischemic stroke stage. *J Neurosci*, 32(9), 3044–3057 (2012).
  - 21) Svedin P, Hagberg H, Savman K, Zhu C, Mallard C. Matrix metalloproteinase-9 gene knock-out protects the immature brain after cerebral hypoxia-ischemia. *J Neurosci*, 27(7), 1511–1518 (2007).
  - 22) Chung YC, Kim YS, Bok E, Yune TY, Maeng S, Jin BK. MMP-3 contributes to nigrostriatal dopaminergic neuronal loss, BBB damage, and neuroinflammation in an MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Mediators Inflamm*, 2013, 370526 (2013).
  - 23) Lee JY, Choi HY, Ahn HJ, Ju BG, Yune TY. Matrix metalloproteinase-3 promotes early blood-spinal cord barrier disruption and hemorrhage and impairs long-term neurological recovery after spinal cord injury. *Am J Pathol*, 184(11), 2985–3000 (2014).
  - 24) Suzuki Y, Nagai N, Umemura K, Collen D, Lijnen HR. Stromelysin-1 (MMP-3) is critical for intracranial bleeding after t-PA treatment of stroke in mice. *J Thromb Haemost*, 5(8), 1732–1739 (2007).
  - 25) Anderson MA, Burda JE, Ren Y, Ao Y, O' Shea TM, Kawaguchi R, Coppola G, Khakh BS, Deming TJ, Sofroniew MV. Astrocyte scar formation aids central nervous system axon regeneration. *Nature*, 532(7598), 195–200 (2016).
  - 26) Liddelow SA, Barres BA. Reactive Astrocytes: Production, Function, and Therapeutic Potential. *Immunity*, 46(6), 957–967 (2017).
  - 27) Zamanian JL, Xu L, Foo LC, Nouri N, Zhou L, Giffard RG, Barres BA. Genomic analysis of reactive astrogliosis. *J Neurosci*, 32(18), 6391–6410 (2012).
  - 28) Hayakawa K, Esposito E, Wang X, Terasaki Y, Liu Y, Xing C, Ji X, Lo EH. Transfer of mitochondria from astrocytes to neurons after stroke. *Nature*, 535(7613), 551–555 (2016).
  - 29) Ito M, Komai K, Mise-Omata S, Iizuka-Koga M, Noguchi Y, Kondo T, Sakai R, Matsuo K, Nakayama T, Yoshie O, Nakatsukasa H, Chikuma S, Shichita T, Yoshimura A. Brain regulatory T cells suppress astrogliosis and potentiate neurological recovery. *Nature*, 565(7738), 246–250 (2019).
  - 30) Chuquet J, Hollender L, Nimchinsky EA. High-resolution in vivo imaging of the neurovascular unit during spreading depression. *J Neurosci*, 27(15), 4036–4044 (2007).
  - 31) Begum G, Song S, Wang S, Zhao H, Bhuiyan MIH, Li E, Nepomuceno R, Ye Q, Sun M, Calderon MJ, Stolz DB, St Croix C, Watkins SC, Chen Y, He P, Shull GE, Sun D.

- Selective knockout of astrocytic Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger isoform 1 reduces astrogliosis, BBB damage, infarction, and improves neurological function after ischemic stroke. *Glia*, 66(1), 126–144 (2018).
- 32) Chai H, Diaz-Castro B, Shigetomi E, Monte E, Oceau JC, Yu X, Cohn W, Rajendran PS, Vondriska TM, Whitelegge JP, Coppola G, Khakh BS. Neural Circuit-Specialized Astrocytes: Transcriptomic, Proteomic, Morphological, and Functional Evidence. *Neuron*, 95(3), 531–549.e539 (2017).

## 輝け次代の担い手たち

# リキッドバイオプシーによる神経変性疾患バイオマーカー開発

池中 建介

大阪大学大学院医学系研究科神経内科学

## はじめに

アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症といった神経変性疾患は、緩徐進行性に特定の部位の神経脱落と、その部位の障害に由来する神経徴候を呈する疾患の総称である。長らく原因は不明であったが、一部の家族性神経変性疾患患者の分子遺伝学的な解析や免疫組織学的手法の発展により、神経変性疾患はそれぞれ特定の蛋白質の凝集・蓄積により起こされることが明らかになり<sup>1,2,3)</sup>、プロテオノパチーという概念が今では広く認知されている。その後、生前の臨床像と剖検の病理学的な比較検討が進み、臨床的診断基準が確立されてきた。しかしながら、未だに確定診断は死後の病理組織による確認を要し、生前の診断の確度は十分ではない。

実はこの点が癌を始めとする生検が可能な疾患と、中枢神経の変性疾患の大きな違いであり、侵襲性や合併症の問題から脳や脊髄の生検がほぼ不可能である。これは治療方法がない時代においては大きな問題ではなかったが、凝集蛋白質の除去や神経保護薬など様々な疾患修飾療法が開発されてきている現在では極めて重要な点である。超早期の治療が治療薬開発のカギとなっており、臨床症状が十分に進行して初めて確定できる臨床診断では治療開始が遅すぎる可能性がある。

より早期の診断のために、場合によっては発症前の診断を可能にするための技術として脳内の病理病態を反映するバイオマーカーの開発、中でも生体試料から凝集蛋白質の検出技術「リキッドバイオプシー」の開発が近年大きな高まりを見せている。その中で見えてきた新しい病態解明の可能

性、今後の治療の可能性などについて、我々の最新の研究結果を交えて、特にパーキンソン病に焦点を当てて概説する。

## パーキンソン病とは

パーキンソン病 (PD) は緩徐進行性の神経変性疾患で、安静時振戦・筋強剛・無動・姿勢反射障害などの運動徴候を主徴とする。近年では、運動障害に追加して、認知機能障害・嗅覚障害・自律神経障害といった、非運動障害の重要性が広く認知されるようになってきた。PDの病理学的特徴は、中脳黒質のドパミン産生ニューロンなど様々な神経細胞において観察されるレビー小体と呼ばれる蛋白質凝集物の封入体の形成であり、その主要構成成分が $\alpha$ シヌクレイン ( $\alpha$ Syn) であることが知られている<sup>4,5)</sup>。図1に一般的なPDの病理的・臨床的経過をまとめた。 $\alpha$ Synの蓄積から始まり、徐々に神経細胞の脱落が起こり、まず非運動症状が出現したのちに運動障害が出現する(図1) PDの主な臨床診断は、運動障害に着目したものが主体となっており、運動症状がある程度進んで初めて臨床的に診断される。一方で、神経細胞に着目すると、運動機能障害の出現時にはすでに30~80%の中脳黒質細胞の脱落が認められるという報告もある<sup>6)</sup>。 $\alpha$ Syn凝集阻害薬などの疾患修飾療法の開発には、運動症状発症前に病態を捉えて治療を開始する事が望ましいことがわかる。そのためには現状の診断基準による運動症状出現前の前駆症状期 (prodromal PD) または発症前期 (preclinical PD) を捉える必要がある。それを可能にするために各種バイオマーカーの開発が必須で

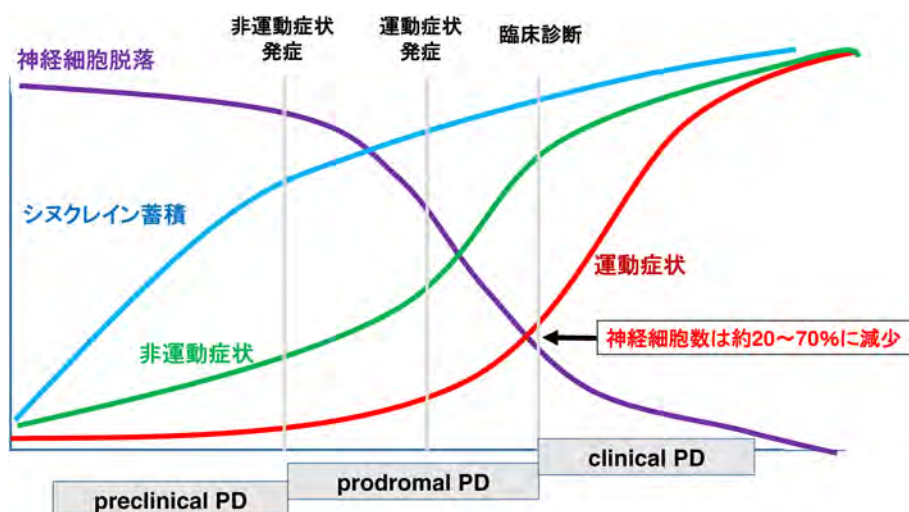


図1 発症前から見たパーキンソン病 (PD) の経過。PD は運動症状が発症する約10年前から非運動症状が出現するといわれている (緑線)。さらに前から神経細胞の脱落 (紫線) やシヌクレインの蓄積が始まっていると推測されている (青線)。発症時には中脳黒質の神経細胞数は約20~70%の量にまで減少しているという報告がある

あり、また運動症状発症前にいかにして患者を見つけれられるかがカギになる。

#### PD の発症を予測する臨床的マーカー

どのようにして prodromal PD の患者を捉えるかが課題となると前述したが、健康診断ベースでのスクリーニングは安価で簡便で高い感度を持つ検査が要求され、現状ではそれを満たすバイオマーカーは存在しない。しかし、これまでのパーキンソン病の横断的な研究から、運動症状が出現する時期 (中脳黒質—線条体系の障害を受ける時期) より以前に、PD 患者はいくつかの特徴的な臨床像を高頻度に呈することがわかってきた<sup>7)</sup>。特に特徴的な症状としては、レム睡眠行動異常症、嗅覚障害、便秘、泌尿器障害 (排尿障害、インポテンツ) などがあげられる。運動症状がない患者で、これらの前駆症状診断基準を用いると、80% の確度で将来の PD を診断できる。下記に、代表的なレム睡眠行動異常症と、嗅覚障害についてさらに概説する。

#### 〈レム睡眠行動異常症 (RBD)〉

通常レム睡眠時には全身の骨格筋の緊張が低下しているが、何らかの原因で筋緊張の抑制が障害されるために、夢で見たことをそのまま行動に移してしまう疾患である。RBD はパーキンソン病やその他の  $\alpha$ Syn が蓄積する疾患において高頻度に認められる。PD では33~60% 程度の患者に RBD が認められると報告されている<sup>8)</sup>。また RBD は prodromal PD においても高頻度に認められることが知られており、PD の早期診断マーカーとして期待されている。RBD の診断後の縦断的追跡調査では、10 年間で80% 程度の患者がパーキンソン病等を発症すると報告されている<sup>9)</sup>。現在、国立精神・神経医療研究センターや我々阪大神経内科など国内5施設において、RBD 患者を追跡調査することで、パーキンソン病の発症前マーカーの探索を行うプロジェクト、J-PPMI (Japan-Parkinson's Progressive Markers Initiative) を展開している。

#### 〈嗅覚障害〉

PD では病早期、または発症前から嗅覚低下がみられることが多い。嗅覚障害が早期から起こることは、Braak らの横断的な病理学的解析によ



り、PDの中枢初期病変は嗅球あるいは迷走神経背側核からはじまるという報告にも裏付けされている<sup>10)</sup>。MSAやPSPなどでは障害されにくい、鑑別診断に有用である。

また、近年PDにおける重度嗅覚低下が後の認知症発症の予測になりうる事が報告された<sup>11)</sup>。つまり、PDがさらに進行して、認知症を合併するかどうかを予測できる臨床マーカーといえる。これをうけて2013年からDonepezil Application for Severe Hyposmic Parkinson Disease (DASH-PD)研究が始まっている。この研究は認知機能障害がなく重度嗅覚障害を有するPD患者を、ドネペジル投与群とプラセボ投与群の2群に分けて将来の認知症発症予防が可能かどうかを調べている。

## 生化学的バイオマーカー

前述の臨床的マーカーの活用により、将来的にPDを発症する人を絞り込むことができ、期待値を上げたうえで生化学的に $\alpha$ Synの検出、モニタリングをしていくことが可能となる。これまで $\alpha$ Syn量を推測する確立された生化学的バイオマーカーは存在しないが、現在 $\alpha$ Syn蓄積を検出するバイオマーカー開発は世界的に活発に行われている。代表的な方法は、ELISA法と、アミロイド蛋白質増幅法の二種類がある。

京都府立医科大学の徳田らは、 $\alpha$ SynのELISA開発を進めてきており、 $\alpha$ Synオリゴマーを特異的に検出する single-antibody sandwich ELISA法を用

いてPD患者では髄液中の正常な $\alpha$ Synは低下し、 $\alpha$ Syn凝集体が増加する事を見出した<sup>12)</sup>。さらに最近では、より高感度に髄液中の $\alpha$ Synを検出するRT-QuIC法が開発されており、中枢神経系における $\alpha$ Synを定量評価する方法が開発され注目されている<sup>13)</sup>。我々の研究室においても、RT-QuICをベースに超音波を用いた新しい髄液中シヌクレイン凝集体検出装置、HANABI (HAndai Amyloid Burst Inducer)を開発している。次項以降にアミロイド蛋白質増幅、検出手法と、PD患者における結果を概説していきたい。

## アミロイド蛋白質増幅法

プリオン蛋白質や $\alpha$ Synなどアミロイド原生蛋白質は、異常なクロス $\beta$ シート構造を特徴とするフィブリルを形成する。その大きな特徴として、正常型構造を有する蛋白質分子を自身と同じ異常型クロス $\beta$ シート構造に変換する蛋白質間の構造伝播がある(図2)。この蛋白質間構造伝播は、異常蛋白質が細胞から細胞に移動することで、細胞間伝播につながり、神経変性疾患の進行を規定している。

アミロイド蛋白質増幅法は、この構造伝播の性質を利用した微量アミロイド蛋白質の検出法で、これまでPMCA法、RT-QuIC法、そして我々のHANABI法が開発されてきた<sup>14)</sup>。どの方法においても、正常なシヌクレイン(大腸菌由来のリコンビナント蛋白質)に異常蛋白質を含む試料(患者

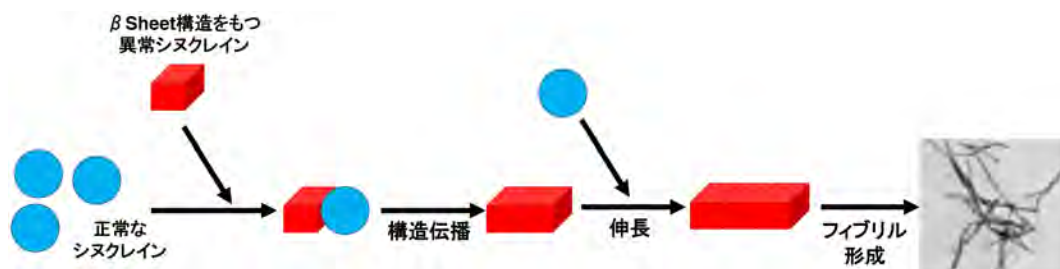


図2 蛋白質間の構造伝播。正常なシヌクレインは特定の構造を持たない。そこに $\beta$ シート構造を持つ異常なシヌクレインを混ぜると、正常シヌクレインの構造を変換し $\beta$ シート構造を持たせる。さらに正常なシヌクレインを巻き込み、線維状のフィブリルを形成する

脊髄液などを添加し、刺激を加えて反応促進することで異常蛋白質を検出できるレベルまで増幅する(図3)。PMCA 法と HANABI 法は超音波を用いて刺激し、RT-QuIC 法は攪拌を用いる。検出は PMCA 法はプロテアーゼ K 耐性で評価し、RT-QuIC 法と HANABI 法はアミロイド線維に結合し蛍光を発するチオフラビン T (ThT) を用いる(図4)。

## HANABI を用いた $\alpha$ Syn 凝集体の検出

特に RT-QuIC 法と HANABI 法においては、ThT の蛍光変化を追跡することができ、正常シヌクレインの構造が変換されていく速度を定量評価できる。元の試料に含まれる異常シヌクレインが多ければ凝集過程は早くなることから、試料中の凝集

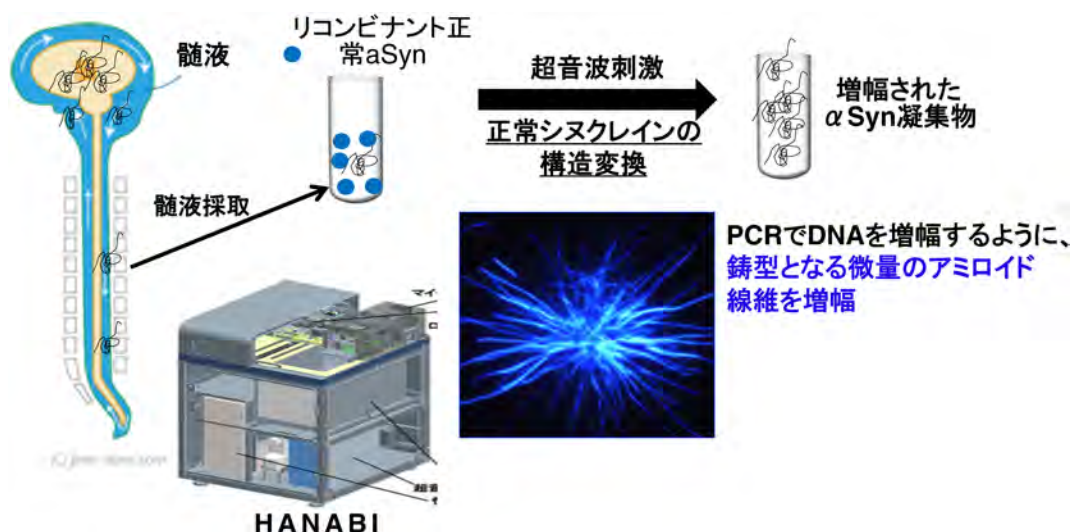


図3 髄液からのアミロイド増幅法。PD 患者に蓄積するシヌクレインは、脳神経細胞内から髄液にごく少量漏れ出ることが推測されている。少量の髄液にリコンビナント正常シヌクレインを混合し、HANABI によって超音波刺激をすると、正常シヌクレインの構造変換が起こり髄液中のシヌクレイン凝集物が増幅される

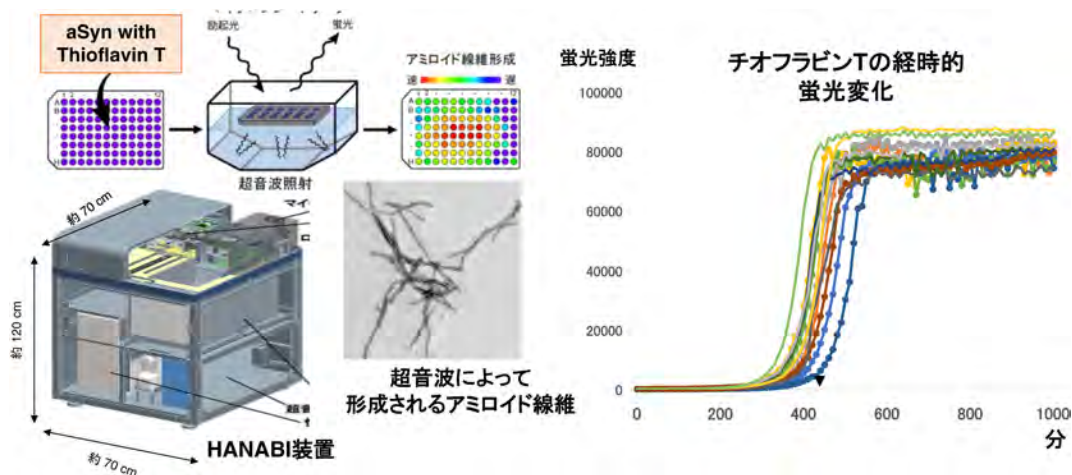


図4 HANABI による凝集過程のモニタリング。図3の反応にチオフラビン T (ThT) を加えておくことで、正常シヌクレインの構造変換の過程を ThT 蛍光強度によりモニタリングできる。HANABI を用いると約 10 時間で反応が完了した

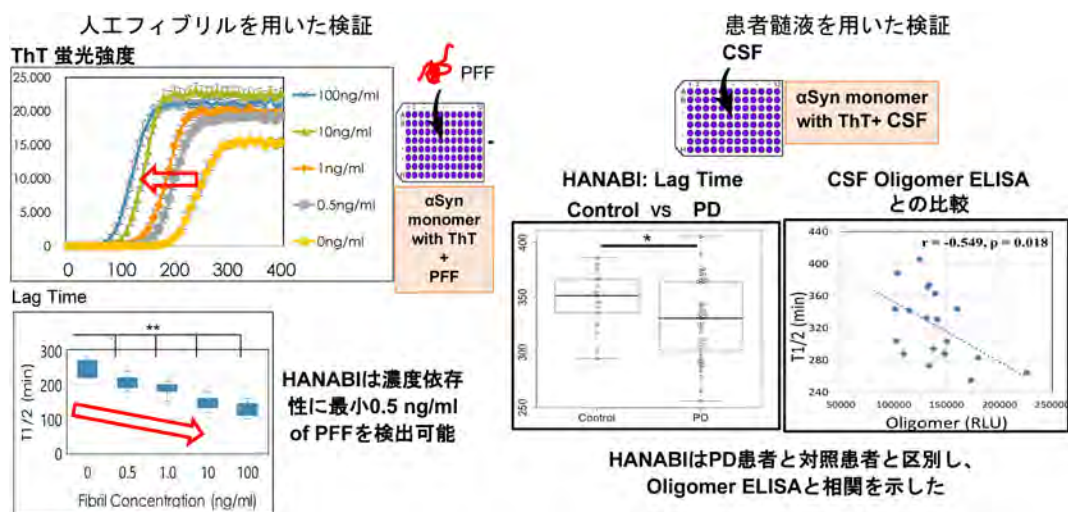


図5 HANABIを用いた凝集体検出と患者検体での検証。人工的に作成したシヌクレインフィブリルを濃度を変えて混注し、HANABIでの経時的なThT 蛍光強度変化を観察した。また、同様に患者髄液を混注しThT 蛍光強度の変化をみた。また、その変化の速さ(Lag Time)をELISA法で測定したシヌクレインオリゴマー濃度と比較した

量の評価をすることができる。例えば、人工的に作成した $\alpha$ Syn フィブリルを添加することで、濃度依存性に凝集を加速することができ、凝集曲線のT (1/2) 時間を測り定量評価できる(図5)。この系を用いて、我々は、培養細胞において細胞内に $\alpha$ Synの凝集体ができる系を用いて、細胞内から細胞外に放出される $\alpha$ Syn凝集物の評価に成功した。

### 患者における $\alpha$ Syn凝集体の評価

まず我々は、PD患者と対照患者を比較して、PD患者髄液は有意に反応を促進することを示した(図5)。さらにPD患者においては、京都府立医大徳田らによるオリゴマーELISAによる $\alpha$ Syn凝集体定量法との比較検討をしたところ、優位な相関を示した(図5)。さらに、様々な臨床スコアや画像検査との相関を調べたところ、心臓交感神経の脱落を評価するMIBG心筋シンチグラフィーの結果と相関を示した。これまでの病理学的な解析結果から、PD患者における心臓交感神経の脱落は、心臓交感神経節における $\alpha$ Synの凝集蓄積が原因であることが知られており、同時に脳の $\alpha$ Syn病理と非常に関連が深いことが知られて

いる<sup>15)</sup>。つまり、HANABIによる髄液 $\alpha$ Synの凝集体の量的な評価は、脳内の $\alpha$ Syn変化を見ている可能性があることを間接的に証明したことになり、意義が深い。

### HANABIを用いたリキッドバイオプシーの可能性

最初に述べたように、神経変性疾患患者において脳から生検をすることは不可能である。しかし、脳内で蓄積している蛋白質を髄液中から検出できる可能性が示されてきている。それを用いることで病態の解明につながる可能性がある。

例えば、 $\alpha$ Synが蓄積する疾患はPD以外にもグリア細胞に主に蓄積し、小脳失調や自律神経失調など多様な症状を呈して急速に進行する多系統萎縮症(MSA)という疾患がある。その違いを規定するものはなにか、長年の大きな疑問であるが、その違いが凝集体の構造の違い(構造多型)に起因する可能性が示唆されている。つまり $\alpha$ Synの凝集の過程において異なる構造の凝集物ができ、その構造によって毒性、細胞選択性、ひいては症状を変えるという仮説である<sup>16, 17, 18)</sup>。この仮説を検証する際にHANABIを始めとしたアミロイド蛋



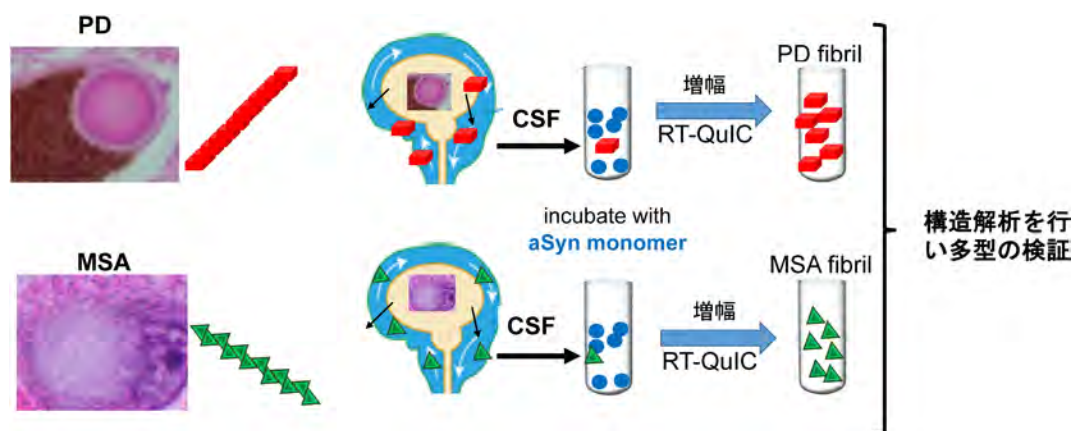


図6 パーキンソン病 (PD) と多系統萎縮症 (MSA) の  $\alpha$  シヌクレイン凝集体は異なる構造か。PD と MSA の病態の違いを蓄積する  $\alpha$  シヌクレインの構造多型で説明できるかを検証する作業仮説。HANABI を用いて脳内の  $\alpha$  シヌクレインを髄液から構造を保ったまま増幅する。そのフィブリルの構造解析を行い PD と MSA の違いを検証可能である

白質増幅法が有用である。つまり、PD 患者、MSA 患者の髄液を HANABI などを用いて構造を保持したまま特異的に増幅し、その高次構造を解析することで脳内に蓄積している  $\alpha$  Syn 凝集物の性質の違いを再現する試みである (図6)。

## 最後に

今後の神経変性疾患のバイオマーカーの大きな潮流は、このように凝集している蛋白質の量的な評価と、質的な評価を実現することで、これまで死後脳でしか評価ができなかった凝集蛋白質の評価を生前に可能にすることである。くしくもそれは、癌領域において注目を集めるリキッドバイオプシーとしての意義と極めて似ていて、これまでバイオプシーができないことで研究の進展に壁のあった神経変性疾患においても大きなブレイクスルーとなる。今後このバイオマーカーが様々な角度から臨床的意義、病理との比較検討が進められていき、さらに新薬開発の治験デザインに組み込まれていくことで、世界的に難航している神経変性疾患の根本的な治療法開発の大きな推進力になると信じて開発を進めている。

## 謝 辞

HANABI の開発におきまして、多くのご支援とご指導を頂きました大阪大学蛋白質研究所後藤祐児教授、およびその研究室の皆様にご感謝いたします。さらにこのような執筆の機会をいただきました澤本和延教授および神経化学会の編集部の皆様にご感謝申し上げます。また、本稿は極めて臨牀的な内容で、皆様に興味を持って読んでいただけるか心配しながら執筆いたしました。最後までお読みくださいました皆様に深く御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, Donaldson D, Goto J, O'Regan JP, Deng HX, Rahmani Z, Krizus A, McKenna-Yasek D, Cayabyab A, Gaston SM, Berger R, Tanzi RE, Halperin JJ, Herzfeldt B, Van den Bergh R, Hung WY, Bird T, Deng G, Mulder DW, Smyth C, Laing NG, Soriano E, Pericak-Vance MA, Haines J, Rouleau GA, Gusella JS, Horvitz HR, Brown RH. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, 362(6415), 59-62

- (1993).
- 2) Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Chi H, Lin C, Li G, Holman K, Tsuda T, Mar L, Foncin JF, Bruni AC, Montesi MP, Sorbi S, Rainero I, Pinessi L, Nee L, Chumakov I, Pollen D, Brookes A, Sanseau P, Polinsky RJ, Wasco W, Da Silva HA, Haines JL, Pericak-Vance MA, Tanzi RE, Roses AD, Fraser PE, Rommens JM, St George-Hyslop PH. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*, 375(6534), 754–760 (1995).
  - 3) Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Papapetropoulos T, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di Iorio G, Golbe LI, Nussbaum RL. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*, 276(5321), 2045–2047 (1997).
  - 4) Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*, 388(6645), 839–840 (1997).
  - 5) Fujiwara H, Hasegawa M, Dohmae N, Kawashima A, Masliah E, Goldberg MS, Shen J, Takio K, Iwatsubo T. alpha-Synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions. *Nat Cell Biol*, 4(2), 160–164 (2002).
  - 6) Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: Substantia nigra regional selectivity. *Brain*, 114(Pt 5), 2283–2301 (1991).
  - 7) Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, Gasser T, Goetz CG, Halliday G, Joseph L, Lang AE, Liepelt-Scarfone I, Litvan I, Marek K, Obeso J, Oertel W, Olanow CW, Poewe W, Stern M, Deuschl G. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*, 30(12), 1600–1611 (2015).
  - 8) Boeve BF, Silber MH, Saper CB, Ferman TJ, Dickson DW, Parisi JE, Benarroch EE, Ahlskog JE, Smith GE, Caselli RC, Tippman-Peikert M, Olson EJ, Lin SC, Young T, Wszolek Z, Schenck CH, Mahowald MW, Castillo PR, Del Tredici K, Braak H. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain*, 130(Pt 11), 2770–2788 (2007).
  - 9) Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, Molinuevo JL, Valldeoriola F, Serradell M, Sanchez-Valle R, Vilaseca I, Lomeña F, Vilas D, Lladó A, Gaig C, Santamaria J. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: An observational cohort study. *Lancet Neurol*, 12(5), 443–453 (2013).
  - 10) Braak E, Sandmann-Keil D, Rüb U, Gai WP, de Vos RA, Steur EN, Arai K, Braak H. alpha-synuclein immunopositive Parkinson's disease-related inclusion bodies in lower brain stem nuclei. *Acta Neuropathol*, 101(3), 195–201 (2001).
  - 11) Baba T, Kikuchi A, Hirayama K, Nishio Y, Hosokai Y, Kanno S, Hasegawa T, Sugeno N, Konno M, Suzuki K, Takahashi S, Fukuda H, Aoki M, Itoyama Y, Mori E, Takeda A. Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: A 3 year longitudinal study. *Brain*, 135(Pt 1), 161–169 (2012).
  - 12) Tokuda T, Qureshi MM, Ardah MT, Varghese S, Shehab SA, Kasai T, Ishigami N, Tamaoka A, Nakagawa M, El-Agnaf OM. Detection of elevated levels of alpha-synuclein oligomers in CSF from patients with Parkinson disease. *Neurology*, 75(20), 1766–1772 (2010).
  - 13) Shah Nawaz M, Tokuda T, Waragai M, Mendez N, Ishii R, Trenkwalder C, Mollenhauer B, Soto C. Development of a Biochemical Diagnosis of Parkinson Disease by Detection of alpha-Synuclein Misfolded Aggregates in Cerebrospinal Fluid. *JAMA Neurol*, 74(2), 163–172 (2017).
  - 14) Parnetti L, Gaetani L, Eusebi P, Paciotti S, Hansson O, El-Agnaf O, Mollenhauer B, Blennow K, Calabresi P. CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, (2019).
  - 15) Orimo S, Amino T, Itoh Y, Takahashi A, Kojo T, Uchiyama T, Tsuchiya K, Mori F, Wakabayashi K, Takahashi H. Cardiac sympathetic denervation precedes neuronal loss in the sympathetic ganglia in Lewy body disease. *Acta Neuropathol*, 109(6), 583–588 (2005).
  - 16) Bousset L, Pieri L, Ruiz-Arlandis G, Gath J, Jensen PH, Habenstein B, Madiona K, Olieric V, Böckmann A,



- Meier BH, Melki R. Structural and functional characterization of two alpha-synuclein strains. *Nat Commun*, 4(1), 2575 (2013).
- 17) Peelaerts W, Bousset L, Van der Perren A, Moskalyuk A, Pulizzi R, Giugliano M, Van den Haute C, Melki R, Baekelandt V. alpha-Synuclein strains cause distinct synucleinopathies after local and systemic administration. *Nature*, 522(7556), 340–344 (2015).
- 18) Peelaerts W, Bousset L, Baekelandt V, Melki R.  $\alpha$ -Synuclein strains and seeding in Parkinson's disease, incidental Lewy body disease, dementia with Lewy bodies and multiple system atrophy: Similarities and differences. *Cell Tissue Res*, 373(1), 195–212 (2018).

## 研究室紹介

# 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 神経薬理研究部

部長 村松里衣子

国立精神・神経医療研究センターは、都心のベッタウンである小平市に設置された厚生労働省所管の研究センターです。当センターのミッションは精神・神経・筋・発達障害の臨床研究推進で、病院と2つの研究所（神経研究所と精神保健研究所）、そして4つのセンター内センターが連携しながら、基礎研究から臨床研究まで進める仕組みになっています。私が所属する神経研究所は、生物学的な研究を中心として、基礎研究から橋渡し研究をカバーしています。

私は2018年の4月に神経研究所の神経薬理研究部長として、当センターへ参りました。自己紹介をさせていただきますと、私は東北大学の薬学部を卒業し、修士課程まで東北大学大学院薬学研究所生化学教室に在籍しました。東北大学では、平澤典准教授（現教授）のご指導のもと、気道上皮細胞のバリア機能破綻に関する炎症の研究に携わりました。当時は、就職を希望する場合は修士課程1年次の夏前から就職活動する必要がありましたが、その時点でもう少し研究を続けたいと思い、博士課程への進学を考えました。そして将来の方向性を考え調べ物をしていく中で神経系の研究に興味を持ち、博士課程は東京大学大学院薬学系研究科へ入学し、薬品作用学教室（当時は松木則夫教授）で神経系の研究に従事する機会をいただきました。薬品作用学教室では、池谷裕二准教授（現教授）、小山隆太助教（現准教授）のご指導のもと、海馬の神経回路の発生の分子メカニズムの解明を試みました。海馬の神経回路の発生異常は側頭葉てんかんの発作の悪化に関わるとされています。神経回路と病態との関連について研究をしていく中で、より病態と関連がある、成体での神経回路の研究にシフトしたいと考えるようにな

りました。ちょうどその頃、神経組織の成長・再生・移植研究会でポスター発表をしていたところ、山下俊英先生（現大阪大学大学院医学系研究科教授）と研究室の方がポスターを見にきてくださいました。その研究会の2か月後に開催された別の学会でも山下先生と遭遇し、アカデミアに進みたいけどポストがないという雑談（失礼！）をしたところ、博士課程修了後に山下研究室で研究に従事する機会をいただきました。

山下研究室では、神経回路の再生の研究を中心に複数の研究が進められておりましたが、私は指定難病である多発性硬化症のモデルマウスを用いた研究を行うことになりました。多発性硬化症では異常な免疫応答の活性化により神経回路が傷害されますが、その免疫応答のメカニズムには不明な点が多くありました。免疫応答は、抗原提示細胞である樹状細胞がT細胞を活性化することに始まりますが、私たちは刺激をうけた抗原提示細胞で発現が高まる Repulsive guidance molecule-A という分子が、T細胞を活性化させて、神経回路を傷害させることを見出しました。また、このような免疫応答により傷ついた神経回路も、わずかではありますが自然に修復することが知られます。傷ついた神経回路が修復するメカニズムは、病巣で旺盛な血管新生がキーであることがわかり、血管内皮細胞から分泌されるプロスタサイクリンが軸索の再伸長を促すことを報告いたしました。また最近、血液に含まれるホルモンの働きに興味があり、膵臓が豊富に分泌する Fibroblast growth factor 21 が血中に豊富に含まれていて、それが脳へ漏れ込むことが髄鞘の修復が促されることもわかってきました。

上記の研究は、共著者の学生の努力、共同研究



東京都医学総合研究所の七田崇先生（前列左から3人目）の研究室の方々と合同で、研究会とお花見をしました。著者は前列左から4人目

者の先生方のご支援、そして山下研究室の恵まれた環境のおかげで形になったものでした。これらの研究がひと段落し今後のことを考えていたころ、現職の公募がJREC-INに掲載されていることに気づき、応募したところ、ありがたいことに採用していただきました。

新天地へ異動し、最初は環境や立場の変化に戸惑うことが多く研究どころではない日が続きましたが、1年ほどかけて実験ができる状態になりました。当研究室では、脳と全身の臓器との関連に関する研究を進めており、関連する研究テーマとして神経免疫の分野にも関心をもっています。免疫研究は、室長としてきてくれた田辺章悟さん（元大阪大学免疫学フロンティア研究センター特任助教）が中心に進めています。近隣の大学の先生方からは研究生を派遣していただいて、この春には13人体制になりました。今後もポスドクや研

究生など、一緒に研究する仲間を増やしていきたいと考えておりますので、興味を持ってくださる方がいらしたらいつでもご連絡いただければ嬉しく存じます。

私が神経化学会に入会したのは約10年前ですが、その間に、アカデミアへ進むこととPIになることという、自分の中の2大イベントがありました。思い返すと、学会関係で知り合った先生方からその時々でご助言やご支援をいただいております。人的交流のありがたさを再認識しています。今後はよい研究をするという形で恩返しできればと思っておりますので、引き続きご指導ご鞭撻を賜ることができれば幸甚でございます。最後になりましたが、執筆の機会を与えてくださいました日本神経化学会前広報委員長の澤本和延教授を始め、関係者の皆様にこの場を借りてお礼を申し上げます。

## 研究室紹介

# 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 生体機能制御学講座 生化学・分子生物学分野

教授 奥野 浩行

平成30年、鹿児島は大河ドラマ“西郷どん”や明治維新150周年などで大いに盛りあがっていました。その年の4月に私は鹿児島大学・医歯学総合研究科（医系）の新任教授として赴任いたしました。大学および地域の方々に温かく迎え入れていただき、早一年が過ぎました。

鹿児島大学医学部は、明治維新直後の明治2（1869）年に薩摩藩が英国人医師であるウィリアム・ウィリス先生を鹿児島に招き、西洋医学所（鹿児島医学校）と附属病院を設立したのが始まりです。開校初期には東京慈恵医科大学の創始者、医学者・高木兼寛先生も在籍されており、日本の近代西洋医学の基礎の一端を担ったという自負と伝統があります。現在の医学部は歯学部、保健学部と共に市街地から少し離れた小高い丘の上にあり、錦江湾や桜島がとてもきれいに見える自然豊かな環境にあります。

## 教室の沿革

明治から時代はだいぶ過ぎますが、私の所属する教室（分野）は昭和55年に生化学第二講座として開設されました。初代教授は村松喬先生（名古屋大学・名誉教授）が務められました。平成6年からはカテニンの単離・同定で著名な小澤政之先生が二代目教授として教室を引継ぎ24年間にわたり率いてこられました。この間、大学院化や独立法人化などの変革があり、それに伴い教室名が生化学・分子生物学分野に変わりました。

私は平成30年4月に三代目の教授として就任いたしました。折しも研究室がある建物の耐震改修

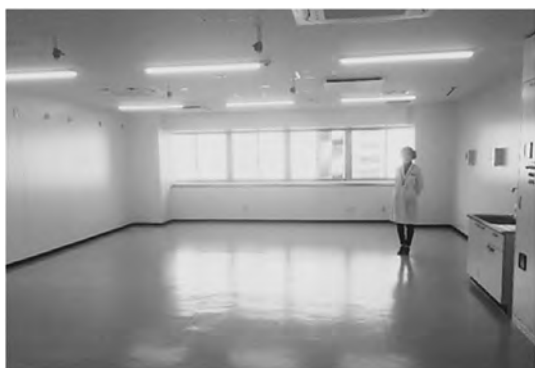
を行う計画年度にあたり昨年はしばらく仮住いでしたが、先日ようやく改修工事が終了し、床も壁も新調された研究室で気持ちも新たに研究と教育を行っています。

## 研究について

私たちの研究室では生化学、分子生物学、細胞生物学的な手法を主として、生理学的、解剖学的な解析・技術も取り入れた分子神経生物学・神経化学を専門としています。特に、神経細胞が強いシナプス刺激を受けた際に発現誘導される“神経活動依存的遺伝子”について、このような遺伝子発現変化がどのように神経機能や脳の機能を調節しているのかということを解明すべく研究を行っています。ここ数年、神経科学の分野にも単一細胞遺伝子解析の波が押し寄せ、数千個から数万個の脳神経細胞の遺伝子発現変化を網羅的に単一神経細胞レベルで解析することが可能となるなど、たいへん競争の激しい研究分野になっています。私たちもその中で後世に残るような成果を出すべく日夜奮闘しています。

私は東京大学理学部生物化学科の出身で、学部・修士課程時代は伊庭英夫先生（現、千葉大学・特任教授）のもと血清刺激などで発現誘導される遺伝子 *c-fos* や *c-jun* による細胞周期制御機構に関する研究に携わりました。大学院博士課程では東京大学医学部第一生理学教室の宮下保司先生（現、理化学研究所脳神経科学センター長）のもとで脳生理学を学びました。その後、米国ジョンズホプキンス大学への留学を経て、東京大学医学





改修直後の何もなかった実験室



機器搬入後の実験室でのラボメンバー集合写真

系研究科・神経生化学分野の尾藤晴彦教授のもとで神経活動依存的遺伝子 *Arc* の機能解析を行いました。平成25年から5年間は京都大学メディカルイノベーションセンターという研究所の産学連携プロジェクトに参画し、“認知症改善のための新たな創薬標的分子を探索・同定する”という目標を掲げて新規の活動依存的遺伝子探索を行いました。

鹿児島大学ではこれまでの研究を発展させ、さまざまな活動依存的遺伝子がどのように認知機能、特に記憶形成や維持に寄与しているのか、という大脳認知機能の分子基盤についての研究を進めています。

## 教室について

現在、私の研究室には私を含め准教授の原口みさ子先生、助教の城山優治先生の3名がスタッフとして在籍しています。また、実験補助員、技術員や秘書の方にはさまざまな面で研究をサポートしていただいています。嬉しいことに数人の医学部学生が私たちの研究に興味を持ってくれ、教室に出入りしてくれるようになりました。また最近では臨床系の先生方とも共同研究を開始し、医局

からもスタッフの先生や大学院生の方が私たちの研究室と一緒に研究を行うようになり、この一年でだいふ研究室としての活気が出てきました。前任教授を含めた周囲の先生方や学部・研究科からのご高配を賜り、また、科研費などの公的資金の他、民間助成金を受け、さらに企業との共同研究も開始することができました。これらのサポートにより新天地で研究を進める体制が整いました。この場をお借りして深く感謝いたします。

まだまだ発展途上の研究室ですが、現在、一緒に研究をおこなっていただける大学院生（修士課程・博士課程）やポスドク研究員を募集しております。より具体的な研究内容はウェブサイト (<https://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~biochem2/>) をご覧いただければ幸いです。興味のある方はお気軽に奥野 (okuno@m.kufm.kagoshima-u.ac.jp) までご連絡ください。

最後になりましたが、この度の執筆の機会を頂きました「神経化学」編集長の澤本和延先生をはじめ関係者の先生方に心から感謝申し上げます。また、神経化学会の皆様方には今後ともご指導ご鞭撻のほど宜しく願い申し上げます。



## 研究室紹介

# 島根大学大学院医学系研究科・神経科学 島根大学大学院医学系研究科・神経・筋肉生理学

教授 藤谷 昌司

島根大学医学部は、島根県出雲市に位置しています。出雲市では、日本海の豊かな自然にはぐくまれた食材が大変美味です。また、出雲大社をはじめ、歴史に親しむことができ、とても住み心地がよいところです。日本海側気候ですが、平野部での積雪はそれほど多くはありません。

島根大学医学部の開学は1976年の島根医科大学開学にさかのぼり、すでに40年あまりが過ぎました。2003年には島根大学と島根医科大学が統合し、今日に至っています。

2018年4月1日付けで、私が、島根大学医学部解剖学講座（神経科学）の教授に就任しました。生理学講座（神経・筋肉生理学）の教授も兼任し、両講座を担当しております。

我々の講座は教育においては、医学部の教育に欠くことのできない解剖学、組織学を発生生物学講座（大谷浩教授）と、生理学実習を環境生理学講座（紫藤治教授）と共に担当し、さらに、単独で神経生理学、神経解剖学を担当しており、大変な重責を担っております。とはいえ、別々の講座のままでは難しい、カリキュラムの水平統合が自然に行われつつあることや、解剖学と生理学の教員が容易にコラボレーションできる環境を持っております。

現在、解剖学講座側は、准教授の横田茂文先生、助教の有馬陽介先生、技官の2名に加え、今年の4月より大谷嘉典先生が東京薬科大学薬学部機能形態学教室（馬場広子教授）より、助教として研究室に参加いたしました。

さらに、生理学側は、助教の濱德行先生、伊藤眞一特任准教授、技官1名に加え、慶応大学医学

部生理学教室（岡野栄之教授）より、准教授として、桑子賢一郎先生に来て頂くことができました。桑子先生には、写真のとおり、生理学ユニットをお任せして、私は、解剖学側を中心に担当していく予定です。

まだまだ、両研究室とも満足に立ち上がっていません。研究費も十分ではありません。しかし、素晴らしい先生がた、学生さんのチャレンジする気持ちが推進力となって、両講座が発展していくのではないかと期待しております。

次に、自己紹介をさせていただきます。

私は、1997年に滋賀医科大学医学部を卒業後、研修を終え、滋賀医科大学に大学院生として入学しました。大学院在学中は、大阪大学旧第二解剖学教室（遠山正彌教授：現大阪府立病院機構理事長）の特別研究学生として中枢神経系の軸索伸長阻害因子に関する共同研究に参加しました。

その時に、直接指導頂いた山下俊英助教授が千葉大学へ教授として赴任することとなり、一緒に千葉に赴任し、研究の道を志すこととなりました。山下研究室では引き続き、中枢神経系の軸索再生の研究を行いました。

その後、4年間カナダのトロント小児病院研究所にて、神経栄養因子研究、神経幹細胞研究で名高い、David Kaplan 教授、Freda Miller 教授のもと、p53 ファミリーによる神経幹細胞制御、神経細胞死に関する研究を行いました。帰国後は、大阪大学に異動されていた山下俊英教授のもとで、発達障害（神経発達症）の研究を開始しました。その後、兵庫医科大学解剖学神経解剖部門（野口光一教授）の准教授を経て、昨年島根大学の教授に就

任いたしました。

研究については、私自身は、神経系の疾病に関連した病態研究やその治療法の開発をめざし、研究を行っていきたいと考えており、2つの柱を考えております。

1つ目は、神経発達症に関する研究で、これまでの留学先、および、山下研究室で培われてきた神経幹細胞に関する技術を活かして、16p13.11や15q11-q13等の遺伝子重複症のその遺伝子重複に対して環境要因がどのように作用するのか、遺伝—環境要因が、神経前駆細胞からの神経新生やシナプス形成にどのように影響するのかといった研究を進めます。こちらは、分子生物学的解析を中心に、マウスの動物モデルを用いた研究や、ヒトES細胞の遺伝子編集による病態モデル作製、iPS細胞を用いた研究を想定しており、現状共同研究が走っております。

また、2つ目の柱として、神経再生に関わる研究を行います。私はこれまで、神経栄養因子、あるいは軸索に関する研究を長く行って参りました。参加してくださる学生さんが、やはり神経再生に興味を持つ方も多く、神経再生を促進する仕組みに着目した研究を行いたいと考えています。

今後は、出雲の落ち着いた環境で、様々なバックグラウンドを持った研究者・学生さんとともに、遺伝学的、分子生物学的な研究に加え、形態学的、生理学的研究を融合し、多角的な研究活動を行っていきたいと考えております。

最後になりましたが、日本神経化学会の諸先生

方におかれましては、今後ともご指導・ご鞭撻の程何卒よろしくお願い申し上げます。



写真1 解剖学教室研究室メンバー

(前列左から大谷助教、藤谷(筆者)、園田さん、市谷さん、持田さん、後列左から平野技官、押切くん、有馬助教、横田准教授)



写真2 生理学教室研究室メンバー

(左から藤谷(筆者)、桑子准教授、竹田さん、濱助教、伊藤特任准教授)

## 研究室紹介

# 神戸学院大学大学院 薬学研究科 幹細胞生物学的研究室

特命教授 水谷 健一

神戸学院大学は、社会科学系4学部・人文科学系3学部・自然科学系3学部の計10学部15学科と大学院8研究科を設けている総合大学であり、神戸港と市街を見渡すポートアイランド西岸に位置するポートアイランドキャンパス（神戸市中央区）と、明石海峡と淡路島を一望する漆山の丘に位置する有瀬キャンパス（神戸市西区）の2つのキャンパスを擁し、在学生は一万人を超える。本学は1912年に森和佐が創立した森裁縫女学校に端を発し、森和佐の長男である森茂樹（1940～1956年京都大学医学部病理学第二講座教授、山口県立医科大学学長（現、山口大学医学部））により1966年に設立された。私の研究室は、ポートアイランドキャンパスの薬学部研究棟に実験室を置き、大学院の薬学研究科の所属でありながら、薬学部（6年制）の4年次以降の卒業研究を指導する機会をいただくと共に、食品薬品総合科学研究科の大学院生、テクニカルスタッフ、研究員の合計14名で構成されている。

私のここに至るまでの経緯をご紹介しますと、民間企業の研究員を3年間経験した後に、脳卒中易発症高血圧自然発症ラットを樹立した家森幸男教授（当時）が主宰されていた京都大学人間・環境学研究科で2002年に博士号を取得し、その後、京都大学再生医科学研究所、ジョンズホプキンス大学、同志社大学発達加齢脳研究センターを経て、2012年に同志社大学大学院で任期付の独立准教授として研究室を主宰する機会をいただいた。5年間の慣れないPI生活がようやく落ち着いた頃に任期が切れ、どうしたものかと戸惑っている最中、2017年に神戸学院大学へラボを移す機会をいただいた。大学院時代の指導教官であった家森幸男先生は、京都大学医学部病理学の出身であり、恩師

と同じルーツを持つ学者が創設者である大学へ移る機会をいただいたのも何かの運命かと嬉しく思い、また、心から感謝している。

ここ数年、私の研究室が目注していることは、毛細血管の発生・発達・老化であり、これが周囲の組織幹細胞の微小環境の構築・破綻に関与性があるのかについて、大脳皮質の発生・発達・老化を中心に研究を行っている。特に、毛細血管が極めて多種多様な性質をもったヘテロな内皮細胞の集団であることに着目し、固有の性質をもった血管が特有の生理機能を発現することが、脳の発生・発達・老化現象を解く上で重要であるとの観点から、研究を進めている。学位取得後の15年間は、神経発生に特化して研究を行ってきたが、これまでの枠にとらわれることなく、大学院では病態を中心に研究を行ってきた経験から、最近では神経疾患における毛細血管の生理的な意義にも注目している。また、企業時代の繋がりで生まれた共同研究から、皮膚組織における毛細血管や末梢神経の加齢変化や病態についても研究を展開しており、PI生活が8年目に入り徐々に新しい分野に挑戦しながら研究を広げている。一方で、研究スタイルは、古典的ながらも直感的で最も分かりやすい「形態と機能」を顕微鏡観察から明らかにする研究手法を好み、組織を根気よく観察し新しい現象を見つけることを一貫して続けており、この研究スタイルは曲げることなく追求していくことを心に決めている。

現在、PIとして自由なサイエンスを続ける機会・環境をいただいていることには感謝しかない。これまでの研究歴は簡単な道ではなかったが、いずれの場においても研究を楽しむことができたのは、いつも何処かで私の将来を案じ、手を



写真 研究室メンバー（前列中央が筆者）

差し伸べ、叱咤激励してくれる恩師や友人の存在と、研究の面白さを共感できる学生と出会えたお陰であり、これが研究者人生の財産だと感じている。今後も自分なりの基礎科学を追求することと、次の世代の研究者を育てることが、これまでの全ての恩義に報いる方法だと考え、より一層日々自分を成長させ、研究に精進していきたいと

考えている。

最後になりましたが、このような執筆の機会をいただいた出版・広報担当理事の澤本和延先生に心から御礼を申し上げますと共に、日本神経化学会の諸先生方におかれましては、今後ともご指導ご鞭撻賜りますよう、どうぞよろしくお願い申し上げます。



## 研究室紹介

# 高崎健康福祉大学薬学部薬学科分子神経科学研究室

准教授 福地 守

はじめに、私のような一介の研究者に研究室紹介の執筆の機会を与えていただきました出版・広報委員長の澤本和延先生および関係者の方々に深く御礼申し上げます。高崎健康福祉大学は、前身校の須藤和洋裁女学院などを含めると約80年の歴史があり、現在の大学は、2001年に設立されました。大学名としては認知度が低いかもしれませんが、2018年に開催された平昌オリンピックの女子団体パシュートの金メダリストチームの一人である佐藤綾乃選手は本学の学生（平成31年3月卒業）であり、また付属高等学校は、県内の野球チームの強豪校として有名で、スポーツが盛んな学園です。また、本学の副学長は、神経生理学の分野でご高名な小澤瀨司先生です。本学は、「人類の健康と福祉に貢献する」を理念に、4学部7学科から構成され、2019年4月からは新たに農学部生物生産学科が開設され、5学部8学科となりました。私は、2017年4月より本学薬学部薬学科の准教授として採用され、PIとして小さいながらも研究室を立ち上げることとなりました。教育では、病態・薬物治療学に関連した科目を主に担当しています。日本神経化学会大会で毎年開催される臨床系のシンポジウムやランチョンセミナーなどは、私の大学での教育活動にも活かされており、本学会は私の研究・教育の支えとなっております。

着任時、研究室メンバーは私一人でした。一刻も早く研究体制を整えるために、焦りながら一人で薬学部棟を歩き回り、学部内の先生方に色々と教えていただき、与えられた実験室に放置された前任者の物品を整理し、動物実験室や培養室のスペースを確保しながら、新調した無数のガラス器具の洗浄、汎用試薬の調製、実験機器の導入とセットアップ。異動に伴う事務的な手続きや本学

で担当する講義の準備をしながらの作業はなかなかハードで、約1ヶ月はあっという間に過ぎったように記憶しています（縁もゆかりもない土地で不安ながらに暮らす家族には相当な迷惑をかけたと思います）。ただ、運良く前任者が残っていた物品の中には、棚や冷蔵庫、フリーザーなどがあり、しかも私が引き続き使用できるとのこと。着任当初、獲得した科研費や研究助成金はこれらの物品の購入でかなり削られると予想していたため、初期投資を抑えることができました。さらに幸運なことに、前任者は発光を利用した生体イメージングを行っていたため、動物実験室には生体イメージング装置一式が設置されていました。私も前職で生体イメージングを行っていたため、本学でもこの研究が継続できることとなり、今回の着任に関して勝手に運命的なものを感じていました。

前職である富山大学薬学部では、津田正明先生（2014年3月に定年退職）の下で神経細胞におけるBDNFをはじめとするシナプス可塑性に関連した遺伝子の発現制御機構の解明に取り組んできました。またこの研究の過程で、富山大学医学部の森寿先生の多大なるご協力により、ルシフェラーゼによる発光を利用してBDNF遺伝子発現変化を計測・可視化可能なトランスジェニックマウスを作製し、生細胞や生体マウスにおけるBDNF遺伝子発現変化の可視化やBDNF遺伝子発現誘導活性を有する物質のスクリーニング系の構築、などを進めてきました。現在、私の研究室で進めている主な研究は以下のとおりです。

- (1) BDNF発現制御機構の全貌解明：BDNFが記憶の固定化を含む高次脳機能発現に重要な因子の一つであり、うつ病やアルツハイマー病

に代表される神経・精神疾患との関わりも深いことは周知の事実ですが、BDNF の発現制御機構については未だに不明な点が多く残されています。これまで、津田正明先生の研究室では、神経細胞における BDNF 遺伝子の発現制御に関して様々な知見を得て世界に発表してきました。この研究に従事した一人として、私の研究室では、BDNF 発現制御機構を解明することは使命と考え、転写・転写後・翻訳などの段階における制御機構の分子基盤解明に取り組んでいます。

- (2) 生体マウスにおける BDNF 発現変化の可視化：富山大学医学部の森寿先生に作製していただいた前述のトランスジェニックマウスを用いて、生理的条件下・病態生理的条件下における生体脳内 BDNF 遺伝子発現変化の可視化を試みています。様々な神経・精神疾患において脳内 BDNF 発現の異常が認められますが、この異常が疾患の原因なのか結果なのか？を追求し、ひいては治療戦略に結びつ

けられればと思っています。また、深部組織由来の発光を検出するため、電気通信大学情報理工学部の牧昌次郎先生との共同研究により、近赤外光を利用した生体イメージングにも取り組んでおり、最近、脳内 BDNF 遺伝子発現の活性化を生体マウスで可視化可能になりました。

- (3) BDNF 遺伝子発現誘導活性を有する物質の探索：前述のトランスジェニックマウス由来の初代培養神経細胞を用いて、BDNF 遺伝子発現を活性化させる化合物や天然物の探索を行っています。近年のヒトを対象とした研究により、脳内 BDNF 量の低下は、アルツハイマー病だけでなく、軽度認知障害からアルツハイマー病への進行、加齢に伴う認知機能の低下にも関連することが指摘されています。そこで私の研究室では現在、神経細胞において BDNF 遺伝子発現を活性化させる物質を探索し、活性を有する物質が記憶や学習に及ぼす影響について、動物実験により検討してい



写真 研究室メンバー（最後列左が三反崎聖講師、同右が筆者）

ます。将来的には、医薬品開発だけでなく、食による認知機能の保持・改善への応用を目指したいと思っています。

私自身、学生時代に生命現象の基盤となる分子機構の面白さに惹かれて研究の道に進みました。しかし最近では、それに加えて、研究成果をどのようにして社会に還元し、人類の健康に貢献できるかを考えるようになってきました。研究室の運営に関しては、まだまだおぼつかない部分もありますが、卒業研究生として研究室に配属された学生も7名となり、また2019年4月からは三反崎

聖先生が講師として研究室メンバーに加わりました。まだまだ小さな研究室ではありますが、高崎から世界に向けて輝く研究成果を発信し、本学がスポーツだけでなく研究も盛んな大学として認知されるように、そして人類の健康に貢献できるように、100%の-effortを200%以上にする気持ちで邁進していく所存です。日本神経化学会の先生方・関係者の方々におかれましては、今後ともご指導ご鞭撻の程、何卒よろしくお願い申し上げます。

## 海外留学先から

# Narrow down to optimal niche with strong ambition

\*1 慶應義塾大学 医学部 歯科・口腔外科学教室

\*2 Developmental Biology, Harvard School of Dental Medicine

\*3 Harvard Stem Cell Institute

黄地 健仁 \*1, \*2, \*3

私は今、米国 New England 地方 Massachusetts 州の中心都市である Boston にいます。様々な縁があり、Harvard School of Dental Medicine にある Developmental Biology の Yingzi Yang ラボで博士研究員として勤務しています。元々「憧れ」であった米国東海岸での生活ですが、どの様な経緯で今に至ったか、また留学を前に悩んでいる方々に少しでも何かの情報になればと思い、経緯や背景を中心に執筆する事にしました。

大学の研究室やデスクを連日片付け、2018 年 12 月 24 日に家族で成田に前泊し、家族と食事をし、翌日の出発に備えました。その夜に「明日出発します。夢を叶えてきます。」と年賀状に夢を語り、翌日成田空港のポストに年賀状を投函し、妻と娘に「では、また Boston で会おう。」と約束し、先に私が渡米する事にしました。

もともと海外旅行や英会話には慣れていたつもりでしたが、いざ生活自体を米国に移すと、渡米当初は家族に会いたくて仕方なく、それは辛いものがありました。生活の全てにおいてのセットアップは、思った以上に大変でした。こちらに来て、知人を辿り日本人の方々のサポートもあり、少しずつ現地での情報を取り入れていきました。炊飯器で初めて白米を炊いた時の感動は今でも忘れられません。最初の1~2週間は街の環境や雰囲気をしっかり見て、そこからは大学とアパートの行き来だけの生活に集中しました。私のラボは Yingzi Yang 博士が Principal Investigator (PI) として統括している発生生物学の研究室です。時間規制は特に厳しくないですが、毎週行われるリサー

チミーティングと抄読会は非常に意見が飛び交い、「これが本当のミーティングか。」と当初は大変な驚きとショックがありました。

しかしながら積極的な姿勢を見せ続ける事で、徐々に周囲が自分を認め始めてくれた実感が湧いてきました。逆に、依頼された仕事を適当に流し、その結果厳しい指摘があるにも関わらず、それもさっと流し、直ぐに自身の研究に戻る研究者の姿を見た時は、その切り替えの早さやメンタルの強さも生き方の1つであると感じました。

海外に留学する外国人の話を色々聞くと、ただ履歴書に書く事が目的や、多忙な母国の生活からの現実逃避の為に留学を考えている事もある様です。それも1つの考え方なのかもしれません。しかしながら、私はサイエンスを追求するんだという意志で、他と比べる事は忘れました。それは当然であり、仕事に集中するには一番の環境条件である様にも思えました。私はラボで“Craniofacial Stem Cell Researcher”として受け入れられ、こちらの発生生物学のラボ内ではやや珍しい存在ですが、自分の武器である領域を評価してもらいました。まだまだ米国での研究生活は始まったばかりですが、どの様に今に至ったかを、転機をふまえて過去に振り返ってお話したいと思います。

## 1つ目の転機

私は、東京歯科大学在学時に、大学開催の集会で慶應義塾大学生理学教室の岡野栄之先生の講演を聞き、漠然と世界を意識しました。大学を卒業



後、直ぐに慶應義塾大学の歯科・口腔外科学教室に入局し、中川種昭先生のもと歯科医師としての人生をスタートし、研修医としての仕事の傍ら、論文などを讀んだりしました。2年の研修医生活を終えた私は、悩む事なく大学院博士課程へ進学しました。当時、歯科・口腔外科学教室の大学院システムは各々が基礎研究室の扉を叩き、学内留学する流れでした。もちろん私は、生理学の岡野研究室にお世話になる事になりました。

※1つ目の転機で学んだ事は、やりたい事をするという事です。そのきっかけや出会いはとても大事だという事です。そして世界を常に意識している人達と切磋琢磨する事が重要です。もしやりたい事が不明であれば、前向きにやりたい事に取り組んでいる人達の側にいる事が重要だと思います。そこから多くの事が得られます。

## 2つ目の転機

当時の私は、単に研究への憧れを持ったのみで、右も左もわからない状態でした。そんな試行錯誤の中でも徐々にデータが出始めました。大学院2年目の秋、臨床の上司が他大学へ移り、その先生が担当していた患者を私が担当する事になりました。研修医を終え1年半しか経っていない私が、大先輩の患者の診療に携わる事は私の大学院生活で一番大きな転機となりました。臨床の中で「基礎研究の最終目標は臨床への応用である。」という事を改めて見つめ直した時期でもありました。夜は毎日研究室に戻り、大学院3年の頃に学位論文を書き始め、幸い大学院4年の初頭には論文が受理されました。

※2つ目の転機で学んだ事は、時間は作れるという事です。これは留学に際して様々な思いに悩んでも、強い意志があれば必ずできるという事にも繋がっていると思います。

## 3つ目の転機

大学院生活を1年弱残し、学位論文が受理され、言わば「時間」ができました。ここで私は、私を

必要としてくれる他の先生方の研究の手伝いをする事に集中しました。自分の技術を活かして研究生活を充実させたかった背景がありました。この期間はやればやるほどデータが出る様な時期でした。大学院4年で卒業をする頃、ある考えが浮かびました。「この1年の間に世界で勝負する時間があったのではないか。」という事です。何人かの研究者に相談すると、「早く論文が受理して、大学院講義も終了していたのなら、早く留学すれば良かったのに。」と言われたりもしました。この頃は「いや、実際それは無理だった。」とできない理由を探しました。しかしながら、さすがに「しまった、そうか。」と当時後悔したのも事実です。この頃は研究成果を発表する学会などで切磋琢磨できる友人もでき、留学を経験した友人からもアドバイスをもらったりしました。それをどう現実化するか、いつもそこで止まったまま時間が過ぎました。後々わかるのですがこの時期が後に大きな財産となりました。

※3つ目の転機で学んだ事は、当然ですが、周りには様々な意見があるという事です。参考になる意見、否定的な意見、様々だと思いますが、重要なのは自分の軸はしっかり維持するという事です。

## 4つ目の転機

大学院を4年で卒業し、2017年4月に歯科・口腔外科のスタッフとして採用してもらえる事になりました。これは非常にありがたい話でした。医局員の支えもあり、沢山の事を吸収できた充実した生活でした。偶然この頃、自分にとって気持ちを捧げる様なテーマが見つかりました。これは私にとって非常に大きな4つ目の転機でした。実験の全てを私が担当し、執筆も勿論担当しました。この突破力は、先述した空白のようで、空白でなかった1年間に培ったものでした。厳しい査読に回りましたが、歯科領域で最も有名な雑誌に受理され、これは本当に自信になりました。これは、あの1年間がなければ絶対に達成できませんでした。

※4つ目の転機で学んだ事は、周りが突破できないと判断しても、自信がある時は振り払ってでも突破する姿勢を見せるという事です。そしてそれを自分の意見として丁寧に説明し、交渉し、行動に起こす事です。

## 5つ目の転機

その2~3ヶ月後、自信に漲っていた私はある先生にメールをしました。Harvard School of Dental Medicine の Developmental Biology で PI として活躍していた Yingzi Yang 博士でした。NIH の大型研究資金を幾つも獲得し、物凄い勢いで突き進んでいる、そのような印象でした。またちょうどその頃、Translational Research 部門の Associate Dean、博士課程プログラムの Director に着任が決まった頃で、学内でも非常に注目されていました。当時、私が研究していた神経堤由来の間葉系幹細胞が軟組織内で異所性骨化を示しました。ちなみにこれはあの空白の1年間の研究で得た結果でした。それがどの様なシグナルや環境因子で分化成熟していくか、解析が必要だと感じ、Yingzi はその分野で非常に注目されていました。数日後返ってきたメールを開けてみると、中には Yingzi が私の研究に興味を持っている事、家族のバックアップも含め、3年は来て欲しいという、私にとっては驚きの内容でした。通常、何通もメールしても返って来ないのが普通だと聞いていましたが、私は偶然にも1分の1の確率でした。これまでどう話を進めれば良いかわからなかったものの、進む時は一気に展開するものだな、と実感したそんな瞬間でした。しかしながら、あまりにも大きな話だった為、これまでに相談していた周囲にも改めて相談しました。学会で知り合った友人からは「先方は大型研究資金を幾つも獲得している。こんな千載一遇のチャンスは無い。」と言われ、「人生が動く。」と実感しました。

※5つ目の転機で学んだ事は、縁は大事だという事です。

## 6つ目の転機

自分の中では決定した留学話。しかしながら、日本国内での立場もあり、何人もの先生に相談しました。私のわがままでもありましたが、周りの先生は理解してくれました。いつも支えてくれている家族も納得してくれました。一見当たり前の様に思えるかもしれませんが、私の夢を周りが認めてくれた、という事は私にとって非常に大きな出来事でした。

※6つ目の転機で学んだ事は、どんな時でも自信を持って夢を語るという事です。恥ずかしさや、遠慮が理由で語れない夢は夢ではないと思います。必ず周りは理解してくれると信じています。そして真っ直ぐに貫けば、きっと支えてくれます。

## 0つ目の転機

これは運命だったと思いますが、私は滋賀の田舎育ちで、20歳になるまで電車で県外に一人で出る事ができないほど、世間知らずでした。その反動からか「東京」「世界」に憧れを持つ様になりました。この憧れは留学への大きなモチベーションになりました。

また、高校卒業後は浪人生活も経験し、それによる1年、2年のずれが、大学の入学や、医局への入局、留学のタイミングなど、全てに繋がりました。そしてその中で素晴らしい方々に出会えました。全ての物事がスムーズに進んでいたら、全く違う人生を歩んでいただろうと今は確信しています。

※0つ目の転機で学んだ事は、色々な境遇において運があるという事です。その全ては自分と周りの人達との縁や、環境により収束するだろうとは思いますが、しっかりとした軸がないと周囲に流されると思います。

## 転機で学んだ事

私にとって、留学への転機は幾つかありました

が、「しまった、これはタイムロスなのでは？」と考えた場面も確かにありました。しかしながら、その際に、その状況でできる事をしっかり実施すれば、必ず周りが支えてくれると実感しました。これから留学を目指している方々には、悩んでいるのであれば留学をお勧めします。「行けたら行きたい。」「行けるかなあ。」という気持ちで行くと大変な思いをする可能性も高いですが、それでも留学後の経験は何にも変えられないものとして、人生の大きな財産になると確信しています。逆に「自分はこれに集中するんだ。」と強すぎる意志で留学して、少しずれた状況に陥った際、柔軟な考えになれるかどうか極めて重要だと思います。

私は渡米前に「自分に合わないと思ったら、隣のラボに移るくらいのフットワークの軽さがないとダメ。」と言われた事がありました。「その様な気まずい事はさすがに誰もしないだろう。」と思っていましたが、こちらではそういう研究者も実際存在し、メンタルの強さを知りました。

## Boston での生活

ラボがあるのは Boston の Longwood Medical and Academic Area と呼ばれる地区で、Harvard Medical School や Dana-Farber Cancer Institute、Beth Israel Deaconess Medical Center、Brigham And Women's Hospital、Boston Children's Hospital、Joslin Diabetes Center などが一箇所に集結している医療文教地区です(写真1)。私が所属する Harvard School of Dental Medicine もこの地区にあります(写真2)。ラボのすぐ隣の図書館には The New England Journal of Medicine の編集本部があり、世界の医療の中心である事を実感します。アパートもこの敷地内にしたため、アパートの窓から外を眺めてみると、そこには明かりが消えない病院や研究施設と常に真隣で、私にとっては夢の様な世界でした(写真3)。部屋からはドクターヘリが離着陸する場面が毎日見られます(写真4)。しかしながら、歩いて5~10分で人間の手が加えられていない自然に囲まれた空間が広がっています。美しい川や大きな芝生が広がった公園があり、カナダグース



写真1 荘厳な佇まいの Harvard Medical School



写真2 Harvard School of Dental Medicine

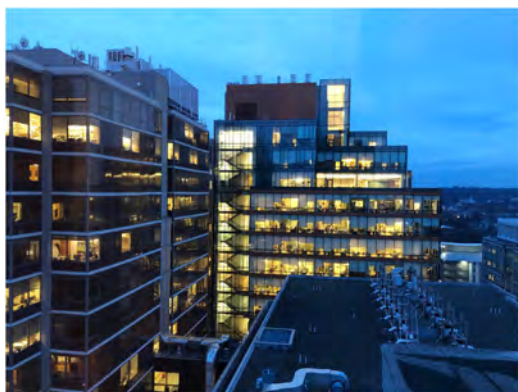


写真3 消える事の無い Dana-Farber Cancer Institute の明かり





写真4 Beth Israel Deaconess Medical Center へのドクターヘリの離着陸



写真7 Cambridge 地区から Charles River の向こう側に見える Boston 地区



写真5 街中でよく見かけるカナダグースの群れ

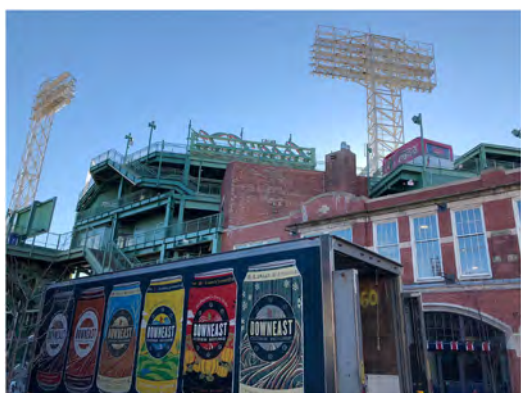


写真6 Green Monster で有名な Fenway Park



写真8 学生や家族連れが集まる Boston 公共図書館

やリスを見かけたりします(写真5)。また Major League Baseball の Boston Red Sox で有名な Fenway Park まで歩いて直ぐ行けます(写真6)。Harvard 大学のメインキャンパスや Massachusetts Institute of Technology (MIT) がある Cambridge は Charles River を渡った向こう岸にありますが、Harvard ID でシャトルバスが無料で乗れるなど、街中が1つのキャンパスの様な感じです(写真7)。

こちらに来て驚いた事は多くあります。Harvard 大学が統括する病院は先に書いたように幾つも存在しますが、冬の寒い中でも街中を白衣やスクラブで行き交う人が多いのも特徴の1つです。日本ではまず見ない光景です。ドクターや研究者は自分達の仕事に集中し、また家族との時間を大切にします。特に、Boston 公共図書館は外観が非常





写真9 ポップコーンと地元ビールの Samuel Adams が提供される大学主催のムービーナイト

に厳かですが、中にはキッズスペースがあり、家族や子供達に対する無料の英会話教室や宿題のサポート等が充実しています(写真8)。大学が多くのディスカッションの場やエンターテインメントの場を設けているのも驚いた事の1つです。博士研究員の事務局が開催する定期的なコーヒータ임やムービーナイトと呼ばれる映画会、キャリアプランに関する討論会や、中には給料の交渉術の講義、自分の特技を披露する会などがあります(写真9)。また安全面では Harvard Police が常に警備を徹底し、夜間は必要に応じて警備員によるエスコートや、決まった区間のタクシーサービスの利用も可能です。大規模な雪が降る際には、事前に大学のスタッフ中にメールが周り、交通の注意事項などの情報が入ります。こういったサポートはアカデミアで構築された Boston ならではのものです。

こちらでは多くの中国人やその他アジア系の研究者がいます。近年、留学を志す日本人医師や研

究者が少なくなっているとよく耳にします。日本国内で十分な研究設備が整っている事もその理由の1つかもかもしれません。また、島国である日本にとって「海外」というものに対して大きなハードルがあるのかもしれませんが。しかしながら、海外の生活や文化に触れながら研究をはじめ仕事に携わる事は素晴らしい事だと思います。留学するに越した事はないと思います。これまでに経験した事のない環境や状況に身を置く事で、「無力」と感じる瞬間もありますが、その中で人との繋がり的重要性や日本の素晴らしさも再認識できます。これは日本国内や海外旅行などの短期間の海外生活では感じる事のできない経験だと思います。これをご覧になっている方々の中には留学を志している方々や、それ以外にも様々な状況に面している方々がいらっしゃると思います。目の前に様々な状況やハードル、また過去・未来に転機が存在すると思いますが、どう収束させるかは自分次第だと思いますので、周囲の方々との縁を大切に、「軸」を持って進んで欲しいと思います。

最後になりましたが、本投稿にあたりまして機会を与えてくださった名古屋市立大学医学研究科再生医学分野澤本和延先生、留学に際し、多大なサポートをいただきました慶應義塾大学医学部歯科・口腔外科学教室中川種昭先生、同大学生理学教室岡野栄之先生、芝田晋介先生、Yingzi との出会いを導いてくださった Department of Biologic and Materials Sciences, School of Dentistry, University of Michigan の三品裕司先生、慶應義塾大学医学部歯科・口腔外科学教室の先生方、同大学生理学教室岡野研の皆様、いつも厳しくも温かく、サイエンスとは何かを徹底的に教えてくれる Yingzi、Yingzi Yang ラボのメンバー、そしていつも支えてくれる家族にこの場をお借りして感謝申し上げます。

## 海外留学先から

# オシャレなジョージタウンでの研究生活

Georgetown University, Department of Biology

山崎 礼二

## はじめに

私は現在ワシントン DC のジョージタウン大学 (Jeffrey Huang 博士) にポストドク留学している山崎礼二と申します。私は2017年10月から渡米しており、仙台で開催された第60回日本神経化学会大会後すぐの留学となりました。留学前最後の参加となったこの大会では多くの先生方に激励のお言葉をいただき、私にとって非常に思い出深い大会となったことを今でも覚えています。それから早いものでこの留学だよりを執筆している現在は渡米して一年半ほどになります。今回、「海外留学先から」を執筆する機会をいただきましたので、この一年半を振り返りながら、これまでに経験したことやジョージタウンでの生活、研究のことについて記させていただきたいと思います。

## 留学までの経緯

私が研究留学を意識し始めたのは、薬学部の6年生で博士課程への進学を決めた頃でした。当時の私は研究者になりたいとはずっと思っていたものの、正直研究者としてやっていける自信がありませんでした。そんなとき当時のメンターであった馬場広子教授 (東京薬科大学) に背中を押されて進学を決意致しました。それ以来、博士号取得後は研究留学することを夢見て研究に励みました。私が博士号取得後すぐに留学しようと思った理由は、もともと英語が得意ではなかったこともあり、今後研究者として生きて行くには留学経験が必要不可欠と感じたからです。また、若いうちに海外の研究スタイルを学び、海外にも人脈を

広げることで、国際的視野に富んだ研究者になりたいと思ったため博士号取得後の早い段階で留学することを決意致しました。そこで、博士課程が終盤に差し掛かったころから興味のある研究室にメールとCV (履歴書) を送り始めました。真っ先にメールをしたのは、研究を始めた頃からずっと憧れていた故 Ben Barres 博士でした。アメリカとは時差がかなりあるにもかかわらず、Barres 博士からは一時間後に返信をもらい、博士の病気について伝えられると同時に、興奮した様子で弟子が新しく立ち上げるラボを勧められました。実際彼が Barres 博士のラボで行ったオリゴデンドロサイトのミエリンラッピングに関する論文にかなり興味があったので、彼の新しく立ち上げるラボに行きたいと思いました。また、Barres 博士の紹介だから採用してもらえるものと期待していたところもありました。その後、メールのやり取りを経て Skype 面接をしたのですが…初めての Skype 面接は散々なものでディスカッションが深くなるにつれて質問が理解できなくなり、結果は不採用。そのとき彼に言われたのは、アメリカでポジションを得るには英会話をもっと練習した方がいいと言われてしまいました。その後も留学の夢を諦めずに10通近くメールを送り最終的に計5人のPIと Skype 面接をしました。その結果、現在の Jeffrey Huang 博士のラボに縁がありました。

私が現在のラボを選んだ理由は、ボスの人柄です。おそらく研究留学する日本人の多くがボスの人柄を重視した、と口を揃えると思いますが、私も一番に人柄を重視しました。また、今のボスに関連分野における世界的に有名なラボの出身であったことに加え、給料を最低でも3年は保証す

ると言ってくれました。おそらく留学中に経済的な不安があると研究に集中することも難しくなるかもしれないと思ったので、とても安心したことを覚えています。他には留学先となるワシントンDCの治安や交通機関の便利さなども考慮しました。

また、Huang 博士との Skype 面接は非常に印象に残っていて、2時間以上にわたる Skype 面接だったと思います。こちらの研究プレゼンと質疑応答が終わった後には、Huang 博士の行っている現在のプロジェクトについてスライドを使ってプレゼンしてくれました。その後は、日常会話やアメリカにいつから来られるかなど具体的な質問をしてもらい、面接中にはすでに彼のラボに行くことを確信していました。一筋縄では行きませんが、こうして留学先が無事に決まりました。留学先が確定するまでは、この先自分はどうなるんだろうかと不安な気持ちもありましたが、振り返ってみると街はおろか国まで選ぶことができたので、興味のある研究内容はもちろんですが、それ以外にも住んでみたい場所や留学中の生活などを想像して、楽しみながら留学先を探していたように思います。そして、計5回の Skype 面接を通して精神的にもだいぶ鍛えられたと思うので、今思えばとてもいい経験ができたと感じています。Skype 面接をしてくださったPIにはいつの日か学会等でお会いする機会がありましたら、面接時より上達した英語で挨拶をしてみたいと思います(笑)。

### オシャレなジョージタウンについて

私が現在留学しているジョージタウンはワシントンDCの西部に位置し、全米でも非常にオシャレな高級住宅街として有名です。また、ワシントンDCという立地からジョージタウン大学はクリントン元大統領など多くの政治家も輩出しており、政治や外交関係の分野では特に有名な大学です。メディカルスクールの伝統も長く、ガンや神経系のラボは非常に多く、活発な研究活動が行われています。大学の雰囲気も非常によく、正門を



写真1 ジョージタウン大学のシンボルである Healey hall, 雰囲気はまるでハリーポッターの世界です！

くぐるとすぐにハリーポッターに出てくる魔法学校のような建物を見ることができます(写真1)。毎日このようなオシャレなキャンパスで研究できていることに幸せを感じる日々です。また、ワシントンDCのダウントOWNにはホワイトハウスはもちろんのこと、アメリカ連邦議会議事堂やワシントンモニュメント、さらにスミソニアン博物館は無料で開放されています。車を持ちたくなかった私にとってはメトロ(地下鉄)やバスが便利なのはとてもありがたく、魅力的な都市だと感じています。ワシントンDC周辺にはNational Institute of Health (NIH)をはじめジョージワシントン大学やNational children's hospitalもあり、関連分野における著名な研究者もいます。そのため、それらの研究者ともディスカッションをすることや共同研究を組むことも可能となっているので、とてもいい環境で研究させていただいております。また、NIHには日本人研究者も多いため、異なった研究分野の知り合いがでただけでなく、様々な悩みを相談する友人もできましたし、ワシントンDCには研究者以外にもいろいろな業種の日本人が駐在や留学をしています。そのため、季節ごとに開催される大規模な異業種交流会を通じて幅広いネットワークを作ることもできています。

### 研究生生活 @ ジョージタウン

渡米直後、アパートを借りるまでの間は幸いな





**写真2** 大学内にあるバーで鍋島トラベルアワード受賞のお祝いをしてもらいました！大学内にバーがあるのもありがたいです。しかも7時までハッピーアワーです！（一番右が筆者）

ことに同僚の家へ居候させてもらったのでとても助かりました。これは、留学先が決まってから渡米までの間に、American Society for Neurochemistry (ASN) の学会でボスとその同僚と直接会った際に、同僚から提案してくれたという経緯があり、同僚にはとても感謝しています。これから留学を考えている方は、もし可能であれば事前にボスやラボメンバーに直接会っておくのが良いと思います。

その後の手続きとしては、アパート契約、銀行口座の開設、保険や税金の手続きなど生活のセットアップに加え、アニマルプロトコールやラボラトリーセーフティーの講習や試験などがあり、とても苦勞しました。そのため初めの二ヶ月くらいは全く実験ができませんでしたが、三ヶ月目くらいからやっと自分の研究を始めることができました。とにかく苦勞した記憶しかありませんが、すべての手続きを終えて実験を開始した時は開放感とともに実験できる喜びを感じたことを覚えています。

現在所属している Huang 博士の研究室では、多発性硬化症の治療法開発を目的に様々な視点から研究を展開しております。これまでにいくつか治療に繋がりそうな候補化合物を同定しており、興味深い成果をあげております。また、新たな Method や病態モデルの開発などにも積極的に取り



**写真3** 30歳の誕生日にちょうどラボミーティングでプレゼンテーションがありました。ラボメンバーがサプライズでケーキを用意してくれて、とても思い出に残る誕生日になりました！

組んでおり、彼のアイデアや発想にはいつも驚かされています。最近ディスカッションの頻度が減ってきましたが、留学中に少しでも彼から多くのことを吸収できるように、積極的に自分からディスカッションをしに行くようにしています。

実験をはじめたばかりのころは、早くボスやラボメンバーから信頼を獲得したいと思い、必死に実験しました。慣れない環境で新しい研究を始めるのはとても苦勞しましたが、ラボを移ること自体がはじめてだった私にとってはとても良い経験になりました。はじめはうまくいかないことも多く、落ち込みがちでしたが、ボスがいつも去り際に「Don't worry! Have fun!」と言ってくれていたのを覚えています。彼のように明るくポジティブに研究を進める姿勢を見習わないといけないと感じました。英語でのコミュニケーションにはまだまだ苦勞していますが、自身の研究アイデアや仮説についてボスやラボメンバーに説明すると、的確なアドバイスや意見をもらうことができており、ボスをはじめラボメンバーにはいつも感謝しております。また、だれかが面白いデータを出すと、ボスがみんなを集めてディスカッションが始まります。このような環境下でポストドク中のトレーニングを積めていることは、今後の研究人生の財産になると思います。



## 度重なるトラブルと事件

留学にトラブルはつきものだと思いますが、この一年半の間に私の身に起こった事件についても振り返りたいと思います。思い返すと研究関係やアパート関係など多くのトラブルに見舞われて心が折れそうになったことが何度もありましたが、幸い銃撃事件や命に関わる事件には遭遇していません。その中で特に印象に残っている事件について一つ紹介したいと思います。

ちょうど私がジョージタウン大学に移ってから8ヶ月ほど経ったある日、ボスが深刻そうな顔をしてラボメンバー全員に、ボスの部屋へ集合するよう呼びかけました。そこで、衝撃の事実を知ることとなりました。「テニユア（終身雇用）の審査に落ちた。一年以内にここから出ていかないといけなくなった。申し訳ない。」とのことでした。私が留学したラボはジュニアファカルティーと呼ばれるテニユアを獲得する前のラボでした。私が入った時点で独立して5年目と若いラボだったことから、ラボがなくなる可能性もあることは承知していましたが、最近独立してからの論文が出版していたことやグラントがいくつか取れていたことから、まさかテニユアの審査に落ちるとはだれも予想していませんでした…。そこからはボスの次のポジション探しと同時にもう一度だけジョージタウン大学でテニユアの再審査を受けるにあたり、ラボメンバーが一丸となってデータ集めやボスのサポートをすることで団結力が生まれたのを覚えています。幸いその直後にRO1と言われるNIHの大型グラントとボス自身がNational Multiple Sclerosis Societyから若手PIに送られる大型のFellowshipを獲得したことから、テニユアの再審査は問題なく通過しました。また、その後は他の大学からもファカルティーのオファーを獲得しましたが、ラボメンバーみんなで話し合ってジョージタウンに残ることになりました。

一難去ってまた一難。思い返すと次から次へといろいろなトラブルや事件に見舞われましたが、とても充実した留学生活を送っております。最近では少しのトラブルでは動じなくなり、精神的に



写真4 RO1& テニユア獲得後のお祝いパーティー。  
Congrats Jeff !!  
(左列の前から二番目が Jeffrey Huang 博士)



写真5 大学にある室内テニスコートで土日には友人とテニスをしています！



写真6 ラボメンバーと National MS Society MS walk に参加しました！

もだいぶ鍛えられように思います。様々な事務手続きがいい加減だなあと感じるときやアメリカナイズされた日本食を食べた時も「アメリカだから仕方ないか。」と思えるようになりました(笑)。研究以外にも海外の文化を学ぶことは留学の醍醐味の一つだと感じています。気分転換をしたい時には、アメリカで出来た友人とオシャレなジョージタウン大学でテニスをしたり、シアタールームで映画を見たりしています。また、アメリカで知り合った友人とバンドを組み、たまにですが音楽活動もしています。これまでの留学生生活を振り返ってみると、月並みですが、研究留学が自身の視野を広くしてくれたと実感していますし、研究者としても人間としても成長させてくれていると思います。

## おわりに

最後になりますが、今回「海外留学先から」を執筆する機会を与えて下さいました澤本和延先生、博士号取得までご指導いただいた東京薬科大学馬場広子教授、山口宜秀准教授をはじめこれまでご指導いただきました諸先生方、留学を支援してくださった先進医薬研究振興財団に厚く御礼申し上げます。今現在は帰国の目処がまだ立っておりませんが、海外での研究生活に悔いが残らないように精一杯努力して、いつか最高の留学生活だったと胸を張って帰国したいと思います。

## 海外留学先から

# 世界へと夢を追いかけて

Department of Cell Biology, Duke University Medical School

高野 哲也

ドイツの経済学者カール・マルクスの一節に「他者を通じて自分を知る」とあります。私は、海外留学の意義とはこの言葉が指し示すように、実は海外研究から日本の神経化学分野を読み取り、どのようにして日本で研究と向き合うのか、自分自身の夢や神経化学研究の将来像を見据えることなのだと考えます。実際に、海外留学では海外の研究状況、動向、環境等を直接感じとることで、自分のこれまで従事してきた日本神経化学研究の魅力や特色を改めて深く理解します。その為、海外留学という貴重な経験は日本にて研究を推し進める上でも極めて重要なのです。私は2017年夏頃に日本学術振興会・特別研究員PDの海外渡航支援にてアメリカ合衆国に短期滞在し、翌年4月からノースカロライナ州のデューク大学(Scott Soderling 研究室)へと正式に留学しました。本稿では、海外留学での短いエピソードを交えながら、海外での研究や暮らしぶり、そして留学体験から学べる多くの教訓などについてもご紹介させていただきます。本稿が、これから海外留学を目指される先生、また一人でも多くの若手研究者が海外へと目を向け勇猛果敢に挑戦し、日本神経化学会の更なる発展へと繋がるよう切に願いながら寄稿させていただきます。

## 海外留学までの道のり

私は研究者への道を志した大学院生時代から、生涯に一度くらいは日本を飛び出して海外で働いてみたいという想いを抱いていました。何故ならば、これまでに海外留学された多くの先輩方による本稿のような留学体験記を拝読させて頂いたこ

とをきっかけに、海外での多くの貴重な経験、異文化、新しい価値観などに触れてみたいという好奇心が私にも少なからずあったからです。しかしながら、当時の私には海外留学に対する具体的なビジョンはなく、まさか後に実際に海外で研究をすることになるとは想像すらしていませんでした。私は、首都大学東京・生命科学専攻・神経分子機能研究室の久永眞市教授の下で博士号を取得した後に、名古屋大学医学系研究科・神経情報薬理学講座の貝淵弘三先生の下で、神経細胞の極性化を制御する分子メカニズムの研究に従事させて頂きました。貝淵先生からも、「将来は海外で一度は研究をしてみなさい」と海外留学を勧めてくださり、在籍中には様々な国際会議での発表の機会を与えて下さりました。その中で、少しずつではありますが英語でのコミュニケーションなど海外留学への準備が出来ていたように思います。

数年後、神経極性に関する仕事もまとまりかけていた時期に、留学先についても考え始めるようになりました。これまで貝淵先生や久永先生の下で勉強させていただいた分子研究を基盤にして、留学先では分子から脳高次機能を理解したいという思いがありました。そこで、分子解析から行動解析まで幅広く研究を行なっている研究室に焦点を絞り、留学先を探し始めました。すると、幸運にもいくつかの新規研究室から受け入れのご返事を頂き、当初は私が想像していたよりも順調に海外留学へと歩み始めていました。しかしながら、貝淵先生にこれらの留学先についてご相談させて頂いたところ「立ち上がりの研究室への留学は本当に大変であり、この先もしっかりとした研究が継続できるか定かでないため、お勧めはできない。」

と留学先探しは振り出しに戻ってしまいました。海外にいる現在、この時のことを振り返ると貝淵先生のこのお言葉は本当に適確であったと実感することが多く、留学する上で最も重要となる研究室選びに関して、このような大変貴重な御助言を頂けたこと本当に感謝しております。実際に、アメリカではテニュアトラック制度により、年間でも非常に多くの研究室が立ち上がり、その一方で業績不振や研究費獲得状況により、存続の危機に立たされている研究室も数多く見受けられます。そこで、改めて留学先を慎重に探し始めたところ、意外なことに日本国内からも受け入れのご連絡を頂きました。この受け入れのご連絡は私にとって本当に光栄なお話で、この時は留学先が決まらない焦りもあり、このまま国内に残り研究を続けるか、また本当に海外へ留学するのか、葛藤の日々が続きました。

進路について悩んでいた頃、貝淵先生から思いがけないご提案を頂きました。それは、デューク大学の Scott Soderling 研究室への留学です。Scott Soderling 先生は、カルシウム・カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ II (CaMKII) の研究で知られる Thomas Soderling を父に持つデューク大学の若手の独立研究者で、最近では近位依存性ピオチン標識 (BioID) という手法で抑制性シナプスに局在する分子群の網羅的同定に成功していました。また、Soderling 研究室ではマウスの行動解析や神経回路の同定などの多様な研究解析も行っており、私の希望していた研究テーマとも一致していた為、Soderling 先生にすぐにメールにて履歴書をお送りしました。すると、すぐにご返事を頂き、Skype インタビューをすることになりました。Skype インタビューでは、これまでの研究成果や今後の研究内容について笑い話も交えながら、1 時間程 Soderling 先生とお話しさせて頂きました。それは、まるで初対面とは思えない程の和やかな雰囲気でした。その後、実際に Soderling 研究室を見学したいと思い、ノースカロライナへと足を運びました。見学の際は、まず始めに全体ミーティングにて研究発表 (インタビュー) をさせて頂き、その後は夕方まで研究室のメンバー一人

人とじっくりと歓談し、またデューク大学の研究施設の専門家とも議論させて頂きました。このように 1 日にかけてじっくりとお話しをするインタビュー形式も、海外ならではののではないかと思います。それにより、研究室や大学全体の雰囲気を感じることができ、海外研究について想像を膨らませることができました。日本に帰国し、すぐに留学先をご提案して下さいました貝淵先生や家族にご相談をさせて頂きました。貝淵先生からは激励のお言葉を頂き、また家族からは私の心配とは裏腹にあっさりと「海外に行ってください」と言って頂き、恩師や家族の支えの下でアメリカのデューク大学に留学することを決めました。渡米前には、久永先生からも温かい励ましのお言葉を頂き、海外挑戦へと勇気付けてくださいました。そして、渡米当日には大変嬉しいことに貝淵研究室の同僚が空港まで見送りに来てくださり、不安と期待の中でアメリカへと渡りました。

## アイビー・プラスとして知られるデューク大学

私が留学したデューク大学は、なかなか聞き慣れない大学であるという方も多いかもしれません。実際に、私も留学するまではデューク大学については馴染みの薄いものでした。ノースカロライナ州ダーラムに位置するデューク大学は、実はマサチューセッツ工科大学 (MIT)、スタンフォード大学、カリフォルニア工科大学と共にアイビー・プラス (Ivy plus) とされる名門大学の一つとなります。実際に、デューク大学からは 2015 年に DNA 修復機構の解明にてノーベル化学賞を受賞されたポール・モドリッチ先生、また 2012 年に G タンパク質共役受容体の機能と分子構造の解明にてノーベル化学賞を受賞されたロバート・レフコウィッツ先生など、2018 年までにノーベル賞受賞者を 13 名、チューリング賞受賞者 3 名を輩出しています。それに加え、デューク大学はローリーにあるノースカロライナ州立大学、またチャペルヒルにあるノースカロライナ大学 (UNC) と共にリサーチ・トライアングルパークと呼ばれるアメリカ屈指の研究都市の拠点大学となります。実



際に、デューク大学では年間10億3700万ドル(約1,150億円)というアメリカでもトップクラスの巨額の研究資金を使用して、基礎研究から臨床研究まで非常に幅広く最先端の研究が行われています。デューク大学は巨大な敷地を有しており、その象徴となる教会のあるCentralキャンパスを中心にWestキャンパス、Eastキャンパスという大きく3つのキャンパスで構成され、この広大な敷地内を無料のシャトルバスで移動します。大学敷地内には、2つの病院と多数の研究施設を有しており、その中には質量分析、顕微鏡、遺伝子改変動物の作成や動物行動解析、フローサイトメトリー、次世代シーケンズなど多くの研究部門が存在します。そして、研究者はそれら多くの最先端研究機器を各研究部門の専門スタッフによる協力の元で非常に効率的に使用することが出来ます。また、研究施設の中には研究試薬の購買店があり、実験中でも試薬がない場合はすぐにこの購買店にて必要な試薬を仕入れることが出来るのも実験を進行する上で大きなメリットとなっております。

私が留学したSoderling研究室はデューク大学医科大学院の細胞生物学専攻に属する研究室の一つです。Soderling研究室は、ポスドク4名、大学院生4名、テクニシャン3名の研究室となり、アメリカでは一般的な規模の研究室になります。Soderling研究室では、週に一度の全体ミーティングがあり、それに加えて数名程度のメンバーが議論するグループミーティングがあります。また、Soderling研究室が所属する細胞生物学専攻内においてもIn House Seminarというポスドクや大学院生等が研究内容を発表する場が週に一度設けられています。研究室のミーティングやIn House Seminarでは、ピザなどの軽食を取りながらお互いの研究状況について活発な議論や情報交換が行われています。このように、研究室だけでなく専攻内の独立研究者、ポスドクや大学院生が日頃から親睦を深め、お互いに協力し切磋琢磨する環境が築き上げられていることは、自身の研究を推し進める上でも非常に良い影響をもたらしています。

## Scott Soderling 先生邸でのホームステイから始まった留学生活

アメリカでの生活当初について、私の体験談をご紹介します。私は、アメリカには国際会議への参加により度々訪れたことはありましたが、実際にアメリカで生活したことはありませんでした。また、ノースカロライナにはSoderling研究室でのインタビューの際に訪れたのみで、土地勘など全くなく、治安面がやはり一番の心配でした。そこで、ボスのSoderling先生に渡米直後の住居についてご相談したところ、大変親切に「住むところが見つかるまで、うちに泊まっていいよ」と言って頂きました。私は、そのお言葉に甘えてSoderling先生のご自宅に泊まらせて頂くことになりましたが、さすがに日本からの長時間の飛行機移動後に直接ボスのご自宅にお邪魔するのは心苦しく、せめて体調だけでも整えてから伺いたいと思い、「ローリー・ダーラム国際空港到着後は、近くのホテルに泊まり、翌日に研究室に伺います」とご連絡しました。ところが、Soderling先生からは思いもよらぬお言葉が返ってきました。それは、「ホテルに泊まる必要はないよ。空港に迎えに行くので、遠慮せずにそのまま自宅に来なさい」ということでした。私としては、ただ体調を整えたいという、その一心だけでしたが、結果としてSoderling先生のご厚意に甘えて、ローリー・ダーラム国際空港到着後からご自宅に泊まらせて頂くことになりました。これは、私にとって三十代になってから初めて経験させて頂いた少し遅れたホームステイとなりました。Soderling先生との1日は、毎朝6時半くらいに起床し、支度をして8時頃に家を出ます。8時半頃に研究室に着き、仕事をして、5時過ぎにはご帰宅されるという非常に規則正しい生活習慣でした。ある日、Soderling先生に、「日本にいる頃は早朝から夜遅くまで仕事をして、家に帰ったらすぐに眠ってしまうという日々でした。」とお話したところ、Soderling先生からは「Work hard, play hard (よく遊び、よく学べ)! It's a U.S. style.」と笑っておっしゃられ、アメリカでは仕事と同じくらい自分の時間やご家族

を大切にするのだと感じました。実際に、私がホームステイをさせて頂いた際には、仕事終わりに Soderling 先生のご家族と一緒にミュージカルを鑑賞したり、近くの公園へとお散歩したりしました。また、Soderling 研究室でも暖かくなると研究室のメンバーでハッピーアワーを楽しんだり、ご家族も含めて皆で遠足に出かけたりします。このように、研究室のメンバーが家族ぐるみで交流を深められることもアメリカの研究室の特徴の一つのように感じました。このような研究環境に、当初は困惑することも多かったのですが、これまで研究のみに没頭していた私に、研究に加えて家族や自分の時間を持つことの大切さを教えてくれました。それが、やがては人生を豊かにするだけでなく、研究立案の上でも重要とされる想像力の発展につながるのだと感じました。

### Cagla Eroglu 先生との出会い

アメリカの研究環境にて最も驚愕したことは、日々研究者同士が非常に多くの情報交換を行い、それにより新たな技術や秀でているアイデアをすぐに取り入れるという卓越した研究進行の速さでした。実際に、デューク大学の同じ専攻内だけでも数多くの共同研究が行われており、話し合いは勿論のこと、実験に必要な研究機器や研究試薬など細部に至るまで徹底した協力関係の元で研究が進められています。先述したように、私は Soderling 研究室にて分子の視点から脳高次機能の理解に繋がるような研究を行いたいと考えていたこともあり、脳進化の過程で増大したグリア細胞（特にアストロサイト）と神経細胞が作り出す「三者間シナプス」に関する研究をさせて頂くことになりました。脳内においてアストロサイトはシナプス形成や可塑性を制御するばかりでなく、自閉症や統合失調症の原因因子の多くがアストロサイトにも高発現していることが判ってきており、近年アストロサイトによる脳機能制御に対する関心はますます高まっています。そこで、この三者間シナプスに着目し、その詳細な分子メカニズムの解明を目的とした研究を始めま

した。海外留学から2週間程研究方針を熟考し、Soderling 先生と何度もディスカッションを重ねて、ようやく研究の方向性が定まりました。しかしながら、Soderling 研究室では、これまでに神経細胞のシナプス形成や神経回路に関する研究を主に行っていた為に、グリア細胞研究に関する技術や専門知識は乏しく、研究室では全く新しい試みとなりました。そこで、Soderling 研究室と同じ細胞生物学専攻内にアストロサイト研究の先生が研究をされており、その先生と共同研究を始めようということになりました。その先生とは、スタンフォード大学にて故 Ben Barres 先生の下で研究されていた Cagla Eroglu 先生でした。共同研究の申し入れをする為に Soderling 先生と共に、Eroglu 先生、Eroglu 研究室のポスドク Katherine Baldwin 博士、Dhanesh Sivadasan Bindu 博士の前で、新たなプロジェクトに関する発表をさせて頂きました。もし万が一、Eroglu 先生に共同研究の許諾が得られなかった場合、立案したプロジェクトの進行が極めて困難になることが予想されていた為、私はとても緊張した状態で発表に望むことになりました。その緊張感の中で発表が終わると、Eroglu 先生からは予想以上の反応で「それは、私がやりたかったこと。是非一緒にやりましょう！」と満面の笑みで快諾してくださいました。現在までに、Eroglu 先生達と共同にて従事している本研究は非常にエキサイティングであり、良い結果が得られた際には Eroglu 先生とハグをして一緒に大喜びをしたり、「Let's dancing!!」と言って研究室のメンバーと一緒に踊ったりしたことを、つい先日のように鮮明に記憶しています。また今回の共同研究を通じて、アメリカの研究費の中でも獲得が困難とされる National Institutes of Health (NIH) の BRAIN Initiative から研究費を獲得できたことも、私にとって大変貴重な経験でした。アメリカの研究費申請書はまるで論文のような膨大なデータに基づいて研究提案を行うという日本とは少し異なる構成となっており、本研究課題申請時の際も Soderling 先生と Eroglu 先生と何度も議論を重ね、また Baldwin 博士や Bindu 博士と協力して実験を行うなど、アメリカでの研究費獲得のプロセ

スについて間近で勉強させて頂きました。このように、これまでグリア細胞研究の経験が全くなかった私をまるで研究室の一員のように接してくださり、これまでに多くのグリア研究の技術や専門知識などをご教授してくださりました Eroglu 先生と出会えたことに感謝していると共に、非常に多くの研究仲間と仕事をさせて頂いていることを大変光栄に思っています。

## 研究開発都市ダーラム

ダーラムはノースカロライナ州中央部に位置する都市であり、リサーチトライアングルパークの拠点地として知られています。リサーチトライアングルパークでは約190万人が暮らしています。ダーラムの気候は日本の東京とよく似た気候であり、雪もほとんど降ることはなく四季の移り変わりを楽しむこともできます。また、デューク・フォレストと呼ばれる山道や湖など多くの自然を楽しむことができるのも魅力の一つであると思います。さらに、アメリカで毎年発表されている住みやすい街ランキング (Best Places to Live) では常に上位にランキングするなど、近年注目を集めている研究開発都市となります。実際に、ダーラムは家賃などの生活費が安い上に治安も良く、またデューク大学という医療レベルが高い施設があることも人気の理由となっているようです。リサーチトライアングルパークには多くの日本企業の研究開発部門や各国の研究機関が進出していることから、ダーラムにはお寿司やラーメン屋などの日本食レストランを始めとし、BBQなどのアメリカ料理、中華料理、インド料理、メキシコ料理など非常に多くのレストランがあります。また、グローバルストアにて日本食材を手軽に購入することもできるので、海外料理が苦手な方でもダーラムでは支障なく暮らせるように思います。ダーラムにはカロライナ・シアターがあり、映画の上映や公演などが頻繁に行われ、フル・フレーム・ドキュメンタリー映画祭なども行われています。さらに、ダーラムはスポーツも活発な地域で、ダーラム・ブルズというマイナー・リーグの野球チー

ムがあり、2012年にレイズとマイナー契約した松井秀喜選手もプレーをしていました。昨年、私は初めて研究仲間と一緒に野球観戦に行きました。ゆったりとお食事をしながら間近で見る野球は非常に迫力があり、アメリカでのとても良い思い出となりました。デューク大学内においてもスポーツは活気を帯びており、特に男子バスケットチームのブルーデビルズ戦は常に白熱し地域を挙げて応援する一大イベントとなっています。このように、ダーラムは子供から大人まで楽しめる魅力的な地域であり、またダーラムの人達は非常に親切である為、初めての海外生活の方でも非常に暮らしやすい街となっております。

## 同じ夢を追いかける皆様へ

近年のオープンアクセスジャーナルや Social Networking Service (SNS) の普及、またバイオアーカイブの誕生により海外研究の情報に触れる機会が格段と増大する一方で、近年の若手研究者の海外留学離れが目立ってきているように感じます。しかし、本当に価値のある、生きた多くの情報というのは、未だに人を通してのみしか伝わらず、その情報伝達速度は海外では極めて速いように思います。その為、日本とは対照的に現在もインドや中国、韓国などの若手研究者の海外留学は飛躍的に増加しています。では、何故日本では多くの若手研究者が海外留学を躊躇うのでしょうか。その理由として、恐らくは次のように大きく3つあるのではないかと思います。それは、1) 言語、2) 経済面、3) 日本でのポジションの獲得です。1つ目の言語の問題についてですが、若手研究者の中には英語での会話が苦手な方も多いのではないかと思います。しかしながら、実際に海外の研究室に参加してみると、研究室では日々ディスカッションが多く行われており、また研究室外においてもホームパーティが頻繁に催されているため、外国の方と話す機会が非常に多く、そのような環境下において2~3ヶ月程度で英語を聞き取れるようになります。また、アメリカでは様々な国の方が協力して研究をされており、多種多様な





写真1 デューク大学のシンボル “Chapel”



写真3 Soderling 研究室旅行



写真2 Soderling 研究室。中央が筆者で、その左が Scott Soderling 先生



写真4 共同研究者 Cagla Eroglu 先生のホームパーティーにて

英語が情報交換の場で飛び交います。その為に、日本語訛りの英語でも全く問題はなく、むしろ重要なことはどんなに英語が不得意であっても、自信を持って自分の考えを伝えることなのだと思います。2つ目の経済面については、日本学術振興会・海外特別研究員、上原記念生命科学財団、内藤記念科学振興財団など海外留学を支援して下さるフェローシップが日本ではとりわけ充実しています。これらのフェローシップを上手く利用されることが良いように思います。実際に、私は上原記念生命科学財団のリサーチフェローシップの援助を頂き、海外留学をさせて頂きました。3つ目



写真5 デューク大学のリトリートにて



の日本でのポジションの獲得についてですが、残念ながらこれは正直私にはしっかりとした答えがあるわけではありません。しかしながら、海外という異国の地でも研究に対する夢や情熱を持ち続け、勇猛果敢に挑戦する姿勢こそが研究成果に実りをもたらし、次のステップへと繋がる機会が訪れるのではないかと私は考えています。実際に、日本神経化学会には、大変光栄なことに、若手研究者セミナーという各研究分野を先導する先生との交流の場や若手道場という学生への発表の場を設けてくださっています。また、鍋島俊隆先生のご厚意によって設けられた鍋島トラベルアワードという制度があり、日本神経化学大会にて海外での研究成果を発表する機会にも恵まれています。昨年、幸運なことに私はこの鍋島トラベルアワードを受賞させて頂き、デューク大学での研究成果を第40回日本生物学的精神医学会・第61回日本神経化学会大会にて発表させて頂きました。このように、日本では若手研究者の海外留学から帰国までの支援が豊富に備わっており、選択肢も数多くあります。このような多くの海外留学への支援を上手く活用し、研究への夢や情熱を抱いて海外に飛び出し、これまでと異なる環境に身をおいてみるのも良いものと思います。海外には研究者としての経験をより豊かなものにしてくれる多くの仲間達、また人生に潤いを与えてくれる環境があります。このような掛け替えのない貴重な経験こそが、将来必ず日本にて研究を遂行する上で大き

な宝物になると確信します。実際に、私も当初想像していたよりも多くのことを経験することができ、それによって私の研究に対する考え方が大きく広がったのではないかと考えています。また各国の研究者と交流を深めることで、異文化への理解、幅広い価値観が身についたように思います。このように、海外で研究をするということは、研究者としてのみならず、自分自身を見つめ直す良い機会となり、人としても大きく成長することができるように思います。今後、これらの海外経験を活かして、日本で様々な研究分野の方と積極的に研究に従事していきたいと考えております。また、アメリカで出会えた多くの研究仲間と今後も協力していき、日本の神経化学研究の発展に貢献していけるように尽力していきたいと強く思っています。

最後になりましたが、私に海外留学への機会を与えてくださった貝淵弘三先生、久永真市先生に心より感謝申し上げます。また、留学先として受け入れて下さいました Scott Soderling 先生、グリア細胞研究において多大なご助力を賜りました Cagla Eroglu 先生に厚く御礼を申し上げます。最後に、本稿執筆の機会を与えて下さった澤本和延先生、海外留学を支援して下さいた日本学術振興会並びに上原記念生命科学財団に深く感謝申し上げます。そして、私の海外留学を応援し、また支え続けて下さる家族に感謝を述べるとともに、私の「海外留学先から」とさせて頂きます。

第  
63  
回

# 日本神経化学学会大会

The 63<sup>rd</sup> Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry

議論で深める  
神経化学

Deeper Understanding of Neurochemistry  
through Discussion

会期

2020年

9月10日木 ~ 12日土

September 10 ~ 12, 2020

2020年

演題募集

3月2日月 ~ 4月24日金

公募シンポジウムの募集は2019年9月頃を予定

2020年

事前登録

3月2日月 ~ 6月30日火

会場 Venue

いちようホール

(八王子市 芸術文化会館)

Icho Hall (Hachioji)

〒192-0066 東京都八王子市本町24番1号

TEL. 042-621-3001 FAX. 042-621-3007



大会長 President

馬場 広子

(東京薬科大学 薬学部 教授)

Hiroko Baba (Tokyo Univ of Pharm & Life Sci)



URL

<http://www.neurochemistry.jp/>

大会事務局

東京薬科大学 薬学部 機能形態学教室

〒192-0392 東京都八王子市堀之内 1432-1

TEL : 042-676-3040 FAX : 042-676-3040

運営事務局

株式会社学会サービス

〒150-0032 東京都渋谷区鶯谷町 7-3-101

TEL : 03-3496-6950 FAX : 03-3496-2150 E-mail : jsn63@gakkai.co.jp

# 日本神経化学会会則

(昭和40年10月8日改正)  
(昭和45年10月17日改正)  
(昭和50年11月15日改正)  
(昭和51年10月16日改正)  
(昭和55年11月14日改正)  
(昭和56年11月27日改正)  
(昭和57年11月14日改正)  
(昭和59年11月17日改正)  
(昭和62年10月29日改正)  
(昭和63年10月27日改正)  
(平成3年10月15日改正)  
(平成4年10月21日改正)  
(平成5年10月26日改正)  
(平成6年10月7日改正)  
(平成7年7月1日改正)  
(平成9年10月23日改正)  
(平成11年9月16日改正)  
(平成14年7月18日改正)  
(平成16年9月23日改正)  
(平成20年9月12日改正)  
(平成21年6月22日改正)  
(平成22年9月3日改正)  
(平成24年10月1日改正)  
(平成26年9月30日改正)  
(平成27年9月12日改正)  
(平成27年11月30日改正)  
(平成28年9月9日改正)  
(平成29年9月8日改正)  
(平成30年9月7日改正)

## 第1章 総 則

- 第1条 本会は日本神経化学会 (The Japanese Society for Neurochemistry) という。
- 第2条 本会の事務所を東京都新宿区信濃町35 一般財団法人国際医学情報センター内におく。
- 第3条 本会は理事会の議決を経て必要の地に支部をおくことができる。

## 第2章 目的および事業

- 第4条 本会は会員の研究発表、知識の交換ならびに会員相互間および国内外の関連機関との連絡提携

の場として神経化学ならびに関連領域の発展を促しもって学術文化の進歩に寄与することを目的とする。

第 5 条 前条の目的を達成するために次の事業を行なう。

1. 大会および講演会の開催
2. 会誌、研究報告および資料の刊行
3. 国内外の関連機関との連絡および協力
4. その他目的を達するための必要な事業

### 第3章 会 員

第 6 条 本会の会員は次のとおりとする。

1. 正 会 員：神経化学に関する学識または経験を有するもので本会の目的に賛同し、会費年額10,000 円を納める者。但し、評議員の会費年額を12,000 円とする。
2. 名誉会員：本会に特に功労のあった会員のうちから別に定める細則により総会が承認する者。ただし名誉会員は会費を納めることを必要としない。
3. 功労会員：本会に功労のあった会員のうちから別に定める細則により総会が承認する者で、会費年額5,000 円を納める者。
4. シニア会員：原則66 歳以上で、本会の目的に賛同し、会費年額5,000 円を納める者。
5. 団体会員：本会の目的に賛同し会費年額10,000 円を納める公共性のある団体（図書館等）。
6. 賛助会員：本会の事業を後援し、会費年額20,000 円以上を納める者または団体。
7. 学生会員：大学もしくはこれに準ずる学校、または大学院に在籍し、本会の目的に賛同し会費年額3,000 円を納める者。
8. 若手会員：大学もしくはこれに準ずる学校、または大学院を卒業後5 年以内の者であって、本会の目的に賛同し会費年額5,000 円を納める者。

第 7 条 会員になろうとする者は正会員の推薦により細則に示す様式に従い会費を添えて入会申込書を事務局に提出し理事長の承認を受けなければならない。

第 8 条 会員は毎年開かれる大会に演題の申込みをすることができる。但し、演題の筆頭発表者は正会員または学生会員でなければならない。

第 9 条 会員は本会が刊行する機関誌「神経化学」の配布を受ける。

第10 条 会員は第6 条に規定する会費を納入しなければならない。

第11 条 会員は次の事由によって資格を喪失する。

1. 退 会
2. 死 亡
3. 除 名

第12 条 会員で退会しようとするものは退会届を提出し、その届出が本学会学術集会以降である場合は、その年度の会費まで完納するものとする。なお、卒業した学生会員が若手会員へ会員区分を変更しない場合は、その年度末である12 月31 日に自動退会となる。

第13 条 会員が次の各号の一に該当するときは、理事会の議決を経て除名される。

1. 会費を滞納したとき
2. 本会の名誉を傷つけ、また会員としての義務に反したとき

第14 条 長期海外留学等の海外居住や産休・育休等で、一時的に学会活動が困難となる場合、休会届を



提出した上で休会できることとする。海外留学等終了後には、ただちに本会活動に復帰する旨申し出なければならない。

なお、休会中は次の通り取り扱うこととする。

1. 年会費は免除する
2. 機関誌「神経化学」は配布しない
3. 大会等当会主催の集会等の参加費は非会員扱いとする
4. 総会議決権は有しない
5. 役員等の選挙権及び被選挙権は有しない
6. 日本神経化学会優秀賞ならびに奨励賞の応募資格は有しない
7. 休会期間は会員歴に含めない

ただし、次の場合は休会を認めない。

1. 年会費を滞納しているとき
2. 休会中常時連絡可能な連絡先（日本国内住所・電子メールアドレス等）を申し出ないとき
3. その他当会理事会にて不相当と判断されたとき

第15条 既納の会費は、いかなる理由があってもこれを返還しない。

## 第4章 役員、評議員および職員

第16条 本会に次の役員をおく。

理 事 15名

監 事 2名

第17条 理事および監事は細則の定める方法に従って正会員から選出する。理事は互選で理事長1名、副理事長1名を定める。

第18条 理事長は本会の業務を総理し、本会を代表する。

2. 副理事長は理事長を補佐し、理事会及び総会の決議した事項を処理する。

3. 副理事長は理事長に事故のあるときはその職務を代行する。

第19条 理事は、理事会を組織し、会則に定めるもののほか、本会の総会の権限に属せしめられた事項以外の事項を議決し執行する。

第20条 監事は民法第59条に準じてその職務を行なう。

第21条 本会の理事で会員の選挙により選出されたものの任期は4年とし、任期終了後2年間は再任されない。理事会により選出された理事の任期は2年とし、重任されない。

監事の任期は4年とし、任期終了後4年間は再任されない。在任中の監事は、理事となることは出来ない。

2. 補欠による役員の任期は、前任者または現任者の残任期間とする。

3. 役員は、その任期満了後でも後任者が就任するまでは、なおその職務を行なう。

4. 役員は本会の役員としてふさわしくない行為のあった場合、または特別の事情のある場合には、その任期中であっても総会および理事会の議決により、理事長がこれを解任することができる。

第22条 本会に評議員をおく。

2. 評議員の定数は50名及至300名とする。

3. 評議員は正会員中から総会において選任する。

4. 理事はその任期中は評議員となる。
5. 新規評議員の選任は、別に定める細則の手続きを必要とする。

第23条 評議員の任期は4年とし、再任を妨げない。評議員には第21条、2.3.4.項の規定を準用する。評議員は就任する次期に満70才未満とする。

第24条 評議員は評議員会を組織し、本会の運営上の重要事項について理事会の諮問に応ずるものとする。

第25条 本会の事務を処理するため職員をおくことが出来る。

2. 職員は理事長が任免し理事会の承認をうける。
3. 職員は有給とすることが出来る。

## 第5章 会 議

第26条 理事会は毎年二回理事長が招集する。ただし理事長が必要と認めた場合、或いは理事現在数の三分の一以上から会議の目的たる事項を示して請求のあったときは、理事長は臨時理事会を招集しなければならない。

第27条 理事会は理事現在数の五分の三以上出席しなければ議事を開き議決することは出来ない。ただし委任状を提出したものは出席者とみなす。

2. 理事会の議事は理事会の過半数をもって決し、可否同数のときは議長が決するところによる。

第28条 通常総会および大会の担当機関（施設）および会長は理事会において指定する。

2. 会長は大会の開催にあたり、当該地区会員の中から組織委員を指名し、組織委員会を組織する。
3. 会長はその年度中理事会に出席する。

第29条 通常総会は毎年1回大会の際、理事長が招集する。

2. 臨時総会は理事会または監事が必要と認めたとき、いつでも招集することができる。

第30条 通常総会の議長は会長とし、臨時総会の議長は会議のつど会員の互選で定める。

第31条 総会の招集は少なくとも10日以前にその審議すべき事項、日時および場所を記載した書面、電子メール、または会誌の公告をもって通知する。

第32条 次の事項は、通常総会に提出しその承認を受けなければならない。

1. 事業計画および収支予算についての事項
2. 事業報告および収支決算についての事項
3. その他理事会において必要と認めた事項

第33条 総会は、正会員、功労会員、シニア会員および若手会員の現在数において十分の一以上出席しなければその議事を開き議決することが出来ない。ただし当該議事につき委任状を提出したものは出席者とみなす。

第34条 総会の議事は出席者の過半数をもって決し、可否同数のときは議長が決するところによる。

第35条 総会の議事の要項および議決した事項は会員に通知する。

第36条 評議員会は随時理事長が招集する。評議員会の議長は理事長がこれに当る。

第37条 評議員会は評議員現在数の五分の一以上出席しなければ会議を開くことが出来ない。ただし委任状を提出したものは出席者とみなす。

第38条 総会、理事会および評議員会の議事録は議長が作成し理事長が保管する。

## 第6章 会 計

第39条 本会の事業遂行に要する費用は、会費、事業に伴う収入をもって支弁する。

第40条 本会の収支決算は毎年会計年度の終了後理事長が作成し、監事の意見をつけ理事会および総会の承認を受けなければならない。

第41条 本会の会計年度は毎年1月1日に始まり12月31日迄とする。

## 第7章 会則の変更

第42条 この会則は理事会および総会においておのおの三分の二以上の賛成決議を経て変更することが出来る。

## 第8章 補 則

第43条 この会則施行についての細則は、理事会および総会の議決を経て別に定める。

## 第9章 付 則

第44条 新総会発足以前の役員、評議員は現神経化学懇話会常任委員及び委員により代行される。

第45条 現会員はそのまま本会の会員となる。

第46条 会計年度の改定は昭和56年1月1日より実施する。

第47条 昭和55年度会費として納入したもの（昭和54年9月1日～昭和55年8月31日迄）は昭和55年12月31日迄有効期限を延長する。

第48条 昭和56年度までの正会員及び団体会員の会費は年額2,500円とする。

## 日本神経化学会細則

(昭和41年10月8日制定)  
(昭和51年10月16日改正)  
(昭和59年11月17日改正)  
(平成3年10月15日改正)  
(平成6年10月7日改正)  
(平成11年9月16日改正)  
(平成20年9月12日改正)  
(平成21年6月22日改正)  
(平成25年6月21日改正)  
(平成27年9月12日改正)  
(平成27年11月30日改正)  
(平成28年9月9日改正)  
(平成29年9月8日改正)

### 第1章 会 員

- 第1条 本会に会員として入会を希望する者は本会ホームページより次のことがらを入力の上、入会申込書をダウンロードし推薦者の署名を得て、同書面を事務局に提出しなければならない。
1. 入会希望者氏名
  2. 最終出身校、学科名および卒業年次。ただし学生会員になろうとするものは学生証の写しもしくは在学証明書の写しを添付し、卒業予定年月を報告する。
  3. 勤務先とその所在地および勤務先での地位
  4. 会員の現住所ならびに連絡先住所
  5. 専攻分野

### 第2章 役員、評議員、名誉会員

- 第2条 理事定数15名のうち12名は細則第3条及び第4条に定める方法に従い、会員の直接選挙により選出する。残り3名は専門別、地域別を考慮して理事会で選定し、評議員会の議を経て委嘱する。この3名は2年毎に理事会で選定する。理事選挙は2年ごとに6名の改選を行う。理事は就任する時期に満65才までのものとする。
- 第3条 理事の選挙に当って選挙管理委員会を設け委員は正会員の中から理事長が委嘱する。選挙管理委員会は理事選挙要項に従い事務局の所在地で選挙事務を行う。
- 第4条 理事選挙要項は下記の如くする。
1. 理事選挙は立候補制とする。立候補資格は会費の滞納がない評議員および正会員とする。評議員の資格がない正会員は、会員歴5年以上かつ、評議員または会員歴5年以上の正会員1名以上の推薦がある場合のみ立候補できる。
  2. 理事長の指名により構成される選挙管理委員会の委員は立候補できない。
  3. 理事選挙に自ら立候補する者は選挙管理委員会が指定する期間内に選挙管理委員会に届け出



- る。
4. 立候補者は理事会が定める立候補届出書に必要事項を記載し、選挙管理委員会に届け出る。
  5. 4項の立候補届出書の必要事項は、氏名、年齢、所属、職名、略歴と抱負を記載するものとする。
  6. 評議員および会員歴5年以上の正会員は、理事候補にしたい評議員および会員歴5年以上の正会員を被選挙人として選挙管理委員会へ、選挙管理委員会が指定する期間内に推薦することができる。
  7. 理事選挙に被選挙人を推薦する場合は、選挙管理委員会が指定する期間内に選挙管理委員会に被推薦人の氏名、所属、連絡先を届け出る。
  8. 選挙管理委員会は、6項における被推薦人に理事選挙立候補の意志があるかどうか確認する。
  9. 6項における被推薦人が候補になることを受諾する場合は、3, 4, 5項にて定められた手続きに従って立候補する。
  10. 理事の選挙権は投票締切日の6カ月以前に正会員となったものに限る。
  11. 会員で選挙事務に異議あるものは投票締切日の10日前までに選挙管理委員会に申し出なければならない。
  12. 選挙管理委員会は学会ホームページの会員ページにおいて理事候補者名簿と立候補届け出書を会員に周知する。
  13. 学会事務局は前項12に関し選挙期間等の情報を選挙権のある会員へ電子メールで連絡する。
  14. 投票は電子投票とし、立候補者の中から3名以内を選択する。電子投票期間は選挙管理委員会が定める。
  15. 学会事務局は選挙管理委員会が定める投票期間において投票を行っていない選挙人に電子メールにより再通知する。
  16. 当選者は得票数の多い上位から6名を決定する。同票の場合は年令の昇順とする。
  17. 立候補者が定数以下の場合は、立候補者全員に対して信任投票を実施する。  
信任投票は電子投票で行い、諾否を選択する。有効投票数の過半数を獲得した者を当選とする。
  18. 当選者が定数未満の場合、又は選挙終了後1年未満の期間内に理事に欠員を生じた場合は、得票数、専門別、地域別などを考慮して理事会において補充を決定する。補充理事の任期は、2年以内とする。
  19. 選挙後1年以上経過した後理事に欠員を生じた場合は補充を行わない。但し3名以上の欠員を生じた場合は6ヶ月以内に補充選挙を行うものとする。補充理事の任期は、2年以内とする。
  20. 開票は選挙管理委員よりの開票承認を得たのち学会事務局にて開票する。ただし会員は誰でも開票に立会うことが出来る。

第5条 理事長、副理事長は理事会の互選により決める。任期は2年とし重任を妨げない。

第6条 新規に評議員を申請する者については、次の方法により選出する。

申請者は、研究歴・会員歴満5年以上で、評議員2名以上の推薦を必要とし、履歴書・業績目録を添付の上、理事長に提出する。

神経化学領域に関連した講座あるいは部門の長になった者等には上記の原則によらず、特別の考慮を払う。

理事長はこれに基づき、理事会において審査し、適格者は総会において選任される。

第 7 条 監事の選出については理事会が理事以外の正会員の中から候補者を選び総会の承認を経て理事長が委嘱する。

第 8 条 名誉会員は、次の 1 項に掲げるもののいずれかの資格を有する場合、2 項の手続きを経て総会の議決をもって承認される。

1. 資格

(1) 永年、会員として本会に多大な貢献をした者で、原則として満 65 歳以上であること。

(2) 神経化学領域で学術的に特に顕著な業績をあげた者（外国人を含む）。

2. 手続き

(1) 理事または監事を経験した者 2 名以上による推薦書（本学会への貢献度を示すもの）と履歴書、業績目録（10 篇以内）を添えて、理事長に提出する。

(2) 理事長はこれを理事会で審議し、候補者を総会に推薦し、総会にて了承を得る。

(3) 名誉会員として総会で了承を得られた者に対し推戴式を行い、推戴状を授与し、その功労を讃えるものとする。

第 9 条 功労会員は、次の 1 項に掲げるもののいずれかの資格を有する場合、2 項の手続きを経て総会にて承認される。

1. 資格

・評議員経験者でかつ定年により現職を退いた者。

・永年、会員として本会に貢献した者。

2. 手続き

理事会が候補者を決定し、総会へ推薦する。

## 第 3 章 事 業

第 10 条 機関誌「神経化学」の編集委員は理事会の承認を得て理事長より委嘱する。

第 11 条 機関誌の英文名は「Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry」とする。

第 12 条 本会の目的を達成するため理事会が必要と認めた時、会員の中から専門委員を委嘱し、委員会を構成することが出来る。

委員の任期は 2 年とし、原則として再任を妨げない。

## 第 4 章 付 則

第 13 条 昭和 59 年 11 月の会則及び細則変更後に行われる最初の理事選挙に限り、会則第 20 条及び細則第 2 条、第 4 条の規定にかかわらず、次の特例を設ける。

1. 投票期日のメ切を昭和 60 年 2 月 16 日とする。

2. 今回の選挙にあたっては被選挙権者に現理事を含むものとし、得票順に 12 名の当選者を決定する。投票は無記名 6 名以内の連記として郵送をもって行う。

3. 当選者のうち得票数上位 6 名のものの任期は 4 年とし、下位 6 名のものは 2 年とする。

4. 今回の当選理事の任期は上位 6 名のものについては昭和 64 年 2 月迄、また下位 6 名のものについては昭和 62 年 2 月迄とし、重任されない。理事会で選ばれる 3 名の理事の任期は昭和 62 年 2 月迄とし、重任することは出来ない。

## 日本神経化学会 賛助会員

株式会社エイコム

Edanz Group Japan 株式会社

シスメックス株式会社

武田薬品工業株式会社

田辺三菱製薬株式会社

日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所

(50 音順)

## 日本神経化学会雑誌「神経化学」投稿規定

1. 日本神経化学会の機関誌として、日本神経化学会及び関連学会の活動に関する記事、神経化学領域の研究紹介等の投稿を受け付けます。学会からの依頼原稿以外については、投稿前に、日本神経化学会事務局または出版・広報委員会の「神経化学」編集委員長にご相談下さい。なお、大会号の掲載記事については、大会プログラム委員会の指示に従って下さい。
2. 投稿原稿の著者は、すべて日本神経化学会の会員である必要があります。非会員による記事については、日本神経化学会の承認が得られた場合にのみ掲載します。
3. 投稿内容は、他誌に掲載されておらず、また投稿中でもないものに限りします。
4. 本誌に掲載する著作物の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権（送信可能化権を含む）を含む著作権及び出版著作権は、日本神経化学会に帰属します。なお、ここでいう「著作物」とは、紙媒体に限らず電子媒体も含むものとします。ただし、著者自身による使用を拘束するものではありません。本誌は2016年1月からオープンアクセス化されました。出版された著作物は、本会ホームページ等で公開される可能性があることをご了承下さい。
5. 投稿原稿の採否は、通常号については出版・広報委員会が、大会号については大会プログラム委員会が決定します。受理した原稿の体裁は、全体の統一のため出版・広報委員会または大会プログラム委員会において修正することがあります。
6. 執筆要領

（以下は通常号についての要領です。大会号については、大会プログラム委員会の指示に従って下さい。）

- 1) 原稿は全て電子情報化して下さい。本文は一般的な文書作成ソフト（Microsoft Office Word 等）にて入稿をお願い致します。図表・写真も、jpeg、tiff、Illustrator、PowerPoint、Excel 等、一般的に使われているデータ形式でご用意ください。解像度については、できる限り高い状態のものでお願い致します。電子情報化できない図表・写真に関しましては、制作会社でスキャニング処理を致しますので原稿をお送り下さい（郵送時等に破損する可能性がありますので、極力電子化をお願い致します）。
- 2) 「神経化学」は、電子媒体を含めて日本神経化学会が独自の著作権をもつ雑誌ですので、お使いになる図表や写真については他の雑誌との複版にならないようご注意ください。複版の場合は必要に応じた許諾を事前に必ずとっていただきますようお願い致します。
- 3) 字数制限は設けません。ご参考までに、既刊の「神経化学」をご覧ください。
- 4) 原稿はプリント出力したもの（図表、写真は、まとめて添付し、本文中に挿入されるべき位置を明示する）と電子媒体（CD ないしは USB メモリー）の両者をお送り下さい。例外として、文章のみの原稿は学会から E-メール添付ファイルとして送付していただく依頼をした場合に限り E-メールに添付してご送付下さい。
- 5) 引用文献は、本文中には文献番号を引用順に括弧に入れて示し、本文の最後に一括して引用順に並べて記載して下さい。詳細は、既刊の「神経化学」をご覧ください。

例：

- 1) Sekine K, Honda T, Kawauchi T, Kubo K, Nakajima K. The outermost region of the developing cortical plate is crucial for both the switch of the radial migration mode and the Dab1-dependent “inside-out” lamination in the neocortex. J Neurosci, 31, 9426–9439 (2011).

2) …



- 6) 投稿原稿の著者以外による未発表データ等を“personal communication”や“unpublished data”として記載する場合は、公表に関してご本人の同意があることを証明できる文書を投稿時に必ず添付していただきますようお願い致します。
- 7) 原稿の送付先は、学会から著者の方に直接お知らせします。
- 8) 投稿内容に関連して開示すべき利益相反 (conflict of interest) がある場合には、その内容を記事の末尾等に記載して下さい。利益相反に関する一般的な概念については、“Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” ([http://www.icmje.org/ethical\\_4conflicts.html](http://www.icmje.org/ethical_4conflicts.html)) をご参照下さい。

### 複写をご希望の方へ

日本神経化学会は、本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター ((社)学術著作権協会が社内利用目的の複写に関する権利を再委託している団体) と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません。(社外頒布目的の複写については、許諾が必要です。)

権利委託先：一般社団法人 学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル3階

電話：03-3475-5618 FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

複写以外の許諾(著作物の引用、転載、翻訳等)に関しては、(社)学術著作権協会に委託致しておりません。

直接日本神経化学会 (e-mail：jsn@imic.or.jp FAX：03-5361-7091) へお問合せ下さい。

### Reprographic Reproduction outside Japan

#### Making a copy of this publication

Please obtain permission from the following Reproduction Rights Organizations (RROs) to which the copyright holder has consigned the management of the copyright regarding reprographic reproduction. Obtaining permission to quote, reproduce; translate, etc. Please contact the copyright holder directly.

Users in countries and regions where there is a local PRO under bilateral contract with Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC).

Users in countries and regions of which RROs are listed on the following website are requested to contact the respective RROs directly to obtain permission.

#### Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052, Japan

Website <http://www.jaacc.jp/>

E-mail [info@jaacc.jp](mailto:info@jaacc.jp)

Fax +81-33475-5619

## 編集後記

小泉理事長のもと新体制となって最初の『神経化学』をお届けします。澤本前委員長から引き継ぎ、本誌の編集を担当させていただくことになりました。不慣れな点もございますが、よろしくお願いします。

本号では、「輝け時代の担い手たち」で、牧之段学先生、宝田美佳先生、池中建介先生に研究の現状と今後の抱負について述べていただきました。いずれも力作で、研究のエッセンスをわかりやすくまとめていただきました。研究の益々のご発展を祈っております。「研究室紹介」では、神経化学会理事としてご活躍中の国立精神・神経医療研究センター・村松里衣子先生、鹿児島大学で生化学・分子生物学を担当される奥野浩行先生、島根大学で解剖学と生理学の2つの教室を担当される藤谷昌司先生、同志社大学から神戸学院大学へ着任された水谷健一先生、高崎健康福祉大学薬学部に着任された福地守先生にご執筆いただきました。会員の先生方が、様々なポジションでPIとして活躍されている様子を知ることができ、たいへん喜ばしい限りです。研究室とご研究のご発展をお祈りいたします。「海外留学先から」では、黄地健仁先生 (Harvard Univ)、山崎礼二先生 (Georgetown Univ)、高野哲也先生 (Duke Univ) が、写真付きの紹介文を書いてくださいました。いずれの先生も、高い志をもって研究に取り組んでいる様子が伝わってきます。若手会員の皆さんも、可能な限り海外留学をして世界を広げてほしいと考えています。お忙しい中、ご執筆にご協力いただいた先生方に感謝申し上げます。

本誌は、オープンアクセス化され、日本神経化学会ホームページからどなたでもダウンロードして読むことができるようになっています。出版・広報活動を通じて、会員の皆様の交流や研究が活性化すること、そして、日本神経化学会に興味を持たれる方が増えることを目指しております。学会ホームページや学会 Facebook でも情報発信しておりますので、そちらもご覧ください。今後とも、ご理解、ご協力を宜しくお願いいたします。

竹林浩秀 (新潟大学)

公式アカウントによる Facebook を始めました。

<https://www.facebook.com/694342057338890/>

学会からの情報 (大会開催・公募情報・学術集会等) や記事 (神経化学トピックス・研究室紹介等) を随時配信していきます。

是非、「いいね!」をクリックして下さい。

皆様からの情報もお待ちしております!



QRコードからも  
アクセスできます

神経化学 58巻 第1号

令和元年6月30日発行

編集兼発行者 日本神経化学会

代表者 小泉 修一

発行者 日本神経化学会

〒160-0016 東京都新宿区信濃町35 信濃町煉瓦館

一般財団法人 国際医学情報センター内

印刷所 株式会社 国際文献社