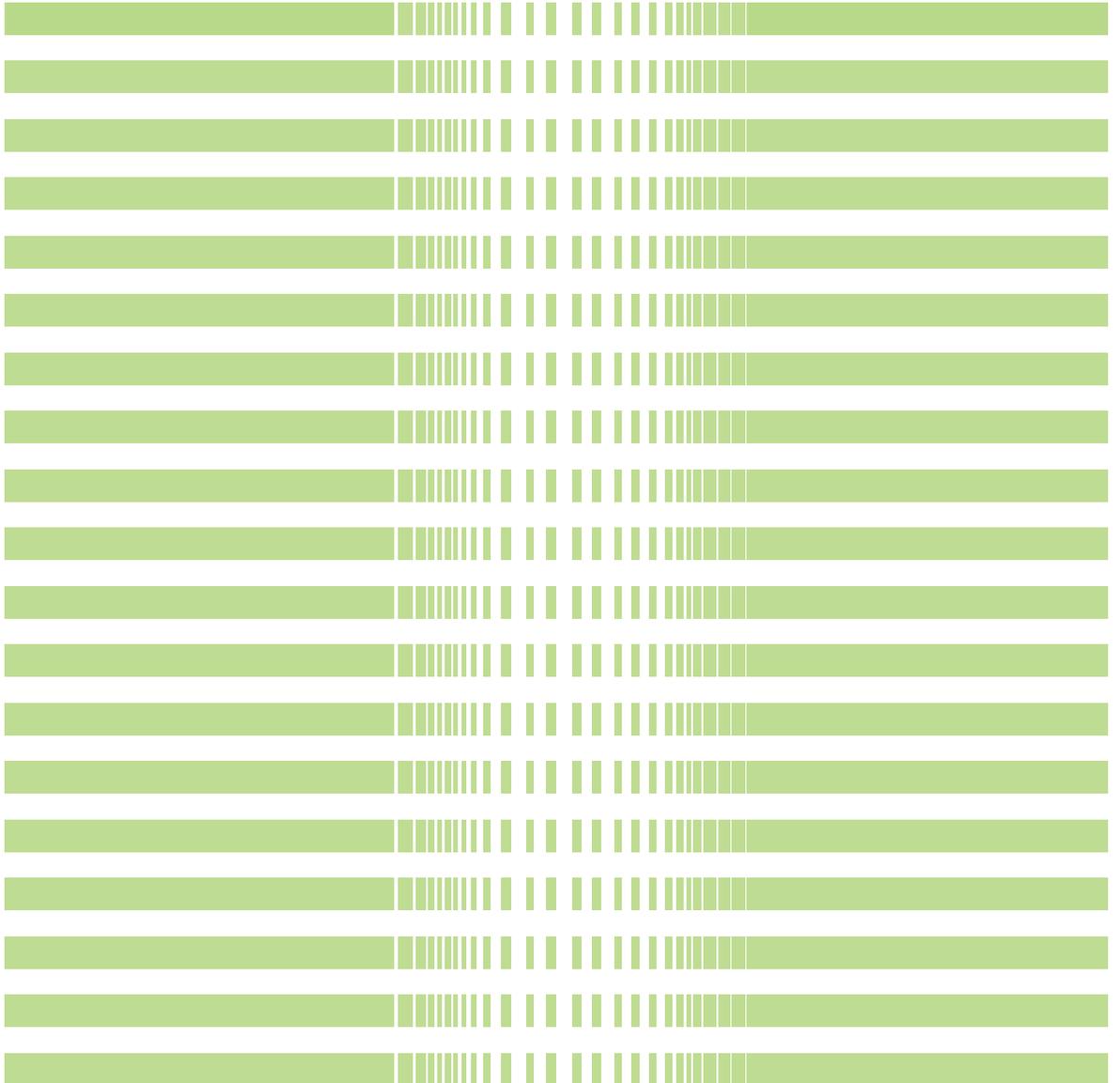


ISSN: 0037-3796



神経化学

Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry
Vol.61 (No.1), 2022



令和4年6月

目次

輝け次代の担い手たち

- 「RNA 結合蛋白質解析の利と美
—柔軟かつ堅牢性の高い脳の組織、細胞機能を包括的に理解する—」…………… 1
矢野 真人 (新潟大学医学部神経解剖学)
- 「生体高分子のリソソームへの新たな輸送・分解経路」…………… 7
藤原 悠紀 (大阪大学大学院 連合小児発達学研究所 分子生物遺伝学研究領域、国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第四部)

研究室紹介

- 「広島大学大学院医系科学研究科 細胞分子薬理学」…………… 14
吾郷由希夫
- 「近畿大学医学部脳神経内科」…………… 17
永井 義隆

海外留学先から

- 「デンマーク・オーフス大学より」…………… 19
中本 千尋 (DANDRITE, Department of Biomedicine, Aarhus University, Aarhus, Denmark)
- 「チャームでスリルな街、ボルチモアから」…………… 25
有馬 陽介 (Neurocircuitry of motivational section, National Institute on Drug Abuse)
- 「米ジョージア州オーガスタ市での研究生生活」…………… 32
湖上 孝裕 (Department of Neuroscience and Regenerative Medicine, Medical College of Georgia, Augusta University)
- 「コロナ禍でのアメリカ・New Haven での留学生活」…………… 39
織田 麻衣 (Department of Cellular & Molecular Physiology, Yale University)
- 「アメリカ南部ヒューストンでの研究生生活」…………… 47
小川 優樹 (Baylor College of Medicine, Department of Neuroscience)

海外だより ～独立篇～

- 「多様性に富んだリサーチライフ」…………… 52
丹羽 美苗 (Department of Psychiatry and Behavioral Neurobiology, The University of Alabama at Birmingham Heersink School of Medicine)

私と神経化学

- 「神経化学会の若手研究者に望むこと」…………… 57
福永 浩司 (東北大学名誉教授)

学会会則等 …………… 60

賛助会員一覧 …………… 72

「神経化学」投稿規定 …………… 73

複写をご希望の方へ …………… 75

編集後記

- 等 誠司 (滋賀医科大学) …………… 76

輝け次代の担い手たち

RNA 結合蛋白質解析の利と美

—柔軟かつ堅牢性の高い脳の組織、細胞機能を包括的に理解する—

矢野 真人

新潟大学医学部神経解剖学

はじめに

近年の RNA 結合蛋白質研究の歴史は、2012 年の Castello らの生化学的な mRNA キャプチャー法 (後述する HITS-CLIP の逆のような方法) などで改めて同定、精査、分類され、2014 年の Gerstberger らの総説にて、ヒトで 1542 種類と定義することが現在の定番となっている^{1,2)}。

私と RNA 結合蛋白質の関係は、本学会岡野栄之理事長との出会いにある。神経発生の種間を越えた統一的原理の抽出を夢見て大学院の研究をスタートしたわけだが、岡野栄之先生に提示されたこの RNA 結合蛋白質の分子群を一瞬にして“超面白い”と直感した。ところが、この分子群は“分かった”と思うと、またすぐに仮説の更新を余儀なくされる複雑難解性を持ち合わせていた。まさに、大学院時代は暗闇から手を伸ばす思いで、神経特異的 RNA 結合蛋白質 Elavl1 ファミリー分子の機能解析に従事した。生化学、質量分析、ノックアウトマウスというツールを与えていただいて解析を進め、神経細胞の分化に関わるごくごく一部の機能を観察した^{3,4)}。ところがこの“分かった”はとても脆弱なもので、新たな“仮説の更新”と思考を巡らす必要があった。そんな中、幸運にも大学院時代のメンターであった岡野ジェイムス洋尚先生 (現東京慈恵会医大教授) と共に研究成果を持ってコールドスプリングハーバーの学会発表をする機会をいただいた。ニューヨークの大都市、そして閑静な住宅街にあるコールドスプリングハーバー研究所の科学と一流科学者たちの匂いに

興奮し、中でも私は、mRNA とリボソームの相互作用を介した蛋白質合成の瞬間をスナップショットするオブジェの美しさ (図1左) に目を奪われた。この時、岡野栄之先生から RNA 結合蛋白質を提示された時の直感が確信に変わり、神経発生に重要な RNA 結合蛋白質を見つけ出し、このオブジェのような解像度で細胞機能を全て手にとるように明らかにしたいという希望を強く持った。この夢の実現に向けて、私と家族まるごと包んでくれるようにサポートしてくれたのが、ロックフェラー大学ロバート・ダーネル博士 (NY ゲノムセンター創設者) であります。コールドスプリングハーバーに格好いい革ジャン姿にバイクで颯爽と現れて、この Hu と hnRNP K は RNA のどこどこに結合してどれくらい離れているんだ? と聞かれたのを今でもよく覚えている。

本寄稿では、私たちがここ 10 年間で報告してきた RNA 結合蛋白質研究とその解析技術から得られた成果について紹介したい。また、RNA 結合蛋白質の機能とその破綻に伴う神経系の疾患と、

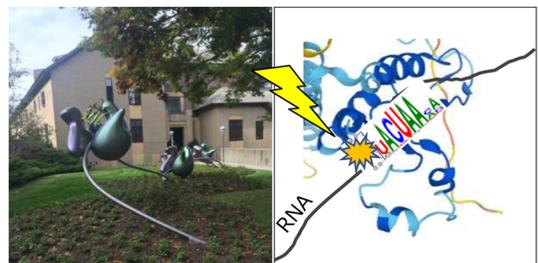


図1 蛋白質-RNA 相互作用解析の利 (HITS-CLIP) と美 (リボソーム-RNA)

RNA 結合蛋白質解析の未来についても考えたい。

1. RNA 結合蛋白質の機能解析の戦略

RNA 結合蛋白質は、各々が膨大な RNA 標的群を持ち、かつ多岐にわたる RNA 制御機構を有することで、遺伝子発現制御の複雑性の増大に寄与している。それ故、RNA 結合蛋白質はより柔軟な遺伝子制御を介し、細胞や組織にとって高度な堅牢性を担保する分子群であると言える。また、RNA 結合蛋白質が様々な神経変性疾患や精神疾患の原因/病態関連分子であることから、遺伝子発現情報の柔軟性を失った細胞機能が破綻へと至る分子機構を理解するには、常に新たな技術革新と仮説の更新をし、精密かつ正確な包括的な分子ネットワークの解明が必須であることは言うまでもない。その中で、私たちは、(I)1つ1つの RNA 結合蛋白質に焦点をあて脳組織、あるいは細胞からマルチオミクス解析により分子精査することで、その機能の解明を目指す研究を行ってきた。(II)同時に、膨大な RNA 結合蛋白質群のうち、どの RNA 結合因子に着目すべきかという問いに対し、RNA 結合蛋白質群の分類学的思考を凝らした包括的解析を試みてきた。

2. 1つの RNA 結合蛋白質の蛋白質機能を極める (神経発生研究)

詳細は、他書へ譲りますが、はじめに私が記した2004年にコールドスプリングハーバー研究所で見たオブジェの夢に答える研究手法が HITS-CLIP 法であります⁵⁻⁷⁾。大袈裟に言うと本手法を、脳細胞機能の解析に世界で初めて導入した仕事は、私の留学時代の研究成果であります。大学院で学んだ神経発生学、ニューロサイエンスの知識を活かし、蛋白質-RNA 相互作用マッピング技術 HITS-CLIP を用いて、神経特異的 RNA 結合蛋白質 Nova2 が Dab-1 シグナリングを介した大脳皮質の神経細胞移動に働くことを明らかにした⁸⁾。実際、Nova2 欠損マウスは、大脳皮質および小脳プルキンエ細胞の神経細胞移動に対し、リーリンシ

グナル異常と類似した表現型を示す^{8,9)}。次に、帰国後、自身の研究チームとして、院生時代当初の願望である神経発生に関わる重要分子の発見というキーワードのもとで、私たちは、マウスの胎児期において、神経幹細胞に限局して発現する RNA 結合蛋白質 Qki5 の機能解析の着手した。Qki5 は、神経幹細胞の神経分化のごく初期のタイミングを担う Tbr2 陽性細胞で、発現がシャットアウトする分子であることを見出した。神経発生学での知恵では、まさに幹細胞性に関わる分子として期待され、私たちにとって興味深いものであった。実際、遺伝子操作や遺伝子改変動物を用いたトランスクリプトーム解析と HITS-CLIP 技術を組み合わせた研究戦略により、850 程度の標的 RNA 群を同定し、特に β -catenin シグナルを介した神経幹細胞性を制御する因子として論文を発表した¹⁰⁾。特に、HITS-CLIP 技術は、さらに進化を遂げ、1塩基解像度で Qki5 の RNA 結合部位をトランスクリプトームワイドで明らかにすることができた^{10,11)} (図1右)。ここまでの神経発生に関わる RNA 結合蛋白質群の解析を合わせ、神経幹細胞-神経細胞分化遷移に働く RNA 結合部位依存的な選択的スプライシング制御の RNA 暗号の解読の成功として纏められる^{10,12-14)}。実際、最新のこの領域の総説を読みながら本分野への貢献を感じとることができる¹⁵⁾ (図2)。

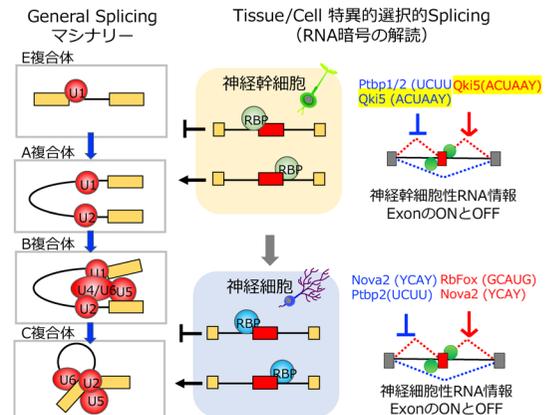


図2 神経幹細胞-神経細胞分化遷移におけるスプライシング暗号の解読

3. 1つのRNA結合蛋白質の蛋白質機能を極める (疾患研究)

RNA結合蛋白質、RNA関連の疾患研究が盛んになる中で、癌や筋萎縮性側索硬化症(ALS)、22q11.2欠失症候群などの疾患モデルを確立することが重要であり、幸運にもこれらモデルを用いた共同研究に、特にRNA解析を中心に携わる機会を得た¹⁶⁻¹⁸⁾。ところが解析の実際は、RNA結合蛋白質の下流RNAの制御が“ファインチューニング”などと言われる通り、所謂、遺伝子発現の柔軟性を制御するもので、単一分子経路に行き着くのが困難で多くの試行錯誤を要した。例えば、22q11.2欠失症候群では、数ある遺伝子領域のマイクロ欠失によるハプロ不全症の疾患であり、その候補原因遺伝子がmiRNAの生合成を司るマイクロプロセッサー複合体のコア分子、二本鎖RNA結合蛋白質DGCR8と考えられている。miRNA合成のコア分子であることから全てのmiRNA合成に必須である一方で、ハプロ不全による活性が半減した状態では、miRNA種ごとにその感受性が異なるというミステリーがあった¹⁹⁾。そこで私たちは、特に神経系で発現し、かつDGCR8感受性の高い*miR-9-2*に着目してdualカラーのmiRNAプロセッサーレポーター解析系を確立し、新規のDGCR8作動エレメントDREの同定とその活性にRNA修飾が寄与していることを見出す事ができた²⁰⁾。本レポーターモデルは、RNA結合蛋白質と標的RNAの機能解析について、miRNAのプロセッシングだけでなく、スプライシングや翻訳制御さらに化合物スクリーニングも可能なツールとなった。

4. RNA結合蛋白質群全体を様々なヒエラルキーで分類する

RNA結合蛋白質は、細胞の生存そのものに必須な基本マシナリーに働く分子から、細胞種、組織特異的に働くもの、一見必要なさそうな分子(厳密に言うとそんな分子はない!)まで幅広く存在する。その中で、疾患や発生に関わる重要なRNA

結合蛋白質を抽出し、上記で述べた1つのRNA結合蛋白質の解析へとつなげる手段として、特定の疾患、発生段階における細胞種にエンリッチして発現するRNA結合蛋白質の同定、あるいは、病態のトランスクリプトーム情報に対して強いインパクト、影響力を示すRNA結合蛋白質の階層クラス分けを試みた。特に、FUS-ALSの細胞モデルを確立したことで¹⁷⁾、運動ニューロンへの分化段階、FUS変異をホモに持つもの、ヘテロに持つものなど計60種類の様々なトランスクリプトーム情報に内在するRNA制御因子群のヒエラルキーをベイジアンネットワーク解析によって明らかにする試みを行った。当時は、まだ斬新なアイデアだったと思うのだが、同じくAIを用いた解析、例えば2018年に報告された同様の試みとしては、IBM-ワトソン君による文献駆動型(Literature-driven)解析で、ALSに関わるRNA結合蛋白質としてHNRNPUがピックアップされている²¹⁾。奇しくも、我々もHNRNPUのOptimized HITS-CLIP解析で炎症性サイトカインIL-6産生に関わる分子としてHNRNPUの論文発表を行なっている¹¹⁾。一方、私たちの解析では、完全データ駆動型解析(Data-driven)で、iBRN(iPS由来神経細胞を使ったベイジアンネットワーク)解析と名付けて、紆余曲折、初投稿から3年以上の歳月をかけて無事に昨年、世に公表することができた²²⁾。病態のRNA情報に対して、RNA制御因子群の上下関係を図3のように推定するもので、上位因子ほど、子供因子を多く持つ親分子となり、病態に対してハブ因子(hub RBP)と名付け、想定するものである(図3)。実際、既報のFUS蛋白質の液相分離-固相

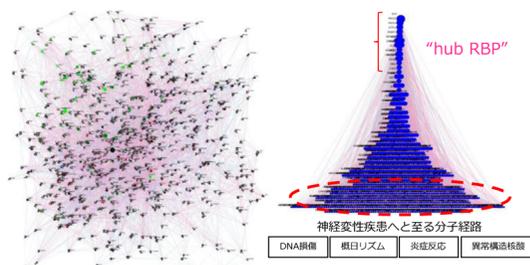


図3 ハブRNA結合蛋白質が制御する超階層性ネットワーク(iBRN解析より)

分離を制御する PRKDC が Hub RBP として含まれるもので、結果はとても納得のいく素晴らしいものであった。また、RNA 発現情報のみを指標とするものであるため、機能未知な非コード RNA など解析の対象となるのが魅力的である。実際、遺伝子解析で候補ハブ因子を操作することで、DNA 損傷刺激が誘発されるなど、神経変性疾患へと誘導される経路が活性化された²²⁾。さらに、候補ハブ因子となる RNA 制御因子の解析を継続していると大変興味深い現象に気づかされる。それは、ハブ因子が、DNA 損傷、概日リズム、炎症反応、非コード RNA 制御といった疾患へと至るような複数の分子経路の階層を跨ぐ超階層性ネットワークを有するということである (図3右)。

5. RNA 結合蛋白質群は超階層性ネットワークによる脳の柔軟かつ堅牢性を担う分子群だ

ビジネスや社会学、組織論で耳にする超階層性ネットワークという言葉があるが、RNA 結合蛋白質による制御モデルはそれにとってもフィットしうると考えられる。学生時代に頭の中で整理していた特徴的な発現パターンを有する神経発生学の本質を担う転写因子群は、どちらかというと明確かつ強力な命令系統を持つマスター制御因子の1つだと捉えている。一方で、トランスクリプトーム情報に対してインパクトを示すハブ RNA 結合蛋白質は、発生分化、細胞老化、炎症反応、細胞機能に対して超階層的な指示系統を持つ一方で、いずれも緩やかかつ多岐にわたる指示系統分子と言える。RNA 結合蛋白質群は、まさに、近年、語られるロバストネス、生老病死を回避するための脳機能の柔軟性を司る分子群として今後も益々興味深い研究対象である。

おわりに

これまで、一貫して RNA 結合蛋白質が非常に面白いと思って研究してきたが、今回、思い返してみると自身の研究の進んできた軌道修正が興味深い。無論、技術的進歩によるものであるが、技

術そのものの更新も当然、必要であり、まして観察結果の考察や仮説の更新は常に必要であるの言うまでもない。研究の醍醐味は、「わかった、理解した」にあり、とても嬉しい事である。それでも、これからも「本当にわかったの？」を大切に常に意識し、新たな疑問や仮説を更新しながら研究してみたい。それには、今後も RNA 結合蛋白質群の分類、そして1つの RNA 結合蛋白質解析への注力、さらに柔軟な脳組織が機能しうる超階層性ネットワークの理解という無限ループの考察、更新を続け、できる限り本研究を続ける事が私の現地点での目標である。

謝 辞

本研究を遂行する上でご指導頂いた恩師、共同研究していただいた多くの先生方にこの場を借りて感謝致します。また、本稿執筆にあたり、朝から晩まで RNA 結合蛋白質について議論してくれた仲間たち、産学連携研究の共同研究者、野上真宏博士、湯上真人博士、松尾毅博士と矢野 (早川) 佳芳博士、古川貴子さん、小山哲秀博士には特別の感謝を伝えたい。最後に本執筆の機会をいただいた等誠司先生、竹林浩秀先生、そして芝田晋介先生に心より深謝致します。

文 献

- 1) Castello A, Fischer B, Eichelbaum K, Horos R, Beckmann BM, Strein C, Davey NE, Humphreys DT, Preiss T, Steinmetz LM, Krijgsvelde J, Hentze MW. Insights into RNA biology from an atlas of mammalian mRNA-binding proteins. *Cell*, 149(6), 1393-1406 (2012). doi: 10.1016/j.cell.2012.04.031.
- 2) Gerstberger S, Hafner M, Tuschl T. A census of human RNA-binding proteins. *Nat Rev Genet*, 15(12), 829-845 (2014). doi: 10.1038/nrg3813.
- 3) Yano M, Okano HJ, Okano H. Involvement of Hu and heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K in neuronal differentiation through p. 21 mRNA post-transcriptional regulation. *J Biol Chem*, 280(13), 12690-12699 (2005).

- doi: 10.1074/jbc.M411119200.
- 4) Akamatsu W, Fujihara H, Mitsunashi T, Yano M, Shibata S, Hayakawa Y, Okano HJ, Sakakibara S, Takano H, Takano T, Takahashi T, Noda T, Okano H. The RNA-binding protein HuD regulates neuronal cell identity and maturation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102(12), 4625–4630 (2005). doi: 10.1073/pnas.0407523102.
 - 5) Licatalosi DD, Mele A, Fak JJ, Ule J, Kayikci M, Chi SW, Clark TA, Schweitzer AC, Blume J, Wang X, Darnell JC, Darnell RB. HITS-CLIP yields genome-wide insights into brain alternative RNA processing. *Nature*, 456(7221), 464–469 (2008). doi: 10.1038/nature07488.
 - 6) Licatalosi DD, Darnell RB. RNA processing and its regulation: global insights into biological networks. *Nat Rev Genet*, 11(1), 75–87 (2010). doi: 10.1038/nrg2673.
 - 7) 矢野真人, 矢野佳芳, Robert Darnell. クローズアップ実験法 Series210 HITS-CLIP 法 : タンパク質-RNA 相互作用のゲノムワイドマッピング. *実験医学*, 105–114 (2011).
 - 8) Yano M, Hayakawa-Yano Y, Mele A, Darnell RB. Nova2 regulates neuronal migration through an RNA switch in disabled-1 signaling. *Neuron*, 66(6), 848–858 (2010). doi: 10.1016/j.neuron.2010.05.007.
 - 9) Hack I, Hellwig S, Junghans D, Brunne B, Bock HH, Zhao S, Frotscher M. Divergent roles of ApoER2 and Vldlr in the migration of cortical neurons. *Development*, 134(21), 3883–3891 (2007). doi: 10.1242/dev.005447.
 - 10) Hayakawa-Yano Y, Suyama S, Nogami M, Yugami M, Koya I, Furukawa T, Zhou L, Abe M, Sakimura K, Takebayashi H, Nakanishi A, Okano H, Yano M. An RNA-binding protein, Qki5, regulates embryonic neural stem cells through pre-mRNA processing in cell adhesion signaling. *Genes Dev*, 31(18), 1910–1925 (2017). doi: 10.1101/gad.300822.117.
 - 11) Yugami M, Okano H, Nakanishi A, Yano M. Analysis of the nucleocytoplasmic shuttling RNA-binding protein HNRNPU using optimized HITS-CLIP method. *PLoS One*, 15(4), e0231450 (2020). doi: 10.1371/journal.pone.0231450.
 - 12) Licatalosi DD, Yano M, Fak JJ, Mele A, Grabinski SE, Zhang C, Darnell RB. Ptbp2 represses adult-specific splicing to regulate the generation of neuronal precursors in the embryonic brain. *Genes Dev*, 26(14), 1626–1642 (2012). doi: 10.1101/gad.191338.112.
 - 13) Yano M, Ohtsuka T, Okano H. RNA-binding protein research with transcriptome-wide technologies in neural development. *Cell Tissue Res*, 359(1), 135–144 (2015). doi: 10.1007/s00441-014-1923-8.
 - 14) Hayakawa-Yano Y, Yano M. An RNA switch of a large exon of Ninein is regulated by the neural stem cell specific-RNA binding protein, Qki5. *Int J Mol Sci*, 20(5), 1010 (2019). doi.org/10.3390/ijms20051010.
 - 15) Fisher E, Feng J. RNA splicing regulators play critical roles in neurogenesis. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, e1728 (2022).
 - 16) Toyoshima M, Akamatsu W, Okada Y, Ohnishi T, Balan S, Hisano Y, Iwayama Y, Toyota T, Matsumoto T, Itasaka N, Sugiyama S, Tanaka M, Yano M, Dean B, Okano H, Yoshikawa T. Analysis of induced pluripotent stem cells carrying 22q11.2 deletion. *Transl Psychiatry*, 6(11), e934 (2016). doi: 10.1038/tp.2016.206.
 - 17) Ichianagi N, Fujimori K, Yano M, Ishihara-Fujisaki C, Sone T, Akiyama T, Okada Y, Akamatsu W, Matsumoto T, Ishikawa M, Nishimoto Y, Ishihara Y, Sakuma T, Yamamoto T, Tsuiji H, Suzuki N, Warita H, Aoki M, Okano H. Establishment of in vitro FUS-associated familial amyotrophic lateral sclerosis model using human induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports*, 6(4), 496–510 (2016). doi: 10.1016/j.stemcr.2016.02.011.
 - 18) Fox RG, Lytle NK, Jaquish DV, Park FD, Ito T, Bajaj J, Koehlein CS, Zimdahl B, Yano M, Kopp J, Kritzik M, Sicklick J, Sander M, Grandgenett PM, Hollingsworth MA, Shibata S, Pizzo D, Valasek M, Sasik R, Scadeng M, Okano H, Kim Y, MacLeod AR, Lowy AM, Reya T. Image-based detection and targeting of therapy resistance in pancreatic adenocarcinoma. *Nature*, 534(7607), 407–411 (2016). doi: 10.1038/nature17988.
 - 19) Stark KL, Xu B, Bagchi A, Lai WS, Liu H, Hsu R, Wan X, Pavlidis P, Mills AA, Karayiorgou M, Gogos JA. Altered brain microRNA biogenesis contributes to phenotypic deficits in a 22q11-deletion mouse model. *Nat Genet*, 40(6), 751–760 (2008). doi: 10.1038/ng.138.
 - 20) Nogami M, Miyamoto K, Hayakawa-Yano Y, Nakanishi

- A, Yano M, Okano H. DGCR8-dependent efficient pri-miRNA processing of human pri-miR-9-2. *J Biol Chem*, 296, 100409 (2021). doi: 10.1016/j.jbc.2021.100409.
- 21) Bakkar N, Kovalik T, Lorenzini I, Spangler S, Lacoste A, Sponaugle K, Ferrante P, Argentinis E, Sattler R, Bowser R. Artificial intelligence in neurodegenerative disease research: use of IBM Watson to identify additional RNA-binding proteins altered in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol*, 35(2), 227–247 (2018). doi: 10.1007/s00401-017-1785-8.
- 22) Nogami M, Ishikawa M, Doi A, Sano O, Sone T, Akiyama T, Aoki M, Nakanishi A, Ogi K, Yano M, Okano H. Identification of hub molecules of FUS-ALS by Bayesian gene regulatory network analysis of iPSC model: iBRN. *Neurobiol Dis*, 155, 105364 (2021). doi: 10.1016/j.nbd.2021.105364.

輝け次代の担い手たち

生体高分子のリソソームへの新たな輸送・分解経路

藤原 悠紀 *1,*2

*1 大阪大学大学院 連合小児発達学研究所 分子生物遺伝学研究領域

*2 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第四部

はじめに

生命は様々な生体物質の合成と分解のバランスの上に成り立っており、恒常性の維持において細胞内構成因子の適切な分解は必須である。核酸やタンパク質、脂質などの生体高分子は細胞内で絶えず合成されており、これらの分解が滞ることが多様な疾患の原因となることが知られている。リソソームは細胞内最大の物質分解の場であり、生体高分子のリソソーム性分解の破綻は多くの場合で神経症状を示す様々な疾患の原因となる¹⁾。また神経変性疾患や一部のミオパチーにおいては細胞内に凝集性タンパク質等、様々な物質の蓄積が見られ、細胞内分解系の破綻が病態の形成に深く関わっていることが示唆されてきた。

リソソームに基質となる細胞内物質を輸送し分解する機構を広義にオートファジーと総称する。オートファジーにはこれまで大きく分けてマクロオートファジー、ミクロオートファジー、シャペロン介在性オートファジーの3つの経路が知られ

ていた²⁾。これまでのオートファジー研究は、マクロオートファジー（狭義の「オートファジー」）研究を中心に本邦が世界をリードし精力的に推進されてきたが、マクロオートファジー以外の経路については、相対的に研究が立ち遅れていた。加えて既知の細胞内分解経路のみでは細胞内物質分解の多くの割合を説明できないとの指摘もあり³⁾、未知のシステムの存在も示唆されていた。

このような背景の下、筆者は細胞内物質分解システムの全容解明を目標に、リソソームへの新たな分解基質輸送経路の探索を行ってきた。筆者らはこれまでに「リソソームがATP依存的に核酸やタンパク質を直接取り込み、分解する」という新たな細胞内物質輸送・分解経路を見出し、その分子機構や生理的・病態生理的意義を探求してきた。本稿では筆者らが direct uptake via/through membrane protein (DUMP) と名づけたこの細胞内分解システム (図1) について、これまでに明らかとなってきたことや、最新の知見について概説したい。

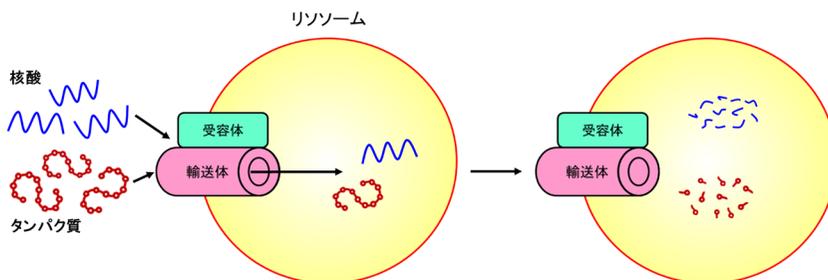


図1 DUMPの模式図。受容体や輸送体等の膜タンパク質を介して核酸やタンパク質がリソソーム内腔へと取り込まれ、加水分解酵素による分解を受ける。本稿にて紹介したLAMP2CやSIDT2の他にも今後、新たな因子が発見される可能性も考えられる。

リソソームと既知のオートファジー経路

リソソームは1955年にChristian de Duveらによって報告された⁴⁾、内部に多様な加水分解酵素を含むオルガネラであり、ほぼすべての生体高分子を分解することができる唯一の細胞内器官である⁵⁾。この直径数百ナノメートルのコンパートメントの内腔に、現在知られているだけで50種類以上もの加水分解酵素が存在する⁶⁾。リソソームに細胞内の物質を輸送し分解する機構を広義にオートファジーと総称するが、「オートファジー」という用語もまた、細胞外の物質をリソソームへと運ぶ「ヘテロファジー」(エンドサイトーシスやファゴサイトーシス)と対になる語として、de Duveによって提唱されたものである。オートファジーにはこれまで、大きく分けてマクロオートファジー、ミクロオートファジー、シャペロン介在性オートファジー (CMA) の3つの経路が知られていた。これらの中で圧倒的に研究が進んでいるのはマクロオートファジーであり、通常、単にオートファジーと述べた場合、狭義にマクロオートファジーのことを指すのはひとつにはこのためである。マクロオートファジーは物質輸送過程にオートファゴソームと呼ばれる、リソソームとは別の小胞による輸送を介すシステムであるが、他の2経路はリソソーム自体が分解基質を取り込む経路であり、これらを含むリソソームそのものによる物質輸送機構に関してはいまだその分子機構に不明な点や、また未知の経路の残されている可能性もあり、未開拓・発展途上な部分が多いのが実情である。

新たな核酸取り込み・分解経路の発見と受容体 LAMP2C

内腔に存在するさまざまな加水分解酵素に加えてリソソームにはもうひとつ、豊富かつ多様な膜タンパク質を有するという特徴がある。研究にもよるが、およそ25種類前後のリソソーム膜タンパク質がこれまでに知られており⁶⁾、いまだ多くの機能未知のものが残されている。筆者らは当初、

このような機能未知のリソソーム膜タンパク質の中に、何らかの分解基質の取り込みに関わる因子が存在するのではないかと考え研究を開始した。

この研究において筆者らはまず Lysosome-associated membrane protein type 2 (LAMP2) と呼ばれるリソソーム膜タンパク質に注目した。LAMP2は1回膜貫通型のタンパク質で、リソソームで最も豊富な膜タンパク質のひとつである。また、LAMP2の内腔ドメインは高度に糖鎖修飾を受けており、これらの特徴から古くはリソソーム内腔の加水分解酵素から膜を保護し、リソソーム自体の崩壊を防ぐ、構造タンパク質だと考えられてきた⁷⁾。しかしながらLAMP2にはその構造の大部分を占める内腔ドメインが共通でありながら、ごく短い膜貫通～細胞質側配列が異なるA、B、Cというサブライスバリエントが知られていた⁷⁾。このようなバリエントの存在意義を前述の構造タンパク質としての側面だけで説明するのは難しい。加えてLAMP2の中でLAMP2Aのみがその固有の細胞質側配列を介して、既知のリソソームへのタンパク質直接取り込み経路、シャペロン介在性オートファジーの基質受容体として働くことが知られていた⁸⁾。我々はLAMP2BやCにも、個別の細胞質側配列に結合する分子が存在し、それこそがこれらLAMP2バリエントの存在意義なのではないかと考えた。そこでまずそれぞれの細胞質側配列に結合する生体高分子を探索したところ、LAMP2Cの細胞質側配列にRNAが特異的に直接結合することを見出した⁹⁾。それまでリソソーム内部に局在するRNAやDNAの分解酵素は古くから知られていた一方で、核酸を直接の標的とするオートファジー機構は知られていなかった¹⁰⁾。以上より筆者らはシャペロン介在性オートファジーにおけるLAMP2Aのように、LAMP2Cを受容体としてRNAを直接リソソームへと取り込むような経路が存在するのではないかと推測し、まず、そもそもリソソームがRNAを直接内腔へと運び込むことができるのか、検討を行った。

物質のオルガネラへの取り込みが「直接」であることを実験的に示すには、他の介在要素の不在を担保する必要がある。筆者はこの点を克服するた

め、リソソームを細胞や組織から単離し、ATPの存在下あるいは非存在下において基質の精製RNAと37°Cでインキュベートすることでリソソームによる直接的なRNA取り込みや分解を観察する、*in vitro*再構成実験系を構築した⁹⁾。その結果、リソソームとRNAをそのままインキュベートしても明らかな変化は見られない一方で、ATPを添加するとリソソームがRNAを直接取り込み、分解することが、生化学的解析や免疫電子顕微鏡法を用いた観察により明らかとなった⁹⁾。さらにこの活性はLAMP2Cの過剰発現およびLAMP2のノックアウト(KO)によってそれぞれ増強・減弱したことから、少なくとも一部においてLAMP2Cに依存していることもわかった⁹⁾。細胞レベルでの解析でも、LAMP2Cの過剰発現で細胞全体における総RNA分解量の上昇が見られ、またLAMP2 KOマウスでは老齢期の脳におけるRNAの有意な蓄積が見られた。脳、その中でも神経細胞はLAMP2Cの発現が特に高い組織・細胞である。これらの傍証から、生きた細胞や動物個体においても同様の現象が起きていることが示唆される⁹⁾。以上に加えて筆者らはDNAがLAMP2Cの細胞質側配列に結合し、少なくとも*in vitro*においてRNAと同様にリソソームによりATP依存的に直接取り込まれ、分解を受けることを見出し、報告している¹¹⁾。

LAMP2の細胞質側配列の長さはいずれのバリエーションも11-12アミノ酸であり、当初このごく短い配列にどのようにして核酸が結合するのかわかりませんでした。筆者らはLAMP2Cの細胞質側配列の中にarginine-rich motif (ARM) と呼ばれる古くから知られる核酸結合モチーフが存在し、この配列を介してRNAやDNAが結合していることを見出した¹²⁾。線虫(*C. elegans*)やショウジョウバエ(*D. melanogaster*)では脊椎動物のようにLAMPにバリエーションが存在しないが、興味深いことにこれらの細胞質側配列はいずれもヒトLAMP2の中でバリエーションCのものに最も高い相同性を示し、かつ核酸結合能を持っていた^{9,12)}。このことはARMを介した核酸結合が進化的にLAMPで保存されてきた古い機能である可能性を示唆する。このような配列的特徴は脊椎動物では部分的にLAMP2Bや他の

LAMPファミリータンパク質にも共有されており、これらの一部においてもLAMP2Cの細胞質側配列よりは弱い核酸結合能が認められた¹²⁾。ARMではアルギニンとリジン残基が核酸結合において重要な役割を果たすが、前述のシャペロン介在性オートファジーの受容体LAMP2Aの細胞質側配列からはアルギニン残基が排除されており、かわりに同じ塩基性アミノ酸であるヒスチジンの連続配列とリジン残基が基質タンパク質との結合に関わる点は興味深い⁸⁾。

続いて筆者らはLAMP2Cによって認識される核酸の配列についても検討を行ったところ、人工的に合成した単一塩基の連続配列の中ではRNA、DNAともにグアニンの連続配列のみが結合性を示し、リソソームへの取り込みについてもこれらのみが確認された¹³⁾。これらはいくまで単一の塩基から成る人工的な配列についての検討であるが、核酸のLAMP2C細胞質側配列に対する結合の有無とリソソームへの取り込みが相関することは、本経路における基質と受容体の結合が重要なステップであることを示唆する。

リソソームへの核酸輸送体 SIDT2

ここまでの研究でリソソームへの新たな核酸取り込み・分解経路とその核酸受容体LAMP2Cの存在が示されたものの、本研究には開始当初からの疑問点が残されていた。核酸のような親水性の分子が限界膜を通過するためには通常、何らかの輸送体を必要とするが、輸送体として働くタンパク質は一般に複数回膜貫通型の構造を持つ¹⁴⁾。前述の通りLAMP2Cは一回膜貫通型のタンパク質であり、この点に乖離があった。なお、シャペロン介在性オートファジーでは例外的にLAMP2Aが基質タンパク質の取り込み過程までも担うというモデルが提唱されているが、その輸送実体に対しては「translocation complex (移行複合体)」という慎重な呼称が用いられている¹⁵⁾。筆者らはLAMP2Cとは別に、核酸のリソソームへの取り込みをより直接的に担う因子が存在するのではないかと類推していた。これに対し筆者らは9回膜貫通型リソソーム

ム膜タンパク質 SID1 transmembrane family member 2 (SIDT2) がリソソームへの核酸の直接取り込みを担うことを見出した^{16,17}。SIDT2は線虫において細胞膜の核酸トランスポーターとして報告されている systemic RNA interference defective protein 1 (SID1)^{18,19}の哺乳類オルソログのひとつであり、リソソーム膜局在を示す。筆者らはこのSIDT2こそが本経路における核酸の輸送実体なのではないかと推測し、まずここまでの研究で確立していた *in vitro* 再構成実験系を用いてリソソームへのRNA直接取り込みに対するSIDT2の関与を検討した。その結果、やはりSIDT2過剰発現細胞由来のリソソームでは取り込み・分解活性の増強が、SIDT2ノックダウン (KD) 細胞由来のリソソームでは減弱がそれぞれ見られた¹⁶。また、DNAの取り込み・分解についても同様のSIDT2の効果が見られている¹⁷。細胞レベルでの検討においても、SIDT2 KD マウス胎児線維芽細胞で細胞内総RNA分解量に対し最大で約50%の低下が見られた¹⁶。またSIDT2の過剰発現によっても細胞内総RNA分解量の顕著な増加が見られている²⁰。これらに加えて、先述の線虫SID1に関する先行研究では

RNA輸送活性に必須なセリン残基が特定されており¹⁸、この残基はSIDT2においても保存されていた。そこで当該のセリン残基を置換したSIDT2変異体の活性を調べたところ、このSIDT2変異体はRNA、DNAいずれのリソソームへの取り込みに対しても機能しないことが明らかとなった^{16,17}。これらより、核酸のリソソームへの直接取り込みを担う重要な輸送体の少なくともひとつがSIDT2であると考えられる。このSIDT2のリソソーム膜局在については、アミノ酸配列中に3箇所のリソソーム局在シグナルが存在し、これらの配列を置換したSIDT2はリソソーム局在を失うとともに核酸の取り込み・分解促進活性も失うことから、そのいずれもがSIDT2のリソソーム膜への適切な局在化に重要であることも明らかとなっている²⁰。また、興味深いことに筆者らはSIDT2の細胞質側に露出した箇所の配列にはLAMP2Cと同様、先述の核酸結合モチーフARMが存在し、この配列がSIDT2の核酸との結合とリソソームへの取り込みいずれにおいても必要であることも見出した²¹。これはすなわちSIDT2がLAMP2Cと同様の核酸結合様式によって機能することことを意味する。

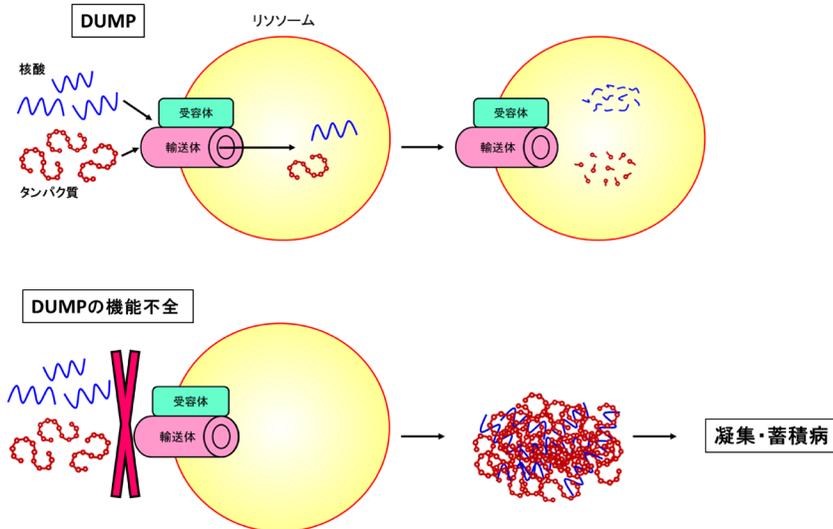


図2 DUMPの機能不全による細胞内凝集・蓄積病態形成過程のモデル図。DUMPが正常に機能することで維持される恒常性(上)が、SIDT2の変異などによりDUMPが機能不全に陥ることで細胞内構成因子の細胞質への集積を惹き起こし、神経筋疾患等の細胞内凝集・蓄積病につながる(下)と考えられる。

LAMP2CはSIDT2の機能において必須ではないものの両者には相互作用が見られ、かつSIDT2とLAMP2Cには核酸の分解に対する相乗的な関係が見られたことなどから、SIDT2の核酸取り込み活性に対しLAMP2Cは受容体としての補助的役割を担うと考えられる^{16,21)}。

SIDT2を介した新たなタンパク質取り込み・分解機構

ここまでで紹介した研究の過程において筆者らは最近、SIDT2がどうやら核酸だけでなく細胞内のタンパク質の分解にも深く関わるようだということに気づいた。培養細胞ではSIDT2の増減がリソソーム性の細胞内タンパク質分解量を変化させ、単離リソソームを用いた実験からSIDT2がタンパク質のリソソームへの直接取り込み・分解を仲介することが明らかとなった。筆者らは改めてこのようなリソソームによる核酸やタンパク質など多様な生体高分子の直接取り込み経路を“direct-uptake-via/through-membrane-protein” (DUMP)と新たに名づけ、現在論文のプレプリントを公開中である²²⁾。さらにこの研究において筆者らはDUMPの機能不全を原因とすると考えられる家族性神経筋疾患を1例、見出すに至った(図2)²²⁾。この疾患患者はSIDT2にDUMPの活性低下を惹き起こす変異を持っており、患者筋生検においては凝集性タンパク質等、様々な物質の細胞質への蓄積が見られた。このような蓄積・凝集物や筋病理所見を含め、SIDT2 KOマウスにおいて患者と非常によく似た表現型が得られていることも、DUMPの活性低下がこのような疾患の原因となっていることを支持する²²⁾。これに続き筆者らはパーキンソン病やレビー小体型認知症患者の死後脳における、SIDT2の病態依存的な発現上昇や局在変化を見出している²³⁾。これらの疾患の患者死後脳(前帯状皮質)においてはSIDT2の増加がいずれも見られ、さらにコントロール例も含めたすべてのサンプルにおいて脳内 α -synucleinタンパク質の量とSIDT2量に強い相関が見られた²³⁾。 α -synucleinタンパク質はこれらレビー小体病において凝集・蓄積する

主要因子であり、またDUMPの分解基質となること²²⁾、老齢SIDT2欠損マウス脳では α -synucleinの蓄積が見られること²³⁾などから、これらの疾患の病態形成過程における α -synucleinの増加に対する恒常性維持機構としてSIDT2が発現上昇している可能性が考えられる。一方で患者死後脳の免疫染色ではSIDT2のリン酸化 α -synuclein凝集物への集積が見られたことから²³⁾、SIDT2やそれが局在するリソソームがレビー小体へとトラップされることによるDUMP活性の低下が病態進行の一因となっている可能性も考えられ²⁴⁾、さらなる解析が必要である。

おわりに

細胞核の発見が1831年、ミトコンドリアの発見が1897年であることを考慮すると、リソソームは比較的「若い」オルガネラであると言えるかもしれない。Rudolph Schoenheimerが細胞内分子の絶え間ない合成と分解の両輪から成る生体物質の入れ替わりの概念を提唱したのは1930-40年代のことであるが、その後のセントラルドグマの提唱と分子生物学の勃興の中で生命科学の中心をまず担ったのは細胞内合成系に関する研究であった。オートファジーの中で圧倒的に研究の進んでいるマクロオートファジーに関する研究が花開いたのも、1990年代からのことである²⁵⁾。本稿で紹介させていただいた内容も含め、リソソームにはいまだ知られていなかった機能が残されており、また今後も未知の経路や機能が発見される可能性も大いにあると考えられる。冒頭でも述べた通り神経や筋はオートファジー・リソソーム系等、細胞内分解系の破綻の影響が出やすい組織であり、その解明は神経化学や医学の発展にとっても重要な意義を持ちうるものである。

謝辞

本研究を行うにあたり、多大なるご指導とご協力を賜りました国立精神・神経医療研究センター神経研究所の和田圭司先生、株田智弘先生、研究

室の皆様、多くの共同研究者の先生方にこの場をお借りして心より感謝申し上げます。また、この度このように光栄な場での執筆の機会を与えてくださいました日本神経化学会出版・広報委員会の等誠司委員長、委員の先生方ならびに編集部の皆様に深く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Klein AD, Futerman AH. Lysosomal storage disorders: Old diseases, present and future challenges. *Pediatr Endocrinol Rev*, 11(Suppl 1), 59–63 (2013).
- 2) Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues. *Cell*, 147(4), 728–741 (2011).
- 3) Tong M, Smeekens JM, Xiao H, Wu R. Systematic quantification of the dynamics of newly synthesized proteins unveiling their degradation pathways in human cells. *Chem Sci (Camb)*, 11(13), 3557–3568 (2020).
- 4) de Duve C, Pressman BC, Gianetto R, Wattiaux R, Appelmans F. Tissue fractionation studies. 6. Intracellular distribution patterns of enzymes in rat-liver tissue. *Biochem J*, 60(4), 604–617 (1955).
- 5) Mizushima N. A brief history of autophagy from cell biology to physiology and disease. *Nat Cell Biol*, 20(5), 521–527 (2018).
- 6) Saftig P, Klumperman J. Lysosome biogenesis and lysosomal membrane proteins: Trafficking meets function. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 10(9), 623–635 (2009).
- 7) Eskelinen EL, Cuervo AM, Taylor MR, Nishino I, Blum JS, Dice JF, Sandoval IV, Lippincott-Schwartz J, August JT, Saftig P. Unifying nomenclature for the isoforms of the lysosomal membrane protein LAMP-2. *Traffic*, 6(11), 1058–1061 (2005).
- 8) Cuervo AM, Dice JF. Unique properties of lamp2a compared to other lamp2 isoforms. *J Cell Sci*, 113(Pt 24), 4441–4450 (2000).
- 9) Fujiwara Y, Furuta A, Kikuchi H, Aizawa S, Hatanaka Y, Konya C, Uchida K, Yoshimura A, Tamai Y, Wada K, Kabuta T. Discovery of a novel type of autophagy targeting RNA. *Autophagy*, 9(3), 403–409 (2013).
- 10) Fujiwara Y, Wada K, Kabuta T. Lysosomal degradation of intracellular nucleic acids—multiple autophagic pathways. *J Biochem*, 161(2), 145–154 (2017).
- 11) Fujiwara Y, Kikuchi H, Aizawa S, Furuta A, Hatanaka Y, Konya C, Uchida K, Wada K, Kabuta T. Direct uptake and degradation of DNA by lysosomes. *Autophagy*, 9(8), 1167–1171 (2013).
- 12) Fujiwara Y, Hase K, Wada K, Kabuta T. An RNautophagy/DNautophagy receptor, LAMP2C, possesses an arginine-rich motif that mediates RNA/DNA-binding. *Biochem Biophys Res Commun*, 460(2), 281–286 (2015).
- 13) Hase K, Fujiwara Y, Kikuchi H, Aizawa S, Hakuno F, Takahashi S, Wada K, Kabuta T. RNautophagy/DNautophagy possesses selectivity for RNA/DNA substrates. *Nucleic Acids Res*, 43(13), 6439–6449 (2015).
- 14) Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. 細胞の分子生物学, 651–694, Newton Press, (2010).
- 15) Kaushik S, Cuervo AM. The coming of age of chaperone-mediated autophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 19(6), 365–381 (2018).
- 16) Aizawa S, Fujiwara Y, Contu VR, Hase K, Takahashi M, Kikuchi H, Kabuta C, Wada K, Kabuta T. Lysosomal putative RNA transporter SIDT2 mediates direct uptake of RNA by lysosomes. *Autophagy*, 12(3), 565–578 (2016).
- 17) Aizawa S, Contu VR, Fujiwara Y, Hase K, Kikuchi H, Kabuta C, Wada K, Kabuta T. Lysosomal membrane protein SIDT2 mediates the direct uptake of DNA by lysosomes. *Autophagy*, 13(1), 218–222 (2017).
- 18) Shih JD, Hunter CP. SID-1 is a dsRNA-selective dsRNA-gated channel. *RNA*, 17(6), 1057–1065 (2011).
- 19) Xu J, Yoshimura K, Mon H, Li Z, Zhu L, Iiyama K, Kusakabe T, Lee JM. Establishment of *Caenorhabditis elegans* SID-1-dependent DNA delivery system in cultured silkworm cells. *Mol Biotechnol*, 56(3), 193–198 (2014).
- 20) Contu VR, Hase K, Kozuka-Hata H, Oyama M, Fujiwara Y, Kabuta C, Takahashi M, Hakuno F, Takahashi SI, Wada K, Kabuta T. Lysosomal targeting of SIDT2 via multiple YxxΦ motifs is required for SIDT2 function in the process of RNautophagy. *J Cell Sci*, 130(17), 2843–2853 (2017).
- 21) Hase K, Contu VR, Kabuta C, Sakai R, Takahashi

- M, Kataoka N, Hakuno F, Takahashi SI, Fujiwara Y, Wada K, Kabuta T. Cytosolic domain of SIDT2 carries an arginine-rich motif that binds to RNA/DNA and is important for the direct transport of nucleic acids into lysosomes. *Autophagy*, 16(11), 1974–1988 (2020).
- 22) Fujiwara Y, Contu VR, Kabuta C, Ogawa M, Fujita H, Kikuchi H, Sakai R, Hase K, Suzuki M, Koyama-Honda I, Inoue M, Oya Y, Inoue YU, Inoue T, Takahashi R, Nishino I, Wada K, Noguchi S, Kabuta T. Discovery of a protein uptake pathway in lysosomes. *bioRxiv*, 2020.2008.2011.245688 (2021).
- 23) Fujiwara Y, Kabuta C, Sano T, Murayama S, Saito Y, Kabuta T. Pathology-associated change in levels and localization of SIDT2 in postmortem brains of Parkinson’s disease and dementia with Lewy bodies patients. *Neurochem Int*, 152, 105243 (2022).
- 24) Mahul-Mellier AL, Burtscher J, Maharjan N, Weerens L, Croisier M, Kuttler F, Leleu M, Knott GW, Lashuel HA. The process of Lewy body formation, rather than simply alpha-synuclein fibrillization, is one of the major drivers of neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*, 117(9), 4971–4982 (2020).
- 25) Tsukada M, Ohsumi Y. Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS Lett*, 333(1-2), 169–174 (1993).

研究室紹介

広島大学大学院医系科学研究科 細胞分子薬理学



教授 吾郷由希夫

2020年3月1日付けで、広島大学大学院医系科学研究科(歯学)細胞分子薬理学教授に就任いたしました、吾郷 由希夫(あごう ゆきお)と申します。僭越ながら本紙面をお借りして会員の皆様にご挨拶申し上げます。

私は大阪大学薬学部出身で、同大学院薬学研究科にて博士号を取得いたしました。当時の所属研究室は、大学院重点化に伴って1998年に設置されました複合薬物動態学分野(2010年に薬物治療学分野に名称変更)でしたが、研究室の松田敏夫教授(現、大阪大学名誉教授)は、同研究科の神経薬理学分野のご出身であり、広島大学歯学部歯科薬理学教室(当時)の第二代教授であられました土肥敏博先生(現、広島文化学園大学教授)と同門でございます。私自身は、土肥先生より直接にご指導を賜ったわけではございませんが、教育・研究の世界では、こういったつながりやご縁があり、それは、いまの大学学部生・大学院生にとっても同じだろうと感じます。日本神経化学学会大会・学術集会、若手研究者育成セミナー等での色々な出会い、交流は、次代を担う若手研究者にとって、非常に重要で貴重なものになっていると思います。

広島大学歯学部は、昭和40年(1965年)4月に設置され、1968年4月に歯科薬理学講座が開設されました。初代辻本明教授(1968年11月~1991年

3月)、第二代土肥敏博教授(1991年6月~2008年3月)、第三代兼松隆教授(2009年2月~2019年3月)を経て、第四代教授として吾郷が着任しました。この間2012年4月に、教室が歯科薬理学から細胞分子薬理学に改称されています。私は薬学部薬理出身のため、同じ薬理学領域ではあるものの、歯学部での教育・研究の環境(カルチャー?)の違いに、着任後しばらくの間戸惑いました。また、COVID-19が指定感染症に指定された直後の赴任で、その後緊急事態宣言が発出され、講義・基礎実習のオンライン、オンデマンド対応に追われ、あっという間に一年目が過ぎ去ったことを思い出します。広島大学には日本神経化学会所属の先生方が多くおられ、多方面から叱咤激励と温かいご支援を頂き、改めて厚く御礼申し上げます。広島大学歯学部は、2011年度より、学術交流協定を結んでいるアジアの歯学部から特別聴講学生を迎えて国際歯学コースを開始しています。本コースに所属する留学生は、2年生前期から広島大学歯学部の日本人学生とともに3年6か月の間、専門教育を受けます。コース全体(講義・実習)を日本語と英語の両方で行うため、私のような新任教員にとっては非常に大変なスタートでしたが、今では何とかなっている、ように思います。非常に良い点は、学部4年生から約1年半の間、留学生も日本人学生と同様に希望の研究室に配属さ



ラボメンバーとの写真(2022年5月撮影)。
前列右から二人目が筆者。前列左端は助教の浅野智志先生。

れ、研究実習を受けることになっており、現在研究室にはカンボジア・インドネシア・ベトナム出身の留学生がいます。国際色豊かな環境で、日本人学生、そして私を含め教員も刺激を受けながら教育・研究を進めているところです。

さて、日本神経化学会との出会いを含め、自身のこれまでと現在の研究について少しご紹介させていただきますと幸いです。大阪大学薬学部4年生で研究室に配属された時から大学院博士課程への進学を決めていた私は、行動薬理と脳マイクロダイアリシス法に興味をもち、当時研究室が企業と共同開発していた選択的セロトニン1A受容体アゴニストの中枢作用に関するプロジェクトに参画させて頂きました。マウスのprefrontal cortexでの細胞外ドパミン、セロトニン、ノルアドレナリン、アセチルコリン量のリアルタイム測定系を立ち上げたばかりで、HPLC-ECDでの分離条件や検出限界、ベースラインの安定化の問題があり、なかなか実験がうまく進まず、一瞬で修士課程が過ぎ去りました。そうしたなかで、2003年9月に新潟で開催された第46回日本神経化学会・第41回日本生物物理学会合同年会在、本学会での初めての発

表になりました。プレシナプス、ポストシナプスセロトニン1A受容体の感受性の差とマウスの行動変化における役割を、モノアミン遊離の面から解析した結果でしたが、中枢神経系に対する薬理作用を神経化学的側面から支持する、または実証することの重要性を学ぶ機会となりました。大阪大学薬学研究科では助手、助教、准教授として15年間、中枢神経薬理と薬物動態学を基盤とした教育・研究に従事し、在職中にはvisiting scholarとしてカリフォルニア大学ロサンゼルス校(精神医学/生物行動科学部門: James A. Waschek教授)に2年半滞在しました。留学時には、米国神経化学会(ASN)に入会し、2014年3月にカリフォルニア州ロングビーチで開催された第45回神経化学会議で発表し、神経化学領域の多くの研究者に会い、議論することができました。

現在は、高次脳・精神機能に作用する分子・神経回路と薬の仕組みの解明を目標とし、様々な行動薬理学・分子生物学・神経化学的手法等により研究を行っています。特に最近では、統合失調症の発症に強い影響力を持つコピー数多型(copy number variants: CNVs)に興味をもち研究を進め

ています。病因・病態の分子メカニズムの解明に加え、創薬を推進するため、ドラッグアブル (drugable) な標的分子を探索し、下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide: PACAP) と血管作動性腸管ペプチド (vasoactive intestinal peptide: VIP) の受容体である VIPR2 の選択的アンタゴニストペプチドを創製しました。VIPR2 遺伝子は、ヒト染色体7q36.3 領域に存在し、その重複が統合失調症と強く関連することが示されています。私自身はマウスでの研究が主ですが、VIPR2 アンタゴニストペプチドの新規統合失調症治療薬としての開発研究を進めながら、精神疾患における VIPR2 重複の意義と脳の各領域・細胞種毎の VIPR2 の役割を、マウスモデルを使っての解析や重複をもつ患者由来 iPSC 細胞を活用した研究 (共同研究) 等により明らかにしていきたいと思っています。

教室の構成員は、教授1名、助教1名のスタッ

フ2名体制ですが、臨床 (歯科麻酔学、歯科矯正学) の教室から研究にきている博士課程大学院生2名、社会人博士課程1名、歯学科学部生1名、特別聴講生3名、薬科学科学部生1名と、総勢で10名在籍しています。まだまだ駆け出しの小さな研究室ですが、近く、日本神経化学会大会にて、当教室の学生が研究成果を発表できることを願っています。現在、一緒に研究を行っていただける大学院生を募集しています。興味のある方はお気軽に吾郷 (yukioago@hiroshima-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出版・広報委員会委員長の等 誠司先生をはじめ関係の先生方にこの場をお借りして御礼申し上げます。また、日本神経化学会の先生方には今後ともご指導ご鞭撻のほどを何卒よろしくお願ひ申し上げます。

研究室紹介

近畿大学医学部脳神経内科



主任教授 永井 義隆

2021年1月より近畿大学医学部脳神経内科の主任教授に就任いたしました永井義隆と申します。この度、神経化学誌への研究室紹介の貴重な機会をいただきましたので、日本神経化学会会員の皆さまに私と日本神経化学会の関わりと当研究室をご紹介させていただきたいと思っております。

私は1990年に大阪大学医学部を卒業後、同大学脳神経内科に入局して神経内科医としての臨床研修を受けました。同大学院にてパーキンソン病におけるリンパ球でのドーパミン受容体の発現解析を行い、第36回大会で初めて発表させていただいたのが、日本神経化学会との出会いでした。ミニシンポジウムで発表後の10分間にもおよぶ質疑応答は、大学院3年生の私にとって基礎研究の厳しさを初めて思い知る貴重な経験となりました。学位取得後、1997年から米国Duke大学神経内科に留学し、ポリグルタミン病をモデルとして神経変性疾患における蛋白質ミスフォールディング・凝集に着目した普遍的な病態解明・治療法開発を目指

した基礎研究をスタートしました。2001年に大阪大学臨床遺伝学(戸田達史教授)の助手に着任し、留学中に見つけた凝集阻害ペプチドQBP1の治療効果を明らかにし、2003年に日本神経化学会の最優秀奨励賞を受賞することができました。2008年に国立精神・神経医療研究センター疾病研究第四部(和田圭司部長)に室長として赴任後は、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症など他の神経変性疾患にも研究を展開しました。本学会でも評議員として、シンポジウム企画委員や出版・広報委員、若手育成セミナーの講師、そして和田大会長の第59回大会では懇親会の司会も務めさせていただきました。2016年に大阪大学神経難病認知症探索治療学寄附講座の教授として独立研究室を主催し、基礎研究からアルギニンがポリグルタミン凝集阻害作用を発揮することを見出し、その臨床応用を目指してポリグルタ





ミン病の一つである脊髄小脳失調症6型患者さんに対する医師主導治験を開始しました。このように、私は臨床神経内科医としてのバックグラウンドを持ちながら、日本神経化学会などで基礎研究者としての鍛錬を受けながらキャリアを積んできました。この度、思いがけないことに近畿大学から臨床の脳神経内科教室へとお誘いをいただき、基礎研究成果の臨床応用を目指して、異動することを決意しました。

近畿大学脳神経内科は、大阪府下では最初の独立した神経内科教室として1988年に開設され、初代の高橋光雄教授が開拓され、第2代目の楠進教授が発展させてこられた歴史のある教室です。特に、Guillain-Barré症候群などの免疫性神経疾患の研究では国内外でトップレベルの実績を積み重ねて全国的な中核的研究室となり、桑原基講師を中心に研究を発展させています。また、平野牧人臨床教授、西郷和真准教授（遺伝子診療部）を中心に、神経難病や認知症、片頭痛などの遺伝子解析

研究を行っています。そして私の異動に伴って、一緒に神経変性疾患研究を行ってきた武内敏秀講師を中心とした学際的な基礎研究メンバー（医学系、理学系、薬学系、農学系）が大阪大学から加わり、国内唯一の臨床と基礎とが融合した脳神経内科教室へと発展を遂げています。近畿大学に異動後も、医学系のみならず、理学・薬学・農学系などの大学院生を受け入れて、神経変性疾患の基礎的な構造生物学、分子細胞生物学的研究から、ショウジョウバエ、マウス、マーモセットなどの動物レベル、そしてヒト患者検体を用いた臨床研究へとシームレスな橋渡し研究を行っています。

これまでに引き続いて、神経変性疾患の克服を目指した基礎研究を推進するとともに、脳神経内科の臨床、教育にも全力を尽くす所存ですので、日本神経化学会の皆さま方には、今後とも一層のご指導ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

海外留学先から

デンマーク・オーフス大学より

DANDRITE, Department of Biomedicine, Aarhus University, Aarhus, Denmark

中本 千尋

「海外留学先から」執筆の機会をいただきましたので、デンマークでの研究生活についてご紹介いたします。

デンマーク・オーフス大学での研究

私は、修士課程、博士課程、および2年間の博士後研究員の計8年間、新潟大学脳研究所の崎村建司先生のご指導のもと分子生物学、生化学、行動薬理学等を学びました。グルタミン酸受容体デルタ1型サブユニット (GluD1) 欠損マウスの解析から、GluD1 欠損によりうつ病様行動が亢進し、さらにその亢進はセロトニン再取り込み阻害剤によって回復するという予想外の結果を得ました (Nakamoto et al., PLOS ONE, 2020)。しかし、その神経回路基盤や、詳細な分子機構を解明するためには、様々な実験手法を統合的に適応する必要があることを痛感しました。崎村先生に相談したところ、デンマーク・オーフス大学の竹内倫徳先生を紹介して頂きました。竹内先生の研究室では、心理学をベースにした緻密な行動解析と分子生物学、光遺伝学、形態学、薬理学、脳内イメージング等の様々な実験手法を駆使して、日常の記憶や知識の記憶についての神経回路・分子機構の理解を目指して研究を行っています。このような複合的な実験手法を組合せた研究戦略に魅力を感じ、竹内先生の研究室に留学する事を決めました。

「晩ごはんはどこで何を食べたか」といったささいな日常の記憶は、海馬と呼ばれる脳の領域に形成され、その多くは1日のうちに忘れられることが知られています。一方で「晩ごはんに行く途中に、学生時代に好きだった人に偶然出会った」

など新奇で思いがけない出来事 (新奇な体験) は、ささいな日常の記憶を長期間忘れない記憶 (長期的な記憶) に変えることができます。竹内先生らは、新奇な体験をした時に「青斑核」と呼ばれる脳の領域から海馬に「ドーパミン」が放出されることで、通常忘れられる日常の記憶から長期的な記憶が形成されることを発見しました。しかし、青斑核のノルエピネフリン作動性神経細胞から海馬へのドーパミンの放出は、全く新しい脳内化学物質の放出機構で、その放出の動態、および分子機構は不明です。

私は、竹内先生の研究室にて、新奇な体験をした時の青斑核から海馬へのドーパミンの放出の動態、およびその分子機構を明らかにすることを試んでいます。まず、ドーパミンを可視化するためにドーパミン蛍光バイオセンサーを作成しました (Nakamoto et al., Molecular Brain, 2021)。現在このようなドーパミン蛍光バイオセンサーと脳内リアルタイム光計測法を組み合わせて、新奇な体験をした時の青斑核から海馬へのドーパミンの放出の動態を調べています。さらに詳細に青斑核から海馬へのドーパミンの放出の動態を調べるために、ドーパミン蛍光バイオセンサーを発現させた海馬のスライス標本を作成し、青斑核の軸索を光遺伝学的に活性化させ、2光子顕微鏡での観察を試んでいます。日常の記憶や知識の記憶の神経回路基盤や分子機構の理解が進む事により、老化に伴う記憶障害等の治療に繋がると考え、ラボメンバーとともに、日々研究に励んでおります (写真1、2)。



写真1 ロックダウン中のラボメンバーとの集合写真(2020年)。在宅勤務が続く中、久しぶりにラボメンバーと大学敷地内で合流しました。私は2019年4月から2020年2月までは、ドーパミン蛍光バイオセンサー開発のため基礎生物学研究所の青木一洋先生のもとで研究に従事しており、2020年2月からデンマークに入国しました。デンマークでの研究生活が始まると心躍らせていた約3週間後に、新型コロナウイルスによるロックダウンが始まり、大学はもちろん閉鎖され在宅勤務となり、スーパー以外のすべてが閉まりました。実験のできない歯がゆい日々が数ヶ月続きましたが、ラボメンバーとzoomやSlackでやりとりしながら、論文や申請書を書いて過ごしました。当時はワクチンがまだ普及しておらず、ロックダウンが明けてからは、コロナの陰性証明を取得してから大学内に入る必要がありました。大学内にもテスト会場が複数箇所設置されました。検査予約や検査結果の確認は行政の提供するアプリで簡単に手続きでき、非常に便利でした。週に数回PCRや抗原検査を受け、研究室に通う日々が続きました

研究環境 (オーフス大学・DANDRITE 研究所)

デンマーク・オーフス大学は、1928年に設立されたデンマークで2番目に古い大学です。大学の規模はデンマークで最も大きく、学生数は38,000人ほど在籍しているそうです。大学の敷地は広大で、芝生や池、森など緑豊かで水鳥も多く、レンガ造りの建物が並び、美しい光景が広がっています(写真3)。研究室の所属する、DANDRITE (Danish Research Institute of Translational Neuroscience) 研究所は、オーフス大学とデンマークのLundbeck財団とが共同で2013年に設立した比較的新しい研究所です(写真4)。



写真2 ロックダウン後のラボメンバーとの集合写真。研究所のテラスにて昼食(上段、2020年)。リレーマラソン大会出場(下段、2021年)。ラボメンバーは、デンマーク、日本、シリア、トルコ、イタリア、オランダ、ハンガリーなど国際色豊かです

DANDRITE 研究所は、共同研究を推進する非常に風通しの良い研究機関で、世界中から神経科学の研究者が集まり、活発な共同研究が行われています。研究所主催のイベントも多くあります。例えば、2週間に1度のインターナルミーティングでは、コーヒーやパン等が用意され、各研究室の研究発表を聞きながら朝食を食べるというアウトホームな雰囲気が漂います。また、リトリートでは、職員・学生が泊りがけで出かけ、研究発表だけではなくゲームや、グループディスカッションなどがおこなわれます。他にも、クリスマスのドアデコレーションコンペ(写真5)、クリスマスマーケット等の名所に行くGet together、真冬の海でのオイスターピッキング(写真6)、金曜に大学内のバーに行くフライデーバーなどがあります。はじめは研究所のイベントの多さに驚きました



写真3 デンマーク・オーフス大学敷地内

が、異なる建物で研究する人と知り合うきっかけになり、研究のディスカッションや、共同研究への発展といった横のつながり強化に非常に効果的であると感じます。

デンマークでの日常生活

デンマーク・オーフス市は、コペンハーゲンに次ぐデンマーク第二の都市です。人口約34万人のコンパクトな街で、歩いて市街地や森や海や公園に行けますし、バスや電車も普及して住みやすいと思います(写真7)。デンマークの人々は子供からお年寄りまで英語が堪能な人が多く、穏やかで親切で、日常生活で困ることがほとんどありません。また、研究所に限らず、大学のメールは、デンマーク語と英語が併記されています。政府や請求書などの書類はデンマーク語ですが、電話やメールで聞くと英語で対応してくれるのでとてもありがたいです。デンマークは、電子化が非常に進んでおり、行政や大学の書類はすべてデジタル書類で届くため紙の書類を見ることはほぼありません。また、カードやモバイルペイが普及し



写真4 研究室のある Skou building。この建物は、ナトリウムカリウムポンプの発見でノーベル賞を受賞した Jens Christian Skou 博士の名にちなんで Skou building と名付けられています。木の温もりが感じられ、特徴的な吹き抜けやミーティングルームがあり、デンマークならではのデザインセンスを感じます(上段)。階段でのラボメンバーとの集合写真(下段)出張中の2名をフォトショップで追加

ているので現金を使うこともほとんどありません。さらに、コロナパスや医療カルテの確認、医者の予約、銀行口座の管理などは、CPR ナンバーという個人番号で一括管理されており、パソコンや携帯から各アプリに CPR ナンバーでログインするシステムで、とても便利に思います。

私は、留学して最初の8ヶ月間は、博士課程の学生や博士後研究員のために大学が提供しているインターナショナルドームと呼ばれる寮に住みました。コロナ渦のロックダウン中は、寮生の半数が母国に帰省していましたが、残った人達と共有キッチンでご飯をシェアするなど、家族のような交流ができました(写真8)。生活面で留学前と変わったことは、自炊回数の増加です。デンマークでの外食費は高いうえに、日本のコンビニや居酒屋、食堂のような場所が少ないです。さらにコロ



写真5 クリスマス・ドアデコレーションコンペ。2年前から始まった、各研究室のドアをカラフルに飾るというイベントです。デンマークの12月の日照時間は9時-15時と短く、さらにコロナ渦によるロックダウンで人気が少ない研究所において、この試みは本当に心が癒やされました。デンマークなど冬の日照時間の短い地域に住む予定の方は、ビタミンD摂取や人工ライト等で日照不足対策に留意していただければと思います

ナ渦のロックダウンでレストランも閉まり、自分たちでご飯を作るしかありませんでした。生食用のサーモンやマグロを買い、人生で初めて作ったお寿司は好評で嬉しかったです(写真9)。

最後に

デンマークに来て3年目を迎えました。留学してよかったと思うことは2つあります。1つ目は、国際的な人脈の広がりです。デンマーク人のみならず様々なバックグラウンドを持つ人々との出会い、より多くの文化や価値観を知ることができたと思います。同じ宗教や言葉話す人でも、住む場所が違うことで異なる文化や価値観を持つこ



写真6 DANDRITE 研究所主催のオイスターピッキング(2022年1月)。デンマーク西海岸に生息している牡蠣は、外来種なので自由に取っていいのだそうです。Rのつく月(9月-4月まで)が旬です。当日は研究所長の車で、2時間かけて行きました。その場で剥き、レモンをかけて食べた牡蠣は非常に美味でした。私の一番好きなイベントになりました

とを目の当たりにし、世界地図がより身近になりました。何か相談をした際に、様々な視点から意見が聞けることで、思ってもみなかった結論が導かれることもあり、多様性の重要性を実感します。留学によって知り合った多くの人々は、研究者としてはもちろん一人の人間としてかけがえない人生の財産になると思います。2つ目は、コミュニケーション力(英語力および会話力)の向上です。デンマークに来る以前は、英語の読み書きも不十分に思え、とても不安でしたし、留学直



写真7 デンマーク・オーフス市内。海沿いの街のため、海水浴（真冬でも！）やボート、カヤックを楽しむ人を多く見かけます。1段目は、真冬の海が亀の甲羅状に凍った時で、とても珍しいそうです。街中の建物はアースカラーを基調として落ち着いた雰囲気です。Risikovの森では、春になると行者ニンニクが一面に生え（4段目）、料理に最適です

後は言いたいことが英語で出てこない、英語のアクセントが人によって異なるため聞き取りが難しいなど、意思疎通に困ることが頻繁に起こりました。しかし、英語を使う頻度や時間が長くなるにつれ、理解力や会話力が向上していることを実感



写真8 インターナショナルドームにて（2020-2021年）。共用キッチンや、併設されているバーベキューセットで多国籍料理を堪能しました。寮生はイタリア、カナダ、イラン、トルコ、ギリシャ、カザフスタン、ポーランド、ウクライナ、パキスタン、インド、中国、エジプト、ケニアなど様々な国から来ており、研究分野や国境を越えた国際的な交流をすることができました

しておりますので、日々使い続けることが重要なのだと思います。現在も英語は辿々しいと思いますが、特定の英単語が出てこないときに類語や他の表現に変えることができるようになり、伝わるスピードが向上したように思います。そして、会話で伝わらなかった際に、文字や画像、ジェスチャーでとにかく表現する、わからなかったらもう一度聞く、このような会話力も留学によって鍛えられたのではないかと思います。



写真9 人生で初めて作ったお寿司 (2021年)。自炊で喜ばれた料理としては、天ぷら、テリヤキチキン、ぎょうざ、味噌汁、カレーパン、トンカツ、コロケ、すき焼き、生チョコ等です。特に天ぷらは、水と小麦粉と卵を混ぜて衣を作り、スーパーに売っているズッキーニ、ナス、ブロッコリー、エビ、魚などを揚げるだけの簡単レシピにもかかわらず、ベジタリアンの人たちも含めて多くの人に喜ばれる万能料理としておすすめです

研究留学したい方へ伝えたいことは、早めにフェローシップの応募要件を調べておくということです。デンマークやヨーロッパで申請できるフェローシップ (Lundbeck、Marie Curie、海外学振等) は、PhD 取得後4-5年以内であること、デンマークやヨーロッパに入国して1年以内の外国籍の人といった応募制限があります。そのため、

海外留学を考えている方は、行きたい研究所や国で、どのようなフェローシップやサポートがあるのか調べる、現地にいる人にコンタクトを取って聞くなどして早めに情報を得るとよいのではないかと思います。

今後の目標としては、in vivo イメージングや顕微鏡イメージングにおいて、最適な画像処理およびデータ解析をおこなうために、プログラミングも含めたデータ解析をさらに学びたいです。また、日夜開発が進むバイオセンサーやオプシン等、数多くの科学技術について、常にアンテナを張り、必要であると判断すればすぐにその技術を取り入れる、専門家とすぐにコラボレーションでできる瞬発力を鍛えたいと思います。将来的には、動物の行動解析に加えて、脳内の神経活動をフォトメトリーやイメージングなどによりモニタリングすることで、神経回路・分子レベルでの記憶の形成機構を明らかにできる independent researcher を目指したいです。そしてその研究成果を論文等で発表することで、日本および世界の科学コミュニティに貢献したいと考えます。

この留学記が、海外研究生活を考える方々の参考になれば幸いです。

今回執筆の機会を与えてくださった滋賀医科大学 等誠司先生、自治医科大学 山崎礼二先生、博士号取得や留学をサポートししてくださった新潟大学脳研究所 崎村建司先生、ドーパミン蛍光バイオセンサー開発に際し、共同研究者として私の滞在を受け入れ、ご協力してくださった基礎生物学研究所 青木一洋先生、深田正紀先生および深田優子先生に感謝申し上げます。竹内倫徳先生およびラボメンバー、留学先で出会った友人、いつも支えてくれる家族に感謝申し上げます (Mange tak! Many thanks!)

海外留学先から

チャームでスリルな街、ボルチモアから

Neurocircuitry of motivational section, National Institute on Drug Abuse

有馬 陽介

私は2020年3月より、National Institute of Health (NIH) の1つである National Institute on Drug Abuse (NIDA) に留学しています。本稿では、NIDA 所在地のメリーランド州ボルチモア、現在の私の研究環境、私の留学の経緯とその経験を元に今後留学を検討されている方へのメッセージ、及びアメリカに来て感じた日本との研究環境の違いについて紹介します。

メリーランド州ボルチモア

NIDA は NIH 本部のあるベセスダキャンパスではなく、ボルチモア東部のジョンズホプキンス大学病院ベイビューキャンパス内にあります。NIDA の研究棟は National Institute on Aging (NIA) も入る NIH 基礎研究部門の支部になります (写真1)。ボルチモアはメリーランド州最大の都市で、港湾都市として発展してきましたが、貧困層の拡大と共に犯罪率が上昇し、アメリカ国内でも屈指の治

安の悪さで有名です。実際、市街地の雰囲気は怖く、手放しに素晴らしい街と紹介できないのですが、300年近い歴史のある街で、街のいたるところにアメリカの歴史・文化を学べる場所があります (写真2)。

また、観光業にも力を入れており、観光の中心地であるインナーハーバー周辺には大型の水族館、博物館、ショッピングモールが立ち並び、観光客で賑わっています。その西側には MLB オリオールズの本拠地カムデンスタジアム、NFL レイブンズの本拠地 M&T バンクスタジアムがあり、試合の日は町全体が盛り上がります。

名物グルメといえば、ブルークラブと呼ばれるワタリガニの一種があります。一般的な食べ方は丸ごと茹でたブルークラブに OLD BAY という調味料をたっぷりかけて、木槌で割って中の身を食べます。ビールのおつまみには最高です (写真3)。その他にも、ブルークラブの身を使ったクラブ



写真1 NIDA と NIA の基礎研究棟



写真2 ボルチモアのワシントンモニュメント



写真3 ブルークラブと OLD BAY

ケーキは、ツミレ揚げのようなもので、お店によってバリエーションがあります。メリーランド州ではブルークラブの熱狂的な愛好家が出て、多くのレストランで提供されています。ぜひ近くにお越しの際は試してみてください。ただ、個人的には日本のカニの方が格段に美味だと思います。

ボルチモアはジョーンズホプキンス大学、メリーランド州立大学、また、NIDA、NIA など NIH の研究施設もあり、研究教育が盛んな学術研究都市としても有名です。大学や研究所間の交流も盛んで、神経系の研究をする大学院生、ポスドクで構成されるセミナーグループもあります。私は NIH 所属なので NIH の日本人が主宰する NIH 金曜会にお世話になっており、頻繁に開催されるセミナーや懇親会を通じて、ベセスダキャンパスに所属されている日本人の方々とも交流させて頂いています。執筆時点ではボルチモアの日本人研究者とあまり出会えておりませんが、ボルチモアも日本人研究者コミュニティである Japanese Science Seminar in Baltimore (JSSB) という会があり、日本人の研究者や留学生が多いのだと思います。JBBS はコロナの影響で、2022 年 4 月現在は活動が停止していますが、1 日も早く活動が再開され、日本人研究者のネットワークが広がることを望んでおります。余談ですが、私は、ロックビル周辺の日本人を中心としたバスケットボールクラブに、月に何度か参加させていただいており、部活動のような感覚でバスケットボールを楽しんでい



写真4 バスケットボールクラブ エイティーンズワズの皆さん。筆者は中列左から2番目



写真5 バスケットボールクラブ エイティーンズワズ of the 皆さん。前列左から2番目

ます(写真4、5)。このクラブの参加者もそうですが、メリーランド州や DC 周辺には研究者だけでなく、企業の駐在員、官公庁からの出向、国際的な機関の職員など、様々な職種の方々とも交流できるのでとても面白いです。

少し殺伐としているボルチモアの市街地ですが、郊外に出ると、アメリカの雄大な自然が堪能できます。州立、国立の自然公園はかなり整備が行き届いており、様々なアウトドアアクティビティや BBQ を楽しめます。私もこちらに来て始めたロードバイクに乗ってボルチモア郊外を走り、アメリカの田舎道や広大な農場の風景を楽しんでいます。また、メリーランド州には有名なアパラチアン山脈に沿う長距離自然道が通過しており、その一部を楽しむことができます。近郊のワシントン DC、ヴァージニア州、ウェストバージニア州、ペンシルベニア州など、ちょっとドライブすれば行けますので、アメリカの様々な街並みや自然を手軽に楽しめます(写真6)。気候も日本と



写真6 ワシントン記念塔から見たDCの街並み

同じように四季がありますが、湿度が低く、過ごしやすいです。夏の気温の高い日でも、日陰に入ればそれほど暑くありません。時折の暴風雨や冬の大雪などもありますが、この快適な気候だけでもアメリカに来て良かったと思えます。ボルチモアは住む場所や行動に気を付ければ、アメリカの様々な顔が見える魅力的で味のある街だと思います。

Neurocircuitry of motivational section (池本研究室)

ここでNIDA/NIHと私の所属する池本研究室についてご紹介します。NIHはご存知の通り全米屈指の医学研究施設であり、日本がバックグラウンドの研究者や日本からの留学生も多数所属しています。NIDAは名称の通り、依存性薬物、物質の作用メカニズムの解明や治療法、治療薬の研究開発に取り組むNIHの27研究所の1つです。薬物依存というと、日本ではあまり注目されていない研究分野ですが、アメリカでは薬物依存に苦しむ人口の割合が非常に大きいこともあり、重要な研究課題とされています。ちなみに、日本でも盛んなアルコール依存症の研究はNational Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA)という別の研究所で行われています。

池本研究室は研究室名の通り、報酬や動機に関わる神経回路の研究を行っています。池本 聡先生は実験心理学から神経科学の世界に入れ、主

に中脳ドパミン神経回路を中心とした、神経薬理、行動実験の専門家です。池本先生は大学の学部からアメリカでキャリアを積まれており、私には日本人研究者というより、アメリカ人研究者という方がしっくりきます。1997年に報告された報酬系に深く関与する側坐核のドパミン受容体D1とD2同時刺激による相乗効果を証明した論文を代表に、これまでに乱用薬物と報酬系を題材とした成果や総説を多数報告されています。池本先生は報酬系に研究の軸を置きつつも、フレキシブルに研究を展開され、近年では正中縫線核と海馬による記憶の固定化を証明した論文(2015年 Nature Neuroscience)、コカイン離脱後のコカインの渴望に性差があり、それが雌の性周期と重要な関わりがあることを報告した論文(2019年 Biological Psychiatry)、乳頭上核のグルタミン作動性神経細胞が内側中隔核のグルタミン作動性神経細胞を介して腹側被蓋野ドパミン神経を活性化し報酬探索行動を引き起こすことを証明した論文(2021年 Nature Communications)そして、内側前頭前野と視床前内側核のループ回路がドパミン神経系を介して動機や報酬行動を制御することを証明した論文(2022年 Nature Communications)などを代表に、研究対象は多岐にわたり、ポストクの興味をベースにそれを膨らませ、形にされています。先生は「昔は興味のあることを自分一人で実験して、どこぞの雑誌に発表すれば十分評価されたが、最近は雑誌の質も評価されるから大変だ」とおっしゃっていますが、内外のコラボレーションや新しい技術も精力的に取り入れ、少しでも良い結果になるよう工夫されています。

研究室には現在、Seung-Chan Lee博士とColaman Calva博士と私を合わせ3名のポストク以上のスタッフがいて、そこにPost-Baccalaureate Fellow(ポスパク)という学部、修士を卒業したばかりの研修生がポストクに付き、チームを組んで研究しています。このポスパクというシステム、あまり日本では馴染みがありませんが、博士課程や医学部などに進学する前に、いわゆる“箔”をつけるのに一役買っているそうです。とはいえ、多くのポスパクはモチベーションが高く優秀です。彼らは学



写真7 池本先生(右)と有馬チーム、筆者は左から2番目。John Gibbons 君(左)はこの夏、ドレクセル大学の大学院へ進学

生ではないのでこのプログラムを終了しても修士や博士の学位は得られませんが、大多数はトップレベルの大学院や医学部に進学します、さらに、2年間とはいえ中には筆頭著者の論文を発表する人もいます。また、彼らはトップレベルの研究に参加できるうえにNIHから給料が出ているので、日本人の私からするとなんて恵まれているのだらうと思ってしまうのですが、アメリカでは院生にラボから給料が出るのが当たり前なので、これも日本と感覚が違うようです。ポスパクは確かに優秀ではありますが、まだまだナイーブな研究者であり、懇切な指導が必要です。その点で、多くの日本の学生も勤勉さや研究に向かう真摯さを加味すれば、全く彼らに負けていないと思います。

話は逸れましたが、先にも述べたとおり、池本先生は何より研究者自身のモチベーションを重視されており、他の2人の博士はそれぞれ自分の好きなテーマを研究しています。有馬チームは光遺伝学やファイバーフォトメトリー法などの神経科学実験手法と行動実験を組み合わせ、視床下部の乳頭上核における報酬回路およびニコチン報酬効果をテーマに研究を進めています(写真7)。

研究室の1週間

池本研究室では、毎週月曜日にラボミーティングを行っており、隔週でラボメンバーが好きなこと(論文や進捗)を発表します。少人数のミーティ

ングでアットホームな雰囲気の中、自由に議論しています。また、週1回、研究チーム別のミーティングがあり、毎週の進捗やデータのディスカッションを行います。その他、私達のチーム内でも週1回、次週の予定を話し合います。さらに、隔週木曜日にランチミーティングという、同じ部局内の研究室が集まるミーティングがあります。池本研究室は Behavioral Neuroscience Research Branch の6つの研究室の1つで、部局長は薬物依存症と社会性行動の関わりについての研究で有名な Dr. Yavin Shaham です。同じ部局ではありますが、研究室によってテーマや研究技術も大きく異なり、ミーティングはいつも刺激的です。基本的には持ち回りで研究室のポスドクやスタッフが自身の研究を発表し長めのディスカッションを行います。ミーティングの雰囲気は良いのですが、他研究室のPIやポスドクが一堂に会するので、ここでの発表はとても緊張します。その他にも、NIDAでは、毎週、内外の演者による研究・キャリアなど様々なセミナーが開催され、ポスドクやポスパクにはとても良い環境だと言えます。

池本研究室では勤務時間の設定は個人に任されており、私も当初は朝早くから夜までラボにいましたが、現在では、特にラボですることが無い時は実験が終わり次第帰宅しています。ただ、私の場合は行動実験や摂食(水)制限モデルを行っている期間は、ほぼ週7でラボに行く必要があるため、丸1日休むことはあまりありません。ですが、自由にスケジュールを決められるので、勤務形態に関して特にストレスを感じません。一方、NIDAの周りの人を見ると、朝は早い人もいますが、大体は8-9時頃に来て、夕方5時頃にはほとんど人がいなくなります。週末は行動実験をしている人がちらほらいる程度でほとんど人はいません。私は人のいない静かなラボが好きなので、集中できる週末は特に仕事が捗ります。NIDAに来て思うのは、日本ではとにかく仕事量が多いのと無駄に職場にいる時間が長いように思います。また、日本では祝日がとても多いので、働いている時間はそれほど差が無いようですが、無理な勤務形態で働いているので、祝日が多くともそれを回復でき

ず日々ストレスが溜まっていくのではないかと思います。この辺は、働き方改革やコロナで在宅ワークが一般的になり、日本の仕事のあり方も変わってくるのではないかと期待しています。

留学の転機

ここで、私が池本研究室へ留学した経緯について紹介します。前職の研究室の状況が変わり、次のポジションを考えるうえで国内移動か海外への留学を考えました。私は、研究者に長期留学は必須ではないと考えていますが、留学で得られるかもしれないメリットやチャンスを期待して留学することにしました。前所属での島根大学医学部解剖学講座では、故安井幸彦教授、横田茂文准教授の下、神経トレーサーと免疫組織化学を併用した神経形態学的な解析を行っていました。さらに、安井教授の後進は睡眠・覚醒の研究で有名なハーバード大学の Dr. Clifford B. Saper の研究室に留学する流れがありました。私も当初は留学するならば Dr. Saper のところへ行くんだらうなと漠然と考えており、横田先生に相談した所、ちょうど独立した Dr. Kaur がポスドクを探しているという話を紹介していただきました。渡りに船だとは思いましたが、留学して帰ってくる場所があるわけでもないで、ここで、大学院生時代に法医学教室で興味を持った、依存性薬物の研究に挑戦してみようと思立ちました。この時点では、分野を転向するという事だけしか頭になかったので、院生時代にお世話になった、アルコール依存研究をしていらっしゃる、吉本寛司教授（広島工業大学）に相談したり、SfN で知り合いになった依存症に関わる研究をしているアメリカのポスドクと連絡を取るなどして留学先を探し始めました。幸いにも吉本先生を通じて連絡を取った池本先生と Skype でお話しして、受け入れを承諾していただきました。今思えば神経科学の研究歴の浅い私をよく受け入れていただけたと思います。受け入れ先が決まってからは、池本先生にご指導いただきながらいくつかの留学助成金に応募しました。私は当時博士号を取得して4年目で、これ以上遅れると応募

募できる申請先が減ってしまい、本当にギリギリのタイミングでした。有難いことに2か所から留学助成の採択の内定をいただき、先進医薬研究振興財団の助成を受け留学することができました。留学を決めてから1年未満という短い準備期間で留学できたのは、運が良かったことと、周りのサポートや助言をいただけた御陰だと思います。

コロナ禍での留学

現在、ほぼ制限なしに研究をすることが可能となりましたが、私が渡米した2020年3月6日は、ちょうどアジアでコロナが蔓延し始めた時期でした。本当にアメリカに行けるのかドキドキしましたが、何とか飛行機に乗り込みアメリカに入国しました。しかし、私は日本から来たということで非公式ではありましたが、部局トップの Dr. Shaman の判断で2週間、自宅で様子を見ようということになりました。その2週間のうちに何と NIH がロックダウンし、研究開始手続きも終わらないまま、そこから丸6ヶ月間自宅待機となりました。さすがに、この期間は先行き不透明ということで不安や焦燥がありました。しかし、自分だけのことではないですし、制限が解除されるのを待つしかないで、健康維持と研究開始するための準備をするなどして毎日を過ごしました。

この時期に留学を開始していた方は、私も含め、異国の地で帰国することもできないので大きな影響があったと思います。一方で、池本先生にロードバイクに誘って頂き、未経験ながらも挑戦しました。コロナでのロックダウン中の最盛期には週に2-3回ほど乗っていました。池本先生は、かなりのスポーツマンでいらっしゃって、毎日欠かさずトレーニングをされており、週末にはロードバイクで100 km ほど走り抜けるなど、強靱な体力の持ち主です（同僚は修行僧のようだと言っていました）（写真8）。私は池本先生についていくのに精一杯ですが、風を切って、アメリカの田舎道を走り抜けるのはとても爽快で、心身ともにリフレッシュできます（写真9）。それもあり、かなりの強度の運動をすることが習慣となり、お蔭ま



写真8 ロードバイクに乗る池本先生、最近グラベルロードバイクも本格的に始められたとか



写真9 ラボメンバーとのロードバイク、筆者は2番目

で、毎日ジョギング、ロードバイクと健康を保つことができました。また、奥様の和子様のご厚意でよく食事に誘っていただき、コロナ制限であちこち出歩けない分、池本先生ご夫妻にアメリカでの生活のことなど色々なお話を伺うことができました。和子様も結婚を機に日本からアメリカに移住され、4人の子育てをしながらご自宅でピアノ教室を開かれ、地域の音楽教師コミュニティの主催など、とてもバイタリティ溢れる活動をされています。お二人とも異国の地で活躍されているので、お話を伺いながらとても刺激をいただいています(写真10)。幸いなことに、渡米6ヵ月後の8月から本格的に実験をスタートすることができ、



写真10 池本先生ご自宅でのラボパーティ、筆者は左から2番目、右側に池本御夫妻と愛犬のルルさん

今に至ります。アメリカ (NIH) の研究システムや研究室の雰囲気に慣れるのには少し時間がかかりましたが、今は楽しく研究を遂行することができています。改めて、自宅待機の6ヶ月間は本当に苦しい時期でしたが、今このようにして普通に実験ができていることにとっても感謝しています。今後このようなことが二度と起こらないことを切に願っています。

留学を考えている方へ

先にも述べましたが、私は研究者に長期留学が必須だとは思いません。確かに海外で大きなプロジェクトを達成しようとするには長期留学は必要かと思えます。しかし、現状で日本研究界のポジション事情はかなり厳しいと思われます。現在テニユアを持っているのであれば、それを捨ててまで得られる対価があるかどうかは微妙な所です。留学したからといって良い業績が出る保証はなく、次のポジションが保証されているわけでもありません。日本のポジションを維持したまま、必要に応じて人的交流や技術の習得のため短期留学をする方が良い場合もあります。ですが、実際には日本の多くの教授やPIには留学中に大きな仕事、あるいはそれに繋がるものを得て帰国され、日本で更に飛躍されている先生が多くおられます。また、日々の生活面では、私はアメリカで

は日本で感じるような日々のストレスや、閉塞感はありません。池本研究室/NIDAの自由で独立した雰囲気があるのだと思います。もちろん漠然とした将来の不安はどこにでもあります。自分の時間や家族との時間を多く持つことができます。日本では業務、研究、教育と忙殺されていた方も留学すると研究に集中できる上、見聞を広めつつ、ゆっくりと自分の研究やキャリアについて見つめ直す時間ができるかもしれません。若いのであれば、思い切って長期で、また職を持っていても短期で海外留学することで、今後の研究生活にアクセントを付けることができます。まだ留学をされていない方はぜひ、自分に合った留学のスタイルを模索されることを強くお勧めいたします。

アメリカから見た日本

日本は海外に比べて若手研究者の独立への道が少なく、独立できなければ自分の思い通りに研究を続けていくのが難しいとされています。また、日本では研究者は教授にならないといけない、独立しなければいけないという風潮が強く、実際に研究者として安定しているのは一部の独立を成し遂げた研究者だけのように見受けられます。一方で、一度独立に成功すると、よほどのことがない限り研究室が無くなるということはなく、そういった面では行くところまで行けば安定すると言えます。一方、アメリカでは、確かに、競争が激しいものの若手は独立する機会も多く、頻繁にアシスタントプロフェッサーの募集広告が回ってきます。また、独立せずとも研究者として生きていく方法や研究のバックグラウンドを生かして企業等で活躍する機会があります。アメリカでは博士課程、ポスドクを経たからでも、多くの選択肢があるので、博士課程に進むことは日本のようにネガティブに捉えられません。アメリカにいる日本人ポスドクにアメリカと日本どちらが良いかとい

う質問を投げかけると、アメリカで研究を続けたいという声が結構あります。競争は激しいものの、研究環境、待遇どれをとっても日本よりは良いということです。今後の日本は、教授や超卓越した研究者でなくても、きちんと生活できる安定したポジションを増やし、研究者を目指し、日本で研究を続けたいと思われるような環境整備をしていかなければと強く思います。また、海外に永住して活躍する日本人研究者が増えることを、頭脳の流出などと揶揄されますが、私としては海外に日本人PIや研究者が増えれば、日本と海外とのネットワークが増え、日本人の留学のハードルも下がり、人的、技術的な交流も増えると考えます。結果として日本の科学技術の水準の向上にもつながると考えます。とにかくにも、日本に多くの人が研究者として生きていける環境を整え、留学して研鑽を積もうと考える若手を応援していく流れを作っていかなければと強く思います。

最後に

私が今こうしてアメリカで研究留学を続けていられるのも、家族を含め、たくさんの方々のサポートなくしてはあり得ませんでした。池本 聡先生、奥様の和子様とご家族、そして池本研究室のメンバー。留学する際にお世話になった吉本寛司教授、博士課程指導教官の長尾正崇教授（広島大学）また、前職の島根大学の藤谷昌司教授、大谷 浩教授（当時）、横田茂文准教授。また神経解剖学への道に引き入れて下さった故安井幸彦教授、その他、多くの方にご助言ご助力いただいて今に至っております。この場をお借りして心より感謝申し上げます。最後に、留学記の執筆機会を与えてくださいました、等 誠司教授（滋賀医科大学）、山岸 覚准教授（浜松医科大学）、海外留学を支援して下さいました先進医薬研究振興財団に厚く御礼申し上げます。

海外留学先から

米ジョージア州オーガスタ市での研究生活

Department of Neuroscience and Regenerative Medicine, Medical College of Georgia, Augusta University

測上 孝裕

はじめに

私は米ジョージア州オーガスタ市所在のジョージア医科大学（母体は近年新編成されたオーガスタ大学）に博士研究員として勤務している測上孝裕と申します。渡米したのは2019年12月下旬のことでした。当時、中国やアメリカの大都市で感染症が流行っているらしいとの情報は目にしておりましたが、ここまで大きな世界的混乱に発展するとは予想すらしておりませんでした。現在渡米して二年半程になりますが、この度「海外留学先から」を執筆する機会を頂きましたので、当地におけるこれまでの生活や研究についてお話ししたいと思います。

留学までの経緯

私は海外留学への憧れは元々持っておりましたが、数度の米国での学会参加を経て海外留学への思いはつのっていきました。そして2019年、糖鎖研究の第一人者である Robert K. Yu 教授（ジョージア医科大学）がポストドクを募集しているとの情報を滋賀医科大学・等誠司教授からいただきました。そこでここ十年くらいの Yu lab の論文に目を通し、研究内容が筆者の興味と合致することを確認しました。また、オーガスタ周辺の治安や生活コストなども調べました。その後 Yu 教授とコンタクトを取り、一時間程 Skype での面接を受けました。面接には Yu lab の糸数裕上級研究員が立ち会って下さり、英語でのやり取りに行き詰まると翻訳して助けて下さいました。Yu lab では神経疾患や成体脳神経新生について研究を進めたいの



写真1 MCGの新校舎



写真2 Yu labが入居するビル

で、マウスを用いた研究ができる人を探しているとのことでした。Yu 教授の往年の研究は化学寄りであったこともあり、研究員を募集した当初は化学専門の方からのオファーが相次いだそうです。終始穏やかな雰囲気の中で質疑が行われ、最後には Yu 教授から “Do you play golf?” と尋ねられたのを今でも覚えています。それから3-4ヶ月ほど経って、日本を離れました。

渡米直後は大わらわでした。生活のセットアッ

ブや雇用手続き、社会保障番号の取得、保険への加入はもちろん、大学で研究活動をするためには連邦政府や州、大学が定めた規定を Online で学習し、最後には問題に解答しなくてはなりません。試薬や生物試料、飼育動物の管理、あるいは職務規定など内容は多岐にわたります。また、こちらの事務は日本ほどきっちり仕事をしてくれません。メールよりも電話をしたほうが動いてくれることもあります。ただ、この電話が厄介でした。ただでさえリスニングに慣れていないのに電話口の声はくぐもって聞こえますし、南部訛は日本人にはかなり厳しいものがあります。結局、重要な電話はほぼ糸数先生に立ち会っていただくことになりました。

ジョージア医科大学 (Medical College of Georgia) について

私が勤務することになったジョージア医科大学は、1828 年創立の比較的古い大学です。地元の人

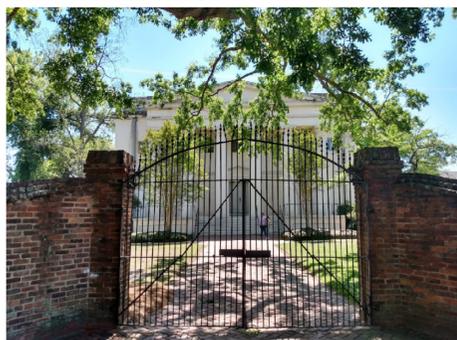


写真3 閑静なオーガスタ市郊外に佇む旧 MCG ビル。現在は学位授与式やイベントなどに利用されている

からは MCG と呼ばれています。ジョージア州唯一の公立医科大学であり、広大なキャンパスには MCG や付属病院の他に、Dental College of Georgia, College of Nursing, College of Science & Mathematics、そして私が所属する Department of Neuroscience & Regenerative Medicine など多くの校舎や研究棟が併設されています。

ここで、約 200 年に及ぶ MCG の歴史の中で、興味深いエピソードがあるので紹介させていただきたいと思います。

1989 年、旧 MCG ビルのリノベーションを進めていた建築現場の作業員が、ビルの基礎部分に多くの人骨と解剖道具が散乱しているのを発見しました。調査してみると、約 1 万体系分の人骨が出てきたのです。検死官はすぐに、これが最近埋められた人骨ではないと見抜きました。実際のところ、これは MCG の隠された歴史の遺物だったのです。1835 年から 1913 年まで、MCG は 598 Telfair 街に煉瓦造りの校舎を構えていました。その間、MCG の従業員が墓地からご遺体を発掘し、解剖学教室に運び入れていました。解剖されるまで、ご遺体はウイスキーで保存されていたそうです。こ

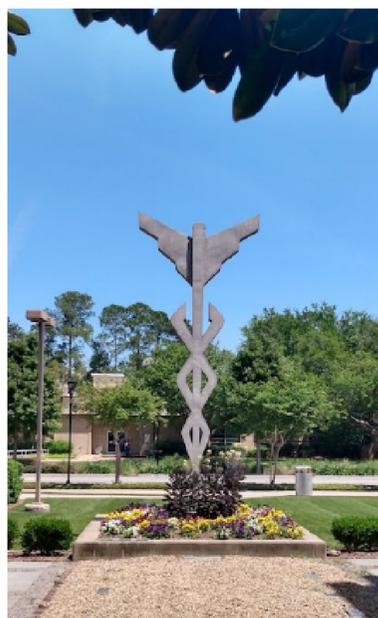


写真4 Harris 氏の功績を称えるモニュメント

の遺体運びに関わった人物の一人に、Grandison Harris という元黒人奴隷がいました。彼はその仕事をこなすために、地元の葬式の日程を知ることができるように読み書きを教わり、50年近くにわたってご遺体を墓所から掘り起こし、MCGの解剖学教室に提供し続けました。当時であっても明るみに出れば大問題でしたが、一方でそうでもしなければ解剖学教室を維持することも困難でした。MCGはそのような彼の功績を認め、新キャンパスにモニュメントを建造しています。今も Yu lab が入居する建物のすぐ傍らで、ひっそりと過去の記憶を留めています。

Yu lab での活動

現在、Yu lab は Yu 教授、糸数裕上級研究員、私、テクニシャンの4名で構成されています。この規模では学生を取るのも厳しいので、糸数先生と筆者の2人だけでほぼ全ての実験・解析を行っています。

ここで現在行っている研究は、私が着任する前後から始動したものばかりです。なので、うまくいくのかどうかよくわからないという手探りの状態で実験を始めました。まず始めたのが糖脂質の一種が鼻腔投与でマウスの脳に入っていくのか、というものでした。鼻腔投与は血液脳関門を bypass せずに試薬や栄養因子を脳に届けることができる手法ですが、これまで神経疾患の応用研究は多くありませんでした。ラットでの先行研究を参考に行ったこの実験は、幸い成功しました。そこからパーキンソン病モデルマウスにこの糖脂質を鼻腔投与して効果を確認する、という第二段階に移行しました。この研究は後に *Molecular Therapy* 誌に掲載されました。これと対をなすテーマとして、パーキンソン病モデルマウスにおける成体脳神経新生についての研究も並行して行いました。この研究については現在、投稿が目前に迫っています。

その間にも、上記とは別の糖脂質について conditional KO マウスを作製し、成体脳神経新生における phenotype を解析しました。加えて、私から

Yu 教授に提案した小さな研究を並行して行いました。上述のテーマとは別に、私と糸数先生は協力しながらさらに4~5個のテーマを追いかけています。少人数でもしっかり話し合い、無駄をなくして研究を進めていけば、短期間に成果を出せるということを学べたのは有意義な経験となりました。

また、それまでの研究成果を Department で発表する機会を得たことも大きな経験になりました。この研究発表会は本来セミナー室で開催されていたのですが、コロナの感染が拡大して以降は Zoom で行っていました。2021年12月に行われた私のプレゼンでは、Zoom 上で120人くらいの方が視聴して下さいました。質疑応答は Yu 教授や糸数先生の助けも入りましたが、なんとかこれを取り切ることができました。それまでプレゼンには苦手意識がありましたが、これを機に吹っ切れた気持ちになれたのは大きな収穫でした。発表後、Yu 教授には悪くなかったとおっしゃって頂き、他のラボの教授からも“Congratulations!” などお褒めの言葉をいただきました。

また、2021年に糸数先生が地元のパーキンソン病患者支援団体 CSRA の研究助成金を獲得することができました。そこで、助成金寄贈式を兼ねたウォーキングイベント (The People of Parkinson's



写真5 Robert K. Yu 教授。POP Walk にて

(POP) walkevent)にも参加してきました。オーガスタ市内の教会に地元のパーキンソン病患者やそのご家族、パーキンソン病の専門医や研究者らが集まり、交流を深めました。自分の行っている研究の社会的意義を再確認するうえで得難い経験となりました。

研究上のトラブル

Departmentには共焦点レーザー顕微鏡、多光子励起顕微鏡などの共通機器を始め多くの専門のコアがあり、行動実験には他のラボの測定機器も貸して貰えるので、研究活動に大きな支障はありません。ただ、日本では滅多に経験しないトラブルが時折起こります。例えば一括管理して各ラボに給水しているDWのポンプが故障し、使用不能になることがあります(この原稿を書いている今も故障中)。また、高さ2mくらいある妙に大きなオートクレーブ装置が少なくない頻度で故障します。面倒なので信頼できる日本製装置を勧めておきました。購入に至るかは不明ですが。

オーガスタでの生活

住居は渡米前にYu labの元ポスドクが住んでいた部屋を紹介してもらいました。米国の賃貸としては安めだったのでだいぶ助かりました。今後海外ポスドクを目指される方は、渡航先の部屋は自分一人で決めるのではなく、ラボのメンバーに幾つか紹介してもらうとよいと思います。

心配していた治安については、日中はさほど悪くないと思います。私は自転車通勤をしており、何度か深夜に帰宅したこともあったのですが、これまで危険な目には遭っておりません。渡米前には職場の方から「護身用に銃を買って下さい」「測上さん、気をつけないと襲われますよ」など心配しているのか面白がっているのかわからないお言葉を幾つか頂戴しましたが、幸いまだ何事もなく生きています。ただし夜は出歩かない方が無難です。

また、少なくともオーガスタ市では露骨な差別



写真6 Augusta Green Jackets と Columbia Fireflies の対戦の様子

は少ないかと思います。

買い物は近隣にあるコンビニと雑貨屋のハイブリッドのような店舗(Dollar GeneralやFamily Dollars)で済ませることが多かったです。糸数先生に車を出していただき、ウォルマートなどの大型店舗を使うこともありました。

マスターズゴルフトーナメントで有名なオーガスタ市に住んでみて意外だった点は、一般市民の殆どはゴルフを嗜まないことでした。私の周囲では、マスターズを直接観戦したことがある人も稀なようです。というのも、チケットが高額過ぎて庶民にはかなり厳しいらしく、大人一人\$1500でも安い方だそうです。筆者も早々に観戦を諦めました。出入りしている教会の方に伺ったところ、「ゴルフなんかしているのは金持ちくらいよ」と言われました。

私が住む部屋から徒歩1,2分のところに、小さな教会があります。ここはEnglish as a Second Language (ESL)の教室を無料で開いているので、渡米直後から顔を出していました。2019年のクリスマスもこの教会で過ごし、聖夜の晩餐にも預かりました。尤も、教会側にしてみればESLは布教活動も兼ねているようで、私が通っている教会も聖書を通じて英語を学ぶという方式を取っています。私の場合、牧師さんが和英対訳の聖書を取り寄せて下さいました。聖書を読み込むのは初めてのことだったので、独特の表現には頭を悩ませることもしばしばでした。

教会では各種行事を行っており、コロナ禍では

さすがに小規模ではありましたが、牧師さん主催の感謝祭、ハロウィン、復活祭、クリスマスなどを経験しました。時には牧師さんの家にも招かれ、奥さんお手製の料理もいただきました。アメリカの料理は大味だとか言いますが、素朴ながらどれも美味しかったのを覚えています。

私の米国での生活は基本的にラボと下宿先を往復するだけの毎日でしたが、それを見かねたのか、牧師さんが野球観戦に私を連れ出してくれました。とある平日、仕事を早めに切り上げた後、オーガスタ市に隣接するノースオーガスタ市(サウスカロライナ州)を本拠地にするグリージャケッツの試合を観戦しました。このチームは2021年にワールド・シリーズを制覇したアトランタ・ブレーブス傘下のシングル A チームです。対戦相手はコロンビアから遠征に来たチームでしたが、どのチームの投手も95マイル(およそ153キロ)以上の球を当たり前のように投げているのが驚きでした。

ASN2022

2022年4月10-14日、ヴァージニア州ロアノーク市で開催された American Society for Neurochemistry に糸数先生と参加してきました。Yu 教授はご高齢であることもあり、コロナの問題もあるので今回不参加となりました。私自身は惜しくも口頭発表の抽選には漏れてしまいましたが、ポスターに集まって下さった方々に研究紹介をすることができました。幾つかの口頭発表では質問もしましたが、発表者の回答を十分に理解できたとは思えず、英語力をもっと鍛えなくてはならないと感じました。しかし、拙いながらも質問をしておく、後で発表者が話しかけてくれることもあります。私も懇親会の際に発表者の一人が近づいてきて、「あなた、さっき何が聞きたかったの?」と尋ねられました。そこで色々説明するとやっと相手にも伝わったようで、しばらく議論を交わすことができました。

英語力といえば、レストランで食べ物を注文するのも一苦勞でした。ロアノーク市のダウンタウ



写真7 ASN2022 が開催されたホテル・ロアノーク



写真8 受付に展示されていた Yu 教授のポートレート

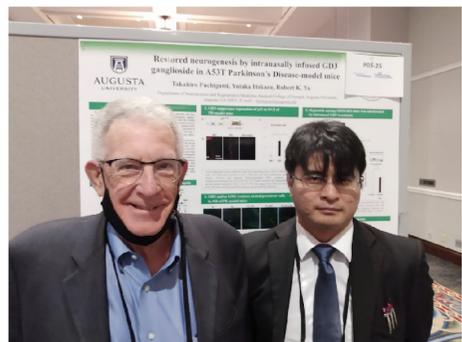


写真9 Seyfried 教授と、発表したポスターの前で

ンにあるハンバーガー屋では、色々あるオプションから選ばなくてはならなかったのですが、店員が気を利かして模型を使いながらゆっくりと説明してくれました。苦心してオリジナルのハンバーガーを注文しましたが、出来上がったものはハンバーガーではなくサンドイッチでした。どこで間違えたのか未だに謎です。店員には Very Good!! と

親指を立てながら食べましたが、実際味は悪くなかったです。

学会中には、Yu lab OBの Erhard Bieberich 教授(ケンタッキー大学)や、Thomas Seyfried 教授(ボストンカレッジ)らともお会いすることができました。Seyfried 教授とは糸数先生と三人でランチに行く機会がありました。互いの近況や一流の研究とは何かといったことまで、興味深い話を伺うことができました。Seyfried 教授はすでに70代で



写真10 向かって左から糸数裕上級研究員、Erhard Bieberich 教授、筆者



写真11 ASN2022 懇親会の様子



写真12 懇親会終盤

すが、引退する気はまだないそうです。

懇親会ではアルゼンチンから参加した学会アワード受賞者の女性や、ニューヨーカーの若手研究者と相席になり、互いの状況や国の文化などについて話すことができました。ニューヨーカーとは松井やイチローの話題で盛り上がり、アルゼンティーナにはアルゼンチン独特の飲み物(マテ茶)についても教えてもらいました。アルゼンチンタンゴは踊れるのか尋ねると、「あんなもの、ほとんどの人は出来ないわ」と苦笑されました。懇親会も終盤になると、大御所の教授方までもが入り交じるダンスパーティと化していました。これこそアメリカ文化といったところでしょうか。

留学の意義

異なる文化の中で生活し、現地の方々と交流を持つ中で、日本には決して得られない経験を積むことができます。私の場合、比較的単調な研究生活の中にも刺激があって飽きることはありませんでした。

米国のポストドクを間近に見られるということも重要だと思います。様々な国籍や人種のポストドクがおり、彼らは常に堂々としていて物怖じせず、



写真13 旧MCGビルにて、糸数先生と。この写真を撮って下さった若いご夫婦は、この建物で挙式されたのだとか。現役を退いても地元住民に愛され続けているようです。

研究テーマを次々に変えていく柔軟性があります。幅広い知識と経験を得た彼らが、やがて次の世代を育てていくわけです。そうした人々から、私自身大きな刺激を受けました。彼らには、自分が何をしたいのか、どうありたいのかという問いかけが常にあるのだと思います。MCGの校舎にペイントされた“Like no other”という標語は今でも胸に刻まれています。

Yu labは貴重なテーマを多く抱えており、可能であれば仕事を続けたかったのですが、あいにく申請していたグラントが全て落ちてしまい、帰国せざるを得なくなりました。いざそうなると、仕事とは関係なしに「もっとここにいたかったな」という思いが自然と湧き上がってきました。2年半という短い期間ではあっても、多くの楽しい思い出が残りました。この地で得た思い出は生涯の宝になることを私は確信しています。

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滋賀医科大学の等誠司教授、大学院時代に指導をして下さった東京都立大学の久永真市教授、Yu labに異動する際にお力添えを頂いた近畿大学の楠進教授、そして米国で研究する機会を与えて下さったRobert K. Yu教授、プライベートから研究まで様々な面で相談に乗って下さった糸数裕上級研究員にこの場をお借りして厚く御礼申し上げます。在米期間は残り僅かしか残されておりませんが、悔いの残らないようしっかり仕事を仕上げ、帰国したいと思えます。

2022年4月末日

追記

2022年5月18日深夜、Robert K. Yu教授は肺炎のため逝去されました。心より哀悼の意を捧げます。

海外留学先から

コロナ禍でのアメリカ・New Havenでの留学生活

Department of Cellular & Molecular Physiology, Yale University
織田 麻衣

はじめに

私は、現在アメリカのコネチカット州、New HavenにあるYale UniversityのSlav Bagriantsev博士の研究室に留学しています。新型コロナのパンデミック中の2020年9月に渡米し、現在約1年7カ月が経ちました(2022年4月時点)。本稿では、コロナ禍でのYaleでの私の留学生活について振り返りながら、留学するまでの経緯やNew Havenでの暮らしなどについてお伝えしようと思います。また、本稿が将来、海外留学を目指している方や希望している方の参考になれば、幸いです。

留学するまでの経緯

私は修士課程に進学後、将来的にアカデミアで基礎研究を続けていきたいという思いが強くなり、博士課程への進学を決意しました。しかし、当時の私は将来の進路を具体的に思い描いていませんでした(今思えば、この時からしっかりと将来について考えて、短期留学するなど積極的に動くべきだったと後悔しています)。博士課程2年になった時に、当時の指導教官であった齊藤修教授(長浜バイオ大学)に博士課程修了後の進路について相談をしました。その時、齊藤教授から進路の選択肢として「海外留学を検討してみようか?」と打診されました。当時の私は、海外に一度も行ったことがありませんでしたが、世界最先端の研究環境で一度研究をしてみたいという願望が高まり、将来的に1度は海外留学してみたいと思うようになりました。しかし、当時の私は英語でスムーズに会話できませんでした。また、1人

で海外生活していける自信が持てなかったのが、博士課程修了後すぐに「海外留学しない」という選択を選びました。そして、博士終了後は国内でポストドクとして働こうと思い、ポストドクを募集している研究室を探しました。博士修了してから10カ月後に、当時群馬大学医学部の分子細胞生物学研究室の柴崎貢志先生(現在:長崎県立大学教授)のもとで博士研究員として研究を開始しました。柴崎先生のもとでは、マウスの取り扱い方や神経細胞の初代培養など、新たな技術を学ぶことができました。ポストドクとして働き始めて1年が経過した時に、柴崎先生から「将来、アカデミアで研究者を続けるならば、一度は海外留学をした方がいい」というアドバイスをもらいました。このアドバイスを受けて、「海外留学するチャンスは今が最後かもしれない!」と思い、本格的に留学先を探し始めました。まずは、イオンチャネルの研究を行っている研究室や学会のHPに掲載されている募集を探して、数件メールを送りました。しかし、なかなか先方から返信が返ってこなかったので、留学先を探すのはとても難航しました。この時期は、学会や研究会で知り合いの先生方にも海外留学について相談していました。そんなある日、海外留学について相談していた先生の1人である、生理学研究所の齋藤茂先生からYale UniversityのBagriantsev博士がポストドクを探していると連絡をいただきました。私は、2016年に沖縄で開かれた国際動物学会のシンポジウムでBagriantsev博士の発表を聞いたことがありました。すぐに、彼の研究室から出ている論文を読み、彼の研究室で研究してみたいという気持ちが湧いてきて、Bagriantsev博士にメールを送りました。何度か

メールをやり取りした後に、Skypeで面接することになりました。私自身、Skypeでの面接が初めてだったこともあり、とても緊張しました。1度目の面接では、自己紹介やお互いに質問を行い、1時間程度話をして終わりました。私の拙い英語でもしっかりと話を聞いてくれる Bagriantsev 博士の姿に、とても良い印象を感じました。2度目の面接では、自分の研究について発表し、質疑応答を行いました。自分なりに発表準備をしっかりと行いましたが、質疑応答時に英語の聞き取りが十分にできず、正確な返答をすることができませんでした。これでは不採用になるだろうと落ち込んでいた時に、柴崎先生から「実際に彼の研究室に訪問してみてもどうか？」と提案がありました。すぐに、Bagriantsev 博士に研究室に訪問したいとメールを送り、2019年10月に約1週間ほど、Bagriantsev 博士の研究室に訪問しました。彼の研究室には、陰圧や圧入といった機械刺激を行う装置を備えたパッチクランプのセットを持っており、実際に彼の研究室でパッチクランプの実験を行うこともできました。さらに、ラボミーティングでは私の研究についてラボメンバーの前で発表し、Skypeで面接した時よりもしっかりと質疑応答を行うことができました。その他にも、ラボメンバーと一緒にランチに行ったり、Bagriantsev 博士夫妻とディナーに行ったり、Yale のキャンパスを紹介してもらったりと研究室のメンバーや Bagriantsev 博士夫妻と直接交流する時間を取ることができました。また、訪問した時期が紅葉のきれいな時期だったので、New Haven の自然が豊富な景色に魅了され、ここに絶対留学したいという思いがとても強くなりました。日本に戻ってから数日後、Bagriantsev 博士から「採用したい」との連絡があり、正式に彼の研究室に留学することが決まりました。今思えば、柴崎先生からの強い後押しとサポート、そして粘り強さで海外留学を実現することできたと思います。また、彼の研究室を選んだ大きな理由は、彼のとてもやさしい人柄です。私は英語でのコミュニケーションに不安を持っていたので、彼の研究室に訪問した時に相談しました。Bagriantsev 博士自身も博士課程に進学

する時にアメリカに留学した経歴を持っており、私の拙い英語でも一生懸命に聞いてくれ、「実際に住んで、慣れてくれば少しずつ話せるし、聞き取れるようになるから大丈夫だよ」と言ってくれました。この言葉で、安心して彼の研究室に海外留学することを決めることができました。

新型コロナウイルスのパンデミックと渡米直後のトラブル！

当初の予定では、2020年の5月末に渡米し、6月1日から働き始める予定でした。しかし、1月から新型コロナウイルスの感染が世界中に広まり始め、3月にはアメリカ大使館でのビザ発給が停止されました。また、3月中旬頃から Yale でも研究室への入構制限が始まり、留学開始は7月に延期になりました。6月になっても大使館でのビザ発給が再開されなかったため、さらに9月に延期することになりました。いつアメリカに行くことができるかわからない状態が続き、本当に海外留学できるのか不安な気持ちでこの数カ月間を過ごしました。7月に入ってすぐにアメリカ大使館でのビザ発給が再開され、8月中旬に無事ビザを取得することができました。その後すぐに、飛行機の予約を取り、急いで渡米準備を行い、9月中旬にアメリカに行くことができました。約12時間のフライトで JFK 空港（ニューヨーク）に到着後、New Haven まで2つの大きなスーツケースを持って、電車で2時間かけて移動するのは体力的に無理だと思ったので、シャトルバン（空港から目的地まで送迎してくれる予約制のサービス）を予約していました。税関を通過した後、空港の出口でシャトルバンの迎えを呼ぶための専用の電話機を探していた時に、その場にいた係員の人に「シャトルバンのサービスは新型コロナウイルスの影響で停止している」と言われました。警備員の方から、電車またはタクシーで New Haven まで行くしかないと言われた私は、電車で行ける自信がなかったので、泣く泣くタクシーで向かうことになりました。タクシーでは約1時間で New Haven に到着することができましたが、アメリカに到着後早々に予想外の大きな出

費 (\$300) が発生するとは全く予想していませんでした。数日後、シャトルバンの会社に連絡を取ると、通常通りサービスが行われていたことがわかりました。新型コロナのパンデミックにより現地で情報が錯綜していたようでした。今思えば、このアクシデントはとてもよい経験になりました。

歴史的な景観を持つ New Haven

New Haven は、東海岸のコネチカット州南部に位置しています。街の中心部には“New Haven Green”と呼ばれる公園があり、自然豊かな小さい街です。Amtrak と呼ばれる特急列車に乗れば、ニューヨークまで約1時間40分、ボストンまで約2時間で行くことができます。Yale University は、1701年に創立され、全米で3番目に古い歴史を持つ伝統的な大学です。New Haven の街中に Yale University のキャンパスや寮が点在しており、レンガ造りの歴史的な建物が多く立ち並ぶ、とても美しい街です(写真1)。また、120カ国以上の国から来ている留学生が多数在籍しており、国際性豊かな大学です。New Haven を含む New England 地方は、北海道と同じ緯度に位置しているため、夏は日本よりも涼しく快適に過ごすことができます(写真2, 左端)。秋には美しい紅葉を鑑賞することができますが(写真2, 中央)、冬になると冷え込みが厳しく、風がとても強い日が多いです。1年に何度か、大きなストーム(大寒波)が襲来し、道路などの除雪が追い付かなくなって、家から出ら

れなくなることもあります(写真2, 右端)。街の中心部である Downtown には、日本、メキシコ、中華料理といったレストランや Bar が立ち並び、週末になるとたくさんの人で賑わっています。Yale にはアジアからの留学生が多数在籍しているのので、アジア系食品店がいくつかあります。そこでは、少し値段は高めですが、日本の調味料や乾麺などを手軽に入手することができます。大きいスーパーマーケットは、基本的に New Haven の郊外にあります。Yale に在籍する大学院生やポストクの多くの人が車を所有していますが、留学前から私はアメリカで車を運転するつもりがありませんでした。月に何度か車を所有するラボメン



写真1 Yale University で有名な時計塔 Harkness Tower



写真2 自然豊かな New Haven (左: 夏、中央: 秋、右: 冬)

バーにスーパーに連れて行ってもらったり、デリバリーサービスを利用して、食料品を購入しているため不便を感じていません。New Haven は、アメリカでのピザ発祥の地として有名な場所で、ピザ専門店がたくさんあります。また、「East Rock Brewery」というビール醸造所が近くにあり、アメリカに来てからクラフトビールのおいしさに魅了されています。Yale に来る前にラボメンバーから聞いた話やHP 上での情報では、New Haven は治安が悪い場所だと聞いており、渡米前の私はとても不安に感じていました。しかし、近年その状況が改善されつつあり、危険なエリアに行くことや夜遅くに1人で外を出歩くことを避ければ、安全に生活をする事ができています。Yale は朝の7時から深夜1時まで毎日無料のシャトルバスを運行しているため、天気の良い日や実験で帰宅が遅くなる日はシャトルバスを利用しています。さらに、Art Gallery や Peabody Museum of Natural History といった美術館や博物館を所有しており、Yale 関係者は無料で利用することができます。また、Facebook に「Yale 日本人 or 日本人関係者」というグループがあり、年に1度の懇親会や卒業や入学シーズンには送迎会や新入生の歓迎会のイベントが開かれ、日本人の知り合いを作ることができました。

新型コロナウイルスのパンデミック禍での研究生生活

New Haven で住む家については、ラボメンバーから渡米直後は1カ月ほど sublet (一時帰国などで一定期間、家を空ける人の部屋をその間借りること) 先に滞在して、その間に現地で直接内覧してアパートを決めた方がいいというアドバイスをもらいました。ちょうど、Facebook の New Haven の Housing のグループで、短期間の sublet を見つけることができ、北東部の住宅街である East Rock というエリアで経営学科の修士課程の学生3人がルームシェアしている家に約1カ月ほど住むことにしました。Bagriantsev 博士の研究室は、Downtown の近くに位置していますが、半数以上のラボメンバーが East Rock に住んでいます。Downtown

は East Rock エリアと比べて、家賃の相場が高く、繁華街なので夜間の騒音が大きいという話を聞いていたので、私は East Rock エリアの物件を中心に探しました。研究室まで徒歩20分で行ける場所にある、ベッドやチェストなどの家具つきの studio タイプの部屋 (日本ではワンルームに区別される部屋) を借りることができました。アパートに住む住人の半数以上が Yale 関係者で、徒歩数分以内にアジア系食料品店があるのでとても良い立地のアパートを借りることができました。また、ちょうど日本に帰国される日本人の方々から家具や家電をもらうことができ、すぐに住環境を整えることができました。これから海外留学を予定している方は、現地で直接内覧して、その周辺の環境を自分の目で見て、住む家を決めることをお勧めします。

渡米直後、当時の Yale のガイドラインでは PCR 検査で2回陰性の結果を受け取るまで、研究室に行くことができませんでした。Yale 関係者は無料で PCR 検査を受けることができ、渡米してから1週間後に研究室に行くことができました。約1年ぶりに Bagriantsev 博士やラボメンバーと顔を合わせて会うことができた時は、留学がやっと無事に始めることができた喜びで胸がいっぱいでした。その後、ID カードの発行や保険の手続きといった事務手続きに加えて、実験を行うために必要な一連のトレーニング (動物実験などのトレーニング) や予防接種を受ける必要があり、とても大変でした。また同時に、銀行口座の開通などの生活のセットアップも自分1人で行わなければならない、慣れない英語での会話に四苦八苦しつつ、最初の1カ月間は疲れ果てて、ベッドで寝落ちする日々でした。また、最初の1カ月間は研究室の実験スタイルや実験機器の取り扱い方に慣れるために、マウスの神経細胞を初代培養して、パッチクランプで記録を取るという一連の実験を行うことから始まりました。2カ月目くらいから、自分のメインプロジェクトの実験を開始することができ、とてもうれしかったことを覚えています。

現在、所属している Bagriantsev 博士の研究室では、脊椎動物の触覚に関する分子基盤を明らかに

することを指して、モデル動物(マウス)や非モデル動物(アヒル、エレファントノーズフィッシュ)を用いて、体性感覚神経やマイスナー小体といった機械受容器で触覚情報(機械刺激)を検出、伝達する分子の同定、その特性を明らかにする研究を行っています。また、彼の奥さんである Elena Gracheva 博士も同じ学科で別の研究室を主宰しており、冬眠動物のリス(Thirteen-lined ground squirrel)を使って、冬眠中の摂食や飲水を抑制するためのメカニズムなどについて研究を行っています(写真3)。Gracheva 博士の研究室で飼育しているリスは、各個体の生理状態(ActiveかTorporなのか)を管理するために、当番制で毎日各個体の体温を測定しており、私も月に1度お手伝いをしています。約300匹のリスを飼育している夏の期間は、すべての個体の温度を測定するのに約3時間かかることもあり、とても大変です。しかし、かわいい仕草をとっているリスや眠っているリスを見ると、その大変さを忘れて、癒されています。

Bagriantsev 博士の研究室では、3台のパッチクランプの実験セットと1台の二本刺し膜電位固定方法の実験セットを所有しており、電気生理学的実験を行うために十分な研究環境が備わっています。Gracheva 博士の研究室には分子細胞生物実験、動物実験を行うための実験機器が揃っているので、基本的な実験はスムーズに行うことがで



写真3 Gracheva 博士の研究室で研究している Thirteen-lined ground squirrel。かわいい姿にいつも癒されています

きます。また、驚くべきことに、キャンパス内に「Stockroom」と呼ばれる売店があり、平日の朝8時から午後4時の間、ウォークインで汎用性の高い試薬や備品を購入できます。

現在、週に1度のペースで Bagriantsev 博士とディスカッションを行っており、自分からも積極的に実験のアイデアを出すようにしています。自分のアイデアが採用された時はとてもうれしいです。逆に、不採用になった時はなぜダメだったのかを考えることができています。また、Bagriantsev 博士から自分には考えつかないアイデアを提案されることもあり、とても良い経験を積むことができています。Bagriantsev 博士はラボミーティングでの発表が終わった時や面白い結果が出たときに、必ず「Good Job!」や「Wonderful!」という言葉を言ってくれます。それによって、常にポジティブな気持ちで研究をすることができています。ラボミーティングは Gracheva 博士の研究室と共同で行っており、2カ月に1度のペースで進捗報告をしています。Gracheva 博士の研究室のメンバーからは違う視点での確かな意見やアドバイスをもらうことができ、研究を進めるうえで非常に助かっています。研究室に入った当初は、ディスカッションのスピードの速さについていけず、発言することができませんでした。しかし、分からないことは積極的に質問したり、ラボミーティング後に直接聞きに行くように心がけています。また、Bagriantsev 博士と Gracheva 博士は、高校生に感覚生理学や研究のおもしろさを伝えるために、毎年7月に New Haven に住む高校生を対象にアウトリーチ活動を行っています。昨年は残念ながら、Zoom 上でのオンラインでの開催になりました(写真4)。視覚、聴覚といった各感覚について、パワーポイントを使った授業パート(どうやって視覚を感じるのか?など)と簡単な実験パート(ミラクルフルーツや Jerry beans を使った味覚実験)を通して、高校生にどうやって説明するのかなどを数カ月前からラボメンバーで話し合い、準備しました。また、どうして人間は冷たいという感覚を感じるのかを知ってもらうために、動画を自作しました(<https://youtu.be/yewSagKcgCU>)。この活

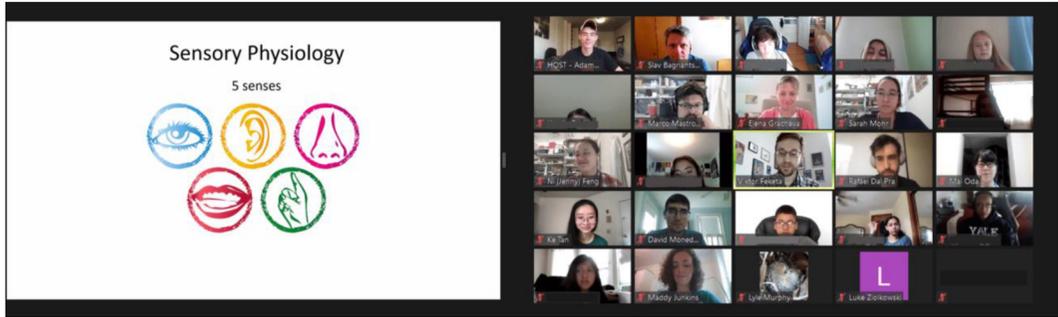


写真4 昨年夏にオンラインで行ったアウトリーチ活動の様子(左: 感覚について高校生に説明しているスライド、右: Zoomでの集合写真)

動を通して、アウトリーチに興味を持つことができ、日本に帰国後もアウトリーチの活動を続けたいと思いました。このような素晴らしい研究環境で、トレーニングを積んでいることは今後の研究者人生において、大きな財産になると感じています。

朝11時頃から、キャンパスの通り沿いにメキシコ、中華料理といった様々な種類のフードトラック(屋台)が並び、\$8ほどでランチを食べることができます(写真5)。私は週に1回フードトラックを利用しており、それ以外の日はお弁当を作って、ラボメンバーと一緒に食べています。中庭にローズガーデンがあり、暖かい時期には屋外でランチを食べることができ、太陽光を浴びる良い時間になっています。私たちの研究室は、イタリア、中国、ブラジル、スペインなどから来ている留学生が多く在籍しているため、自分の国の挨拶や食べ物について話をすることが多いです。最近では、ブラジル出身の大学院生がブラジル料理のレストランにディナーに行くというイベントを開いてくれ、各出身地の料理を堪能する機会がありました。このように、研究室はいつも楽しい雰囲気です。

最近、New Havenでの新型コロナの感染率は低い水準を維持しています。また、Yaleに在籍するほぼ100%の人がワクチンを2回以上接種しており、3月末からYaleの屋内でのマスク着用義務がなくなりました。In personでの研究セミナーや学科内でのイベント(リトリート、ピクニックなど)も少



写真5 メディカルキャンパスの通り沿いに立ち並ぶフードトラック。中国、メキシコ、ベトナム、韓国などのフードカートがあり、約8ドルでランチを食べることができます

しづつ再開されつつあり、他研究室のポスドクと交流する機会ができてきました。留学1年目の私は、早く研究の成果を出さなくてはいけないという焦りもあり、研究のONとOFFがうまく切り替えることができず、休日や長期休暇の間も関係なく実験をしていました。しかし、ラボメンバーから「休んだり、リフレッシュする時間を取ることも大切だよ」と言われ、今は少し肩の力を抜いて研究することができるようになってきました。また、ラボメンバーはハッピーアワー(金曜日夜の飲み会)や週末のBreakfastに積極的に誘ってくれ、現在は研究以外のオフの時間も大切にしています(写真6, 写真7)。また、ラボ内でお祝い事があるとシャンパンで乾杯して、みんなでお祝いをする習慣があります(写真8)。最近では、大学院



写真6 海沿いにある Seafood 料理が有名なお店 Stowe's にラボメンバーと一緒にいった時の記念写真



写真8 ラボメンバーの論文アクセプトとポストドクの fellowship 獲得した時のお祝いパーティでの記念写真 (一番左: 著者、右から3番目: Bagriantsev 博士)



写真7 New Haven の Restaurant Week にラボメンバーと一緒にランチを食べに行った時の集合写真 (右端: 著者)

生の Review 論文がアクセプトになったり、ポストドクのフェローシップの獲得など嬉しいニュースがたくさん舞い込んできており、私自身の研究のモチベーションも高まっています。

渡米前の私は、英語で会話が十分にできる自信がありませんでした。しかし、実際にアメリカに住んで、英語で話していくうちに英語の聞き取りが徐々にできるようになってきました。ラボメンバーがよく使用するワードや言い回しを覚えて、自分のレパトリーを徐々に増やしました。また、渡米前に応募していたフェローシップの選考

の結果、2つの財団からのサポートを受けることができ、現在は研究活動に専念することができています。この1年7カ月を振り返ってみると、新型コロナにより想像していた留学生活とは少し違った形での留学生活となってしまいましたが、とても充実した留学生活を送ることができていると実感しています。まだ、いつ日本に帰国できるか未定ですが、将来的には日本に帰国し、イオンチャンネルの研究を通して、日本の生命科学の発展に尽力していきたいです。まずは、現在行っている研究の成果を筆頭著者論文として投稿することを目標に頑張ります。

将来、海外留学を検討されている方へメッセージ

私が初めて海外に行ったのは、2019年8月にカナダ・モントリオールで行われた国際神経化学会に参加した時でした。私の海外での経験は極端に少ないので、渡米直後たくさん苦労しました(チップの払い方など全くわかりませんでした)。現在、所属する研究室の留学生の話を見ると、学部生の時に短期間(半年から1年間)留学している人が多いです。短期間の留学は海外での暮らしや文化を体験することができるうえに、海外の知り合いを作ることができます。将来、海外留学を希望している人は、学部生の頃から国際学会への参加や短期間の留学などで積極的に海外へ行くこと

をお勧めします。また、アメリカでは大学院生からポストドクになるときに研究分野を変えている人が多いように思います。私の場合、一貫して「イオンチャネル」を主軸として研究を行ってきましたが、分子細胞生物学、神経科学、生理学といったように研究分野を変えてきました。現在の私は、これまでに取得した技術（経験）をベースに新しい技術を取り込んで研究することができています。研究分野や研究室を変えることは、今後の自身の研究にプラスに働くことが多いと思います。また、私は日本神経化学会（若手育成セミナー）に参加し、多くの学生さんやポストドク、先生方と交流する機会を持つことができ、知り合いが増えました。確かに、海外留学は楽しいことばかりではなく、異国という地に1人または家族で渡り、慣れないことばかりで最初は苦勞することもあります。しかし、研究者として人間として大きく成長する良い機会になります。この経験は今後の研究者人生に大きな糧になると思いますので、みなさんも思い切って挑戦してみてください。

Bagriantsev ラボと Gracheva ラボでは、現在ポストドクを募集しています（研究室のHPから私た

ちの研究室から出た論文を見ることができます：<https://campuspress.yale.edu/squirrel/>）。もし、私たちの研究に興味を持った方がいれば、応募してみてください。

おわりに

最後になりますが、留学先を紹介していただいた生理学研究所の齋藤茂先生、留学する際に多大なサポートと後押しをしていただいた長崎県立大学の柴崎貢志先生、群馬大学の石崎泰樹学長をはじめ、これまでお世話になった諸先生方に心より感謝申し上げます。そして、留学先として受け入れてくださった Bagriantsev 博士と Gracheva 博士、並びにラボメンバーのみんなに心から感謝しています。最後に、本稿を執筆する機会を与えて下さいました滋賀医科大学の等誠司先生、自治医科大学の山崎礼二先生、海外留学を支援して下さいましたアステラス病態代謝研究会並びに上原記念生命科学財団にこの場をお借りして深く感謝申し上げます。そして、私の留学を応援してくれている家族に深く感謝申し上げます。

海外留学先から

アメリカ南部ヒューストンでの研究生活

Baylor College of Medicine, Department of Neuroscience

小川 優樹

はじめに

私は現在アメリカテキサス州ヒューストンの Baylor College of Medicine, Matthew Rasband 研究室に Research Assistant Professor として留学をしている小川優樹と申します。私は2018年の6月にポスドクとして渡米し、2021年12月からは Research Assistant Professor (仕事内容はポスドクとほとんど同じ)として仕事をしています。もうすぐ留学をしてから5年目になりますが、これまでの経験を「海外留学先から」として執筆させていただきたいと思います。

大学院生活と留学までの経緯

私は星薬科大学の6年制薬学部の課程を修了後、博士課程では東京慈恵会医科大学再生医学研究部に所属し、岡野ジェイムス洋尚教授の指導のもとで博士号を取得しました。岡野ジェイムス教授は研究者として11年間アメリカで過ごされた経歴を持ちます。お昼時にはラボのみんなで食堂でご飯を食べるのが習慣でしたので、そこで聞くアメリカでの研究生活の様子にとっても魅力を感じていました。私は大学院ではHu (Elavl) というRNA結合タンパク質の研究をしていました。Huタンパク質は脳内で豊富に発現しており、特定の配列を持つmRNAの発現量と選択的スプライシングに影響を与えます。また、その機能障害はアルツハイマー病に関連することが報告されています。そしてHuのノックアウトマウスの研究を行う中で、実際にこのマウスが神経変性症状を呈することがわかりました。Huの機能低下と神経変性の発症

に関連する因子を解析していく中で、私は現在の研究対象でもある AnkyrinG という細胞骨格系タンパク質に注目をするようになりました。研究を進めると面白いデータがでてきましたが、その解釈などを深くディスカッションできていませんでした。そこで日本人で関連する研究をしている方を探したところ、私の現所属である Matthew Rasband 研究室に留学されていた、大阪大学の吉村武先生を知りました。吉村先生にメールですぐに連絡をし、その後大阪大学へ行って直接研究の話をする機会を頂きました。自分の研究について、これほど詳しく議論できることはこれまでになかったもので、非常に楽しいひとときだったことをよく覚えています。さらにその時、International Society for Neurochemistry (ISN) の Advanced School (2017年)に Matthew Rasband 教授が参加するというのを聞きました。ISNのAdvanced Schoolとは、各国から50人くらいの若手研究者が集まり、約5日間をかけて行われる合宿のことです。そのときには学位取得の時期も迫っており次のポジションについても考えていたので、実際に Rasband 教授に会って研究の話と留学の話をしてみたいと思いました。そして、Advanced Schoolで Rasband 教授に留学の話を相談したところ、かなり前向きな返事を頂きました。そのため博士取得後の進路については他の候補を考えることはありませんでした。その数カ月後、ヒューストンの Baylor College of Medicine にて現地でのインタビューを受けました。5日間ほどの滞在の中で、ラボメンバー全体への研究発表に加えて、メンバー1人ずつからそれぞれのプロジェクトについて話を聞きました。夜にはラボメンバーに食事に連れて行ってもらい

ました。慣れない英語でのソーシャルなイベントはとても緊張しましたが、直前に ISN の Advanced School で英語の合宿をしていたのは良い経験だったと思います。その後、留学の話は順調に進み、2018年6月から留学をすることができました。海外留学におけるフェローシップの取得ですが、Rasband 教授からは「必要ではない」と言われたので、何も応募しませんでした。

ちなみに、博士課程最後の1年間は下記のようなスケジュールでした。

2017年 8月：ISN で Rasband 教授に会う

2017年10月：論文を投稿

2018年 1月：アメリカでのインタビュー

2018年 2月：投稿していた論文が受理

2018年 3月：学位審査

2018年 6月：留学

非常にきついスケジュールで大変でしたので、そうならないような準備をおすすめします。逆という、こんなスケジュールでもなんとかなるので、今博士課程でつらい方も諦めずに頑張ってください。

ヒューストンでの生活

私が留学している Baylor College of Medicine は、アメリカ中南部の街、テキサス州ヒューストンにあります(写真1)。ヒューストンは NASA のジョンソン宇宙センターがあることで有名で、観光名所になっています(写真2)。またヒューストンには世界最大の医療研究機関の集積地であるテキサスメディカルセンターがあり、Baylor College of Medicine はその中に所属しています。ほかには MD Anderson Cancer Center, University of Texas, Rice College, Texas A&M University などの大学が都市一体にひしめき合っており、大学間での共同研究も盛んです。ヒューストンはアメリカ南部の街らしく、「古き良きアメリカ」という雰囲気を感じます。名物料理にはバーベキュー(旨い!)やメキシコ料理(旨い!)があります。生活するにはどこに行くにも車が必要です。私は日本ではペーパードライバーでしたが、アメリカに来て運転できる



写真1 Baylor College of Medicine のメインビル。建物正面の噴水が特徴的



写真2 NASA ジョンソン宇宙センターの見学ツアーに参加

ようになりました。気候は大まかに言えば東京に近いのですが、平均気温が5-10°C くらい高いイメージです。例えば1月でもパーカー1枚で外に出られる日もあります。海から近いので海水浴や釣りもできます。特定の公園には野生のアリゲーターが生息しており、時期によってはアリゲーターの赤ちゃんを見たりできるのも、自然が豊かなテキサスの良さだと思います(写真3)。また広大な農場でのいちご狩りやブルーベリー狩り、ハロウィンイベントなどを楽しむこともできます(写真4)。公園も多いので、子供と遊ぶ場所もたくさんあります(写真5)。家賃はカリフォルニア



写真3 Brazos Bend State Park にいる野生のワニ



写真5 大学近くの Herman Park では毎週末コンサートが行われる



写真4 農場でハロウィンイベントに参加。写真中央に筆者、妻、息子

やニューヨークと比べるとだいぶ安く、ポストクの家計には優しいです。ヒューストンは人種の多様性が高い場所としても知られています。また温暖な気候のためか、心の暖かな人が多いです。そのため人種差別のようなことを感じたことはありません。歩いているときやエレベーター内などで気軽に話しかけてくる人も結構いるので、慣れるまではびっくりしました。日本から研究留学にきている人も多く、日本人研究者のコミュニティもあります。

Rasband 研究室

Rasband 研究室は2002年に発足しており、その当初から常に1-2人の日本人がポストクとして所属しています。そのためボスの Rasband 教授は日

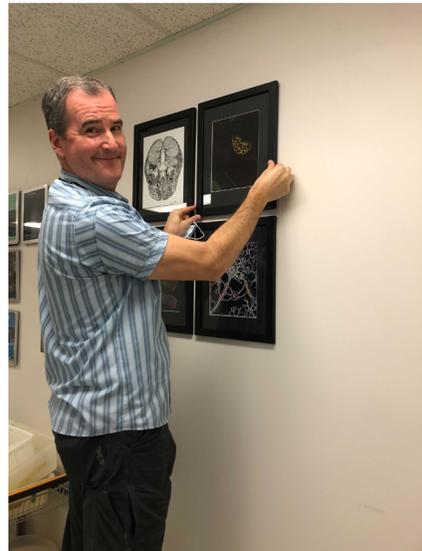


写真6 ラボの装飾を楽しむ Rasband 教授

本人をよく理解してくれており、留学直後の下手な英語でもしっかりとコミュニケーションをとってくれました。Rasband 教授は、学生・ポストクとは常にフランクに接してくれて、研究のことも私的なことでもいつでも相談に行くことができます(写真6)。とても人格者であり、将来自分もこうありたいと思える尊敬する先生です。研究室には、現在 Research Assistant Professor 2人、ポストク4人、学生5人、テクニシャン2人がいます。国際色は豊かで、アメリカ人、中国人、台湾人、ドイツ人、インド人、レバノン人など色々な人が

所属していました。基本的にラボにコアタイムはなく、どれだけラボにいたかよりも、きちんとデータを出していることが重視されます。週1回のプログレスミーティングと、週1回のジャーナルクラブに加えて、週に1回 Rasband 教授と1対1で1時間ほど話す時間があります。

Rasband 研究室での研究

現在私が研究の対象にしているのは、軸索起始部 (Axon initial segment) とランビエ絞輪です。これらは有髄神経の軸索のミエリン鞘に囲まれて“いない”部分を指します。ナトリウムチャンネルが高密度に集積する場所として知られており、跳躍伝導が起きる根本的なメカニズムに関係しています。他にもいくつかの機能が知られていますが、これまでに知られている関連タンパク質のみではそのすべてを説明することはできないこともわかっています。そこで当研究室では、近位依存性ビオチン標識法 (BioID 法) を用いて、部位特異的なプロテオミクス解析を行い、関連タンパク質の網羅的な検出を行っています。私のメインの研究は、このようにして得られた候補のバリデーション及び機能解析です。この分野では、第一にタンパク質の局在解析が重要になります。そこで、ハイスループットな局在解析法として、CRISPR/Cas9 を用いた非相同末端結合を利用した遺伝子ノックイン法 (HITI 法、HiUGE 法、ORANGE 法) をラボで立ち上げました。この手法によって、現在では数十種類のタンパク質の局在を数週間の内に同時に調べられるようになっていきます。次に行うのが機能解析です。タンパク質の機能解析法としては、shRNA を用いた方法や CRISPR/Cas9 を用いた方法が知られていますが、ニューロンを対象として効率的にスクリーニングをする方法はあまり確立されていませんでした。そこで私は CRISPR/Cas9 とアデノ随伴ウイルスベクター (AAV) を組み合わせることで、培養ニューロンにおけるノックアウトスクリーニングを効率的に短期間で行えるプラットフォームを構築しました。このように、スクリーニング、バリデーション、機能解析を短期間で高効

率に繰り返すことで、軸索起始部とランビエ絞輪のより詳細な機能解析を進めています。

ラボアクティビティ

以前は年に1回 Rasband 教授の家でホームパーティーが開かれていました。ほかにも、Neuroscience department リトリートとして、リゾート地のホテルで1泊2日の(無料の)合宿がありました(写真7)。最近はコロナの影響でどちらも中止になってしまい残念ですが、近々再開されることを願っています。その代わりとしては、みんなで野外で食事をしたり(写真8)、みんなでゴーカートに行ったりしたのは良い思い出です(写真9)。



写真7 Neuroscience department リトリート (2019年)



写真8 Abhijeet Joshi (写真前列の右から3番目) の独立祝いの食事会。Congrats!



写真9 ラボアクティビティーのゴーカート。写真中央の旗を持っているのがRasband教授。左から3番目が筆者



写真10 筆者家族。鍾乳洞ツアーにて

生活の苦難

アメリカでの生活は楽しいことだけではなく、大変なこともたくさんあります。まず思い当たるのは医療保険です。私は薬学部で薬剤師の資格をとったので、日本の医療システムには比較的詳しいと思っています。しかしアメリカのシステムは日本とは全く異なります。例えば日本では、医療機関を受診する際はその場で支払を済ませます。しかしアメリカではその場で支払に加えて、数ヶ月後に追加の請求が届きます。内容も「これは病院への支払い分」「これは麻酔をしたことへの支払い分」「Deductibleはこの額」「Co-payはこの額」など、この支払がなぜ発生しているのかよくわからないことがままあります。次に、2021年2月には、100年に1度というレベルの猛烈な寒波がアメリカを襲いました。その際には、多くの家で電気や水道が数日間使用できないという自体に陥りました。さらに、ヒューストンは海に近いため毎年ハリケーンがきます。これ自体は東京の台風とそれほど変わりませんが、地形的にヒューストンは平地であるため、浸水の被害が出やすいです。2017年のハリケーン・ハービー（私が留学する1年前）では、多くの家で浸水の被害がおきたそうです。

アメリカでの研究生活

大変なこともありながら、アメリカでの研究生

活には魅力もあります。Rasband研究室では、NIHのグラントに加えて民間の助成金を獲得しているため、資金が非常に潤沢です。研究室には、倒立型顕微鏡が1台、正立顕微鏡が2台ありましたが、昨年には研究室専用に超解像度STORM/STED顕微鏡を購入しました。他にも実験に必要なであれば新しい機器の導入がスムーズにできています。通常であれば共用施設に設置されるような様々な機器を、自分たちの研究室内で自由に使うことができるメリットは大きいと思います。また研究における共通言語は英語ですので、日常的に英語でのディスカッションを行い英語の表現力を上げていくことは、論文の質を上げるためにも重要だと思います。

最後に

Rasband研究室では毎年1人くらいポスドクを受け入れています。今回の話を読まれて研究室に興味を持たれた方がおられましたらぜひご連絡ください。また、今回このような留学体験記を書く機会を与えて下さいました、滋賀医科大学等誠司先生および自治医科大学山崎礼二先生、博士課程の指導をして頂きました東京慈恵会医科大学岡野ジェイムス洋尚先生、留学のアドバイスをしてくださいました大阪大学吉村武先生、そしていつも支えてくれる家族と妻と息子にこの場を借りて感謝申し上げます。

海外だより ～独立篇～

多様性に富んだリサーチライフ

Department of Psychiatry and Behavioral Neurobiology,
The University of Alabama at Birmingham Heersink School of Medicine

丹羽 美苗

はじめに

2019年1月に米国アラバマ大学バーミングハム校 (UAB; 写真1) にラボを立ち上げてから、まもなく丸3年が経とうとしています。渡米当初は、まさか自分がアメリカでラボを主宰するとは夢にも思っておりませんでした。また、アメリカの生活の中で、十二支が一巡したことにも驚いています。この度、神経化学の紙面をお借りして、アメリカで暮らす子持ち女性研究者の視点から、アメリカでの研究生生活、アカデミアでの就職活動、ラボの運営などについて書かせていただきます。

アメリカでの研究

様々な人種や国籍、バックグラウンドを持つ人々が共存する多様性が認められるアメリカ社会。渡米当初は、自分の中の「普通」や「当たり前」と

いう感覚がなくなっていくのを実感しました。科学の世界では、周りと同じことを繰り返しても、ブレイクスルーは得られません。時には思い切って王道を逸脱し、既成概念を打ち破ることが大切です。

なぜこの研究をするのか。これまでに何がわかっていて、これから何を明らかにしないといけないのか。この研究成果は、人々にどのように役立つのか。この研究では、どのような概念や実験手法が革新的なのか。実験計画は、論理的根拠に基づき、実現可能か。計画の落とし穴は何か。予想通りの結果が得られない場合の代替案は何か。得られた結果に基づいて、今後どのように研究を展開させていくのか。

科学者は、ただ闇雲に実験をしてデータを蓄積するのではなく、上記のような疑問を持ち、知的好奇心を持って自分の頭で考え抜いて、研究を進めていく必要があると思います。私にとって、多様な文化を持つアメリカの研究環境は、そのよう

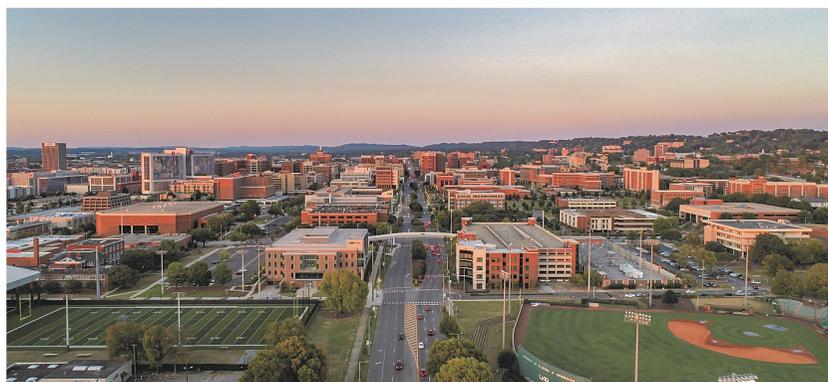


写真1 Birminghamのダウンタウンに位置するUAB。2019年、米国Young Universityでトップにランキングされた急成長中の大学です。

な研究への取り組み方を学べる場所でした。

インターネットが普及して、どこにいても最新の情報が得られるようになったため、海外で研究することにあまり魅力を感じない若手研究者が増えていると聞きます。私たちは同じルールのもとで研究をしていますが、国によって研究システムは異なります。私自身は、異なるシステムを理解し、グローバルな視野を広げ、言葉や文化の異なる環境で柔軟に研究を行うことが、研究者として成長するために重要だと考えています。これはあくまでも私の考え方です。キャリアパスについても、様々な考え方があります。どのキャリアパスが正しいのか間違っているのかはわかりません。自分の選んだ道を切り開いていけばよいのではないのでしょうか。

研究と子育て

私はポストドク時代に初めての妊娠・出産を経験しました。夫婦の生活スタイルは大きく変わりました。研究のための時間をいかに確保するかは、現在も含めて長年の課題です。デイケアやアフタースクール、キッズキャンプなどのサポートを最大限に活用したり、家事の負担を減らすために文明の利器を導入しています。ポストドク時代から、週末は午前と午後の夫婦交代制で、どちらかが仕事をして、もう一方が子供の世話をするというスタイルを続けています。それでも、独身時代に比べて働く時間は短くなっていますので、優先順位をつけて仕事をしています。

私たち研究者は、仕事の都合上、子供の学校行事にすべて参加することはとても難しいです。その代わりに、シニア研究者の「できる限り学校に寄付するのよ（研究者の給料は安いけどね!）」というお言葉を胸に、機会があれば寄付をして、先生やクラスメイトの親御さんに感謝の気持ちを伝えています。例えば、小学校では、世界の祝日の祝い方を学ぶ授業があります。アメリカは移民の国ですから、担任の先生は様々な国出身の親御さんに直接電子メールを送って、「あなたの母国の祝日の祝い方をクラスで教えてくれませんか。」とお願いします。非常に活発なボランティア活動を

行っているコミュニティですので、多くの親御さんがクラスを訪れ教えてくださいます。私たちはというと、グラントの申請書とにらめっこする時期です。学校訪問は丁重にお断りし、代わりに祝日の祝い方のスライドショーを作り、先生とクラスメイト全員に折り紙とお菓子を用意しました。このように、公私のバランスを取りながら、自転車操業のようにラボを運営しています。

家族旅行もほとんどしない生活スタイルですので、コロナ禍以前は、夫婦で学会に参加する際は、子供を連れて行き、学会会場のデイケアに預けていました。子供をストローラーに乗せたまま、ポスター発表をしたこともありました。男女問わず多くの研究者がそうしていましたので、特に目立ったことはありませんでした。学会によっては、学会期間中のデイケア代をサポートくださる制度があり、子育て世代の研究者にとってはとても助かります。

また、妊娠・出産により研究活動に支障をきたすことを考慮して、さまざまな制度が設けられています。本稿では、私が利用した3つの制度をご紹介します。一つ目は、NIHのEarly Stage Investigator Status (ESI: 学位取得後10年以内の研究者のステータス)を、子供一人の出産または養子縁組に対して12カ月間延長できるというESI Extension制度です。この制度のメリットは、ESI向けのグラント申請時期を延長することができること、R01グラントなどの審査時にESIが考慮される(ESIは経験や業績等が少ないために、シニアよりも若干ファンドされやすくなる)期間が延長される、などです。私の場合、妊娠後にESI向けのグラントには採択されたことはなく、ESI関係なくR01が助成されましたので、結果的にこの制度による直接的な効果はありませんでした。とはいえ、ESIの期間が延長されたことは、私にとって精神的な救いとなりました。二つ目は、NIH Research Independent Project Grant Awardの初回受領者が、プロジェクト期間中に出産または養子縁組をした場合に支給される助成金です。私の場合、最初のR01獲得後に出産したため、このサブプリメントグラントに申請することができ、ありがたいことに採

沢され支援をいただきました。私の申請の目的は、出産・育児で研究活動が停滞している中、ラボメンバーを一人増してプロジェクトを推進し、次のグラントの獲得につなげることでした。NIH 関連の制度は随時更新されていますので、最新情報は各インストラクションをご参照ください。三つ目は、所属大学の休暇寄付制度です。アメリカは、産前産後休暇、育児休暇に関しては後進国であり、制度を改革する必要があると感じています。私はUABに勤めて1年未満での出産だったため、制度上は産後休暇を取ることができませんでした。しかしながら、休暇寄付制度を利用して、出産日から8週間の休暇をいただきました。私の同僚ファカルティの多くは、休暇を使い切れなくて、快く寄付してくださいました。私は妊娠中に大きな問題もなく、出産当日まで働くことができ、この寄付制度を利用できたことにとても感謝しています。また、生後8週の子供を、すぐにキャンパス近くのデイケアに預けることができたので、スムーズに仕事に復帰できたことも有難かったです。

研究生活は良いことばかりではありません。実験が失敗したり、論文がリジェクトされたり、グラントが獲得できなかつたりすることもあります(私の場合はたくさんあります。精進いたします...)。そんな日々が続いても、子供の元気な笑い声を聞くと、また頑張ろうという気持ちになります。親の背を見て子は育つ。このことわざを信じて、悩みながらも前に進んでいきたいと思えます。

アメリカのアカデミアにおける就職活動

以前、米国のアカデミアでの就職活動について、採用される側の視点でレポートしましたので¹⁾、今回は採用する側の視点でレポートしたいと思います。

ここ2年間、Faculty search committee memberとしての活動に関わり、採用する側の選考基準もわかってきました。書類選考の段階では、カバーレター、履歴書、これまでの研究概要、今後の研究計画、教育理念、ダイバーシティに対する考え方など、紙面で明確に自己アピールする必要があります。

ます。若干名のファカルティポジションに何百もの応募がありますので、応募書類の質が非常に重要になります。研究成果が一流誌に掲載されていること、グラントやフェローシップを獲得していること、この二点が最低条件のようです。では、その二つの条件を満たしていない場合はどうすればよいのでしょうか。一流誌に研究成果が掲載される可能性が高いこと、将来的にグラント獲得につながる可能性のある研究アイデアを持っていること、最先端の実験技術とその技術を共有した実績があること、応募先の Department の研究内容にあっていること、などが挙げられるでしょう。要するに、「良い研究をしろ」「金をとってこい」「コラボレーターとしてやりやすい研究者であれ」ということでしょうか。プレゼンテーションの際にも、審査員たちは「この候補者は、グラントを獲得できる(=お金になる)良い研究をするだろうか。私たちの Department の発展に貢献するだろうか。」などと思いつつ話を聞いています。

最高峰の施設だけに応募して難なくポジションを獲得する超人的な研究者もいらっしゃいますが、私のような凡人には選り好みをしている暇はなく、自分の研究に少しでもフィットすると思ったら、どんどん応募し続けるしかありません。特に、一流誌に掲載される可能性やグラントを獲得できる可能性が高いときには、できるだけ早い段階で就職活動を始めることをお勧めします。私の場合、非常に時間とストレスのかかる就職活動でしたが、振り返ってみると、研究者として成長するための素晴らしい機会となったように思います。最終的には、採用される側とする側の意向が一致し、ご縁があるかということではないでしょうか。

コロナ禍でのラボ運営

経験の浅いPIとしては、シニアファカルティにアドバイスを求める機会があります。独立してからの数年間が非常に重要であるという話の中で、雪だるまの作り方を例に挙げられました。まず、しっかりとした硬いきれいな丸ボールを作ることが大切です。転がり始めると、雪だるまは面白い



写真2 オンライン形式でのラボミーティング。黄色の枠で囲まれているのが筆者。

ように大きくなっていきますので、最初が肝心なのです。現在の私は、硬くてきれいな丸ボールを作るのに苦勞しています。いつになったら上手く転がり始めるのだろうか、日々不安でいっぱい。その一方で、大きくてきれいな雪だるまを作れる日を楽しみにしております。前述のラボ紹介記事¹⁾で、コロナ禍前のラボセットアップについてレポートしましたので、本稿ではコロナ禍でのラボ運営に焦点をあてます。

2019年は、私の人生において大きな出来事が重なった年でした。独立してラボを立ち上げ、初めてのROIを獲得し、妊娠・出産をした年でした。ようやくラボのセットアップが落ち着いてきて、軌道に乗せようとしていた矢先、新型コロナウイルス感染のニュースが入ってきました。最初は、中国での出来事で、インフルエンザと同じ感覚で考えていましたので、あまり気にしていませんでした。母国である日本に影響が及ばないことを祈っていました。電子メールでは、「コロナビールを飲んで乗り切ろう」という冗談を書いていました。それがあつという間に世界中に感染が広がり、2020年3月からはパンデミックに突入し、現在でも深刻な問題になっています。

2020年3月17日から、UABはLimited business modelとなり、ラボは基本的に約3カ月シャットダウンしました。ポストドクがマウスコロニーを維持する程度で、私たちの研究は完全に停滞しました。1歩進んで10歩下がるような感覚でした。3月中旬から小学校・デイケアは閉鎖し、自宅でのリ

モートワークと育児の両立生活ははじまりました。最初の1-2週間は、どうやって仕事の時間を確保するのか、試行錯誤を繰り返しました。最終的にたどり着いたのは、それまでの週末のワークスタイルでした。夫婦で午前と午後のシフトを組み、ラボのグループミーティングやラボメンバーとの個別ミーティングはすべてオンライン形式で行い(写真2)、時には子供を抱っこしながら仕事をしました。やるべきことはたくさんあるのにも関わらず、思うように仕事はかどらないことに焦りを感じていました。同時に、長引くりリモートワークで、ラボメンバーの精神状態が心配になりました。4月上旬には、各メンバーの自宅にチョコレートを送り、元気づけました。6月になるとデイケアが再開され、夏休みに突入していた小学生はサマーキャンプに参加するようになりました。育児の負担が軽減され、それ以降は夫婦で交互に1日おきにラボに通うようになりました。UABはPhase 1からPhase 5の段階を経て、徐々にファカルティやスタッフがキャンパスに戻るようにアレンジされました。2021年6月には、ラボメンバーが集まり、屋外でラボ食事会をすることができるようになりました(写真3)。室内では未だマスク着用が必要で、色々制約があるものの、徐々にコロナ禍以前の研究生活に戻っていきました。コロナ禍の影響はまだ残っており、実験装置・試薬の発注や新規ラボメンバーの採用には苦勞しています。

COVID-19は、私たちのラボに大きな影響を与えました。今後、どのように軌道修正していくかが



写真3 コロナ禍以降初のラボ食事会。Birmingham は、“Southern hospitality”にあふれ、グルメな街としても有名です。左から3番目が筆者。

課題です。様々な影響を受けていますが、子育て世代の研究者にとっては良いこともありました。会議はすべてオンラインで行われるようになり、子供の体調が悪い時も自宅から国内外の会議に参加できました。また、Virtualで開催される学会やワークショップ等が増え、オフィスや自宅から参加できました。今後も、オンラインを利用したハイブリット型の学会開催を継続してほしいと切に願っています。

Niwa lab

Niwa Lab では、脳の発達・機能ならびに恒常性維持における内分泌-神経系メカニズムの解明に焦点をあてて研究を行っています。私たちの身体では、神経系、内分泌系、免疫系が生体機能を巧みに制御することで、恒常性を動的に維持しています。精神疾患では、脳の発達過程において、こうした制御系へのストレス負荷が、従来備わっていた遺伝・環境素因と相まって、恒常性の維持機構を変容・破綻させ、成人初期に疾患を引き起こすと考えられます。しかしながら、その詳細なメカニズムは未だ不明であります。私たちは、細胞レベルから内分泌-脳神経サーキット、行動レベルに至る

まで統合的な解析を進め、ストレス関連精神疾患の病因・病態生理の解明および将来的な予防・診断・治療方法の開発に貢献することを目指しています。

私は学振PD、海外学振、さきがけ、NIH K99 キャリアデベロプメントグラント、NIH R21、NIH R01 等に採択された経験があります。日米でのグラント獲得方法や、PIになるためのキャリアデベロプメントについて、具体的なアドバイスができると思います。

Birmingham は、Atlanta から車で2-3時間の場所にあるアメリカ南東部に位置する街です。アメリカの他の大都市に比べて、住宅費が格段に安いので、比較的ゆとりのある生活ができます。

UAB では神経科学系の研究が活発に行われています。私たちの研究に興味があり、設備、共同研究、生活など恵まれた環境の中で、海外での研究に挑戦したいという高いモチベーションをお持ちの方は、ぜひ一緒に研究しましょう！どうぞお気軽にご連絡ください (mniwa@uabmc.edu)。

おわりに

海外在住子持ち女性研究者として、経験談を含めて、輝かしい未来ある若い研究者の皆さんへのメッセージを書かせていただきました。多くの先輩研究者から多面的なアドバイスをいただきながら、常識にとらわれない自分だけのオーダーメイドの研究スタイルを築いてください。どうすれば自分の履歴書を輝かせることができるかを考えながら、研究を楽しむことができれば幸せだと思います。

最後になりましたが、本稿に執筆の機会を与えてくださいました竹林浩秀先生に感謝申し上げます。この場をお借りして、長年にわたりご指導いただきました鍋島俊隆先生、澤明先生に深謝申し上げます。また、いつも私を支えてくれる夫と子供たち、日本の家族に感謝しております。

文 献

- 1) 丹羽美苗, Lab Report 海外ラボ独立篇. 実験医学, 38, 646-648 (2020).

私と神経化学

神経化学会の若手研究者に望むこと

福永 浩司

東北大学名誉教授

1. 私と神経化学会

2017年東北大学主催で第60回日本神経化学会大会を主催して早いもので5年が経ちました。コロナ禍前の開催で、大変貴重な大会になりました。その際、日本神経化学会60周年祝賀会(写真)を開催できたことも学会にとって、さらなる発展の起爆剤になったと自負しています。参加していただいた先生、学生にお礼申し上げます。コロナ禍になって、学生にとって対面での学会発表がいかにか大切かを思い知らされました。一方で、簡単には聞けない海外の著名な先生方の講演をWebオンラインで気軽に聞けることは会員にとって、メリットもあるのではないのでしょうか。

さて、私は神経化学との関わりは1980年に遡ります。いまも功労会員として参加しております。42年間お世話になっていることになります。この機会に少し、思い出を紹介します。1982年に宮本英七先生(熊本大学)の下でCa²⁺/カルモデュリンプロテインキナーゼII(CaMKII)をラット脳から精製し、論文を出すときの出来事です¹⁾。分子量5万のサブユニットが12個会合したそれまでには報告のないユニークな酵素であり、なかなか英文科学誌にはアクセプトされないのではと不安でした。宮本先生に相談するとすぐに、カルモデュリンの発見者である垣内史郎先生を紹介していただき、熊本に来られた際に投稿について相談しました。

その頃、垣内先生はJournal of Neurochemistry (JNC)のDeputy Editorをされており、投稿のアドバイスをいただきました。その後、JNCに投稿して、アクセプトされました。次のステップはCaMKIIの研究を科学界に認めてもらうことが必要です。その時に、自分をアピールする機会を得たのが神経化学会でした。その頃も発表は15分でディスカッションは10分だったと思います。神経化学会の特徴は進行が遅れてもディスカッションには時間をかけることです。その頃、よく質問をいただいた先生は加藤尚彦先生、植村慶一先生、佐武明先生、永津俊治先生、鍋島俊隆先生、東田陽博先生、芳賀達也先生、米田幸雄先生などで、学会の重鎮の先生方はかならず1番前に陣取って、若手を鍛えてくれました。その伝統は現在の学会で行われる若手道場に受け継がれていると思います。そのような学会は少なくなっているのではないのでしょうか。若手道場は口演時間も長く、学生にとっては貴重な機会ですので大切にしてほしいと思います。

2. 若手研究者に望むこと

若い人にとって重要なのは研究費の獲得ではないのでしょうか。研究費の獲得でアドバイスするとしたら、科研費の審査ではやはり、申請者の顔が浮かぶかどうかです。さらに言うと学会発表でしっかりとアピールできているかと言うことだと思います。コ



コロナ禍で対面での学会に参加する機会は減りましたが、オンラインでも良いので是非参加してください。私自身は1981年から神経化学会に参加し、多くの先生方と討論する機会を得ました。1993年から「海馬でのグルタミン酸受容体刺激によるシナプス伝達長期増強の分子機構」で特定領域研究に参加することができました²⁾。これも神経化学会で三品昌美先生に指導いただいたのが切っ掛けでした。いまでもテーマと名称は変わりましたが、特定領域研究は継続しています。班会議での研究交流はその後の研究展開に大きく役立ちました。学会で発表する時は、内容も大事ですがプレゼンテーションの準備が大切です。発表でアピールすることで研究費の採択率も上がると思います。研究の場が熊本大学から東北大学薬学研究科に移り、多くの学生を指導する立場になりました。若手道場や若手研究者育成セミナーでは研究室の学生とスタッフを育ててもらいました。特に、世話役として参加したスタッフはその後のキャリアアップに繋がっています。是非、若手研究者育成セミナーには積極的にスタッフとして参加してください。

次に研究費獲得に大事なことは多分野融合領域研究と国際交流により、研究の幅を広げることです。私はこれまで、神経化学会以外に、生化学会、薬理学会、神経科学会、脳循環代謝学会、神経学

会とこれらの国際学会に参加してきました。特に、脳循環代謝学会、神経学会等の臨床医の学会では、基礎研究を超えて、脳疾患の治療法の現状と課題について学んできました。そこで、多くの共同研究のチャンスを得ました。現在でも自閉症、脳梗塞治療の領域で臨床研究に携わっています。

中国との共同研究も多く、毎年中国を訪問して気づいたことがあります。日本でも大学を中心にアカデミア発ベンチャー創出の啓蒙と教育が行われています。中国では40代で教授になりますが、私の行く浙江大学(中国では研究費獲得ではトップ5に入る大学)でも教授は45歳ぐらいで自分の技術をもとに会社を立ち上げます。大学近くには多くの企業が集まったりサーチパークがあり、企業との産学連携も活発に行われています。日本との違いは国がベンチャー育成の音頭を取るのではなく、省(県)単位で大学の研究をサポートし、豊富な資金を提供します。自分の研究に特許性、優位性があるのか、ビジネスに結びつくのか考えながら研究をすることが大切です。国の研究費の獲得でも目先の利益に結びつくものが優先され、時間のかかる基礎研究は難しいという批判もあります。しかし、ノーベル賞級の研究は別として、大学で研究を行う以上は研究から新しい技術創出と国民の健康福祉にフィードバックすることが重

要です。裏話をいうと中国では45歳を過ぎるとノーベル賞級の研究以外は科研費を得ることが難しくなります。したがって自分の研究で特許を取得して、事業を立ち上げ、その事業から基礎研究費を得ています。日本でも、文部科学省だけでなく、厚生労働省、経済産業省、日本医療研究開発機構 (AMED) などからもビジネスに繋がる研究は資金が得られますので、チャンスが広がります。私も東北大学に研究室を開いた頃から、ビジネスのことを考え、ヘルスサイエンスや製薬の企業とも共同研究を心がけてきました。確かに、報告書の作成や成果の公開などには制約があるので、学生には無理なこともあります。企業の情報管理の厳しさ、実験計画の企画、特にデータの統計解析処理などで苦労します。しかし、自分が目指す企業の実情を学生時代に学ぶことができます。いまでは卒業後にすぐに起業する学生も出てきています。私も退職後に創薬事業で起業しました。認知症の根本治療薬シーズ SAK3 は神経細胞の CaMKII の活性化を介して、変性タンパク質を分解するプロテアソームを活性化します。その結果、アルツハイマー病マウスでは疾患原因であるアミロイドβプラークを分解し³⁾、レビー小体病マウスではα-synuclein 凝集体を分解します⁴⁾。一方、レビー小体型認知症と多発性硬化症治療薬シーズ FABP 阻害薬はα-synuclein の神経間伝播を阻害し、ミトコンドリア障害を抑制する疾患修飾治療薬です^{5,6)}。事業資金を得るためには、国内、国際で開催されるビジネスコンペで発表し、評価されることが大切です。やはりベンチャー企業代表は若くないと将来性がないと思われます。他のベンチャー企業の代表は30-40歳代です。私の事業では40歳代のアドバイザーをお願いしています。彼らは10年ほど企業で活躍し、早期退職後に経営学修士 (MBA) を取得しています。大学でコツコツと教授をめざすことも大切ですが、専門教育のあとにMBAを取り、資金調達、事業運営、国際展開を学び、アドバイザーや会社役員として、ベンチャー企業に参画するのも面白い人生だと思います。この場合はコミュニケーション能力と人間力が勝負です。私もビジネスコンペでは若いアドバイザーからダ

メ出しを受けています。脳の老化防止に役立っているのではないのでしょうか。

今回、神経化学会から学会での思い出をまとめる機会をいただきました。日本でもコロナ禍後、正常な日常を取り戻しつつあります。この機会に少し立ち止まり、将来を展望することも大切です。ベンチャービジネスでは革新性、創造性、成長性、リスク管理、多分野融合などが求められます。研究費の獲得に必要な条件と同じではないのでしょうか。それにビジネス創造性を加えることでまた研究が楽しくなり、キャリアアップにも繋がると思います。

文 献

- 1) Fukunaga K, Yamamoto H, Matsui K, Higashi K, Miyamoto E. Purification and characterization of a Ca²⁺- and calmodulin-dependent protein kinase from rat brain. *J Neurochem*, 39(6), 1607-1617 (1982).
- 2) Fukunaga K, Stoppini L, Miyamoto E, Muller D. Long-term potentiation is associated with an increased activity of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II. *J Biol Chem*, 268(11), 7863-7867 (1993).
- 3) Izumi H, Shinoda Y, Fukunaga K, et al. The disease-modifying drug candidate, SAK3 improves cognitive impairment and inhibits amyloid beta deposition in App knock-in mice. *Neuroscience*, 377, 87-97 (2018).
- 4) Xu J, Kawahata I, Izumi H, Fukunaga K. T-type Ca²⁺ enhancer SAK3 activates CaMKII and Proteasome activity in Lewy body dementia mice model. *Int J Mol Sci*, 22(12), 6185 (2021).
- 5) Matsuo K, Cheng A, Fukunaga K, et al. Inhibition of MPTP-induced α-synuclein oligomerization by fatty acid-binding protein 3 (FABP3) ligand in MPTP-treated mice. *Neuropharmacology*, 150, 164-174 (2019).
- 6) Cheng A, Jia W, Fukunaga K, et al. A novel fatty acid-binding protein 5 and 7 inhibitor ameliorates oligodendrocyte injury in multiple sclerosis mouse models. *EBioMedicine*, 72, 103582 (2021).

(2022年5月原稿受理)

一般社団法人日本神経化学会 定款

第1章 総 則

(名称)

第1条 当法人は、一般社団法人日本神経化学会と称し、英文では The Japanese Society for Neurochemistry (略称：JSN) と表記する。

(事務所)

第2条 当法人は、主たる事務所を東京都新宿区に置く。

2 当法人は、理事会の決議によって、従たる事務所を設置することができる。

第2章 目的及び事業

(目的)

第3条 当法人は、会員の研究発表、知識の交換並びに会員相互間及び国内外の関連機関との連絡連携の場として神経化学並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。

(事業)

第4条 当法人は、前条の目的を達成するため、次の事業を行う。

1. 大会及び講演会の開催
2. 会誌、研究報告及び資料の刊行
3. 国内外の関連機関との連絡及び協力
4. その他前条の目的を達成するために必要と認める事業

第3章 会員及び評議員

(法人の構成員)

第5条 当法人の会員は、当法人の目的に賛同して入会した者とする。

2 当法人の会員は、次の8種とする。

- (1) 正 会 員：神経化学に関する学識又は経験を有する者で、当法人の目的に賛同する者
- (2) 名誉会員：当法人に特に功労のあった会員のうちから別に定める規則により社員総会が承認する者
- (3) 功労会員：当法人に功労のあった会員のうちから別に定める規則により社員総会が承認する者
- (4) シニア会員：原則65歳以上で当法人の目的に賛同する者

- (5) 団体会員：当法人の目的に賛同する公共性のある団体
- (6) 賛助会員：当法人の事業を後援する者
- (7) 学生会員：大学若しくはこれに準ずる学校又は大学院に在籍し、当法人の目的に賛同する者
- (8) 若手会員：大学若しくはこれに準ずる学校又は大学院を卒業後5年以内の者であって、当法人の目的に賛同する者

- 3 当法人には、評議員を置き、正会員の中から、評議員2名の推薦を経て、第17条第1項の社員総会の決議によりおおむね総正会員数の10%の割合に相当する員数を選出する。
- 4 評議員の任期は、選任後4年以内の最終の事業年度に関する定時社員総会の終結の時までとする。ただし、再任は妨げない。なお、補欠又は増員によって選任された評議員の任期は、前任者又は在任者の残存期間と同一とする。
- 5 前項の規定にかかわらず、評議員は70歳をもって定年とする。ただし、任期中に定年に達した場合には、その事業年度に関する定時社員総会の終結の時をもって退任する。
- 6 評議員並びに第2項に定める功労会員及びシニア会員をもって一般社団法人及び一般財団法人に関する法律（以下、「法人法」という。）上の社員（以下、「社員」という。）とする。
- 7 社員は、法人法に規定された次に掲げる社員の権利を当法人に対して行使することができる。
 - (1) 法人法第14条第2項の権利（定款の閲覧等）
 - (2) 法人法第32条第2項の権利（社員名簿の閲覧等）
 - (3) 法人法第50条第6項の権利（社員の代理権証明書等の閲覧等）
 - (4) 法人法第51条第4項及び第52条第5項の権利（議決権行使書面の閲覧等）
 - (5) 法人法第57条第4項の権利（社員総会の議事録の閲覧等）
 - (6) 法人法第129条第3項の権利（計算書類等の閲覧等）
 - (7) 法人法第229条第2項の権利（清算法人の貸借対照表等の閲覧等）
 - (8) 法人法第246条第3項、第250条第3項及び第256条第3項の権利（合併契約等の閲覧等）

（会員の資格の取得）

- 第6条 当法人の目的に賛同し、会員になろうとする者は、正会員1名の推薦を受け、別に定める規則に従い入会金を添えて当法人所定の入会申込書により入会の申込をし、理事会の承認を得なければならない。

（会費等の負担）

- 第7条 会員は、会員になったとき及び毎年、社員総会において別に定める会費を支払う義務を負う。
- 2 名誉会員は、会費を納めることを要しない。
 - 3 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。

（任意退会）

- 第8条 会員は、理事会において別に定める退会届を提出し、いつでも退会することができる。ただし、1か月以上前に当法人に対して予告をするものとし、未納の会費がある場合はこれを完納するものとする。

（除名）

- 第9条 会員が、当法人の名誉を毀損し、若しくは当法人の目的に反する行為をし、又は会員としての

義務に違反するなど除名すべき正当な事由があるときは、法人法第49条第2項に定める社員総会の決議によりその会員を除名することができる。

(会員の資格喪失)

第10条 前2条の場合のほか、会員は、次の各号のいずれかに該当する場合には、その資格を喪失する。

- (1)死亡し、若しくは失踪宣告を受け、又は解散したとき。
- (2)3年以上会費を滞納したとき。
- (3)総社員の同意があったとき。

第4章 社員総会

(構成)

第11条 社員総会は、第5条第6項に規定する社員をもって構成する。

- 2 社員以外の正会員、名誉会員、団体会員、賛助会員、学生会員、若手会員は、社員総会に出席し議長の了解を得て意見を述べることができる。ただし、決議には参加することができない。

(権限)

第12条 社員総会は、次の事項について決議する。

- (1)会員の除名
- (2)理事及び監事の選任又は解任
- (3)第37条に定める大会長の選任
- (4)貸借対照表及び損益計算書(正味財産増減計算書)並びにこれらの附属明細書の承認
- (5)定款の変更
- (6)解散及び残余財産の処分
- (7)その他社員総会で決議するものとして法令又はこの定款で定める事項

(開催)

第13条 社員総会は、定時社員総会及び臨時社員総会とし、定時社員総会は、毎事業年度の終了後3か月以内に開催し、臨時社員総会は、必要に応じて開催する。

(招集)

第14条 社員総会は、法令に別段の定めがある場合を除き、理事会の決議に基づき理事長が招集する。

- 2 総社員の議決権の10分の1以上の議決権を有する社員は、理事に対し、社員総会の目的である事項及び招集の理由を示して、社員総会の招集を請求することができる。

(議長)

第15条 社員総会の議長は、理事長がこれに当たる。

(議決権)

第16条 社員総会における議決権は、社員1名につき1個とする。

(決議)

第17条 社員総会の決議は、総社員の議決権の過半数を有する社員が出席し、出席した当該社員の議決権の過半数をもって行う。

2 前項の規定にかかわらず、次の決議は、総社員の半数以上であって、総社員の議決権の3分の2以上に当たる多数をもって行う。

- (1) 会員の除名
- (2) 監事の解任
- (3) 定款の変更
- (4) 解散
- (5) 合併又は事業の全部の譲渡
- (6) その他法令で定められた事項

(議決権の代理行使)

第18条 やむを得ない事由のため社員総会に出席できない社員は、他の社員を代理人としてその議決権を行使することができる。

(議事録)

第19条 社員総会の議事については、法令の定めるところにより、議事録を作成する。

(会員への報告)

第20条 社員総会の議事の要領及び決議事項は、全会員に報告する。

第5章 役員

(役員)

第21条 当法人に、次の役員を置き、正会員の中から選任する。

- (1) 理事 3名以上15名以内
 - (2) 監事 2名以内
- 2 理事のうち、1名を理事長とし、法人法上の代表理事とする。
- 3 理事のうち、1名を副理事長とする。

(役員を選任)

第22条 理事及び監事は、社員総会の決議によって選任する。

- 2 理事長は、理事会の決議によって理事の中から選定する。
- 3 監事は、当法人又はその子法人の理事又は使用人を兼ねることができない。

(理事の職務及び権限)

- 第23条 理事は、理事会を構成し、法令及びこの定款の定めるところにより、職務を執行する。
- 2 理事長は、法令及びこの定款の定めるところにより、当法人を代表し、その業務を執行する。
 - 3 理事長は、毎事業年度、4カ月を超える間隔で、2回以上自己の職務の執行の状況を理事会に報告しなければならない。
 - 4 副理事長は、理事長を補佐し、理事会及び社員総会の決議した事項を処理する。
 - 5 副理事長は、理事長に事故あるときは、その職務を代行する。

(監事の職務及び権限)

- 第24条 監事は、理事の職務の執行を監査し、法令の定めるところにより、監査報告を作成する。
- 2 監事は、いつでも、理事及び使用人に対して事業の報告を求め、当法人の業務及び財産の状況の調査をすることができる。

(役員任期)

- 第25条 理事の任期は、選任後2年以内に終了する事業年度のうち最終のものに関する定時社員総会の終結の時までとする。
- 2 監事の任期は、選任後4年以内に終了する事業年度のうち最終のものに関する定時社員総会の終結の時までとする。
 - 3 任期満了前に退任した理事の補欠として、又は増員により選任された理事の任期は、前任者又は他の在任理事の任期の残存期間と同一とする。
 - 4 任期満了前に退任した監事の補欠として選任された監事の任期は、前任者又は他の在任監事の任期の残存期間と同一とする。
 - 5 理事若しくは監事が欠けた場合又は第21条第1項で定める理事若しくは監事の員数が欠けた場合には、任期の満了又は辞任により退任した理事又は監事は、新たに選任された者が就任するまで、なお理事又は監事としての権利義務を有する。

(役員解任)

- 第26条 理事及び監事は、社員総会の決議によって解任することができる。ただし、監事を解任する決議は、総社員の半数以上であって、総社員の議決権の3分の2以上に当たる多数をもって行わなければならない。

(取引の制限)

- 第27条 理事は、次に掲げる取引をしようとする場合には、理事会において、その取引について重要な事実を開示し、その承認を受けなければならない。
- (1) 自己又は第三者のためにする当法人の事業の部類に属する取引
 - (2) 自己又は第三者のためにする当法人との取引
 - (3) 当法人がその理事の債務を保証することその他その理事以外の者との間における当法人とその理事との利益が相反する取引
- 2 前項の取引をした理事は、その取引後、遅滞なく、その取引についての重要な事実を理事会に報告しなければならない。

第6章 理 事 会

(構成)

第28条 当法人に理事会を置く。

2 理事会は、全ての理事をもって構成する。

(権限)

第29条 理事会は、この定款に別に定めるもののほか、次の職務を行う。

- (1)業務執行の決定
- (2)理事の職務の執行の監督
- (3)理事長の選定及び解職

(招集)

第30条 理事会は、理事長が招集する。

- 2 理事長が欠けたとき又は理事長に事故があるときは、あらかじめ理事会が定めた順序により他の理事が招集する。
- 3 理事及び監事の全員の同意があるときは、招集の手続を経ないで理事会を開催することができる。

(議長)

第31条 理事会の議長は、理事長がこれに当たる。

(決議)

第32条 理事会の決議は、この定款に別段の定めがある場合を除き、特別の利害関係を有する理事を除く理事の過半数が出席し、その過半数をもって行う。

- 2 前項の規定にかかわらず、法人法第96条の要件を満たすときは、当該提案を可決する旨の理事会の決議があったものとみなす。

(報告の省略)

第33条 理事又は監事が理事及び監事の全員に対し、理事会に報告すべき事項を通知したときは、その事項を理事会に報告することを要しない。ただし、法人法第91条第2項の規定による報告については、この限りでない。

(議事録)

第34条 理事会の議事については、法令の定めるところにより議事録を作成する。

- 2 出席した理事長及び監事は、前項の議事録に署名又は記名押印する。

(理事会規則)

第35条 理事会の運営に関し必要な事項は、法令又はこの定款に定めるもののほか、理事会の規則で定める。

第7章 大 会

(大会)

第36条 当法人は、年1回開催する大会のほか、時期に応じて大会を開催することができる。

(会長)

第37条 当法人は、大会長（以下「会長」という。）を、社員総会の承認により選任する。

2 会長は、大会を主催する。

第8章 会 計

(事業年度)

第38条 当法人の事業年度は、毎年1月1日に始まり同年12月31日に終わる。

(事業報告及び決算)

第39条 当法人の事業報告及び決算については、毎事業年度終了後、理事長が次の書類を作成し、監事の監査を受けた上で、理事会の承認を経て、定時社員総会に提出し、第1号及び第2号の書類についてはその内容を報告し、その他の書類については承認を受けなければならない。

(1) 事業報告

(2) 事業報告の附属明細書

(3) 貸借対照表

(4) 損益計算書（正味財産増減計算書）

(5) 貸借対照表及び損益計算書（正味財産増減計算書）の附属明細書

2 前項の書類のほか、監査報告を主たる事務所に5年間備え置くとともに、定款及び社員名簿を主たる事務所に備え置き、一般の閲覧に供するものとする。

(剰余金の不分配)

第40条 当法人は、剰余金の分配を行わない。

第9章 定款の変更及び解散

(定款の変更)

第41条 この定款は、社員総会の決議によって変更することができる。

(解散)

第42条 当法人は、社員総会の決議その他法令に定める事由により解散する。

(残余財産の帰属)

第43条 当法人が清算をする場合において有する残余財産は、社員総会の決議を経て、当法人と類似の事業を目的とする他の公益法人又は国若しくは地方公共団体に贈与するものとする。

第10章 公告の方法

(公告の方法)

第44条 当法人の公告は、官報に掲載する方法により行う。

第11章 事務局

(事務局)

第45条 当法人の事務所処理するために、事務局を設置することができる。

- 2 事務局の組織及び運営に必要な事項は、理事会が定める。
- 3 事務局職員は、理事会の承認を得て、理事長が任免する。

第12章 附 則

(最初の事業年度)

第46条 当法人の最初の事業年度は、当法人成立の日から令和3年12月31日までとする。

(設立時の役員)

第47条 当法人の設立時理事、設立時代表理事及び設立時監事は、次のとおりとする。

設立時理事	小泉修一
設立時理事	竹居光太郎
設立時理事	尾藤晴彦
設立時監事	遠山正彌

設立時代表理事 小泉修一

(設立時社員の氏名及び住所)

第48条 設立時社員の氏名及び住所は、次のとおりである。

小泉修一

竹居光太郎

尾藤晴彦

(設立時評議員の氏名)

第49条 設立時評議員の氏名は、次のとおりである。

小泉修一
竹居光太郎
尾藤晴彦

(法令の準拠)

第50条 本定款に定めのない事項は、全て法人法その他の法令に従う。

以上、一般社団法人日本神経化学会を設立のため、設立時社員小泉修一他2名の定款作成代理人である司法書士魚本晶子は、電磁的記録である本定款を作成し、電子署名する。

令和2年12月28日

設立時社員

小泉修一

設立時社員

竹居光太郎

設立時社員

尾藤晴彦

上記設立時社員3名の定款作成代理人

東京都新宿区新宿一丁目15番12号 千寿ビル6階
司法書士 魚本晶子

一般社団法人日本神経化学会 細則

(令和4年(2022年)3月26日制定)

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本会正会員の推薦を得て、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条 学生会員または若手会員が正会員へ会員属性の変更を希望する場合、会員属性変更の希望を届け出る。但し、正会員から若手会員および学生会員への変更はできない。会員属性変更の希望の届出が無い場合も、学生会員は、大学卒業、または大学院修了(または満期退学時)年月、及びそれらの予定年月を過ぎた翌年度より、自動的に若手会員へ移行する。同じく、若手会員は、大学卒業、または大学院修了(または満期退学時)年月、及びそれらの予定年月より5年を過ぎた翌年度より、自動的に正会員へ移行する。大学卒業、または大学院修了(または満期退学時)年月、及びそれらの予定年月に変更が生じた場合は、事務局へ届け出るものとする。

第2章 役員, 評議員, 名誉会員

- 第3条 理事定数15名のうち12名は細則第4条及び第5条に定める方法に従い、正会員の直接選挙により理事候補者を選出する。残り3名は補充理事として、専門別、地域別を考慮して理事会で候補者を選定する。いずれも、社員総会の議決をもって承認される。理事候補選挙は2年ごとに行う。そのうち2年の任期を経た6名の理事については信任投票、残り6名は新たに改選を行う。本信任には有効投票数の過半数を必要とする。2期連続した信任投票は行わない。補充理事の信任投票は行わない。理事は就任する時期に満65才までのものとする。
- 第4条 理事候補の選挙に当って選挙管理委員会を設け委員は評議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5条 理事候補選挙要項は下記の如くする。
1. 理事候補選挙は立候補制とする。立候補資格は会費の滞納が無い評議員とする。
 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理事候補に立候補できない。
 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. 評議員は、理事候補にしたい評議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. 理事候補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、連絡先を届ける。
8. 選挙管理委員会は、6項における被推薦人に理事候補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. 理事候補の選挙権は投票締切日の6カ月以前に正会員となった者に限る。
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選挙人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。同票の場合は専門別、地域別などを考慮して理事会で選出し社員総会へ諮る。
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し、社員総会へ諮る。
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候補を選出し社員総会へ諮る。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6条 理事長、副理事長は理事会の決議により決める。再任を妨げない。

第7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、適格者は社員総会において選任される。

第8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社員総会の承認を経て理事長が委嘱する。

第9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項の手続きを経て社員総

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。但し，追贈の場合は年齢を問わない。
- (2) 神経化学領域で学術的に特に顕著な業績をあげた者。

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，候補者を社員総会に推薦し，社員総会にて了承を得る。

第10条 功勞会員は，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項の手続きを経て社員総会にて承認される。

1. 資格

- (1) 評議員経験者でかつ定年により現職を退いた者。
- (2) 永年，会員として本会に貢献した者。

2. 手続き

- (1) 理事会が候補者を決定し，社員総会へ推薦する。

第3章 事業

第11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12条 機関誌の英文名は「Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry」とする。

第13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。

以上

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

(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です。
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、Eメールに添付ファイルとしてお送り下さい。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）も受け付けますが、その場合は電子媒体（CD ないしは USB メモリー）とともにお送り下さい。

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：…に関しては多くの研究があり¹⁻³⁾、我々も最近報告した^{4,5)}。

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) …

（著者は全員記載）

- 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/conflicts-of-interest/>) 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 <https://www.jaacc.org>

E-mail info@jaacc.jp

Fax +81-33475-5619

編集後記

短い梅雨が明け、記録的な暑さが暫し続いたと思ったら、戻り梅雨のような大雨である。線状降水帯という言葉も、いつしか耳慣れてしまいましたが、異常気象に見舞われている会員の皆さまは息災にお過ごしでしょうか。本年（令和4年）6月30日-7月3日に沖縄で開催された Neuro2022 は、現地参加が主としては久しぶりの大会でしたが、ポスター会場では皆さん対面での議論を満喫しているように見受けられました。また、大会長の大変なご尽力のお陰で、懇親会も盛況だったようです。

さて、「神経化学」61巻1号をお届けします。本号は通例通り、巻頭には「輝け次代の担い手たち」で活躍する若手会員の研究が紹介されています。また、最近独立した先生方の研究室紹介や、海外留学記（皆さん楽しそうですね！）に加え、海外でラボを持った研究者の奮闘ぶりなど盛りだくさんです。さらに、2017年の日本神経化学会大会長を務められた、福永浩司先生からご寄稿いただいた「私と神経化学」では、次代の神経化学研究者に求められることについて、ご提言をいただきました。

是非ともご一読の上、ご意見や自分も投稿したいというご希望がございましたら、事務局までご連絡下さい (jsn@imic.or.jp)。

等 誠司 (滋賀医科大学)

Facebook の公式アカウントも是非ご覧下さい。

<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。

できましたら、「いいね！」のクリックを！



QRコードからも
アクセスできます

神経化学 61巻 第1号

令和4年6月30日発行

編集兼発行者 日本神経化学会

代表者 岡野 栄之

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