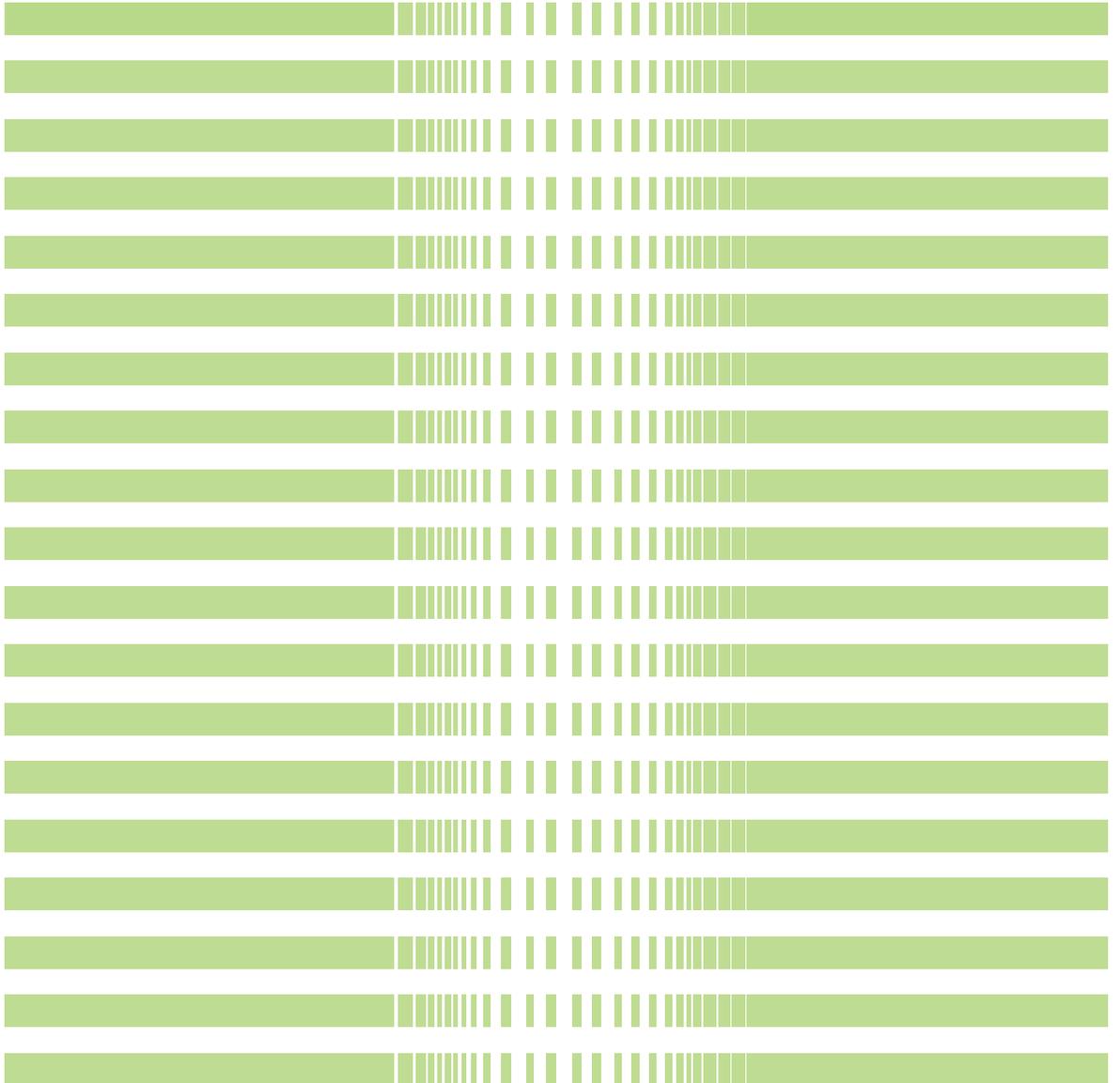


ISSN: 0037-3796



神経化学

Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry
Vol.61 (No.2), 2022



令和4年12月

目次

理事長の挨拶	77
「新年のご挨拶」	
岡野 栄之(一般社団法人・日本神経化学会・理事長)	
次期大会のご案内	
「第66回日本神経化学会大会のお知らせ」	78
今泉 和則(広島大学)	
日本神経化学会優秀賞・奨励賞受賞者研究紹介	
◆優秀賞◆	
「全脳活動マップから紐解くストレス誘発不安応答の制御メカニズム」	80
笠井 淳司(大阪大学 大学院薬学研究科神経薬理学分野 准教授)	
「エピソード記憶の形成に必要な神経回路メカニズム」	85
北村 貴司(精神医学部門 神経科学部門 テキサス大学サウスウェスタン医学センター)	
◆奨励賞◆	
「リン酸化プロテオミクスによる神経軸索成長のメカニズム解明」	90
岡田 正康(新潟大学医歯学総合病院脳神経外科、新潟大学脳研究所脳神経外科学分野)	
「ヒトのニューロンにおける神経突起伸長メカニズムの解析」	96
加瀬 義高(慶應義塾大学医学部生理学教室)	
「脱髄研究における新たな病態モデルマウスと病変標識法の開発」	101
山崎 礼二(自治医科大学医学部解剖学講座組織学部門)	
「幼少期逆境体験による前頭前野-視床室傍核回路への影響と社会性行動への関与」	105
山室 和彦(奈良県立医科大学 精神医学講座)	
第15回神経化学の若手研究者育成セミナー開催のご報告	111
久保健一郎、阿部欣史	
若手研究者育成セミナー参加レポート	
「若手研究者育成セミナーに参加して研究仲間と学会の思い出がたくさんできました」	114
辰本 彩香(同志社大学大学院 生命医科学研究科 神経病理学研究室 博士後期課程2年)	
「若手育成セミナーに参加して」	116
横山 貴一(慶應義塾大学医学部4年 先端研脳科学)	
第65回日本神経化学会大会 若手道場優秀発表賞受賞の声	118
大会後記	
「第65回大会 Neuro2022のご報告」	124
竹居光太郎(横浜市立大学大学院生命医科学研究科)	
第15回神経化学の若手研究者育成セミナー開催のご報告	111
学会会則等	126
賛助会員一覧	138
「神経化学」投稿規定	139
複写をご希望の方へ	141
編集後記	
等 誠司(滋賀医科大学)	142

理事長の挨拶

新年のご挨拶

岡野 栄之

一般社団法人・日本神経化学会・理事長

皆さま明けましておめでとうございます。2023年が皆さまにとって良き年でありますように心から祈っております。

2022年は、国際的には、ウクライナ戦争の勃発を始め、東アジアにおける地政学的な緊張など、国内では円安と物価上昇など1年前は予想もしていないような厳しい状況が起こり始めました。これらは長期化する可能性も高く、世界中の人々へ様々な影響を及ぼしております。私は、このような厳しい状況下でも、平常心を保ち、しっかりと学問と人材育成をすることが重要であると思い、それを意識した学会運営を行って参りました。2022年7月には、3年ぶりの3学会合同のNeuro2022を沖縄で行い、大成功を収めました。魅力的な沖縄という開催地で、久しぶりのFace-to-Faceでの再会を果たし、学会での発表・議論や若手道場での交流を大いに楽しむことができました。大会長の竹居光太郎先生、本当にご苦労さまでした！ 2022年7月8日には、慶應義塾大学三田キャンパスにて、このNeuro2022のサテライト・シンポジウムとして、文部科学省ライフサイエンス課の武田課長をお招きしまして、田中謙二先生と林(高木)朗子先生の主導により、本学会が取り組む所謂Flagship Projectを紹介する企画をおこないました。精神・神経疾患克服に向けて、本学会が誇る幅広い学問分野の力を有機的・学際的・戦略的に結集する必要があることを、改めて確認することができ

ました。Flagship Projectを核として、本学会の強みを活かした研究が益々の発展を遂げることを期待したいと考えます。

また、2022年8月末～9月初頭には、和中明生先生、味岡逸樹先生のご尽力により、ISN2022がホノルルで開催されました。これは、本来、京都で開催されるはずの学術集会でしたが、COVID-19パンデミックに伴う入国制限の問題で、急遽開催地がホノルルとなったのですが、さしたる混乱もなく、秀逸なプログラムであったためか、アカデミックにレベルの高い学術集会でありました。一点課題を申し上げるとすれば、ISNへは、もっと日本からの若い研究者の参加が増えることを期待しております。若手道場等で鍛えてきたパワーを国際的な舞台で炸裂させて、日本のVisibilityを高めていただきたいと思います。

最後にご報告となりますが、皆様のご高配により、私はこの2023年1月より、日本脳科学関連学会連合の副代表を務めることになりました。今後も日本神経化学会と我が国の脳科学のアカデミック・コミュニティの発展のため、頑張っていく所存でありますので、皆様ご指導・ご鞭撻のほど、どうぞよろしくお願い申し上げます。また、この3月で岡野理事長、竹居副理事長の体制は期間満了となります。あっという間の2年でしたが、皆様には、本当にお世話になり、有難うございました。

次期大会のご案内

第66回日本神経化学学会大会のお知らせ

第66回日本神経化学学会大会を2023年7月6日(木)から8日(土)にかけて神戸国際会議場(神戸市)で開催致します。本大会は日本神経病理学会(大会長・望月秀樹先生)との初めての合同開催となります。日本神経病理学会は日本神経化学会とほぼ同時期に誕生した歴史と伝統のある学会です。神経疾患解明をテーマとした合同シンポジウムを開催するなど両学会間の交流がきっかけとなり、このたびそれぞれの学会の特色を融合させ疾患をベースとした新たな脳科学創成を期待して合同大会を開催する運びとなりました。合同大会のテーマを、“Next Neuro—分子と形態の融合の先に”とし、現在の神経化学および神経病理学研究の最前線について理解を深めたうえで、両者の融合が生み出す次世代脳科学を展望する機会としたいと考えています。

Plenary lectureとして東京大学の岩坪威博士、ジョンズホプキンス大学の澤明博士、島津製作所の田中耕一博士の3名をお招きしました。教育講演のテーマには、「脳腫瘍」、「タウオパチー」、「神経系の小胞体ストレス」の3領域を選び各分野でご活躍の先生方に教育的なご講演をお願いしています。合同企画としては、大会企画シンポジウム、ディベート形式シンポジウム、公募シンポジウム、一般口演、ポスター発表を設けています。また、初学者のために各学会の基本的な知識・技術を身に付けていただく神経化学入門コースと神経病理入門コースを企画しました。若手育成セミナーは神経病理学会の若手研究者にもご参加いただく合同開催形式をとります。神経化学会単独企画としては、理事会企画シンポジウム、優秀賞受賞者講演、優秀賞受賞者企画シンポジウム、臨床連携委員会企画シンポジウム、若手育成セミナー出身者によるシンポジウムを例年通り設けました。さらにコロナ禍の影響で中断されていたISN/JSN ジョイントシンポジウムおよびAPSN/JSN ジョイントシンポジウムを再開致します。

昨年のNeuro2022(竹居光太郎大会長)は一部のセッションを除きオンサイトで開催され停滞していた学術交流が再び活性化された素晴らしい会であったと思います。この流れを引き継ぎ本大会では完全オンサイト開催を予定しております。水際対策が大幅に緩和されたことを受け海外からも多数の研究者がご参加いただけると思います。現在プログラム委員会で大会開催の詳細を詰めているところですが、各セッションとも例年よりも発表枠を増やしてできるだけ多くの学会員の皆様にご発表いただけるようプログラム編成を工夫しています。そのうえでひとつひとつの演題に「議論を尽くす」日本神経化学会の伝統を継承し充実した中身の濃い大会にしていければと考えています。異国情緒溢れる神戸の地で、両学会員が分野、世代を超えて活発な討論ができますこと心より楽しみにしています。

第66回日本神経化学会・大会長
今泉 和則(広島大学)

第64回日本神経病理学会総会学術研究会

The 64th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology

第66回日本神経化学会大会 合同大会

The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry



Next Neuro

分子と形態の融合の先に

Beyond the fusion of molecules and morphology

会期 2023年7月6日(金)～8日(日)

会場 神戸国際会議場

一般演題募集
2022年12月予定

第64回日本神経病理学会総会学術研究会

大会長 望月 秀樹 大阪大学大学院 医学系研究科
神経内科学講座

第66回日本神経化学会大会

大会長 今泉 和則 広島大学大学院 医系科学研究科
分子細胞情報学

<https://www.c-linkage.co.jp/jsnp64-jsn66/>

【運営事務局】 株式会社コンベンションリンケージ内 〒531-0072 大阪市北区豊崎3-19-3 PIAS TOWER 11F
TEL:06-6377-2188 FAX:06-6377-2075 E-mail: jsnp64-jsn66@c-linkage.co.jp

全脳活動マップから紐解くストレス誘発不安応答の 制御メカニズム

笠井 淳司

大阪大学 大学院薬学研究科神経薬理学分野 准教授

はじめに

急性ストレスは、不安などのネガティブな情動状態を出現させ、安全を得るための適切な行動選択を促す^{1,2)}。このストレス応答には、大脳皮質、皮質下、脳幹領域間のコミュニケーションによる神経細胞活動の大規模な変化が必要であり、それによりカテコールアミンシグナルの変化やそれに伴う行動反応が生じる^{1,2)}。過度や反復されるストレスによって、このストレス応答が破綻すると、不安障害やうつ病などの精神疾患が発症すると考えられている³⁾。したがって、ストレス応答のメカニズムの解明は、情動反応の制御という観点だけではなく、ストレス性精神疾患の病態発症の理解にも繋がると考えられる。そのため、これまでもストレス応答の基盤となる神経ネットワークの全容解明に向け、関連する神経回路を同定する多くの研究が行われてきた⁴⁻⁷⁾。しかしながら、いまだに十分には解明されていないのが現状である。

その理由の一つに、未知の神経要素を同定するための仮説のないアプローチがほとんどなかったことが考えられる。特に、大規模な volume imaging や機能的な細胞標識法に技術的な限界があった。この現状を打破するため、様々な全脳イメージング法が開発されてきた^{8,9)}。我々も、サブセラーな空間解像度で脳全体を高速に撮影する全脳イメージングシステム FAST (block-face serial microscopy tomography) の開発に成功した^{10,11)}。そこで本稿では、FAST システムと最初期遺伝子レポーターシステムを組み合わせ、これまで見落とされてきたス

トレス応答に関わる神経細胞集団および回路を同定した著者らの最近の研究成果¹²⁾を概説する。

1. 精神的ストレスモデルの特徴となる脳活動の同定

社会的敗北ストレスや拘束ストレスは実験的な精神的ストレスモデルとして汎用されており、これらのストレスに曝されたマウスでは、不安関連行動などのストレス応答が表出される。このストレス応答を制御・調節するメカニズムにおいて、重要な細胞集団は、異なるストレスに対しても共通すると考えられる。そこで、社会的敗北ストレス、または拘束ストレスを負荷したマウスの脳と、ストレスに暴露しないホームケージ飼育のコントロール脳の活動状態を比較し、共通して変化する細胞集団を探索した。活性化した神経細胞の指標となる最初期遺伝子の一つ *Arc* のレポーター系である *Arc-dVenus* マウス¹³⁾ にストレスを負荷し、FAST システムを用いて全脳画像を撮影した。仮説フリーに重要な脳領域を明らかにするため、3次元再構成した脳画像を、形態学的な特徴に基づいて22の脳領域に分割し、各脳領域の *dVenus* 陽性細胞を自動計数した。2つのストレス要因に反応する脳領域をデータ駆動型解析により特定するため、教師あり学習モデルであるサポートベクターマシーンを用いて、コントロール群とストレス群の線形判別分析を実施した。その結果、判別にかかる超平面関数への各脳領域の重み係数の絶対値の散布図から、社会的敗北ストレスまたは拘

束ストレスのいずれかとホームケージコントロールの全脳活動マップの識別には、前障および扁桃体基底外側核が重要であることが明らかになった。本来、この線形サポートベクター判別分析の重み係数をそのまま判別の寄与度に解釈することは出来ないため¹⁴⁾、対応する活動パターンに変換したところ、前障および扁桃体基底外側核が共通して重要な活動であることが示された(図1)。また、高次元かつ低標本数のデータを用いた線形サポートベクター判別分析では、オーバーフィッ

ティングの可能性に直面する。そこで、この結果の頑健性を高めるために、L1 正則化 (LASSO) による次元削減と変数選択を実施した。LASSO 解析においても、ストレス脳とコントロール脳の判別にかかる変数領域として、前障が共通していた。

2. 前障のストレス応答性神経細胞の活動操作と行動変化

マウス脳の前障は吻尾側に伸びる長いシート状の構造をしている^{15, 16)}。そこで前障の中で、ストレス暴露によって活性化するサブ領域を絞り込むため、前障における dVenus 陽性神経細胞の空間分布を調べた。その結果、拘束ストレスおよび社会的敗北ストレスの両ストレス暴露後の dVenus 陽性細胞の数は、前障の前方部分(プレグマの前方約 +1.52 mm から +0.96 mm) で共に有意に増加した。

次に、このストレス応答性前障神経細胞の機能的役割を明らかにするため、Targeted recombination in active populations (TRAP2) マウス¹⁷⁾ とアデノ随伴ウイルス (AAV) を用いて、特異的な活動操作を行い行動表出への影響を調べた。マウスのストレス応答性前障細胞に興奮性 DREADD 受容体を発現させ特異的リガンド CNO 投与により活性化させると、オープンフィールド試験において、中央ゾーンの滞在時間が有意に低下し、高架式十字迷路試験においても、オープンアーム滞在時間が有意に減少した(図2)。一方、マウスのストレス応答性前障細胞に抑制性 DREADD 受容体を発現さ

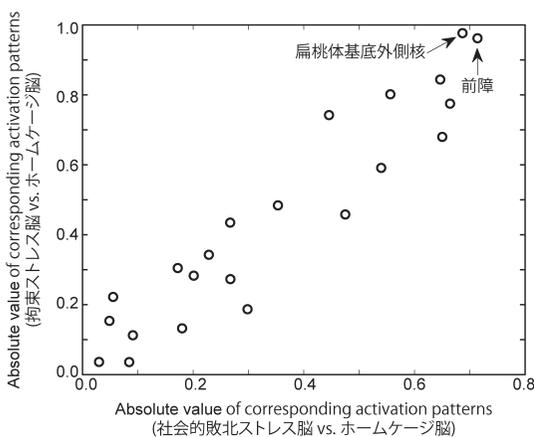


図1 全脳活性化地図の線形判別分析における各脳領域の寄与

全22領域の dVenus 陽性細胞数を計数し、ストレス脳(拘束ストレスまたは社会的敗北ストレス)とホームケージコントロール脳のサポートベクターマシンによる判別分析を実施した(各n=5)。得られた判別分析の重みWに対応する生成モデルの活動パターンAをプロットした($A = \sum_{\lambda} W_{\lambda} \Sigma_{\lambda}^{-1}$; Σ_{λ} は共分散、 λ は潜在要因)。

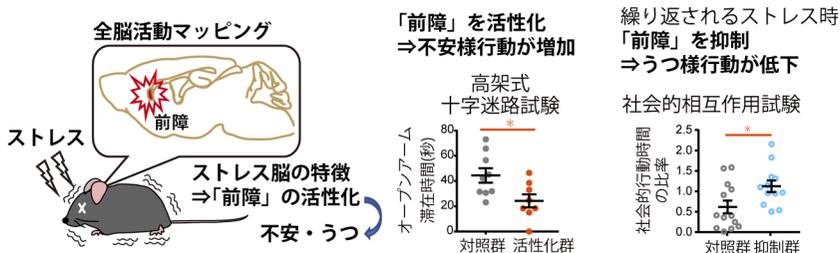


図2 本研究結果の概要

ストレス脳の判別分析により前障の活動の重要性を仮説フリーに同定した(図左)。この前障のストレス応答性神経細胞の活性化は高架式十字迷路のオープンアーム滞在時間を有意に低下させた(図中央)。また、反復ストレス時に前障ストレス応答性神経細胞の活動を抑制することにより、うつ様行動の表出が低下した。

せ、活動抑制するとストレス暴露により低下するオープンフィールド中の運動量および中央ゾーンの滞在割合が有意に増加した。

ストレス暴露による不安関連行動は、脳内のカテコラミンシグナルの一過的な増加により惹起される¹⁾。そこで、ストレス応答性前障細胞集団の活性化によって誘発される不安関連行動は、カテコラミンシグナルによって惹起されるのかを検討した。前障のストレス応答性神経細胞を活性化する30分前にドーパミンD2受容体拮抗薬クロブライドまたは β アドレナリン受容体拮抗薬プロプラノロールを投与すると、前障ストレス応答性神経細胞の活性化による不安関連行動が有意に抑制された。一方、ドーパミンD1受容体拮抗薬SCH39166または α 1-アドレナリン受容体拮抗薬プラゾシンの前処理は、不安関連行動に対して効果を示さなかった。これらの結果は、ストレス応答性前障神経細胞による不安関連行動の変化にカテコラミンシグナルが関与し、通常のストレス後の脳内反応を再現することを示唆している。

3. 扁桃体基底外側核—前障回路のストレス応答性神経回路の活動操作と行動変化

次に前障に神経投射し、ストレスによって活性化させる上流の細胞集団の脳内分布を調べるため、逆行性AAVとTRAP2マウスを用いてCre依存性の逆行性トレーシングを行った。その結果、特に扁桃体基底外側核にEGFP陽性神経細胞が多く存在することを見出した。これは、ストレスにより活性化した扁桃体基底外側核から前障に情報が伝達されていることを示している。

そこで次に、扁桃体基底外側核のストレス応答性神経細胞から前障への神経投射の活性化が不安関連行動を誘導するかについて、オプトジェネティクスを用いて調べた。TRAP2マウスの両側の扁桃体基底外側核にAAV-CaMKII α -DIO-Chronos-EGFPを注入し、社会的敗北ストレス暴露直前にタモキシフェン投与しストレス応答性神経細胞にChronos-EGFPを発現させた。このマウスの両側の前障に光ファイバーを挿入し、リアルタイム場

所嗜好性テストとオープンフィールドテストを実施した。リアルタイム場所嗜好性試験において、Chronos-EGFP発現マウスでは、前障に投射する扁桃体基底外側核のストレス応答性細胞の神経終末を光刺激しても運動量は変化しないものの、非光刺激区画に比べ光刺激区画での滞在時間が有意に短縮した。また、各3分間のOFF-ON-OFFの光刺激を行う9分間のオープンフィールド試験において、Chronos-EGFP発現マウスは、ベースラインのOFFエポックと比較してONエポック中の運動量に影響を与えずに、EGFP対照マウスと比較して光照射時に中央ゾーンでの滞在時間の減少を示した。これらのことから、扁桃体基底外側核のストレス神経細胞から前障に投射する神経回路は、ストレス誘発不安関連行動を惹起するのに十分であることが明らかになった。

4. ストレス応答性前障神経の活動抑制とうつ様行動発現

最後に、ストレス応答に重要な前障の神経細胞集団がうつ様行動の発現にも関与するのかを検討した。うつ病モデルとして10日間連続した社会的敗北ストレスを負荷する慢性社会的敗北ストレスを用いた。TRAP2マウスのストレス応答性前障神経細胞に抑制性DREADD受容体hM4Di-mCherryを発現させ、各ストレス暴露の30分前にCNOを投与し活動を抑制したマウスは、社会的相互作用試験中の相互作用比率の低下が有意に抑制された。また、うつ症状の一つである無快感症の指標となるスクロース嗜好性も有意に増加した。これらの結果から、ストレス暴露時のストレス応答性前障神経細胞の活動抑制は、うつ発症を抑制できることが示された(図2)。

おわりに

扁桃体基底外側核が負の情動行動を制御する統合的なハブであることはよく知られている^{5, 6, 18, 19)}。扁桃体基底外側核からより大きな脳ネットワークへの負の情動シグナルの伝達は、状

態依存的な感情状態や行動の調節に重要な役割を果たすと考えられるが、その下流にある経路はまだ解明されていなかった⁶⁾。本研究で行った仮説フリーなストレス脳判別分析、機能的細胞標識、光刺激による回路操作により、前障は機能的にも解剖学的にも扁桃体基底外側核とつながっており、前障のストレス応答性神経細胞の集団が扁桃体基底外側核の下流で重要な機能的役割を果たしていることを初めて明らかにした。本稿では、全脳全細胞の活動状態から仮説フリーに解析し、これまで知られていなかった情動過程を調節する神経回路を同定した一例を紹介した。

脳機能をシステムレベルで理解することは、単なる器官機能の理解や医学の進歩にとどまらず、“心”の理解にも繋がる可能性を秘めた、人類の最大の課題の一つといえる。これを解決するためには、多様な細胞集団を詳細に理解することが必要不可欠である。上述の全脳神経活動の観察だけでなく、脳の半分を占めるとされるグリア細胞の形態変化も重要な課題である。実際、グリア細胞の一つであるアストロサイトの中枢神経系への機能や疾患への関与が示されつつある。過去15年間、様々な分野の研究ツールが飛躍的に進歩したため、ようやく脳の体系的な理解が進みつつある。今後のさらなる技術革新により、脳やこころの理解が益々深まることを期待したい。

謝 辞

本研究成果は、大阪大学大学院薬学研究科 神経薬理学分野にて得られたものです。研究遂行にあたり、多大なご指導を賜りました橋本均教授、共同研究者の先生方、ならびに実験を遂行してくれた研究室のメンバーに感謝いたします。また、本稿で紹介した研究内容は、日本学術振興会、文部科学省、日本医療研究開発機構、科学技術振興機構、武田科学振興財団、持田記念医学薬学振興財団、蓬庵社からの研究費により行われました。最後に、本稿の執筆機会を与えて下さいました日本神経化学会出版・広報委員会、ならびに優秀賞選考委員会の皆様にこの場を借りて御礼申し上げます。

文 献

- 1) Hermans EJ, Henckens MJA, Joëls M, Fernández G. Dynamic adaptation of large-scale brain networks in response to acute stressors. *Trends Neurosci*, 37(6), 304–314 (2014).
- 2) Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behavior and cognition. *Nat Rev Neurosci*, 10(6), 434–445 (2009).
- 3) Gross C, Hen R. The developmental origins of anxiety. *Nat Rev Neurosci*, 5(7), 545–552 (2004).
- 4) McEwen BS, Nasca C, Gray JD. Stress effects on neuronal structure: Hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 41(1), 3–23 (2016).
- 5) Tovote P, Fadok JP, Lüthi A. Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nat Rev Neurosci*, 16(6), 317–331 (2015).
- 6) Gründemann J, Bitterman Y, Lu T, Krabbe S, Grewe BF, Schnitzer J, Lüthi A. Amygdala ensembles encode behavioral states. *Science*, 364(6437), eaav8736 (2019).
- 7) Calhoun GG, Tye KM. Resolving the neural circuits of anxiety. *Nat Neurosci*, 18(10), 1394–1404 (2015).
- 8) Osten P, Margrie TW. Mapping brain circuitry with a light microscope. *Nat Methods*, 10(6), 515–523 (2013).
- 9) Ueda HR, Ertürk A, Chung K, Gradinaru V, Chédotal A, Tomancak P, Keller PJ. Tissue clearing and its applications in neuroscience. *Nat Rev Neurosci*, 21(2), 61–79 (2020).
- 10) Seiriki K, Kasai A, Hashimoto T, Schulze W, Niu M, Yamaguchi S, Nakazawa T, Inoue KI, Takada M, Naka Y, Igarashi H, Tanuma M, Waschek JA, Ago Y, Tanaka KF, Hayata-Takano A, Nagayasu K, Shintani N, Hashimoto R, Kunii Y, Hino M, Matsumoto J, Yabe H, Nagai T, Fujita K, Matsuda T, Takuma K, Baba A, Hashimoto H. High-speed and scalable whole-brain imaging in rodents and primates. *Neuron*, 6(6), 1085–1100 (2017).
- 11) Seiriki K, Kasai A, Nakazawa T, Niu M, Naka Y, Tanuma M, Igarashi H, Yamaura K, Hayata-Takano A, Ago Y, Hashimoto H. Whole-brain block-face serial microscopy tomography at subcellular resolution using FAST. *Nat Protoc*, 14(5), 1509–1529 (2019).
- 12) Niu M, Kasai A, Tanuma M, Seiriki K, Igarashi H, Kuwaki T, Nagayasu K, Miyaji K, Ueno H, Tanabe W,

- Seo K, Yokoyama R, Ohkubo J, Ago Y, Hayashida M, Inoue KI, Takada M, Yamaguchi S, Nakazawa T, Kaneko S, Okuno H, Yamanaka A, Hashimoto H. Claustrum mediates bidirectional and reversible control of stress-induced anxiety responses. *Sci Adv*, 8(11), eabi6375 (2022).
- 13) Eguchi M, Yamaguchi S. In vivo and in vitro visualization of gene expression dynamics over extensive areas of the brain. *Neuroimage*, 44(4), 1274–1283 (2009).
- 14) Haufe S, Meinecke F, Görgen K, Dähne S, Haynes JD, Blankertz B, Bießmann F. On the interpretation of weight vectors of linear models in multivariate neuroimaging. *Neuroimage*, 87, 96–110 (2014).
- 15) Mathur BN. The claustrum in review. *Front Syst Neurosci*, 8, 48 (2014).
- 16) Goll Y, Atlan G, Citri A. Attention: the claustrum. *Trends Neurosci*, 38(8), 486–495 (2015).
- 17) DeNardo LA, Liu CD, Allen WE, Adams EL, Friedmann D, Fu L, Guenther CJ, Tessier-Lavigne M, Luo L. Temporal evolution of cortical ensembles promoting remote memory retrieval. *Nat Neurosci*, 22(3), 460–469 (2019).
- 18) Tye KM, Prakash R, Kim SY, Fenno LE, Grosenick L, Zarabi H, Thompson KR, Gradinaru V, Ramakrishnan C, Deisseroth K. Amygdala circuitry mediating reversible and bidirectional control of anxiety. *Nature*, 471(7338), 358–362 (2011).
- 19) Felix-Ortiz AC, Beyeler A, Seo C, Leppla CA, Wildes CP, Tye KM. BLA to vHPC inputs modulate anxiety-related behaviors. *Neuron*, 79(4), 658–664 (2013).

日本神経化学会優秀賞受賞者研究紹介

エピソード記憶の形成に必要な神経回路メカニズム

北村 貴司

テキサス大学サウスウェスタン医学センター 精神医学部門 神経科学部門

はじめに

我々は、日々の生活の中でさまざまな出来事に遭遇し、それを覚える。これをエピソード記憶と呼び、「いつ」、「どこで」、「何が」、「誰と」という情報を含む^{1,2)}。エピソード記憶形成には大脳嗅内皮質-海馬回路が必要である³⁾。これまでの研究によって、「何が」、「どこで」の2つの情報がどのように脳の中で統合され、記憶されていくかについては比較的理解が進んでいる⁴⁾が、「いつ」という時間に関わる情報が、「何が」や「どこで」という情報と、どのように統合され、記憶されるのかについては明らかではなかった。「いつ」という時間情報において、特に、1) 時間的に離れた2つの出来事を統合・分離すること、2) 出来事間のタイミングを覚えること、3) 出来事の順番を記憶することがエピソード記憶の形成に必須な機能として挙げられるが、それらを可能とする神経回路メカニズムは明らかではない。本研究では、「いつ」、「どこで」に関わる記憶情報の符号化に必要な神経細胞種を同定することを目的とした。

また、エピソード記憶の形成後、最初はその出来事を思い出すのに主に海馬を必要とするが、時間経過に伴い徐々に海馬は必要でなくなり、数週間後には大脳皮質を使ってその出来事を思い出す。この過程は記憶のシステムズコンソリデーションと呼ばれる⁵⁾。このことから、記憶は、時間経過とともに、海馬から大脳皮質に徐々に転送され、最終的には大脳皮質に貯蔵されることが考えられている⁵⁾。しかし、この問題にアプローチする研究のほとんどは、いつ、どの脳部位が記憶の思

い出しに“必要”なのかを調べる実験が主だったため、どの脳部位に記憶が“貯蔵”されているのか？そして、本当に海馬から大脳皮質へ記憶情報の転送は起きているのか？といった問題に対し、記憶を担う細胞を標識する方法論がなかったために、直接的に答えることが出来なかった。本研究では、記憶を担う細胞（記憶痕跡細胞またはエンGRAM細胞と呼ばれる）を標識する方法⁶⁾と光遺伝学⁷⁾を組み合わせることによって、記憶固定化の過程でどの脳部位に記憶エンGRAMが存在するのかを調べ、システムズコンソリデーションに必要な記憶エンGRAM細胞とその神経回路を同定することを目的とした。

「いつ」をコードするアイランドセル

大脳嗅内皮質II層の神経細胞の多くは、海馬の歯状回に軸索を投射していることが知られていた⁸⁾。これを実証するために、海馬歯状回に逆行性トレーサーを注入し、大脳嗅内皮質II層のどの神経細胞が歯状回に投射しているのかを調べた。すると非常に面白いことに、II層内でトレーサーによって染色されない神経細胞群が存在し、それらの神経細胞は球状の細胞集団（クラスター）を形成していた（図1）⁹⁾。この細胞集団に特異的な遺伝子群を調べることにより、II層には歯状回に軸索を投射するReelin陽性の星形細胞と海馬CA1に投射するWfs1陽性の錐体細胞の2種類の興奮性神経細胞集団が存在することが分かった（図1）⁹⁾。Wfs1陽性細胞は100個程度の神経細胞からなる球状の細胞クラスターを形成し、約30個の細胞ク

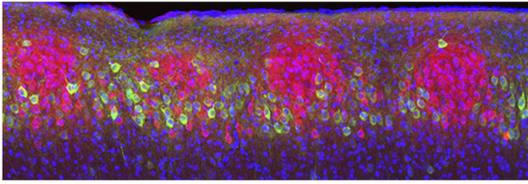


図1 大脳嗅内皮質II層でのアイランドセル(赤色)とオーシャンセル(緑)

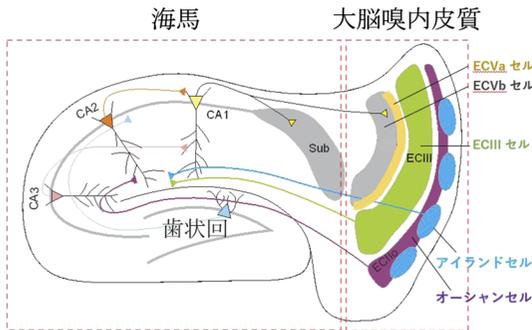


図2 大脳嗅内皮質-海馬間の神経回路

ラスタが格子状に大脳嗅内皮質II層に内包されていた(図1)⁹⁾。構造上の特徴から、このWfs1陽性細胞をアイランドセル、Reelin陽性細胞をオーシャンセルと名付けた⁹⁾。アイランドセルは海馬のCA1領域のSL層に軸索を投射し抑制性神経細胞とシナプスを作ることで、海馬CA1の神経活動に対して抑制的に働くことが分かった(図2)⁹⁾。過去の研究から、数秒から数十秒にわたって時間的に離れた2つの出来事を1つのエピソードとして記憶するためには、大脳嗅内皮質III層から海馬CA1への直接入力が必要ということが分かっていた¹⁰⁾。しかし、この機能は、動物の行動利潤のために、適切に調節される必要がある。例えば、時間的に離れすぎている2つの出来事、もしくは、印象が非常に弱い出来事同士などは覚える必要がなく、そうしないと、脳の中で記憶の混乱が生じる。しかし、そのような時間的に離れた2つの出来事の連結分離を調節するような仕組みは全く知られていなかった。我々は、アイランドセルが海馬の抑制性神経細胞を介して、大脳嗅内皮質III層の海馬への入力を抑制することから、アイランドセルが時間的に離れた2つの出来事を1つのエ

ピソードとして記憶することを抑制するという仮説を立て検証した。その結果、アイランドセルを活性化すると、連結すべき2つの出来事が連結できなかった。逆に、アイランドセルを抑制すると本来連結すべきでない2つの出来事が1つのエピソードとして記憶された⁹⁾。一方オーシャンセルを抑制しても影響がなかった。以上のことから、大脳嗅内皮質III層から海馬CA1への神経入力アクセルとして、アイランドセルから海馬CA1への入力がブレーキとして働き、時間的に離れた出来事の連結と分離が調節されることが分かった⁹⁾。本研究では、新規の神経回路を発見だけでなく、時間的に離れた2つの出来事の連結と分離をアイランドセルが制御することを発見した。遺伝子発現にも正と負の調節機構が存在するが、今回、記憶形成にもそうした調節機構が神経回路レベルで存在することが初めて明らかになった。

「どこで」をコードするオーシャンセル

次に、大脳嗅内皮質II層のオーシャンセルはエピソード記憶の形成にどのような役割を果たすのかを検討した。オーシャンセルは海馬歯状回の顆粒細胞、CA3錐体細胞に投射しシナプスを形成する(図2)。これまでの研究から、海馬歯状回、CA3細胞は、環境の記憶形成に重要な役割を果たすと考えられてきた¹¹⁻¹³⁾が、上流にあたるオーシャンセルが環境記憶に関してどのような役割を果たすのか不明であった。そこで、カルシウムに結合すると蛍光輝度が変化する蛍光タンパク質GCaMP6¹⁴⁾を、オーシャンセルもしくはアイランドセルにそれぞれ細胞腫特異的に発現させ、オーシャンセル、アイランドセルの神経活動を超小型顕微鏡¹⁵⁾を用いて自由行動下で観察した。その結果、マウスが特定の部屋Aを探索すると、あるオーシャンセルは非常に強く神経活動を示すのに対して、マウスが違う部屋Bに入った途端、神経活動が弱くなる¹⁶⁾。逆に、部屋Bではほとんど活動しないが、部屋Bに入った途端、強い神経活動を示すオーシャンセルも観察された¹⁶⁾。アイランドセルでは、そのような環境特異的な神経活動

を示す細胞は、観察されなかった。オーシャンセルの神経活動を特異的に抑制することによって、オーシャンセルが海馬 CA3 細胞の環境特異的神経活動を生成していること、マウスが異なる環境を区別して覚えるのにオーシャンセルが必須であることがわかった¹⁶⁾。一方、アイランドセルを抑制してもそれらに影響はなかった¹⁶⁾。更に海馬の神経活動を抑制しても、オーシャンセルで見られる環境特異的な神経活動は阻害されないこと¹⁶⁾から、オーシャンセルが環境情報を海馬に伝達していることが分かった。これまでは海馬（歯状回—CA3）において環境情報が生成されると考えられてきたが、この実験によって、海馬の上流にある大脳嗅内皮質 II 層のオーシャンセルが既に環境情報「どこで」をコードし、その情報が海馬に送られることによって、動物が周りの環境を区別して覚えることができることが分かった（図2）。

記憶の固定化に必須な大脳嗅内皮質 Va 細胞

II 層と同様に、大脳嗅内皮質 V 層でも異なる遺伝子マーカー、軸索投射パターンを持つ2種類の細胞集団がいることが分かった（図2）¹⁷⁾。Va 細胞は、主に外に大脳嗅内皮質の外に軸索を伸ばし、Vb 細胞は大脳嗅内皮質の中に軸索が留まる¹⁷⁾。Va 細胞は大脳皮質の前頭前皮質に軸索を伸ばす¹⁷⁾。これまで記憶獲得後に海馬から前頭前皮質に記憶が転送されると考えられていた¹⁸⁾が、海馬と前頭前皮質をつなぐ神経回路が記憶の固定化に関与するかどうかは不明だった。そこで、Va 細胞から前頭前皮質への神経投射を学習中に抑制すると、学習1日後、7日後の記憶想起テストではその影響は見られなかったが、14日後の再度の記憶テストで障害がみられた¹⁷⁾。このことから、学習中の海馬から前頭前皮質へ神経入力が14日後の記憶想起に必須であることがわかった。次に、記憶を担うエンGRAM細胞を標識する方法⁶⁾と光遺伝学⁷⁾を組み合わせることで、いつ前頭前皮質にエンGRAM細胞が形成されるのかを調べた。cfos-tTA システム¹⁹⁾を用い、学習時に活性化した細胞にチャンネルロドプシン⁷⁾を発現させ、その細胞

を人工的に青色光で興奮させた。その結果、学習1日後に4Hzの青色光で刺激すると、マウスはショックを受けた環境に入らなくても、恐怖の記憶を想起し、すくみ反応を示した¹⁷⁾。つまり、これまで考えられてきた記憶固定化の標準モデル⁵⁾とは異なり、学習1日後には既に前頭前皮質でエンGRAM細胞が形成されていた。また、学習時における大脳嗅内皮質 Va 細胞から前頭前皮質への神経入力は、前頭前皮質のエンGRAM細胞の生成に必須であった¹⁷⁾。さらに、学習時に前頭前皮質で生成されたエンGRAM細胞が実際の記憶想起に必要なのかを調べた。学習後1日では、前頭前皮質のエンGRAM細胞は実際の記憶想起に必要ではなかった。しかし時間の経過とともに、前頭前皮質のエンGRAM細胞で樹状突起の数が増大し、2週間後には、実際の記憶想起に必要となった¹⁷⁾。以上の結果から、前頭前皮質のエンGRAM細胞は、最初から記憶情報は持っているけれどもすぐには想起に使えない状態にある。しかし、時間経過とともに、前頭前野での神経細胞同士のつながりを強化し、2週間後には、実際の記憶想起に必要となる。これらの実験結果から、記憶は海馬から大脳皮質に転送されるのではなく、学習時に生成された前頭前野のエンGRAM細胞が時間経過とともに機能的に成熟することで大脳皮質での長期記憶が成立することがわかった^{17,18)}。

おわりに

本研究は、分子マーカーを利用することによって、細胞種特異的な標識・操作を可能とし、マウス脳において新規神経細胞群を発見した。更に、その細胞群の記憶学習への役割や神経生理学的特徴をも同定した。これにより、これまでばらばらの情報として離散していた各神経細胞群の解剖学的情報、神経生理学的情報、脳機能情報が直接連結され、記憶学習に関わる脳神経回路を統合的に理解することが可能となった。アイランドセルが存在する大脳嗅内皮質はアルツハイマー疾患過程で、最初に影響を受ける脳領域の1つである。アルツハイマー患者の死後脳解析では大脳嗅内皮質

II層でアイランドセルの細胞クラスターが消失していること^{20, 21)}から、アイランドセルの研究は認知症を改善するための創薬ターゲットの可能性がある。また、ヒトの大脳嗅内皮質II層でのアイランドセルの細胞クラスターの数が、げっ歯類に比べ発達していること²²⁾から、なぜアイランドセルがセルクラスターを形成するのかの疑問は、高次機能の進化の理解につながると考えられる。システムズコンソリデーションは、当時、記憶を物理化学的に測る方法論が存在しなかったことから、記憶がどの脳領域に存在するのかを同定できなかったため、対立する仮説は決着がつかず、システムレベルでの記憶固定化の仕組みについて膠着状態にあった。本研究は、記憶エンGRAM細胞が海馬と大脳皮質でいつ形成され消去されるかを検証することで、どちらの考えも部分的に合っているが部分的に間違っていることもわかり、結果、新しい記憶固定化のメカニズムを提唱することができた^{17, 18)}。

謝 辞

本研究は、マサチューセッツ工科大学の利根川進先生の指揮のもと実施されました。利根川先生はもちろん、本研究に協力していただきました多くの共同研究者に深く感謝いたします。2022年度日本神経化学会優秀賞に選んでいただきまして誠にありがとうございました。

文 献

- Marr D. Simple memory: a theory for archicortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 262(841), 23–81 (1971).
- Tulving E. Episodic memory: from mind to brain. *Annu Rev Psychol*, 53(1), 1–25 (2002).
- Eichenbaum H. A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nat Rev Neurosci*, 1(1), 41–50 (2000).
- Knierim JJ, Neunuebel JP, Deshmukh SS. Functional correlates of the lateral and medial entorhinal cortex: objects, path integration and local-global reference frames. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 369(1635), 20130369 (2014).
- Squire LR. Mechanisms of memory. *Science*, 232(4758), 1612–1619 (1986).
- Liu X, Ramirez S, Pang PT, Puryear CB, Govindarajan A, Deisseroth K, Tonegawa S. Optogenetic stimulation of a hippocampal engram activates fear memory recall. *Nature*, 484(7394), 381–385 (2012).
- Yizhar O, Fenno LE, Davidson TJ, Mogri M, Deisseroth K. Optogenetics in neural systems. *Neuron*, 71(1), 9–34 (2011).
- Tamamaki N, Nojyo Y. Projection of the entorhinal layer II neurons in the rat as revealed by intracellular pressure-injection of neurobiotin. *Hippocampus*, 3(4), 471–480 (1993).
- Kitamura T, Pignatelli M, Suh J, Kohara K, Yoshiki A, Abe K, Tonegawa S. Island cells control temporal association memory. *Science*, 343(6173), 896–901 (2014).
- Suh J, Rivest AJ, Nakashiba T, Tominaga T, Tonegawa S. Entorhinal cortex layer III input to the hippocampus is crucial for temporal association memory. *Science*, 334(6061), 1415–1420 (2011).
- Leutgeb JK, Leutgeb S, Moser MB, Moser EI. Pattern separation in the dentate gyrus and CA3 of the hippocampus. *Science*, 315(5814), 961–966 (2007).
- McHugh TJ, Jones MW, Quinn JJ, Balthasar N, Coppari R, Elmquist JK, Lowell BB, Fanselow MS, Wilson MA, Tonegawa S. Dentate gyrus NMDA receptors mediate rapid pattern separation in the hippocampal network. *Science*, 317(5834), 94–99 (2007).
- Nakashiba T, Young JZ, McHugh TJ, Buhl DL, Tonegawa S. Transgenic inhibition of synaptic transmission reveals role of CA3 output in hippocampal learning. *Science*, 319(5867), 1260–1264 (2008).
- Chen TW, Wardill TJ, Sun Y, Pulver SR, Renninger SL, Baohan A, Schreiter ER, Kerr RA, Orger MB, Jayaraman V, Looger LL, Svoboda K, Kim DS. Ultrasensitive fluorescent proteins for imaging neuronal activity. *Nature*, 499(7458), 295–300 (2013).
- Ziv Y, Burns LD, Cocker ED, Hamel EO, Ghosh KK, Kitch LJ, El Gamal A, Schnitzer MJ. Long-term dynamics of CA1 hippocampal place codes. *Nat Neurosci*,

- 16(3), 264–266 (2013).
- 16) Kitamura T, Sun C, Martin J, Kitch LJ, Schnitzer MJ, Tonegawa S. Entorhinal cortical ocean cells encode specific contexts and drive context-specific fear memory. *Neuron*, 87(6), 1317–1331 (2015).
 - 17) Kitamura T, Ogawa SK, Roy DS, Okuyama T, Morrissey MD, Smith LM, Redondo RL, Tonegawa S. Engrams and circuits crucial for systems consolidation of a memory. *Science*, 356(6333), 73–78 (2017).
 - 18) Tonegawa S, Morrissey MD, Kitamura T. The role of engram cells in the systems consolidation of memory. *Nat Rev Neurosci*, 19(8), 485–498 (2018).
 - 19) Reijmers LG, Perkins BL, Matsuo N, Mayford M. Localization of a stable neural correlate of associative memory. *Science*, 317(5842), 1230–1233 (2007).
 - 20) Gomez-Isla T, Price JL, McKeel DW Jr., Morris JC, Growdon JH, Hyman BT. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer’s disease. *J Neurosci*, 16(14), 4491–4500 (1996).
 - 21) Mikkonen M, Alafuzoff I, Tapiola T, Soininen H, Miettinen R. Subfield- and layer-specific changes in parvalbumin, calretinin and calbindin-D28K immunoreactivity in the entorhinal cortex in Alzheimer’s disease. *Neuroscience*, 92(2), 515–532 (1999).
 - 22) Naumann RK, Ray S, Prokop S, Las L, Heppner FL, Brecht M. Conserved size and periodicity of pyramidal patches in layer 2 of medial/caudal entorhinal cortex. *J Comp Neurol*, 524(4), 783–806 (2016).

日本神経化学会奨励賞受賞者研究紹介

リン酸化プロテオミクスによる神経軸索成長のメカニズム解明

岡田 正康^{*1,*2}^{*1} 新潟大学医歯学総合病院脳神経外科^{*2} 新潟大学脳研究所脳神経外科学分野

はじめに

“成体の神経回路は固定され、不変である”とする、いわゆる“カハール・ドグマ”^{1,2)}が知られている。しかし近年の発達神経科学・神経化学の進歩は、哺乳類の成体脳におけるニューロン新生を明らかにし^{1,3)}、現在損傷を受けた中枢神経を回復させるべく様々な研究が進行している。こうした中枢神経再生への試みにおいて、神経軸索先端における成長円錐の軸索成長やシナプス形成に対する機能は、重要な鍵を担っていると考えられる。

成長円錐は、スペインの神経解剖学者 Santiago Ramón y Cajal が1890年に鶏胚の脊髄で見出し⁴⁾、その後、成長期の神経細胞の神経突起先端に存在する運動性に富んだ構造体であることが明らかとなった。Ramón y Cajalはこの成長円錐が何らかの物質に反応して遊走し、軸索が成長するのではないかと考えた⁵⁾。その後、このアイデアのもとに軸索ガイダンス分子が発見されてきた。一方、成長円錐の内部の分子メカニズムについては、Karl H. Pfenninger らが1983年にCell誌に*in vivo*のラット脳組織から成長円錐画分 (Growth cone particle) の単離を報告したこと⁶⁾で、生化学的な解析が進むこととなった。2009年には五十嵐道弘らが、ラットの新生仔脳の*in vivo*組織から成長円錐画分と成長円錐膜画分をプロテオミクス解析し、成長円錐の分子基盤となる分子マーカーとして neuronal growth-associated proteins (nGAPs) を報告した⁷⁾。こうして成長円錐の内部に存在する分子について生化学的な解析を行う土壌が形成された。

本稿では、発生段階のラットの成長円錐膜画分のリン酸化タンパク質を網羅的解析し、明らかにした神経成長や再生に関連する分子について齧歯類から霊長類に至る解析に進化させた方法論を紹介する。

1. リン酸化タンパク質の検出

タンパク質のリン酸化は細胞内シグナル伝達経路の一要素であり、生体のエネルギー通貨ATPからリン酸基がタンパク質に供与され、プロテインキナーゼやホスファターゼによって迅速に制御される生命共通の翻訳後修飾の一つである。ノーベル化学賞を受賞された田中耕一博士が開発に成功した、プロテオミクスに応用可能な質量分析装置によって網羅的なリン酸化タンパク質の解析はその後、大きく進歩した。

質量分析装置によってイオン化されたリン酸化ペプチドは、リン酸基を1つ含むペプチドが、リン酸基を含まないペプチドと比較して80 Da分増加することを指標として検出できる。我々は、生後1日目のラットの前脳から前出のPfenningerらの方法で得た成長円錐画分から成長円錐膜を単離し、リン酸化ペプチドを濃縮した上で液体クロマトグラフィーとタンデム質量分析計を連結した装置 (Liquid chromatography-Mass spectrometry (LC-MS/MS)) で解析した。詳細は、参考文献を参照頂きたい^{8,9)}。1% FDR (False Discovery Rate) の感度で4,596種類のリン酸化ペプチド (タンパク質の種類では1,223種類) を検出した。このうち同定されたペプチド数でタンパク質の存在量を推定できる

スペクトルアカウン法によって、“量的に重要なものから研究を進める”というアプローチ⁴⁾で研究を進めた。その結果、GAP-43 (growth associated protein-43 kDa) という脊椎動物の神経特異タンパク質が、1位の頻度(セリン(S)96)と9位の頻度(トレオニン(T)172)で検出され、さらに低頻度ながらGAP-43の142番目のセリン(S142)も検出された⁸⁾。

2. GAP-43 について

GAP-43はNeuromodulin、F1、B-50、pp46などの別名称でも発見され、後に同一分子として名称が統一されたタンパク質である。このタンパク質は、ウサギの末梢神経(舌下神経)の圧縮後の再生神経において軸索内輸送量が増加し¹⁰⁾、また長期記憶増強(LTP)では、リン酸化タンパク質として増加することが当初報告された¹¹⁾。成長円錐の主要な分子としても認識されている¹²⁾。GAP-43分子は、N末端側の10残基内に細胞膜との結合領域(パルミチン酸結合部位)を持ち、さらにIQモチーフと呼ばれるカルモジュリン(CaM)結合のコンセンサス配列[(I/L/V)QXXXRXXXX(R/K)]が確立された最初の分子である。細胞内のCa²⁺濃度が上昇するとPKC(protein kinase C)がそのS41をリン酸化することでCaM結合は阻害される^{12, 13)}。このIQモチーフは、結晶構造解析で両親媒性の α -helix構造と解かれている¹⁴⁻¹⁶⁾が、それ以降の長いC末側は、特定の2次構造を持たない天然変性領域ではないかと考えられる¹⁷⁾。我々が成長円錐膜画分から同定したGAP-43 S96/T172のリン酸化については、PKC以外のキナーゼによってリン酸化される可能性があるGAP-43のリン酸化部位として、JNK発見¹⁸⁾前の1992年に報告されていた¹⁹⁾。一方GAP-43 S142のリン酸化も生後3週のマウス脳から検出されていた²⁰⁾。しかしこれらは、リン酸化特異抗体を作成するなどしての検証はなされてこなかったリン酸化部位で、神経成長との関連性も明確には解析されていない、「忘れ去られたリン酸化部位」であった。

3. JNK1 によって制御される GAP-43 のリン酸化

ラットの成長期脳の成長円錐膜画分から検出したGAP-43 S96/S142/T172のアミノ酸配列は、いずれもリン酸化部位であるセリンやトレオニン残基の次にプロリンが来るプロリン指向性をもつ、いわゆるProline-directed phosphorylation siteである。ラットの成長期脳の成長円錐膜画分に存在するリン酸化タンパク質は、セリンやトレオニン残基のリン酸化部位は60%以上がプロリン指向性もち、バイオインフォマティクス解析によってその大部分が、Mitogen activated protein kinase (MAPK)によってリン酸化されることが明らかとなった。脊椎動物ではこれらのMAPKの高頻度部位は、無脊椎動物に比べて保存の度合いが高く、線虫・ショウジョウバエとはリン酸化の重要部位が異なっていて、これら無脊椎のモデル動物の解析のみでは、ヒトを含む哺乳動物の神経成長・軸索再生の分子機構を明らかにしえないことが分かっている²¹⁾。

我々は、GAP-43 S96/S142/T172のそれぞれのリン酸化検出抗体(pS96 Ab/pS142 Ab/pT172 Ab)を作製し、これらの制御キナーゼについて生化学的に検証してERK(Extracellular Signal-regulated Kinase)、JNK(c-Jun N-terminal kinase)、p38と3種類あるMAPKファミリーの中からJNK1と同定した^{8, 22, 23)}(図1)。JNKはアポトーシスを招くシグナルと考えられてきたが、Tedeschi & Bradkeの総説は、線虫から哺乳類まで共通の軸索再生因子として働くJNKシグナルは、非細胞死の機能として軸索成長や再生に働くキナーゼであり、MAP1B(microtubule-associated protein 1B)やSCG10(superior cervical ganglion 10)などが基質として解説されており²⁴⁾、GAP-43 S96/S142/T172もここに加わ

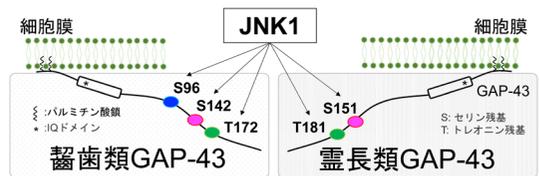


図1 JNK1に制御されるGAP-43のリン酸化

るものとする。一方で、JNK の作用で軸索変性や神経細胞の損傷後アポトーシスも知られており²⁴⁾、この「両刃の剣」を調節する機構が注目される。

4. 齧歯類以外の GAP-43 のリン酸化

ヒト神経疾患への応用が目標であり、哺乳類タンパク質のホモロジー（相同性）検索を行ったところ、図2のような結果となった。齧歯類の成長

	S96	
	▼	
ホモサビエンス	89 EAAPAT G SKPDEPGKAGETPSEEK	113
カニクイザル	89 EAAPAT G SKPDEPGKAGETPSEEK	113
コモンマーモセット	89 EAAPAT G TKPDETGKAGETPSEEK	113
フェレット	90 DAIPAS G KPEESGKAGETPSEEK	114
ラット	90 DAAPAT S PKAEEPSKAGDAPSEEK	114
マウス	90 DAAPAT S PKAEEPSKAGDAPSEEK	114
	*	
	S142 (#151)	
	▼	
ホモサビエンス	146 ASTDN S PKAEADAPA	161
カニクイザル	146 ASTDN S PKAEADAPA	161
コモンマーモセット	146 ASTDN S PKAEADAPA	161
フェレット	149 ASTDN S PKAEADAPA	164
ラット	137 ATTDN S PKAEADGPA	152
マウス	137 ATTDN S PKAEADGPA	152
	*	
	T172 (#181)	
	▼	
ホモサビエンス	172 AAVT-AAAAT T PAEADAA	188
カニクイザル	172 AAVT-AAAAT T PAEADAA	188
コモンマーモセット	172 AAVT-AAAAT T PAEADAA	188
フェレット	175 AAVTAAAAAT T PAEADAA	192
ラット	163 AAVT-DAAT T PAEADAA	179
マウス	163 AAVT-DAAT T PAEADAA	179
	*	

図2 哺乳類における GAP-43 ホモロジー解析

* リン酸化修飾されるアミノ酸残基を指す。♯ 霊長類の S151 は齧歯類の S142 に一致し、# 霊長類の T181 は齧歯類の T172 に一致する

円錐で最も多く検出された GAP-43 S96 の前後を含めたアミノ酸配列は、哺乳類では齧歯類のみに存在し、GAP-43 T172（霊長類では T181）や S142（霊長類では S151）の前後を含めたアミノ酸配列は、哺乳類に広く保存されていた。我々は、GAP-43 のリン酸化について別組織や他の動物種を検討する際に、リン酸化プロテオミクスで確証を得てから実験を進める戦略をとっている（図3）。霊長類の検証には、新生仔期のコモンマーモセットの摘出脳組織から GAP-43 に焦点を絞り、リン酸化プロテオミクス解析を行った。その結果、T181/S151 それぞれのリン酸化ペプチドの存在が確認できた。この結果を元に自信をもって、マーモセットの新生仔脳中の神経を T181/S151 それぞれのリン酸化検出抗体（pT181 Ab/pS151 Ab; 齧歯類の pT172 Ab/pS142 Ab とそれぞれ同一抗体）で組織学的に検証できた。またヒトへの臨床応用の第一歩として、神経分化させたヒト iPS 細胞の軸索と成長円錐が、pT181 Ab/pS151 Ab によって顆粒状に染まることを確認した^{22,23)}。一方、ヒト GAP-43 のリン酸化に対応するプロテインキナーゼについても、ヒト GAP-43 の野生型、GAP-43 T181A（アラニン変異）体と GAP-43 S151A 体コンストラクトを作製し、pT181 Ab/pS151 Ab の特異性を生化学的に確認するとともに、JNK1 がヒト GAP-43 T181/S151 をリン酸化することを実験的に示した^{22,23)}。

これまでのヒトの組織を用いた GAP-43 の研究は、GAP-43 そのものに焦点を絞った報告がなされてきた²⁵⁻²⁷⁾。今回 pT181 Ab/pS151 Ab を得たことで、今後は JNK1 が制御する GAP-43 のリン酸化の

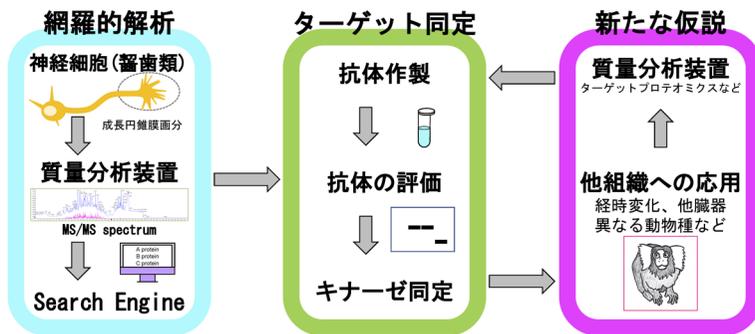


図3 質量分析装置を中心とした研究戦略

観点で、ヒトの軸索伸長や再生、神経回路形成などの分子機構を解明するための一つの土台ができたと確信している。

現在、霊長類でも JNK でリン酸化される第三のリン酸化部位 (齧歯類の S96 とは異なる配列部位) を見出ししており、リン酸化抗体を作製して解析中である (岡田、五十嵐: 投稿準備中)。これによれば、ヒトを含む霊長類も齧歯類同様、神経成長に関係する JNK 依存性リン酸化部位は3か所ある点が保存される、ということになる。

5. 神経成長・再生マーカー分子の条件

齧歯類の成体の神経再生について、GAP-43 リン酸化の有無を検証するため、図3の戦略に則り、マウスの坐骨神経損傷後3日目の神経組織と対側の非損傷坐骨神経組織中の GAP-43 S96 にターゲットを絞り、安定同位体標識した AQUA (the absolute quantification) ペプチドを用いた Multiple-Reaction-Monitoring (MRM) 法でリン酸化プロテオミクス解析した。その結果、再生軸索を含む坐骨神経組織では、対側の非損傷坐骨神経と比べ GAP-43 S96 のリン酸化が4.135倍 (4個体の平均) 多く生じることを確認した⁸⁾。

DiAntonio グループは、*in vivo* の神経再生を解剖学的に検証するには、損傷遠位のワーラー変性を起こした神経と再生神経を選択的に分ける方法が

必要であるとし、感覚神経の再生マーカー抗体として SCG10 抗体の有用性を報告した²⁸⁾。この検討を踏まえ、我々は pS96 Ab/pS142 Ab/pT172 Ab を成体の神経における組織学的な神経軸索再生の検証に適用したところ、成体の非損傷神経ではリン酸化体検出は困難であり、スイッチの ON/OFF のように、損傷後の再生軸索ではリン酸化が急上昇したことから、pS96 Ab/pS142 Ab/pT172 Ab はそれぞれが再生マーカーに求められる特徴 (図4) を有すると報告した^{8, 22, 23)}。再生神経を直接検出できるマーカー抗体は、*in vitro*, *in vivo* 双方の研究で、創薬等を念頭に置いた実験に利用できるツールになると期待できる。

GAP-43 をめぐる今後の展望

近年では、悪性脳腫瘍の膠芽腫においても GAP-43 が形成する腫瘍細胞の microtubules が、腫瘍間ネットワーク形成に関連しているという驚くべき報告がなされた²⁵⁾。またてんかんモデルラットで GAP-43 を shRNA で抑制するとてんかん発作が抑制され、てんかん治療のターゲットとなる報告²⁶⁾ や Alzheimer 病患者の髄液中で GAP-43 が上昇し、疾患進行のバイオマーカーになるという報告²⁷⁾ がある。GAP-43 は発見から四半世紀以上経過し、未だ決定的な機能は明らかではないが、神経可塑性や軸索成長メカニズムに関して様々な視点で現在も研究が続いているタンパク質である²⁹⁾。GAP-43 の生化学的性質も四半世紀前に詳細に研究されたが、その後の神経化学の発展には完全に乗り遅れてしまっており、今再びその重要性を新しい研究技術で俎上にのせるチャンスが巡ってきた。

我々は、神経成長や再生時に JNK1 が齧歯類の GAP-43 S96/S142/T172 とヒトを含む霊長類の GAP-43 S151/T181 をリン酸化するとして報告した。一方で、JNK1 が制御する GAP-43 のリン酸化が、軸索伸長に対しどのような機能を持つのかについて、今後 GAP-43 のリン酸化を制御した実験によって明らかにしなければならない。

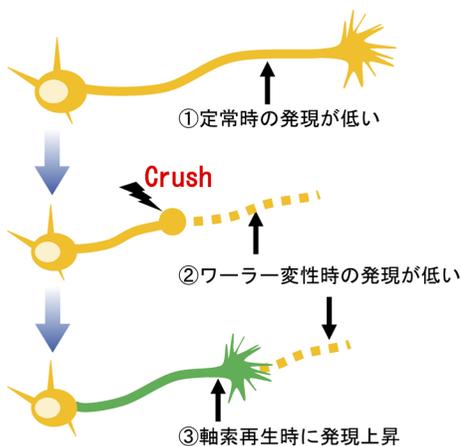


図4 神経再生マーカー抗体に求められる機能

謝 辞

本文で紹介した研究は、新潟大学医歯学系神経生化学分野と新潟大学脳研究所脳神経外科学分野での研究により得られた結果であります。五十嵐道弘教授（新潟大学）には、大学院時代から現在まで手厚いご指導を賜り、この文章を借りて深く御礼を申し上げます。著者が所属する新潟大学脳研究所脳神経外科分野の藤井幸彦教授には、研究への多大なご助言や私の研究環境の整備を頂き、心から感謝申し上げます。また共同研究者として、本研究遂行に貴重なご助言や標本提供などを賜りました澤本和延教授（名古屋市立大）、金子奈穂子教授（同志社大学）、河崎洋志教授・新明洋平准教授（金沢大学）、山崎博幸准教授（群馬医療福祉大学）、金村米博博士（大阪医療センター）、武内恒成教授（愛知医科大学）、玉田篤史准教授（関西医科大学）、河崎麻実特任講師を始めとする新潟大学神経生化学分野の皆様には厚く御礼申し上げます。医師として日常診療のなかでの基礎研究は、家族や新潟大学脳神経外科分野の先生方の支えなしに継続は困難であったことを、心にとめ今後も研究に邁進していく所存です。最後に2022年度日本神経化学会優秀賞・奨励賞選考委員の先生や関係者の皆様方には、本稿執筆の機会をお与え頂き、深く感謝を申し上げます。

文 献

- 1) 澤本和延. 13章 成体におけるニューロン新生. 宮田卓樹, 山本宣彦(編)脳の発生学 ニューロンの誕生・分化・回路形成. 化学同人, 205-220 (2013).
- 2) Teter B, Ashford JW. Neuroplasticity in Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*, 70(3), 402-437 (2002).
- 3) Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science*, 255(5052), 1707-1710 (1992).
- 4) 五十嵐道弘. 成長円錐のタンパク質構成から見たその機能的分子基盤—プロテオミクスからのアプローチ. *生化学*, 84(9), 753-766 (2012).
- 5) 新明洋平, 田中英明. 7章 軸索投射のガイダンス, トポグラフィックマップ形成. 宮田卓樹, 山本宣彦(編)脳の発生学 ニューロンの誕生・分化・回路形成. 化学同人, 107-117 (2013).
- 6) Pfenninger KH, Ellis L, Johnson MP, Friedman LB, Somlo S. Nerve growth cones isolated from fetal rat brain: subcellular fractionation and characterization. *Cell*, 35(2 Pt 1), 573-584 (1983).
- 7) Nozumi M, Togano T, Takahashi-Niki K, Lu J, Honda A, Taoka M, Shinkawa T, Koga H, Takeuchi K, Isobe T, Igarashi M. Identification of functional marker proteins in the mammalian growth cone. *Proc Natl Acad Sci USA*, 106(40), 17211-17216 (2009).
- 8) Kawasaki A, Okada M, Tamada A, Okuda S, Nozumi M, Ito Y, Kobayashi D, Yamasaki T, Yokoyama R, Shibata T, Nishina H, Yoshida Y, Fujii Y, Takeuchi K, Igarashi M. Growth cone phosphoproteomics reveals that GAP-43 phosphorylated by JNK is a marker of axon growth and regeneration. *iScience*, 4, 190-203 (2018).
- 9) Igarashi M, Kawasaki A, Ishikawa Y, Honda A, Okada M, Okuda S. Phosphoproteomic and bioinformatic methods for analyzing signaling in vertebrate axon growth and regeneration. *J Neurosci Methods*, 339, 108723 (2020).
- 10) Skene JH, Willard M. Axonally transported proteins associated with axon growth in rabbit central and peripheral nervous systems. *J Cell Biol*, 89(1), 96-103 (1981).
- 11) Lovinger DM, Colley PA, Akers RF, Nelson RB, Routtenberg A. Direct relation of long-term synaptic potentiation to phosphorylation of membrane protein F1, a substrate for membrane protein kinase C. *Brain Res*, 399(2), 205-211 (1986).
- 12) Benowitz LI, Routtenberg A. GAP-43: an intrinsic determinant of neuronal development and plasticity. *Trends Neurosci*, 20(2), 84-91 (1997).
- 13) Alexander KA, Cimler BM, Meier KE, Storm DR. Regulation of calmodulin binding to P-57. A neurospecific calmodulin binding protein. *J Biol Chem*, 262(13), 6108-6113 (1987).
- 14) Gerendasy DD, Herron SR, Jennings PA, Sutcliffe JG.

- Calmodulin stabilizes an amphiphilic alpha-helix with- in RC3/neurogranin and GAP-43/neuromodulin only when Ca²⁺ is absent. *J Biol Chem*, 270(12), 6741–6750 (1995).
- 15) Terrak M, Wu G, Stafford WF, Lu RC, Dominguez R. Two distinct myosin light chain structures are induced by specific variations within the bound IQ motifs- functional implications. *EMBO J*, 22(3), 362–371 (2003).
 - 16) Kumar V, Chichili VP, Zhong L, Tang X, Velazquez- Campoy A, Sheu FS, Seetharaman J, Gerges NZ, Sivaraman J. Structural basis for the interaction of unstructured neuron specific substrates neuromodulin and neurogranin with Calmodulin. *Sci Rep*, 3(1), 1392 (2013).
 - 17) Forsova OS, Zakharov VV. High-order oligomers of intrinsically disordered brain proteins BASP1 and GAP- 43 preserve the structural disorder. *FEBS J*, 283(8), 1550–1569 (2016).
 - 18) Hibi M, Lin A, Smeal T, Minden A, Karin M. Identifi- cation of an oncoprotein- and UV-responsive protein kinase that binds and potentiates the c-Jun activation domain. *Genes Dev*, 7(11), 2135–2148 (1993).
 - 19) Spencer SA, Schuh SM, Liu WS, Willard MB. GAP-43, a protein associated with axon growth, is phosphory- lated at three sites in cultured neurons and rat brain. *J Biol Chem*, 267(13), 9059–9064 (1992).
 - 20) Huttlin EL, Jedrychowski MP, Elias JE, Goswami T, Rad R, Beausoleil SA, Villén J, Haas W, Sowa ME, Gygi SP. A tissue-specific atlas of mouse protein phos- phorylation and expression. *Cell*, 143(7), 1174–1189 (2010).
 - 21) Igarashi M, Okuda S. Evolutionary analysis of proline- directed phosphorylation sites in the mammalian growth cone identified using phosphoproteomics. *Mol Brain*, 12(1), 53 (2019).
 - 22) Okada M, Kawagoe Y, Sato Y, Nozumi M, Ishikawa Y, Tamada A, Yamazaki H, Sekino Y, Kanemura Y, Shinmyo Y, Kawasaki H, Kaneko N, Sawamoto K, Fu- jii Y, Igarashi M. Phosphorylation of GAP-43 T172 is a molecular marker of growing axons in a wide range of mammals including primates. *Mol Brain*, 14(1), 66 (2021).
 - 23) Okada M, Kawagoe Y, Takasugi T, Nozumi M, Ito Y, Fukusumi H, Kanemura Y, Fujii Y, Igarashi M. JNK1- dependent phosphorylation of GAP-43 serine 142 is a novel molecular marker for axonal growth. *Neurochem Res*, 47(9), 2668–2682 (2022).
 - 24) Tedeschi A, Bradke F. The DLK signalling pathway— a double-edged sword in neural development and re- generation. *EMBO Rep*, 14(7), 605–614 (2013).
 - 25) Osswald M, Jung E, Sahn F, Solecki G, Venkataram- ani V, Blaes J, Weil S, Horstmann H, Wiestler B, Syed M, Huang L, Ratliff M, Karimian Jazi K, Kurz FT, Schmenger T, Lemke D, Gömmel M, Pauli M, Liao Y, Häring P, Pusch S, Herl V, Steinhäuser C, Kronic D, Jarahian M, Miletic H, Berghoff AS, Griesbeck O, Kalamakis G, Garaschuk O, Preusser M, Weiss S, Liu H, Heiland S, Platten M, Huber PE, Kuner T, von De- imling A, Wick W, Winkler F. Brain tumour cells inter- connect to a functional and resistant network. *Nature*, 528(7580), 93–98 (2015).
 - 26) Nemes AD, Ayasoufi K, Ying Z, Zhou QG, Suh H, Najm IM. Growth associated protein 43 (GAP-43) as a novel target for the diagnosis, treatment and preven- tion of epileptogenesis. *Sci Rep*, 7(1), 17702 (2017).
 - 27) Qiang Q, Skudder-Hill L, Toyota T, Wei W, Adachi H. CSF GAP-43 as a biomarker of synaptic dysfunction is associated with tau pathology in Alzheimer’s disease. *Sci Rep*, 12(1), 17392 (2022).
 - 28) Shin JE, Geisler S, DiAntonio A. Dynamic regulation of SCG10 in regenerating axons after injury. *Exp Neurol*, 252, 1–11 (2014).
 - 29) Holahan MR. A shift from a pivotal to supporting role for the growth-associated protein (GAP-43) in the coordination of axonal structural and functional plas- ticity. *Front Cell Neurosci*, 11, 266 (2017).

日本神経化学会奨励賞受賞者研究紹介

ヒトのニューロンにおける神経突起伸長メカニズムの解析

加瀬 義高

慶應義塾大学医学部生理学教室

はじめに

私が所属する慶應義塾大学医学部生理学教室では、これまでに亜急性期脊髄損傷に対するヒト iPS 細胞由来神経幹細胞/前駆細胞 (human induced pluripotent stem cell derived neural stem/progenitor cell; hiPSC-NS/PC) 移植による再生治療研究を行っており、当院整形外科教室とともに、2021 年末から世界初の臨床研究も開始されている。しかし、脊髄損傷患者の大部分は慢性期の患者さんであり、かつ、慢性期脊髄損傷の治療は、亜急性期脊髄損傷の治療に比べ、損傷部の環境の変化が軸索再生に不利に働くなど、クリアすべき課題がいくつか存在しており、慢性期脊髄損傷の治療技術の開発が求められているのが現状である。

また、我々は、これまでに γ -セクレターゼ阻害剤 (γ -secretase inhibitor; GSI) の DAPT を hiPSC-NS/PC に添加した後に、hiPSC-NS/PC を損傷患部へ移植することで、分化したニューロンの神経突起が伸長し慢性期脊髄損傷モデルマウスを治療することに成功してきた¹⁾。

しかし、ヒトのニューロンにおいて、神経突起伸長がどのようなメカニズムで生じているのか、どのようにすれば伸長を促進できるか解明できていない点があり、その解明を目的に本研究を開始した。神経突起の伸長メカニズムの研究は、これまでヒト以外のニューロン (マウス、ラット、ゼブラフィッシュなど) で行われてきたが、本研究は、今後の慢性期脊髄損傷の再生治療への応用を見据えて、hiPSC から作製したヒトのニューロンに着目して行った。

結果

最初に、神経突起伸長を促進するシグナルを同定するためのスクリーニング実験を行った。hiPSC 201B7²⁾、および hiPSC 414C2³⁾ の 2 ラインから hiPSC-NS/PC (neurosphere) を誘導し、GSI である DAPT と Compound 34 をこれら neurosphere に添加して神経系の遺伝子発現を促進させた。Control 群、DAPT 添加群、Compound 34 添加群の各々の群について直径 100 μ m の neurosphere を選択し、GSI (DAPT、compound 34) により神経系の遺伝子を発現させたこれらサンプルをスクリーニングサンプルとして、RNA-seq により全転写産物を解析した。ちなみに、 γ -セクレターゼ阻害剤の選択に関しては、予備実験にて DAPT と Compound 34 が hiPSC-NS/PC において最も γ -セクレターゼ阻害作用が強く認められた事に加え、単一の化合物特有の効果ということを排除するために、これら 2 つを選択した。

我々の以前の報告において、hiPSC-NS/PC を DAPT で処理すると、mitogen-activated protein kinase (MAPK) シグナルが増強し、神経突起伸長が促進されることが示唆されていた¹⁾。そこで、DAPT または Compound 34 の投与後に発現が変動した全遺伝子のうち、MAPK に関連する遺伝子を選択し、さらに解析した。その結果、MAPK の中で、growth arrest and DNA damage gamma (*GADD45G*) の発現が最も大きく上昇し、*GADD45G* は MAPK 関連遺伝子全体の代表として適していることを数学的解析から明らかにした。さらに、GSI の投与により発現が変化した全遺伝子の中でも、*GADD45G* は最も高

い発現を示したひとつであった。

さらに、MAPK 関連遺伝子の発現レベルおよび、MAPK 関連タンパク質のリン酸化状態を免疫染色、ウエスタンブロッティングにて調べていくと、p38 と CDC25B のリン酸化レベルが GSI 投与群で有意に上昇していたため、GSI 処理後に発現変化を示す GADD45、p38、CDC25B が同じシグナル伝達経路で作用しているかどうかを検証するために複数の検証実験を行った。

まず、GADD45G の siRNA によるノックダウンを行うと、neurosphere を GSI で処理しても、リン酸化 p38 レベルが有意に減少したことから、GADD45G が p38 の上流で機能していることが明らかとなった。次に、リン酸化 CDC25B のレベルは、GSI 処理にもかかわらず、SB203580 (p38 MAPK 阻害剤) により抑制された。これら実験により、これらは同一のシグナル伝達経路内で作用し、GADD45G→p38 のリン酸化→CDC25B のリン酸化の順でシグナル経路が伝達されることが明らかになった。

また、Neurosphere において、レンチウイルスベクターを用いて GADD45G を過剰発現させると、p38 の総発現量は control 群と GADD45G 過剰発現群の間で差がなかったが、p38 のリン酸化レベルは GADD45G 過剰発現で有意に上昇した。

将来の臨床応用を見据えて、化合物によるこのシグナル経路の活性化にも挑戦した。Streptomyces 属から単離される化合物 RK-682 は、p38 のチロシン残基の脱リン酸化を防ぐことができ⁴⁾、実際、本研究で用いた neurosphere の実験系でも p38 の活性を維持することにつながり、RK-682 処理後にリン酸化 p38 およびリン酸化 CDC25B のレベルが有意に上昇することが確認された。ちなみに RK-682 は直接 CDC25B のリン酸化促進には働かないことが知られており⁴⁾、その面からも p38 の下流に CDC25B が位置していることが考えられた。

次に、このシグナル伝達経路の活性化が、実際に神経突起伸長につながるかどうかを検証した。これらレンチウイルスを用いた遺伝子導入および、RK-682 添加のどちらでシグナル経路を増幅させた場合でも、neurosphere からニューロンに分化させると、微小管が伸長していることが微小管構

成タンパク質である α -tubulin と β -III tubulin の免疫染色により明らかになり、タウの免疫染色によって神経突起が伸長していることが確認された。

次に、このシグナル経路が最終的に何に作用して微小管伸長、神経突起伸長を生じさせているのかを調べた。ここで、コラプシン反応媒介タンパク質 2 (collapsin response mediator protein 2; CRMP2) に着目した。CRMP2 はトレオニンの 514 番目残基 (Thr514) のリン酸化が脱リン酸化されると、tubulin に作用して微小管のアセンブリが進行して神経突起を伸ばすことが知られている⁵⁾。neurosphere 由来のニューロンへの RK-682 の添加後に、リン酸化 CRMP2 の量をウエスタンブロッティングにより定量したところ、そのリン酸化レベルが減少していることがわかった。

この解析から、RK-682 投与群における神経突起伸長は、CRMP2 の脱リン酸化により、微小管の重合が促進されることにより生じることが明らかになった。

また、GADD45G/p38 MAPK/CDC25B シグナル経路の各シグナルをブロックすることで、神経突起伸長の表現型がキャンセルされるかどうかを検証した。neurosphere を SB203580 (p38 シグナル阻害剤) および GSI とともに 14 日間培養してニューロン分化を誘導した後、 β -III tubulin とタウの免疫染色を行ったところ、神経突起伸長は SB203580 による p38 シグナルの阻害により抑制された。

さらに、下流エフェクターである CDC25B を siRNA でノックダウンした場合の効果についても検証した。CDC25B に対する siRNA と GSI 双方を neurosphere に添加し、14 日間培養するとニューロンへ分化するものの、CDC25B のノックダウンにより、GSI 処理にもかかわらず神経突起伸長が抑制された。CDC25B をノックダウンしても、ニューロンへの分化は抑制されなかったことから、CDC25B のシグナルはニューロンへの分化に影響を与えることなく神経突起伸長を誘導していることが示唆された。また、CRMP2 の Thr514 のリン酸化の程度は、CDC25B に対する siRNA 処理をした群の方が、対照群よりも高いことが分かり、CRMP2 のリン酸化状態は CDC25B シグナルに

より減弱することで、神経突起伸長を促進することが示された。以上のことから、リン酸基を付加する GADD45G を起点としたキナーゼカスケードが、CRMP2 による微小管重合と神経突起伸長を促進することが明らかとなった。

また、神経突起の伸長には微小管の安定化も考慮に入れる必要があるため、微小管の安定化の指標となる α -tubulin のアセチル化 (Lys40) を定量することで、このシグナル伝達経路が微小管の安定化に寄与しているかどうかを評価したが、アセチル化の状態は本シグナル経路とは関係がなかった。これらのデータを総合すると、本シグナル経路の神経突起伸長効果は、微小管の安定性よりも、微小管の重合反応の促進によってもたらされていることが示された。

ここまで以上に上述した実験では、hiPS-NS/PC をニューロンに分化させる際に GADD45G の過剰発現や、RK-682 による処理を施していたが、ニューロンに分化させた後に RK-682 を加え、シグナル経路を増幅することでも、同様の神経突起伸長が認められるかも検証した。シングルセル状態の hiPSC-NS/PC をニューロンに分化させ、5 日後に RK-682 を投与し、RK-682 によって引き起こされる神経突起伸長の程度を 48 時間のタイムラプスイメージングによって観察したところ、RK-682 添加後に神経突起伸長が有意に増加した。したがって、細胞の状態が hiPS-NS/PC の幹細胞の状態でも、分化後のニューロンでも本シグナル経路は神経突起伸長に働くことが明らかになった。

最後に、ヒト脳における GADD45G の発現を *in vivo* レベルで評価した。BrainSpan Atlas of the Developing Human Brain (<http://www.brainspan.org>) からヒト脳サンプルのバルク RNA-seq データを取得し、胎児期から成人期までのヒト脳における GADD45G の発現を解析した。GADD45G の発現は、胎児の脳や 10 歳までのヒトの脳では、それ以上の年齢のヒトの脳よりも有意に高かった。さらに、GADD45G の発現は、胎児期によっても異なり、初期胚期では後期胚期よりも高い傾向が認められた。この GADD45G の高発現期には、ニューロンマーカーである TUBB と DCX が高発現して

いたが、アストロサイトマーカーの SLC1A2 と GLUL は著しく発現量が減少していた。神経新生が活発な初期胚の時期に GADD45G が高発現していることから、GADD45G が神経突起伸長を含むニューロンの機能・形態面に関与している可能性が示唆された。

考 察

本研究では、hiPSC-NS/PC 由来のニューロンにおいて GADD45G から始まるシグナル経路が神経突起伸長を促進することを明らかにし、また、発達中のヒト胎児脳サンプルにおいても神経新生が盛んな時期と一致して、GADD45G の発現が上昇していることを明らかにした (図1)。また、別の公開データベースでも、胚性幹細胞 (ES 細胞) 由来の未熟なニューロンの分化・成熟に伴い GADD45G の発現が上昇することが確認されており⁶⁾、本シグナル経路は胎児期の初期におけるニューロンの発達に伴い活性化される可能性が示唆された。

GADD45G は、チンパンジーを含む非ヒト哺乳類で保存されているエンハンサー配列が、ヒトゲノムでは特異的に欠失されている human-specific conserved deletion enhancer-sequence (hCONDEL) として知られている⁷⁾。この欠失により、ヒト脳内

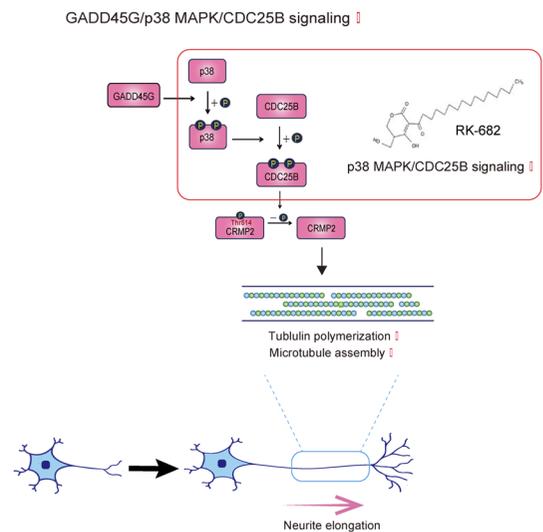


図1 本研究の概念図

のNS/PCでは*GADD45G*の発現が低下し、より増殖性の高い形質となり、それが進化の過程でヒトの脳の拡大・発達につながったと推測されている。本研究はhCONDELとして知られている*GADD45G*のpost mitoticなニューロンでの役割を初めて解明したものであり、*GADD45G*の精細な発現制御がヒトのニューロンの神経突起伸長を含む機能発揮に寄与している可能性があると考えられた。この発見は従前多く行われてきたヒト以外のマウスやゼブラフィッシュなどを用いた解析では到達できなかったものであり、「ヒト」の細胞であるhiPSCを用いたから可能となったものである。

また、*in vitro*と*in vivo*の両方で認められる神経細胞系列での*GADD45G*の精細な発現上昇が、ヒトの成熟ニューロンにおける、幹細胞・前駆細胞の増殖状態から神経突起伸長状態への切り替えに重要な役割を果たすという仮説も考えられる。本研究結果も、この仮説を支持するものであり、GSIは増殖性の神経前駆細胞を、post mitoticなニューロンへと分化させるが¹⁾、GSI処理したneurosphereにおける*GADD45G*の発現上昇は、神経突起伸長に重要な役割を果たすと考えられる。

おわりに

本研究では、ヒト以外の動物種ではなく、ヒトのニューロンでの新たな神経突起伸長メカニズムを解明し、そのメカニズムに立脚した神経突起伸長化合物RK-682を同定したものであり、いまだ課題の残る慢性期脊髄損傷治療のブレイクスルーとなる可能性がある。

さらに、*GADD45G*は、ヒトの脳がなぜ他の動物種と異なり、大きく進化できたのかを説明できる遺伝子として注目されており、その遺伝子のニューロンにおける役割を初めて発見できた本研究結果は進化生物学的にも意義のあると考えられる。

慢性期脊髄損傷治療への応用もさる事ながら、*GADD45G*の発現様式が異なるマウスとヒトでの神経突起伸長のメカニズムの差異の検証や、今回発見したシグナル経路の強度が老化とともに減少してしまうのかどうか、もしそうであるならば、

このシグナル経路を増強すれば若返りにつながるのか、また他の神経軸索が変性してしまう神経変性疾患でも共通のメカニズムがあるのかどうかなど、今後の研究の広がりの可能性を感じさせる成果であると考えられる。

謝 辞

201B7と414C2ヒトiPS細胞株を提供して下さった京都大学iPS細胞研究所山中伸弥教授に感謝いたします。理化学研究所の上口裕之先生には本研究についてのご助言をいただき、FIRSTプログラムのプロジェクトアドバイザーである五條堀孝先生と長谷川真理子先生には、hCONDELを含むヒト特異的遺伝子とその役割について、貴重なアドバイスをいただきました。重ねて感謝申し上げます。

文 献

- 1) Okubo T, Iwanami A, Kohyama J, Itakura G, Kawabata S, Nishiyama Y, Sugai K, Ozaki M, Iida T, Matsubayashi K, Matsumoto M, Nakamura M, Okano H. Pretreatment with a γ -secretase inhibitor prevents tumor-like overgrowth in human iPSC-derived transplants for spinal cord injury. *Stem Cell Reports*, 7(4), 649–663 (2016).
- 2) Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, 131(5), 861–872 (2007).
- 3) Okita K, Matsumura Y, Sato Y, Okada A, Morizane A, Okamoto S, Hong H, Nakagawa M, Tanabe K, Tezuka KI, Shibata T, Kunisada T, Takahashi M, Takahashi J, Saji H, Yamanaka S. A more efficient method to generate integration-free human iPSCs. *Nat Methods*, 8(5), 409–412 (2011).
- 4) Hamaguchi T, Sudo T, Osada H. RK-682, a potent inhibitor of tyrosine phosphatase, arrested the mammalian cell cycle progression at G1phase. *FEBS Lett*, 372(1), 54–58 (1995).
- 5) Yoshimura T, Kawano Y, Arimura N, Kawabata S,

- Kikuchi A, Kaibuchi K. GSK-3beta regulates phosphorylation of CRMP-2 and neuronal polarity. *Cell*, 120(1), 137–149 (2005).
- 6) van de Leemput J, Boles NC, Kiehl TR, Corneo B, Lederman P, Menon V, Lee C, Martinez RA, Levi BP, Thompson CL, Yao S, Kaykas A, Temple S, Fasano CA. CORTECON: a temporal transcriptome analysis of in vitro human cerebral cortex development from human embryonic stem cells. *Neuron*, 83(1), 51–68 (2014).
- 7) McLean CY, Reno PL, Pollen AA, Bassan AI, Capellini TD, Guenther C, Indjeian VB, Lim X, Menke DB, Schaar BT, Wenger AM, Bejerano G, Kingsley DM. Human-specific loss of regulatory DNA and the evolution of human-specific traits. *Nature*, 471(7337), 216–219 (2011).

日本神経化学会奨励賞受賞者研究紹介

脱髄研究における新たな病態モデルマウスと病変標識法の開発

山崎 礼二

自治医科大学医学部解剖学講座組織学部門

はじめに

髄鞘（ミエリン）は脂質二重膜が何層にも重なった膜構造物であり、絶縁体として軸索の跳躍伝導を可能にするとともに、軸索との相互作用によって様々な神経活動に関与している。中枢ミエリンが障害される代表的な神経疾患に多発性硬化症（MS）、末梢ミエリンが障害される疾患にはギランバレー症候群や慢性炎症性脱髄性多発神経炎などがあげられる¹⁻⁴⁾。これらの中枢および末梢神経系の難治性脱髄性疾患は脱髄による運動麻痺や感覚障害を主症状とし、発症原因が不明な点も多く、根治療は困難であるため特定疾患に分類されている。その中でもMSの患者数は本邦でも年々増加しており、全世界で280万人にも上る。現在MSの再発予防には免疫抑制薬が使用されているが、再発と寛解を繰り返す中で進行型へと移行し、最終的には自立歩行も困難となる。しかしながら、これらの脱髄性疾患に対して再ミエリン化を促進する治療法は開発されていない。特に、中枢脱髄に伴うオリゴデンドロサイトの機能低下によって引き起こされる再ミエリン化障害や二次性軸索変性は後遺症として問題となるため、これらを予防する治療法開発が重要である。

脱髄モデルマウスとその問題点

脱髄を伴う神経疾患の治療法開発には、脱髄モデルマウスによる再ミエリン化の評価が行われている^{5,6)}。しかしながら、国内外で頻繁に使用されている実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）モデルや

クプリゾンモデルは、脱髄範囲や神経症状の調節も困難で扱いにくい場合が多く、作製に時間と手間がかかるという問題点が挙げられた。また、脱髄による運動機能障害と再ミエリン化による運動機能回復は見られない場合もあり、経時的な脱髄と組織再生という、MS患者で見られる特徴的な臨床所見とは異なる点もある。

また、実験動物を用いた脱髄モデルでは局所的な脱髄部位を解析する必要がある。局所的な脱髄を誘発するには界面活性剤であるリゾレシチンを白質や坐骨神経に直接注入することで脱髄を誘発するモデルが存在する^{7,8)}。しかし、脱髄部位を確認するには組織を固定し、組織切片を作製して観察する必要がある。そのため、生化学的な解析による分子機構解析や脱髄および再生を電顕観察により評価を行うには脱髄部位のみを摘出する必要があるが、未標識の脱髄部位のみを摘出することは困難である。

本稿ではこれらの問題点を解決するために、筆者が開発したニュートラルレッド色素による脱髄病変標識法と内包脱髄モデルマウスについて概説する。

ニュートラルレッドによる新たな脱髄部位標識法の開発

急性の脱髄早期には、活性化したミクログリアやマクロファージ、アストロサイトが病変部位に集積することが知られている。そこで、筆者は生染色にも使用される可溶性色素であり、これまでにマクロファージのリソソームに取り込まれることが知られているニュートラルレッドに着目し

た^{9,10)}。そして、脱髄マウスにニュートラルレッドを投与することで生体内の脱髄部位が標識され、肉眼的に病変領域が観察できるのではないかと仮説を立てた。

まず初めに脱髄誘導剤であるリゾレシチンを脳梁、脊髄、坐骨神経に直接注入し、中枢および末梢神経系の局所脱髄モデルマウスを作製した。次に脱髄のピークが観察されるリゾレシチン投与5-7日後の脱髄マウスから組織を摘出する2時間前にニュートラルレッドを腹腔内に投与した。その結果、脱髄マウスにニュートラルレッドを腹腔内投与するだけで脱髄部位を肉眼で観察できることを発見した^{11,12)}。これらのニュートラルレッドによる標識は再ミエリン化と共に減少し、再ミエリン化後のマウスではほとんど検出されなかった。次にニュートラルレッドの標識細胞を調べるために各種マーカーとの免疫組織染色を行ったところ、中枢の脱髄部位では活性化ミクログリアと炎症応答性アストロサイト、末梢の脱髄部位では活性化マクロファージや貪食中のシュワン細胞が標識され、特に細胞内のリソソームにニュートラルレッドが局在していることが明らかになった。最後にニュートラルレッドによる標識法が生化学的解析や電子顕微鏡観察に応用できるかを調べるために、ニュートラルレッドで標識された病変部位のみを摘出し、ウエスタンブロット解析や定量PCR法、フローサイトメトリー、電子顕微鏡観察に適用可能であることを明らかにした^{11,12)}。

この手法を用いることで、中枢および末梢神経組織中の脱髄部位を肉眼的な観察で同定し、病変組織のみを摘出して解析できるようになった(図1)。

運動機能回復を基盤とする新規内包脱髄モデルマウスの開発

次に、リゾレシチンによる局所脱髄モデルと強力な血管収縮剤であるエンドセリン(ET1)による脳白質梗塞モデルを応用し^{7,13)}、新たなモデルマウスの開発に取り組んだ。皮質脊髄路は大脳皮質から内包白質を経由し、脊髄まで下降する経路であり、四肢の運動機能を制御している。また、これまでに多発性硬化症や白質梗塞により内包が障害されることで半身麻痺様の運動機能障害がみられることが報告されている¹⁴⁻¹⁷⁾。そこで、皮質脊髄路の主要経路である内包白質にリゾレシチンを局所的に注入し、脱髄させることで組織再生に加えて運動機能の回復が評価できる新たなモデルマウスになると仮説を立てた。内包脱髄マウスを作製するために、脳定位固定装置を用いてリゾレシチンを成熟マウスの内包に投与した。その結果、リゾレシチン投与7日後には内包の局所脱髄による半身麻痺様の運動機能障害が引き起こされ、運動機能障害が認められたマウスにニュートラルレッドを投与したところ内包に大きな脱髄が肉眼的に観察された。その後、ET1の内包内投与による脳白質梗塞モデルとは異なり、徐々に運動機能が回復し、リゾレシチン投与28日後にはPBS投与群と同レベルまで運動機能が回復することが明らかになった。さらに、内包脱髄マウスの詳細な組織解析を行ったところ、運動機能障害が見られるリゾレシチン投与7日後には大きな脱髄や炎症、軸索障害が観察されるのに対し、投与28日後には運動機能の回復と共に再ミエリン化が誘導され、炎症および軸索障害の軽

リゾレシチン注入による中枢および末梢神経系の局所脱髄の作製

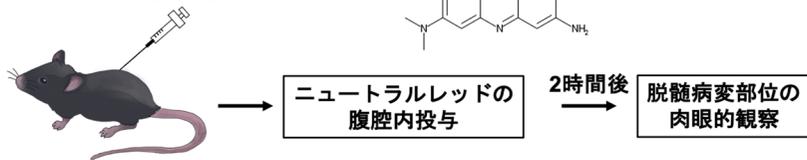


図1 ニュートラルレッド色素による脱髄部位の肉眼的観察法

脳、脊髄、坐骨神経に直接リゾレシチンを注入した脱髄マウスにニュートラルレッドを腹腔内投与することで、脱髄部位のみを標識し、肉眼的に病変を観察することができる。

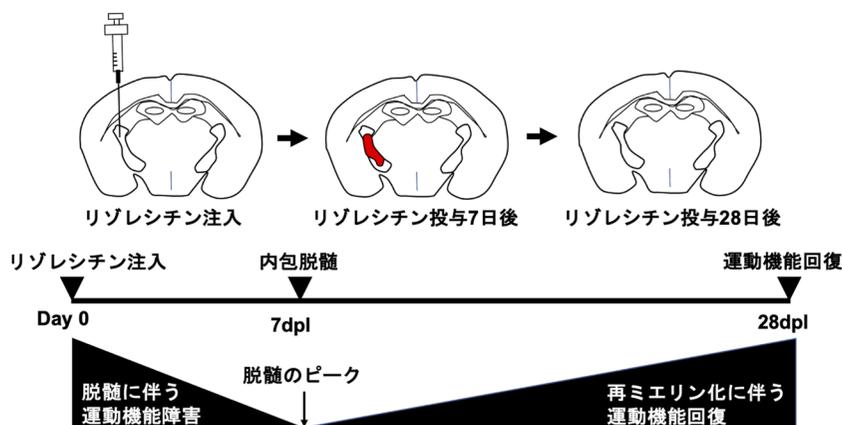


図2 内包脱髄モデルマウスの概要

内包へのリゾレシチン注入により、投与7日後(7dpi)には半身麻痺を伴う運動機能障害が誘導される。その後、投与28日後(28dpi)まで再ミエリン化と共に運動機能の回復が見られる。

減が見られることが明らかになった。したがって、本研究により樹立された内包脱髄モデルマウスは運動機能障害と再ミエリン化に伴う機能回復の両者が評価可能となる新たな脱髄モデルマウスになることが期待される¹⁸⁾(図2)。

おわりに

従来の脱髄研究では、脱髄と再ミエリン化およびそれに関連するシグナル経路の探索をするために、脱髄部位からサンプルの採取が行われてきた。しかしながら、脱髄および再ミエリン化部位を組織から選択的に採取するのは困難であり、サンプリングの際に含まれる非脱髄部位がノイズとして解析結果に影響することが十分に考えられた。また、脱髄および再ミエリン化の解析には電子顕微鏡による微細構造解析が不可欠であるが、組織を切り出して脱髄部位を探索するには経験と技術が必要だけでなく、時間と手間がかかっていた。本稿で紹介した新たな病変標識法では、ニュートラルレッドを腹腔内投与するという非常にシンプルな方法で脱髄部位の肉眼観察を可能にさせ、これまでの問題点を解決することができた。

また、既存の脱髄モデルマウスでは再ミエリン化に伴う運動機能回復の評価は困難であった。そのため、基礎研究レベルで運動機能障害の回復を

評価し、細胞保護や再ミエリン化の促進などの薬剤による治療効果を比較して、創薬につなげるための新たな動物モデルの開発が必要であった。内包脱髄モデルはリゾレシチンを内包内に投与するシンプルなモデルであることから、投与方法の調節によって脱髄範囲や神経症状の程度が調節可能である。したがって、系統によって感受性が変化するEAEモデルやクプリゾンモデルよりも扱いやすく、簡便かつ短期間に作製できるため、汎用性の高いモデルマウスであると確信している。

今後は、本研究を中枢および末梢神経系の再ミエリン化障害の原因究明およびMSや虚血性白質障害、末梢神経の脱髄を伴う難病に対する新たな治療法開発に展開したい。

謝辞

日本神経化学会に入会してから、ちょうど10年という節目に大変名誉ある日本神経化学会奨励賞を賜り、光栄に思います。初めて学会に参加した時から、若手研究者育成セミナーには毎年参加させていただき、シニアの先生方だけでなく、多くの若手研究者と知り合う機会を与えてくださった日本神経化学会に心より感謝申し上げます。

本稿で紹介いたしました研究成果は、ジョージタウン大学生物学部と自治医科大学医学部解剖学

講座組織学部門で得られました。多大なるご指導を賜りました Jeffrey Huang 教授と大野伸彦教授に厚く御礼申し上げます。また、研究者として一から育てていただいた東京薬科大学馬場広子名誉教授（現新潟医療福祉大学教授）、山口宜秀准教授をはじめこれまでご指導いただきました諸先生方、本稿の執筆機会を与えて下さいました日本神経化学会優秀賞・奨励賞選考委員の先生方、並びに関係者の先生方に深く感謝申し上げます。今後も日本神経化学会奨励賞受賞者としての自覚を持ち、精進して研究に取り組みたいと考えております。今後ともご指導ご鞭撻のほど、よろしく願い申し上げます。

文 献

- 1) Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*, 372(9648), 1502–1517 (2008).
- 2) Dutta R, Trapp BD. Relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: insights from pathology. *Curr Opin Neurol*, 27(3), 271–278 (2014).
- 3) Fadia M, Shroff S, Simpson E. Immune-mediated neuropathies. *Curr Treat Options Neurol*, 21(6), 28 (2019).
- 4) Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barre syndrome. *N Engl J Med*, 366(24), 2294–2304 (2012).
- 5) Psachoulia K, Chamberlain KA, Heo D, Davis SE, Paskus JD, Nanescu SE, Dupree JL, Wynn TA, Huang JK. IL411 augments CNS remyelination and axonal protection by modulating T cell driven inflammation. *Brain*, 139(Pt 12), 3121–3136 (2016).
- 6) Yamazaki R, Baba H, Yamaguchi Y. Unconventional Myosin ID is Involved in Remyelination After Cuprizone-Induced Demyelination. *Neurochem Res*, 43(1), 195–204 (2018).
- 7) Blakemore WF, Franklin RJ. Remyelination in experimental models of toxin-induced demyelination. *Curr Top Microbiol Immunol*, 318, 193–212 (2008).
- 8) Keough MB, Jensen SK, Yong VW. Experimental demyelination and remyelination of murine spinal cord by focal injection of lyssolecithin. *J Vis Exp*, (97), 52679 (2015).
- 9) Weeks BA, Keisler AS, Myrvik QN, Warinner JE. Differential uptake of neutral red by macrophages from three species of estuarine fish. *Dev Comp Immunol*, 11(1), 117–124 (1987).
- 10) Ohkuma S, Poole B. Fluorescence probe measurement of the intralysosomal pH in living cells and the perturbation of pH by various agents. *Proc Natl Acad Sci USA*, 75(7), 3327–3331 (1978).
- 11) Baydyuk M, Cha DS, Hu J, Yamazaki R, Miller EM, Smith NV, Kelly KA, Huang JK. Tracking the evolution of CNS remyelinating lesion in mice with neutral red dye. *Proc Natl Acad Sci USA*, 116(28), 14290–14299 (2019).
- 12) Yamazaki R, Osanai Y, Kouki T, Shinohara Y, Huang JK, Ohno N. Macroscopic detection of demyelinated lesions in mouse PNS with neutral red dye. *Sci Rep*, 11(1), 16906 (2021).
- 13) Blasi F, Whalen MJ, Ayata C. Lasting pure-motor deficits after focal posterior internal capsule white-matter infarcts in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*, 35(6), 977–984 (2015).
- 14) Lee MA, Blamire AM, Pendlebury S, Ho KH, Mills KR, Styles P, Palace J, Mathew PM. Axonal injury or loss in the internal capsule and motor impairment in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 57(1), 65–70 (2000).
- 15) Maimone D, Reder AT, Finocchiaro F, Recupero E. Internal capsule plaque and tonic spasms in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 48(4), 427–429 (1991).
- 16) Schiemanck SK, Kwakkel G, Post MW, Kappelle LJ, Prevo AJ. Impact of internal capsule lesions on outcome of motor hand function at one year post-stroke. *J Rehabil Med*, 40(2), 96–101 (2008).
- 17) Shelton FN, Reding MJ. Effect of lesion location on upper limb motor recovery after stroke. *Stroke*, 32(1), 107–112 (2001).
- 18) Yamazaki R, Ohno N, Huang JK. Acute motor deficit and subsequent remyelination-associated recovery following internal capsule demyelination in mice. *J Neurochem*, 156(6), 917–928 (2021).

日本神経化学会奨励賞受賞者研究紹介

幼少期逆境体験による前頭前野–視床室傍核回路への影響と 社会性行動への関与

山室 和彦

奈良県立医科大学 精神医学講座

A prefrontal–paraventricular thalamus circuit requires juvenile social experience to regulate adult sociability

Kazuhiko Yamamuro

Department of Psychiatry, Nara Medical University School of Medicine

抄 録

幼少期の社会的孤立は成人期の社会性行動を低下させるが、その神経回路のメカニズムの詳細は不明のままである。本研究では離乳直後の2週間の社会的隔離により、新規マウス曝露時に視床下部後部に投射する内側前頭前野 (mPFC→pPVT) 錐体細胞が活性化しないことを明らかにした。それに基づき、mPFC→pPVT 神経回路の活動を光遺伝学的手法にて抑制すると社会性行動障害がみられた。また、幼若期隔離によって、成体期で mPFC→pPVT 投射錐体細胞の細胞興奮性が低下し、ソマトスタチン発現低閾値スパイクインターニューロンからの抑制性入力が増加するという社会性行動障害を引き起こす神経回路メカニズムを明らかにした。さらに、mPFC→pPVT 神経回路を光遺伝学的に活性化することで、幼若期隔離による社会性行動障害を改善できることが示唆された。本研究では、社会性行動に必要な mPFC→pPVT 投射錐体細胞の細胞興奮性およびその関連する抑制性回路が幼若期の社会的経験によって大きく影響を受けることを明らかにした。

Abstract

Juvenile social isolation reduces sociability in adulthood, but the underlying neural circuit mechanisms are poorly understood. We found that, in male mice, 2 weeks of social isolation immediately following weaning leads to a failure to activate medial prefrontal cortex neurons projecting to the posterior paraventricular thalamus (mPFC→pPVT) during social exposure in adulthood. Chemogenetic or optogenetic suppression of mPFC→pPVT activity in adulthood was sufficient to induce sociability deficits without affecting anxiety-related behaviors or preference toward rewarding food. Juvenile isolation led to both reduced excitability of mPFC→pPVT neurons and increased inhibitory input drive from low-threshold-spiking somatostatin interneurons in adulthood, suggesting a circuit mechanism underlying sociability deficits. Chemogenetic or optogenetic stimulation of mPFC→pPVT neurons in adulthood could rescue the sociability deficits caused by juvenile isolation. Our study identifies a pair of specific medial prefrontal cortex excitatory and inhibitory neuron populations required for sociability that are profoundly affected by juvenile social experience.

Key words: sociability, social isolation, medial prefrontal cortex, posterior paraventricular nucleus thalamus, low-threshold-spiking somatostatin

社会的孤独がメンタルヘルスへの深刻な脅威として注目されるようになってきている¹⁻³⁾。特に幼少期の社会的孤立は、ヒトだけでなく哺乳類の成体期の社会性行動に悪影響を与える⁴⁻⁷⁾。幼少期に里親に預けられて社会的に恵まれない施設の養育環境から離れた子どもは、里親に預けられたことがない子どもや、後の年齢で里親に預けられた子どもと比較して、機能的転帰が不良であると報告されている^{6,7)}。マウスの離乳直後2週間(生後21~35日齢)のみ1匹飼いをする幼若期隔離マウスモデル(jSI: juvenile social isolation)は、成体期での社会性行動の低下につながる⁵⁾。これは、幼若期の社会的経験が成体期の社会性行動の確立にとって敏感な時期であることを示唆している。また、ヒトと齧歯動物での多くの研究は社会性行動を調節する脳ネットワークの重要な中枢として内側前頭前野(mPFC: medial prefrontal cortex)が広く知られている⁸⁾。マウスの最近の研究ではmPFCの皮質下に投射する深層の錐体細胞が幼若期隔離に対して脆弱であり、成体期での錐体細胞の細胞興奮性とシナプス駆動を低下させることが報告されているが⁹⁾、皮質下投射部位は不明のままであった。そのため、社会性行動を構築するために幼若期の社会的経験を必要とするmPFC→皮質下領域の神経回路の特定を試みた。

mPFC→pPVT 神経回路は社会性行動に重要

mPFCからの投射を受け取るどの皮質下領域が社会性行動に重要であるかを検証するために、まず初期遺伝子c-Fosを用いて全脳マッピングを行った。後部視床室傍核(pPVT: posterior paraventricular nucleus thalamus)が、最も強く反応したのが新規マウスへの暴露、次に新規オブジェクトへの暴露、続いて暴露なしの順であった。次にpPVTに投射するmPFC深層の錐体細胞は、グループ飼育(GH: group housing)マウスでは新規

オブジェクトへの曝露と比較して新規マウスへの曝露によって活性化されたが、一方でjSIマウスではその活性化がみられなかった。さらにファイバーフォトメトリーを用いて、社会性行動中のmPFC→pPVT投射錐体細胞のリアルタイム活動を検証した。GCaMP6fを発現するmPFC→pPVT投射錐体細胞は、GHマウスに新規オブジェクトを暴露するよりも、新規マウスを暴露した方がより強力に活性化されたが、jSIマウスではその活性がみられなかった。これらの結果から、社会性行動に関わるmPFC→pPVT神経回路が適切に構築されるためには、幼若期の社会的経験が必要であることが示唆された。mPFC→PVT投射錐体細胞の活動が社会性に必要であることをさらに検証するため、pPVTのmPFC投射末端の活動を光遺伝学的手法により抑制を行った。CaMKIIプロモーター下でeNpHR3.0を発現するAAVウイルスをmPFCに注入し、pPVT上に埋め込まれた黄色の発光ダイオード(LED)をワイヤレスで照射することにより、mPFC→pPVT神経回路を選択的に抑制した。この操作は、pPVTの細胞の活動を部分的に低下させるが、不安関連または運動行動に影響を与えることなく社会性行動を低下させた。一方でmCherryを発現する対照マウスでは行動への影響はなかった。重要なことに、この操作は自然の食物嗜好に影響を与えなかったことから、社会性行動の低下は自然の報酬関連行動の結果ではないことが示唆されている。つまり、これらの結果はmPFC→pPVT投射錐体細胞と社会性行動との間の因果関係を示しているといえる。

mPFC→pPVT神経回路の活性化がGHマウスの社会性を高めるかについて光遺伝学的手法と3chamberを用いて検証した。CaMKIIプロモーター下でチャンネルロドプシン(ChR2: channel rhodopsin 2)を発現するAAVウイルスをmPFCに注入し、pPVT上に埋め込まれた青色LEDをワイヤレスで照射することにより、mPFC→pPVT神経

回路を選択的に活性化した。3chamberの片方のチャンパーには新規マウスを、もう片方には新規オブジェクトを入れ、それらの周囲でのみ活性化を行ったところ、新規マウス周囲の活性化は新規マウスへの、新規オブジェクト周囲の活性化は新規オブジェクトへの接触時間を増加させた。さらに、3chamberでいずれのチャンパーも空にした状態で、片方のチャンパーでのみ活性化を行ったところ、活性化を行ったチャンパーでの探索時間が増加した。この効果は、光刺激の終了後すぐに消えた。これらの結果から、mPFC→pPVT神経回路の光遺伝学的手法による活性化は、社会性を高めるために活用できる可能性が示唆された。

幼若期の隔離による mPFC→pPVT 神経回路の細胞興奮性の低下と自発的抑制性シナプス後電流の増加

次に幼若期隔離によって引き起こされた mPFC→pPVT 神経回路を細胞および回路レベルのメカニズムの解明のためホールセルパッチクランプ法を用いた。jSIマウスの mPFC→PVT 投射錐体細胞は GHマウスと比較して、細胞興奮性の低下と自発的抑制性シナプス後電流 (sIPSC: spontaneous inhibitory postsynaptic current) の頻度が有意に増加した。さらに、jSIマウスでは GHマウスと比較して自発性興奮性シナプス後電流 (sEPSC: spontaneous excitatory postsynaptic current) の頻度が減少する傾向がみられた。これらの変化は、GHマウスと比較して jSIマウスでの mPFC→PVT 投射錐体細胞における sEPSC/sIPSC 頻度の比 (E/I ratio) の有意な減少につながる事が明らかになった。注目すべきことに、生後35日齢 (生後21日から2週間隔離飼育をした最終日) では幼若期隔離の影響はみられなかった。つまり、幼若期隔離の効果は成体期になった初めて観察されるといえる。幼若期隔離の影響が mPFC→PVT 投射錐体細胞において特異的であることを検証するため、側坐核および対側 mPFC への投射錐体細胞を同様の方法を用いて検証を行ったが、細胞興奮性および E/I ratio に影響はみられなかった。これらの結果から、

mPFC→pPVT 投射錐体細胞および関連する抑制性回路が幼若期隔離に対して特に脆弱であることが示唆される。

mPFC→pPVT 神経回路の機能的障害を検証するために、ChR2を発現する AAV ウイルスを mPFC に注入する光遺伝学的手法を用いた活性化と、pPVT 神経細胞からのホールセルパッチクランプ法を組み合わせることで行った。GH および jSI マウスでも pPVT 神経細胞の大部分は誘発反応を示した。一方で、GH マウスと比較して jSI マウスでは、シナプスの放出機構 (PPR: paired pulse inhibition) に違いはみられなかった。一方で、幼若期隔離が pPVT 神経細胞へ誘発された興奮性シナプス伝達の持続的な減少を引き起こすことが示唆された。また、mPFC→pPVT 投射錐体細胞とは対照的に、pPVT 神経細胞自体は幼若期隔離による影響はみられなかった。

mPFC におけるソマトスタチン発現低閾値スパイク (LTS-SST: low-threshold-spiking somatostatin) インターニューロンのサブグループは、GH マウスと比較して jSI マウスの細胞興奮性が増加し、このインターニューロンの eDREADD (excitatory designer receptors exclusively activated by designer drugs) による化学遺伝学的手法を用いた選択的な活性化は GH マウスの社会性行動を低下させた。これらの結果は、幼若期隔離が LTS-SST インターニューロンの活動を増加させ、mPFC→pPVT 投射錐体細胞の活動の低下と社会性行動の低下に寄与することが示唆される。

幼若期隔離マウスにおける mPFC→pPVT 神経回路の活性化による社会性行動障害の改善

次に、mPFC→pPVT 神経回路の活性化が jSI マウスの社会性行動を改善させるかについて光遺伝学的手法と 3chamber を用いて検証した。CaMKII プロモーター下で ChR2 を発現する AAV ウイルスを mPFC に注入し、pPVT 上に埋め込まれた青色 LED をワイヤレスで照射することにより、mPFC→pPVT 神経回路を選択的に活性化した。結果として、不安関連または運動行動に影響を与え

ることなく、jSI マウスでみられる社会性行動の低下を改善させた。一方で、mCherry を発現するコントロール jSI マウスではいずれのタスクにおいても影響がみられなかった。

最後に mPFC→pPVT 神経回路を選択的で持続的な活性化が jSI マウスの社会性行動の持続的な改善につながるのかを検証した。具体的には、3chamber の片方のチャンパーには新規マウスを、もう片方には新規オブジェクトを入れ、連続2日間、新規マウスの周辺でのみ同回路を活性化させ翌日は光刺激なしで同様の実験を行ったところ、社会性行動の改善が持続した。これらの結果から、光遺伝学的手法による社会性行動の改善は一過性のみではなく、連続で刺激することにより持続することが明らかになった。

今回の研究では、mPFC→pPVT 神経回路は幼若期の社会的経験によって影響を受けること、成体期での社会性行動に必要であることがわかった。mPFC→pPVT 神経回路は幼若期の社会的経験による影響は生後35日齢（隔離期間の最終日）では観察されず、成体期になって初めてみられるということは生後35日齢からの環境によって引き起こされた可能性が示唆される。幼若期の行動の可塑性には臨界期がある可能性があり、一度閉じられると社会的戦略を調整することができないかもしれない。PVT が、側坐核、分界条床核、および扁桃体中央部を含むさまざまな報酬関連領域へ投射することを考えると^{10, 11)}、mPFC→pPVT 神経回路は脳ネットワークのトップダウン制御にとって重要な役割を演じている可能性がある。SST インターニューロンの多様なサブタイプの中で、LTS-SST 細胞は¹²⁾、ゆっくりとしたリズムカルなバースト活動とリバウンド励起を通じて、mPFC から皮質下に投射する深層錐体細胞の長期同期発火を開始および維持に関与していることが報告されている¹³⁾。したがって、LTS-SST 細胞は、mPFC→pPVT ニューロンをリズムカルに活性化し、mPFC-pPVT の同期を促進することにより、社会性行動において極めて重要な役割を果たしている可能性がある。

今回の研究 (図1) によって mPFC の社会性行動

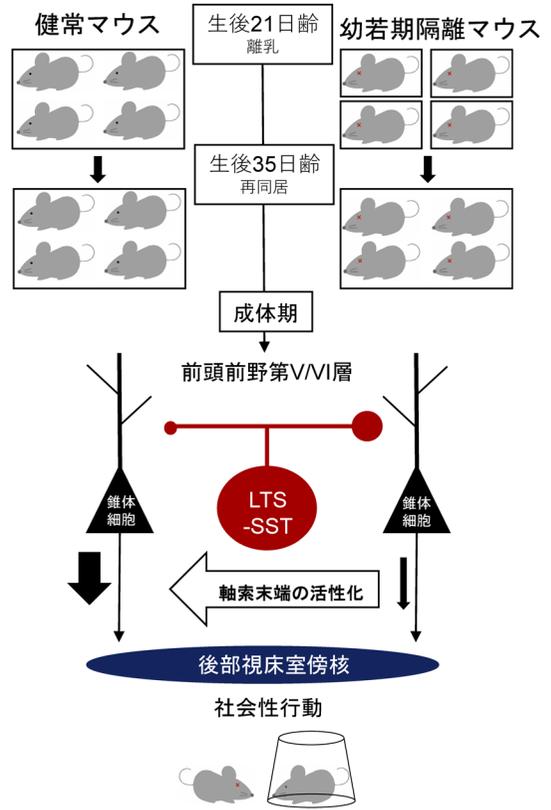


図1 mPFC-pPVT 神経回路と社会性行動

に関連するネットワークの複雑さに新たな神経回路が追加されることになるが、マウスの社会性行動中の mPFC の錐体細胞の多様な活性化パターンを示す最近の研究と一致している¹⁴⁻¹⁷⁾。mPFC から外側手綱核への投射などは、その神経回路が活性化された時に社会性行動が低下するが¹⁸⁻²¹⁾、mPFC→PVT 投射錐体細胞の活性化と同様に、小脳からと腹側被蓋野への投射は、同回路の活性化により社会性行動が高まることが報告されている²²⁾。mPFC 投射錐体細胞のさまざまな集団が如何に社会的行動を制御し、さらには皮質下ネットワークにどのように影響するかを明らかにするためにはさらなる研究が必要である。

以前の遺伝的および転写学的研究は、自閉症および統合失調症の多くのリスク遺伝子が胎児および乳児の mPFC の L5/6 錐体細胞で高度に発現していることが報告されている^{23, 24)}。齧歯動物の研究では、自閉症リスク遺伝子をノックアウトしたマ

ウスモデルで mPFC の皮質下に投射する L5/6 錐体細胞の機能が障害されることも報告されている²⁰⁾。mPFC→pPVT 投射錐体細胞および関連する LTS-SST インターニューロンは、経験依存的で、社会環境にも敏感であるため、経頭蓋磁気刺激および経頭蓋直流などの非侵襲的技術を使用することで精神疾患における社会性行動障害の有望な治療ターゲットとなることが期待される。

倫理的配慮

本論文に記載した筆者らの研究に関して全て倫理的配慮を行っている。

利益相反

開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Cacioppo JT, Cacioppo S. The growing problem of loneliness. *Lancet*, 391(10119), 426 (2018).
- 2) Miller G. Social neuroscience. Why loneliness is hazardous to your health. *Science*, 331(6014), 138–140 (2011).
- 3) Pitman A, Mann F, Johnson S. Advancing our understanding of loneliness and mental health problems in young people. *Lancet Psychiatry*, 5(12), 955–956 (2018).
- 4) Freedman DG, King JA, Elliot O. Critical period in the social development of dogs. *Science*, 133(3457), 1016–1017 (1961).
- 5) Makinodan M, Rosen KM, Ito S, Corfas G. A critical period for social experience-dependent oligodendrocyte maturation and myelination. *Science*, 337(6100), 1357–1360 (2012).
- 6) Nelson CA 3rd, Zeanah CH, Fox NA, Marshall P, Smyke AT, Guthrie D. Cognitive recovery in socially deprived young children: the Bucharest Early Intervention Project. *Science*, 318(5858), 1937–1940 (2007).
- 7) Almas AN, Degnan KA, Nelson CA, Zeanah CH, Fox NA. IQ at age 12 following a history of institutional care: Findings from the Bucharest Early Intervention Project. *Dev Psychol*, 52(11), 1858–1866 (2016).
- 8) Bicks LK, Koike H, Akbarian S, Morishita H. Prefrontal cortex and social cognition in mouse and man. *Front Psychol*, 6, 1805 (2015).
- 9) Yamamuro K, Yoshino H, Ogawa Y, Makinodan M, Toritsuka M, Yamashita M, Corfas G, Kishimoto T. Social isolation during the critical period reduces synaptic and intrinsic excitability of a subtype of pyramidal cell in mouse prefrontal cortex. *Cereb Cortex*, 28(3), 998–1010 (2018).
- 10) Kirouac GJ. Placing the paraventricular nucleus of the thalamus within the brain circuits that control behavior. *Neurosci Biobehav Rev*, 56, 315–329 (2015).
- 11) Dong X, Li S, Kirouac GJ. Collateralization of projections from the paraventricular nucleus of the thalamus to the nucleus accumbens, bed nucleus of the stria terminalis, and central nucleus of the amygdala. *Brain Struct Funct*, 222(9), 3927–3943 (2017).
- 12) Nigro MJ, Hashikawa-Yamasaki Y, Rudy B. Diversity and connectivity of layer 5 somatostatin-expressing interneurons in the mouse barrel cortex. *J Neurosci*, 38(7), 1622–1633 (2018).
- 13) Hilscher MM, Leão RN, Edwards SJ, Leao KE, Kullander K. ChRNA2-martinotti cells synchronize layer 5 type A pyramidal cells via rebound excitation. *PLoS Biol*, 15(2), 2001392 (2017).
- 14) Kingsbury L, Huang S, Wang J, Gu K, Golshani P, Wu YE, Hong W. Correlated neural activity and encoding of behavior across brains of socially interacting animals. *Cell*, 178(2), 429–446 (2019).
- 15) Liang B, Zhang L, Barbera G, Fang W, Zhang J, Chen X, Chen R, Li Y, Distinct LDT, Dynamic ON. Distinct and dynamic ON and OFF neural ensembles in the prefrontal cortex code social exploration. *Neuron*, 100(3), 700–714 (2018).
- 16) Lee E, Rhim I, Lee JW, Ghim JW, Lee S, Kim E, Jung MW. Enhanced neuronal activity in the medial prefrontal cortex during social approach behavior. *J Neurosci*, 36(26), 6926–6936 (2016).
- 17) Levy DR, Tamir T, Kaufman M, Parabucki A, Weissbrod A, Schneidman E, Yizhar O. Dynamics of social representation in the mouse prefrontal cortex. *Nat Neurosci*, 22(12), 2013–2022 (2019).
- 18) Benekareddy M, Stachniak TJ, Bruns A, Knoflach F,

- Kienlin MV, Kunnecke B, Ghosh A. Identification of a corticothalamic circuit regulating socially directed behavior. *Biol Psychiatry*, 83(7), 607–617 (2018).
- 19) Murugan M, Jang HJ, Park M, Miller EM, Cox J, Taliaferro JP, Parker NF, Bhave V, Hur H, Liang Y, Nectow AR, Pillow JW, Witten IB. Combined social and spatial coding in a descending projection from the prefrontal cortex. *Cell*, 171(7), 1663–1677 (2017).
- 20) Brumback AC, Ellwood IT, Kjaerby C, Laftri J, Robinson S, Lee AT, Patel T, Nagaraj S, Davatolhagh F, Soha VS. Identifying specific prefrontal neurons that contribute to autism-associated abnormalities in physiology and social behavior. *Mol Psychiatry*, 23(10), 2078–2089 (2018).
- 21) Yizhar O, Fenno LE, Prigge M, Schneider F, Davidson TJ, O’Shea DJ, Sohal VS, Goshen I, Finkelstein J, Paz JT, Stehfest K, Fudim R, Ramakrishnan C, Huguenard JR, Hegemann P, Deisseroth K. Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction. *Nature*, 477(7363), 171–178 (2011).
- 22) Carta I, Chen CH, Schott AL, Dorzan S, Khodakhah K. Cerebellar modulation of the reward circuitry and social behavior. *Science*, 363(6424), eaav0581 (2019).
- 23) Willsey AJ, Sanders SJ, Li M, Dong S, Tebenkamp AT, Muhle RA, Reilly SK, Lin L, Fertuzinhos S, Miller JA, Murtha MT, Bichsel C, Niu W, Cotney J, Ercan-Sencicek AG, Gockley J, Gupta AR, Han W, He X, Hoffman EJ, Klei L, Lei J, Liu W, Liu L, Lu C, Xu X, Zhu Y, Mane SM, Lein ES, Wei L, Noonan JP, Roeder K, Devlin B, Sestan N, State MW. Coexpression networks implicate human midfetal deep cortical projection neurons in the pathogenesis of autism. *Cell*, 155(5), 997–1007 (2013).
- 24) Bakken TE, Miller JA, Ding SL, Sunkin SM, Smith KA, Ng L, Szafer A, Dalley RA, Royall JJ, Lemon T, Shapouri S, Aiona K, Arnold J, Bennett JL, Bertagnolli D, Bickley K, Boe A, Brouner K, Butler S, Byrnes E, Caldejon S, Carey A, Cate S, Chapin M, Chen J, Dee N, Desta T, Dolbear TA, Dotson N, Ebbert A, Fulfs E, Gee G, Gilbert TL, Goldy J, Gourley L, Gregor B, Gu G, Hall J, Haradon Z, Haynor DR, Hejazinia N, Hoerder-Suabedissen A, Howard R, Jochim J, Kinnunen M, Kriedberg A, Kuan CL, Lau C, Lee CK, Lee F, Luong L, Mastan N, May R, Melchor J, Mosqueda N, Mott E, Ngo K, Nyhus J, Oldre A, Olson E, Parente J, Parker PD, Parry S, Pendergraft J, Potekhina L, Reding M, Riley ZL, Roberts T, Rogers B, Roll K, Rosen D, Sandman D, Sarreal M, Shapovalova N, Shi S, Sjoquist N, Sodt AJ, Townsend R, Velasquez L, Wagley U, Wakeman WB, White C, Bennett C, Wu J, Young R, Youngstrom BL, Wohnoutka P, Gibbs RA, Rogers J, Hohmann JG, Hawrylycz MJ, Hevner RF, Molnár Z, Phillips JW, Dang C, Jones AR, Amaral DG, Bernard A, Lein ES. A comprehensive transcriptional map of primate brain development. *Nature*, 535(7612), 367–375 (2016).

第15回神経化学の若手研究者育成セミナー開催のご報告

神経化学の若手研究者育成セミナー（以下、セミナー）は、新型コロナウイルス感染のまん延のため、過去2年間、2回続けてオンライン開催となりました。しかし、第15回となった今回は、3年ぶりに、現地・対面で、セミナーを開催することができました。

本大会である Neuro2022 は6月30日(木)から沖縄コンベンションセンターで開催されました。一方、セミナーは、大会前日の6月29日(水)に、個別セミナーと1日目の討論会を、大会第1日目の6月30日(木)に、全体セミナーと2日目の討論会を行いました。本大会と同様に、実際に現地・対面で開催できるかが直前まで分からなかったにもかかわらず、参加者58名、講師の先生14名、チューター14名、世話人6名による、総勢92名、7グループでのセミナーとなりました。



特筆すべきことに、本大会が3学会合同での開催であったことに加え、セミナー開催の意義が高く評価されたことで、セミナーも3学会合同での開催となりました。もちろん、この背景には、大会長の竹居先生をはじめとする、神経化学会関係者のご尽力とこれまでの長年の積み重ねがありました。その結果、講師と参加者が、3学会から集まり、より多彩なメンバーでのセミナー開催が実現しました。

実際のセミナーでは、まず、前週の6月24日(金)に、オンラインでzoomを用いた事前顔合わせを行いました。事前に知り合いになっておくことで、円滑な交流ができた、前年の経験を活かしての企画です。全員での自己紹介を“敢行(かんこう)”したあと、ブレイクアウトルームに別れて、各グループでの顔合わせを行いました。

現地での個別セミナーは、大会前日の6月29日(水)に、那覇市の沖縄市町村自治会館で行いました。7グループに分かれ、グループごとに2名の講師の先生に、それぞれ1時間程度の講義を行っていただきました。いずれの講師の先生も、恒例の、熱のこもった講義を行って下さいました。研究内容に加えて、これまでの歩みや、若手へのアドバイスなど、多岐に渡る、個性豊かな講義が行われました。マスク着用でありながらも、熱く盛り上がる講義の様子を目にして、「従来通りのセミナーが帰ってきたなあ」と感慨深いものがありました。

個別セミナーの後は、3台のバスに分乗して、主な宿泊先であるホテル山之内とエルズイン那覇に移動したのち、ホテル山之内とレステル那覇に再集合して、1日目の討論会を行いました。感染対策のために、各グループがさらに2つに分かれ、グループ毎に違いはあったものの、講師の先生1名と、チューター1、2名、参加者4、5名、合計6から8名の、小さなサブグループを基本として討論会を行いました。これも感染対策のため、マスク着用、会話時は飲食禁止、としましたが、そのような形での討論会ははじめてであったため、どのくらい討論が持続するか、懸念されました。このため、双方向的な討論となるように、参加者にあらかじめ討論の題材を用意してもらうことにしました。「自分の研究について、講師に相談したいこと、将来について、あるいは、普段、興味を持って取り組んでいること、詳しいの自己紹介、など何でも構いません」として、参加者それぞれ、10分から30分の話ができるように、討論の題材を準備するように伝えました。すると、実際の討論会では、想像以上に参加者が熱弁を奮い、我々(運営側)の懸念は、杞憂(きゆう)に終わりました。むしろ、時間が足らず、一部の参加者しか発表できなかったグループもありました。その他の参加者には発表を我慢していただくことになってしまい、大変申し訳なかったです。この討論会での時間のマネジメントは、次回以降の反省点の一つです。

6月30日(木)には、本大会の会場である沖縄コンベンションセンターで、全体セミナーとして、テキサス大学で大活躍中の北村貴司先生に、「アメリカで研究室を主宰するためには」のタイトルで講義を行っていただきました。講義では、北村先生の沖縄との意外なご縁からはじまり、国内武者修行、そして、アメリカでラボを持つに至るまでの、波乱に満ちた(?)これまでの歩みを語っていただきました。面白いエピソードや役に立つアドバイスを豊富に交えてお話しいただき、伺っていてワクワクしてくる、エキサイティングな講義でした。重要な研究を行うための秘訣などについても、惜しみなくご披露いただき、大変、勉強になりました。海外からの移動が困難な状況にもかかわらず快くお引き受けいただき、そして、素晴らしい講義を行っていただいた北村先生には、お礼の申し上げようもありません。講義を聞いた若手の中から、北村先生に続く、世界で大活躍する研究者が数多く育つことを願ってやみません。

全体セミナーの後は、またバスで移動して、各グループ、そしてサブグループでの2日目の討論会を行いました。一部のグループには、北村先生の講義で教えていただいた、チョークトークに挑戦してもらうために、急遽(きゅうきょ)ホワイトボードを配布しました。チョークトークでは、資料を何も持たず、自分でボードに説明などを書きながら発表を行います。その人の本当の実力がわかるため、アメリカでのジョブトークの時に用いられることがあるそうです。今回はホワイトボードをすべてのグループに準備

することができませんでしたが、次回以降の新たな取り組みとして、面白そうです。

改めて今回のセミナーを振り返ってみますと、様々な感染対策を行いながら開催されたセミナーでした。一時的に感染が下火になった2021年の12月、竹居先生のご英断で、絶妙のタイミングで沖縄視察ができました。この視察が、感染対策を練るうえで、とても役立ちました。宿泊部屋は一人一室とし、部屋数、討論場所の確保のため、宿泊施設は3施設、討論会会場も2施設に増やしました。そのうえで、常時マスク着用、会話時の飲食禁止、グループ間での移動制限などの感染対策を行いました。大勢の先生や卒業生が飛び入りで自由に参加する、セミナーの名物ともいえる、討論会での活気に満ちた交流は、残念ではありましたが、今回は自粛といたしました。

このような様々な制限はありつつも、困難な状況のなかでも、なんとか現地・対面でのセミナーが開催できたのは、参加してくださった皆様とそのサポートをいただいた研究室の皆様、大会長の竹居先生をはじめとする3学会とその関係者の皆様、若手育成委員をはじめとするセミナーを応援して下さる多くの皆様、その他の皆様、その全員の、多大なるご理解とご協力のお陰です。それによって、最後まで綱渡りではありましたが、現地・対面での開催ができました。この場をお借りして、皆様のご理解とご協力、ご尽力に、深く御礼申し上げます。

そして、今回のセミナーの開催に際しては、ながひさ財団様から非常にありがたいご寄付をいただきました。様々な制限のなかでセミナーを開催・運営するために、極めて貴重なご寄付でした。ながひさ財団様に、心より御礼申し上げます。ご寄付は、若手研究者育成の趣旨にご賛同いただいたためであると伺いました。改めて、若手研究者育成のための、セミナーの使命を強く意識いたしました。

次回以降、感染状況が改善し、様々な制限が緩和されることを祈りつつ、今回の経験を活かして、皆様と共に、より良いセミナーの開催に尽力して参りたいと思います。皆様、本当にありがとうございました。また次回以降のセミナーと学会でお会いしましょう！

第15回神経化学の若手研究者育成セミナー 世話人代表 久保健一郎
世話人副代表 阿部欣史

若手研究者育成セミナー参加レポート

若手研究者育成セミナーに参加して研究仲間と
学会の思い出がたくさんできました

辰本 彩香

同志社大学大学院 生命医科学研究科 神経病理学研究室 博士後期課程2年

同志社大学大学院生命医科学研究科に所属しております。博士課程2年生の辰本彩香と申します。私は現在、宮坂知宏准教授のご指導のもと、アルツハイマー病原因タンパク質「タウ」の微小管結合様式と凝集メカニズムについて研究しています。初めて参加した第12回神経化学の若手研究者育成セミナー（以下、若手育成セミナー）で、その魅力にまんまとハマってしまい、今年で3回目の参加となりました。去年は、残念ながら先着に漏れて参加できずでしたので、少しでも若手育成セミナーに興味を持たれている方は、真っ先に申し込むことをお勧めします！

今年の第15回若手育成セミナーは、日本神経化学学会だけでなく日本神経科学会および日本神経回路学会の会員も参加可能であること、そして3年ぶりの現地開催ということもあり、多くの方々と交流できると大変楽しみにしておりました。今年は絶対に先着に漏れるまいと、学会ホームページを頻繁に訪問し、申込案内が掲載された日に申込メールを送信しました。そんなこんなで若手育成セミナーへの熱意が伝わったのか、大変光栄なことに、体験記の執筆依頼を頂くことになりました。

プログラムは、NEURO2022の開催前日（6月29日）と初日（6月30日）の二夜にわたり開催されました。また、6月24日にオンラインの事前顔合わせがあったおかげで、現地では初対面の参加者とも早く打ち解けることができました。

1日目は、沖縄県市町村自治会館にてA～Gの7つのグループごとに個別セミナーが行われまし

た。各グループは講師2人、チューターさん2・3人、参加者8人で編成されており、参加者は、事前に行われたグループ希望調査をもとに割り振られました。私が参加したAグループは、照沼美穂先生と安藤香奈絵先生のご講演を拝聴しました。

照沼先生のご講演「自分らしいキャリアを実現するために」では、学生時代、アメリカ時代、および日本帰国後の研究生活やキャリア形成について、経験談を中心にお話いただきました。私が知らなかっただけで、国内にも海外にも沢山のチャンスが広がっていること、そしてそのチャンスをものにするために必要なことを学びました。

安藤先生のご講演「神経変性疾患の発症機序に迫る：ショウジョウバエモデルを用いたアプローチ」では、「うまくいくまでやり続けてきた結果、成功を手に入れた」という言葉が印象的でした。目先の結果に一喜一憂せず、あきらめずに継続することの大切さを改めて実感しました。講義後半は「なぜ研究者になりたいのか」「いい研究者とはどのようなものか」という先生の問いに参加者が答えていきました。思いつくことは多々あったものの、いざ言葉にしようとするのと却々難しい質問であると感じました。実際、この問いに正解はなく、参加者それぞれの答えが個性的で面白かったです。

2日目は、学会会場にてNEURO2022大会長である竹居光太郎先生、および、ながひさ財団理事長である永久幸範氏のご挨拶の後、北村貴司先生による全体セミナーがありました。Island Cellsの発見をはじめとするご自身の研究や、国内外のジョ



全体討論会后に撮影したAグループの皆さんとの記念写真(前列左から3番日本人)

ブハントについて、面白エピソードを交えながらのお話は大変興味深く、時間があっという間に過ぎました。

講演全体を通して一番強く感じたのは、現在研究の第一線でご活躍されている先生方は若手の頃から色々なチャレンジを積み重ねているということです。先生方の活気に鼓舞され、私もさっそく行動に移してみました。全体セミナー後、北村先生のご講演内容を参考に徹夜で書き上げたカバーレターとCVを持って、アメリカから招待講演にいらっしゃったKanaan先生のもとに突撃し、1時間ほどのインタビューとランチをご一緒させていただきました。これまで漠然と考えていた海外ポスドクというキャリアが現実的に見えてくるようになりました。

また、両日とも講演後はホテルへ移動し、23時ごろまで全体討論会を行いました。講演により学べることはもちろん沢山ありますが、若手からベテランまで研究者が熱く自由に議論するこの交流の場が、若手育成セミナーの醍醐味だと思ってお

ります。自己紹介や研究紹介、悩みやキャリア相談などを通して、グループメンバー同士の仲が深まりました。実は、以前の全体討論会をきっかけに仲良くなった友人らとも交流が続いており、今年の学会で再会して思い出話に花を咲かせたり、発表を聴講し合ったりしました。こういった研究仲間との出会いが、学会参加の楽しみや日々の研究の励みになっています。

研究の第一線で活躍する先生方のお話を聞きたい、研究や進路について悩みを抱えているけれど相談相手がいない、もっと研究仲間を増やしたい、そんな人はぜひ若手育成セミナーに参加してみてください。きっと、私のように何か得られるものがあるはずです！

最後になりましたが、コロナ禍においても現地開催のため企画・運営にご尽力くださった関係者の皆様に心より感謝申し上げます。先生方の若手研究者を応援する気持ちがたくさん詰まったこの素敵なイベントがずっと続く事を祈っています。

若手研究者育成セミナー参加レポート

若手育成セミナーに参加して

横山 貴一

慶應義塾大学医学部4年 先端研脳科学

医師と研究者は両立しうるキャリアなのか？基礎研究に対する憧れと、医学への興味の二つが大きな動機となって今まで過ごしていた自分にとって、これから先で一番現実的な選択肢は何なのだろうか？

ふとこれらの疑問が頭をよぎる瞬間は、最近増えた気がしている。そんな中でも、基礎研究に楽しさと厳しさを感じ、同時並行で日々の雑務を淡々とこなしていくうちに、ただ学年だけが上がって行った。このあたりで、一度立ち止まってみてもいいのではないかと？先を行く人は、過去を振り返って今、何を思うのだろうか？自分と似たキャリアを目標とする同世代は、何を思うのだろうか？そう考えることはあっても、自分の周りにあるロールモデルは、やはり自分の周りにあるものに過ぎず、自分の将来を冷静に客観視するには、偏りが大きいと感じていた。

若手育成セミナーは、自分が普段考えていることを共有し、偉大な先駆者の方々からのフィードバックを貰える数少ない機会のひとつであると思う。会話の多くはそれほど堅苦しいものではなく、それほど重要とも思えない、他愛もない話である。時に話題は、自分の興味、キャリアの究極の目標、研究への情熱、進路への漠然とした不安などに変わる。研究で行き詰まった時、大発見の瞬間、先輩は何を考えたのか、雑談の節々にヒントが隠れている。論文だけからは感じ取れない、適切な言葉かはわからないが、「生々しい」体験談を聞くことができる面で、このセミナーは自分にとって参加する度に新鮮である。

今夏のセミナーでは、貴重な出会いに恵まれ

た。私は6月29日の北村貴史、中島欽一両先生によるグループセミナー、6月30日は北村先生による全体セミナーに参加させていただいた。北村先生からは利根川進研究室での体験談を始め、ご自身の研究成果の一つである海馬記憶痕跡細胞発見の背景にあったお話を聞かせていただいた。トークの中には、北村先生の目を通して見た利根川先生が、プロジェクトを遂行するにあたって何を考えていたのかという貴重なヒントの数々が随所に散りばめられていた。学部生時代からのご自身の足跡を辿ってお話になった、アメリカでPIになるために必要な心構え、スキル、考え方の習慣は、これから自分が研究を遂行していくために参考になるお話であった。より具体的には、Winning strategyのある projectを進めよ、General interestを見つけよ、といった利根川先生からインスパイアされた力強いアイデアの数々にとどまらず、Availableな toolに縛られるな、Role modelを見つけよ、自分で projectを立ち上げそれを examineせよ、というような研究者として確実に成長を重ねるために必要な行動の起こし方を、非常に示唆に富んだご講演でお話しいただいた。中島先生は、ご自身の研究内容の変遷について、元々研究されていたサイトカインシグナルが、神経幹細胞の分化に対してどのような影響を持っているのかという興味の発端から、ご自身の研究における苦労話まで、長いキャリアの各ポイントでどのようにして興味が移っていったのかシェアしていただいた。

現地開催となった今回のセミナーで改めて実感したが、このような偉大な神経科学者の先輩たちと、じっくりとお話することができるのは、こ

の若手育成セミナーにユニークな特徴である。研究者として生き残るとはということなのか、臚げながら理解し始めた自分に、より現実味を帯びて、この道を歩んで行こうという覚悟があるのかという問いが投げかけられたように感じた。心強いのは、この先長い付き合いになるような、志同じくする同期がいるということだ。セミナーの場では、同世代が何を考え、どのようなビジョンを持って研究に励んでいるのか、互いに話す機会が

設けられている。医師として臨床に携わりながら基礎研究を続けてこられた先輩、基礎研究に興味を絞って研究に専念された先輩方から話を聞くうちに、無限のやり方でキャリアの切り開き方があるということを再認識した。彼らともこれから共に、切磋琢磨していけるような関係であり続けたいと思う。来年以降、セミナーの講演を聞いた自分が、どのような視点で研究をしているのか楽しみである。

第65回日本神経化学学会大会 若手道場優秀発表賞受賞の声

富山大学和漢医薬学総合研究所 神経機能学領域
井城 繪沙

この度は、NEURO2022 若手道場におきまして優秀発表賞を拝受いたしました。このような素晴らしい賞をいただき大変光栄です。また、大会関係者の皆様には深く御礼申し上げます。若手道場での発表や学会全体を通して、様々な先生方と活発な議論を交わすことができ大変勉強になりました。また多くのご質問やご助言をいただき、研究を加速させるヒントを得られたことを大変有難く思います。これからもより一層研究に精進してまいります。日本神経化学学会の皆様、今後とも宜しくお願いたします。

慶應義塾大学医学部生理学教室 博士課程1年
大石 光洋

慶應義塾大学医学部生理学教室博士課程1年の大石光洋と申します。この度は栄誉ある賞を下さり有難うございます。この発表は学部時代に所属していた田中謙二研究室における、オリゴデンドロサイト前駆細胞の光操作技術についてのものでした。本研究は、同研究室の田中教授をはじめ、同阿部欣史助教や学部生の伊庭さん、そして、山形大学医学部の山崎良彦准教授のご協力をいただきました。皆様にご場をお借りして厚くお礼申し上げます。

横浜市立大学大学院生命医科学研究科生体機能医科学研究室
川口 祐生

この度はこのような名誉ある賞をいただき大変光栄に思います。指導教員である竹居光太郎教授、ならびに生体機能医科学研究室の皆様にご場を借りて厚く御礼申し上げます。私はアミロイド β の神経変性作用を抑制する分子機構について発表させていただきました。発表の際に多くの方々からフィードバックをいただき、大変参考になりました。今後はそれらの意見も参考にしながら、より一層研究に精進したいと思います。最後に、若手道場のような素晴らしい発表の場を設けてくださった日本神経化学学会の先生方に感謝いたします。今後ともご指導ご鞭撻のほどよろしくお願いたします。

藤田医科大学大学院保健学研究科医療科専攻 レギュラトリーサイエンス分野
博士後期課程3年 小菅 愛加

この度は第65回日本神経化学学会大会若手道場にて名誉ある賞をいただけましたこと、心より感謝申し上げます。私はうつ病病態における脾臓の役割についての検討を行っています。演題発表の場では、数

多くの先生方から貴重なご助言をいただき、大変勉強になりました。今後の研究を進めていく上で大変勉強になりました。今回の受賞を励みにより一層研究に励みたいと思います。今後ともご指導ご鞭撻のほどよろしく願いいたします。

奈良県立医科大学精神医学講座
小森崇史

この度は、大変素晴らしい賞を頂戴し、大変光栄に存じます。また、コロナ禍の中、大会の開催にご尽力いただきました大会組織の先生方、またスタッフの皆様に御礼申し上げます。私は精神科医として、年々増加している児童虐待が社会脳形成に与える影響について解明したいと志し、発達期のマイクログリア由来 BDNF に注目して研究を行っています。今回の受賞を糧に、一層精進してまいりますので引き続きご指導ご鞭撻の程、宜しく願い致します。

名城大学大学院薬学研究科 薬品作用学研究室 博士課程3年
高羽里佳

この度は、Neuro2022 若手道場で優秀発表賞をいただき、大変光栄に存じます。日頃から御指導をいただいている先生方に心より感謝申し上げます。口頭発表内容に関して多くの方に興味を持って頂き、フィードバックでの御助言が、研究を遂行する上での大きな励みになっています。セロトニン作動性幻覚薬が示す抗うつ作用における分子・神経基盤を解明し、精神疾患の新規治療薬開発という大きな目標に向かって、より一層精進します。

慶應義塾大学医学部解剖学仲嶋研究室 医学部5年
林光太郎

演題：「哺乳類発生期大脳新皮質で移動神経細胞が辺縁帯直下で移動を停止するメカニズム」

この度はこのような素晴らしい賞を頂き大変光栄に存じます。仲嶋教授、林先生を始めとする研究室の皆様には改めて感謝申し上げるとともに、貴重な発表の場をご用意頂いた大会関係者の皆様、ありがとうございました。現在私は「発生期大脳新皮質の移動神経細胞が移動を停止するメカニズム」について研究しております。今回頂いたご助言を活かして精進して参りますので、今後ともご指導ご鞭撻の程宜しく願い申し上げます。

Kyushu University
Daniel Gallagher

As a PhD candidate at Kyushu University, I am using electroencephalography and transcranial electrical stimulation to research the neurophysiology of second language acquisition under the supervision of Dr. Shinri Ohta. I was

pleased to present amongst my peers my findings on “the Effects of Left Inferior Prefrontal Cortex Anodal Stimulation on Second Language Acquisition” at the NEURO2022 Wakate Dojo. When I was chosen as a recipient of the Best Presentation Award, I was overjoyed! It has greatly boosted my motivation to continue in my line of research and put my best effort into analyzing my data and publishing the findings of my recent experiments. I am deeply indebted to Dr. Shinri Ohta, my colleagues at Kyushu University, and the judges and organizers of the NEURO2022 Wakate Dojo. Thank you to you all for your continued support!

Osaka University
Matthew J. Holland

It is a great honor to have received this award, especially considering that there were so many other stimulating and high-quality research presentations. The fundamentals of statistical machine learning theory have many close conceptual connections to the neurological and physiological foundations of human activity and in particular decision-making under uncertainty. I hope that by further developing the theory and methodology of reward distribution control in the machine, new links, deeper relationships, and additional collaborative opportunities between these fields will begin to emerge.

Okinawa Institute of Science and Technology (OIST)
Mohamed Mostafa Kamal Eltabbal

I studied medicine in Egypt then did my master studies in Germany at the German center for neurodegenerative diseases and Leibniz institute for neurobiology where I investigated the role of brain extracellular matrix in neural information processing. I moved to Japan and started my Ph.D. in Okinawa institute of science and technology. One of my PhD research endeavors is understanding the neural control of discrete tongue movement. The complexity of how mammals use their tongue precisely in a wide array of behaviors is still elusive. I developed a novel behavioral learning task requiring spatiotemporal precision of discrete tongue movement. I described distinctive phases and types of tongue movement along with learning dependent kinematic changes of tongue movement. I am currently investigating the role of cerebellum in controlling these adaptive tongue movement using optical imaging and chemo-genetics. I am honored to be recognized for this award.

Okinawa Institute of Science and Technology Graduate University (OIST), Cell Signal Unit,
Junior Research Fellow
Mohieldin Youssef

My educational background is in pharmaceutical sciences, and master's degree in Pharmacology and Toxicology from Ain-shams University, Cairo, Egypt. I received my Ph.D. in Neuroscience from OIST, Okinawa, Japan, in March 2022. My main research interest is understanding the causes of diseases and introducing novel treatments to alleviate the burden of patients' suffering. Previously, my research interest was in cancer biology towards using natural

compounds to enhance the therapeutic effects of chemotherapeutic agents. Afterwards, I switched to neuroscience, investigating the molecular mechanisms orchestrating psychological stress resilience, and highlighted a novel function for a gene named “Tob” in such machinery. Soon, I will start working on investigating the role of RNA-binding proteins in ALS neurodegenerative disease in SickKids hospital, Toronto, Canada. The best presentation Wakate Dojo award will help advance my career. I felt happy and honored with such recognition from the Japanese Society for Neurochemistry which supports young researchers.

University of Tokyo, Ph.D. student
Yi-Yuan (Teresa) Huang

This is Yi-Yuan (Teresa) Huang, a Ph.D. student at the University of Tokyo. My research interest is to unravel the neural mechanism of how our brains proactively work through learning statistical regularities in the sensory world. It was a great opportunity to present my current research project about the predictive processing in multiple sensory modalities and hierarchies in Wakate Dojo of Neuro2022. I was very glad to receive the Best Presentation Award with the gratefulness for the valuable suggestions and the academic interactions. The extension of my research theme is now being pursued to cover different related domains such as hierarchical temporal predictions. I hope to share my findings at the conference next year.

理化学研究所生命機能科学研究センター
稲田健吾

この度は優秀発表賞を受賞出来て嬉しく思います。東京大学大学院総合文化研究科で博士号を取得した後、現所属先にて今回受賞対象にもなりました父性養育行動発現の神経回路基盤を研究しております。今後とも研鑽を忘れず、「日本に稲田あり」と世界から言われるよう精進いたします。

京都大学大学院医学研究科 臨床神経学講座
上田 潤

この度は優秀発表賞をいただきまして、大変光栄に存じます。私が今回このような素晴らしい賞を受賞できたのは、京都大学大学院医学研究科臨床神経学講座の高橋良輔教授をはじめとする関係者の皆様のご指導・ご協力のおかげですので、この場をお借りして御礼申し上げます。私はパーキンソン病の病態解明および治療法探求をテーマに研究をおこなっております。若手道場では、数多くの興味深い発表を聞き、活発な議論を交わすことができ、これからの研究を進めていく上での大きな励みになりました。今後も研究に邁進してまいりますので、何卒よろしくお願ひ申し上げます。

広島大学大学院統合生命科学研究科・生命医科学プログラム 博士課程後期3年
亀村興輔

この度は若手道場口演におきまして優秀発表賞をいただき、光栄に存じます。大会関係者の皆様、そして常日頃からご指導を賜っております広島大学細胞生物学研究室の千原崇裕先生並びに研究室の皆様へ深く御礼申し上げます。私にとって学会でこのような賞をいただくのは初めての機会であり、大変喜ばしく存じます。私は現在、「筋萎縮性側索硬化症関連タンパク質 VAP の細胞外機能と分泌機構・トポロジ制御機構の解明」をテーマとして日々研究に励んでおります。私は将来、日本の大学機関において生命科学分野の研究者になることを目標としております。今回の受賞を糧として、これからもより一層研究活動に邁進していきたいと考えておりますので、今後ともよろしくお願い致します。

東京大学大学院 総合文化研究科 修士課程2年
清岡大毅

この度は若手道場優秀発表賞をいただき光栄に存じます。演題の内容は、マウスの脳のカルシウムイメージングデータを用いて、脳状態を維持するために必要な熱力学的なコストを推定するというものでしたが、会場の皆様からは多くの貴重な質問・コメントをいただくことができ、大変刺激になりました。会場の皆様、大会関係者の皆様へ深く感謝申し上げます。また、本研究の共著者の皆様からは、日頃から熱心に指導していただきました。深く感謝申し上げます。今回の受賞を励みに、今後一層精進する所存でございます。

立命館大学 生命科学部 生命情報学科
塩谷和基

この度は素晴らしい賞を頂戴し、大変光栄に存じます。私が所属しております日本神経科学学会・日本神経回路学会の年大会には、若手道場というものが存在せず、日本神経化学学会との合同大会にのみ開催されることから、優秀発表賞を受賞できるのは数年に一度のチャンスだと考えており、日々の研究を邁進して参りました。その結果が評価されて、大変嬉しく存じます。私は、嗅覚の研究を行っており、その中でも今回は美味しさに重要であるとされる風味の脳内情報処理メカニズムの解明を目標とした研究の発表を行いました。現在、本研究は初期段階ですが、今後の年大会において、よりレベルアップした研究内容を発表することを目標とし、より一層研究活動に励んでいきたいと考えております。

名古屋大学大学院医学系研究科 機能形態学分子細胞学
辻 貴宏

受賞に際し、学会主催者の皆様、ご指導いただいております和氣弘明先生に厚く御礼申し上げます。私は京都大学を卒業後、臨床で勤務した後に京都大学で博士号を取得しました。もともと肺癌の研究を専門としていますが、ポスドクから名古屋大(和氣研)に転属し、現在は転移性脳腫瘍の形成過程とグリ

アの応答を生体内可視化を用いて解明しようと日々研究しています。この賞を励みに、神経と癌の研究分野を結ぶ学際的な研究者を目指して今後も精進いたします。

筑波大学人間総合科学研究科生命システム医学専攻
安垣進之助

この度は、このような素晴らしい賞をいただき、大変光栄に思います。若手道場への登壇は3年ぶりで、今回は「人為的なレム睡眠増加がマウスの社会的ストレス抵抗性に影響を与えるか」という演題で成果発表いたしました。ディスカッションの際には、会場の皆様から、過去の学会発表では経験したことのないほど多くの、かつ的を射たご質問やご助言をいただき、大変勉強になりました。今後も機会がありましたら、若手道場へぜひ応募したいと考えております。

大会後記

第65回大会 Neuro2022のご報告

大会長 竹居 光太郎
横浜市立大学大学院生命医科学研究科

第65回大会は2022年6月30日～7月3日の4日間に渡って対面／オンラインのハイブリッド形式で開催されました。本大会はNeuro2022と称して日本神経学会と日本神経回路学会との合同開催で沖縄県宜野湾市の沖縄コンベンションセンター、宜野湾体育館、ラグナガーデンホテルの3会場を使って行われました。神経科学関連の学会としては初めての沖縄大会で、遠方となるために参加者数がどのくらいになるか心配しておりましたが、皆様のお力添えによって、演題数1,869、参加者数約3,600名と大変盛況な学会として開催することができました。実行委員、プログラム委員、その他の大会役員、学会事務局の皆様にご改めて厚く御礼申し上げます。

コロナ禍での対面開催のため、沖縄県や琉球大学医学部と密な連携を取って徹底した感染症対策を取りました。懇親会では人数制限を行った上で

抗原検査を義務化するなど、皆様にはご不便とご面倒をお掛けしましたが、皆様のご協力の下で何とか無事に終わることができました。コロナ禍とは別に、沖縄には鉄道網がないために交通アクセスが一番の懸念点でありました。那覇空港や那覇市内からのシャトルバス運行を行いました。行き届かない面が多々あり、皆様にはご不便をお掛けして大変申し訳ありません。また炎天下での移動を危惧して会場間のシャトルバスも準備しましたが、お役に立ちましたでしょうか。もう一つの懸念点は台風などの天候でした。1年の中で最も台風の影響を受けないとされる時期を設定したにも関わらず、見事に大会当日に直撃を受けることになり、予期せぬことではありましたが、これもまた皆様にご心配とご迷惑をお掛けすることになりました。大会最終日の夜には沖縄最大の花火大会が宜野湾で開催されるために花火大会運営側と連



若手育成セミナー集合写真



ポスター会場



甕入れ



懇親会余興のエイサー踊り

携を取り、脳の花火を打ち上げて頂きました(残念ながら私自身はどれが脳の花火だったかわかりませんでした)。運営側の様々な問題があったにも関わらず、皆様からは非日常的な雰囲気を満喫できる沖縄での開催について多くのご賞賛のお言葉を頂戴し、非常に嬉しく思っております。

合同大会の強みとしては各種トラベルアワードを設定することができ、海外から46名、国内から37名の若手の方をご招待することができました。また、プレナリーレクチャーなどの海外からの招待講演者の多くはコロナ禍の入国制限やウクライナ情勢などの種々の影響で来日できずにオンラインでの講演になりましたが、ハイブリッドの強みを発揮してキャンセル無く全ての講演をオンタイムに実施することができました。前回の64回大会の大会長の和申先生の大会後記の中にご指摘があった『大会後オンデマンド視聴』を今回実施致

しました。大会後の約3週間に渡って多くのシンポジウムをご視聴できたことと存じます。

神経化学会の特徴である「若手育成セミナー」と「若手道場」においては特に注力しました。「若手育成セミナー」では、若手育成委員会委員長の照沼先生、今回の世話人代表の久保先生と阿部先生には多大なご尽力を賜り、コロナ禍のイレギュラーな形式(恒例の飲み会のない形)ではありましたが他学会からの参加者も迎えて盛況に終わることができました。また、「若手道場」におきましても多数の他学会からの参加者を迎え、活発な議論を展開する素晴らしい会になったと思います。若手育成セミナーにおいては、一般財団法人ながひさ科学振興財団からご寄付を賜りました。この場を借りて厚く御礼申し上げます。

大会長におきましては至らぬ点が多々あったかと存じますが、Neuro2022では久しぶりに学会員同士が直に交流できた好機であったと皆様からの多数の喜びのお言葉を伺い、大会運営者の1人としてこの上もなく喜びを感じております。次回第66回大会は神経病理学会との合同大会として神戸で開催される予定ですが、益々の興隆を祈念致し、大会のご報告とさせていただきます。皆様、本当にありがとうございました。

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)

(令和4年(2022年)11月1日改正)

第1章 会 員

第1条 本会に会員として入会を希望する者は本会ホームページより次のことがらを入力の上、入会申込書をダウンロードし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名の理事候補者を、第4条及び第5条に定める正会員の直接選挙により選出する。選挙は2年毎に行い、連続する2期目の理事については信任投票を行い、その信任には有効投票数の過半数を必要とする。連続する任期は2期までとする。

2. 前項以外の3名の理事候補者は補充理事候補者とし、専門、地域等を考慮し理事会の決議をもって決定し、信任投票は行わない。現に理事長として1期目の任期を務める理事が、理事として2期目の場合、前項の規定にかかわらず、理事会決議により補充理事候補者となることができる。この場合においては連続する任期は3期までとする。
3. 前各項のいずれの理事候補者も、社員総会の承認決議により理事として選任され、被選任者が就任承諾をしたときに理事に就任する。なお、理事候補者は、理事就任時に満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、連絡先を届け出る。
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 功労会員は、次の1項に掲げるもののいずれかの資格を有する場合、2項の手続きを経て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、制作会社でスキャニング処理を致しますので原稿をお送り下さい（郵送時等に破損する可能性がありますので、極力電子化をお願い致します）。
- ② 「神経化学」は、電子媒体を含めて日本神経化学会が独自の著作権をもつ雑誌ですので、お使いになる図表や写真については他の雑誌との複版にならないようご注意ください。複版の場合は必要に応じた許諾を事前に必ずとっていただきますようお願い致します。
- ③ 字数制限は設けません。ご参考までに、既刊の「神経化学」をご覧ください。
- ④ 原稿は、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、ない場合はその旨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

「神経化学」61 巻2号をお届けします。本号は通例通り、令和4年6月30日-7月3日に沖縄で開催された大会 (Neuro2022) に関する記事が盛りだくさんです。会員の皆さんは、久しぶりの現地開催の大会を楽しまれたと思います。また、今号には優秀賞・奨励賞受賞者の研究を紹介する記事を載せていますが、優秀賞に2名、奨励賞には3名が選ばれ、若手の活躍が目につきました。これからも、若手会員が本学会の活動を盛り上げていていただきたいと思います。

それでは皆さま、日本神経病理学会と初の合同大会となります、次回の神戸大会でお目にかかりましょう。

ご意見や投稿の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2号

令和4年12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