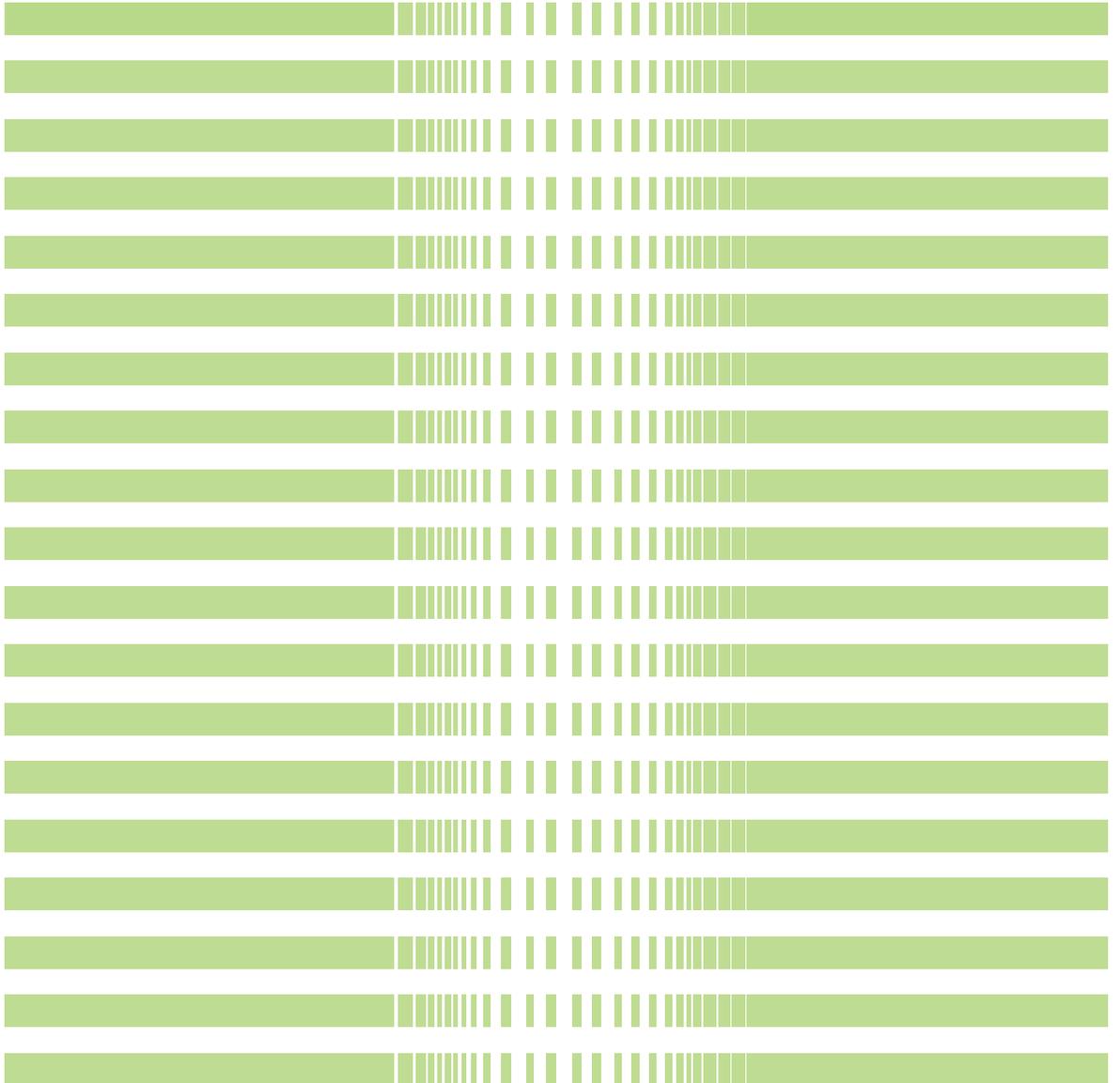


ISSN: 0037-3796



神経化学

Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry
Vol.62 (No.2), 2023



令和5年12月

目 次

次期大会のご案内	
「NEURO2024 大会について」	37
小泉 修一	
日本神経化学会優秀賞・奨励賞受賞者研究紹介	
◆優秀賞◆	
「脳内マクロファージの統合的理解に向けた研究」	38
増田 隆博 (九州大学 生体防御医学研究所 分子神経免疫学分野)	
◆奨励賞◆	
「思春期の社会経験依存的な眼窩前頭皮質-扁桃体回路のシナプス機能の変化」	42
國石 洋 (福井大学 子どものこころの発達研究センター 脳機能発達研究部門)	
「Rac シグナルの破綻による神経発達障害発症機構の解明」	46
西川 将司 (名古屋大学 細胞制御学グループ)	
「軸索再伸長を基盤としたアルツハイマー病の根本的治療戦略の開発」	51
楊 熙蒙 (富山大学 和漢医薬学総合研究所 神経機能学領域)	
「大脳皮質発生を分子・細胞・メタ細胞群の時空間ダイナミクスとして理解する」	56
吉永 怜史 (東京慈恵会医科大学解剖学講座・慶應義塾大学医学部解剖学教室)	
第16回神経化学の若手研究者育成セミナー開催のご報告	63
金本 聡自	
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の魅力にはまり気付けば6回目」	65
井城 綸沙 (富山大学 和漢医薬学総合研究所 神経機能学領域 博士後期課程3年)	
「若手育成セミナーに参加して」	67
那須 優介 (新潟大学大学院 医歯学総合研究科 口腔生化学分野 博士後期課程4年)	
第66回日本神経化学会大会 若手道場優秀発表賞受賞の声	69
鍋島トラベルアワード受賞者の声	
「鍋島トラベルアワードを受賞して」	73
小川 優樹 (Baylor College of Medicine, Department of Neuroscience)	
「鍋島トラベルアワードを受賞して」	74
小林 天美 (Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School)	
大会後記	
第66回大会を終えて	75
今泉 和則 (広島大学大学院医系科学研究科)	
学会会則等	78
賛助会員一覧	90
「神経化学」投稿規定	91
複写をご希望の方へ	93
編集後記	
澤本和延 (名古屋市立大学)	94

次期大会のご案内

NEURO2024 大会について

2023年は本当に暑い夏でした。その暑い最中に第66回日本神経化学学会大会（今泉和則大会長）が、第64回日本神経病理学会総会学術研究会（望月秀樹大会長）との合同大会として開催されました。初めての組み合わせによる合同大会でしたが、基礎と臨床が非常にうまく融合した素晴らしい熱い大会となりました。来年は第67回日本神経化学学会大会です。秋になってから、準備も本格化しております。第67回大会は第47回日本神経科学大会（岡部繁男大会長）及び第46回日本生物学的精神医学会大会（山末英典大会長）との合同大会「NEURO2024」として開催されます。日本神経科学会とは2022年以来、日本生物学的精神医学会とは2018年以来となりますが、この3学会での合同大会は初めてとなります。会期は2024年7月24日(水)–27日(土)の4日間で、場所は福岡コンベンションセンター（福岡国際会議場及びマリメッセ福岡 B館）です。この3学会は、それぞれがユニークな特徴を有しておりますが、基礎・応用・臨床研究領域における脳科学の継続的な発展に寄与する、という目的においては共通の方向性を有しております。今日の脳科学は、多様なテーマ、分野、領域をカバーしており、生物学、医学、薬学、工学、社会科学さらには人文学にも関わる幅広い知識と技術を身につけることが重要になっています。NEURO2024は、これら脳科学の多様性を体験するうえで大変有益なものになると考えます。

合同大会になりますので、多くのプログラムは3学会合同となります。ただし、日本神経化学学会のモットーである、分子で身体及び疾患を理解する、若手を本気で育成する、深いディスカッションをする、がふんだんに盛り込まれたプログラムにしたいと思っています。また本学会の独自企画、象徴的な企画も計画しています。例えば、若手育成セミナー及び道場は、ほぼ通常通りに行われる予定ですが（名称や形式の変更はありますが）、これらには日本神経化学学会の会員だけでなく、日本神経科学学会及び日本生物学的精神医学会の会員も参加する予定です。より多様な人達と、深いディスカッションをして、新しい交流を是非とも進めて頂ければと思います。

最後に、NEURO2024のテーマは「Deciphering the mind: Transcending borders for the future（心を読み解く：境界を越えて未来へ）」です。NEURO2024が、3学会の境界、サイエンスの様々な敷居を自由に超え、未来に向けた新しい脳科学を切り開く切っ掛けになる大会になることを切に祈っております。NEURO2024、どうぞ楽しみにしててください。またご協力をよろしくお願い致します。

第67回日本神経化学学会大会長
小泉 修一

日本神経化学会優秀賞受賞者研究紹介

脳内マクロファージの統合的理解に向けた研究

増田 隆博

九州大学 生体防御医学研究所 分子神経免疫学分野

はじめに

脳や脊髄といった中枢神経系が果たす高度な機能は、神経細胞やグリア細胞、血管系細胞など多様な細胞によって維持されている。中枢神経系の主要免疫細胞として知られるミクログリアは、1919年にスペイン人神経科学者の Pio del Rio-Hortega 博士によって記述されて以降、様々な方法でその機能解析が進められてきた(図1)。それらは、死細胞の除去や組織炎症の制御といったいわゆる免疫細胞としての機能に加え、神経新生・保

護や髄鞘形成の促進といった脳形成過程への関与など、非免疫機能を含めた多様な脳内生理現象に関わると考えられている¹⁾。一方、脳髄膜や血管周囲スペース (Virchow-Robin スペースとも呼ぶ)、脳脊髄液の産生を担う脈絡叢といった中枢と末梢の境界領域には、脳境界マクロファージ (CAM: CNS border-associated macrophage) と呼ばれるミクログリアとはタイプの異なるマクロファージが存在する(図1)²⁾。本稿では、1細胞解析や Fate mapping などの最新技術を用いて、我々が進めてきた脳内マクロファージに関する研究成果について概説する。

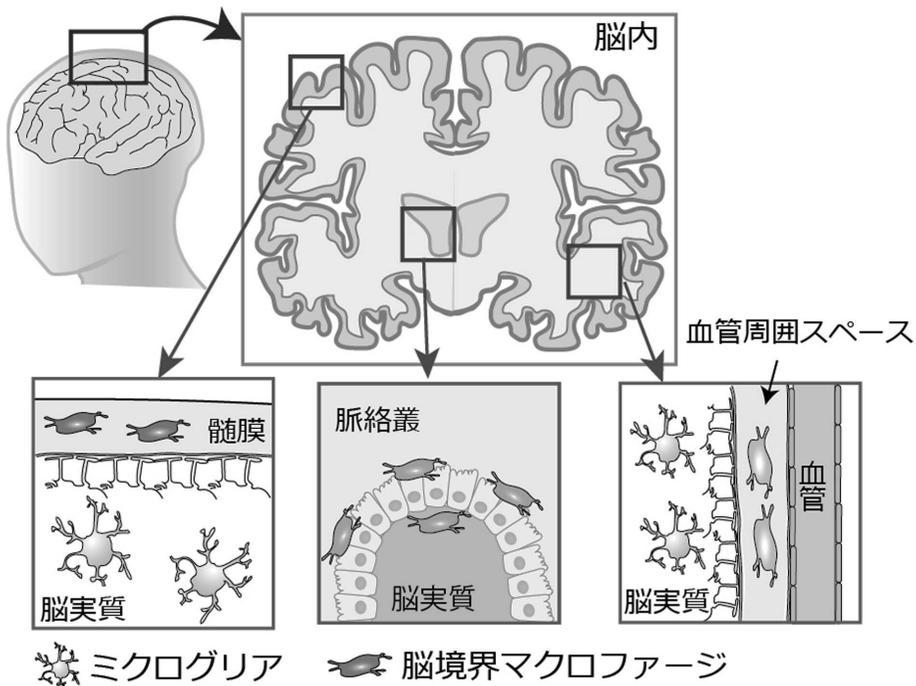


図1 ミクログリアと脳境界マクロファージの脳内分布

ミクログリアの多様性および可塑性

ミクログリアの機能や細胞特性が次々に明らかになっていくなかで、長らく議論が続いてきたのがミクログリアの多様性である。歴史的に、ミクログリアは、細胞形態や分布密度、電気生理学的特性や免疫関連分子の細胞膜上発現分子パターンなど、さまざま指標によって分類されてきた³⁾。そのような中、最近技術革新を遂げた1細胞解析技術は、ミクログリアの多様性に関する議論にブレークスルーを齎した。我々は、発達各時期のマウスの各脳領域からミクログリアを回収し、1細胞 RNA シークエンシング (scRNA-seq) 法を用いて多次元遺伝子発現解析を行った⁴⁾。その結果、胎生期の脳内には多様な遺伝子プロファイルを有したミクログリアが存在し、そうした多様性は脳の発達とともに減少していくことが明らかになった⁴⁾。また、成体脳内のミクログリアは比較的均一な細胞集団として存在し、脳領域特異的なミクログリア亜集団は存在しないことも分かった。一方、顔面神経切断モデルおよび Cuprizone 投与脱髄モデルという異なる疾患モデルマウスの病巣部から回収したミクログリアを同時比較解析することにより、各疾患モデル内で変化を遂げたミクログリアは、それぞれ全く異なる遺伝子発現パターンを有していることが明らかになった⁴⁾。特に、脱髄モデル由来のミクログリアは、病態の進行に伴って遺伝子発現パターンが変遷することも示され、ミクログリアが常に組織環境の変化に伴って、柔軟に遺伝子発現パターンを変化させていることが示された。一方、病態モデル内で機能的変化を遂げたミクログリアは、その後どういった運命を辿るのか？ 顔面神経損傷モデルマウスにおいて、損傷神経の細胞体が存在する顔面神経核付近ではミクログリアが増殖を伴って集積し、同時に遺伝子発現パターンも劇的に変化する^{4,5)}。興味深いことに、神経損傷後しばらくすると、集積していたミクログリアの一部は細胞死を起し、また残りの細胞は病巣部周囲の領域へと拡散していき、正常時の細胞分布密度へと回帰することが明らかになった。またその際には、遺伝子発現パ

ターンも元の状態に戻っていく。つまり、ミクログリアは高度な可塑性を持ち、そうした細胞特性を利用して華麗に細胞機能を変化させていることが明らかになった。

ヒト脳内におけるミクログリアの多様性

マウス等のモデル動物を用いた解析に加え、近年ヒトミクログリアを用いた各種オミクス解析が世界中で進められており、マウスミクログリアとの類似性や独自性が明らかになってきている⁶⁾。我々は、病理所見の見られない“healthy”な脳領域および難治性脱髄疾患として知られる多発性硬化症の患者脳内から回収したヒトミクログリアの scRNA-seq 解析を世界で初めて行った⁴⁾。その結果、病理所見の見られない脳領域においては、比較的均一な細胞集団として存在するミクログリアが捉えられた一方で、多発性硬化症患者脳内では、アポリポプロテイン E や転写因子 MAFB を発現増加したミクログリアが観察され、それらはカテプシン D やアポリポプロテイン C1 を高発現するタイプ、MHC クラス II 関連遺伝子 (*CD74* など) を高発現するタイプ、さらにはオステオポンチンやリポプロテインリパーゼを高発現するタイプへと分類された⁴⁾。一方、脳腫瘍患者の脳・腫瘍組織内におけるミクログリアも高度な多様性を示しており、特に血管内皮細胞増殖因子 A を高発現するタイプや CD163 を高発現するタイプは、脳腫瘍という組織環境が作り出す特殊なタイプであると考えられる⁷⁾。今後、病態ごとに異なるミクログリア亜集団を正確に捉え、その機能や分布パターン等を理解していく必要がある。

脳境界マクロファージの発生・分布動態

CAMs は、ミクログリアと同様に、胎生早期に yolk sac (YS) の blood island 内に出現する erythromyeloid progenitors (EMPs) を起源していると考えられている⁸⁾。EMPs は、YS 内で未成熟の A1 細胞、そして前成熟 A2 細胞というマクロファージ前駆細胞へと分化した後、胎児の循環系を介して

脳周囲に到達し、実質内へと浸潤しミクログリアへ、そして髄膜において髄膜マクロファージへと分化成熟する⁹⁾。しかし、ミクログリアとCAMsは、どの段階でそれぞれの細胞種に分かれるのかわからなかった。我々は、YS前駆細胞の段階で細胞の運命決定が起きているのではないかと、つまり、ミクログリアおよびCAMs特異的なYS前駆細胞が存在するのではないかと考えた。そこで、YSからA1・A2マクロファージ前駆細胞を回収し、scRNA-seq解析技術を用いて網羅的遺伝子発現解析を行った¹⁰⁾。その結果、yolk sac内に遺伝子発現プロファイルの異なる多様なマクロファージ前駆細胞が存在することが明らかになった。特に、*Ptprc*や*Cx3cr1*を高発現する、より成熟したA2前駆細胞は単一の細胞集団ではなく、*Mrc1*陽性の集団と陰性の集団として存在することが明らかになった¹⁰⁾。これまで、*Mrc1*はCAMsのマーカー分子として知られる因子であることから、ミクログリアとCAMsはYS内で既にその系統が分かっているという可能性、つまり*Mrc1*陰性前駆細胞がミクログリアへ、*Mrc1*陽性前駆細胞がCAMsへと脳内で分化成熟する可能性が考えられた。この仮説の真偽を確かめるべく、タモキシフェン投与によって*Mrc1*陽性前駆細胞を恒常的に蛍光タンパク質tdTomato標識できる*Mrc1^{CreERT2}Rosa26^{tdTomato}*マウスを用いて系譜トレーシング解析を行った。その結果、出生の*Mrc1^{CreERT2}Rosa26^{tdTomato}*マウス脳内には、tdTomato陽性のミクログリアおよびCAMsが観察され、予想に反して、*Mrc1*陽性前駆細胞はミクログリアにもCAMsにも分化する共通の前駆細胞亜集団であることが明らかになった¹⁰⁾。つまり、YS内にはマクロファージ前駆細胞の多様性が存在するものの、それらは必ずしもその後の細胞系譜を決定づけられた特異的な前駆細胞ではないということを示している。

一方、胎生期の脳に定着した後のCAMsの挙動はほとんど明らかになっていなかった。そこで我々は、免疫組織染色やFate mapping技術等を用いて、髄膜および血管周囲マクロファージの分布動態を詳細に解析することにした¹⁰⁾。血管周囲マクロファージとは、血管内皮細胞やMural細胞

等によって形成される基底膜と、アストロサイトの足底部に形成される基底膜によって挟まれた領域(血管周囲スペース)に存在するCAMsとして定義される。これまで、胎生期の脳内にすでに血管周囲マクロファージが存在すると考えられてきた。しかし、詳細な解析の結果、実は胎生期の脳皮質領域には血管周囲スペースは存在せず、出生前後に初めて狭小の血管周囲スペースが形成される¹⁰⁾。さらに、数日かけて十分な広さを持った血管周囲スペースへと成熟した後は、なんと髄膜に存在したマクロファージ(もしくは前駆細胞)が血管周囲スペースに遊走・定着し、血管周囲マクロファージになることが明らかになった。つまり、発達の脳髄膜は、血管周囲マクロファージ前駆細胞の維持を担うニッチとして重要な役割を果たすことが明らかになった。

次に、髄膜からの細胞遊走および血管周囲へのマクロファージの定着に関わる脳境界構成細胞の特定を試みた。その結果、血管平滑筋細胞に異常をきたす遺伝子改変マウス(*Notch3*欠損)の脳内では、血管周囲マクロファージの数が極端に少なくなることが分かった¹⁰⁾。どのようなシグナル分子が、血管平滑筋細胞と血管周囲マクロファージ間の相互作用を仲介するのかは未だ明らかになっていない。また、血管周囲マクロファージの多くが、動脈周囲の血管周囲スペースに局在することも明らかになった¹⁰⁾。今後、その血管機能制御における役割について詳細に解析していく必要がある。

終わりに

近年、神経免疫領域は非常に勢いがあり、脳内マクロファージに関する理解は、ここ数年で急速に進んでいる。本研究によって、長年議論が続いてきたミクログリアの多様性および可塑性に関する新たな概念を提唱するに至った。また、研究が先行しているミクログリアに続く脳内免疫システムにおける新たなプレイヤーとして、脳境界マクロファージに関してその発生、分布動態、遺伝子発現プロファイルといった基盤データの構築に至った。その機能や細胞特性がほとんど分かって

いない今、どのように脳内免疫系に關与するのか想像の域を超えないが、脳境界領域において他の免疫細胞との相互作用を介して、様々な重要機能を担っていることが想定される。今後、ミクログリアと脳境界マクロファージの解析を同時に進めることで、脳の形成維持や疾患発症メカニズムに關する新たな概念の創出を目指したい。

謝 辞

本研究成果の多くは、フライブルク大学 Marco Prinz 教授の指揮のもと実施されました。Prinz 教授をはじめ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。また、2023 年度日本神経化学会優秀賞に選んでいただき、心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) Prinz M, Jung S, Priller J. Microglia Biology: One Century of Evolving Concepts. *Cell*, 179(2), 292–311 (2019).
- 2) Masuda T. Recent topics regarding macrophage in the central nervous system. *J Biochem*, (2022).
- 3) Masuda T, Sankowski R, Staszewski O, Prinz M. Microglia Heterogeneity in the Single-Cell Era. *Cell Rep*, 30(5), 1271–1281 (2020).
- 4) Masuda T, Sankowski R, Staszewski O, Böttcher C, Amann L, Sagar, Scheiwe C, Nessler S, Kunz P, van Loo G, Coenen VA, Reinacher PC, Michel A, Sure U, Gold R, Grün D, Priller J, Stadelmann C, Prinz M. Spatial and temporal heterogeneity of mouse and human microglia at single-cell resolution. *Nature*, 566(7744), 388–392 (2019).
- 5) Tay TL, Mai D, Dautzenberg J, Fernández-Klett F, Lin G, Sagar, Datta M, Drougard A, Stempfl T, Ardura-Fabregat A, Staszewski O, Margineanu A, Sporbert A, Steinmetz LM, Pospisilik JA, Jung S, Priller J, Grün D, Ronneberger O, Prinz M. A new fate mapping system reveals context-dependent random or clonal expansion of microglia. *Nat Neurosci*, 20(6), 793–803 (2017).
- 6) Priller J, Prinz M. Targeting microglia in brain disorders. *Science*, 365(6448), 32–33 (2019).
- 7) Sankowski R, Böttcher C, Masuda T, Geirsdottir L, Sagar, Sindram E, Seredenina T, Muhs A, Scheiwe C, Shah MJ, Heiland DH, Schnell O, Grün D, Priller J, Prinz M. Mapping microglia states in the human brain through the integration of high-dimensional techniques. *Nat Neurosci*, 22(12), 2098–2110 (2019).
- 8) Kierdorf K, Masuda T, Jordao MJC, Prinz M. Macrophages at CNS interfaces: ontogeny and function in health and disease. *Nat Rev Neurosci*, 20(9), 547–562 (2019).
- 9) Kierdorf K, Erny D, Goldmann T, Sander V, Schulz C, Perdiguero EG, Wieghofer P, Heinrich A, Riemke P, Hölscher C, Müller DN, Luckow B, Brocker T, Debowski K, Fritz G, Opdenakker G, Diefenbach A, Biber K, Heikenwalder M, Geissmann F, Rosenbauer F, Prinz M. Microglia emerge from erythromyeloid precursors via Pu.1- and Irf8-dependent pathways. *Nat Neurosci*, 16(3), 273–280 (2013).
- 10) Masuda T, Amann L, Monaco G, Sankowski R, Staszewski O, Krueger M, Del Gaudio F, He L, Paterson N, Nent E, Fernández-Klett F, Yamasaki A, Frosch M, Fliegau M, Bosch LFP, Ulupinar H, Hagemeyer N, Schreiner D, Dorrier C, Tsuda M, Grothe C, Joutel A, Daneman R, Betsholtz C, Lendahl U, Knobloch KP, Lämmermann T, Priller J, Kierdorf K, Prinz M. Specification of CNS macrophage subsets occurs postnatally in defined niches. *Nature*, 604(7907), 740–748 (2022).

日本神経化学会奨励賞受賞者研究紹介

思春期の社会経験依存的な眼窩前頭皮質-扁桃体回路の
シナプス機能の変化

國石 洋

福井大学 子どものこころの発達研究センター 脳機能発達研究部門

はじめに

生後初期から発達期にかけての幼少期の時期は神経回路の可塑性が高く、経験依存的・神経活動依存的な機能的発達や再編成が盛んである¹⁾。そのため、この時期の個体を取り巻く環境は、脳機能の発達に大きな影響を与えられていると考えられている。特に、幼少期の他個体との社会的相互作用は情動や認知機能の発達に重要であることが推測されており、サルやげっ歯類などの動物において、乳児期の母子間の相互作用あるいは思春期の他個体との社会的相互作用を剥奪すると、様々な認知機能や情動行動、社会性の異常がもたらされることが報告されている²⁻⁸⁾。また、ヒトにおいても、ネグレクトなどの経験はうつ病や一部のパーソナリティ障害などの精神疾患のリスクファクターとなることや、社会隔離環境下で育った児童は認知機能障害の罹患率が高いことが報告されている^{9,10)}。そのため、幼少期の社会的相互作用の不足が神経回路の機能やその発達に対して与える影響を紐解くことは、幼少期の環境が原因と推測される精神疾患症状の病態理解やその解決策を考えるうえで重要である。

筆者らは情動、社会性の制御に重要かつ幼少期の環境の影響を受ける脳領域として、前頭皮質の腹側部領域に広がる眼窩前頭皮質 (Orbitofrontal cortex: OFC) に注目し、研究を進めてきた。OFC は様々な感覚入力を受けることに加え、扁桃体や側坐核などの情動に密接に関連する領域と相互の神経連絡を持つ¹¹⁾。OFC は情動処理や価値の評価、

行動の柔軟性に関与しており¹²⁾、OFC を損傷した患者では様々な情動処理や社会性の異常が観察されることが報告されている^{13,14)}。加えて、幼少期のネグレクトなどが原因となりうる精神疾患で、OFC の活動の異常が観察されている¹⁵⁾。そのため、幼少期の社会的相互作用の剥奪が、OFC を中心とする神経回路の機能異常を引き起こし、様々な精神疾患症状の原因の一因となる可能性が考えられる。この可能性を明らかにするため、思春期マウスに対する隔離飼育による社会経験の剥奪が、OFC から扁桃体に投射するシナプスの機能に対して与える影響を検討した、筆者らの研究¹⁶⁾ を本稿で紹介したい。

思春期の社会隔離は OFC-扁桃体回路のシナプス機能に対し、小領域依存的に異なる変化を引き起こす

筆者らは、離乳後すぐの思春期のマウス (生後3週齢) に対し個別飼育を行うことで他個体との社会的相互作用を剥奪した (思春期社会隔離)。これらのマウスに対し、成熟後 (生後8週齢~) に行動解析を行った結果、先行研究と同じく、他個体に対する社会行動の低下および強制水泳・尾懸垂試験における無動の増加などの受動的なストレス対処行動の増加が観察された。そこで、思春期社会隔離マウスにおいて、OFC から扁桃体外側基底核 (BLA) に投射するシナプス機能の異常が観察されるか、スライスパッチクランプ法によるシナプス伝達記録により検討を行った。

OFC から BLA への投射は複雑かつ長距離であ

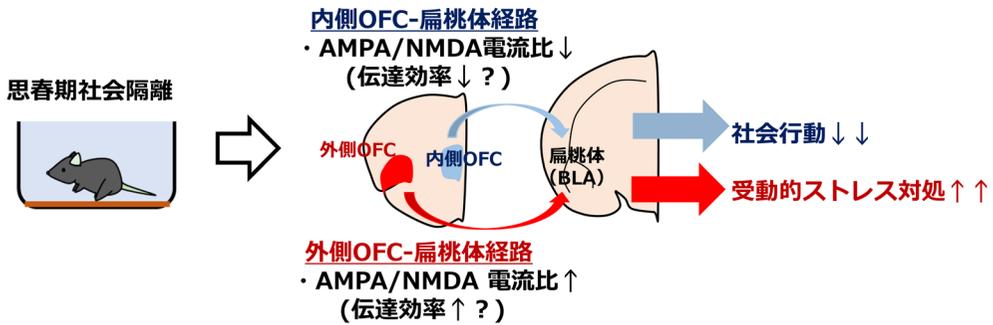


図1 思春期の社会隔離は内側 OFC-BLA、外側 OFC-BLA 経路のシナプス機能に異なる影響を与えることで、それぞれ社会行動の異常と受動的ストレス対処の異常を引き起こす

り、電極を用いた局所刺激によってはシナプス伝達の単離記録が困難である。加えて、OFCは内側部・外側部などさらなる小領域に分かれており、小領域ごとの機能の違いが近年注目されている^{17, 18)}。それぞれの小領域からBLAへの投射経路に対し、思春期社会隔離が異なる影響を与える可能性がある。そのため、光遺伝学とパッチクランプ記録を併用することで、内側・外側それぞれのOFC小領域から扁桃体BLA核へのシナプス伝達を単離計測した。まず、アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを用いてマウスの内側OFCまたは外側OFCに局限して光感受性チャンネルChR2を発現させた。その動物から投射先の扁桃体基底外側核(BLA)の急性スライスを作製し、錐体細胞からパッチクランプ記録下にて青色光を照射することで、それぞれのOFC小領域からBLAへ投射するシナプス伝達を単離計測できる。この系を用いて内側・外側OFC-BLA投射の興奮性シナプス伝達特性に対し、社会隔離が与える影響の評価を行った。

まず、プレシナプスの短期可塑性の指標であるpaired-pulse比について評価した結果、内側・外側いずれのOFC小領域からの投射シナプスにおいて、隔離による有意な変化は観察されなかった。次に、ポストシナプスの可塑性の指標の1つであるAMPA/NMDA電流成分比を評価した結果、隔離マウスでは内側OFC-BLAシナプスにおけるAMPA受容体由来の電流比の低下が観察された。一方で、外側OFC-BLAシナプスにおいては、隔離によってAMPA受容体電流比が増加するという

反対の結果が観察された。これらの結果から、思春期の社会経験の剥奪はOFCから扁桃体への投射シナプスに対し、小領域ごとに異なるポストシナプスの機能的変化を引き起こすことが示された。AMPA受容体は興奮性伝達の早い成分の大部分を担うため、思春期の社会隔離により内側OFC-BLAでは興奮性シナプス伝達効率の低下、外側OFC-BLAシナプスでは増加が引き起こされている可能性が示唆される。

OFC-扁桃体回路による社会行動・ストレス対処行動への小領域依存的な調節

さらに筆者らは、光遺伝学的に行動下のマウスの外側・内側OFC-BLAシナプス伝達を操作し、社会隔離マウスで異常が見られた、社会行動・ストレス対処の制御に対するこれら経路のシナプス伝達の寄与を検討した。AAVベクターを用いてマウスの内側OFCまたは外側OFCにChR2あるいは抑制性陰イオンポンプNpHRを発現させ、投射先のBLAに埋め込んだLEDを介して光照射を行うことで、内側または外側OFCからBLAに投射するシナプス伝達の実験を行った。

まず、通常の集団飼育環境で生育したマウスの内側OFC-BLA投射のシナプス伝達を抑制した結果、社会隔離マウス同様に社会性が低下することが観察された。反対に、社会隔離マウスにおいてこの経路のシナプス伝達を活性化すると、隔離による社会性の低下の改善が観察された。次に、通常の集

団飼育環境で生育したマウスにおいて外側 OFC-BLA のシナプス伝達を活性化した結果、隔離マウス同様に尾懸垂試験の無動が増加することが観察された。反対に、隔離マウスにおいてこの経路のシナプス伝達を抑制すると、隔離による無動の増加が改善した。興味深いことに、内側 OFC-BLA のシナプス伝達操作は無動、外側 OFC-BLA の操作は社会行動にそれぞれ影響を与えなかった。これらの結果から、内側 OFC-BLA 経路のシナプス伝達は社会行動を、外側 OFC-BLA 経路のシナプス伝達は受動的ストレス対処行動をそれぞれ独立的に制御していることが示された。先述の電気生理学的解析の結果と合わせて考えると、思春期の社会隔離は内側・外側 OFC-BLA 経路に対して異なる機能的変化を引き起こすことで、別々の行動特性の変化に寄与することが示唆される (図1)。

おわりに

筆者らの研究結果は内側・外側 OFC から扁桃体に投射する神経回路が、幼少期の社会的な相互作用の不足が原因となる精神疾患症状の治療標的となる可能性を示唆している。近年、内側 OFC または外側 OFC を標的とした経頭蓋直流刺激や経頭蓋磁気刺激が、強迫性障害や抑うつ症状の改善に有用な例が報告されており^{19, 20)}、これらの介入法の幼少期の環境が原因となる疾患への応用が期待される。

また、扁桃体は恐怖などのネガティブな感情価だけでなく、報酬行動や社会性といった多様な行動の制御や情報処理に対しても関与することが明らかにされている²¹⁻²³⁾。内側・外側 OFC は扁桃体内の同一の核 (BLA) に投射しているが、それぞれの領域からの入力 BLA 内でどのように情報処理を行い、社会性や受動的ストレス対処といった別々の行動を独立的に制御するのか、その回路メカニズムは興味深い。加えて、思春期の社会隔離がどのように内側・外側 OFC から BLA への投射に対し異なる機能的変化を引き起こすのか、その可塑性メカニズムも不明であるため、今後さらなる研究の展開によって解明していきたい。

謝 辞

本研究成果は、国立精神・神経医療研究センターで得られたものです。多大なるご指導を賜りました山田光彦先生 (現東京家政学院大学)、関口正幸先生 (現東京理科大学)、和田圭司先生に厚く御礼申し上げます。ならびに、現職の福井大学でご指導いただいている松崎秀夫先生と学部・大学院生時代に、研究者として一からご指導いただいた鳥取大学生命科学科の一坂吏志先生、畠義郎先生に心から感謝申し上げます。また、私は修士・博士課程在籍時から、神経化学会の若手研究者育成セミナーにたびたび参加させていただきました。それに加え、本稿の執筆機会を与えて下さいました日本神経化学会および、優秀賞・奨励賞選考委員、編集委員委員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、より一層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、よろしくお願い申し上げます。

文 献

- 1) Hensch TK. Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nat Rev Neurosci*, 6(11), 877-888 (2005).
- 2) Harlow HF, Dodsworth RO, Harlow MK. Total social isolation in monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA*, 54(1), 90-97 (1965).
- 3) Francis DD, Diorio J, Plotsky PM, Meaney MJ. Environmental enrichment reverses the effects of maternal separation on stress reactivity. *J Neurosci*, 22(18), 7840-7843 (2002).
- 4) Kuniishi H, Ichisaka S, Yamamoto M, Ikubo N, Matsuda S, Futora E, Harada R, Ishihara K, Hata Y. Early deprivation increases high-leaning behavior, a novel anxiety-like behavior, in the open field test in rats. *Neurosci Res*, 123, 27-35 (2017).
- 5) Mogi K, Ishida Y, Nagasawa M, Kikusui T. Early weaning impairs fear extinction and decreases brain-derived neurotrophic factor expression in the prefrontal cortex of adult male C57BL/6 mice. *Dev Psychobiol*,

- 58(8), 1034–1042 (2016).
- 6) 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).
 - 7) Tulogdi A, Tóth M, Barsvári B, Biró L, Mikics E, Haller J. Effects of resocialization on post-weaning social isolation-induced abnormal aggression and social deficits in rats. *Dev Psychobiol*, 56(1), 49–57 (2014).
 - 8) Sargin D, Oliver DK, Lambe EK. Chronic social isolation reduces 5-HT neuronal activity via upregulated SK3 calcium-activated potassium channels. *eLife*, 5, e21416 (2016).
 - 9) Behen ME, Helder E, Rothermel R, Solomon K, Chugani HT. Incidence of specific absolute neurocognitive impairment in globally intact children with histories of early severe deprivation. *Child Neuropsychol*, 14(5), 453–469 (2008).
 - 10) Naughton AM, Maguire SA, Mann MK, Lumb RC, Tempest V, Gracias S, Kemp AM. Emotional, behavioral, and developmental features indicative of neglect or emotional abuse in preschool children: a systematic review. *JAMA Pediatr*, 167(8), 769–775 (2013).
 - 11) Rolls ET. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn*, 55(1), 11–29 (2004).
 - 12) Rempel-Clower NL. Role of orbitofrontal cortex connections in emotion. *Ann N Y Acad Sci*, 1121(1), 72–86 (2007).
 - 13) Beer JS, John OP, Scabini D, Knight RT. Orbitofrontal cortex and social behavior: integrating self-monitoring and emotion-cognition interactions. *J Cogn Neurosci*, 18(6), 871–879 (2006).
 - 14) Hornak J, Bramham J, Rolls ET, Morris RG, O’Doherty J, Bullock PR, Polkey CE. Changes in emotion after circumscribed surgical lesions of the orbitofrontal and cingulate cortices. *Brain*, 126(Pt 7), 1691–1712 (2003).
 - 15) Hornak J, Bramham J, Rolls ET, Morris RG, O’Doherty J, Bullock PR, Polkey CE. Changes in emotion after circumscribed surgical lesions of the orbitofrontal and cingulate cortices. *Brain*, 126(Pt 7), 1691–1712 (2003).
 - 16) Kuniishi H, Nakatake Y, Sekiguchi M, Yamada M. Adolescent social isolation induces distinct changes in the medial and lateral OFC-BLA synapse and social and emotional alterations in adult mice. *Neuropsychopharmacology*, 47(9), 1597–1607 (2022).
 - 17) Cheng W, Rolls ET, Qiu J, Liu W, Tang Y, Huang CC, Wang X, Zhang J, Lin W, Zheng L, Pu J, Tsai SJ, Yang AC, Lin CP, Wang F, Xie P, Feng J. Medial reward and lateral non-reward orbitofrontal cortex circuits change in opposite directions in depression. *Brain*, 139(Pt 12), 3296–3309 (2016).
 - 18) Izquierdo A. Functional Heterogeneity within Rat Orbitofrontal Cortex in Reward Learning and Decision Making. *J Neurosci*, 37(44), 10529–10540 (2017).
 - 19) Grover S, Nguyen JA, Viswanathan V, Reinhart RMG. High-frequency neuromodulation improves obsessive-compulsive behavior. *Nat Med*, 27(2), 232–238 (2021).
 - 20) Feffer K, Fettes P, Giacobbe P, Daskalakis ZJ, Blumberger DM, Downar J. 1 Hz rTMS of the right orbitofrontal cortex for major depression: Safety, tolerability and clinical outcomes. *Eur Neuropsychopharmacol*, 28(1), 109–117 (2018).
 - 21) Namburi P, Beyeler A, Yoroza S, Calhoon GG, Halbert SA, Wichmann R, Holden SS, Mertens KL, Anahar M, Felix-Ortiz AC, Wickersham IR, Gray JM, Tye KM. A circuit mechanism for differentiating positive and negative associations. *Nature*, 520(7549), 675–678 (2015).
 - 22) Beyeler A, Chang CJ, Silvestre M, Lévêque C, Namburi P, Wildes CP, Tye KM. Organization of Valence-Encoding and Projection-Defined Neurons in the Basolateral Amygdala. *Cell Rep*, 22(4), 905–918 (2018).
 - 23) Fustinana MS, Eichlisberger T, Bouwmeester T, Bitterman Y, Luthi A. State-dependent encoding of exploratory behaviour in the amygdala. *Nature*, 592(7853), 267–271 (2021).

日本神経化学会奨励賞受賞者研究紹介

Rac シグナルの破綻による神経発達障害発症機構の解明

西川 将司

名古屋大学 細胞制御学グループ

はじめに

神経発達障害は、認知・学習・社会性等の能力に偏りや問題を生じ、現実生活に困難をきたす障害である。その原因の一つとして、中枢神経系における神経細胞の適切な発生/増殖→移動による皮質層構造形成→軸索/樹状突起分化によるシナプスネットワーク構築プロセスの破綻が挙げられる。遺伝子異常による内的要因と、母体の妊娠/出生時の感染症・低酸素・血液循環障害などによって起きる外的要因が知られるが、近年のシーケンス技術発展により前者の病態メカニズム研究が盛んに行われている。

Rac は、細胞内シグナル伝達と細胞骨格ダイナミクスを制御する Rho ファミリー低分子量 G タンパク質の一角である^{1,2)}。全ての真核生物において保存されている Rho ファミリーは、細胞周期・接着・遊走などの基本的な細胞イベントにおいて必須で、神経発生/発達過程にも関与することが知られている²⁾。Rac は、典型的な G タンパク質と同様に、細胞内では活性化型/GTP (グアニンヌクレオチド-3-リン酸) 結合型と、不活性化型/GDP (グアニンヌクレオチド-2-リン酸) 結合型を循環する分子スイッチとして働いている。この G サイクルは、主にグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) と GTPase 活性化タンパク質 (GAP) により厳密に制御されている。GEF は、G タンパク質からの GDP 解離を触媒し、GTP 結合型への移行を促進するのに対して、GAP は、G タンパク質の内在性 GTPase 活性を賦活化ことで、GDP 結合型への移行を促す³⁾。GTP 結合型 Rac は、様々な下流エフェク

ターと選択的に相互作用することで、アクチン細胞骨格ダイナミクス、遺伝子転写活性制御などを担う。近年、知的障害患者からヒト RAC とその関連分子群の遺伝子バリエーションが複数同定され、Rac シグナルと神経疾患の連関が着目されている。

Neuro-RACopathy

Rac サブファミリーは、相同性約90%の Rac1-3 からなる。これらの発現分布は、Rac1 がユビキタスに発現しているのに対して⁴⁾、Rac2 は造血細胞系に特異的に発現しており⁵⁾、Rac3 は発生/発達中および成体の中枢神経系に多く発現している^{6,7)}。近年、知的障害患者から、ヒト RAC1 および RAC3 の de-novo バリエーションが複数同定された⁸⁻¹¹⁾。RAC1/3 バリエーションは、発生/発達時の神経細胞のアクチン細胞骨格再編成を伴う発生/分化 (移動・突起伸長/分岐形成) に直接的な有害作用をもたらすと想定される。また、その特異的 GEF である TRIO, PLEKHG2、下流エフェクターである PAK でも遺伝子バリエーションが複数例見つかると、神経発達障害との関連が示唆された¹²⁻¹⁴⁾。筆者ら研究グループはこれらの臨床例から、RAC の調節異常やエフェクター異常によるシグナル破綻が神経発達障害発症に関わるという新たな神経疾患概念 “Neuro-RACopathy” を提唱した¹⁵⁾。ただし、臨床症状は一様ではなく各種遺伝子・バリエーション依存的に異なるため、発症メカニズムを解明するためには、各タンパク質の神経生理機能と、バリエーション性状 (Gain-of-function, Loss-of-function, Dominant negative タイプか?) を検証・解析しなければ

ならない。

本稿では、小頭症患者から同定された PLEKHG2 バリエントと、皮質形成異常症患者から同定された RAC3 バリエントの研究例を紹介する。当時、RAC3 と PLEKHG2 の詳細な神経生理機能はわかっておらず、さらに同じ Rac シグナル異常にも関わらず臨床症状に劇的な違いが生じる理由も全く不明であった。そこで、PLEKHG2 異常症と RAC3 異常症の病態メカニズムの“違い”を明らかにすることで、Rac シグナル破綻による発達障害の発症機序を解明することを目的に研究を実施した。

ヒト PLEKHG2 バリエントの病態解析

2016 年に、重度精神遅滞・出生後小頭症を有する患者から PLEKHG2 p.R204W のホモ接合性バリエントが同定された¹³⁾。PLEKHG2 は Dbl ファミリー Rac-GEF として知られており、Rac 活性化を介してアクチン細胞骨格制御、転写制御などを担う分子として知られる¹⁶⁾。R204 は、PLEKHG2 の酵素活性中心 (Dbl homology ドメイン 102-283) に属している。また、PLEKHG2-Rac1 複合体の予想構造 (PDB: 5FI0 ベースの SWISS-MODEL) は、R204 が Rac1 結合界面にあることを示した。そのため、当バリエントは PLEKHG2 の Rac 活性化機

能に大きな影響を与えることが予想された。

筆者らが、p.R204W バリエントの生化学的性状を検討した結果、PLEKHG2 p.R204W の Rac1, Rac3 に対するグアニンヌクレオチド交換活性が、野生型に比べて低下していることがわかった。さらに、Rac1, Rac3 を介した PAK1 への活性化シグナル (PLEKHG2→Rac1/3→PAK1) も低下していたため、p.R204W は Loss-of-Function 型変異であることがわかった。PLEKHG2 はマウス胎仔～成獣の大脳皮質神経細胞で発現しており、初代培養神経細胞では細胞質・軸索・樹状突起・樹状突起上スパインに局在することが示されている¹⁷⁾。このことから、PLEKHG2 が神経発生/発達に寄与することが想定され、Loss-of-Function の影響を検証する必要がある。そこで、マウス子宮内胎仔脳電気穿孔法 (IUE) を用い、マウス PLEKHG2 ホモログの発現を低下させた病態モデルを作成した。胎生期 14 日目で PLEKHG2 をノックダウンしたとき、神経幹細胞発生/増殖と、神経細胞移動ではコントロールとの相違は観られなかった。一方で、7 日齢マウスの神経細胞において顕著な樹状突起形成不全が観察され、14 日齢マウスの神経細胞では、樹状突起上のスパイン密度が低下した (図 1)。さらに、PLEKHG2 発現低下による神経細胞の樹状突起形成障害は、下流シグナル分子である Rac3、もしくは PAK1 を発

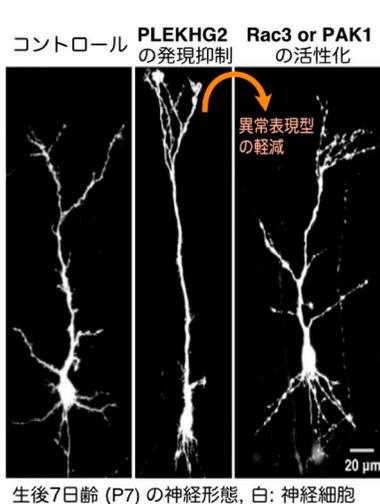


図 1 PLEKHG2 ホモログ抑制による突起形成障害

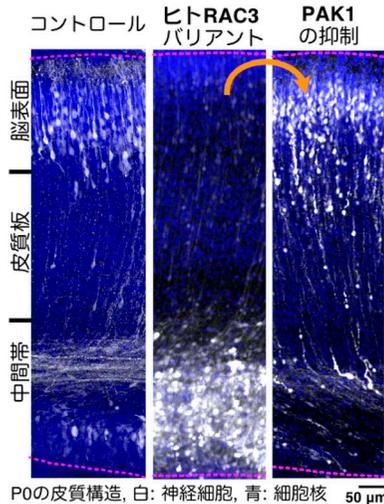


図 2 RAC3 過剰活性化による細胞移動障害

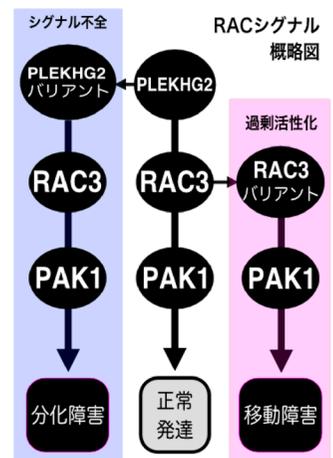


図 3 Rac シグナル破綻による神経発達障害

現させると改善されることが示された(図1)。また、PLEKHG2 ノックダウンは7日齢時点のマウス神経細胞の脳梁軸索投射を阻害するが、初代培養マウス皮質神経細胞で PLEKHG2 をノックダウンしても軸索突起伸長が阻害された。このことから、PLEKHG2 による神経突起の形態制御は cell-autonomous な現象であることがわかった。以上の結果から、神経細胞の樹状突起・軸索分化形成過程において PLEKHG2→Rac→PAK1 シグナルが重要であり、変異によるシグナル不全/制御破綻が神経分化障害を引き起こすことが示唆された¹⁸⁾(図3)。

ヒト RAC3 バリエントの病態解析

ユビキタな発現プロファイルを示す Rac1 と比較して、Rac3 は中枢神経系に限局して発現している。筆者らは、Rac3 がマウス大脳皮質、および海馬興奮性ニューロンの軸索・樹状突起・樹状突起上スパインに発生時間依存的に局在することを観察した¹⁹⁾。このことから、Rac3 は神経発生/発達において重要な役割を担うことが強く示唆された。既報の RAC3 バリエント p.P29L, p.P34R, p.Q61L, p.E62K に加えて^{10, 11)}、皮質形成異常症を伴う知的障害患者から新規変異 p.G12R, p.F28S, p.A59G, p.G60D, p.E62del, p.D63N, p.Y64C, p.K116N が、欧米を中心とする国際他機関共同研究グループによって同定された。G タンパク質-ヌクレオチド結合と GTP 水解活性は、ファミリー間で高度に保存された G ドメイン (G1-5) によって仲介される。特に、G2 と G3 に跨る Switch I と Switch II という2つの領域は、GDP/GTP 結合依存的に“off/on”の分子構造変化を起こす。GTP 結合状態では、様々な下流エフェクターと選択的に相互作用するためのプラットフォームを提供し、細胞内シグナルカスケードを開始することができる。特に Rac は、アクチン細胞骨格の分岐形成シグナルを促進し、葉状仮足(膜ラッピング)形成に寄与することで有名である。これらのドメインは、上記ヒト RAC3 バリエントのホットスポットになっている。

そこで筆者らは、12種類の RAC3 バリエントが G タンパク質活性に影響を与えると予想し、生化的

性状(GDP/GTP 交換速度、GTP 水解活性、エフェクター結合アッセイ)を評価した。その結果、12種のバリエントはすべて Gain-of-Function 型であることを明らかにした。次に、初代培養神経細胞に各種バリエントを発現させると、顕著な葉状仮足形成と極性消失が観察された。さらに、細胞内シグナル解析では、バリエントに依存して種々の下流シグナル経路(MAP、NF-κB、アクチン関連シグナル)を複合的に障害すること、PAK1 シグナルは顕著に増強されることを示した。次に、IUE を用いて、各種 RAC3 バリエントを発現させたマウス病態モデルを作成し、*in vivo*における神経発生/発達への影響を観察した。胎生14日目に遺伝子導入し、胎生16日目で神経細胞のスライス培養ライブイメージングをした結果、脳室帯→中間体→大脳皮質板移動時の細胞形態変化(多極性→双極性への移行)に障害が生じ、顕著な神経細胞移動障害が観察された。また、0日齢、7日齢時点でも神経細胞の異所性局在が観察され、皮質層構造の破綻がみられた(図2)。一方、RAC3 バリエント発現細胞の移動障害は PAK1 を阻害すると改善されることも示した(図2)。すなわち、皮質層形成時の神経細胞移動過程において、Rac3→PAK1 シグナルが重要であり、バリエントによるシグナル過剰活性化/制御破綻が神経細胞の形態・極性崩壊を引き起こすことが示唆された^{20, 21)}(図3)。

おわりに

Rho ファミリー G 蛋白質の代表格である Rac であるが、その知見の主たるは *in vitro* でのアクチン骨格の制御因子としての細胞生物学的機能や癌との関連についてであり、*in vivo* (哺乳類)における神経機能に言及する報告は意外と少ない。また、知的障害発症機序はシナプスネットワーク構造の破綻が病因だと短絡的に言及される一方で、申請者は神経細胞発達過程の何れの破綻かまで追求しなければ核心に迫ることができないと考えた。その結果、PLEKHG2 異常症(小頭症)と RAC3 異常症(皮質形成異常症)の臨床症状の違いに着目し、Rac シグナル不全では神経移動正常/分化異常、シグナル過剰で

は神経移動異常による皮質形成障害、という Rac の絶妙な制御バランスが神経発達に重要という興味深い見解に辿り着いた。さらに、エフェクター分子の PAK1 の活性調節にて PLEKHG2、RAC3 病態を共に軽減できることも示した。すなわち、PAK1 は治療シーズになると期待され、これら知見は大きな臨床的意義がある。

今後は、小頭症・巨脳症の責任分子 Rac1 (バリエーション特異的に脳サイズが変化する興味深い分子) や、自閉症責任分子 PREX1 (Rac-GEF) などを研究対象にし、神経発生/発達における Rac 機能を俯瞰的に検証したいと考えている。これら成果により、“Neuro-RACopathy” の病因エフェクター (マスター分子) を同定することができれば、小児発達障害患者に対する治療薬開発の礎になると期待される。

謝 辞

本稿で紹介した研究成果は、愛知県医療療育総合センター発達障害研究所で得られました。多大なるご指導を賜りました永田浩一部長、伊東秀記室長、田畑秀典室長をはじめ研究所の皆様には厚く御礼申し上げます。また、筆者を研究者として育てていただいた岐阜大学 上田浩教授、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の先生方、および関係者の皆様に深く感謝いたします。今後も奨励賞受賞者としての自覚を持ち、名古屋大学 木下専教授のもとで神経化学研究に精進してまいります。

文 献

- 1) Hall A. Rho GTPases and the actin cytoskeleton. *Science*, 279(5350), 509–514 (1998).
- 2) Stankiewicz TR, Linseman DA. Rho family GTPases: Key players in neuronal development, neuronal survival, and neurodegeneration. *Front Cell Neurosci*, 8, 1–14 (2014).
- 3) Rossman KL, Der CJ, Sondek J. GEF means go: turning on RHO GTPases with guanine nucleotide-exchange factors. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 6(2), 167–180 (2005).
- 4) Moll J, Sansig G, Fattori E, van der Putten H. The murine rac1 gene: cDNA cloning, tissue distribution and regulated expression of rac1 mRNA by disassembly of actin microfilaments. *Oncogene*, 6(5), 863–866 (1991).
- 5) Shirsat NV, Pignolo RJ, Kreider BL, Rovera G. A member of the ras gene superfamily is expressed specifically in T, B and myeloid hemopoietic cells. *Oncogene*, 5(5), 769–772 (1990).
- 6) Malosio ML, Gilardelli D, Paris S, Albertinazzi C, De Curtis I. Differential expression of distinct members of rho family GTP-binding proteins during neuronal development: Identification of RAC1B, a new neural-specific member of the family. *J Neurosci*, 17(17), 6717–6728 (1997).
- 7) Haataja L, Groffen J, Heisterkamp N. Characterization of RAC3, a novel member of the Rho family. *J Biol Chem*, 272(33), 20384–20388 (1997).
- 8) Margot RF, Ansor NM, Kousi M, Yue WW, Tan PL, Clarkson K, Clayton-Smith J, Corning K, Jones JR, Lam WWK, Mancini GMS, Marcelis C, Mohammed S, Pfundt R, Roifman M, Cohn R, Chitayat D, Millard TH, Katsanis N, Brunner HG, Banka S. RAC1 Missense Mutations in Developmental Disorders with Diverse Phenotypes. *Am J Hum Genet*, 101(3), 466–477 (2017).
- 9) Banka S, Bennington A, Baker MJ, Rijckmans E, Clemente GD, Ansor NM, Sato H, Prasad P, Anyane-Yeboah K, Badalato L, Dimitrov B, Fitzpatrick D, Hurst ACE, Jansen AC, Kelly MA, Krantz I, Rieubland C, Ross M, Rudy NL, Sanz J, Stouffs K, Xu ZL, Malliri A, Kazanietz MG, Millard TH. Activating RAC1 variants in the switch II region cause a developmental syndrome and alter neuronal morphology. *Brain*, 145(12), 4232–4245 (2022).
- 10) Hiraide T, Kaba Yasui H, Kato M, Nakashima M, Saito H. A de novo variant in RAC3 causes severe global developmental delay and a middle interhemispheric variant of holoprosencephaly. *J Hum Genet*, 64(11), 1127–1132 (2019).
- 11) Costain G, Callewaert B, Gabriel H, Tan TY, Walker S, Christodoulou J, Lazar T, Menten B, Orkin J, Sadedin S, Snell M, Vanlander A, Vergult S, White SM, Scherer

- SW, Hayeems RZ, Blaser S, Wodak SJ, Chitayat D, Marshall CR, Meyn MS. De novo missense variants in RAC3 cause a novel neurodevelopmental syndrome. *Genet Med*, 21(4), 1021–1026 (2019).
- 12) Pengelly RJ, Greville-Heygate S, Schmidt S, Seaby EG, Jabalameli MR, Mehta SG, Parker MJ, Goudie D, Fagotto-Kaufmann C, Mercer C, Debant A, Ennis S, Baralle D; DDD Study. Mutations specific to the Rac-GEF domain of TRIO cause intellectual disability and microcephaly. *J Med Genet*, 53(11), 735–742 (2016).
- 13) Edvardson S, Wang H, Dor T, Atawneh O, Yaacov B, Gartner J, Cinnamon Y, Chen S, Elpeleg O. Microcephaly-dystonia due to mutated PLEKHG2 with impaired actin polymerization. *Neurogenetics*, 17(1), 25–30 (2016).
- 14) Harms FL, Kloth K, Bley A, Denecke J, Santer R, Lessel D, Hempel M, Kutsche K. Activating Mutations in PAK1, Encoding p. 21-Activated Kinase 1, Cause a Neurodevelopmental Disorder. *Am J Hum Genet*, 103(4), 579–591 (2018).
- 15) Scala M, Nishikawa M, Nagata K, Striano P. Pathophysiological Mechanisms in Neurodevelopmental Disorders Caused by Rac GTPases Dysregulation: What's behind Neuro-RACopathies. *Cells*, 10(12), 3395 (2021).
- 16) Ueda H, Nagae R, Kozawa M, Morishita R, Kimura S, Nagase T, Ohara O, Yoshida S, Asano T. Heterotrimeric G protein betagamma subunits stimulate FLJ00018, a guanine nucleotide exchange factor for Rac1 and Cdc42. *J Biol Chem*, 283(4), 1946–1953 (2008).
- 17) Nishikawa M, Ito H, Noda M, Hamada N, Tabata H, Nagata K. Expression analyses of PLEKHG2, a Rho family-specific guanine nucleotide exchange factor, during mouse brain development. *Med Mol Morphol*, 54(2), 146–155 (2021).
- 18) Nishikawa M, Ito H, Tabata H, Ueda H, Nagata K. Impaired Function of PLEKHG2, a Rho-Guanine Nucleotide-Exchange Factor, Disrupts Corticogenesis in Neurodevelopmental Phenotypes. *Cells*, 11(4), 696 (2022).
- 19) Nishikawa M, Ito H, Noda M, Hamada N, Tabata H, Nagata K. Expression analyses of Rac3, a Rho family small GTPase, during mouse brain development. *Dev Neurosci*, 44(1), 49–58 (2022).
- 20) Nishikawa M, Scala M, Umair M, Ito H, Waqas A, Striano P, Zara F, Costain G, Capra V, Nagata K. Gain-of-function p.F28S variant in RAC3 disrupts neuronal differentiation, migration and axonogenesis during cortical development, leading to neurodevelopmental disorder. *J Med Genet*, 60(3), 223–232 (2023).
- 21) Scala M, Nishikawa M, Ito H, Tabata H, Khan T, Accogli A, Davids L, Ruiz A, Chiurazzi P, Cericola G, Schulte B, Monaghan KG, Begtrup A, Torella A, Pinelli M, Denommé-Pichon AS, Vitobello A, Racine C, Mancardi MM, Kiss C, Guerin A, Wu W, Gabau Vila E, Mak BC, Martinez-Agosto JA, Gorin MB, Duz B, Bayram Y, Carvalho CMB, Vengoechea JE, Chitayat D, Tan TY, Callewaert B, Kruse B, Bird LM, Faivre L, Zollino M, Biskup S, Brown G, Butte MJ, Dell' Angelica EC, Dorrani N, Douine ED, Fogel BL, Gutierrez I, Huang A, Krakow D, Lee H, Loo SK, Mak BC, Martin MG, Martinez-Agosto JA, McGee E, Nelson SF, Nieves-Rodriguez S, Palmer CGS, Papp JC, Parker NH, Renteria G, Sinsheimer JS, Wan J, Wang L, Perry KW, Nigro V, Brunetti-Pierri N, Casari G, Cappuccio G, Torella A, Pinelli M, Musacchia F, Mutarelli M, Carrella D, Vitiello G, Capra V, Parenti G, Leuzzi V, Selicorni A, Maitz S, Banfi S, Zollino M, Montomoli M, Milani D, Romano C, Tummolo A, De Brasi D, Coppola A, Santoro C, Peron A, Pantaleoni C, Castello R, D' Arrigo S, Striano P, Nigro V, Severino M, Capra V, Costain G, Nagata K. Variant-specific changes in RAC3 function disrupt corticogenesis in neurodevelopmental phenotypes. *Brain*, 145(9), 3308–3327 (2022).

日本神経化学会奨励賞受賞者研究紹介

軸索再伸長を基盤としたアルツハイマー病の 根本的治療戦略の開発

楊 熙蒙

富山大学 和漢医薬学総合研究所 神経機能学領域

はじめに

近年、認知症患者数の急増は深刻な社会問題となっており、2025年には高齢者の5人に1人が認知症に罹患すると推測されている。認知症の過半数を占めるのが、アルツハイマー病 (AD) である。ADでは、脳に amyloid β ($A\beta$) が沈着することで、様々な神経機能を担う神経回路網が破綻し、認知機能障害を始めとした脳機能障害が引き起こされる。しかし、長年承認薬として用いられてきたコリンエステラーゼ阻害薬 (ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン) や NMDA 受容体拮抗薬 (メマンチン) は、認知機能障害の進行を遅らせる対症療法にとどまっている。また、2023年に原因物質 ($A\beta$) の除去を狙った新薬として、 $A\beta$ 抗体のレカヌマブが各国で承認された。軽度認知障害または軽度 AD の比較的早期のステージからレカヌマブを投与すると、脳内の $A\beta$ が減少し認知機能障害の進行は数ヶ月遅れるものの、認知機能の低下が完全に止まるわけではないことが示されている¹⁾。この理由は、AD発症よりも20-30年も前の無症状期から $A\beta$ の蓄積が始まっており、それに伴って神経回路が進行性に変性するため、 $A\beta$ の除去だけでは既に破綻した神経回路の修復は困難だからである。

そこで筆者は、“破綻した脳の神経回路を再形成する”ことが、ADの根本的治療に必須であると考えた。神経回路の形成には、神経細胞の軸索が投射先の神経細胞の樹状突起にシナプス結合する必要があるが、特に軸索は遠く離れた脳部位に向かっても

長く伸長しなければならない。しかし、成体の脳においては、一度変性した軸索は再伸長できないと長年考えられてきたため、治療戦略としてほとんど着目されてこなかった。近年、成体脳においても軸索が近位には自発的に再伸長することが報告されたものの^{2,3)}、軸索が遠く離れた投射先に向かって再伸長するかどうかを評価するには至っておらず、これを達成できる薬物も見出されてこなかった。本稿では、ADモデルマウス脳内の軸索を長距離に向かって再伸長させ、記憶障害を回復させた和漢薬成分 “diosgenin” の研究成果について紹介する。

アルツハイマー病モデルマウスの記憶障害を回復させる化合物 diosgenin

筆者の研究グループでは、かねてより、初代培養神経細胞において $A\beta$ で萎縮した軸索を再伸長させる薬物を探索してきた。その中で、特に優れた軸索再伸長活性を示したのが、山薬 (ヤマノイモ科 *Dioscorea japonica* または *D. batatas* の根茎) 中に含有されるステロイドサポゲニン化合物の diosgenin である (図1)。また、diosgenin を AD モデル (5XFAD) マウスに投与し、記憶障害の回復作

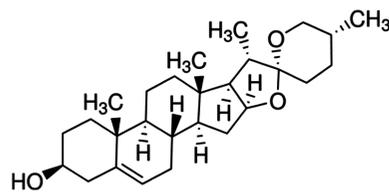


図1 Diosgenin の構造式

用を検討した。5XFAD マウスとは、5種類の家族性アルツハイマー病変異遺伝子を神経細胞特異的に過剰発現させたトランスジェニックマウスである⁴⁾。このマウスでは、約2ヶ月齢から脳で β の蓄積が始まり、4-5ヶ月齢から記憶障害が生じる。記憶障害が進行した6-8ヶ月齢の5XFAD マウスにdiosgeninを20日間投与すると、マウスの物体認知記憶障害が回復した⁵⁾。

Diosgenin の軸索再伸長及び記憶回復に関わる分子の探索

Diosgenin の軸索再伸長及び記憶回復に関わる直接結合タンパク質を drug affinity responsive target stability (DARTS) 法で網羅的に探索したところ、活性型ビタミンD3受容体である $1,25D_3$ -membrane-associated rapid response steroid-binding receptor ($1,25D_3$ -MARRS) が同定された^{5,6)}。また、diosgeninによる $1,25D_3$ -MARRSの刺激後に神経細胞内で引き起こされる分子シグナル変化を解析した結果、野生型マウスと比べて5XFADマウスの脳では増加するが、diosgeninを投与した5XFADマウスの脳で減少したタンパク質として、heat shock cognate (HSC) 70を同定した。HSC70の活性阻害剤であるVER-155008を初代培養神経細胞に処置すると、 $A\beta$ で萎縮した軸索が再伸長した。また、VER-155008を5XFADマウスに投与すると、マウスの物体認知記憶、空間記憶、エピソード記憶の

いずれの障害も改善され、脳内の軸索終末の変性や $A\beta$ プラーク、リン酸化タウの蓄積も減少した。この際、投与されたVER-155008が脳に移行していることも確認された⁷⁾。さらに、HSC70の発現量が減少した後に、軸索再伸長に直接つながる下流分子を探索した結果、神経細胞中でHSC70と結合するタンパク質として、細胞骨格タンパク質である α -tubulinを同定した。HSC70は、様々な結合タンパクの分解を促進するが、 $A\beta$ を処置した軸索上では α -tubulinが減少した。一方、 $A\beta$ 処置後からdiosgeninを処置すると、軸索上の α -tubulin量が正常レベルにまで増加した。よって、diosgeninはHSC70を減少させることで、HSC70による α -tubulinの分解を抑制し、軸索再伸長や記憶回復に関わる可能性が示された(図2)⁸⁾。

Diosgenin による AD モデルマウスの脳内での軸索再伸長作用とその分子メカニズム

Diosgenin 投与が5XFADマウス脳内の萎縮した軸索をつなげるべき脳部位に再伸長させるかどうかを検討するために、記憶形成に関わる海馬-前頭前野に着目した⁹⁾。野生型マウス及び5XFADマウスの前頭前野に、赤色蛍光の逆行性トレーサー Dextran Texas Red (3000 MW) を注入後、溶媒またはdiosgeninを14日間経口投与し、同じ前頭前野に緑色蛍光の逆行性トレーサー Dextran FITC (3000 MW) を注入した。その7日後に脳を摘出し、海馬切片を観

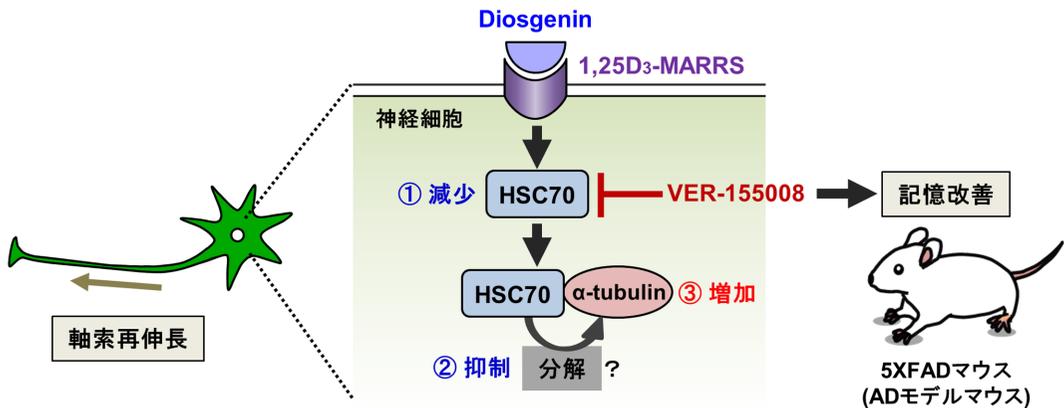


図2 Diosgenin の軸索再伸長及び記憶回復に関わる分子

察した。薬物投与によって海馬-前頭前野において軸索が萎縮した神経細胞は赤色のみで、軸索が再伸長した神経細胞は緑色のみで、軸索が伸びも縮みもしなかった神経細胞は赤・緑色の2色で標識された。解析の結果、5XFAD マウスでは海馬-前頭前野に投射する軸索が減少していること、また、diosgenin の投与により本回路の軸索が再伸長することがそれぞれ示された¹⁰⁾。続いて、本回路において軸索が再伸長した海馬神経細胞をレーザーマイクロダイセクションによって採取し、発現量が変化する遺伝子を網羅的に探索した。その結果、軸索が再伸長した神経細胞において発現量が最も増加したタンパク質として、SPARC (Secreted protein acidic rich in cysteine) 及び Galectin-1 (lectin, galactose binding soluble 1) を同定した。

AAV9 ベクターを用いて海馬神経細胞特異的に

SPARC または Galectin-1 を過剰発現すると、5XFAD マウスの物体認知記憶及び空間記憶の障害が回復し、海馬から前頭前野に投射する軸索の再伸長も促進された。また、DREADD (designer receptors exclusively activated by designer drugs) システムを用いて、5XFAD マウスの海馬から前頭前野に軸索を再投射した神経細胞特異的に、その興奮性活動を抑制すると、SPARC の過剰発現によっていったん示された記憶改善作用が消失した¹⁰⁾。さらに、軸索伸長中の軸索では特に軸索膜上で SPARC が増加すること、軸索の軌跡に沿うように細胞外 I 型 collagen が並ぶこと、軸索が萎縮しても I 型 collagen は残ること、軸索膜上の SPARC は細胞外に残存した I 型 collagen をたどるように相互作用することで、元々伸びていた方向に軸索が再伸長することを明らかにした¹⁰⁾。また、Galectin-1 は海馬

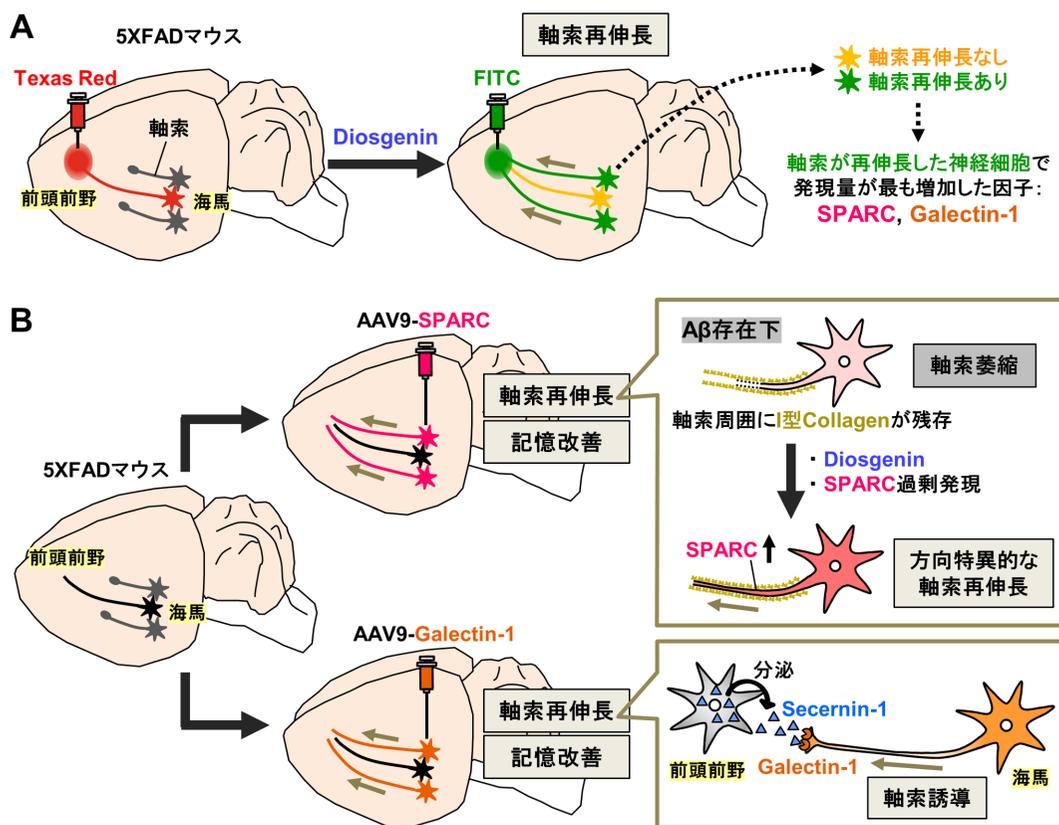


図3 Diosgenin による脳内での軸索再伸長作用とその分子メカニズム

(A) 5XFAD マウスに diosgenin を投与すると、海馬-前頭前野において軸索が再伸長した。(B) 海馬-前頭前野での軸索再伸長に関わる神経細胞中の機能分子として、SPARC 及び Galectin-1 を同定した。

神経細胞の成長円錐膜上で発現し、前頭前野から分泌される新規軸索誘導因子 Secernin-1 の受容体としてはたらくことで、海馬-前頭前野の軸索誘導に関わることを示した¹¹⁾。以上より、diosgenin が AD 脳内の軸索を長距離に再伸長させることを明らかにし、本現象を担う責任分子として SPARC 及び Galectin-1 を同定した (図3)。

Diosgenin 高濃度山薬エキスによる正常マウス及び健常人の記憶亢進作用の検討

ここまでの研究成果より、diosgenin が AD に対して有力な新規治療薬候補であることを提示してきた。Diosgenin の基礎研究を社会実装するにあたり、臨床研究の実行可能性の観点から、化合物 diosgenin での創薬だけでなく、diosgenin を含有した山薬エキスでのトランスレーショナルリサーチを進めることにした。山薬が食薬区分上の非医薬であることを生かし、これを機能性表示食品として開発することを視野に入れ、正常マウスに対する山薬エキスの記憶亢進作用を検討した。山薬中の diosgenin 含量は、*Dioscorea* 属の種類に依存して大きく異なる。特に、日本薬局方で規定される山薬 (基原植物が *D. japonica* 又は *D. batatas*) は、diosgenin 含量が非常に低い¹²⁾。一方で、山薬中には、種々の diosgenin 配糖体が含有されており、服用後に生体内 (主に腸内細菌による) で diosgenin に代謝されるとされているが¹³⁾、その代謝効率は低い¹⁴⁾。そこで、日本薬局方の山薬を常法通り熱水抽出した場合の常法山薬エキス、及び中国河南省で栽培された diosgenin 配糖体の含量が高い *D. batatas* を基原とする山薬を含水エタノールで抽出後、酸加水分解処置を施し、エキス中の diosgenin 含量を 15-16% まで高めた diosgenin 高濃度山薬エキスを用いて、正常マウスに対する記憶亢進作用を検討した。その結果、日本薬局方の山薬熱水抽出エキス中には diosgenin がほとんど含まれておらず、経口投与後に十分量の diosgenin が脳移行しないため、記憶亢進作用を示さなかった。一方で、diosgenin 高濃度山薬エキスを油溶媒で経口投与すると、diosgenin の脳移行が格段に向上し、

マウスの記憶が亢進した^{15,16)}。

続いて、この diosgenin 高濃度山薬エキスを用いて、健常人に対する認知機能向上作用を検討することを目的として、臨床試験を行った。20-81 歳の 28 名の被験者に対し、ランダム化二重盲検クロスオーバー試験にてプラセボまたは山薬エキスの 12 週間服用前後で、認知機能を測る Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) 試験を行った。その結果、プラセボ群と比較して山薬エキスを 12 週間服用した群では、認知機能が向上することが示された¹⁷⁾。現在は、軽度認知障害及び軽度 AD 患者の認知機能に対する臨床試験を実施し終え、結果解析中である。さらに、これらの科学的根拠に基づき、機能性表示食品「ジオスゲニン・ゴールド (レジリオ株式会社)」の開発に繋げることができた。

おわりに

成体脳では、損傷した神経回路は二度と再生できないと長年認識されてきたため、AD を始めとした神経変性疾患の根本的治療は不可能であると一般的に考えられてきた。しかし、diosgenin の発見により、AD 脳の破綻した神経回路を再形成し、脳機能を再び活性化しうることを示すことができた。病因物質に着目し AD の発症や進行を遅らせるという治療戦略に加えて、発症後の機能障害の回復が実現してこそ、真の根本的治療となる。今後も、diosgenin をはじめ神経回路の再形成に有用な薬物の作用メカニズム解析を展開し、脳の神経回路が修復される分子機構のさらなる解明を目指していきたい。

謝 辞

本研究を行うにあたり、学部生時代から現在に至るまで、様々な面から親身なご指導を賜りました富山大学和漢医薬学総合研究所神経機能学領域 東田千尋教授に、この場をお借りして心より厚く御礼申し上げます。また、日々支えてくださいました研究室の皆様、多くの共同研究者の先生方にも心より感謝申し上げます。

今でも、学部生の時に初めて日本神経化学会大会の若手道場セッションで発表させていただいた緊張感を鮮明に覚えています。日本神経化学会の先生方には、多くの刺激と成長の機会を与えていただき、深く感謝申し上げます。また、この度、日本神経化学会奨励賞を賜り、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、ならびに関係者の先生方、編集部の皆様に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Reyderman L, Cohen S, Froelich L, Katayama S, Sabbagh M, Vellas B, Watson D, Dhadda S, Irizarry M, Kramer LD, Iwatsubo T. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*, 388(1), 9–21 (2023).
- 2) Jin Y, Dougherty SE, Wood K, Sun L, Cudmore RH, Abdalla A, Kannan G, Pletnikov M, Hashemi P, Linden DJ. Regrowth of serotonin axons in the adult mouse brain following injury. *Neuron*, 91(4), 748–762 (2016).
- 3) Li S, Overman JJ, Katsman D, Kozlov SV, Donnelly CJ, Twiss JL, Giger RJ, Coppola G, Geschwind DH, Carmichael ST. An age-related sprouting transcriptome provides molecular control of axonal sprouting after stroke. *Nat Neurosci*, 13(12), 1496–1504 (2010).
- 4) Oakley H, Cole SL, Logan S, Maus E, Shao P, Craft J, Guillozet-Bongaarts A, Ohno M, Disterhoft J, Van Eldik L, Berry R, Vassar R. Intraneuronal beta-amyloid aggregates, neurodegeneration, and neuron loss in transgenic mice with five familial Alzheimer's disease mutations: potential factors in amyloid plaque formation. *J Neurosci*, 26(40), 10129–10140 (2006).
- 5) Tohda C, Urano T, Umezaki M, Nemere I, Kuboyama T. Diosgenin is an exogenous activator of 1,25D₃-MARRS/Pdia3/ERp57 and improves Alzheimer's disease pathologies in 5XFAD mice. *Sci Rep*, 2(1), 535 (2012).
- 6) Tohda C, Lee YA, Goto Y, Nemere I. Diosgenin-induced cognitive enhancement in normal mice is mediated by 1,25D₃-MARRS. *Sci Rep*, 3(1), 3395 (2013).
- 7) Yang X, Tohda C. Heat shock cognate 70 inhibitor, VER-155008, reduces memory deficits and axonal degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Front Pharmacol*, 9, 48 (2018).
- 8) Yang X, Tohda C. Diosgenin restores A β -induced axonal degeneration by reducing the expression of heat shock cognate 70 (HSC70). *Sci Rep*, 8(1), 11707 (2018).
- 9) Wang C, Furlong TM, Stratton PG, Lee CCY, Xu L, Merlin S, Nolan C, Arabzadeh E, Marek R, Sah P. Hippocampus-prefrontal coupling regulates recognition memory for novelty discrimination. *J Neurosci*, 41(46), 9617–9632 (2021).
- 10) Yang X, Tohda C. Diosgenin restores memory function via SPARC-driven axonal growth from the hippocampus to the PFC in Alzheimer's disease model mice. *Mol Psychiatry*, 28(6), 2398–2411 (2023).
- 11) Yang X, Tohda C. Axonal regeneration mediated by a novel axonal guidance pair, Galectin-1 and Secernin-1. *Mol Neurobiol*, 60(3), 1250–1266 (2023).
- 12) Vendl O, Wawrosch C, Noe C, Molina C, Kahl G, Kopp B. Diosgenin contents and DNA fingerprint screening of various yam (*Dioscorea* sp.) genotypes. *Z Naturforsch C J Biosci*, 61(11–12), 847–855 (2006).
- 13) Yi T, Fan LL, Chen HL, Zhu GY, Suen HM, Tang YN, Zhu L, Chu C, Zhao ZZ, Chen HB. Comparative analysis of diosgenin in *Dioscorea* species and related medicinal plants by UPLC-DAD-MS. *BMC Biochem*, 15(1), 19 (2014).
- 14) Okawara M, Tokudome Y, Todo H, Sugibayashi K, Hashimoto F. Enhancement of diosgenin distribution in the skin by cyclodextrin complexation following oral administration. *Biol Pharm Bull*, 36(1), 36–40 (2013).
- 15) Yang X, Nomoto K, Tohda C. Diosgenin content is a novel criterion to assess memory enhancement effect of Yam extracts. *J Nat Med*, 75(1), 207–216 (2021).
- 16) Tohda C, Yang X, Nomoto K. Transported amount of diosgenin to the brain is differed by a solvent fat. *JJFCS*, 27(2), 102–105 (2020).
- 17) Tohda C, Yang X, Matsui M, Inada Y, Kadomoto E, Nakada S, Watari H, Shibahara N. Diosgenin-rich yam extract enhances cognitive function: a placebo-controlled, randomized, double-blind, crossover study of healthy adults. *Nutrients*, 9(10), 1160 (2017).

日本神経化学会奨励賞受賞者研究紹介

大脳皮質発生を分子・細胞・メタ細胞群の 時空間ダイナミクスとして理解する

吉永 怜史

東京慈恵会医科大学解剖学講座・慶應義塾大学医学部解剖学教室

はじめに

大脳皮質が多様で高度な機能を有す背景には、発生における最初のステップとして、巧妙にニューロン移動が制御され、多くのサブタイプの興奮性ニューロンと抑制性ニューロンが整然とした層構造をとることで、複雑かつ精緻な回路形成が可能になった点を指摘できる。大脳皮質興奮性ニューロンは、脳室に面した脳室帯で分裂する神経幹細胞に由来する。そのまま分裂しないニューロンとなるものもあれば、脳表面に向かって移動し脳室下帯で分裂し、ニューロンを生み出すものもある¹⁻³⁾。いずれの場合においても、最終的には、脳表面の辺縁帯直下で、先に移動を終えた早生まれのニューロンを追い越すターミナルトランスロケーションによって、早生まれのニューロンほど深層に、遅生まれのニューロンほど浅層に配置される (inside-out パターン)^{4,5)}。抑制性ニューロンは基底核原基で産生後、大脳皮質を主に水平方向に移動し、サブタイプにもよるがやはり誕生日依存的に配置される⁶⁾。

以前から、ニューロン移動の粗大な異常によって層構造が逆転することが、滑脳症などの重度な小児神経疾患の病態に重要な役割を果たしていることが知られている。しかし、神経発達の異常が病態の背景に想定されている多くの神経発達障害で、所見は重度な小児神経疾患よりも軽微であり⁷⁾、統合失調症などの精神神経疾患に至っては神経病理学者の墓場といわれてきたように再現性ある有用な所見もほとんどなく⁸⁾、具体的にどのような脳発生の異常があるかは間接的な観察所見を総合的に積み重ねる

ことで推察している段階である⁹⁾。ニューロン移動を含めた、正常神経発生の精緻な制御を解明することは、死後脳研究や動物モデル、オルガノイドにおける所見を正しく解釈し、最終的にこうした障害の病態解明を進めていく上で必須である。

筆者はニューロン移動の制御は、分子による制御として理解すべきメカニズムと、細胞レベルでの制御として理解すべきものがあると仮説を立てて、研究を進めてきた。本稿では、浅学非才を顧みず、こうした筆者の研究を中心に紹介したい。

結果

1. 分子の視点

はじめに、適切なニューロン移動がどのように分子によって制御されているか調べた¹⁰⁾。マウス大脳皮質表層ニューロンは、脳室帯で産生された後、その直上 (多極性細胞蓄積帯、MAZ) で多数の突起を活発に伸縮させながら1日程度滞留するような振り舞い (多極性移動) を示す^{3, 11, 12)}。その後ニューロンは水平方向に軸索伸張しつつ¹³⁻¹⁵⁾、放射状グリア線維をつたってシャクトリムシのように表面に移動する (ロコモーション)^{3, 16)}。多極性移動は特異な移動様式であり、脆弱なステップである¹⁷⁾にもかかわらず、分子メカニズムは断片的な報告¹⁸⁾があるに過ぎなかった。筆者らはまず、子宮内電気穿孔法 (EP) で移動ニューロンをラベルしてライブイメージングや組織学的解析を行った。多極性細胞の突起はF-actinに富んでおり、その突起は軸索成長突起のラメリポディアや

フィロポディアと形態的に類似していることがわかった。そこで actin のリモデリングに関与する *Lpd* や *Ena/Vasp* ファミリータンパク質に注目した。*Lpd* は細胞膜にある phosphatidylinositol(3,4)-bisphosphate [PI(3,4)P₂] と結合しつつ、*Ena/Vasp* をリクルートし、これが actin フィラメントの細胞膜へのアセンブリを制御することが主に *in vitro* の実験¹⁹⁻²¹) や *C. elegans* での実験²²) で示唆されていた。免疫組織化学と *in situ* hybridization によ

り、*Lpd* や *Mena* (*Ena/Vasp* の一員) が MAZ の多極性細胞で発現していることを示した。*Lpd* や *Ena/Vasp* の機能阻害によって多極性細胞の一次突起数が減じた。免疫染色や Förster 共鳴エネルギー移動 (FRET) で、多極性移動の突起先端に PI(3,4)P₂ が局在していることを示した。PI(3,4,5)P₃ を PI(3,4)P₂ に変換する *Ship2* をノックダウンや特異的阻害剤により機能阻害したところ、やはり多極性細胞の一次突起数が減じた。こうした

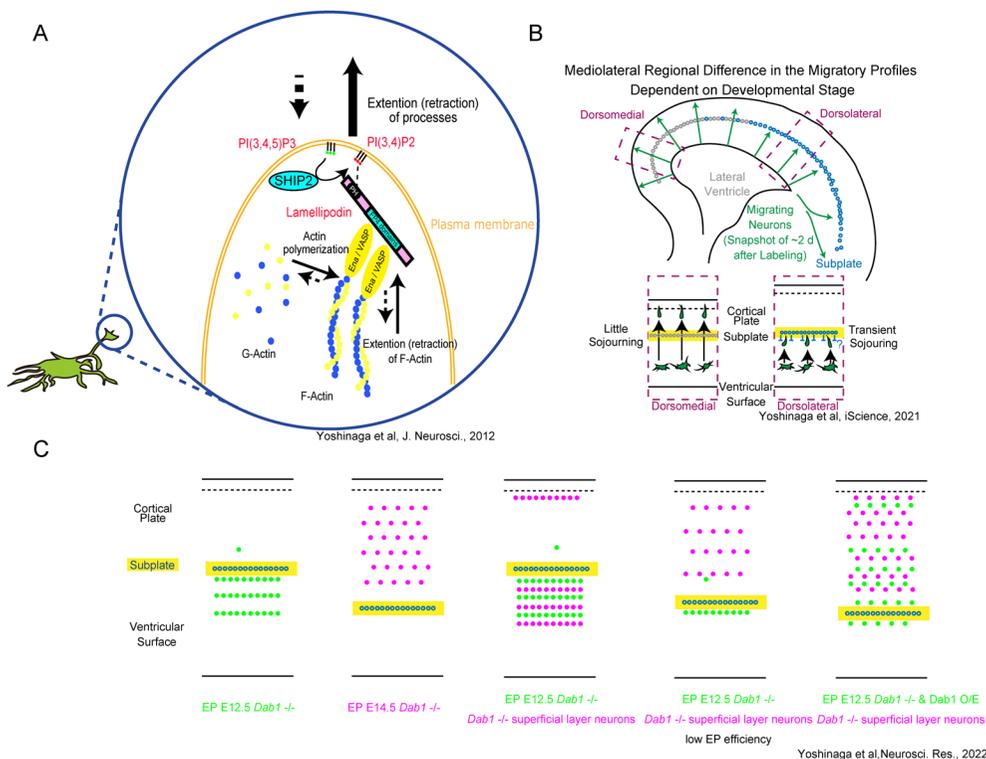


図1 A. 多極性移動の分子メカニズムのシエマ。B. 胎生12-15日ラベルのニューロンは背内側のほうが背外側よりも早く脳表面に到達する。その差はサブプレートの下で生じており、サブプレートニューロンが脳表面に配置される *reeler* マウスでは領域差が小さくなったことから、サブプレートニューロンが移動の領域差を制御している可能性がある。C. *Dab1* flox/flox マウスで深層ニューロンが産生される胎生12.5日に子宮内電気穿孔法 (EP) を行うと、*Dab1*^{-/-}深層ニューロンは皮質板に入れなかった。表層ニューロンが産生される胎生14.5日にEPを行うと、EPされた *Dab1*^{-/-}表層ニューロンは皮質板に進入してきた。胎生12.5日にEPを行った *Dab1* flox マウスで表層ニューロンマーカーを染色したところ、サブプレート下に誤配置されている深層ニューロンの密度が高い脳においてのみ、*Dab1*^{-/-}表層ニューロンがサブプレート下に誤集積していた。この表現型は前向きにノックアウト効率を下げたり、*Dab1*^{-/-}深層ニューロン特異的に *Dab1* を強制発現させたりすることで救済された。緑 *Dab1*^{-/-}深層ニューロン。マゼンタ、*Dab1*^{-/-}表層ニューロン。

観察から、多極性細胞の特徴的な振る舞いには、PI(3,4)P₂や*Lpd*、*Ena/Vasp*が関与していることが示唆された(図1A)。また、このメカニズムが多極性移動の意義に関して重要な示唆を与えた。すなわち、多極性移動は横走する多数の軸索束をくぐり抜ける移動様式であるが、このように*Lpd*をノックダウンし(多極性移動に異常を起こさせて)ロコモーションすべき時期に観察したところ、移動ニューロンは脳表面に向かって移動せず、脳表面に平行に移動し続けた²³⁾。軸索束という障害物をくぐり抜けて放射状線維という高速道路に正しくのるために、多数の突起を活発に伸縮させ環境を感知する必要があると考えた。

2. 細胞レベルでの移動制御

前述の研究から、移動ニューロンそのものの制御だけではなく、移動ニューロンと相互作用する細胞外環境も重要ではないかと考えた。マクロな発生の視点では、発生期大脳皮質の表面(辺縁帯)にはCajal-Retzius細胞があり、Reelinを分泌しており、これを欠損する哺乳類個体では皮質層構造が逆転することが古くから知られている²⁴⁻²⁶⁾。しかし、筆者らは、さきの研究から、軸索やほかの細胞、放射状線維など、もっと構造が局所において相互作用するような移動制御に興味を持っていた。

まず、免疫組織化学により、最初期に産生・配置されるニューロン(サブプレートニューロン)や視床皮質投射線維には、領域により質的・量的な違いがあることに違いがあることに気づいた。しかしチミジンアナログを利用した研究から、皮質ニューロンの移動は、基底核を回り込む腹側を除いて、移動の領域差はほとんどないとされていた²⁷⁾。筆者らは、従来法では可視化できない領域ごとの移動制御が存在するのではと仮説を立てた。脳室にフルオレセイン(蛍光色素の一種)の前駆体を注入したところ、注入後数時間以内の間に脳室面全体でM期を迎える細胞をラベルできた。大脳皮質発生最初期(胎生10日)から最後期(胎生17日)までの各ステージに産生されるニューロンをラベルし経時的に追跡し記載した²⁸⁾。これまで記載されていない種々の興味深い現象が可視化された

が、とくに胎生12-15日ラベルのニューロンは背内側のほうが背外側よりも早く脳表面に到達することがわかった(図1B)。これは、詳細な組織学的解析やライブイメージングにより、移動途中に通過する背外側サブプレート下での滞留によると考えられた。ここには視床皮質投射線維束も横走しているが、ゲノム編集により視床に発現する*Gbx2*をノックアウトすることで視床皮質投射線維をなくしたとき^{29,30)}にも移動の領域差は観察されたが、サブプレートが脳表面に誤配置される変異マウス(*reeler*)では領域差が小さくなった。このことから、背外側サブプレートという早生まれニューロンの構造が、後に移動するニューロンの移動を制御する可能性が示唆された。なお、視床皮質投射線維はニューロン産生と分化を制御していることを示唆する報告がその後なされた³¹⁾。大脳皮質には種々の領野があるが、移動制御の違いによって回路形成や機能が異なってくれば面白い。

この論文では、ニューロン産生最初期から、後期まで、高い時空間分解能によるラベルと追跡を行い、大脳皮質発生研究者の本棚には必ず入っている古典的な教科書²⁷⁾(トリチウムチミジンをつかって、増殖と移動を追跡)をアップデートする包括的な記載を行った。またこの方法は、脳全体で、特定の誕生時刻のニューロンを高い時間分解能で簡便にラベルできるメリットがあり、筆者らも前障ニューロンの移動の記述などに活用した例を報告しているほか³²⁾、ノックアウトマウスや薬剤投与モデルでの移動フェノタイプの検出に優位性がある。ご興味のある方はご一読・ご活用いただけると幸いです。

3. メタ細胞群としての配置異常

このような組織における細胞レベルでの制御を解析する過程で、意図せず「メタ細胞群」としての理解すべき移動・配置異常を観察したので、まとめて報告した³³⁾。発生期においては移動細胞(群)が周囲の細胞(群)(これらはいずれも同じ神経幹細胞群に由来する)と相互作用しながら細胞秩序を形成するので、生態学における個体を細胞に置き換えたメタファーが成立すると考えられる。

メタ細胞群とは、生態学におけるメタ個体群に概念に対応する概念として筆者が考えた造語である(不均一環境での生物の移動は、生物群集の中で間接的に相互作用する個体群におおきな影響を与えるが、不均一な環境で構成種の移動によって繋がる局所個体群の集合をメタ個体群と呼ぶ)。

先に軽く触れたように、大脳皮質発生において、inside-out パターンが逆転する現象が、*Reelin* やその下流の *Dab1* を欠損した³⁴⁻³⁹⁾ 動物で観察されてきた。この場合、早生まれのニューロンは遅生まれのニューロンを追い越せない。一方、*Dab1* を欠損した表層ニューロンはサブプレートを超えて皮質板に移動できること^{40,41)}、*Dab1* は細胞質または核に存在して細胞自律的に機能する⁴²⁻⁴⁶⁾ ことが過去の報告で知られていたが、それでは *Reelin/Dab1* 経路を欠損したマウスでなぜ層構造が逆転するのかは説明できなかつた。背理法的に *Dab1* の機能には、広義の細胞非自律的機能があると仮説を立てた。まず筆者らは *Dab1* flox マウスで表層ニューロンが産生される胎生14.5日にEPを行い、*Dab1*^{-/-}表層ニューロン(CreによってloxPに挟まれた配列が切り出されてノックアウトされた細胞を簡単のため *Dab1*^{-/-}と表現する)は皮質板に進入できることを再確認した(図1C)。また、*Dab1* flox マウスで深層ニューロンが産生される胎生12.5日にEPを行い、*Dab1*^{-/-}深層ニューロンは皮質板に入れないことも再確認した。胎生12.5日にEPを行った *Dab1* flox マウスで表層ニューロンマーカーを染色したところ、皮質板には入れない(=サブプレート下に誤配置されている)深層ニューロンの密度が高い脳においてのみ、*Dab1*^{-/-}表層ニューロンがサブプレート下に誤集積していた。Creレポーターマウスを用いた実験により、誤集積したニューロンの大半は、胎生12.5日にEPされた神経幹細胞の娘細胞の子孫であることを確認した。この表現型は前向きにノックアウト効率を下げたり、*Dab1*^{-/-}深層ニューロン特異的に *Dab1* を強制発現させたりすることで救済された。すなわち、密な *Dab1*^{-/-}深層ニューロン群は *Dab1*^{-/-}浅層ニューロンの皮質板への進入を妨げた。これは *Dab1* の細胞自律的ではない機能の反映と考えられ、これ

まで長年謎だった、*Reelin/Dab1* 経路を欠損した哺乳類でなぜ層構造が逆転するのかという問いに対して、一定の答えを得られた。また、別の言い方をすれば、一部の細胞群の移動・配置異常が、連鎖的にその後同じ場所を通過すべき細胞群の配置異常を連鎖的に引き起こすことがわかり、*Reelin/Dab1* 経路はこうしたメタ細胞群としての配置異常を防ぐ機能があることがわかった。

この研究では、

- ①神経幹細胞の細胞体が脳室面にそって存在し、そこから生まれるニューロンがサブプレートを含む種々の構造を通過しながら表面に向かうという生物学
- ②タイミングを変えてEPすることで異なる細胞集団を操作できるというEPの特性
- ③あるタイミングでfloxマウスにEPを行うと、その娘細胞の系譜はすべてノックアウトされているという性質

——を駆使することで、メタ細胞群としての配置異常を実験的に検証できた。これまで細胞自律的異常や、細胞とその細胞外環境の相互作用の異常はこれまで多くの研究者が調べてきたが、移動異常には、細胞レベルを超えた異常があることを提示したことには、一定の意義があると考えている。白質ニューロンの数的以上は精神疾患死後脳で繰り返し報告されており、これまでは古典的染色や正常サルでの実験に基づきこれがサブプレートの遺残だと考えられることが多いが^{47,48)} が、精神神経疾患脳においては小児神経疾患で見られるようなシビアな移動異常が一部の細胞のみで生じて白質ニューロンの増加等がおきている可能性も提起している。最近は、精神疾患における発達障害関連遺伝子の体細胞モザイク変異といった考え方もでてきているが⁴⁹⁾、関連した現象を観察している可能性もあり、詳細な神経病理学的解析が要請される。

おわりに

統合失調症をはじめとした精神神経疾患の生物学的研究は盛んに行われている。臨床的な神経画

像・生理学的研究は高度に数学的になり、遺伝学的研究も急速に解像度と包括性を増し、動物モデルは着実に所見を積み重ね、疾患iPS細胞やオルガノイドの研究も進んでいるが、細胞・分子レベルの病態がなかなか見えてこない。再現性ある病理学的所見に乏しいため「神経病理学者の墓場」と言われている状況は本質的には変わらない。筆者は近年勃興した死後脳のオミクス研究に興味をもっているが、その分子方向の解像度、空間解像度、サンプル数、空間情報のデータが増していくはずである。こうしたあらゆる視点での精神神経疾患研究を横糸でつなぐのは、神経解剖学、神経生理学といった、きわめて基礎的な神経生物学だろうと考えている。ここに時間軸を付け加える神経発生学の重要性はますます高まっていくと感じている。

謝 辞

本稿で紹介した筆者の研究は、慶應義塾大学医学部解剖学教室、東京慈恵会医科大学解剖学講座での研究で得られた知見である。研究遂行にあたり、多大なご指導を賜った仲嶋一範先生、久保健一郎先生、田畑秀典先生、仲嶋研究室・久保研究室の皆様、共同研究者の先生がた、ならびに技術員の方々に感謝申し上げます。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、上原記念生命科学財団、先進医薬研究振興財団、武田科学財団、慶應義塾学事振興基金、福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金、慶應義塾大学医学部研究奨励費、慶應医師会医学研究助成金、慈恵大学萌芽的共同研究推進費からの研究費により行われた。最後に、執筆機会を与えて下さった日本神経化学会出版・広報委員会、奨励賞選考委員会の皆様に御礼申し上げます。

文 献

1) Takahashi T, Nowakowski RS, Caviness VS Jr. The leaving or Q fraction of the murine cerebral proliferative epithelium: a general model of neocortical

neuronogenesis. *J Neurosci*, 16(19), 6183–6196 (1996).

2) Angevine JB, Bodian D, Coulombre AJ, Edds MV, Hamburger V, Jacobson M, Lyser KM, Prestige MC, Sidman RL, Varon S, Weiss PA; Boulder-Committee. Embryonic vertebrate central nervous system: revised terminology. The Boulder Committee. *Anat Rec*, 166(2), 257–261 (1970).

3) Tabata H, Kanatani S, Nakajima K. Differences of migratory behavior between direct progeny of apical progenitors and basal progenitors in the developing cerebral cortex. *Cereb Cortex*, 19(9), 2092–2105 (2009).

4) 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(25), 9426–9439 (2011).

5) Shin M, Kitazawa A, Yoshinaga S, Hayashi K, Hirata Y, Dehay C, Kubo KI, Nakajima K. Both excitatory and inhibitory neurons transiently form clusters at the outermost region of the developing mammalian cerebral neocortex. *J Comp Neurol*, 527(10), 1577–1597 (2019).

6) Yozu M, Tabata H, Nakajima K. Birth-date dependent alignment of GABAergic neurons occurs in a different pattern from that of non-GABAergic neurons in the developing mouse visual cortex. *Neurosci Res*, 49(4), 395–403 (2004).

7) Stoner R, Chow ML, Boyle MP, Sunkin SM, Mouton PR, Roy S, Wynshaw-Boris A, Colamarino SA, Lein ES, Courchesne E. Patches of disorganization in the neocortex of children with autism. *N Engl J Med*, 370(13), 1209–1219 (2014).

8) Stevens JR, Casanova MF. Is there a neuropathology of schizophrenia? *Biol Psychiatry*, 24(2), 123–128 (1988).

9) Kubo KI. Increased densities of white matter neurons as a cross-disease feature of neuropsychiatric disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*, 74(3), 166–175 (2020).

10) Yoshinaga S, Ohkubo T, Sasaki S, Nuriya M, Ogawa Y, Yasui M, Tabata H, Nakajima K. A Phosphatidylinositol Lipids System, Lamellipodin, and Ena/VASP Regulate Dynamic Morphology of Multipolar Migrating Cells in the Developing Cerebral Cortex. *J Neurosci*, 32(34), 11643–11656 (2012).

- 11) Tabata H, Nakajima K. Multipolar migration: the third mode of radial neuronal migration in the developing cerebral cortex. *J Neurosci*, 23(31), 9996–10001 (2003).
- 12) Noctor SC, Martinez-Cerdeno V, Ivic L, Kriegstein AR. Cortical neurons arise in symmetric and asymmetric division zones and migrate through specific phases. *Nat Neurosci*, 7(2), 136–144 (2004).
- 13) Stensaas LJ, Stensaas SS. An electron microscope study of cells in the matrix and intermediate laminae of the cerebral hemisphere of the 45 mm rabbit embryo. *Z Zellforsch Mikrosk Anat*, 91(3), 341–365 (1968).
- 14) Hatanaka Y, Yamauchi K. Excitatory cortical neurons with multipolar shape establish neuronal polarity by forming a tangentially oriented axon in the intermediate zone. *Cereb Cortex*, 23(1), 105–113 (2013).
- 15) Namba T, Kibe Y, Funahashi Y, Nakamura S, Takano T, Ueno T, Shimada A, Kozawa S, Okamoto M, Shimoda Y, Oda K, Wada Y, Masuda T, Sakakibara A, Igarashi M, Miyata T, Faivre-Sarrailh C, Takeuchi K, Kaibuchi K. Pioneering axons regulate neuronal polarization in the developing cerebral cortex. *Neuron*, 81(4), 814–829 (2014).
- 16) Rakic P. Mode of cell migration to the superficial layers of fetal monkey neocortex. *J Comp Neurol*, 145(1), 61–83 (1972).
- 17) LoTurco JJ, Bai J. The multipolar stage and disruptions in neuronal migration. *Trends Neurosci*, 29(7), 407–413 (2006).
- 18) Kawachi T, Chihama K, Nabeshima Y, Hoshino M. Cdk5 phosphorylates and stabilizes p27kip1 contributing to actin organization and cortical neuronal migration. *Nat Cell Biol*, 8(1), 17–26 (2006).
- 19) Krause M, Leslie JD, Stewart M, Lafuente EM, Valderrama F, Jagannathan R, Strasser GA, Rubinson DA, Liu H, Way M, Yaffe MB, Boussiotis VA, Gertler FB. Lamellipodin, an Ena/VASP ligand, is implicated in the regulation of lamellipodial dynamics. *Dev Cell*, 7(4), 571–583 (2004).
- 20) Michael M, Vehlou A, Navarro C, Krause M. c-Abl, Lamellipodin, and Ena/VASP proteins cooperate in dorsal ruffling of fibroblasts and axonal morphogenesis. *Curr Biol*, 20(9), 783–791 (2010).
- 21) Bae YH, Ding Z, Das T, Wells A, Gertler F, Roy P. Profilin1 regulates PI(3,4)P2 and lamellipodin accumulation at the leading edge thus influencing motility of MDA-MB-231 cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 107(50), 21547–21552 (2010).
- 22) Chang C, Adler CE, Krause M, Clark SG, Gertler FB, Tessier-Lavigne M, Bargmann CI. MIG-10/lamellipodin and AGE-1/PI3K promote axon guidance and outgrowth in response to slit and netrin. *Curr Biol*, 16(9), 854–862 (2006).
- 23) Pinheiro EM, Xie Z, Norovich AL, Vidaki M, Tsai LH, Gertler FB. Lpd depletion reveals that SRF specifies radial versus tangential migration of pyramidal neurons. *Nat Cell Biol*, 13(8), 989–995 (2011).
- 24) Caviness VS Jr., Sidman RL. Time of origin of corresponding cell classes in the cerebral cortex of normal and reeler mutant mice: an autoradiographic analysis. *J Comp Neurol*, 148(2), 141–151 (1973).
- 25) Caviness VS Jr. Neocortical histogenesis in normal and reeler mice: a developmental study based upon [³H] thymidine autoradiography. *Brain Res*, 256(3), 293–302 (1982).
- 26) Ogawa M, Miyata T, Nakajima K, Yagyu K, Seike M, Ikenaka K, Yamamoto H, Mikoshiba K. The reeler gene-associated antigen on cajal-retzius neurons is a crucial molecule for laminar organization of cortical neurons. *Neuron*, 14(5), 899–912 (1995).
- 27) Bayer SA, Altman J. *Neocortical development*, (Raven Press New York, 1991).
- 28) Yoshinaga S, Shin M, Kitazawa A, Ishii K, Tanuma M, Kasai A, Hashimoto H, Kubo KI, Nakajima K. Comprehensive characterization of migration profiles of murine cerebral cortical neurons during development using FlashTag labeling. *iScience*, 24(4), 102277 (2021).
- 29) Hevner RF, Miyashita-Lin E, Rubenstein JL. Cortical and thalamic axon pathfinding defects in Tbr1, Gbx2, and Pax6 mutant mice: evidence that cortical and thalamic axons interact and guide each other. *J Comp Neurol*, 447(1), 8–17 (2002).
- 30) Miyashita-Lin EM, Hevner R, Wassarman KM, Martinez S, Rubenstein JL. Early neocortical regionalization in the absence of thalamic innervation. *Science*,

- 285(5429), 906–909 (1999).
- 31) Monko T, Rebertus J, Stolley J, Salton SR, Nakagawa Y. Thalamocortical axons regulate neurogenesis and laminar fates in the early sensory cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 119(22), e2201355119 (2022).
 - 32) Oshima K, Yoshinaga S, Kitazawa A, Hirota Y, Nakajima K, Kubo KIA. Unique “reversed” migration of neurons in the developing claustrum. *J Neurosci*, 43(5), 693–708 (2023).
 - 33) Yoshinaga S, Honda T, Kubo KI, Nakajima K. Dab1-deficient deep layer neurons prevent Dab1-deficient superficial layer neurons from entering the cortical plate. *Neurosci Res*, 180, 23–35 (2022).
 - 34) González JL, Russo CJ, Goldowitz D, Sweet HO, Davisson MT, Walsh CA. Birthdate and cell marker analysis of scrambler: a novel mutation affecting cortical development with a reeler-like phenotype. *J Neurosci*, 17(23), 9204–9211 (1997).
 - 35) Howell BW, Gertler FB, Cooper JA. Mouse disabled (mDab1): a Src binding protein implicated in neuronal development. *EMBO J*, 16(1), 121–132 (1997).
 - 36) Kojima T, Nakajima K, Mikoshiba K. The disabled 1 gene is disrupted by a replacement with L1 fragment in yotari mice. *Brain Res Mol Brain Res*, 75(1), 121–127 (2000).
 - 37) Rice DS, Sheldon M, D’ Arcangelo G, Nakajima K, Goldowitz D, Curran T. Disabled-1 acts downstream of Reelin in a signaling pathway that controls laminar organization in the mammalian brain. *Development*, 125(18), 3719–3729 (1998).
 - 38) Sheldon M, Rice DS, D’ Arcangelo G, Yoneshima H, Nakajima K, Mikoshiba K, Howell BW, Cooper JA, Goldowitz D, Curran T. Scrambler and yotari disrupt the disabled gene and produce a reeler-like phenotype in mice. *Nature*, 389(6652), 730–733 (1997).
 - 39) Yoneshima H, Nagata E, Matsumoto M, Yamada M, Nakajima K, Miyata T, Ogawa M, Mikoshiba K. A novel neurological mutant mouse, yotari, which exhibits reeler-like phenotype but expresses CR-50 antigen/Reelin. *Neurosci Res*, 29(3), 217–223 (1997).
 - 40) Franco SJ, Martinez-Garay I, Gil-Sanz C, Harkins-Perry SR, Muller U. Reelin regulates cadherin function via Dab1/Rap1 to control neuronal migration and lamination in the neocortex. *Neuron*, 69(3), 482–497 (2011).
 - 41) Sekine K, Kawauchi T, Kubo K, Honda T, Herz J, Hattori M, Kinashi T, Nakajima K. Reelin controls neuronal positioning by promoting cell-matrix adhesion via inside-out activation of integrin alpha5beta1. *Neuron*, 76(2), 353–369 (2012).
 - 42) Honda T, Nakajima K. Mouse Disabled1 (DAB1) is a nucleocytoplasmic shuttling protein. *J Biol Chem*, 281(50), 38951–38965 (2006).
 - 43) Honda T, Nakajima K. Proper level of cytosolic disabled-1, which is regulated by dual nuclear translocation pathways, is important for cortical neuronal migration. *Cereb Cortex*, 26(7), 3219–3236 (2016).
 - 44) Hammond V, Howell B, Godinho L, Tan SS. Disabled-1 functions cell autonomously during radial migration and cortical layering of pyramidal neurons. *J Neurosci*, 21(22), 8798–8808 (2001).
 - 45) Morimura T, Ogawa M. Relative importance of the tyrosine phosphorylation sites of Disabled-1 to the transmission of Reelin signaling. *Brain Res*, 1304, 26–37 (2009).
 - 46) Sanada K, Gupta A, Tsai LH. Disabled-1-regulated adhesion of migrating neurons to radial glial fiber contributes to neuronal positioning during early corticogenesis. *Neuron*, 42(2), 197–211 (2004).
 - 47) Kostovic I, Judas M, Sedmak G. Developmental history of the subplate zone, subplate neurons and interstitial white matter neurons: relevance for schizophrenia. *Int J Dev Neurosci*, 29(3), 193–205 (2011).
 - 48) Kostovic I, Rakic P. Developmental history of the transient subplate zone in the visual and somatosensory cortex of the macaque monkey and human brain. *J Comp Neurol*, 297(3), 441–470 (1990).
 - 49) Nishioka M, Takayama J, Sakai N, Kazuno AA, Ishiwata M, Ueda J, Hayama T, Fujii K, Someya T, Kuriyama S, Tamiya G, Takata A, Kato T. Deep exome sequencing identifies enrichment of deleterious mosaic variants in neurodevelopmental disorder genes and mitochondrial tRNA regions in bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, (2023).

第16回神経化学の若手研究者育成セミナー開催のご報告

2023年7月6日(木)から7日(金)の2日間にわたり、神戸国際会議場およびアリストンホテル神戸にて第16回神経化学の若手研究者育成セミナーを開催しましたのでご報告いたします。今回は第64回日本神経病理学会総会学術研究会・第66回日本神経化学会大会 合同大会に合わせて開催しました。参加者は、受講生61名、講師14名、チューター8名、世話人12名(内チューター兼務2名)の総勢93名を数え、7グループに分けてのセミナーとなりました。今回のセミナーは日本神経病理学会と初めての合同開催という形で、神経化学グループが5班、神経病理グループが2班という構成で執り行いました。

セミナー初日は、まず講師2名による50分ずつの講義を神戸国際会議場にて行いました。その後、アリストンホテル神戸へ会場移動し、グループディスカッションを行いました。グループディスカッションでは受講生による自己紹介プレゼンを行い、グループ内でまずは打ち解けてもらいました。講師講義とグループディスカッション共に、いずれのグループでも活発なディスカッションが行われました。

2日目は、合同学会の懇親会に参加した後にグループディスカッションを行いました。合同学会懇親会では、若手道場の受賞者発表が行われ、若手育成セミナー受講生からも受賞者が選出されて参加者間で盛り上がっていました。2日目のグループディスカッションでは研究の悩みや進路について等、受講生が聞きたい話題でのフリートークを行うグループもあり、研究生を送る上で参考になったのではないかと思います。グループディスカッションは2時間程度の時間を確保していましたが、最後の30分はグループを撤廃し、神経化学会、神経病理学会の垣根なく交流できる時間を設けました。

今回はコロナ禍明け間もなかったこともあり、感染予防対策の観点および学会本大会への参加に支障が出ないようにとの配慮から、外部からの参加は自粛して頂き、また、1日目と2日目共に当日中にセミナーを終了することにしました。参加者からのアンケートでは両日ともにセミナーの時間があつという



若手研究者育成セミナー 講師講演後の集合写真 神戸国際会議場にて

間に過ぎたとの感想を多数いただき、有意義な時間をすごして頂けたように感じた半面、参加者同士や両学会間での交流時間をもう少し長く確保できれば良かったとの反省点もあり、今後の改善に繋がればと思います。

今年も、セミナー開催のご支援として一般財団法人ながひさ科学振興財団から多大なご寄附を賜りました。また、ナカライテスク株式会社と株式会社ミクセルからもご支援頂き、公益財団法人加藤記念バイオサイエンス振興財団からは研究会開催助成金を賜りました。セミナーの開催趣旨にご賛同いただきご支援頂きましたことに心より感謝申し上げます。そして、講演ならびに遅くまでディスカッションにお付き合いいただいた講師の先生方、およびセミナー進行をお引き受け頂きましたチューターの先生方にも厚く御礼申し上げます。ご参加頂いた皆様の熱意と相まって、今回もとことん議論する日本神経化学会の伝統が発揮されたセミナーになったのではないかと思います。

来年は福岡で3学会合同の Neuro2024 開催予定のため、セミナーも昨年から引き続き三たび他学会との合同での開催が見込まれています。次回もまた参加者の皆様にとって実りのあるセミナーとなることを願っています。

第16回神経化学の若手研究者育成セミナー 世話人代表 金本聡自
世話人副代表 吉村 武

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の魅力にはまり気付けば6回目

井城 綸沙

富山大学 和漢医薬学総合研究所 神経機能学領域 博士後期課程3年

富山大学 和漢医薬学総合研究所 神経機能学領域の井城綸沙です。東田千尋教授のご指導のもと、「骨格筋萎縮が認知機能に与える影響」について日々研究しております。また、若手育成セミナーは今年で6回目の参加になります。初めての参加も神戸大会でした。「こんなセミナーがあるけど参加してみない？」と東田先生に勧められ、同じ大学の友達もおらず一人で参加して大丈夫だろうかと不安を抱きつつ参加したことを思い出しました。そんな私が毎年必ず参加し続ける理由・セミナーの魅力についてもお話ししつつ、第16回神経化学若手研究者育成セミナー（以下、若手セミナー）の内容を詳しくレビューしていけたらと思います。

若手セミナーは神経病理の若手育成セミナーと合同で、2023年7月6-7日の2日間にわたって開催されました。参加者は事前の希望調査をもとに7つのグループに分けられ、グループは講師の先生2名、チューターの先生1名、受講者8-9人から構成されました。

1日目はグループごとに分かれて、2名の講師の講演がありました。私は九州大学 伊藤美菜子先生と星薬科大学 田村英紀先生のご講演を拝聴しました。伊藤先生は学生時代の研究からどう研究を進めてきたかに加えて、進路選択の背景や研究者として大切なことは何かをお話いただきました。様々な場面であらゆる選択を迫られるなかで、研究が好きだという強い気持ちに誠実に向き合い続けてきた結果、第一線で活躍する研究者になられたのだと感じました。恩師の先生の「好きこそものの上手なれ」という言葉がいまも伊藤先

生を支えているという点がすごく印象的でした。田村先生は研究内容の紹介に沿って、研究を進めるうえでの着眼点から研究室を主宰する経緯まで、濃密な講演をいただきました。今回の先生の話のポイントは「人と違うこと・人がやらないこと」に帆先を向けて研究を進めることでした。そもそも人と違う着眼点を持つこと自体が研究者のセンスだと思うのですが、そのセンスを無駄にせず、技術を最大限に活かして注目している現象について証明したということが素晴らしいと思いました。実験を進めるときにそれを検証する方法がなくても、「ないものは作ればよい」「自分のラボでできなければ他に聞けばよい」と自分で解決することを「ゲームに攻略本は要らない」と表現されていたのが印象的でした。どちらの先生からも研究を楽しんでいることが伝わりとても感動しました。

2日間にわたってグループ研究討論会が開催されました。学部生からポスドクまで受講者全員が各々スライドを作成し、自己紹介や研究内容を発表しました。個性あふれるスライドで、どの発表もディスカッションが盛り上がりました。研究の話だけではなく、最近の悩みなどについても先生方からアドバイスをいただくことができ大変参考になりました。医師として地域の医療を支えながら、研究に興味を抱いて研究の世界に足を踏み入れた方や学部の実習・授業と研究を両立させようと頑張っている方など、話を聴くだけでエネルギーをいただき、とても充実した時間を過ごすことができました。

研究討論会の時間だけでは語り切れない話の続



(著者：右から3番目)

きやグループを超えた交流は夜を徹して行われますが、この時間が若手セミナーの醍醐味なのではないかと思えます。以前の若手セミナーや学会発表をきっかけに仲良くなった友人と再会して近況報告をすると、まだまだ頑張らなきゃ！と研究の励みになっていることは間違いありません。若手セミナーで出会った友人とその思い出は私にとって「研究のエネルギー」になっています。

他の参加者（私の周りに限る）の感想やコメントを以下にまとめました。

- ・とにかく楽しかった！
- ・研究者を目指す仲間がこんなにもたくさんいるのかと驚愕した
- ・目標が同じまたは似ている人と友達になれた
- ・いろいろな研究の予習ができたので、発表の内容を理解でき学会が楽しかった
- ・偉大な先生と近い距離でお話してきた
- ・他の大学・研究所の様子を知り、研究のやる気

が出た

- ・自分のマイナスの評価も浮かび上がるので、改善策を考えられるし、様々な先生からのアドバイスがもたらえた

初めての参加者も含めて今回の若手セミナーは大満足だったようです。学生時代からの研究者仲間は宝になります。研究者を志す方や実験・進路に悩んでいる方には特に若手セミナーへの参加を強くお勧めします。

最後になりましたが、大会長の今泉和則先生、望月秀樹先生、このセミナーをこよなく愛す小泉修一先生、若手セミナーを支え見守り続ける照沼美穂先生、世話人代表の金本聡自先生、吉村武先生、また、本セミナーを運営して下さった講師の先生、チューターの先生、世話人の先生、スタッフの方々、協賛企業の皆様、そして夜を徹して語り合った仲間に感謝申し上げます。

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

那須 優介

新潟大学大学院 医歯学総合研究科 口腔生化学分野 博士後期課程4年

新潟大学大学院医歯学総合研究科口腔生化学分野の那須優介と申します。私は本学歯学部卒業後に博士課程に進学し、現在は大学病院で歯科の臨床経験を積みつつ、一方で照沼美穂教授のご指導のもと、主に脳疾患と歯周病の関連について研究を行っております。歯学部の実験室ですので、神経科学を研究している方が周囲にあまりいない中で、共通の話題で盛り上がる事ができる本セミナーへの参加を、毎年楽しみにしております。私は今回が3回目の参加で、今年も昨年の沖縄大会に引き続き、完全対面での開催となりました。その模様について、私の体験を交えてご報告させていただきます。

今年の第16回若手育成セミナーは学会初日の夜(7月6日)と2日目の夜(7日)の2日間にわたって開催されました。以前参加した際は、そもそも本学会に同僚や知り合いが一人もいなかったため、上手く討論に加われるのか、周囲の頭の良さそうな方々と打ち解けられるのか、といった不安と緊張のなかでセミナー初日を迎えておりました。しかし今年は、昨年のセミナーでできた若手研究者の友人たちと再会できたことで、初めからリラックスした状態で臨めました。1日目はまず、事前の希望調査をもとに割り振られたグループ毎に部屋に集まりました。私が参加したグループGでは、島根大学学術研究院の藤田幸先生と、理化学研究所脳神経科学研究センターの長井淳先生の2名の講師の先生方よりご講演いただきました。

藤田先生からは、ご専門にされているクロマチンに着目した研究のお話と、自身のこれまでのキャリア形成のお話をさせていただきました。研究内容

に関するお話では、シンポジウム等での発表スタイルとは少し異なり、素人の私にでも理解できるよう、物事を分かりやすく噛み砕いて説明してくださいました。当然のことかもしれませんが、一流の先生ほど「自分の伝えたいことを相手に届ける」ためのスキルが高いことを実感し、感銘を受けました。またキャリア形成のお話では、留学先での経験も交えながら、まさに若手の自分たちにも身に覚えのあるような、等身大の悩みやキャリアの節目での選択の基準等についてお話しくださり、今後の自分の将来を考えるうえで大変参考になりました。後のグループディスカッションでも、藤田先生は受講者の素朴な疑問や相談に対しても優しく答えてくださり、その謙虚で誠実なお人柄も、研究者としての成功に重要なのではないかと感じました。

長井先生からは、研究者の心構えや必要な能力等の普遍的な要素にスポットを当ててご講演いただきました。その中でも、「たとえ小さな火だとしても、絶やさずに燃やし続ける」ことが重要である、という研究者の姿勢についてのお話が印象的でした。研究は難しく、一筋縄ではいかないことがほとんどですが、逃げずにやり続ければ必ず勝てる、という熱いメッセージをいただきました。長井先生のご自身のキャリアにおける成功と戸惑い、様々な経験に裏付けられたアドバイスの一つひとつに非常に説得力を感じ、自分の人生(≒仕事(研究))を様々な視点から見つめ直す貴重な機会となりました。講演後は、セミナー受講者の宿泊先であるアリソンホテル神戸に移動し、グループディスカッションを行いました。グループ毎に

飲み物や軽食を囲み、自己紹介を交えながら、悩み相談や研究談義に花を咲かせました。講師のお二方とも非常に気さくで親身にお話をしてくださり、あっという間に時間が過ぎていきました。

2日目は神戸ポートピアホテルにて開催された学会全体の懇親会に参加した後、引き続きグループディスカッションを行いました。2日目は他のグループの受講者とも自由に交流し、大学や役職の垣根を超えて、非常に多くの方とお話することができました。今回は日本神経病理学会との初めての合同開催ということで、病理の先生方とも交流を深める良い機会となりました。また、昨年のセミナーでできた友人たちとも再会でき、さらにその同僚・先輩・後輩を紹介してもらい、数珠繋ぎ式に友達の輪が広がっていきました。23時のセミナー終了時刻を迎えても話が尽きることはなく、十数名で神戸の街に繰り出して(幹事をしてくれた方々、本当にありがとうございました)、朝まで飲み明かし、酔い覚ましにホテルまで1時

間かけて徒歩で帰り、そのまま翌日の学会に参加したことは良い思い出です。

若手育成セミナーに参加して、明日からでも使えるような実験のヒントを得ることができたり、また研究者としての視野が広がり、研究の魅力を再発見することができました。初めは私も孤独で心細かったのですが、今では互いに励まし、刺激し合える仲間が全国にたくさんできました。そのうえこれだけの充実の内容で、今年は1食2泊付で学生は無料とは、他ではあり得ません。参加を迷われている学生の方には是非とも参加していただきたいですし、既に一度参加経験のある方は、もう一度参加することを強くお勧めします。本稿がその一助となれば幸いです。

末筆になりますが、このような素晴らしいセミナーを運営してくださった関係者の皆様、とくに世話人の皆様や講師の先生方、チューターの皆様に心より感謝申し上げます。

第66回日本神経化学学会大会 若手道場優秀発表賞受賞の声

大阪大学大学院生命機能研究科 分子神経科学 5年一貫博士課程3年
池之上 篤志

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、大変光栄に存じます。受賞に際し、学会関係者の皆様、そして日頃からご指導賜っております大阪大学大学院医学系研究科分子神経科学教室の山下俊英先生ならびに研究室の皆様に厚く御礼申し上げます。口頭発表では、多くの先生方からご質問やご助言をいただくことができ、大変有難く思います。今後は頂いたフィードバックを参考にし、より一層研究に精進する所存でございます。今後ともご指導ご鞭撻のほどよろしくお願いいたします。

東北大学大学院薬学研究科・附属医薬品開発研究センター
稲垣 良

この度は、第64回日本神経病理学会総会学術研究会／第66回日本神経化学学会大会合同大会の若手道場にて、栄誉ある賞をいただきましたこと心より感謝申し上げます。演題発表及び学会全体を通じて、諸先生方より数多くの御助言をいただき今後の研究を進めていく上で大変勉強になりました。現在、私は東北大学大学院薬学研究科・附属医薬品開発研究センターにて、アルツハイマー病及び精神疾患の病態発症機序解明と治療シーズ開発を行なっております。今後も日本神経化学学会大会にて良い報告ができるよう研究に精進してまいりますので、より一層のご指導ご鞭撻の程何卒よろしくお願い申し上げます。

大阪大学薬学研究科 神経薬理学分野
植野 寛貴

この度は第66回日本神経化学学会 若手道場において、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くことができ、大変光栄に思っております。会場の皆様からいただいた多くの貴重な質問とコメントは、私にとって非常に刺激的であり、研究への情熱を一層高めるものとなりました。この場をお借りして、会場の皆様、そして大会関係者の皆様に深く感謝申し上げます。今回の受賞を励みに、今後もより高いレベルの研究内容を発表することができるよう、研究に精進し、成長してまいります。今後ともご指導ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

慶應義塾大学医学部生理学教室 (学部6年)
岡野 雄士

この度は、このような貴重な賞をいただきありがとうございます。膠芽腫の研究を始めてから丁度4年が経ちましたが、初めて賞をいただくことができ大変光栄に感じております。また、研究の方向性を刷新してから初めての学会発表でしたので、自信を得ることができました。このような賞を頂けましたのは、日頃から大変お世話になっております先生方のご指導の賜物ですので、折行って感謝申し上げます。

この賞に恥じぬよう、一人前の研究者を目指して日々精進してまいります。

Baylor College of Medicine, Department of Neuroscience

小川 優樹

この度は第66回日本神経化学学会大会で優秀発表賞をいただき、大変光栄に存じます。現在私はアメリカで研究を行っておりますが、鍋島トラベルアワードによるご支援をいただくことで一時帰国をして発表を行うことができました。若手道場は質疑応答の時間が長く設定されており、分野横断的に様々なディスカッションができたため非常に勉強になりました。今後も研究活動を続け、日本神経化学学会に貢献することができましたらと思います。

理化学研究所脳神経科学研究センター

加瀬田 晃大

この度は、第66回日本神経化学学会大会若手道場におきまして優秀発表賞をいただけたこと、大変光栄に存じます。また、大会の開催に御尽力いただきました大会組織の皆様および長井先生を始めとする研究室の皆様に心より感謝申し上げます。今回の受賞を糧に、今後も研究に邁進してまいりますのでご指導ご鞭撻の程、宜しくお申し申し上げます。

東京大学大学院医学系研究科 健康環境医工学部門

川口 舞

この度は、第66回日本神経化学学会大会におきまして若手道場優秀発表賞をいただき、大変光栄です。大会関係者の皆様には深く御礼申し上げます。私の所属研究室は脂質代謝が専門で、神経分野の研究には疎い中、試行錯誤して地道に行ってきた研究発表を、神経がご専門の先生方に聴いていただく貴重な機会でした。神経化学学会には初参加でしたが、学会全体が学生でも質疑応答しやすい雰囲気であることに感銘を受けました。若手道場での発表・若手育成セミナー・学会全体を通して、様々な方々と交流することができ大変勉強になりました。今回の経験を励みに、より一層研究に精進してまいります。今後どうぞよろしくお願いたします。

ハーバード医科大学附属ブリガム・アンド・ウィメンズ病院 脳神経内科

小林 天美

この度は第66回日本神経化学学会大会にて優秀発表賞をいただき、大変光栄に存じます。このような素晴らしい賞をいただけましたこと、心より感謝申し上げます。また、大会の開催に際してご尽力いただきました先生方、このような若手研究者の発表の機会を設けてくださった関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。現在私は、「tRNA断片を介した神経細胞内タウ蛋白凝集の誘導と凝集体細胞間伝播メカニズム」について研究しており、進行中の研究内容について発表させていただきました。発表の際に多くの先生方からフィードバックをいただき、今後の論文文化に向けて大変有意義なご意見を頂戴しました。今回の受賞を糧に、より一層精進していく所存でございます。引き続きご指導・ご鞭撻のほど、お願申し上げます。

慶應義塾大学生理学教室
Supakul Sopak

この度はこのような素晴らしい賞をいただき、大変光栄です。私は現在、患者由来 iPS 細胞を用いたアルツハイマー病のモデリングの研究を行っております。疾患の病態の解明・治療薬の探索のために、多様な細胞が存在する、ヒトの脳に近い環境のモデルが必要です。今後はさらに複雑なモデルの開発、またそのモデルを活用した様々な疾患に関する研究を目指していきたいと考えております。引き続き、どうぞよろしくお願い致します。

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3年
辰本 彩香

この度は素晴らしい賞を頂戴し大変光栄に存じます。認知症の原因タンパク質であるタウの生理的結合因子の同定というテーマで発表いたしました。今回の受賞は、解析手法の確立やモデルマウス・抗体作製等含め、約5年かけて進めてきた研究成果を評価いただけたこと、また発表の3日後に生まれた娘と共に頂けたことで、特別なものになりました。今後も認知症発症メカニズムの解明に向け、精力的に研究に励んでいきたいと思っております。

東京都立大学大学院理学研究科生命科学専攻 神経分子機能研究室 博士前期課程2年
福地 葵

この度は、このような素晴らしい賞をいただき大変光栄です。私はミクログリアの活性調節機構と神経変性疾患との関連について発表させていただきました。学部4年次から毎年若手道場に参加し、多くの先生方からご助言をいただき、研究を遂行する上での大きな励みになりました。また、育成セミナーでの先生方も交えた活発な議論が大きな刺激となっています。最後に、日本神経化学会の皆様方には大変感謝しています。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いますので、今後ともよろしくお願い致します。

大阪大学麻酔科集中治療部・大阪大学神経細胞生物学
弓場 智雄

この度はこのような栄誉ある賞をいただき、大変光栄に思います。おそらくほとんどの方に聞き馴染みのない Pulsed Radiofrequency という神経ブロックの一種についての発表にも関わらず、多くの質問やコメントをいただき大変嬉しく思います。今後はこの治療法の科学的根拠をさら追求し、慢性痛の新たな治療戦略に役立てればと思います。今後も引く続き研究に邁進してまいりますので、何卒よろしくお願い申し上げます。

慶應義塾大学大学院薬学研究科薬理学講座 博士課程1年
国立精神・神経医療研究センター神経研究所神経薬理研究部 研究生
米津 好乃

この度は素晴らしい賞を頂戴し、誠に光栄に存じます。発表の場をご用意いただいた大会関係者の皆様、ならびに日頃よりご指導を賜っております先生方に、厚くお礼申し上げます。私は脊髄損傷後の神経機能障害の克服を目指し、血液を通じた中枢-末梢連関の観点から、神経回路修復を制御する分子機序の解明に日々励んでおります。数多くの先生方よりいただいた示唆に富んだご質問、ご指摘は、今後の課題を明瞭にし、研究を遂行する上での大きな励みとなりました。今回の学びを糧に、より一層研鑽を積んでまいります。

鍋島トラベルアワード受賞者の声

鍋島トラベルアワードを受賞して

小川 優樹

Baylor College of Medicine, Department of Neuroscience

この度は2023年7月に開催されました第66回日本神経化学学会大会・第64回日本神経病理学会総会学術研究会の合同大会への参加に際して、日本神経化学学会から鍋島トラベルアワードによるご支援をいただき心から感謝申し上げます。現在私はアメリカに留学して6年目になりますが、COVID19や物価のインフレなどもある中で日本の学会へは(オンライン以外)一度も参加することができずにおりました。しかしこの度、鍋島トラベルアワードによるご支援をいただけたことで日本に一時帰国し本学会に参加することができました。

大会中には、Antibody-directed extracellular proximity biotinylation reveals Contactin-1 regulates axon initial segment axo-axonic innervation というタイトルで口頭発表を行い、併せて若手道場優秀発表賞を頂くことができました。日本神経化学学会は、若手の学生からシニアの先生方まで様々な方が参加されていますが、若手からシニアに至るまで非常に交流がしやすい環境であると感じました。私は、

シニアの先生方には現在のポジションに至るまでのキャリアパスについてお話を伺うことができ、一方で若手の方々とは自分のアメリカ留学に至った経緯や現在の研究環境などについて話しをする事ができました。また研究面でも、今後の協力関係や共同研究に繋がるような議論をすることができました。

今回は鍋島トラベルアワード受賞者に対して ISN のオフィサーや APSN の先生方を交えた食事会の機会が設けられており、神経化学研究者との国際的な交流を深めることができました。本学会で得られた多くの繋がりを糧に今後の研究を一層精進していきたいと感じました。

最後になりますが、日本神経化学学会からの援助を頂き心から感謝しております。本賞を創設して頂きました鍋島俊隆先生並びに、日本神経化学会理事長の小泉修一先生、国際対応委員会委員長の和中明生先生、並びに関係者の先生方に深く御礼申し上げます。

鍋島トラベルアワード受賞者の声

鍋島トラベルアワードを受賞して

小林 天美

Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School

この度は第64回日本神経病理学会・第66回日本神経化学会合同大会への参加に際して、日本神経化学会から鍋島トラベルアワードによるご支援をいただき、心から感謝申し上げます。また、本大会の若手道場にて発表し、優秀発表賞を受賞することができ、誠に光栄に存じます。

私は2021年の5月から現在所属しているハーバード大学医学部附属 Brigham and Women's Hospital (Anna Krichevsky lab) でのポストドクを開始し、今回が初めての学会参加となりました。本大会では、“tRNA断片を介した神経細胞内タウ蛋白凝集の誘導と凝集体細胞間伝搬メカニズムの解明”というタイトルでタウオパチー発症におけるtRNA断片の機能について発表させていただきました。現在論文準備中ということもあり、未発表データを多く提示しましたが、大変多くの先生方からフィードバックをいただき、今後の研究展開に大変参考になるご指摘を賜り、とても有意義なディスカッションをすることができました。

学会中は多くのシンポジウムが組まれており、最新のトピックから関連分野まで様々な研究発表を聞くことができ、大変勉強になりました。またプレナリーレクチャーでは、Neuroscienceの最先端を牽引する御高名な先生方やノーベル賞受賞された田中耕一先生の講演を拝聴し、研究による医学への貢献、研究の面白さを再認識しました。

また、今回の学会では若手研究者育成セミナー

にも参加させていただきました。和気藹々とした雰囲気がとても楽しく、初参加の私も大変楽しむことができました。幅広い年齢層で異なる背景を持った先生方、若手研究者の多くの方と神経化学を通して交流することができ、今後のキャリアパスについて大変有意義なコメント、アドバイスをいただくことができました。先生方の熱いご指導を糧にして、一層精進しようという気持ちを新たにすることができました。

鍋島トラベルアワードにより、海外で研究をしている若手研究者が日本神経化学会に参加しやすい環境をご用意して頂けたことを心より嬉しく思います。コロナ感染症大流行の影響もあり、留学する日本人研究者が減少傾向にある現代において、このような温かい援助をいただけることは留学を考えている若手研究者を大いに励まし、海外留学の背中を後押しするものだと感じております。私自身も将来的に自分の経験を学会に還元できるよう引き続き精進してまいりたいと考えております。

最後になりますが、トラベルアワード設立にご尽力いただきました鍋島俊隆先生、国際対応委員会委員長の味岡逸樹生先生と選考頂きました国際対応委員会の先生方、並びに若手研究者育成セミナー関係者の先生方に深く御礼申し上げます。今後ともご指導、ご鞭撻のほど何卒よろしくお願い致します。

大会後記

第66回大会を終えて

大会長 今泉和則
広島大学大学院医系科学研究科

今年の日本神経化学学会大会は2023年7月6日(木)~7月8日(土)の3日間、神戸国際会議場で開催されました。ここ数年続いたオンラインまたはハイブリッドでなく、参加者が現地に集結しオンラインサイト開催できたことで大変盛り上がった大会になったと思います。本学会が重視する“議論を尽くす”大会が久しぶりに完全復活できたのではないのでしょうか。

今回の大会は日本神経病理学会との初めての合同大会となりました。過去に両学会の合同シンポジウムが何度か企画されるなど合同大会を行う素地があったことに加え、異なった視点での神経疾患研究の融合に大きな魅力を感じ合同大会開催を計画致しました。文化の異なる学会同士の初めての合同大会ですから、バランス面を配慮しながら準備を進める必要がありました。特にプログラム編成に関してはこれまでの各学会の重要イベントを保ちつつも、融合が図れるよう細部まで工夫を凝らしました。その結果、関係の先生方のご尽力により、神経疾患をベースに幅広くブレインサイエンスを味わえる充実したプログラムに仕上げる事ができたと思います。

プレナリーレクチャーでは、岩坪威先生、澤明先生、田中耕一先生にそれぞれのご専門から神経疾患研究の現状や問題点についてご講演いただきました。いずれのご講演におきましても、領域の融合による学際的アプローチが疾患研究を含めブレインサイエンスの発展に欠かせないと異口同音強調されていたのが印象的でした。このメッセージは両学会による合同開催の価値を高めるとともに、今後の連携の重要性を再認識するものとなりました。また、大会期間中にアルツハイマー病治

療薬が米国で正式に承認されるビッグニュースが飛び込み、岩坪威先生のプレナリーレクチャーはまさにタイムリーなご講演でした。企画と公募を合わせてシンポジウムは27セッションにのぼりました。見解の異なる研究者がディベートで論じ合うシンポジウムは、その領域の研究の問題点が描出でき重要な議論になったと感じています。シンポジウムに留まらず今後は一般口演あるいは若手道場などもディベートを取り入れるのもありかと愚考した次第です。また、この数年途絶えていましたISNおよびAPSNとの合同シンポジウムが開催できましたことも特筆すべき点です。海外から多数の研究者が神戸にお越しいただき議論を深めることができました。神経化学領域で本学会がリーダーシップを発揮していく上で両学会との交流は欠かせません。それと同時にこの交流を通じて若手研究者には国際舞台で活躍していくきっかけにさせていただきたいと思います。教育講演、シンポジウム、一般演題、若手道場、ポスター発表を含め総演題数が551題、参加者は962名にのぼり、当初の想定を大幅に上回りました。皆様のご協力で非常に充実した3日間になりましたこと厚く御礼申し上げます。

若手育成セミナーは、日本神経病理学会の若手研究者も参加し合同形式で7月6日、7日に実施しました。神経化学5グループ、神経病理2グループに分かれ、重鎮の先生方にそれぞれの視点から研究哲学について語っていただきました。両学会の参加者がお互いに交流できる時間を設けましたところ、これが思いの外好評で、分野を越えて新しい研究仲間の輪が生まれようとする雰囲気包まれていました。合同大会の際は、合同セミナー



上：若手育成セミナー集合写真
下左：ポスター会場
下右：懇親会会場

形式をとり、新しい風を招き入れることも重要と感じた次第です。今年度も昨年に引き続き一般財団法人ながひさ科学振興財団様から多額のご寄附を賜りました。さらにナカライテスク株式会社様、株式会社ミクセル様、公益財団法人加藤記念バイオサイエンス振興財団様からも貴重なご支援賜りました。この場をお借りして厚く御礼申し上げます。また、本セミナーを開催するにあたりましてご尽力賜りました若手育成委員会の照沼美穂先生、世話人の金本聡自先生、吉村武先生、神経病理側の世話人の池中健介先生に心より感謝致します。

7月7日の夕刻に開催しました懇親会も驚くほど盛況で、会場定員にあたる約300名の先生方にご参加いただきました。ジャズ演奏や利き酒コーナーを設けるなど、短い時間ではありましたが、参加

者の皆様には十分にお楽しみいただけたのではないのでしょうか。一方で、定員オーバーのためご参加いただけなかった先生には大変申し訳なくお詫び申し上げます。

抄録のHP掲載が遅れたことや、プログラム集作成に手間取ったことを除いて概ね運営はスムーズに進みました。多くの企業様からご支援いただきましたことも大会運営上大変助かりました。何より大会期間中大きな災害や悪天候に見舞われることなく無事に3日間を終えられましたこと幸運であったと思います。本大会開催にあたりましてご尽力下さった実行委員の先生方、事務局、日本神経化学会理事長の小泉修一先生、日本神経病理学会理事長の柿田明美先生、日本神経病理学会大会長の望月秀樹先生、そしてご参加いただきまし

た皆様に心より感謝申し上げます。

私自身、日本神経化学会に入会して35年ほど経過しております。これまで学会活動を通じ多くの先生方にお世話になりました。本会のホストを務めることでご恩に報えたのか定かではありませんが、昨年の竹居光太郎先生からバトンを受け、来

年の小泉修一先生に無事に引き継ぐことができ重積は果たせたのではないかと安堵しております。次年度はNEUROに戻ります。準備が着々と進んでいるとお聞きしています。次回大会の成功と本学会の益々の発展を祈念し、大会開催のご報告とさせていただきます。

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下さい。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

このたびの地震で被災された方々に謹んでお見舞い申し上げます。理事長から全会員宛に発信されたメールに記載の通り、本学会では被災された会員・研究室のご要望をお聞きして、対応可能なものに対してご協力させていただくことと致しました。詳細は以下のサイトをご覧ください。

特設サイト：<https://www.neurochemistry.jp/2024Noto>

さて本号では、昨年開催されました第66回日本神経化学学会大会に関連した様々な記事を掲載しています。大会長として学会をオーガナイズして下さった今泉先生による大会後記の他、各賞受賞者による研究紹介、若手研究者育成セミナーのご報告と参加者からのレポートなど、大変充実した神戸での大会の様子が思い起こされます。大会に参加した方も、参加できなかった方も、是非ご一読下さい。次回の第67回は、本年7月に福岡で、Neuro2024（日本神経科学学会・日本生物学的精神医学会との合同大会）として開催されます。小泉修一大会長が「次期大会のご案内」の中でその概要について述べられています。是非ご参加下さいますよう、お願い申し上げます。

澤本和延（名古屋市立大学）

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 62巻 第2号

令和5年12月30日発行

編集兼発行者 一般社団法人 日本神経化学会

代表者 小泉 修一

発行者 一般社団法人 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