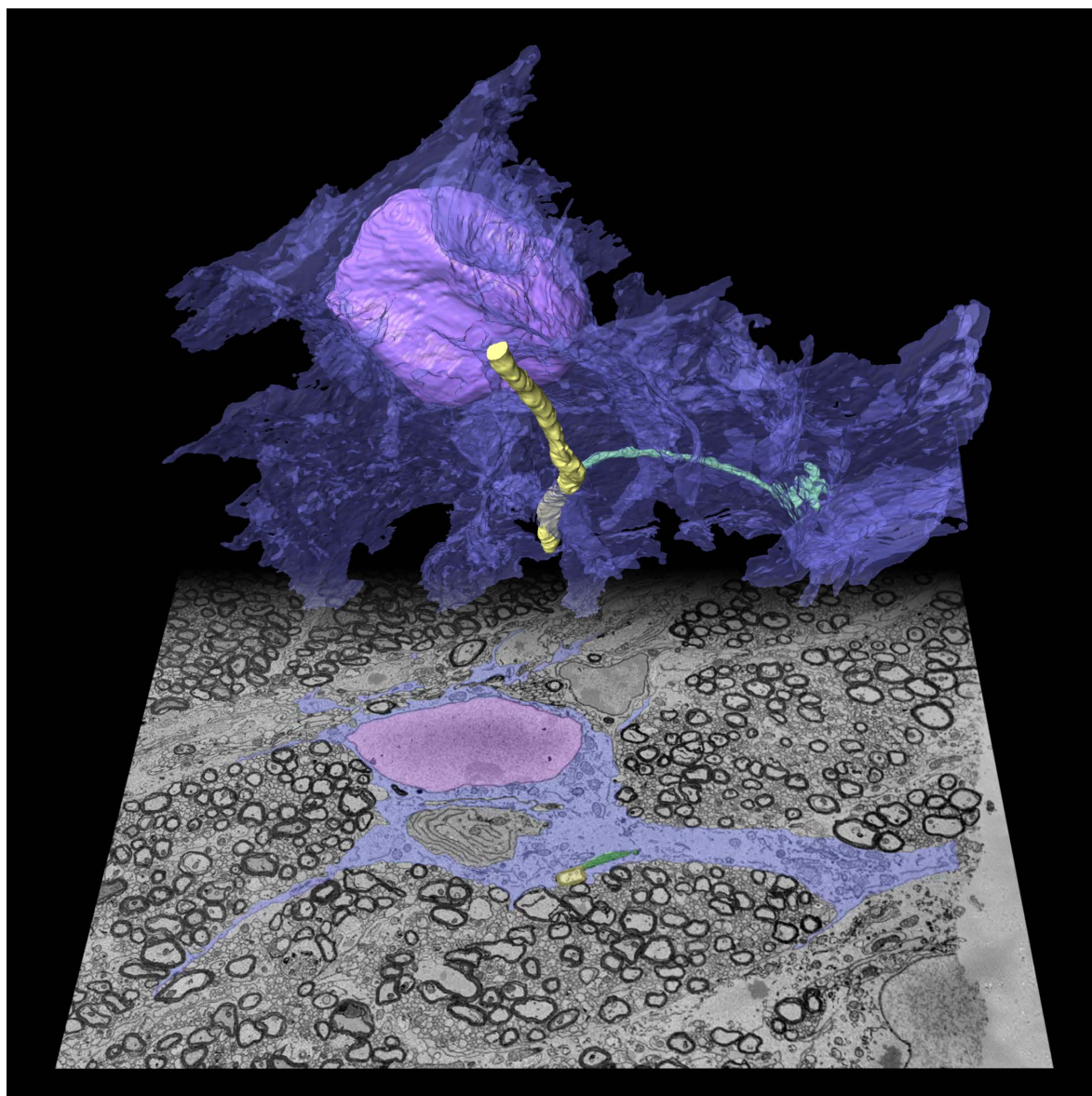


ISSN: 0037-3796



神経化学

Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry
Vol.63 (No.2), 2024



令和6年12月

理事長の挨拶

NEURO2024 大会後記

小泉 修一

日本神経化学会 理事長

今年も本当に暑い夏でした。会員の皆さんは如何お過ごしでしょうか？その暑さがピークとも言える7月24日～27日の4日間、第67回日本神経化学会大会がNEURO2024として福岡国際センター（国際会議場+マリンメッセ福岡B）で開催されました。参加者は3,600名余りで、参加者数、演題数は過去最大規模、また規模だけでなく、研究分野及び参加者専門性も極めて多様性に富んだ素晴らしい合同大会となりました。口演会場、ポスター会場は、いずれも多くの人であふれ、暑い福岡で最高に熱い議論が交わされる大変活気のある大会であったと思います。ご参加頂き、活発に発表・議論して頂いた会員の皆様、本当にありがとうございました。

今回のNEURO2024は、日本神経化学会、日本神経科学学会、日本生物学的精神医学会の3学会による初めての合同大会でした。上述したように、合同大会ならではのスケールメリット、多様性及び異分野融合の面白さ等を、存分に楽しめる大会になったと思っています。ただ一方で、合同大会であったために、日本神経化学会大会の独自性・良い伝統が発揮し難かった点もあったと思います。単独大会だからこそ、また神経化学会大会の規模だからこそできること、例えば学生さんや若手に対するきめ細やかな指導やコメントのフィードバック、トコトンまで議論すること（日本語でも）などは、大規模な大会、また複数学会が乗り入れる合同大会で実現することは中々難しいと強く感じました。

合同大会と単独大会、どちらが良くて、どちらが悪い、と言う議論では無いです。どちらにも良

い面、悪い面があります。今回、改めてそれらがよく見えてきましたので、今後どうするのかという大きな宿題が明確になったと思います。現在の私の立ち位置は、合同大会ではスケールメリットやダイバシティの大きさを享受し、単独大会では徹底的に日本神経化学会の独自性を意識するのが良い、というものですが、そのバランスを今後どのようにするのか？ということはまだ答えができていません。

日本神経科学学会と日本神経化学会は、これまで3年毎に合同大会を開催する、という口頭での取り決めに従って進めてきました。しかし今回のNEURO2024は、沖縄のNEURO2022の2年後に開催してしまいました。また、次の合同大会も2年後2026年に控えています。今後ずっと2年毎に行うと決めたわけではありません。これらのテストケースを経て、今後の合同大会、日本神経化学会大会の方向性を決めて行きたいと思っています。福岡宣言にも盛り込んだとおり、日本神経化学会は、分野融合の高い視座を持ち合同大会の有用性を認識しながらも、温故知新の精神を維持していきたいと思っています。

最後に、今大会の大会長3名の相性が非常に良く、常に協力的、創造的、平和的に準備・運営を行うことが出来ました。岡部繁男先生、山末英典先生には心から感謝の意を表したいと思います。またプログラム委員長の田中謙二先生、実行委員長の津田誠先生はじめ、各種イベントの準備、実行で日本神経化学会の多くの先生方に創造的、献身的なご協力を頂きました。皆さん、本当に有り難うございました。心から感謝申し上げます。

次期大会のご案内

次期大会について

第68回日本神経化学学会大会は、2025年9月11日(木)・12日(金)・13日(土)の3日間にわたり、愛知県名古屋市にて開催させていただきます。

第68回の大会のテーマは、「まるっと神経化学！」です。「まるっと」という言葉は今では全国的に用いられていますが、もともとは東海地方の「まるごと」を意味する方言です。近年、他学会と合同での開催やオンライン開催が続いておりましたが、8年ぶりに日本神経化学学会が単独で現地開催する大会となります。そのため、「大会まるごと神経化学」、つまり、大会全体が日本神経化学学会のプログラムとなり、神経化学のあらゆる分野の研究成果の発表や学会独自の企画を存分に楽しんでいただくことができます。また、「参加者まるごと神経化学」、つまり、学生からシニアまで全ての参加者層が活躍し、交流できる大会を実現します。さらに、一人でご参加いただく方や、初めて学会に参加される方にも楽しんでいただける企画を準備しています。参加した全ての方が満足感を得られ、神経化学を研究する意義や楽しさを再認識できる大会を目指したいと考えています。

現在、大会実行委員長の金子奈穂子先生、プログラム委員長の和氣弘明先生をはじめ、大会組織の皆様とともに、鋭意準備を進めております。ニューロン新生の研究分野を牽引するUCSFのArturo Alvarez-Buylla先生や、神経化学における極めて重要な分子を発見したレジェンドである竹市雅俊先生と御子柴克彦先生など、著名な先生方をお招きしました。その他、特別講演、日本再生医療学会とのジョイントシンポジウム、フラッグシッププロジェクトシンポジウム「リバーストランスレーショナルリサーチ」、テクニカルワークショップ、優秀賞受賞者による企画シンポジウム、公募シンポジウム、若手道場、研究室紹介、ミニ口演、若手研究者育成セミナーなど、充実したプログラムを準備しております。

演題募集、参加登録などの詳細については、大会のウェブサイトをご確認下さい。

会場の「ウインクあいち」は、JR名古屋駅から徒歩5分という大変便利な場所にあり、周辺には、なごやめしやショッピングなどをお楽しみいただける場所も多数ございます。

皆様方のご指導ご鞭撻そしてご協力をお願い申し上げます。全国からの多くの皆様方のご発表ご参加を、名古屋でお待ちしております。

第68回日本神経化学学会大会長
澤本 和延

The 68th Annual Meeting of
the Japanese Society for
Neurochemistry

第68回 日本神経化学学会大会

2025年9月11日(木)ー13日(土)

ウインクあいち(愛知県産業労働センター)

愛知県名古屋市中村区名駅4-4-38

<http://www.congre.co.jp/jsn2025/>

大会長:澤本和延

名古屋市立大学大学院医学研究科 脳神経科学研究所

神経発達・再生医学分野

第68回日本神経化学学会大会 運営事務局

株式会社コングレ 中部支社内

E-mail: jsn2025@congre.co.jp

まろつと
大会テーマ
神経化学

オンライン参加登録期間 (予定) Online registration

早期
2025年2月1日(土)~6月15日(日)

Early Bird
Feb. 1st - Jun. 15th, 2025

通常
2025年6月16日(月)~8月15日(金)

Regular
Jun. 16th - Aug. 15th, 2025

※ 現地での当日参加登録は予定していません

※ No on-site registration will be available.

第68回
日本神経化学学会大会
ホームページ



公募シンポジウム募集期間 (予定) Call for symposia

2024年10月1日(火)~12月15日(日)

Oct. 1st, - Dec. 15th, 2024

一般演題 (ミニシンポジウム、ポスター) 募集期間 (予定) Call for oral and poster presentations

2025年2月1日(土)~4月15日(火)

Feb. 1st - Apr. 15th, 2025

プレナリーレクチャー Plenary lecture



- Arturo Alvarez-Buylla
(University of California,
San Francisco)

特別講演 Special lectures



- 大隅 典子 (東北大学)
Noriko Osumi
(Tohoku University)



- 岡野 栄之 (慶應義塾大学)
Hideyuki Okano
(Keio University)



- 小野寺 理 (新潟大学)
Osamu Onodera
(Niigata University)



- 小泉 修一 (山梨大学)
Schuichi Koizumi
(University of Yamanashi)

レジェンドレクチャー Legend lectures



- 竹市 雅俊 (理化学研究所)
Masatoshi Takeichi
(RIKEN)



- 御子柴 克彦 (上海科技大学)
Katsuhiko Mikoshiba
(ShanghaiTech University)

予定企画

- 理事会企画シンポジウム フラッグシッププロジェクト『リバーストランスレショナルリサーチ』
オーガナイザー: 林(高木) 朗子、七田 崇
- 日本再生医療学会合同シンポジウム
オーガナイザー: 岡野 栄之
- 優秀賞受賞者企画シンポジウム
オーガナイザー: 長井 淳
- テクニカルワークショップ
光学顕微鏡・電子顕微鏡・オミクス解析 など
- 神経化学の若手研究者育成セミナー
- 若手道場
- 第2回フォトコンテスト結果発表
- 研究室紹介
- ミニ口演「みんなの研究、3分でまるっと紹介！」

本大会のテーマは、「まるっと神経化学！」です。「まるっと」という言葉は今では全国的に用いられていますが、もともとは東海地方の「まるごと」を意味する方言です。近年、他学会と合同での開催やオンライン開催が続いておりますが、8年ぶりに日本神経化学学会が単独で現地開催する大会となります。そのため、「大会まるごと神経化学」、つまり、大会全体が神経化学のプログラムとなりますので、本学会の会員による発表や独自の企画を存分に楽しんでいただけます。また、「参加者まるごと神経化学」、つまり、若手からシニアまで全ての方が活躍し、交流できる会を実現します。さらに、一人でご参加いただく方や初めて参加される方にも楽しんでいただけるように工夫します。参加した全ての方が満足感を得られ、本学会の歴史を学びつつ、神経化学を研究する意義や楽しさを再発見できる大会を目指します。名古屋で皆様とお会いできるのを楽しみにしております。

第68回日本神経化学学会大会
大会長 澤本 和延
(名古屋市立大学大学院医学研究科 脳神経科学研究所 神経発達・再生医学分野)



日本神経化学会優秀賞受賞者研究紹介

アストロサイト病態生理学研究的の推進

長井 淳

理化学研究所 脳神経科学研究センター グリア-神経回路動態研究チーム

はじめに

1858年、Rudolf Virchow博士がニューロンや血管以外の脳細胞を「ニューログリア」として命名し、その後1893年にMichael von Lenhossek博士がそのうちの一種をアストロサイトと名付けた¹⁾。グリア細胞は哺乳類の脳細胞のうち約半数を占め、最も多く存在するグリア細胞であるアストロサイトは脳や脊髄にタイル状にひしめくように存在し、他の脳細胞および血管・脳境界領域と相互作用をしている。主要な機能としてニューロンに対する代謝サポート、イオン・神経伝達物質の取り込み、シナプスの形成・除去が挙げられる。アストロサイトの脳障害への関与は長らく認識されていたが、最大のボトルネックはアストロサイトの多機能性を時空間的に正確に操作・解析できる信頼性の高いツールが不足していたことである²⁾。特に、脳内でのアストロサイトの具体的な役割や機能メカニズムに関しては不明点が多く残されていた。これを克服するため、遺伝子改変マウスモデルをはじめ、より特異的にアストロサイトを標識し、in vivoで細胞を正確に観察・操作するツールが開発は現在もなお続いている。

最新のツールを用いて、筆者らは以前に背側線条体アストロサイト-ニューロンの連関メカニズムを明らかにし、大脳皮質や海馬のアストロサイトとは異なる線条体アストロサイト固有のシグナル経路や脳機能修飾を発見した³⁾ (日本神経化学奨励賞受賞の対象)。この発見から、アストロサイト分子シグナルはコンテキスト (時空間あるいは脳組織の状態) に影響を受け、その機能は多様であ

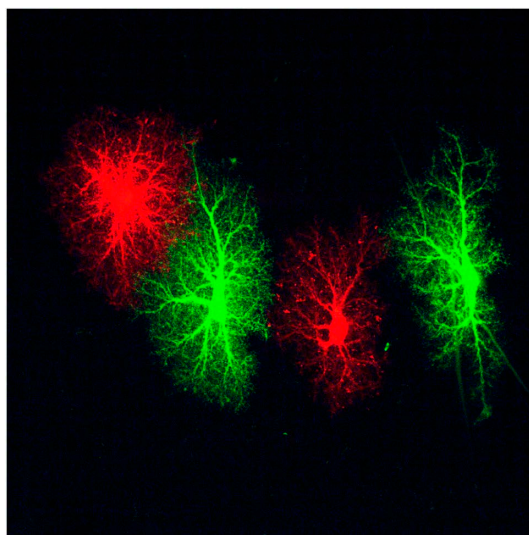


図1 蛍光色素を注入した4つの海馬CA1層のアストロサイト。複雑な形態からなるそれぞれのアストロサイトの領域はほぼ重なることなく (光学顕微鏡データによれば重複領域はおおよそ5%程度)、アストロサイトはタイル状に中枢神経系を埋め尽くす。Cell Centered Database <http://ccdb.ucsd.edu/index.shtml> (gil36342) より取得

るという示唆が得られた。

神経・精神疾患にはそれぞれ固有の病理学的・生理学的・生化学的特徴が存在する。これらの疾患に関連する遺伝子群は、ニューロンのみならずグリア、特にアストロサイトに高発現する遺伝子群に濃縮されることが指摘されている⁴⁾。病態生理へ寄与のするアストロサイト詳細な分子機構の同定およびその治療標的としてのポテンシャルについての検証は、とりわけ期待は大きいものの、これまで達成された例は少ない。その原因として、単一の病態に複雑かつ多数の交絡因子が存在するこ

とが挙げられる。例えば神経変性を伴う病態脳では、シナプス伝達異常、ニューロンの死滅、神経炎症、アストロサイト GPCR/Ca²⁺シグナルや細胞外 K⁺制御の変調が散見される⁵⁾。以上のように、アストロサイトにおけるシグナルの入出力は多岐にわたり、したがってアストロサイトによる脳機能制御の様式はさまざまである。

研究の着眼点

上記の事実を受けて、筆者らは「アストロサイトは数多くの脳疾患での寄与が示唆されているが、それぞれの病態生理的条件でのアストロサイトの寄与の“特異性”を明らかにしないことには、治療に結びつかない」と問題意識を新たにした。この問題を解決するために、アストロサイト分子シグナルの“特異的”操作ツールと、“網羅的”分子解析ツールの開発・採用を行い、HD 病態をモデルとした研究を通して“具体的”なアストロサイト GPCR を治療標的として提案するまでに至った。

このアストロサイト機能多様性を裏打ちするメカニズムを理解する上で、アストロサイトの複雑なシグナル伝達経路（例：Gq-, Gs-, Gi-GPCR/Ca²⁺シグナル）と出力機能および病態への寄与の対応関係を詳細に解析することが重要である。筆者らはこの複雑性を紐解くことを目標として、特異的な分子シグナル操作（Gq-GPCR シグナル遮断ツール）と網羅的な分子シグナル解析（アストロサイト RNA-seq）を開発した。これらの新たな解析法を用いて、(1)Gq-GPCR/Ca²⁺シグナルの局所回路および行動での役割、(2)多様な脳組織環境に応答するアストロサイトの分子的柔軟性/堅牢性、(3)アストロサイト依存的な神経変性メカニズムおよび治療標的、を明らかにすることを目的とした。

アストロサイト Gq-GPCR/Ca²⁺シグナル特異的な摂動ツールの開発

Gq-GPCR 経路によるアストロサイト Ca²⁺シグナルの活性化は脳、海馬、線条体など最も多くの

脳領域で観察され、アルツハイマー病・うつ様病態それぞれで亢進・減弱が報告されてきた^{6,7)}。しかし、アストロサイト Gq シグナルを特異的に操作するツールが存在しなかったため、アストロサイト Gq シグナルと脳機能の因果関係は未解明であった。これまでアストロサイト Gq シグナル低減ツールとして主に用いられてきた IP3R2 KO マウスでは、胎児期より全脳のアストロサイト Gq シグナルの大部分が消滅しているため、より優れた時空間的特異性のある操作ツールが必要であった。そこで、筆者らは細胞種選択的かつ Gq 経路特異的にシグナル伝達を遮断させるペプチド ibARK を見出し、クローニングを経て AAV ツールを開発した⁸⁾。培養系、脳スライス、生体内のアストロサイトで体系的なパレドーションを行った結果、ibARK はアストロサイトの自発的 Ca²⁺ や Gi-, Gs-GPCR シグナル、細胞形態・電気生理学的特徴に影響を与えず、リガンド依存的な Gq シグナル（数秒～数十秒の evoked シグナル）のみを遮断できることが明らかになった。AAV2/5-ibARK による回路特異的な、あるいは AAV-PHPeB-ibARK による全脳でのアストロサイト Gq シグナル遮断を行なったところ、アストロサイト Gq シグナルは驚愕反応の馴化に必要であることが新たに見出された。さらに、ibARK を前頭前野の興奮性ニューロンで用いたところ、Gq シグナルおよび神経伝達異常を遮断することで社会的敗北ストレスを軽減できることが明らかになった。このように、多様な細胞種・脳回路での Gq 遮断によって、神経・精神病態での Gq シグナルの役割を多角的に明らかにすることが可能となった。

多様な摂動に応答するアストロサイトの分子的柔軟性

また、異なるコンテキストにおける多様なアストロサイトの器質の変化を RNA レベルで網羅的に解析し、分子的特徴を無作為かつ体系的に発見する目的で、14 種の薬理的・病理学的・生理学的刺激を線条体アストロサイトに暴露し、RiboTag TRAP 法を用いて RNA シーケンスを行った⁹⁾。具

体的には、ハンチントン病 (HD) モデルマウス4群 (トランスジェニック R6/2 およびノックイン Q175 のそれぞれ発症前と発症後)、病理学的変性摂動を惹起したマウス4群 (LPS 全身炎症、線条体ニューロン死滅、線条体へのドーパミン神経投射消失、強迫性障害モデル)、アストロサイトイオンシグナル操作マウス3群 (Kir4.1 KO, IP3R2 KO および膜上 Ca^{2+} ポンプ強制発現系)、GPCR シグナル操作マウス3群 (線条体アストロサイトにおける G_q 、 G_s および G_i -DREADD 刺激)での遺伝子発現変化を網羅解析した。興味深いことに、各群間のアストロサイト分子変化は共通するものはきわめて少なく、固有な分子変化が観察された。これは“アストロサイトの反応多様性”を示唆している。クラシカルな視点では、病態におけるアストロサイトは一様に GFAP 上昇を伴うアストログリオーシスを示すことが一般的な理解であった。しかし、筆者らの解析により、ニューロン死滅や炎症惹起時には線条体アストロサイトはアストログリオーシス様の分子発現変化を示す一方で、HD 発症時においてはそのような予兆は観察されない^{9,10)}という驚きの事実が明らかとなった。

アストロサイト依存的な神経変性メカニズムおよび治療標的提案

アストログリオーシスを示さない HD アストロサイトの分子特性を明らかにするため、HD 患者やモデルマウスの分子シグナル変化の特徴を網羅的に調べたところ、アストロサイトにおける Gi-GPCR シグナルの低下が最も顕著であることが見出された。つまり HD アストロサイトの表現型はアストログリオーシスのような gain-of-function ではなく、loss-of-function であることが明らかになった。これらの結果から、アストロサイト Gi シグナル経路を刺激すると HD 症状を改善できるのではないかという仮設が導出された。HD マウスにおいて、線条体アストロサイト特異的な Gi-DREADD 刺激を慢性的に与えたところ、アストロサイト Ca^{2+} シグナルおよび細胞形態の異常、神経変性によるシナプスの喪失、シナプス伝達低減、7

種のマウス行動異常が有意に改善された。薬理実験により、これらの改善がアストロサイト由来のシナプス産生因子 TSP1 であることを見出した⁹⁾。

今後の展開

線虫、ハエ、ゼブラフィッシュ、マウスなど実験動物からヒトに至るまでアストロサイトは多種細胞と相互作用し多様な分子シグナルおよび出力機能をもつ。そのため、メカニズムをより強固にサポートする上で多階層解析がきわめて重要となる。したがって、本研究で筆者らが分子 (遺伝子改変、遺伝子網羅解析、薬理学)-細胞・回路 (シナプス電気生理、イメージング、薬理遺伝学)-個体 (行動解析) レベルで体系的に解析した点は大きな特色である。アストロサイトに高発現する内在性 Gi-GPCR を提案する目的でアストロサイト RNA-seq と臨床データを比較調査し、23 のアストロサイト GPCR を治療標的として提案した⁹⁾。GPCR シグナルの下流分子 TSP1 を介したシナプス産生の促進は HD や他のシナプス変性を伴う疾患を改善できる新たな治療戦略となる可能性がある。実際に、国内外に存在する豊富な化合物ライブラリーへのアクセスを活かし、標的分子を修飾する化合物スクリーニングに着手する動きがみられる^{11,12)}。

おわりに

脳機能のメカニズムを解明することは、現代生物学の最後のフロンティアの一つであり、人工知能の進化や、脳障害の理解に大きく貢献する。ニューロンとグリア細胞は約150年前に発見され、特に最近の実験技術の進歩により、脳研究は飛躍的に進展した。1950年代以降、電気生理学やイメージング技術の進化により、ニューロンの電気活動や行動への関与が深く理解されてきた。対照的に、同時期に発見されたグリアの役割は比較的解明が遅れていたが、グリアもニューロンと相互作用し、脳回路の重要な一部であることがわかってきた。特に、ニューロンとグリアの相互作用は

約5億年前の進化に由来するという事実が明らかになっている。シドニー・ブレナー博士(2002年ノーベル賞受賞者)は「科学の進歩は新しい技術、新しい発見、新しいアイデアの順序に従う」と述べた。グリア研究もこの順序に沿い、新技術の開発が進み、グリアの機能が徐々に解明されつつある。

謝 辞

本研究成果は、カリフォルニア大学ロサンゼルス校(UCLA)医学部生理学科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Baljit Khakh教授、共同研究者のPayman Galshani教授(UCLA)、Giovanni Coppola教授(UCLA)、Viviana Gradinaru教授(CalTech)に感謝いたします。また、本稿で紹介した研究内容は、NIH、日本学術振興会、上原記念生命科学財団からの研究助成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

- Verkhatsky A, Nedergaard M. Physiology of astroglia. *Physiol Rev*, 98(1), 239–389 (2018).
- Yu X, Nagai J, Khakh BS. Improved tools to study astrocytes. *Nat Rev Neurosci*, 21(3), 121–138 (2020).
- Nagai J, Rajbhandari AK, Gangwani MR, Hachisuka A, Coppola G, Masmanidis SC, Faselow MS, Khakh BS. Hyperactivity with disrupted attention by activation of an astrocyte synaptogenic cue. *Cell*, 177(5), 1280–1292.e20 (2019).
- Kelley KW, Nakao-Inoue H, Molofsky AV, Oldham MC. Variation among intact tissue samples reveals the core transcriptional features of human CNS cell classes. *Nat Neurosci*, 21(9), 1171–1184 (2018).
- Nagai J, Yu X, Papouin T, Cheong E, Freeman MR, Monk KR, Hastings MH, Haydon PG, Rowitch D, Shaham S, Khakh BS. Behaviorally consequential astrocytic regulation of neural circuits. *Neuron*, 109(4), 576–596 (2021).
- Cao X, Li LP, Wang Q, Wu Q, Hu HH, Zhang M, Fang YY, Zhang J, Li SJ, Xiong WC, Yan HC, Gao YB, Liu JH, Li XW, Sun LR, Zeng YN, Zhu XH, Gao TM. Astrocyte-derived ATP modulates depressive-like behaviors. *Nat Med*, 19(6), 773–777 (2013).
- Escartin C, Galea E, Lakatos A, O' Callaghan JP, Petzold GC, Serrano-Pozo A, Steinhäuser C, Volterra A, Carmignoto G, Agarwal A, Allen NJ, Araque A, Barbeito L, Barzilai A, Bergles DE, Bonvento G, Butt AM, Chen WT, Cohen-Salmon M, Cunningham C, Deneen B, De Strooper B, Díaz-Castro B, Farina C, Freeman M, Gallo V, Goldman JE, Goldman SA, Götz M, Gutiérrez A, Haydon PG, Heiland DH, Hol EM, Holt MG, Iino M, Kastanenka KV, Kettenmann H, Khakh BS, Koizumi S, Lee CJ, Liddelov SA, MacVicar BA, Magistretti P, Messing A, Mishra A, Molofsky AV, Murai KK, Norris CM, Okada S, Oliet SHR, Oliveira JF, Panatier A, Parpura V, Pekna M, Pekny M, Pellerin L, Perea G, Pérez-Nievas BG, Pfrieger FW, Poskanzer KE, Quintana FJ, Ransohoff RM, Riquelme-Perez M, Robel S, Rose CR, Rothstein JD, Rouach N, Rowitch DH, Semyanov A, Sirko S, Sontheimer H, Swanson RA, Vitorica J, Wanner IB, Wood LB, Wu J, Zheng B, Zimmer ER, Zorec R, Sofroniew MV, Verkhratsky A. Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions. *Nat Neurosci*, 24(3), 312–325 (2021).
- Nagai J, Bellafard A, Qu Z, Yu X, Ollivier M, Gangwani MR, Diaz-Castro B, Coppola G, Schumacher SM, Golshani P, Gradinaru V, Khakh BS. Specific and behaviorally consequential astrocyte Gq GPCR signaling attenuation in vivo with $i\beta$ ARK. *Neuron*, 109(14), 2256–2274.e9 (2021).
- Yu X, Nagai J, Marti-Solano M, Soto JS, Coppola G, Babu MM, Khakh BS. Context-specific striatal astrocyte molecular responses are phenotypically exploitable. *Neuron*, 108(6), 1146–1162.e10 (2020).
- Diaz-Castro B, Gangwani MR, Yu X, Coppola G, Khakh BS. Astrocyte molecular signatures in Huntington's disease. *Sci Transl Med*, 11(514), eaaw8546 (2019).
- Soto JS, Neupane C, Kaur M, Pandey V, Wohlschlegel

JA, Khakh BS. Astrocyte Gi-GPCR signaling corrects compulsive-like grooming and anxiety-related behaviors in Sapap3 knockout mice. *Neuron*, 112(20), 3412–3423.e6 (2024).

12) Ji R-R, BANG S, Chandra S. Compositions and methods for targeting gpcr for the prevention and treatment of pain. (2023). Patent WO2023069682A1.

活性酸素種感受性 TRP チャネルによる 血管性認知障害の病態制御機構の解明

抱 将史

和歌山県立医科大学 薬学部 病院薬学研究室

はじめに

超高齢社会の現代において認知症患者は増加の一途をたどっており、社会的な課題となっている。一方で、認知症の新規治療薬の創出は難航しており既存の治療薬の満足度も未だ低いままである。近年、軽度認知障害からアルツハイマー病や血管性認知症を含む多くの認知症に共通して脳血管障害が認められることが知られ始め¹⁾、脳血管障害が認知症の主要な原因の1つであることが支持されるようになってきた。脳血管障害に起因する認知機能障害として血管性認知障害 (vascular cognitive impairment: VCI) という疾患概念が提唱され、VCI を惹起する主な要因として加齢や生活習慣病などに伴い脳血流の穏やかな低下が続く慢性脳低灌流状態が知られている。慢性脳低灌流状態を伴う多くの動物モデルや認知症患者で神経細胞傷害に先立つ髄鞘の傷害や脱落 (白質傷害) が観察され、VCI の特徴的で重要な病変として注目されてきた^{2,3)}。しかし、慢性脳低灌流状態により惹起される VCI や白質傷害の病態制御機構には不明な点が多く、認知症の根本的治療法開発が難航している一因となっている。

慢性脳低灌流状態により惹起される VCI の研究には、マウスの両側総頸動脈に内径 0.18 mm のマイクロコイルを装着する手術により慢性脳低灌流状態を惹起する両側総頸動脈狭窄 (Bilateral common carotid artery stenosis: BCAS) モデルマウスが多く用いられてきた (図 1)^{4,5)}。BCAS モデルマウスは VCI の臨床像をよく反映し、神経細胞傷

害に先立ち手術の約 4 週後から認知機能障害と白質傷害が認められることが知られている。さらに BCAS モデルマウスではグリア細胞の活性化が認められ、活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) が病態に関与することが示唆されている^{2,6)}。

そこで筆者は、慢性脳低灌流状態に伴い発症する認知機能障害、白質傷害の病態制御機構の解明を目指し、グリア細胞に機能的に発現する ROS 感受性 transient receptor potential (TRP) チャネルの TRPM2 および TRPA1 に着目して研究を進めてきた。本稿では VCI 病態における TRPM2 とミクログリア、TRPA1 とアストロサイトの病態制御機構についての筆者らの研究成果⁷⁻⁹⁾を紹介する。

VCI における TRPM2 の病態増悪機構

TRPM2 は脳内のミクログリア¹⁰⁾、神経細胞¹¹⁾ や単球・マクロファージ¹²⁾、好中球¹³⁾ などの末梢免疫細胞などに機能的に発現する ROS 感受性の Ca²⁺ 透過性非選択的カチオンチャネルである。TRPM2 は炎症性サイトカイン/ケモカインなどの産生を介した様々な炎症性疾患への関与が報告されている¹⁴⁾。一方で筆者らは、食餌投与によりミクログリアを除去できる CSF1R 阻害薬の PLX3397 を用いて、慢性脳低灌流によって惹起される VCI においてミクログリアを介した脳内炎症が病態増悪に関与することを見出した¹⁵⁾。そこで本稿では、TRPM2 とミクログリアに着目し慢性脳低灌流や加齢に伴い認められる認知機能障害、白質傷害への脳内炎症の関与について研究を行った。

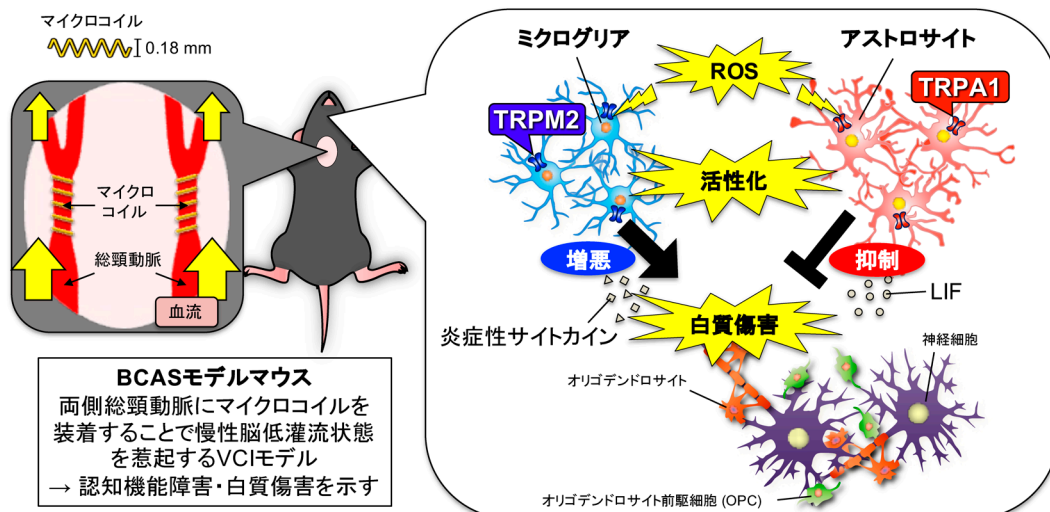


図1 VCIにおけるROS感受性TRPチャンネルを介した病態制御の二面性

BCASモデルマウスを用いた解析により、BCAS処置28日後において野生型マウスで認知機能障害、白質傷害が認められたのに対し、TRPM2欠損マウスでは抑制された。VCIにおけるミクログリアの機能へのTRPM2の関与を調べるため、白質が豊富な脳部位の脳梁において免疫染色を行ったところ、BCAS処置により野生型マウスではIBA1陽性ミクログリア数が増加したがTRPM2欠損マウスでは抑制された。またBCAS処置28日後の脳梁において、野生型マウスではIL1 β やTNF α などの炎症性サイトカインが増加したがTRPM2欠損マウスでは抑制された。

次に加齢に伴う認知機能低下へのTRPM2、ミクログリアの関与を調べるため高齢マウスを用いた解析を行った。20-24ヶ月齢の高齢野生型マウスでは認知機能低下、白質傷害が認められたのに対し、高齢TRPM2欠損マウスでは認められなかった。また脳梁において高齢野生型マウスで認められたIBA1陽性ミクログリア数や*Tnfa*発現の増加が高齢TRPM2欠損マウスでは認められなかった。

以上より、慢性脳低灌流や加齢に伴う認知機能障害、白質傷害の病態増悪にTRPM2とミクログリアの活性化に伴う脳内炎症が関与していることを明らかにした(図1)^{7,8)}。

VCIにおけるTRPA1の病態抑制機構

TRPA1は最もredox感受性の高いTRPチャンネルで¹⁶⁾、知覚神経の侵害受容器に発現し様々な痛みに関与することが知られている¹⁷⁾。中枢神経系において、TRPA1はアストロサイト¹⁸⁻²⁰⁾、血管内皮細胞²¹⁾、オリゴデンドロサイト²²⁾などに発現し、アルツハイマー病や脳血管疾患への関与が報告されている²²⁻²⁵⁾。本稿では慢性脳低灌流により惹起されるVCIにおけるTRPA1の役割に着目し、脳内に最も豊富に存在するグリア細胞であるアストロサイトとの関与についてBCASモデルマウスを用いて検証した。

野生型マウスにおいて、BCAS処置により惹起される認知機能障害、白質傷害は、モデル作製28日後の後期で観察されたが、14日後の早期では観察されなかった。一方で、TRPA1欠損マウスでは、BCAS処置14日後の早期から認知機能障害、白質傷害が認められた。次に、BCAS処置後の野生型マウスにTRPA1刺激薬のシンナムアルデヒドを連日投与することで、BCAS処置28日後の後期に認められた認知機能障害、白質傷害が抑制された。VCIにおけるアストロサイトの機能へのTRPA1の関与を調べるため、免疫染色や定量的PCRを用いた組織学的解析を行ったところ、野

生型マウスで BCAS 処置 14 日後の早期から脳梁での GFAP 陽性アストロサイト数や *Gfap* 遺伝子発現が増加したが、TRPA1 欠損マウスでは増加しなかった。そこで Cre-loxP システムを用いて細胞種特異的 TRPA1 欠損マウスを作製し検討を行ったところ、全身 TRPA1 欠損マウスと同様に BCAS 処置 14 日後の早期において、アストロサイト特異的 TRPA1 欠損マウスでも認知機能障害、白質傷害が認められた。一方、TRPA1 の発現が知られる血管内皮細胞やオリゴデンドロサイト系譜細胞の特異的 TRPA1 欠損マウスでは認知機能障害、白質傷害は観察されなかった。これより、アストロサイトの TRPA1 が VCI において病態抑制の役割を担っている可能性が示された。

次に TRPA1 による VCI 病態抑制の分子機序を明らかにするため、RNAseq により遺伝子発現変動を網羅的に解析した。BCAS 処置により TRPA1 欠損マウスと比べ野生型マウスでアストロサイト関連遺伝子の発現増加が認められた。発現変動が認められた遺伝子について Gene Ontology エンリッチメント解析を行い、上位に見出されたアストロサイト関連遺伝子の中から髄鞘化促進作用のある白血病阻止因子 (leukemia inhibitory factor: LIF)²⁶⁾ に着目し解析を行った。脳梁や MACS により分取したアストロサイトにおける定量的 PCR により、BCAS 処置 14 日後の野生型マウスでは *Lif* の発現増加が認められたのに対し、TRPA1 欠損マウスでは遺伝子発現に変化は認められなかった。さらに脳梁の免疫染色により、BCAS 処置 14 日後の野生型マウスでは GFAP 陽性アストロサイトで LIF の増加が認められたのに対し、TRPA1 欠損マウスでは認められなかった。そこで、慢性脳低灌流により惹起される VCI への LIF の作用を評価するため、LIF 受容体を構成する gp130 の阻害薬の SC144 や抗 LIF 中和抗体を野生型マウスに投与し解析を行った。BCAS 処置 14 日後の早期の野生型マウスでは認められなかった認知機能障害、白質傷害が SC144 の連日腹腔内投与や抗 LIF 中和抗体の脳室内投与により観察された。これより TRPA1 を介したアストロサイトからの LIF の増加が病態抑制に関与することが示された。

TRPA1 を介した病態抑制機序をさらに詳細に明らかにするため、初代培養細胞を用いた実験を行った。初代培養アストロサイトに TRPA1 刺激作用のある H₂O₂ を処置すると、野生型アストロサイトで PKC/p38 の活性化を介した *Lif* の発現増加が認められた。さらに H₂O₂ を処置した野生型アストロサイトの培養上清を初代培養オリゴデンドロサイト前駆細胞 (OPC) に適用することで髄鞘を形成する成熟オリゴデンドロサイトへの分化が促進された。一方で、TRPA1 欠損アストロサイトでは H₂O₂ 処置による *Lif* の発現増加やアストロサイト培養上清による OPC の成熟オリゴデンドロサイトへの分化促進作用は認められなかった。また H₂O₂ を処置した野生型アストロサイトの培養上清に抗 LIF 中和抗体を処置することで、OPC に対する分化促進作用が抑制された。

以上より、アストロサイトの TRPA1 活性化が LIF の産生を介して髄鞘形成を促進することで、VCI における内因性の生体防御機構を担っていることを明らかにした (図 1)⁹⁾。

おわりに

最近、アルツハイマー病において新たに疾患修飾薬が承認され注目を集めているが、解決すべき課題も多く残されており、認知症の新規治療薬の創出は未だに難航している。近年、アルツハイマー病を含む多くの認知症を VCI として捉え、認知症の主要な原因として脳血管障害やそれに伴う白質傷害の重要性が支持されるものの、脳血管障害や白質傷害を対象に新規治療標的を探索する研究は十分に進んでいない。脳血流の低下や白質傷害はうつ病などの他の中枢神経疾患においても観察されることが知られており²⁷⁾、治療対象としての白質傷害の重要性を明らかにした本稿の研究成果は、VCI を始めとした多くの中枢神経疾患に対する創薬標的探索のための有望な研究戦略となることが期待される。

謝 辞

本稿で紹介した研究成果は、京都大学大学院薬学研究科生体機能解析学分野で得られたものです。本研究の遂行にあたり多大なるご指導を賜った金子周司先生、白川久志先生、中川貴之先生、永安一樹先生をはじめとした研究室の方々、京都大学大学院工学研究科の森泰生先生、山梨大学大学院総合研究部医学域の小泉修一先生、繁富英治先生をはじめとした共同研究者の先生方に、心より感謝申し上げます。また、この度、本稿の執筆機会を与えて下さいました日本神経化学会奨励賞選考委員の先生方、ならびに編集部、関係者の皆様に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: A journey through neurovascular coupling in health and disease. *Neuron*, 96(1), 17–42 (2017).
- 2) Saggi R, Schumacher T, Gerich F, Rakers C, Tai K, Delekate A, Petzold GC. Astroglial NF- κ B contributes to white matter damage and cognitive impairment in a mouse model of vascular dementia. *Acta Neuropathol Commun*, 4(1), 76 (2016).
- 3) Dichgans M, Leys D. Vascular cognitive impairment. *Circ Res*, 120(3), 573–591 (2017).
- 4) Shibata M, Ohtani R, Ihara M, Tomimoto H. White matter lesions and glial activation in a novel mouse model of chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke*, 35(11), 2598–2603 (2004).
- 5) Kakae M, Kawashita A, Onogi H, Nakagawa T, Shirakawa H. Bilateral common carotid artery stenosis in mice: A model of chronic cerebral hypoperfusion-induced vascular cognitive impairment. *Bio Protoc*, 14(13), e5022 (2024).
- 6) Miyamoto N, Maki T, Pham LD, Hayakawa K, Seo JH, Mandeville ET, Mandeville JB, Kim KW, Lo EH, Arai K. Oxidative stress interferes with white matter renewal after prolonged cerebral hypoperfusion in mice. *Stroke*, 44(12), 3516–3521 (2013).
- 7) Miyanohara J, Kakae M, Nagayasu K, Nakagawa T, Mori Y, Arai K, Shirakawa H, Kaneko S. TRPM2 channel aggravates CNS inflammation and cognitive impairment via activation of microglia in chronic cerebral hypoperfusion. *J Neurosci*, 38(14), 3520–3533 (2018).
- 8) Kakae M, Miyanohara J, Morishima M, Nagayasu K, Mori Y, Shirakawa H, Kaneko S. Pathophysiological role of TRPM2 in age-related cognitive impairment in mice. *Neuroscience*, 408, 204–213 (2019).
- 9) Kakae M, Nakajima H, Tabori S, Kawashita A, Miyanohara J, Morishima M, Nagayasu K, Nakagawa T, Shigetomi E, Koizumi S, Mori Y, Kaneko S, Shirakawa H. The astrocytic TRPA1 channel mediates an intrinsic protective response to vascular cognitive impairment via LIF production. *Sci Adv*, 9(29), eadh0102 (2023).
- 10) Miyake T, Shirakawa H, Kusano A, Sakimoto S, Konno M, Nakagawa T, Mori Y, Kaneko S. TRPM2 contributes to LPS/IFN γ -induced production of nitric oxide via the p38/JNK pathway in microglia. *Biochem Biophys Res Commun*, 444(2), 212–217 (2014).
- 11) Kaneko S, Kawakami S, Hara Y, Wakamori M, Itoh E, Minami T, Takada Y, Kume T, Katsuki H, Mori Y, Akaike A. A critical role of TRPM2 in neuronal cell death by hydrogen peroxide. *J Pharmacol Sci*, 101(1), 66–76 (2006).
- 12) Yamamoto S, Shimizu S, Kiyonaka S, Takahashi N, Wajima T, Hara Y, Negoro T, Hiroi T, Kiuchi Y, Okada T, Kaneko S, Lange I, Fleig A, Penner R, Nishi M, Takeshima H, Mori Y. TRPM2-mediated Ca²⁺ influx induces chemokine production in monocytes that aggravates inflammatory neutrophil infiltration. *Nat Med*, 14(7), 738–747 (2008).
- 13) Hiroi T, Wajima T, Negoro T, Ishii M, Nakano Y, Kiuchi Y, Mori Y, Shimizu S. Neutrophil TRPM2 channels are implicated in the exacerbation of myocardial ischaemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res*, 97(2), 271–281 (2013).
- 14) Haraguchi K, Kawamoto A, Isami K, Maeda S, Kusano A, Asakura K, Shirakawa H, Mori Y, Nakagawa T, Kaneko S. TRPM2 contributes to inflammatory and neuropathic pain through the aggravation of pronociceptive inflammatory responses in mice. *J Neurosci*,

- 32(11), 3931–3941 (2012).
- 15) Kakae M, Tabori S, Morishima M, Nagayasu K, Shirakawa H, Kaneko S. Depletion of microglia ameliorates white matter injury and cognitive impairment in a mouse chronic cerebral hypoperfusion model. *Biochem Biophys Res Commun*, 514(4), 1040–1044 (2019).
 - 16) Takahashi N, Kuwaki T, Kiyonaka S, Numata T, Kozai D, Mizuno Y, Yamamoto S, Naito S, Knevels E, Carmeliet P, Oga T, Kaneko S, Suga S, Nokami T, Yoshida J, Mori Y. TRPA1 underlies a sensing mechanism for O₂. *Nat Chem Biol*, 7(10), 701–711 (2011).
 - 17) Bautista DM, Pellegrino M, Tsunozaki M. TRPA1: A gatekeeper for inflammation. *Annu Rev Physiol*, 75(1), 181–200 (2013).
 - 18) Shigetomi E, Tong X, Kwan KY, Corey DP, Khakh BS. TRPA1 channels regulate astrocyte resting calcium and inhibitory synapse efficacy through GAT-3. *Nat Neurosci*, 15(1), 70–80 (2011).
 - 19) Shigetomi E, Jackson-Weaver O, Huckstepp RT, O’Dell TJ, Khakh BS. TRPA1 channels are regulators of astrocyte basal calcium levels and long-term potentiation via constitutive D-serine release. *J Neurosci*, 33(24), 10143–10153 (2013).
 - 20) Oh SJ, Lee JM, Kim HB, Lee J, Han S, Bae JY, Hong GS, Koh W, Kwon J, Hwang ES, Woo DH, Youn I, Cho IJ, Bae YC, Lee S, Shim JW, Park JH, Lee CJ. Ultrasonic neuromodulation via astrocytic TRPA1. *Curr Biol*, 29(20), 3386–3401.e8 (2019).
 - 21) Earley S, Gonzales AL, Crnich R. Endothelium-dependent cerebral artery dilation mediated by TRPA1 and Ca²⁺-activated K⁺ channels. *Circ Res*, 104(8), 987–994 (2009).
 - 22) Hamilton NB, Kolodziejczyk K, Kougioumtzidou E, Attwell D. Proton-gated Ca²⁺-permeable TRP channels damage myelin in conditions mimicking ischaemia. *Nature*, 529(7587), 523–527 (2016).
 - 23) Pires PW, Earley S. Neuroprotective effects of TRPA1 channels in the cerebral endothelium following ischemic stroke. *eLife*, 7, e35316 (2018).
 - 24) Lee KI, Lee HT, Lin HC, Tsay HJ, Tsai FC, Shyue SK, Lee TS. Role of transient receptor potential ankyrin 1 channels in Alzheimer’s disease. *J Neuroinflammation*, 13(1), 92 (2016).
 - 25) Paumier A, Boisseau S, Jacquier-Sarlin M, Pernet-Gallay K, Buisson A, Albrieux M. Astrocyte-neuron interplay is critical for Alzheimer’s disease pathogenesis and is rescued by TRPA1 channel blockade. *Brain*, 145(1), 388–405 (2022).
 - 26) Ishibashi T, Dakin KA, Stevens B, Lee PR, Kozlov SV, Stewart CL, Fields RD. Astrocytes promote myelination in response to electrical impulses. *Neuron*, 49(6), 823–832 (2006).
 - 27) Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, Launer LJ, Laurent S, Lopez OL, Nyenhuis D, Petersen RC, Schneider JA, Tzourio C, Arnett DK, Bennett DA, Chui HC, Higashida RT, Lindquist R, Nilsson PM, Roman GC, Sellke FW, Seshadri S; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 42(9), 2672–2713 (2011).

日本神経化学会奨励賞受賞者研究紹介

経験依存的な社会性形成と内側前頭前皮質発達における ミクログリア由来 BDNF の機能解析

小森 崇史

奈良県立医科大学 精神医学講座

はじめに

視覚などの感覚機能獲得には臨界期が存在し、生後の限られた期間の刺激・経験によって神経可塑性が高まる¹⁾。また、臨界期は様々な要因によってその時期が制御されている。例えば、視覚野においては臨界期の脳由来神経栄養因子 (Brain-derived neurotrophic factor; BDNF) 過剰は興奮性/抑制性神経バランス (E/I バランス) における抑制性神経強化 (E<I) の変化をもたらし、臨界期を早期閉鎖する²⁾。また、いくつかの研究はミクログリアが感覚野の臨界期に関与することを示している³⁻⁵⁾。一方、感覚機能と同様に、マウスの社会性も限られた期間の社会的経験に依存して発達する。生後21–35日目 (P21–P35) に幼若期社会的隔離 (juvenile social isolation; j-SI) を経験した j-SI マウスは、その後の再社会化によっても社会性は回復しない⁶⁾。この j-SI マウスでは、内側前頭前皮質 (mPFC) で E<I の変化を認め、さらにミクログリアが分泌する神経栄養因子の量が過剰となる^{7,8)}。これら神経栄養因子の過剰、E<I への変化、ミクログリアの関与といった現象は、視覚臨界期を制御する前述の現象を想起させるものであった。そこで、「社会性獲得の臨界期は、ミクログリアによる BDNF 過剰およびそれに付随する mPFC の E<I 変化によって制御されるのではないか」と仮説を立てて検証を行った⁹⁾。これまで、ミクログリアが社会性¹⁰⁾ や、mPFC のシナプス刈り込み¹¹⁾、mPFC 依存的な認知機能に時期特異的に関与する¹²⁾ ことは知られていたが、ミクログリアが社会性臨界期を制御するかどうかは不明であった。

j-SI 体験はミクログリア由来 *Bdnf* (MG-*Bdnf*) を増加させた

まずマウスを用いて幼少期の社会的経験剥脱が MG-*Bdnf* に与える影響を検証した。P21 で離乳を行い、集団飼育する群 (group-housed; GH マウス) と、P21–P35 まで隔離飼育して P35 で年齢・性別・系統を一致させたマウスと再社会化 (3–5 匹) を行う群 (j-SI マウス) を作成した。

先行研究と一致し^{6,13)}、3chamber 社会性テストにおいて j-SI マウスは GH マウスと比較して社会性が低下していた。そして特筆すべきことに、j-SI が終了する P35 の時点から成体期に渡るまで皮質全体および mPFC における MG-*Bdnf* 発現が増加していた。一方で、皮質および mPFC のバルク組織では、*Bdnf* 発現に差は認められなかった。これらの結果は、j-SI が MG-*Bdnf* の過剰発現を誘発し、再社会化を行っても成体期までその影響は持続し、改善が見られないことを示唆した。

MG-BDNF の過剰発現は社会性低下と mPFC 錐体細胞の機能変化を生じた

続いて、MG-BDNF を過剰発現させた遺伝子組換えマウスを用いて、社会性の低下が再現できるかを検証した。このマウスは、*Iba1-tTA* transgenic マウスと *Bdnf-tetO* knock-in マウスを交配させており (*Iba1-tTA::Bdnf*^(tetO/+) マウス; *Iba1-Bdnf* マウス)、Tet-off system によってドキシサイクリン (DOX) の非存在下で MG-BDNF が過剰発現しており、DOX

を投与すると MG-BDNF が正常化する (ELISA にて確認)。つまり、DOX の投与時期をずらすことにより、MG-BDNF が時期特異的に果たす役割についても検証することが可能である。コントロールには、*Bdnf*^(tetO/+) マウスを用いた。

3chamber 社会性テストにおいて *Iba1-Bdnf* マウスの社会性を評価したところ、コントロールマウスと比較して社会性が低下していた。また、3chamber という人為的環境を排除するため、自由環境下でマウスの動きを追跡して社会的アプローチの回数をカウント出来る装置を作成して (the augmented reality-based long-term animal behavior observing system; AR-LABO) 社会性の検証を行ったが、やはり *Iba1-Bdnf* マウスの社会性は低下していた。

次に、*Iba1-Bdnf* マウスにおける mPFC 第5層錐体細胞において whole-cell patch-clamp 記録を行って、電気的活動を測定した。その結果、*Iba1-Bdnf* マウスの mPFC 第5層錐体細胞において、自発発火頻度が減少していた。また、spontaneous excitatory postsynaptic current (sEPSC) の頻度が低下し、spontaneous inhibitory postsynaptic current (sIPSC) の頻度が増加していた。miniature EPSC (mEPSC) および IPSC (mIPSC) においても同様の変化を認めた。これらは、*j-SI* マウスでみられる mPFC 第5層錐体細胞の変化とほぼ一致していた。また、視床下部後部の錐体細胞ではこの変化は認められず、*j-SI* マウスと同様の結果であった¹³⁾。これらの結果は、幼少期からの MG-BDNF の持続的な増加が、mPFC 第5層錐体細胞の興奮性を低下させ、また、抑制性シナプス入力を増加させて抑制性神経回路の活性を高めていることを示唆した。まとめると、MG-BDNF の過剰発現は、*j-SI* マウスで観察された社会性障害および mPFC 機能障害を誘発した。

MG-BDNF の過剰発現は mPFC の補体系遺伝子の発現を変化させた

MG-BDNF の過剰発現が mPFC に与える影響をさらに検証するため、*Iba1-Bdnf* マウスの mPFC の RNAseq 解析を行った。その結果、*Iba1-Bdnf* マウスではコントロールマウスと比較して、*C1qa* を起

点とする補体系の遺伝子発現が減少していた。また、*C3ar1* の遺伝子発現も低下していた。一方で、各種サイトカインや神経栄養因子には変化を認めなかった。これらの結果は、MG-BDNF の過剰発現は、mPFC において補体系の混乱を生じさせ、結果として E/I バランスの異常を生み出すことが示唆された。

若年期から MG-BDNF を正常化すると社会性障害や mPFC 機能異常を生じない

社会性の臨界期である P21–P35 に MG-BDNF が関与しているかどうかを検証するため、P21 から DOX を開始して MG-BDNF を正常化させたところ、社会性に障害は生じず、mPFC の機能異常も生じなかった。一方で、臨界期を過ぎた P50 から MG-BDNF を正常化しても電気生理学的な異常は回復せず、錐体細胞の発火頻度の減少や、sIPSC・mIPSC の頻度増加は残存したままであった。しかし、社会性については改善を認めたため、これらは EPSC の改善による結果であると解釈した。まとめると MG-BDNF は、mPFC の抑制性神経発達には若年期に厳密な時期特異的役割を果たしている一方で、社会性については成人期になっても、EPSC の調整を介して社会性を回復させうることが示唆された。

ヒトのマクロファージにおける BDNF 発現は小児期の経験と相関していた

最後に、本結果がトランスレーショナルな意義をもっているかを検証した。まず、通常飼育したマウスにおいて、末梢血単核細胞と *MG-Bdnf* 発現に相関があることを明らかにした。よって、ヒトの末梢血から単球を採取してマクロファージに分化させ、それをミクログリアに見立てて *BDNF* 発現を測定することにした。また、幼少期トラウマ体験の心理指標である Child Abuse Trauma Scale (CATS)^{14, 15)} を調べ、マクロファージ *BDNF* との相関を調べた。その結果、M2 マクロファージにおける *BDNF* 発現と幼少期トラウマ体験の重症度との間には正の相関を認め、トランスレーシオナ

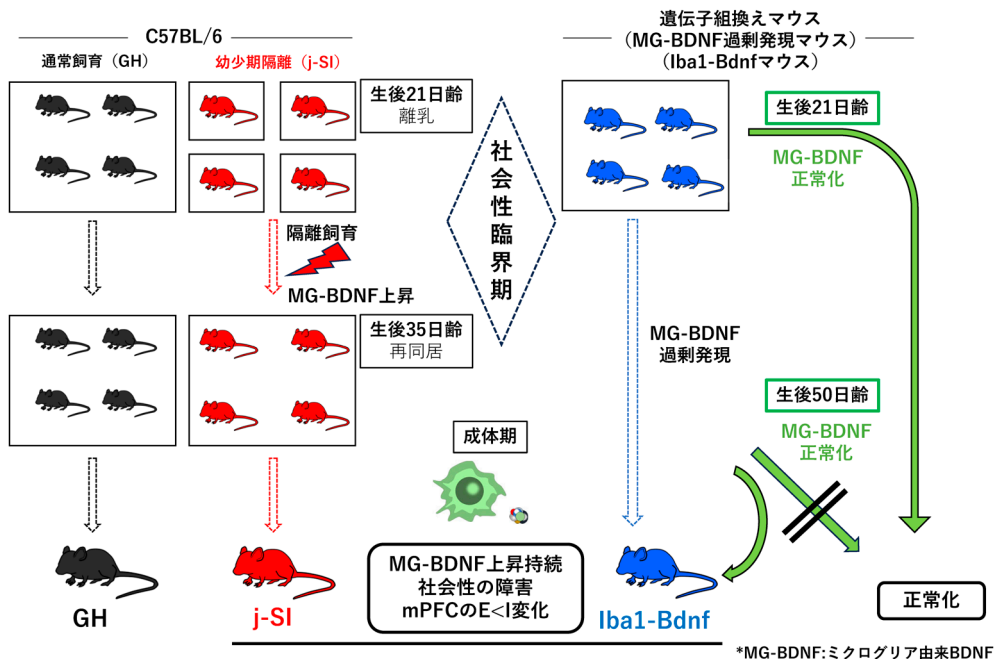


図1 社会性および mPFC 発達における MG-BDNF の影響

ルな結果が得られた。一方で、M1 マクロファージにおける *BDNF* 発現と CATS 総スコアとの間に相関は認めなかった。(なお、ヒト研究は奈良県立医科大学医の倫理審査委員会の承認を得て実施し、参加者に十分なインフォームドコンセントを行い、書面にて同意を得た。また、個人情報保護に十分な配慮を行った。)

おわりに

近年、様々な精神疾患にミクログリアが関与している可能性が示唆されている¹⁶⁾。精神疾患の多くは社会性の障害を呈するため、社会性障害のメカニズムを解明することは喫緊の課題である。本研究では、幼少期の孤立体験によって生じる社会性障害に MG-BDNF が時期特異的に関与していることを明らかにした⁹⁾。また、精神科臨床医であることを活かして、ヒトサンプルを用いてトランスレーショナルな研究を行うことが出来た。マクロファージをミクログリアに見立てて、というのは起源¹⁷⁾の問題からも大きな限界点ではあるが、幼少期逆境体験によって *BDNF* が減少するの

ではなく増加するというトランスレーショナルな結果が得られた点は興味深い。なお、DOX 投与の期間が表現系に影響している可能性があることや、mPFC の E/I 変化と社会性の可逆性の時期特異性が完全には一致しなかったことなどは限界点であり、さらなる検証を要するところである。しかしながら、この不一致は臨床において、MG-BDNF への介入による社会性回復の可能性を示唆するものであり、決してネガティブなことではない。本研究の成果を基に、幼少期にネグレクトなどの孤立・孤独体験を有する患者の治療法の開発やその効果的な時期の特定を目指し、さらに研究を続けていきたい。

謝辞

本研究を行うにあたり、多くの共同研究者の先生方に多大なるご指導とご協力を賜りました。この場をお借りして心より感謝申し上げます。また、このような荣誉ある賞および本稿執筆の機会をいただき、選考委員の先生方や関係者の皆様方に心より御礼申し上げます。

文 献

- 1) Hensch TK. Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nat Rev Neurosci*, 6(11), 877–888 (2005).
- 2) Huang ZJ, Kirkwood A, Pizzorusso T, Porciatti V, Morales B, Bear MF, Maffei L, Tonegawa S. BDNF Regulates the maturation of inhibition and the critical period of plasticity in mouse visual cortex. *Cell*, 98(6), 739–755 (1999).
- 3) Sipe GO, Lowery RL, Tremblay M, Kelly EA, Lamantia CE, Majewska AK. Microglial P2Y12 is necessary for synaptic plasticity in mouse visual cortex. *Nat Commun*, 7(1), 10905 (2016).
- 4) Kalish BT, Barkat TR, Diel EE, Zhang EJ, Greenberg ME, Hensch TK. Single-nucleus RNA sequencing of mouse auditory cortex reveals critical period triggers and brakes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 117(21), 11744–11752 (2020).
- 5) Gibel-Russo R, Benacom D, Di Nardo AA. Non-cell-autonomous factors implicated in parvalbumin interneuron maturation and critical periods. *Front Neural Circuits*, 16, 875873 (2022).
- 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) Yamamuro K, Yoshino H, Ogawa Y, Okamura K, Nishihata Y, Makinodan M, Saito Y, Kishimoto T. Juvenile social isolation enhances the activity of inhibitory neuronal circuits in the medial prefrontal cortex. *Front Cell Neurosci*, 14, 105 (2020).
- 8) Ikawa D, Makinodan M, Iwata K, Ohgidani M, Kato TA, Yamashita Y, Yamamuro K, Kimoto S, Toritsuka M, Yamauchi T, Fukami SI, Yoshino H, Okumura K, Tanaka T, Wanaka A, Owada Y, Tsujii M, Sugiyama T, Tsuchiya K, Mori N, Hashimoto R, Matsuzaki H, Kanba S, Kishimoto T. Microglia-derived neuregulin expression in psychiatric disorders. *Brain Behav Immun*, 61, 375–385 (2017).
- 9) Komori T, Okamura K, Ikehara M, Yamamuro K, Endo N, Okumura K, Yamauchi T, Ikawa D, Ouji-Sageshima N, Toritsuka M, Takada R, Kayashima Y, Ishida R, Mori Y, Kamikawa K, Noriyama Y, Nishi Y, Ito T, Saito Y, Nishi M, Kishimoto T, Tanaka KF, Hiroi N, Makinodan M. Brain-derived neurotrophic factor from microglia regulates neuronal development in the medial prefrontal cortex and its associated social behavior. *Mol Psychiatry*, 29(5), 1338–1349 (2024).
- 10) Zhan Y, Paolicelli RC, Sforzazzini F, Weinhard L, Bolasco G, Pagani F, Vyssotski AL, Bifone A, Gozzi A, Ragozzino D, Gross CT. Deficient neuron-microglia signaling results in impaired functional brain connectivity and social behavior. *Nat Neurosci*, 17(3), 400–406 (2014).
- 11) Mallya AP, Wang HD, Lee HNR, Deutch AY. Microglial pruning of synapses in the prefrontal cortex during adolescence. *Cereb Cortex*, 29(4), 1634–1643 (2019).
- 12) Schalbetter SM, von Arx AS, Cruz-Ochoa N, Dawson K, Ivanov A, Mueller FS, Lin HY, Ampert R, Mildenerberger W, Mattei D, Beule D, Földy C, Greter M, Notter T, Meyer U. Adolescence is a sensitive period for prefrontal microglia to act on cognitive development. *Sci Adv*, 8(9), eabi6672 (2022).
- 13) Yamamuro K, Bicks LK, Leventhal MB, Kato D, Im S, Flanigan ME, Garkun Y, Norman KJ, Caro K, Sadahiro M, Kullander K, Akbarian S, Russo SJ, Morishita H. A prefrontal-paraventricular thalamus circuit requires juvenile social experience to regulate adult sociability in mice. *Nat Neurosci*, 23(10), 1240–1252 (2020).
- 14) Sanders B, Becker-Laussen E. The measurement of psychological maltreatment: Early data on the child abuse and trauma scale. *Child Abuse Negl*, 19(3), 315–323 (1995).
- 15) Tanabe H, Ozawa S, Goto K. Psychometric properties of the Japanese version of the Child Abuse and Trauma Scale (CATS). *The 9th Annual Meeting of the Japanese Society for Traumatic Stress Studies* (2010).
- 16) Tay TL, Béchade C, D’Andrea I, St-Pierre MK, Henry MS, Roumier A, Tremblay ME. Microglia gone rogue: Impacts on psychiatric disorders across the lifespan. *Front Mol Neurosci*, 10, 421 (2017).
- 17) Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, Nandi S, See P, Gokhan S, Mehler MF, Conway SJ, Ng LG, Stanley ER, Samokhvalov IM, Merad M. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science*, 330(6005), 841–845 (2010).

日本神経化学会奨励賞受賞者研究紹介

グリア由来グルタミン酸トランスポーターの シナプス局在メカニズムの解明

出羽 健一

理化学研究所 脳神経科学研究センター グリア-神経回路動態研究チーム

はじめに

脳神経系は電気的信号により情報を交換する神経細胞のネットワークで形成されている。神経細胞はシナプスと呼ばれる場を介してシナプス前終末から後終末へと、情報の伝達を行う。この際に前終末から分泌される神経伝達物質であるグルタミン酸は、直ちにシナプス周囲を被覆する被覆するグリア細胞（アストロサイト）によって回収される。この除去システムはシナプス機能の恒常性を維持するのに必須であり、遊離グルタミン酸がシナプス間に滞留してしまうと必要以上の神経興奮が起こり、てんかん等の様々な神経疾患を誘発するとされている。

グルタミン酸を細胞内に取り込むシステムとして、細胞膜上に存在するグルタミン酸トランスポーターが存在する(図1)。このトランスポーターは神経細胞とアストロサイトの両方が持っているが、それぞれ役割が異なることが報告されている¹⁾。特にアストロサイト膜上のトランスポーターであるGLASTはより高濃度のグルタミン酸に対して親和性が高く、分泌直後のグルタミン酸を素早く回収する役割を担っている。そしてこの時の回収効率にはGLASTとシナプスの距離が大きく関わっていることが明らかとなっている²⁾。しかしながらシナプスという非常に微細な構造の中で、GLASTが効率的にシナプスを探し出し、そこに局在するメカニズムについては不明であった。

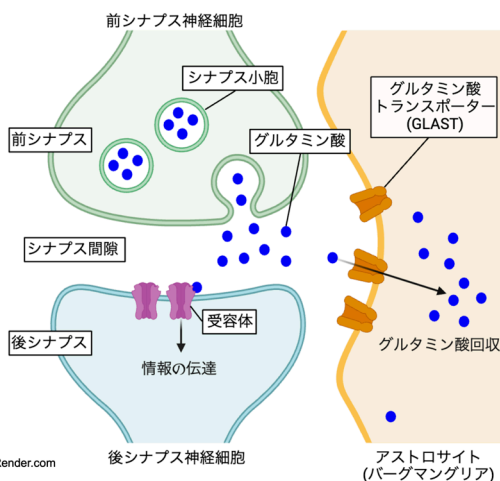


図1 シナプスの構造とアストロサイトによるグルタミン酸回収システム

DSCAM-GLAST 相互作用の発見

ヒト21番染色体上に存在する Down syndrome cell adhesion molecule (DSCAM) はダウン症の関連遺伝子として発見され³⁾、近年では統合失調症や自閉症等に関わることも示唆されている⁴⁻⁹⁾。DSCAMはDSCAM同士の細胞外ドメインを介して接着と反発という異なる機能を使い分けており、これまでさまざまな生物種において神経系の発生・発達に重要な役割を果たしてきたことが報告されてきた^{10, 11)}。また、DSCAMと結合する他の分子も報告されており¹²⁾、我々はこの分子の持つ機能的多様性に注目し、小脳シナプス画分からDSCAM抗体を用いた免疫沈降によってDSCAMタンパク質とそれに結合する分子群をまとめて分離

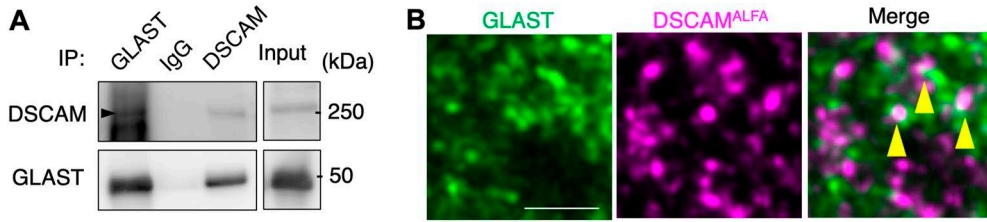


図2 小脳抽出液中の DSCAM 結合分子と小脳組織におけるタンパク質局在

し、その分離産物をウエスタンブロット法で調べて見ると、その中に GLAST 分子も含まれていることが観察された (図2A)。つまり、小脳において DSCAM と GLAST が結合していることが示唆された。さらに DSCAM-ALFA tag タンパク質が発現するゲノム編集マウス (*Dscam*^{ALFA/ALFA}) の免疫組織化学染色を行った。ALFA タグと GLAST のシグナルが隣接していることから、DSCAM-ALFA と GLAST のシグナルが小脳組織で共局在することが認められた (図2: 黄色矢頭)。また、*Dscam* 遺伝子の mRNA の分布を調べたところ、小脳の各種神経細胞では発現するものの、小脳のアストロサイトであるバグマングリアには発現が認められなかった。そのため、DSCAM と GLAST の相互作用は神経細胞とバグマングリアの二つの細胞間で起きていると考えられた。

DSCAM 機能欠損による GLAST の脱局在化

実際にこの相互作用が生体内で機能していることを確かめるため、*Dscam* 遺伝子の機能欠損マウス (*Dscam*^{del17/del17}) を用いて以下の実験を行った。まず、成体小脳のプルキンエ細胞に電極を刺してパッチクランプ法で神経活動を調べたところ、*Dscam*^{del17/del17} では興奮性シナプスの一つである平行線維シナプスにおいて、GLAST が担っている早い段階でのグルタミン酸回収効率が低下していた (図3A)。さらにこのマウスでは、GLAST タンパク質の発現量自体には変化は認められなかったが、免疫電子顕微鏡実験によって GLAST の興奮性シナプス (平行線維シナプス) における分布を調べると、バグマングリア細胞膜上の GLAST 分子のシナプスへの集積が阻害されていることが

明らかになった (図3B)。このことから、神経細胞で発現する DSCAM が失われると GLAST のシナプス周囲への集積が阻害され、結果的にバグマングリアによる遊離グルタミン酸の回収が損なわれることが示唆された。

グルタミン酸回収の不全が引き起こす神経回路への影響

この遊離グルタミン酸除去システムの役割は、過興奮から神経細胞を守ることだけではない。神経発達や学習は、適切なタイミングと適切な閾値での神経伝達によって制御されている。そこで、プルキンエ細胞へと投射する2種類の興奮性シナプス (平行線維シナプスと登上線維シナプス) の発達について調べた。この2種類のシナプスは、お互いに競合してテリトリーを奪い合いながら発達する¹³⁾。登上線維シナプスは発達に伴って少しずつプルキンエ細胞の基部から樹状突起の末端方向 (上方) へと数を増やしていく一方で、平行線維シナプスはそのから枝分かれした微細な突起でシナプス数を増やすことが知られている¹³⁾。正常なマウスと比べて、*Dscam*^{del17/del17} マウスでは、登上線維シナプスの上方への拡大が極端に損なわれることが観察された。この現象は、*Dscam* 遺伝子をプルキンエ細胞だけで阻害したノックアウトマウス (*Dscam*^{flox/flox}; *Pfcp2Cre*) でも認められたため、プルキンエ細胞で発現する DSCAM タンパク質こそが、このシナプス発達に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。この2種類のシナプスが互いのテリトリーを決めるメカニズムには発達時期における平行線維からの入力が必要であることが示唆されている¹⁴⁾。DSCAM が失われると平

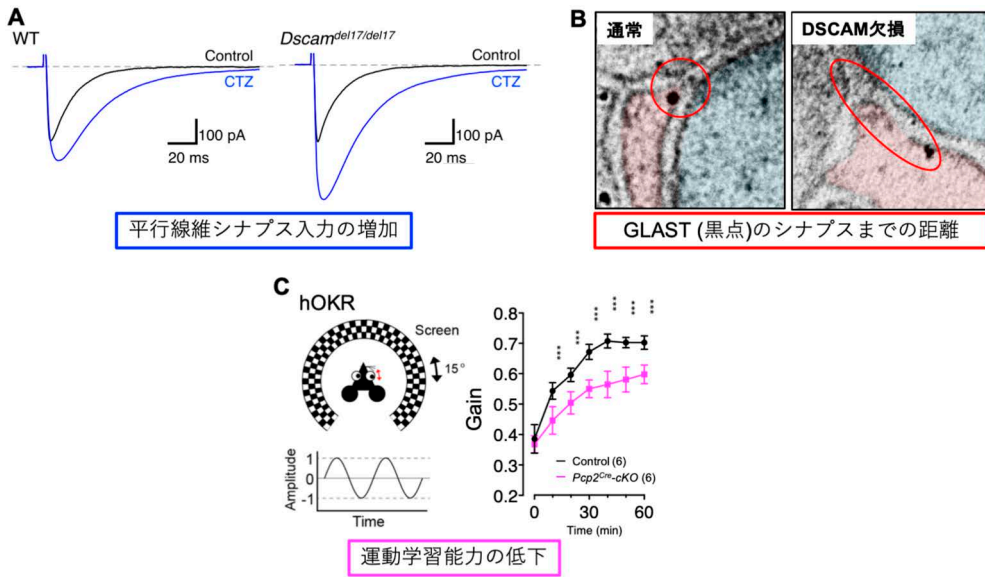


図3 DSCAM 欠損によって引き起こされる神経機能および行動障害

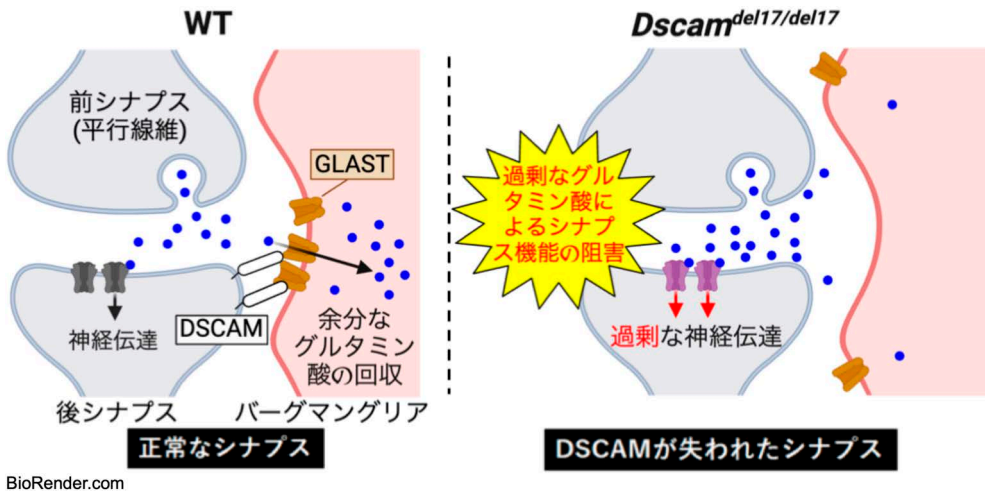


図4 DSCAM 機能欠損により生じるシナプスでのグルタミン酸漏出の模式図

行線維シナプスで遊離グルタミン酸が滞留することによりこのバランスが崩れるため、競合する登上線維シナプスの発達を阻害したという可能性が浮上した。そこで、*Dscam*^{flax/flax};*Pfcp2Cre* マウスに対して、GLASTのグルタミン酸取り込み促進剤(リルゾール)を投与したところ、登上線維シナプスの発達異常が軽減された。

最後に、マウスの運動学習(hOKR)について検討した。チェック模様の壁の内側にマウスを固定

し、その壁を15度ずつ左右に周期的に動かすと、マウスは目でこの動きを追う。訓練を重ねて学習すると次第にこの動きが上手になってくるが、*Dscam*^{flax/flax};*Pfcp2Cre* マウスでは、この学習能力が極端に低下していた(図3C)。登上線維シナプスの発達がこの運動学習に関わることが知られていることから¹⁵⁾、DSCAMが登上線維シナプスの発達制御を介して、運動学習に関与すると考えられる。以上のことから、DSCAM欠損はGLASTによ

る遊離グルタミン酸の取り込み障害を介した登上線維シナプスの発達異や運動障害を引き起こすことが示唆された (図4)。

おわりに

グリア由来グルタミン酸トランスポーターには GLAST と GLT-1 の2種類が存在する。アストロサイトがどちらを発現するかは脳領域または脳の状態によって異なる。興味深いことに大脳皮質の抽出液を用いた DSCAM のプロテオミクス結果から、DSCAM はどちらのグルタミン酸トランスポーターとも結合する可能性が示唆された¹⁶⁾。よって今回我々が発見したメカニズムは小脳にとどまらず、より広範囲で機能していると考えられ、他の高次脳機能との関与を明らかにすることで上述の精神疾患の病態の理解に繋がることが期待される。

謝 辞

本研究は、主に国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 病態生化学研究部において実施いたしました。特に、当時ご指導を賜りました星野幹雄先生 (病態生化学研究部 部長) および、小泉修一先生 (山梨大学) には、心より感謝申し上げます。また、論文投稿に至るまで多くの方々から多大なお力添えを賜りましたこと、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。さらに、本稿執筆の機会を頂戴いたしました日本神経化学会、ならびに優秀賞・奨励賞選考委員会および編集委員の先生方に、深く感謝申し上げます。今後も、研究者として科学に貢献するべく、また神経化学分野のさらなる発展に寄与するため、一層の努力を重ねる所存です。

文 献

1) Takayasu Y, Iino M, Shimamoto K, Tanaka K, Ozawa S. Glial glutamate transporters maintain one-to-one relationship at the climbing fiber-Purkinje cell synapse by preventing glutamate spillover. *J Neurosci*, 26(24),

6563–6572 (2006).

- 2) Ageta-Ishihara N, Yamazaki M, Konno K, Nakayama H, Abe M, Hashimoto K, Nishioka T, Kaibuchi K, Hattori S, Miyakawa T, Tanaka K, Huda F, Hirai H, Hashimoto K, Watanabe M, Sakimura K, Kinoshita M. A CDC42EP4/septin-based perisynaptic glial scaffold facilitates glutamate clearance. *Nat Commun*, 6(1), 10090 (2015).
- 3) Yamakawa K, Huot YK, Haendelt MA, Hubert R, Chen XN, Lyons GE, Korenberg JR. DSCAM: A novel member of the immunoglobulin superfamily maps in a Down syndrome region and is involved in the development of the nervous system. *Hum Mol Genet*, 7(2), 227–237 (1998).
- 4) Amano K, Yamada K, Iwayama Y, Detera-Wadleigh SD, Hattori E, Toyota T, Tokunaga K, Yoshikawa T, Yamakawa K. Association study between the Down syndrome cell adhesion molecule (DSCAM) gene and bipolar disorder. *Psychiatr Genet*, 18(1), 1–10 (2008).
- 5) De Rubeis S, He X, Goldberg AP, Poultney CS, Samocha K, Cicek AE, Kou Y, Liu L, Fromer M, Walker S, Singh T, Klei L, Kosmicki J, Shih-Chen F, Aleksic B, Biscaldi M, Bolton PF, Brownfeld JM, Cai J, Campbell NG, Carracedo A, Chahrouh MH, Chiacchetti AG, Coon H, Crawford EL, Curran SR, Dawson G, Duketis E, Fernandez BA, Gallagher L, Geller E, Guter SJ, Hill RS, Ionita-Laza J, Jimenez Gonzalez P, Kilpinen H, Klauck SM, Klevzon A, Lee I, Lei I, Lei J, Lehtimäki T, Lin CF, Ma'ayan A, Marshall CR, McInnes AL, Neale B, Owen MJ, Ozaki N, Parellada M, Parr JR, Purcell S, Puura K, Rajagopalan D, Rehnström K, Reichenberg A, Sabo A, Sachse M, Sanders SJ, Schafer C, Schulte-Rüther M, Skuse D, Stevens C, Szatmari P, Tammimies K, Valladares O, Voran A, Li-San W, Weiss LA, Willsey AJ, Yu TW, Yuen RK, Cook EH, Freitag CM, Gill M, Hultman CM, Lehner T, Palotie A, Schellenberg GD, Sklar P, State MW, Sutcliffe JS, Walsh CA, Scherer SW, Zwick ME, Barrett JC, Cutler DJ, Roeder K, Devlin B, Daly MJ, Buxbaum JDDDD StudyHomozygosity Mapping Collaborative for AutismUK10K Consortium. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature*, 515(7526), 209–215 (2014).

- 6) Iossifov I, O'Roak BJ, Sanders SJ, Ronemus M, Krumm N, Levy D, Stessman HA, Witherspoon KT, Vives L, Patterson KE, Smith JD, Paepfer B, Nickerson DA, Dea J, Dong S, Gonzalez LE, Mandell JD, Mane SM, Murtha MT, Sullivan CA, Walker MF, Waqar Z, Wei L, Willsey AJ, Yamrom B, Lee YH, Grabowska E, Dalkic E, Wang Z, Marks S, Andrews P, Leotta A, Kendall J, Hakker I, Rosenbaum J, Ma B, Rodgers L, Troge J, Narzisi G, Yoon S, Schatz MC, Ye K, McCombie WR, Shendure J, Eichler EE, State MW, Wigler M. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature*, 515(7526), 216–221 (2014).
- 7) Yuen CRK, et al. Whole genome sequencing resource identifies 18 new candidate genes for autism spectrum disorder. *Nat Neurosci*, 20(4), 602–611 (2017).
- 8) Turner TN, Hormozdiari F, Duyzend MH, McClymont SA, Hook PW, Iossifov I, Raja A, Baker C, Hoekzema K, Stessman HA, Zody MC, Nelson BJ, Huddleston J, Sandstrom R, Smith JD, Hanna D, Swanson JM, Faustman EM, Bamshad MJ, Stamatoyannopoulos J, Nickerson DA, McCallion AS, Darnell R, Eichler EE. Genome sequencing of autism-affected families reveals disruption of putative noncoding regulatory DNA. *Am J Hum Genet*, 98(1), 58–74 (2016).
- 9) Wang T, Guo H, Xiong B, Stessman HA, Wu H, Coe BP, Turner TN, Liu Y, Zhao W, Hoekzema K, Vives L, Xia L, Tang M, Ou J, Chen B, Shen Y, Xun G, Long M, Lin J, Kronenberg ZN, Peng Y, Bai T, Li H, Ke X, Hu Z, Zhao J, Zou X, Xia K, Eichler EE. De novo genic mutations among a Chinese autism spectrum disorder cohort. *Nat Commun*, 7(1), 13316 (2016).
- 10) Yamagata M, Sanes JR. Dscam and Sidekick proteins direct lamina-specific synaptic connections in vertebrate retina. *Nature*, 451(7177), 465–469 (2008).
- 11) Fuerst PG, Koizumi A, Masland RH, Burgess RW. Neurite arborization and mosaic spacing in the mouse retina require DSCAM. *Nature*, 451(7177), 470–474 (2008).
- 12) Ly A, Nikolaev A, Suresh G, Zheng Y, Tessier-Lavigne M, Stein E. DSCAM is a netrin receptor that collaborates with DCC in mediating turning responses to netrin-1. *Cell*, 133(7), 1241–1254 (2008).
- 13) Kano M, Watanabe T. Developmental synapse remodeling in the cerebellum and visual thalamus. *F1000 Res*, 8, F1000 (2019).
- 14) Ichikawa R, Hashimoto K, Miyazaki T, Uchigashima M, Yamasaki M, Aiba A, Kano M, Watanabe M. Territories of heterologous inputs onto Purkinje cell dendrites are segregated by mGluR1-dependent parallel fibre synapse elimination. *Proc Natl Acad Sci USA*, 113(8), 2282–2287 (2016).
- 15) Kakegawa W, Mitakidis N, Miura E, Abe M, Matsuda K, Takeo YH, Kohda K, Motohashi J, Takahashi A, Nagao S, Muramatsu S, Watanabe M, Sakimura K, Aricescu AR, Yuzaki M. Anterograde C1q11 signaling is required in order to determine and maintain a single-winner climbing fiber in the mouse cerebellum. *Neuron*, 85(2), 316–329 (2015).
- 16) Arimura N, Okada M, Taya S, Dewa KI, Tsuzuki A, Uetake H, Miyashita S, Hashizume K, Shimaoka K, Egusa S, Nishioka T, Yanagawa Y, Yamakawa K, Inoue YU, Inoue T, Kaibuchi K, Hoshino M. DSCAM regulates delamination of neurons in the developing midbrain. *Sci Adv*, 6(36), eaba1693 (2020).

第17回 若手研究者育成セミナー開催の報告

第17回を迎えた若手研究者育成セミナーは、日本神経化学会、日本神経科学会および日本生物学的精神医学会の3学会合同大会として開催されたNEURO2024(第67回日本神経化学会大会・第47回日本神経科学大会・第46回日本生物学的精神医学会年会)にあわせて、2024年7月22日(月)福岡サンパレスにて開催されました。2日間に渡る育成セミナーを行うのが慣例ですが、今回はNeuro2024の日程を考慮し、1日限定の開催となりました。3学会合同での開催ということで、各学会から広く参加者を募り、受講生66名、講師18名、チューター11名、世話人12名の総勢107名が参加するセミナーとなりました。

今回の若手研究者育成セミナーでは、いくつか新たな試みが実行されました。まず、個別セミナーでは、例年2名の講師と10名程度のセミナー参加者のグループが構成され、2時間程度の個別セミナーを行っていましたが、今大会では、講師1名とチューター1名およびセミナー参加者3-4名といった5-6名程度の少人数グループ(18グループ)に分かれ、さらに2部制(約1時間/部)を導入し、より多くの講師や参加者と交流が持てるよう、第1部と第2部でグループ構成を変えた上で個別セミナーを行いました。結果として、講師による講義とセミナー参加者自身による研究内容の紹介、およびフリーディスカッションをメンバー構成の異なるグループで2度行う形式になりました。その結果、1時間という時間の中でめりはりが生まれ、また少人数のグループということでより活発なディスカッションが可能になったと、多くの参加者から評価して頂きました。個別セミナーの後には、休憩を挟んで全体討論会および懇親会を行いました。この場では、基本的なルールは設けず、軽食と飲み物を手に語り合える形式にし、流



第17回若手研究者育成セミナー 全体討論会前の集合写真 福岡サンパレスにて

動性を高めるためにほとんどの椅子を撤去しました。そうした中で、すべてのセミナー参加者がサイエンスについて、また時にはキャリアパスそしてプライベートについて語り合い、非常に充実した時間を過ごせたのではないかと思います。会場として利用した会議室がやや手狭な印象があった半面、互いの距離を保つことが義務付けられていたコロナ禍が過ぎ去ったのだと、改めて感じさせる時間でした。

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。セミナーの開催趣旨にご賛同いただき、ご支援頂け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厚く御礼申し上げます。来年は、名古屋で開催の第68回日本神経化学会大会に合わせて第18回若手研究者育成セミナーも開催予定です。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おります。

第17回 Neuro2024 若手研究者育成セミナー 世話人代表 増田隆博
世話人副代表 坂井謙斗

若手研究者育成セミナー参加レポート

第17回 若手研究者育成セミナー参加記
～縦横のコミュニティ形成～

久保田友人

山梨大学大学院 総合研究部 医学域 薬理学講座 博士課程3年

若手研究者育成セミナー LOVER のボス；小泉修一先生からご紹介いただいて初めて参加した第14回(奈良大会)から本セミナーの魅力にはまり、今回で4回目の参加でした。今年は、Neuro2024 初日の夜に、一日集中型で開催されました(福岡サンパレスホテル)。今年からの新たな試みとして、グループセッションは、講師の先生と参加者が議論しやすいように少人数制で、かつ多くの人と交流できるように2回に分けて行われました。私は、「病態時におけるアストロサイト-ミエリン相互作用」に興味を持っています。そこで「アストロサイト-シナプス間のタンパク質相互作用研究」の第一線でご活躍されている九州大学・高野哲也先生、ミエリン研究を代表に「脳疾患研究」を先導する NCNP・村松里衣子先生から研究やキャリアについて学びたいと考え、ご両名を講師として志望しました。偉大な先生方を前に緊張しましたが、少人数制のおかげで発言し易く、これまでのご研究やご経験、その経緯について事細かくお聞きすることができました。高野先生からは、「まず知りたいことの青写真を決め、次にアプローチを考える(開発する)」と、これまでのご経験を交えながらアイデアの練り方を教わりました。Split-TurboID 法という画期的な技術もその発想から生まれたのだと伺い、感銘を受けました。高野先生は大学院生・ポスドク時代に、気になる先生のもとに突撃しに行っていたと言い、私も積極的に行く姿勢を見習いたいと強く思いました。村松先生からは、研究や留学について「やらないで後悔するより、やって後悔した方が良いから、とにかく

挑戦してみたら？」と勇気づけられるお言葉を頂戴しました。ご高名な先生方から鼓舞され、モチベーションが爆上がりしました。村松先生は、育児とトップレベルの研究を両立されており、効率的な仕事術に感服しました。松村先生に憧れているという女性研究者の方も多いです。

本セミナーでは、「縦のつながり(講師-参加者)」に加えて、「横のつながり(参加者-参加者)」も促進されます。グループセッション後には、全体討論会が開かれ、多くの先生方や同年代の研究者とお話する機会を頂きました。今回は合同大会ということもあって、これまでお会いする機会の少なかった方々とも交流を深めることができました。本セミナーで知り合った人を通じて、また新たに知人ができて…と次々に輪が広がり、指数関数的に仲間が増えていきます。そのおかげで、若手道場の発表を聞きに来てくれる人も相加的・相乗的に増え、沢山のコメントやアドバイスを頂戴し、充実の時間を過ごせました。私は、同年代の研究者は「ライバル」というよりむしろ「同志」だと考えています。研究は楽しいですが、毎日すべてが楽しいわけではありません。そんな時に、若手育成セミナーで出会った元気な人たちを思い出し、自分も頑張ろう！と励みになります。互いにエールを送り合い、切磋琢磨しながら同世代の強力なチームを形成していきたいと考えており、若手同士の「横のつながり」は特に大事にしています。講師の先生から教わったことを胸に、若手で一致団結して神経科学をさらに盛り上げていきたいと考えています。

本セミナーに参加している方々は知りたい・学びたい・貢献したい、と意欲的な人が多いので、そのような方々と語り合うことが本当に楽しく、いくら時間があっても話し足りません。そこで、本セミナーで出会った同志たちとセミナー後に、'延長戦'と称して二次会を行いました。研究にまつわる話であったり、そうではない話であったり…。過去にはラーメン屋で朝5時までグリアの話で盛り上がっていたこともあります(変態です)。これも若手育成セミナーの醍醐味なのではないかと思えます。早くも次回のセミナーが待ち遠しいです。

若手研究者育成セミナーは、日本神経化学会がモットーに掲げる「若手育成」のプロジェクトのひとつで、講師の先生方は、懇切丁寧なご指導をさせていただきます。将来の進路に関係なく、全ての若手研究者にオススメです。私が、本セミナーに参加して良かったことを以下に簡単に列挙します。

- ・脳科学トップランナーから研究やこれまでのご経験を学べる。
- ・キャリアプランについて相談できる(性別、アカデミア・企業問わず)。
- ・縦横のつながりを深められる。
- ・自分の長所、短所について気付ける。
- ・自分やその研究をアピールできる。

最後に、ご多忙のところ素晴らしい本セミナーを企画・運営・サポートしてくださった Neuro2024 大会長の小泉修一先生、岡部繁男先生、山末英典先生、世話人代表の増田隆博先生、副代表の坂井謙斗先生、世話人の先生方、チューターの先生方、講師の先生方、一般財団法人 ながひさ科学振興財団様に厚く感謝申し上げます。

若手研究者育成セミナー参加レポート

若手研究者育成セミナーに参加して

高瀬 エズギ

九州大学大学院医学研究院 神経内科学

九州大学大学院医学研究院 神経内科学 大学院生の高瀬エズギです。

現在、磯部紀子教授・山崎亮准教授のご指導のもと、多発性硬化症など中枢神経系の免疫疾患の基礎メカニズムについて研究しています。今年、教授からの勧めもあり、初めて若手研究者セミナーに参加しました。このセミナーに参加したいと思った理由は主に2つあります。

第一に、海外の医学部を卒業し、進学のために来日した外国人として、博士号取得も間近に迫っています。しかし、研究室の仲間が様々な日本の大学について、「この大学は特定のプロトコルに優れている」とか、「あの大学は特定の実験に特化した道具を持っている」とか、「この大学は特定の分野に特化している」といった話をするとき、私は自分のネットワークのギャップを感じることがありました。また、他の大学で特定のテーマについて研究している先輩や後輩の話もよく聞きます。私は日本の大学を卒業したことがないので、日本の他の大学や研究者のことをよく知り、日本の研究状況について情報を得る必要性を感じていました。そのため、セミナーに参加した第一の目的は、各分野で高い能力を持つ研究者とのネットワークを広げること、そして自分の知識を深めることでした。

第二に、研究者としてのキャリアを追求することに情熱を燃やす女性として、この分野でロールモデルとなる人物を持つことは、特に私がアカデミアの世界に移行していく上で極めて重要だと考えたからです。私は、すでにこの道を成功裏に歩んできた人たちから学び、彼らの経験や、どのよ

うにして現在の地位を獲得したのかについて見識を深めたいと思いました。そうすることで、私自身の道しるべとなったらと考えました。

2024年若手研究者セミナーは福岡で開催された。参加者は希望調査に基づいていくつかのグループに分けられ、各グループは講師2人、チューター1人、学生8~9人で構成されました。事前に参加したい講師を2人選ぶ機会が設けられていました。私は九州大学の高野哲也先生と国立精神・神経医療研究センターの村松里衣子先生のセッションに参加させていただきました。

高野哲也先生は、私が研究で直面している問題に取り組むための方法を開発しているので、先生のお話を聞いてとてもインスピレーションを受けました。研究テーマの選び方をお聞きしたところ、「自分が一番知りたいことを追求する」というお答えでした。目まぐるしく変化する研究環境の中でも、自分の専門分野にこだわり、一貫性を保ち続けたことが成功につながったのだと思いました。これからどのように研究を続けていけばいいのか悩んだとき、先生の言葉は私を導いてくれると思います。

村松里衣子先生のセッションはとても刺激的で、特に研究開発のタイムラインを時系列でとてもわかりやすく説明して下さったことが印象に残っています。研究者がどのようにして一貫した画期的な研究を成し遂げることができるのか、そのヒントを与えていただきました。セッション中、自分の研究でいくつかチェックすべきアイデアまで得ることができました。また、仕事と私生活を見事に両立させている女性研究者としてもイ

ンスピレーションを受けました。村松里衣子先生は私のアイドルです！

今回の第17回若手研究者育成セミナーは、日本神経化学会大会・日本神経科学大会・日本生物学的精神医学会年会の会員を参加可能とあったため、多くの方々と交流できることを大変楽しみにしていました。私はこのセミナーにとっても熱中していたので、体験記の執筆を依頼され光栄に思います。

セミナーの後の全体討論会では、日本全国のさまざまな大学の研究者と知り合い、さまざまな研究分野の新しいトピックについて知識を得ることができました。時間が経つのがあっという間で、研究者の方々と何時間でもおしゃべりしていたくらいでした。また、すでに博士号を取得し、キャリアをスタートさせた先輩の研究者の方々にも出会うことができました。キャリア形成のことでだけでなく、女性科学者としてワークライフバランスを保つことについても貴重なアドバイスを受けることができたのは幸運だったと思います。生涯の友情や将来の共同研究につながるようなつながりもできたと思います。日本で研究キャリアを積みたいと考えている私にとって、このセミナーは素晴らしい機会となりました。

最後に、若手研究者プログラムから得たいいくつかの重要な教訓を紹介したいです。そのひとつは、画期的な研究を実現するためのコラボレーションの重要性です。自分の研究室でできないことがあれば、他の研究者に相談することは成功への近道だと考えました。もうひとつ強調したいのは、教授陣と若手研究者たちの思いやりと熱意を目の当たりにしたことです。研究には浮き沈みがあり、常に最高の結果が得られるとは限りません。しかし、私はこのプログラムから、最終的に良い結果を出すために、いかに一貫性を保ち、モチベーションを維持するかを学びました。今回のセミナーを通して、新しい視点からのアイデアや知見を得ることができ、これからのキャリアの進む道が見えたことが私にとって大きな収穫となりました。

最後になりましたが、このセミナーに申し込むにあたり、私を支えてくださり、若手研究者を見守ってくださった大会長の増田隆博先生（九州大学）と坂井謙斗先生（山梨大学）に感謝の意を表したいと思います。このセミナーを企画してくださった講師、チューター、オーガナイザー、スタッフ、協賛企業の皆様、そしてセミナー中に来た気さくで親かな友人たちに感謝申し上げます。

第67回日本神経化学学会大会 若手道場優秀発表賞受賞の声

慶應義塾大学医学部5年
慶應義塾大学再生医療リサーチセンター
東京都健康長寿医療センター研究所神経変性疾患研究
加藤 玖里純

この度は大変光栄な賞をいただきましたこと、心より感謝申し上げます。受賞に際し、大会関係者の皆様、平素よりご指導を賜っております慶應義塾大学再生医療リサーチセンターの岡野栄之センター長、森本悟副センター長、埼玉医科大学国際医療センター 脳神経内科・脳卒中内科の高橋慎一教授はじめ、先生方に厚く御礼申し上げます。演題発表ならびに質疑応答におきましては、多くの先生方よりご助言いただき、大変勉強になりました。現在私は、疾患特異的人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) を用いた筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の病態解明ならびに治療法探索研究に携わらせていただいております。今後は本学会での学びを糧に、さらに研究活動に邁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、何卒よろしくお願い申し上げます。

九州大学大学院薬学研究院 薬理学分野
川邊 陸

この度は NEURO2024 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。学会関係者のみなさまと、研究室の方々にこの場を借りて御礼申し上げます。3年前に若手道場で発表した際、みなさまと熱い議論ができたことに感銘を受け、またこの場で発表したいとの想いを胸に研究に励んでまいりました。今回、念願が叶って発表の場を頂き、さらに賞まで頂けましたことに感激しております。今後により一層精進する所存でございますので、ご指導ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。

九州大学 大学院薬学研究院 薬理学分野 修士課程2年
野巻 昂平

この度はこのような素晴らしい賞を頂戴し大変光栄に存じます。学会関係者の皆様、ならびに日頃よりご指導を賜っております先生方には深く御礼申し上げます。今回、私は正常発達過程の脳・脊髄における CD11c 陽性ミクログリア亜集団の時空間的動態について発表させて頂きました。発表に際して多くの先生方より頂戴しましたご意見を糧により一層研究に邁進してまいります。今後とも変わらぬご指導・ご鞭撻のほど、宜しく御礼申し上げます。

バイラー医科大学博士課程5年

古田 能農

この度は素晴らしい賞を頂き、大変光栄に存じます。私は2019年に米国のバイラー医科大学博士課程に進学し、アルツハイマー病におけるてんかんが海馬での神経新生にどう影響するか、分子生物学的な観点で研究をしてまいりました。今回の若手育成道場でもその内容を発表させていただき、日本人研究者コミュニティから研究内容や発表方法に関する多数の有益なフィードバックを頂くことができました。頂いたアドバイスを生かし、今後のプロジェクト論文文化に向けて精進していこうと思えます。

名古屋市立大学大学院医学研究科

脳神経科学研究所 神経発達・再生医学分野

松本 真実

この度は、若手道場優秀発表賞をいただき、大変光栄に存じます。本発表は私が博士課程1年時に初めて若手道場にて発表させていただきました研究を継続し、最近論文化した内容で構成された発表でした。思い入れの深い研究成果を評価していただけたことを嬉しく思っております。受賞に際し、学会関係者の皆様と日頃よりご指導を賜っております澤本和延教授に深く御礼申し上げます。今回の受賞を糧に、一層研究に精進してまいります。

第1回フォトコンテストのご報告

出版・広報委員会 フォトコンテスト担当
旭川医科大学 扇谷 昌宏

この度、日本神経化学会では新たな試みとして、フォトコンテストを開催いたしました。小泉理事長の肝煎りの企画ということで、出版広報委員会のメンバーも澤本委員長、山岸副委員長を中心に一致団結して準備いたしました。初めての試みであるため、応募要領、審査方法、応募フォームの作成など試行錯誤しながら、何とか開催に漕ぎ着けました。また、応募はあるのだろうか？という一抹の不安も感じておりましたが、蓋を開けてみれば会員の皆様から20作品もの応募があり、フォトコンテストへの関心の高さが伺えました。同時に、応募作品の学術的・芸術的なレベルの高さに驚かされました。どの作品も素晴らしく、審査は難航を極めました。会員の皆様と審査委員の投票による厳正な審査の結果、1件の最優秀賞と4件の優秀賞が決定いたしました。惜しくも今回入賞に至らなかった作品も大変素晴らしかったので、ぜひ次回もご応募をお待ちしています。

なお、受賞者にはNEURO2024福岡大会で小泉審査委員長より表彰が行われ、副賞として各受賞作品がプリントされたマグカップが贈呈されました。副賞に関しても、出版広報委員会を中心に議論を行い、形に残る物が良いのではないか？という意見から、受賞作品をプリントしたマグカップを作成いたしました。受賞者の皆様からの評判も良好で、良い記念になったかと思えます。

2025年度には第2回フォトコンテストを挙行予定ですので、皆様からの積極的なご応募をお願いいたします。最後に、ご応募・投票いただきました会員の皆様、審査委員の皆様、出版広報委員会の皆様に感謝申し上げます。



受賞者の皆様と小泉審査委員長



副賞のマグカップ

第1回フォトコンテスト受賞者の声

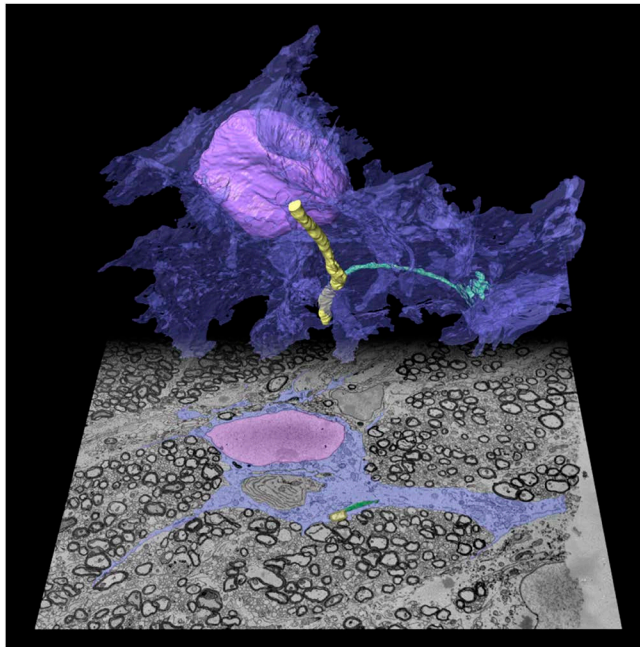
最優秀賞

山梨大学大学院総合教育部医学域薬理学講座

久保田 友人

この度は、最優秀賞を頂戴し、大変光栄に存じます。ご指導いただきました山梨大学・小泉修一教授、自治医科大学・大野伸彦教授に心より感謝申し上げます。本作品は、アレキサンダー病モデルマウスにおいて、アストロサイトが有髄神経軸索からミエリンを吸い取る様子を捉えたもので、これを“ミエリン吸引貪食”と名付けました。アストロサイトは“ノンプロフェッショナル貪食細胞”と考えられているため、それが巻き付くミエリンをダイナミックに吸引しているとは予想だにしていませんでした。今後は、ミエリン吸引貪食の分子メカニズムを明らかにし、これを標的とした治療法の開発を目指して精進してまいります。

受賞作品



「アレキサンダー病アストロサイトによるミエリン吸引貪食」

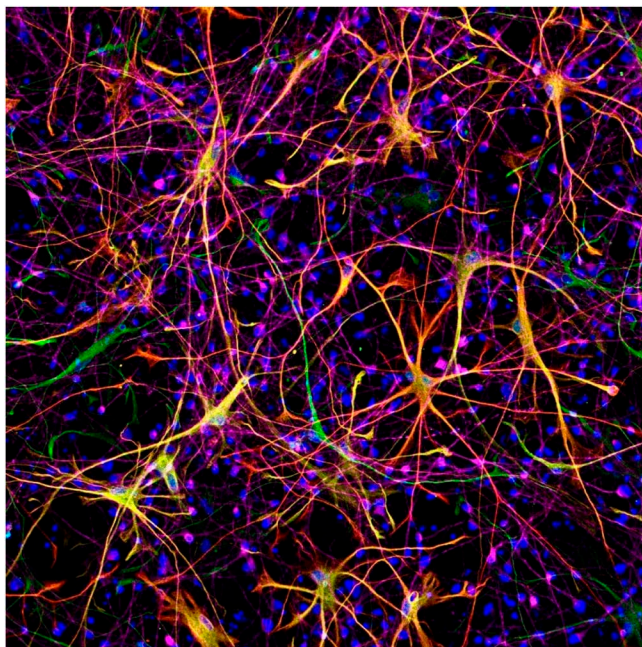
アレキサンダー病は、アストロサイト特異的遺伝子 GFAP の変異を原因とする稀少性白質変性疾患である。今回、私たちはSBF-SEMを用いて、アレキサンダー病モデルマウスの白質部位“脳梁”において、アストロサイト(青)が有髄神経軸索(黄)からミエリン(緑)を吸い取るようにして細胞内に取り込んでいる様子を明らかにした。この前例のない「ミエリン吸引貪食」が、本疾患で認められる白質変性の分子病態である可能性が高い。

優秀賞 (順不同)

藤田医科大学 神経再生・創薬研究部門
Supakul Sopak

この度は、第1回 日本神経化学会フォトコンテストにおいて優秀賞を賜り、誠にありがとうございます。共培養法は iPS 細胞由来の細胞に対して様々な効果がありますが、本作品では、形態変化を示す効果を表現いたしました。本共培養系が、今後、様々な神経疾患の解析や創薬に応用されることを期待しております。フォトコンテストを通じて、本共培養系を多くの方々に知っていただけたことを、大変嬉しく思います。今後とも、どうぞよろしくお願い申し上げます。

受賞作品



「ヒト iPS 細胞由来神経細胞・アストロサイトの共培養系」

本作品はヒト iPS 細胞から分化誘導した神経細胞とアストロサイトの共培養系の免疫染色画像を示した (赤: GFAP、緑: S100 β 、マゼンタ: MAP2、青: Hoechst)。共培養系は、細胞成熟度を高め、各細胞種の *in vivo* 様の形態に近づく効果をもたらす他、Tripartite synapse の形成や分泌物による刺激などの相互作用を有し、ヒト細胞を用いた疾患解析や創薬研究において強力なツールである。

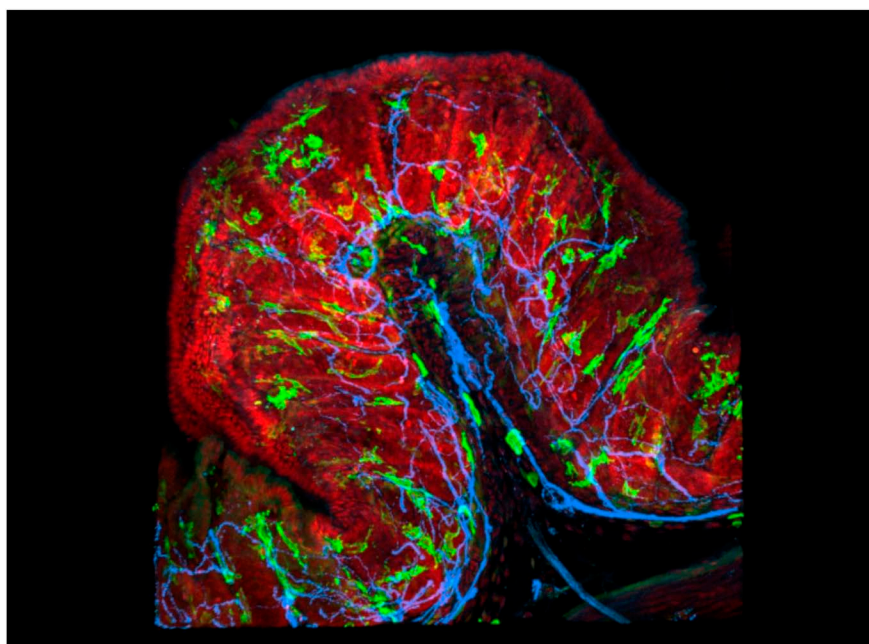
優秀賞（順不同）

奈良県立医科大学解剖学第2講座

辰巳 晃子

この度は優秀賞を頂き、誠にありがとうございました。大変嬉しく光栄に思います。この写真は、組織透明化技法と免疫染色法を用いて、マウスの大腸粘膜に広がる神経線維とそれに寄り添うマクロファージを描き出しました。私たちは真皮マクロファージが痛みの閾値を制御する事を見出しており、このメカニズムが内臓痛にも適用されるのかを研究中です。神経化学の研究はますます難しくなっていると感じますが、一枚の写真からさまざまな想像が膨らむ楽しさは今も昔も変わりません。この受賞を励みにさらに研究を深めていきたいと思えます。このような機会を頂いたことに深謝し、フォトコンテストの益々の盛況を祈念いたします。

受賞作品



「幼若期のマウス大腸粘膜—神経線維に寄り添うマクロファージ」

組織透明化技法と免疫染色を用いて、CGRP 陽性の神経線維(青)と CX3CR1 陽性のマクロファージ(緑)を約70 μm の深度まで検出し、大腸粘膜の3D 画像を構築しました。神経線維が粘膜固有層に広がり、それに寄り添うかのような多数のマクロファージが見られます。私たちは真皮マクロファージが痛みの閾値を制御することを報告しており(田中ら、2023)、このメカニズムが内臓痛にも適用されるかを研究中です。

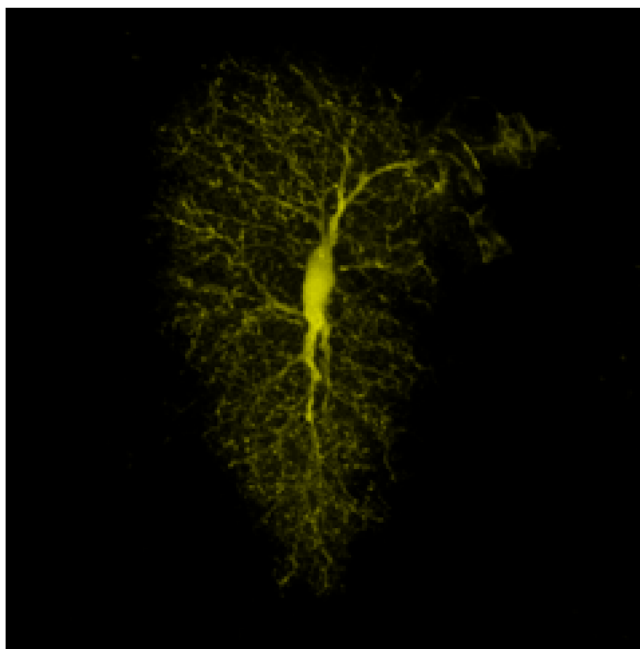
優秀賞 (順不同)

北海道大学大学院獣医学院薬理学教室

四月朔日 周

この度は、日本神経化学会第1回フォトコンテストで優秀賞を受賞できたことを大変光栄に思います。まさか受賞できるとは思っておらず、作品名を ChatGPT に考えてもらったのはいい思い出です。アストロサイトの美しさと、その複雑な突起構造を捉えたこの画像が評価されたことは、私にとって大きな励みとなりました。アストロサイトの形態を、ただのデータではなく、アートとして表現できたことをとても嬉しく思います。今後も、より美しい画像の取得に取り組み、自身の研究を推進できるよう精進していきたいです。

受賞作品



「星の灯火：アストロサイトの輝き」

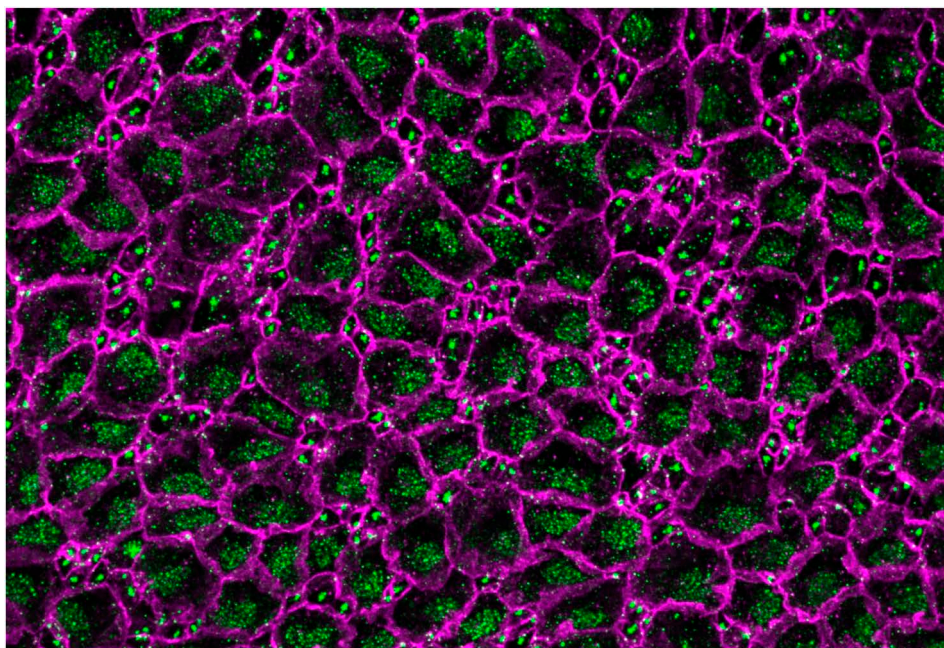
この画像は、マウス海馬のアストロサイトに lucifer yellow を微小電極で注入し、共焦点顕微鏡を用いて撮影したものです。アストロサイトは星状膠細胞の名の通り、複雑な突起構造が特徴です。単一細胞に色素を注入することで、バックグラウンドの影響を排除し、細胞骨格に対する免疫染色では見えない細胞全体の形態を鮮明に観察できます。この画像は、星のように輝くアストロサイトの美しさと、その微細な構造の芸術性を示しています。

優秀賞（順不同）

同志社大学大学院 脳科学研究科 神経再生機構部門
西島 邑咲紀

この度は記念すべき第1回フォトコンテスト優秀賞を頂き誠に光栄に存じます。ご指導、助言を下さった金子先生を始め、諸先生方、先輩方にこの場を借りて感謝申し上げます。応募締切り前夜まで何度も撮像し直したため、受賞のご連絡を頂きとても嬉しく感じました。受賞した作品は、成体脳内でニューロンを産生し続ける脳室下帯の側脳室壁表面に見られる神経幹細胞の突起を上衣細胞が取り囲むように並ぶ「風車様構造」です。この構造を初めて観察したとき、美しい模様のような配列にとっても驚き、フォトコンテストへの応募を決意しました。本学会入会2年目にこのような賞を頂いたことを励みとし、今後の大会で研究成果を発表できるよう頑張ります。

受賞作品



「幹細胞を支持する脳室面の風車様構造」

成体脳にてニューロンを産生し続ける脳室下帯の側脳室壁表面には、神経幹細胞の突起を多繊毛の上衣細胞が取り囲むように並ぶ「風車様構造」が形成されている。この構造は幹細胞性の維持やニューロン産出制御に関与すると考えられており、生後14日前後ほどで成体に近い形態となる。写真は14日齢のマウスの脳室下帯を接着結合に局在する β -cateninと繊毛起始部の中心体に局在する γ -tubulinで免疫染色を行い、顕微鏡下で風車様構造を可視化した。

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な事項を記載し、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

本号では、2024年7月に福岡で開催された第67回日本神経化学学会大会 (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) に関する記事を掲載しています。まず、小泉大会長による大会後記に続いて、優秀賞を受賞された長井先生、奨励賞を受賞した抱先生、小森先生、出羽先生に、それぞれ受賞対象となったご研究について解説していただきました。

また、若手育成委員会からは、研究者育成セミナーの運営にご尽力いただいた増田先生、坂井先生による開催報告や、セミナー参加者からのレポート、若手道場の受賞者の声を掲載しています。

さらに、今年の出版・広報委員会の新企画として実施した第1回フォトコンテストについても特集しています。企画を担当された扇谷先生による報告記事に加え、受賞作品と受賞者のコメントを掲載しました。また、受賞作品を本号の表紙に掲載しました。来年度もフォトコンテスト実施予定ですので、ぜひ積極的にご応募ください。

次回の第68回日本神経化学学会大会は、2025年9月に名古屋で単独大会として開催されます。「次期大会のご案内」にてその概要を紹介しています。充実したプログラムが予定されておりますので、是非ご参加下さい。

この機関誌が皆様のお手元に届くのは年末・年始の頃かと思えます。2025年が皆様にとって素晴らしい一年となりますよう、心よりお祈り申し上げます。

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 63巻 第2号

令和6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