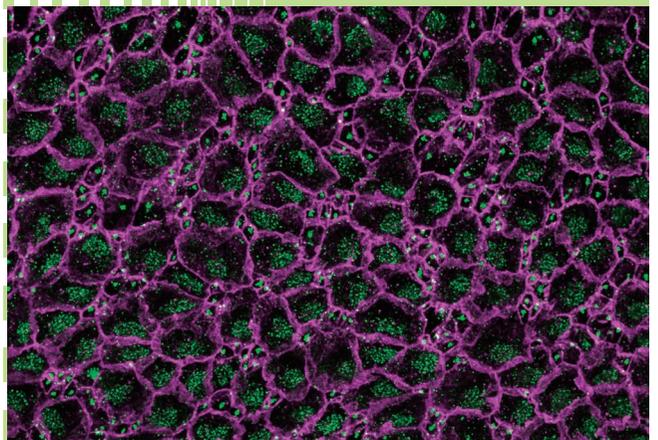
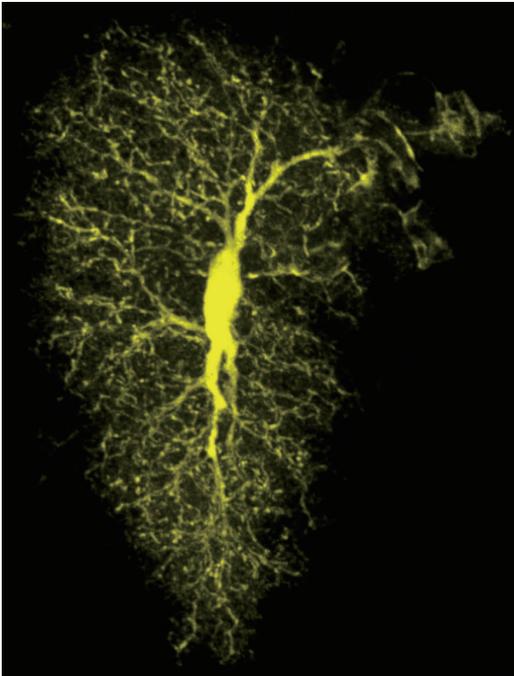
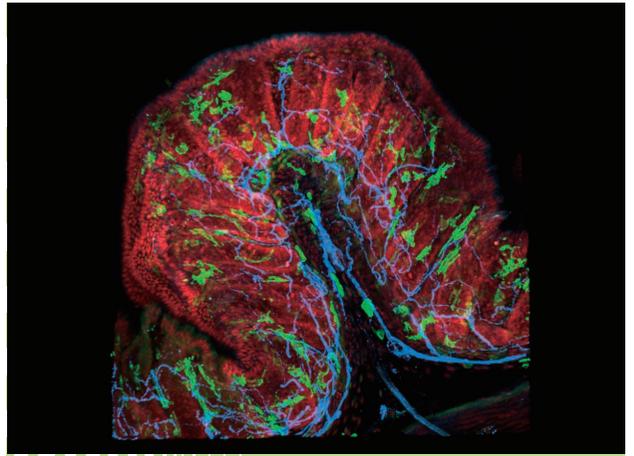
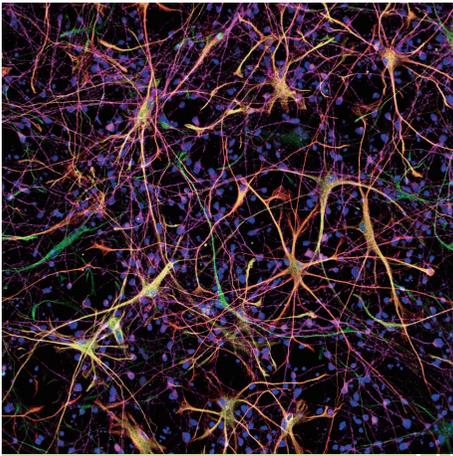


ISSN: 0037-3796



# 神経化学

Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry  
Vol.64 (No.1), 2025



令和7年6月

# 目次

輝け次代の担い手たち	
「脊髄アストロサイト集団が担う新たな疼痛制御メカニズム」……………	1
高露 雄太(九州大学大学院 薬学研究院 薬理学分野)	
「白質障害モデルを応用した病態解明」……………	7
山崎 礼二(自治医科大学医学部解剖学講座組織学部門)	
「マイクログリアによる補体依存的なシナプス刈り込み」……………	13
安藤 めぐみ(国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第二部)	
「生後の新生ニューロン移動による脳傷害後の神経再生」……………	21
中嶋 智佳子(名古屋大学大学院 理学研究科 附属ニューロサイエンス研 究センター 細胞制御学グループ、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)	
研究室紹介	
「九州大学高等研究院 生体防御医学研究所 脳機能分子システム分野」……………	27
高野 哲也	
「浜松医科大学 医学部 神経生理学講座(兼任) 浜松医科大学 光医学総合研究所 脳形態構築学分野」……………	29
新明 洋平	
「金沢大学医薬保健研究域医学系 先鋭科学融合研究分野」……………	31
齋藤 敦	
「No risk, no gain」……………	33
Dan Ohtan Wang	
海外留学先から	
「ミネソタ・テキサス留学記」……………	36
春若 航一路(テキサス大学 ヒューストン健康科学センター)	
「米国ワシントン大学留学記」……………	50
中島 麻里(ワシントン大学)	
「カナダ・トロントでの研究生活」……………	57
天野 元揮(トロント大学)	
「Mayo Clinic Florida での留学生活」……………	63
三橋(小池) 佑佳(新潟大学脳研究所 脳神経内科・分子神経疾患資源解析 学分野)	
私と神経化学	
「ドレブリンと歩んだ神経化学の道」……………	67
白尾 智明(アルメッド株式会社 代表取締役、群馬大学名誉教授)	
追悼	
鈴木邦彦先生を偲んで……………	74
辻 省次(国際医療福祉大学)	
学会会則等……………	79
賛助会員一覧……………	91
「神経化学」投稿規定……………	92
複写をご希望の方へ……………	94
編集後記	
澤本 和延(名古屋市立大学)……………	95

表紙：左上：Supakul Sopak 藤田医科大学 神経再生・創薬研究部門「ヒト iPS 細胞由来神経細胞・アストロサイトの共培養系」  
右上：辰巳 晃子 奈良県立医科大学解剖学第2講座「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」  
左下：四月朔日 周 北海道大学大学院獣医「星の灯火：アストロサイトの輝き」  
右下：西島 邑咲紀 同志社大学大学院 脳科学研究科 神経再生機構部門「幹細胞を支持する脳室面の風車様構造」

## 輝け次代の担い手たち

## 脊髄アストロサイト集団が担う新たな疼痛制御メカニズム

高露 雄太

九州大学大学院 薬学研究院 薬理学分野

## 1. はじめに

グリア細胞の一種であるアストロサイトは、脳や脊髄に一樣に存在しており、線虫からヒトに至るまで種々の生物でその存在が確認されている。同細胞は、神経細胞の栄養支持的な役割に加え、近年の研究から細胞外における神経伝達物質の取り込み、また ATP やグルタミン酸などのグリア伝達物質の放出を介して神経活動を調節し、行動変容にまで寄与し得ることが明らかとなってきた<sup>1)</sup>。古典的には、線維状に広がった形態を有し白質に存在する線維性アストロサイト、および星状構造をとり灰白質に存在する原形質アストロサイトに大分され、それぞれ様な集団であると認識されていた。しかし、近年のシングルセル RNA-seq 解析、形態解析および *in vivo* のイメージング技術の発達に伴い、アストロサイトの分子発現、形態および細胞応答性は同一領域内あるいは領域間において非常に多様であることが明らかとなっている<sup>2)</sup>。本稿では、末梢からの感覚情報を受容し、上位中枢に伝達する場として知られる脊髄に存在するアストロサイトの役割について、最新の知見を交えて概説する。

## 2. 慢性疼痛における脊髄アストロサイトの役割

末梢からの感覚情報は、まず始めに一次求心性神経が受容し、脊髄後角へと伝達される。その後、脊髄内の神経回路を介して情報処理を受けた後、上位中枢へと伝達され、我々は感覚を適切に認知すると考えられている<sup>3)</sup>。

脊髄には神経細胞に加え、グリア細胞が多数存在しており、これまで特に慢性疼痛を含む病態時における役割解析が進んできた。1991年に末梢神経損傷モデルラットの損傷側の脊髄において、グリア線維性酸性タンパク質 (glial fibrillary acidic protein: GFAP) の発現増加が観察されたことにより、神経障害性疼痛モデルにおいて脊髄アストロサイトの活性化が初めて示された<sup>4)</sup>。その後、神経損傷や炎症性疼痛モデルを含む様々な慢性疼痛モデルにおいて、グリア細胞に選択性のある代謝阻害剤 (fluorocitrate<sup>5)</sup>) やアストロサイト毒素 (*L*- $\alpha$ -aminoadipate<sup>6)</sup>) などを用いて活性化を抑制した際に、アロディニア (通常は痛みを感じない軽微な刺激を痛みとして感じる感覚異常) の改善が観察され、慢性疼痛病態への関与が示唆されることになる。

さらに、脊髄アストロサイトの病態への関与を詳細に検討するため、同細胞で特異的に活性化される細胞内シグナルを同定する研究が進む。中でも Mitogen-activated protein kinase (MAPK) の一種である ERK<sup>7)</sup> や JNK<sup>6)</sup> の活性化が慢性疼痛病態モデルにおける脊髄アストロサイトで観察され、それらに対する阻害剤の投与により慢性疼痛が緩和したことから、疾患の治療標的としてアストロサイトに注目が集まることになる。そのような中、筆者らは末梢神経損傷モデルラットにおいて、転写因子の1種である STAT3 が脊髄アストロサイトで活性化し、細胞増殖を介して慢性疼痛に重要であることを報告した<sup>8)</sup>。また、神経障害性疼痛に加え、脊柱管狭窄症に代表される脊髄圧迫時の疼痛病態にも脊髄アストロサイトの STAT3 シグナルが

重要であることを明らかとしている<sup>9)</sup>。その後の研究により、種々の MAPK や転写因子を介して発現増加したサイトカイン (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ など) やケモカイン (CCL2, CXCL1 など) が脊髄神経細胞に作用し、神経活動を変調させることで、慢性疼痛病態へと関与すると考えられている<sup>10)</sup>。

### 3. 正常時の感覚情報伝達におけるアストロサイトの役割

病態時における脊髄アストロサイトの役割解明が進む一方で、正常時の感覚情報伝達における同細胞の存在意義については不明なままであった。そのような中、開口放出に重要な SNARE 複合体のドミナントネガティブ体をアストロサイト特異的に発現させたマウスが痛覚過敏を示すことが2011年に報告され、病態時のみならず正常時においても、脊髄アストロサイトが末梢からの感覚情報伝達の処理に関与する可能性が示された<sup>11)</sup>。2016年には、光活性型イオンチャネルの一種である ChR2 を脊髄アストロサイトに発現させたラットを用いて、腰髄のアストロサイトを選択的に光刺激することで痛覚過敏が生じることが報告された<sup>12)</sup>。一方で、マウス足裏への電気刺激により A $\beta$ 線維を選択的に刺激した際に脊髄アストロサイトでカルシウム応答が観察され、同反応が鎮痛効果を生じること示されている<sup>13)</sup>。一連の報告から、正常時の感覚情報伝達における脊髄アストロサイトの役割は、活動性が変化する集団によりその影響力が異なる可能性が考えられる。近年の研究により、脳アストロサイトは分子発現、形態および機能が多様であることが明らかとなっており、同一領域内においても集団により細胞機能が異なることが示されている。一方で、脊髄アストロサイトの多様性、および各集団がどのように感覚変調に寄与し得るのかは不明であった<sup>10)</sup>。下記では、筆者らがこれまで明らかにしてきた、正常時の感覚情報伝達に対する脊髄アストロサイト集団の役割およびそのメカニズムについて詳述する。

### 4. 脊髄アストロサイト集団が担う新たな下行性疼痛制御機構

筆者らは、解剖学的に脊髄後角と前角を分け、既報のアストロサイト関連分子について遺伝子発現解析を行ったところ、転写因子の一種である hairy and enhancer of split 5 (Hes5) が脊髄後角において優位に発現していることを見出した。また、Hes5 陽性細胞で蛍光タンパク質の tdTomato を発現する遺伝子改変マウスを用いることで、脊髄後角表層 (Lamina I-IIIo) に存在するアストロサイトが Hes5 陽性であることを同定した。同細胞が局在する領域は、末梢からの侵害刺激が入力する場所であることから、マウス足裏へカプサイシンを投与した際の際の同細胞におけるカルシウム応答について *in vivo* 脊髄イメージング<sup>14)</sup>を用いて解析したところ、細胞内カルシウム濃度増加が観察された。また、興味深いことに、脊髄の観察部位とは反対側の足裏にカプサイシンを投与した際もカルシウム応答が惹起された。同結果から、一次求心性神経のみならず他領域からのシグナルがアストロサイトのカルシウム応答を惹起する可能性が考えられたため、脳からの下行性疼痛制御系として代表的なセロトニンおよびノルアドレナリンシグナルの関与について検討を行った。急性単離脊髄スライスを用いてアストロサイト細胞内カルシウム応答について検討を行ったところ、セロトニン処置時は応答がなかったのに対し、ノルアドレナリン処置によりカルシウム応答が惹起された。各種阻害剤を用いて責任受容体の探索を行い、Hes5 陽性アストロサイトに発現する  $\alpha_{1A}$  受容体がノルアドレナリン誘発のカルシウム応答に重要であることを明らかにした。

そこで次に、アストロサイトの細胞内カルシウム濃度増加が感覚情報伝達に及ぼす影響について検討した。アデノ随伴ウイルス (AAV) を用いて、人工受容体として知られる hM3Dq<sup>15)</sup> を脊髄 Hes5 陽性アストロサイト特異的に発現させたマウスを作製し<sup>16)</sup>、選択的な刺激を行ったところ、機械刺激に対する過敏応答を惹起した。さらに同過敏応答は、NMDA 受容体のグリシン結合部位に対する

阻害剤の前処置により抑制され、また同部位へ結合可能なD-セリンを脊髄腔内に投与することで痛覚過敏が生じた。一方で、脊髄 Hes5 陰性アストロサイトを選択的に刺激した際は、感覚過敏は惹起されなかった。以上の結果より、Hes5 陽性アストロサイト内でのカルシウム濃度増加によりD-セリンが放出され、痛覚過敏を惹起する可能性が示された。

マウス足裏にカプサイシンを投与すると、即時的な侵害防御行動(肢をなめる、嘔むなど)に加え、機械刺激に対する過敏応答が遅延して生じる。そこで、Hes5 陽性アストロサイト特異的  $\alpha_{1A}$  受容体ノックアウトマウスを作製し、カプサイシン投与後の行動解析を行ったところ、野生型マウスと比較して侵害防御行動は同程度惹起されたのに対し、痛覚過敏が抑制された。さらに、青斑核のノルアドレナリン神経を選択的に変性可能な DSP-4<sup>17)</sup> を処置したマウスでも、カプサイシン誘発のカルシウム応答および痛覚過敏が抑制された<sup>18)</sup>。

以上の結果から、これまで下行性疼痛抑制系として考えられてきた青斑核由来のノルアドレナリンシグナルは、脊髄アストロサイト集団を介することで疼痛促進系としても機能することを明らかにした。侵害刺激受容後の過敏応答は、神経細胞ではなし得ない一種の生体防御機構であると考えられ、感覚情報伝達における脊髄アストロサイト集団の存在意義の一端を明らかにしたと言える。

## 5. ストレス誘発性痛覚過敏における青斑核ノルアドレナリン神経-脊髄アストロサイト集団の役割

青斑核は種々の外的刺激に反応し、個体の行動を変容する。急性ストレス刺激は青斑核を活性化させること<sup>19)</sup>、またストレスが慢性疼痛の憎悪にも関与すること<sup>20)</sup> が示唆されているがその詳細なメカニズムは不明である。そこで、急性ストレス負荷時の行動変容について、筆者らが同定した下行性ノルアドレナリン神経-脊髄 Hes5 陽性アストロサイトの関与について検討を行った。マウスに

拘束ストレスを1時間負荷すると痛覚過敏が生じ、この時、ファイバーフォトメトリーを用いて青斑核の神経活動が亢進していることが確認された。また、AAVを用いて脊髄に投射する青斑核のノルアドレナリン神経を変性させると拘束ストレス誘発の過敏応答が減弱した。一方で、光刺激により同神経を活性化することで、痛覚過敏が惹起された。さらに、Hes5 陽性アストロサイト特異的  $\alpha_{1A}$  受容体のノックアウトマウスでは痛覚過敏が消失した。そこで、ストレス負荷時の脊髄での応答について観察するため、脊髄へファイバーフォトメトリーを留置し、拘束ストレス下での反応について解析したところ、脊髄でのノルアドレナリン放出およびアストロサイトのカルシウム応答が観察された。以上の結果より、拘束ストレスにより青斑核ノルアドレナリン神経-脊髄 Hes5 陽性アストロサイトを介して痛覚過敏が惹起されることが明らかとなった。

筆者の所属研究室は、脊髄アストロサイトと同様に、抑制性の介在神経にも  $\alpha_{1A}$  受容体が発現することを報告している<sup>21)</sup>。しかしながら、抑制性神経特異的  $\alpha_{1A}$  受容体ノックアウトマウスでは、拘束ストレス誘発の痛覚過敏に影響がなかった。そこで次に、Hes5 陽性アストロサイト活性化時に抑制性神経の活動性が変化するのではないかという仮説を立て、電気生理学的な解析を行った。過去に、脊髄アストロサイトを ChR2 により光刺激することで ATP が放出され、分解されたアデノシンが抑制性神経に作用することが報告されており<sup>12)</sup>、ノルアドレナリン処置による抑制性神経の活動性亢進に対するアデノシンシグナルの影響について検討した。その結果、ノルアドレナリン誘発の抑制性神経の脱分極応答は、アデノシン  $A_1R$  のアゴニスト処置により抑制された。また、SaCas9 を搭載した AAV ベクターによるゲノム編集を利用して、抑制性神経特異的に  $A_1R$  をノックアウトしたマウスを作製したところ、アデノシン  $A_1R$  のアゴニストによる抑制効果が消失した。さらに、Hes5 陽性アストロサイトを hM3Dq で選択的に刺激すると、膠様質の神経細胞における sIPSC が減弱し、この効果は  $A_1R$  の阻害剤処置

により抑制された。上述の結果を踏まえ、ストレス誘発性痛覚過敏におけるアデノシンシグナルの関与について検討を行ったところ、 $A_1R$ の阻害剤の前処置、あるいは抑制性神経特異的な $A_1R$ ノックアウトにより拘束ストレス誘発の痛覚過敏が消失した<sup>22)</sup>。

以上の結果から、脊髄 Hes5 陽性アストロサイトはストレスを痛みへと変換することで、生体における警告系として重要な役割を果たしていると考えられる。また、青斑核由来のノルアドレナリンによる脊髄アストロサイト-抑制性神経の相互作用を介した痛覚過敏は、痛覚変調性疼痛をはじめとした慢性疼痛の治療標的となることが期待される (図1)。

## 6. おわりに

GFAPの発現変化を軸としたアストロサイト研究は、イメージング技術の発達や、シングルセル

RNA-seq解析などの技術進歩に伴い、様々な角度から解析が可能となり、その細胞機能の多様性が明らかとなってきている。本稿では、脊髄 Hes5 陽性アストロサイト集団について詳述したが、最近では脊髄後角深層に存在する Lfng-GFP 陽性アストロサイト (Lamina III-IV) が特に軽微な機械刺激に対する応答に重要であることも報告され<sup>23)</sup>、脊髄アストロサイトの機能的な多様性が示唆されている。また、筆者らは脊髄アストロサイトの選択的かつ効率的な単離法を確立しており<sup>24)</sup>、シングルセル RNA-seq 解析を用いてさらなる特徴的な集団の同定および機能解析を進めている。今後、新たな脊髄アストロサイト集団を介する感覚情報伝達制御メカニズムや、病態時における脊髄アストロサイト集団の役割が解明され、慢性疼痛を含む疾患の治療標的に資する細胞集団や分子の同定が期待される。

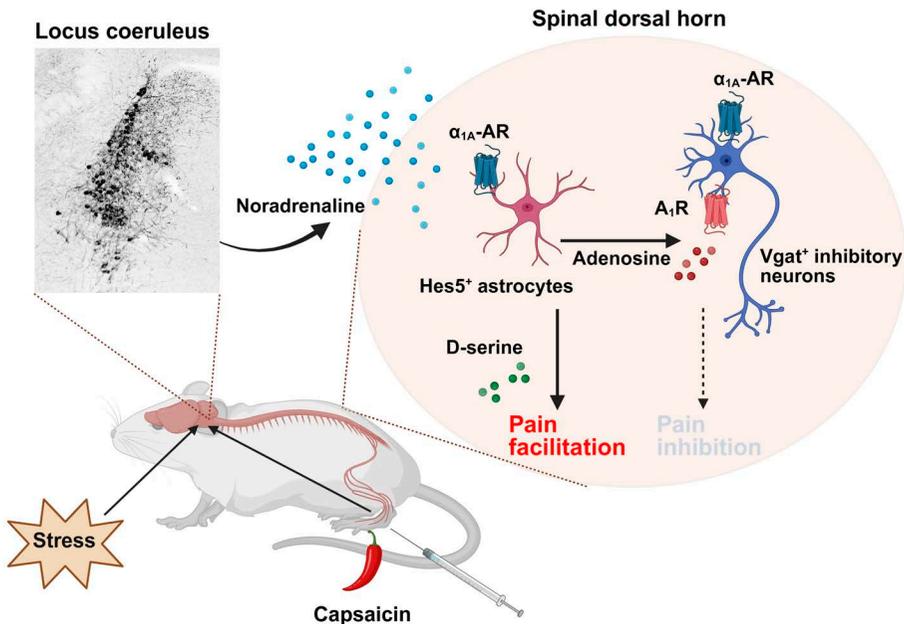


図1 脊髄 Hes5 陽性アストロサイトによる疼痛促進機構

末梢への侵害刺激 (足裏へのカプサイシン投与) あるいは急性ストレス刺激により、青斑核 (Locus coeruleus) のノルアドレナリン神経が活性化される。脊髄後角 (spinal dorsal horn) においてノルアドレナリンが放出され、Hes5 陽性アストロサイトの  $\alpha_{1A}$  受容体に作用し、D-セリンを介して疼痛促進へと働く。この時、Hes5 陽性アストロサイトにより抑制性神経のアデノシンシグナルが活性化し、同神経の神経活動が抑制される。BioRender.com を用いて図を作製。

## 謝 辞

本研究を行うにあたり、多大なるご指導とご協力を賜りました九州大学高等研究院 井上和秀 特別主幹教授、九州大学大学院薬学研究院 津田誠 主幹教授、川邊陸 博士、内山瑳和子 修士、吉原康平 博士、および研究室の皆様、共同研究者の先生方にこの場を借りて深く感謝申し上げます。また、この度の執筆の機会を与えていただきました日本神経化学会出版・広報委員会の澤本和延委員長、委員の先生ならびに編集部の方々に深く御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) 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).
- 2) Ben Haim L, Rowitch DH. Functional diversity of astrocytes in neural circuit regulation. *Nat Rev Neurosci*, 18(1), 31–41 (2017).
- 3) Peirs C, Seal RP. Neural circuits for pain: Recent advances and current views. *Science*, 354(6312), 578–584 (2016).
- 4) Garrison CJ, Dougherty PM, Kajander KC, Carlton SM. Staining of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in lumbar spinal cord increases following a sciatic nerve constriction injury. *Brain Res*, 565(1), 1–7 (1991).
- 5) Meller ST, Dykstra C, Grzybycki D, Murphy S, Gebhart GF. The possible role of glia in nociceptive processing and hyperalgesia in the spinal cord of the rat. *Neuropharmacology*, 33(11), 1471–1478 (1994).
- 6) Zhuang ZY, Wen YR, Zhang DR, Borsello T, Bonny C, Strichartz GR, Decosterd I, Ji RR. A peptide c-Jun N-terminal kinase (JNK) inhibitor blocks mechanical allodynia after spinal nerve ligation: respective roles of JNK activation in primary sensory neurons and spinal astrocytes for neuropathic pain development and maintenance. *J Neurosci*, 26(13), 3551–3560 (2006).
- 7) Zhuang ZY, Gerner P, Woolf CJ, Ji RR. ERK is sequentially activated in neurons, microglia, and astrocytes by spinal nerve ligation and contributes to mechanical allodynia in this neuropathic pain model. *Pain*, 114(1–2), 149–159 (2005).
- 8) Tsuda M, Kohro Y, Yano T, Tsujikawa T, Kitano J, Tozaki-Saitoh H, Koyanagi S, Ohdo S, Ji RR, Salter MW, Inoue K. JAK-STAT3 pathway regulates spinal astrocyte proliferation and neuropathic pain maintenance in rats. *Brain*, 134(Pt 4), 1127–1139 (2011).
- 9) Ono T, Kohro Y, Kohno K, Tozaki-Saitoh H, Nakashima Y, Tsuda M. Mechanical pain of the lower extremity after compression of the upper spinal cord involves signal transducer and activator of transcription 3-dependent reactive astrocytes and interleukin-6. *Brain Behav Immun*, 89, 389–399 (2020).
- 10) Ji RR, Donnelly CR, Nedergaard M. Astrocytes in chronic pain and itch. *Nat Rev Neurosci*, 20(11), 667–685 (2019).
- 11) Foley JC, McIver SR, Haydon PG. Gliotransmission modulates baseline mechanical nociception. *Mol Pain*, 7, 93 (2011).
- 12) Nam Y, Kim JH, Kim JH, Jha MK, Jung JY, Lee MG, Choi IS, Jang IS, Lim DG, Hwang SH, Cho HJ, Suk K. Reversible induction of pain hypersensitivity following optogenetic stimulation of spinal astrocytes. *Cell Rep*, 17(11), 3049–3061 (2016).
- 13) Xu Q, Ford NC, He S, Huang Q, Anderson M, Chen Z, Yang F, Crawford LK, Caterina MJ, Guan Y, Dong X. Astrocytes contribute to pain gating in the spinal cord. *Sci Adv*, 7(45), eabi6287 (2021).
- 14) Yoshihara K, Matsuda T, Kohro Y, Tozaki-Saitoh H, Inoue K, Tsuda M. Astrocytic  $Ca^{2+}$  responses in the spinal dorsal horn by noxious stimuli to the skin. *J Pharmacol Sci*, 137(1), 101–104 (2018).
- 15) Roth BL. DREADDs for neuroscientists. *Neuron*, 89(4), 683–694 (2016).
- 16) Kohro Y, Sakaguchi E, Tashima R, Tozaki-Saitoh H, Okano H, Inoue K, Tsuda M. A new minimally-invasive method for microinjection into the mouse spinal dorsal horn. *Sci Rep*, 5(1), 14306 (2015).
- 17) Ross SB, Stenfors C. DSP4, a selective neurotoxin for

- the locus coeruleus noradrenergic system. A review of its mode of action. *Neurotox Res*, 27(1), 15–30 (2015).
- 18) Kohro Y, Matsuda T, Yoshihara K, Kohno K, Koga K, Katsuragi R, Oka T, Tashima R, Muneta S, Yamane T, Okada S, Momokino K, Furusho A, Hamase K, Oti T, Sakamoto H, Hayashida K, Kobayashi R, Horii T, Hatada I, Tozaki-Saitoh H, Mikoshiba K, Taylor V, Inoue K, Tsuda M. Spinal astrocytes in superficial laminae gate brainstem descending control of mechanosensory hypersensitivity. *Nat Neurosci*, 23(11), 1376–1387 (2020).
- 19) Valentino RJ, Van Bockstaele E. Convergent regulation of locus coeruleus activity as an adaptive response to stress. *Eur J Pharmacol*, 583(2–3), 194–203 (2008).
- 20) Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Häuser W. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet*, 397(10289), 2098–2110 (2021).
- 21) Uchiyama S, Yoshihara K, Kawanabe R, Hatada I, Koga K, Tsuda M. Stress-induced antinociception to noxious heat requires  $\alpha$ 1A-adrenaline receptors of spinal inhibitory neurons in mice. *Mol Brain*, 15(1), 6 (2022).
- 22) Kawanabe-Kobayashi R, Uchiyama S, Yoshihara K, Kojima D, McHugh TJ, Hatada I, Matsui K, Tanaka KF, Tsuda M. Descending locus coeruleus noradrenergic signaling to spinal astrocyte subset is required for stress-induced pain facilitation. *eLife*, (2025). <https://doi.org/10.7554/eLife.104453.1>
- 23) Akdemir ES, Woo J, Bosquez Huerta NA, Lozzi B, Groves AK, Harmanci AS, Deneen B. Lunatic Fringe-GFP marks lamina-specific astrocytes that regulate sensory processing. *J Neurosci*, 42(4), 567–580 (2022).
- 24) Iwasaki R, Kohro Y, Tsuda M. A method for selective and efficient isolation of gray matter astrocytes from the spinal cord of adult mice. *Mol Brain*, 17(1), 25 (2024).

## 輝け次代の担い手たち

## 白質障害モデルを応用した病態解明

山崎 礼二

自治医科大学医学部解剖学講座組織学部門

## はじめに

中枢神経系の髄鞘（ミエリン）はグリア細胞の1つであるオリゴデンドロサイトによって形成される<sup>1)</sup>。ミエリンは絶縁体として機能し、跳躍伝導に不可欠な構造であるが、1つのオリゴデンドロサイトは突起を数本から多いものでは数十本伸ばし、突起の先端が軸索に巻き付くことによってミエリンが形成されている<sup>2-4)</sup>。このような有髄線維を多く含む脳領域は白質と呼ばれ、ミエリンが脂質に富んだ構造をしていることから肉眼的に白く観察される<sup>5,6)</sup>。白質が障害される代表的な疾患には多発性硬化症が挙げられる。多発性硬化症は自己免疫の異常によって発症する脱髄性疾患だが、脱髄に伴う運動麻痺や感覚障害を呈する<sup>7,8)</sup>。また、脳梗塞に伴う脳虚血ではオリゴデンドロサイトの消失に伴う白質障害が見られることも知られている。通常、白質が障害されるとオリゴデンドロサイト前駆細胞が障害部位に集積し、分化に伴い再ミエリン化が誘導される<sup>9,10)</sup>。しかしながら、病態に応じて再ミエリン化が阻害されることが治療の大きな弊害となっており、病態の予後に大きく影響するが、白質の再生阻害機構には不明な点が存在する。そのため、オリゴデンドロサイトの分化に伴う白質再生を誘導する治療法開発が望まれている。本稿では、筆者がこれまで取り組んできた白質障害モデルマウスの開発からその応用と、これらの研究を通して展開してきた白質再生の阻害機構について概説する。

## 内包脱髄モデルマウスとその応用

白質障害を伴う神経疾患の治療法開発には、これまで様々なモデルマウスが汎用されてきた。特に炎症性脱髄反応を模倣する実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) モデルによって大きな進歩がもたらされ、様々な免疫調節薬が開発された<sup>11,12)</sup>。しかし、従来使用されてきたクプリゾンモデルや EAE モデルは作製に時間と手間がかかり、脱髄範囲や神経症状の調節は困難であった<sup>11-13)</sup>。そのため、従来の白質障害モデルでは、脱髄に伴う運動機能障害と組織再生を再現性良く評価することは困難であった。そこで、界面活性剤であるリゾレシチンを四肢の運動機能を制御する皮質脊髄路の主要経路である内包白質に注入し、局所的に内包を脱髄させることで、組織再生と運動機能回復の両面を評価できる病態モデルマウスの開発に着手した。この内包脱髄モデルでは、急性の運動機能障害（半身麻痺）が誘導されるが、徐々に運動機能の回復が見られ、投与1ヶ月後にはコントロール群と同レベルまで運動機能が回復する。また、詳細な組織解析を行い、機能回復と共に再ミエリン化および軸索障害の軽減が見られることを明らかにした<sup>14)</sup>。同様に、これまで脱髄モデルによる病態解明や再ミエリン化の評価が頻繁に行われてきたが、脱髄部位のみを摘出することは困難であるという問題点があった。そこで、生染色にも使用されるニュートラルレッドに着目し、脱髄マウスにニュートラルレッドを腹腔内投与するだけで生体内の脱髄部位が標識され、肉眼的に病変領域が観察できることを発見した<sup>15,16)</sup>。この病変

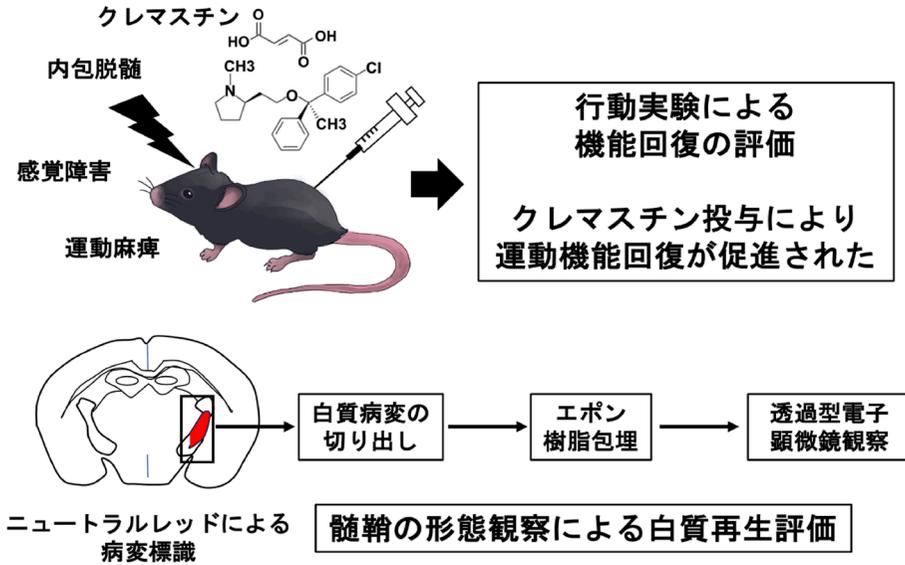


図1 内包脱髄モデルを応用した薬剤評価系の構築

リゾレシチンを内包に注入後、クレマスチンの投与を開始することで再ミエリン化促進に伴う機能回復が認められた。また、ニュートラルレッドを腹腔内投与することで、病変部位のみを肉眼的に観察して摘出することができる。この標識法によって摘出された組織を電顕観察することで、より正確な薬剤評価が可能となる。

標識法により、正確かつ迅速なサンプリングが可能になることや脱髄性疾患に対する病態解明や創薬研究にも幅広く応用可能となることが期待される<sup>17)</sup>。

そこで、これらの病態モデルと病変部位の標識法を薬剤評価に応用できるかを検討した。現在、最も再ミエリン化促進薬としてエビデンスの高い薬剤にはクレマスチンがあげられる。クレマスチンはハイスループットスクリーニングによって治療候補化合物として同定されて以来、マウスにおける再ミエリン化促進効果が数多く報告されてきた。そこで、内包脱髄モデルマウスに抗ヒスタミン薬であるクレマスチンを投与することで組織再生だけでなく、再ミエリン化に伴う運動機能回復を評価することに成功した<sup>18, 19)</sup>。これらの研究から、クレマスチン投与による再ミエリン化の促進によって、機能回復が見られることを証明した。また、ニュートラルレッドによる標識法を応用し、脱髄病変のみを電子顕微鏡観察用に摘出し、薬効評価実験にも応用できることを実証した。

これらの研究より、内包脱髄モデルを応用した

脱髄性疾患に対する新たな薬剤評価系の構築に成功した(図1)。

### 白質病変におけるI型コラーゲンの沈着

前項で述べたように、皮質脊髄路の主要経路である内包に界面活性剤であるリゾレシチンを注入することで、内包白質の障害に伴う半身麻痺および再ミエリン化による機能回復が認められる新たな病態モデルの開発に成功した<sup>14, 18)</sup>。その際、血管収縮剤であるエンドセリン1 (ET1) を内包へ投与する白質梗塞モデルとの比較を行い、偶然にも白質が再生しない領域では、共通してI型コラーゲンが沈着していることを見出した。最近になって、多発性硬化症患者の死後脳解析から脱髄病変の血管周囲にコラーゲン線維が沈着していることや細胞外マトリックスがオリゴデンドロサイトの分化阻害に関与することが報告され始めた<sup>20, 21)</sup>。そこで、次にI型コラーゲンが白質の再生阻害に寄与しているのではないかと仮説を立て、I型コラーゲンの役割を明らかにすることを目的として

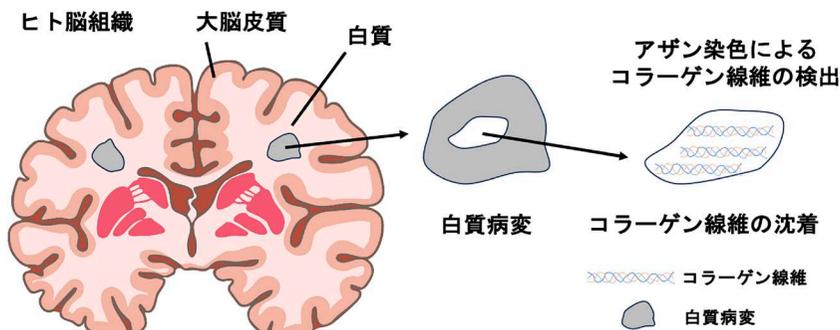


図2 ヒト白質病変におけるコラーゲン線維の沈着

多発性硬化症や脳梗塞患者の脳組織切片を用いてアザン染色を行なったところ、脳白質梗塞病変にコラーゲン線維やコラーゲンの凝集体が観察された。

研究を行った。

まず、多発性硬化症患者の生検組織と脳梗塞患者の剖検組織を用いて、白質病変にコラーゲン線維が沈着しているかをアザン染色によって調べた。その結果、多発性硬化症患者の生検組織中では、一部の白質障害領域に大量のコラーゲンが検出された。また、脳梗塞患者の剖検組織解析からも同様に、白質障害部位にコラーゲン線維やコラーゲンの凝集体が観察された(図2)。

次に、ET1誘導性の白質梗塞モデルマウスを用いて、I型コラーゲンの産生細胞を同定するために、免疫組織化学染色法と *in situ* hybridization 法を組み合わせる解析した。その結果、病変部位に集積する全 Iba1 陽性細胞のうち、約2割の細胞が I 型コラーゲンをコードする *Col1a1* の mRNA を発現していた。これらの Iba1 陽性細胞には脳内に内在するミクログリアと脳障害時に末梢から流入する単球由来マクロファージが混在する<sup>22-24)</sup>。これまでの研究では、血液脳関門の破綻後に病変部に浸潤した単球由来マクロファージは、保護的である一方で、神経炎症時の貪食やインターロイキン-6、NO の分泌に関与し、疾患を増悪させることも報告されている<sup>25)</sup>。そこで、単球由来マクロファージが I 型コラーゲンを分泌しているのではないかと仮説を立て解析を進めた。その結果、白質病変に存在する *Col1a1* mRNA 発現細胞の多くが単球由来マクロファージであることを突き止めた。さらに、その後の電子顕微鏡による解析か

ら、単球様の形態をした細胞がコラーゲン線維を分泌する様子が観察された。以上の結果より、白質障害領域に分泌されるコラーゲン線維は末梢から流入する単球由来マクロファージによって産生されることが明らかになった。

### I型コラーゲンによる白質再生阻害作用

次に、I型コラーゲンが白質障害後の機能回復および再ミエリン化を阻害するかを調べるために、リゾレシチンにI型コラーゲンを混合し、内包に注入することで内包脱髄後の再ミエリン化および機能回復が阻害されるかを検証した。行動実験によって運動機能を計測したところ、内包に注入した7日後から21日後にかけて、コントロール群では有意に運動機能の回復が見られたのに対し、I型コラーゲンを混合することによって運動機能回復が阻害された。また、病変部位の組織学的解析から、I型コラーゲン存在下では神経炎症と軸索障害の増悪に加え、グリア瘢痕形成が促進されていることが示された。さらに、オリゴデンドロサイトの分化の程度を比較したところ、I型コラーゲン存在下ではオリゴデンドロサイト前駆細胞の数が有意に多いのに対し、成熟オリゴデンドロサイトの数が有意に少ないことからI型コラーゲンを混合することでオリゴデンドロサイトの分化が阻害された。最後に、ミエリンの形態を電子顕微鏡観察によって解析したところ、I型コ

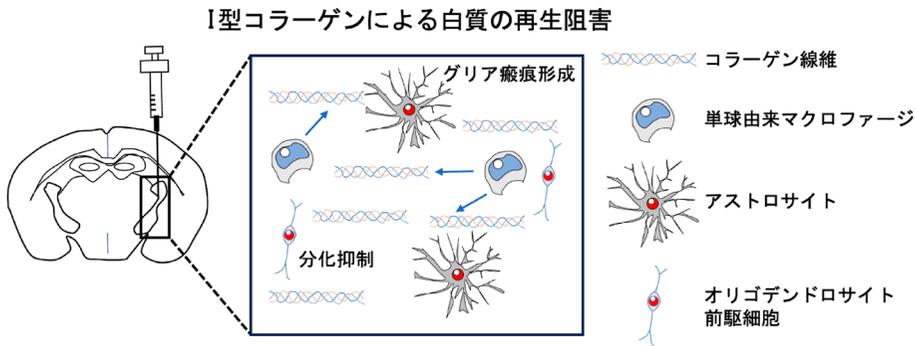


図3 新たな白質再生阻害機構

白質障害部位では末梢から流入する単球由来マクロファージがI型コラーゲンを分泌する。分泌されたI型コラーゲンがオリゴデンドロサイト前駆細胞の分化を抑制するとともにグリア瘢痕形成を促進させ、機能回復および再ミエリン化を阻害する。

ラーゲン存在下では有意に有髄軸索が少なく、G-ratio (ミエリンの厚さの指標となる数値：軸索とミエリンを含んだ有髄線維の直径の比率で算出されるため、数値が低いほどミエリンが厚いことを示す)が高いことから再ミエリン化が阻害されていることが明らかになった。本研究から、白質障害領域に分泌されるI型コラーゲンは白質の再生阻害因子であることが示された<sup>26)</sup>(図3)。

### おわりに

近年、精神疾患や統合失調症など様々な神経疾患でも白質に異常を伴うことが報告されている。また、これまでオリゴデンドロサイトによる再ミエリン化を標的として、分化やミエリン形成を制御するシグナルや神経細胞、その他グリア細胞との相互作用に焦点を当てた研究が数多く報告されてきた。しかしながら、白質再生を担うオリゴデンドロサイトを標的とした有効な治療法は存在しない。そのため、今後ますます白質再生を促進させる治療法にニーズが増えてくると考えられる。本研究では、筆者が留学中に開発した病態モデルから着想を得て、新たな白質再生阻害因子を同定した。今後はより詳細な分子機構を明らかにすることで、白質障害を伴う疾患に対する治療法開発へと展開していきたい。

### 謝辞

本稿で紹介いたしました研究成果は、自治医科大学医学部解剖学講座組織学部門で得られました。多大なるご指導を賜りました大野伸彦教授に厚く御礼申し上げます。また、研究者として一から育てていただいた東京薬科大学馬場広子名誉教授(現新潟医療福祉大学教授)、山口宜秀准教授、留学先のメンターであったGeorgetown大学Jeffrey Huang博士をはじめ、これまでご指導いただきました諸先生方、本稿の執筆機会を与えて下さいました日本神経化学会出版広報委員会の先生方、並びに関係者の先生方に深く感謝申し上げます。今後も研究をさらに発展させるため、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) Bercury KK, Macklin WB. Dynamics and mechanisms of CNS myelination. *Dev Cell*, 32(4), 447-458 (2015). doi: 10.1016/j.devcel.2015.01.016
- 2) Yamazaki R, Ohno N. Myosin superfamily members during myelin formation and regeneration. *J Neurochem*, 168(9), 2264-2274 (2024). doi: 10.1111/jnc.16202
- 3) Osanai Y, Yamazaki R, Shinohara Y, Ohno N. Heterogeneity and regulation of oligodendrocyte morphology.

- Front Cell Dev Biol, 10, 1030486 (2022). doi: 10.3389/fcell.2022.1030486
- 4) Nave KA, Werner HB. Myelination of the nervous system: Mechanisms and functions. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 30(1), 503–533 (2014). doi: 10.1146/annurev-cellbio-100913-013101
  - 5) Fields RD. Neuroscience. Change in the brain’s white matter. *Science*, 330(6005), 768–769 (2010). doi: 10.1126/science.1199139
  - 6) Ribeiro M, Yordanova YN, Noblet V, Herbet G, Ricard D. White matter tracts and executive functions: A review of causal and correlation evidence. *Brain*, 147(2), 352–371 (2024). doi: 10.1093/brain/awad308
  - 7) Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*, 372(9648), 1502–1517 (2008). doi: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7
  - 8) Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*, 378(2), 169–180 (2018). doi: 10.1056/NEJMra1401483
  - 9) Huang S, Ren C, Luo Y, Ding Y, Ji X, Li S. New insights into the roles of oligodendrocytes regulation in ischemic stroke recovery. *Neurobiol Dis*, 184, 106200 (2023). doi: 10.1016/j.nbd.2023.106200
  - 10) Youssef MI, Ma J, Chen Z, Hu WW. Potential therapeutic agents for ischemic white matter damage. *Neurochem Int*, 149, 105116 (2021). doi: 10.1016/j.neuint.2021.105116
  - 11) Constantinescu CS, Farooqi N, O’ Brien K, Gran B. Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS). *Br J Pharmacol*, 164(4), 1079–1106 (2011). doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01302.x
  - 12) Robinson AP, Harp CT, Noronha A, Miller SD. The experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) model of MS: Utility for understanding disease pathophysiology and treatment. *Handb Clin Neurol*, 122, 173–189 (2014). doi: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00008-X
  - 13) Matsushima GK, Morell P. The neurotoxicant, cuprizone, as a model to study demyelination and remyelination in the central nervous system. *Brain Pathol*, 11(1), 107–116 (2001). doi: 10.1111/j.1750-3639.2001.tb00385.x
  - 14) Yamazaki R, Ohno N, Huang JK. Acute motor deficit and subsequent remyelination-associated recovery following internal capsule demyelination in mice. *J Neurochem*, 156(6), 917–928 (2021). doi: 10.1111/jnc.15142
  - 15) Baydyuk M, Cha DS, Hu J, Yamazaki R, Miller EM, Smith VN, Kelly KA, Huang JK. Tracking the evolution of CNS remyelinating lesion in mice with neutral red dye. *Proc Natl Acad Sci USA*, 116(28), 14290–14299 (2019). doi: 10.1073/pnas.1819343116
  - 16) Yamazaki R, Osanai Y, Kouki T, Shinohara Y, Huang JK, Ohno N. Macroscopic detection of demyelinated lesions in mouse PNS with neutral red dye. *Sci Rep*, 11(1), 16906 (2021). doi: 10.1038/s41598-021-96395-4
  - 17) Yamazaki R, Ohno N. Neutral red labeling: A novel vital staining method for investigating central and peripheral nervous system lesions. *Acta Histochem Cytochem*, 57(4), 131–135 (2024). doi: 10.1267/ahc.24-00038
  - 18) Yamazaki R, Ohno N. The mouse model of internal capsule demyelination: A novel tool for investigating motor functional changes caused by demyelination and for evaluating drugs that promote remyelination. *Acta Histochem Cytochem*, 57(1), 1–5 (2024).
  - 19) Yamazaki R, Osanai Y, Kouki T, Huang JK, Ohno N. Pharmacological treatment promoting remyelination enhances motor function after internal capsule demyelination in mice. *Neurochem Int*, 164, 105505 (2023). doi: 10.1016/j.neuint.2023.105505
  - 20) Absinta M, Nair G, Monaco MCG, Maric D, Lee NJ, Ha SK, Luciano NJ, Sati P, Jacobson S, Reich DS. The “central vein sign” in inflammatory demyelination: The role of fibrillar collagen type I. *Ann Neurol*, 85(6), 934–942 (2019). doi: 10.1002/ana.25461
  - 21) Yahn SL, Li J, Goo I, Gao H, Brambilla R, Lee JK. Fibrotic scar after experimental autoimmune encephalomyelitis inhibits oligodendrocyte differentiation. *Neurobiol Dis*, 134, 104674 (2020). doi: 10.1016/j.nbd.2019.104674
  - 22) Kim E, Cho S. Microglia and monocyte-derived macrophages in stroke. *Neurotherapeutics*, 13(4), 702–718 (2016). doi: 10.1007/s13311-016-0463-1
  - 23) Konishi H, Okamoto T, Hara Y, Komine O, Tamada H,

- Maeda M, Osako F, Kobayashi M, Nishiyama A, Kataoka Y, Takai T, Udagawa N, Jung S, Ozato K, Tamura T, Tsuda M, Yamanaka K, Ogi T, Sato K, Kiyama H. Astrocytic phagocytosis is a compensatory mechanism for microglial dysfunction. *EMBO J*, 39(22), e104464 (2020). doi: 10.15252/embj.2020104464
- 24) Wicks EE, Ran KR, Kim JE, Xu R, Lee RP, Jackson CM. The translational potential of microglia and monocyte-derived macrophages in ischemic stroke. *Front Immunol*, 13, 897022 (2022). doi: 10.3389/fimmu.2022.897022
- 25) Spiteri AG, Wishart CL, Pamphlett R, Locatelli G, King NJC. Microglia and monocytes in inflammatory CNS disease: Integrating phenotype and function. *Acta Neuropathol*, 143(2), 179–224 (2022). doi: 10.1007/s00401-021-02384-2
- 26) Yamazaki R, Azuma M, Osanai Y, Kouki T, Inagaki T, Kakita A, Takao M, Ohno N. Type I collagen secreted in white matter lesions inhibits remyelination and functional recovery. *Cell Death Dis*, 16(1), 285 (2025). doi: 10.1038/s41419-025-07633-w

## 輝け次代の担い手たち

## マイクログリアによる補体依存的なシナプス刈り込み

安藤 めぐみ

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第二部

## はじめに

脳のグリア細胞の一種であるマイクログリアは免疫細胞としての機能を有し、脳内の異物や病原体などの除去や炎症性メディエーターの産生・放出を行う。近年、マイクログリアは外傷や感染による炎症時だけでなく、健常脳においても様々な役割を果たすことが明らかとなっている。その一つが脳内で生じた不要物（死細胞や凝集タンパク質など）の貪食による除去である。これらが除去されずに脳内に残存すると、活性酸素種や種々の炎症性メディエーターの放出を介して組織の損傷を引き起こすため、マイクログリアによる貪食作用は脳機能の恒常性維持に重要であると考えられてきた<sup>1-4)</sup>。他の臓器における免疫細胞と同様、マイクログリアは除去対象に結合した補体を目印として貪食を行う。さらに、このような補体依存的な貪食作用は、神経細胞間の情報伝達の間であるシナプスに対しても発揮されることが明らかとなってきた<sup>5)</sup>。そして、様々な状況における補体依存的なシナプス貪食が検証された結果、この機構が正常な脳機能の発揮や脳疾患の発症に重要である可能性が示されている。本稿では、まず、健常脳および疾患脳における補体依存的なシナプス貪食について概説する。その後、マイクログリアがシナプスを貪食するメカニズムに関する我々の最新の研究成果を紹介する。

## 1. 健常脳における補体依存的なシナプス除去

シナプスは神経細胞間の情報伝達の間であり、プレシナプスとポストシナプスの適切な結合によ

る神経回路の構築が正常な脳機能の発揮に重要である。シナプスは生涯にわたって形成と消失を繰り返すことで、神経回路の再編成を実現している。特に発達期においては、シナプス密度が大きく変化することが、ヒトやげっ歯類の死後脳の観察により明らかとなっている。具体的には、シナプス密度が生後から発達初期にかけて増加した後、青年期に減少し壮年期にはほぼ一定となる<sup>6)</sup>。この発達期におけるシナプス密度の減少はシナプス刈り込みと呼ばれ、不要なシナプスが消失し残存したシナプスが形態的・機能的に成熟することが、神経回路の精緻化に重要であると考えられてきた。実際に、自閉症スペクトラム症 (autism spectrum disorders; ASD) や統合失調症といった神経発達障害の脳では、健常脳と比較してそれぞれシナプス密度の増加と減少が確認されている<sup>7)</sup>。

発達期のシナプス刈り込みにマイクログリアの貪食能が関与する可能性は、2011年に Paolicelli らによって初めて示された<sup>8)</sup>。この研究では、発達期のマウスを用いて免疫組織化学を行い、海馬 CA1 野においてマイクログリアの内部に興奮性プレシナプスと興奮性ポストシナプスが取り込まれた様子を捉えた。ほぼ同時期に Schafer らは、発達期のマウスの網膜-外側膝状体経路において、マイクログリアによるシナプス貪食が補体経路を担う C1q や C3 によって制御されることを示した<sup>9)</sup>。C3 やその受容体である CR3 を knockout (KO) したマウスでは、マイクログリアに内包されるプレシナプスの量が減少していた。また、薬理学的実験によって、補体は神経活動が相対的に低いプレシナプスをタグ付けすることが分かっ

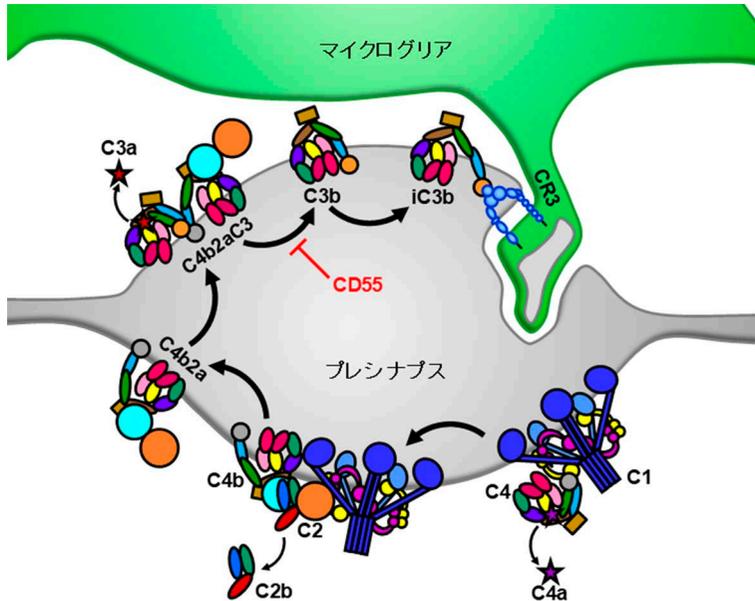


図1 補体経路依存的なマイクログリアによるシナプス貪食

C1qを起点とする古典的補体活性化経路が、マイクログリアによるシナプス貪食を誘導するまでのシグナル伝達。マイクログリアはCR3を構成するインテグリンCD11bを介してiC3bを認識し、シナプスを貪食する。図は文献10より改変。

た。これらのデータから、マイクログリアがCR3を介して活動の弱いシナプス上のC3を認識し、そのシナプスを貪食することが示唆された(図1)。

発達期の神経回路形成に加えて、生理学的な神経回路可塑性に対する補体依存的なシナプス貪食の関与も示唆されている。記憶の整理や定着を促進することが知られている睡眠時には、マイクログリアの活性化(細胞体肥大化、CR3発現量増加)と補体の発現量増加が確認された<sup>11)</sup>。なお、同じタイミングで、C3が結合したシナプスが増加し、その一部はマイクログリアにより貪食されていたことから、シナプスの日内変動にマイクログリアによる貪食が寄与することが示唆された。また、マイクログリアが記憶の忘却に関わる可能性も報告された<sup>12)</sup>。マウスに対する文脈的恐怖条件づけにおいて、学習成立後に、CSF1R阻害剤のPLX3397を投与することによってマイクログリア(PLX3397は他のマクロファージや単球などにも影響を及ぼすことに注意されたい)を除去すると記憶の保持期間が延長した。この研究では記憶の忘却にシナプス刈り込みが関与する可能性を考え、C3の活性化を阻害するCD55を学習時に活動した

神経細胞に発現させ、補体依存的なシナプス貪食を阻害した。その結果、CD55の発現により文脈的恐怖条件づけの記憶保持期間が延長したこと、マイクログリアによるCD55発現神経細胞の貪食が減少したことから、補体依存的なシナプス貪食が記憶学習を制御する可能性が示された。

## 2. 疾患脳における補体依存的なシナプス貪食

発達期のシナプス貪食が正常に行われないと、脳機能の発達にどのような影響が生じるのだろうか。C1qをKOしたマウスの皮質では、興奮性シナプスの密度や機能的結合性の増加が見られ、発達期のシナプス刈り込みが不全となる可能性が示された<sup>13)</sup>。また、C1q KOマウスではてんかん様発作の脳波が観察されたことから、C1qのKOはシナプス貪食を抑制することで神経回路の過剰興奮を引き起こすことが示唆された。先に述べたように、ASD脳では発達期のシナプス刈り込みが障害される結果、シナプス密度が増加することが示唆されている。また、ASDモデル動物ではマイクログリアによるシナプス貪食が不全であるという報

告も多い。さらに、ASD患者の前頭葉ではC3の発現レベルが低下すること、マウス脳においてC3をknockdownするとASD様行動(社会性低下、常同行動)が顕在化することから<sup>14)</sup>、補体経路の異常とASD発症との関連性が伺える。しかしながら、ASD発症と補体依存的なシナプス貪食異常との関連性を直接的に検証した例はない。統合失調症患者の死後脳では、皮質におけるシナプス密度の低下が確認されており、過剰なシナプス刈り込みが統合失調症の発症原因として示唆されてきた。Sellgrenらは、マイクログリア依存的なシナプス貪食のin vitroモデルを構築し、この可能性を検証した<sup>15)</sup>。そして、統合失調症患者由来の神経細胞やシナプトソームがより貪食されやすいこと、患者由来のマイクログリア様細胞の貪食能がより高いことを示した。さらに、統合失調症リスク遺伝子であるC4が、神経細胞への補体付着やシナプス除去に関与することを発見した。

アルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)をはじめとする神経変性疾患の脳では、しばしばシナプスの脱落が見られる。ADの他、様々な神経変性疾患のモデル動物を用いた検証により、脳内に凝集したタンパク質や炎症、組織損傷がマイクログリアを活性化することで過剰なシナプス除去を引き起こすことが明らかとなっている。また、こうした疾患の多くでは、補体分子の過剰な発現増加や活性化が生じており、発達期のシナプス除去メカニズムが再び活性化されることが神経変性疾患の原因であることが示唆されている。例えば、ADモデルマウスでは、C1qがポストシナプスをタグ付けし、マイクログリアによるポストシナプス貪食を促進する結果、シナプス密度が低下することが示されている<sup>16, 17)</sup>。C1qによるシナプスのタグ付けが促進されるメカニズムとして、シナプスに付着した $A\beta$ オリゴマーが直接的もしくは間接的にC1qと結合する可能性が考えられている。また、前頭側頭葉変性症のリスク遺伝子でprogranulinをコードする*Grn*をKOしたマウスにおいても、C1qやC3の発現が増加する。その結果、C1qによるプレシナプスのタグ付けとマイクログリアによるプレシナプスの貪食が促進された<sup>18)</sup>。

我々の論文を含む最新の研究では、マイクログリアによる補体依存的な抑制性シナプスの貪食が神経回路の興奮性を上昇させ、てんかんの発症や悪化を促進する可能性が示された<sup>19, 20)</sup>。後述するが、我々の研究では抑制性シナプス特異的に補体によるタグ付けが増加するメカニズムにまで言及した。

第1、2章で紹介したように、過去15年ほどの間に、マイクログリアによる補体依存的なシナプス貪食に関する研究が精力的に行われてきた。しかしその一方で、この現象のメカニズムには、いまだ説明されていない重要な点が残されていると筆者は考えている。とりわけ注目すべきは、マイクログリアが本当にシナプス部分のみを選択的に貪食しているのか、すなわち神経細胞(軸索)はシナプス貪食後でも無傷で保たれているのか、という点である。これまで、マイクログリアによる選択的なシナプス除去や、神経細胞へのダメージを伴わない貪食は、マイクログリアによる神経回路可塑性の制御を論じるうえで前提とされてきたが、実験的にこれを証明することは容易ではなかった。

### 3. マイクログリアによるシナプス選択的な貪食

近年、観察技術の進歩により、海馬切片培養を用いた研究において、マイクログリアがプレシナプス構造(ブートン)を取り込む様子が観察されるようになった<sup>21)</sup>。この研究は、マイクログリアによるシナプス構造のトロゴサイトーシス(標的細胞の一部をかじり取る貪食様式)という概念を提示した点で重要である。しかしながら、同研究でマイクログリアに取り込まれた構造体には、シナプス特異的なタンパク質が含まれていたかどうかは確認されておらず、取り込まれた構造が本当に軸索と連続性を保った“機能的シナプス”であったのかどうか不明であった。

また、Limらによる研究では、pH安定型蛍光タグ(Synaptophysin-pHtdGFP)を用いてマイクログリアへの蛍光蓄積が観察された<sup>22)</sup>。彼らはアフリカツメガエルを用いたin vivoタイムラプスイメージングを実現したが、この研究もリアルタイムで分子同定されたシナプス構造の取り込みを直接可

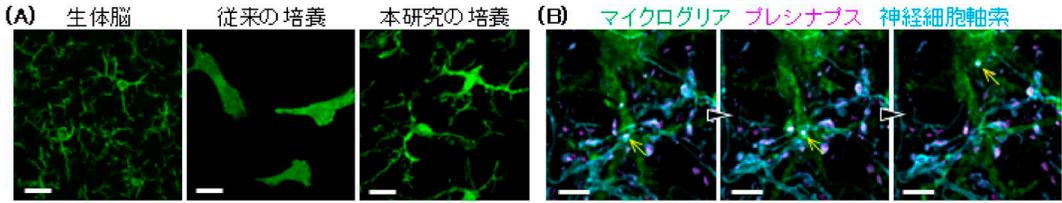


図2 本研究で用いた培養実験系

(A)生体脳、従来の培養、本研究の培養におけるマイクログリア。従来の培養法では失われていた生体脳マイクログリアに特徴的な細長く分岐した突起が、本研究の培養法では再現された。Scale bar = 20  $\mu\text{m}$ . (B)マイクログリアが神経細胞軸索を切断することなくプレシナプス (黄色矢印) のみを貪食した。Scale bar = 5  $\mu\text{m}$ .

視化したものではなかった。

我々は、マイクログリアが生きた神経細胞からシナプスのみを選択的に貪食する証拠をつかむべく、高い時空間解像度でマイクログリアによるシナプス貪食を観察する培養系を構築した。従来、培養下のマイクログリアではその特徴である細長く分岐した多数の突起が失われることが問題となっていた。そこで、培養条件 (培地組成や培養日数など) を検討し、この問題点を克服した (図2(A))。そして、トランスジェニックマウスおよびアデノ随伴ウイルスの利用により、マイクログリア (CX3CR1-GFP/+マウス)、シナプス小胞マーカー (Synaptophysin-mCherry)、神経細胞軸索膜 (membrane-targeted iRFP) を可視化した。タイムラプスイメージングの結果、マイクログリアの微小突起が軸索と接続されたプレシナプス構造に向かって伸展し、プレシナプス構造を選択的に取り込む過程を捉えることに初めて成功した (図2(B))。また、シナプス貪食前後において、神経細胞軸索の構造が保持されていることを発見した。さらに、取り込まれたシナプス成分がマイクログリア内のリソソームに移行する様子も明瞭に示し、これは単なる構造の接触やトロゴサイトーシスの仮説にとどまらず、実際にマイクログリアがシナプスタンパク質を分解している証拠となった<sup>19)</sup>。

#### 4. シナプスにおける caspase-3 活性化が補体依存的なシナプス貪食を促進する

では、このシナプス選択的な貪食を可能にする分子メカニズムは何だろうか。筆者らは、神経

細胞の局所で生じる caspase-3 活性化に着目した。caspase-3 は細胞死の一種であるアポトーシスの実行因子であるが、神経細胞のあるコンパートメントに局限して一過的に活性化された場合には、アポトーシスではなくそれらのコンパートメントの形態的、機能的成熟を促進することが報告されている<sup>23)</sup>。また近年、シナプトソーム解析によって、活性化型 caspase-3 が含まれるプレシナプス画分には Clq も多く含まれることが示唆された<sup>24)</sup>。しかしながら、プレシナプス局所的な caspase-3 活性化のトリガーや、マイクログリアによるシナプス貪食との関連性は不明であった。

神経細胞では、活動上昇に伴う細胞膜の脱分極が電位依存性カルシウムチャネルを開口させることでカルシウムイオンが流入する<sup>25)</sup>。また、ミトコンドリアへの過剰なカルシウムイオンの流入は、細胞質への cytochrome c 放出を介して caspase-3 を活性化させる<sup>26)</sup>。さらに、神経活動上昇はシナプスへのミトコンドリア集積を促進することから<sup>27)</sup>、神経活動上昇によりシナプスにおいて caspase-3 が活性化される可能性がある。この仮説を検証するため、アデノ随伴ウイルスを用いて神経細胞に興奮性型遺伝子改変型 GPCR である hM3Dq を発現させた。hM3Dq は人工リガンドである CNO にのみ特異的に反応し、カルシウムイオンの細胞内流入と発火を引き起こす。神経活動を上昇させた後、活性化型 caspase-3 の免疫染色を行ったところ、活性化型 caspase-3 のシグナルがプレシナプスに局在しており、その共局在度合いが CNO 群で有意に増加した。なお、細胞体には活性化型 caspase-3 のシグナルが確認されなかったこと、アポトーシス検出薬で

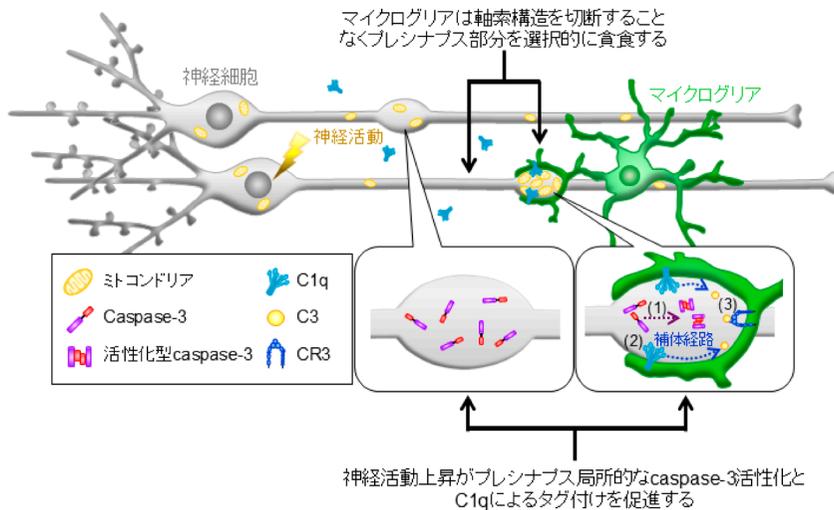


図3 神経活動上昇がマイクログリアによるC1q 依存的なシナプス貪食を促進するメカニズム

神経活動上昇後、プレシナプス局所的に caspase-3 活性化と C1q 局在化が生じる。これにより、マイクログリアは神経軸索を切断することなくプレシナプスのみを選択的に貪食する。図は文献19より改変。

ある TUNEL は陰性であったことから、これは非アポトーシスの caspase-3 活性化であることが示唆された。

次に我々は、神経活動上昇後の caspase-3 活性化が C1q によるプレシナプス特異的なタグ付けを促進する可能性を検証した。すると、hM3Dq 活性化によりプレシナプスへの C1q の局在度合いが有意に増加し、caspase-3 阻害薬である Z-DEVD-FMK の共処置によってコントロールレベルまで減少した。さらに、マイクログリアによるシナプス貪食量をタイムラプスイメージングにより測定した。すると、hM3Dq の活性化が C1q 依存的なシナプス貪食を促進したが、Z-DEVD-FMK の共処置によって貪食の促進が抑制された。以上の結果から、hM3Dq の活性化は、プレシナプスにおける caspase-3 の活性化を介して、プレシナプスの C1q によるタグ付けとマイクログリアによる貪食を促進することが示唆された (図3)<sup>19)</sup>。

## 5. 熱性けいれんにおける補体依存的なシナプス刈り込みの関与

非アポトーシスの caspase-3 活性化により促進されるシナプス貪食が神経回路機能に与える影

響を検証するため、in vivo 実験を行った。本研究では、神経活動上昇と補体発現増加が報告されている熱性けいれんモデルマウスを利用した。発作焦点となる海馬歯状回では、興奮性神経細胞の活動上昇が1時間程度であったのに対して、抑制性神経細胞の活動上昇は4時間以上継続した。この抑制性神経細胞の活動を反映し、熱性けいれんの6時間後には活性化型 caspase-3 の発現が増加し、それらのほとんどが抑制性プレシナプスと共局在していた。同タイミングでは、C1q および下流分子である C3 による抑制性プレシナプスのタグ付けが増加した一方、Z-DEVD-FMK の事前投与により共局在面積がコントロールレベルまで減少した。これらの結果から、熱性けいれん後の caspase-3 の活性化が、補体による抑制性プレシナプスのタグ付けを促進することが明らかとなった。

次に、マイクログリアによるプレシナプス貪食を評価したところ、熱性けいれん後に興奮性プレシナプスの貪食量は変化しなかった一方で、抑制性プレシナプスの貪食量が有意に増加した。これらの結果と一致するように、熱性けいれん後には抑制性シナプスのみ密度が減少した。さらに、熱性けいれん後の抑制性シナプスの貪食および密度の減少は CR3 KO マウスでは生じなかったことか

ら、熱性けいれん後のマイクログリアによるシナプス貪食が補体依存的であることが確認された。最後に、マイクログリアによるシナプス貪食が神経回路の興奮性に与える影響について検証した。ここでは、抑制性シナプスの減少が確認された熱性けいれんの3日後に、カイニン酸を投与することでけいれん発作を誘導し発作スコアを比較した。まず、熱性けいれんを経験したマウスでは、発作スコアが増加し神経回路の興奮性が上昇することが示唆された。一方、CR3のKOによりマイクログリアによる抑制性シナプスの貪食を抑制すると、熱性けいれんによる発作スコアの増加が抑制された。熱性けいれん後には抑制性神経細胞死が生じなかったことから、熱性けいれん後の抑制性シナプスの減少が神経回路の興奮性を上昇させることが示された。

以上より我々は、神経活動上昇に伴う caspase-3 の活性化と補体によるシナプスタグ付けがマイクログリアによるシナプス貪食を駆動することを、gain-of-function および loss-of-function 解析により機構的に検証した<sup>19)</sup>。これらの結果から、本研究は、従来の研究が築いてきた概念的基盤の上に立ちつつも、「分子的に定義されたシナプスタンパク質が、軸索と接続されたプレシナプス部位から、マイクログリアによりリアルタイムで取り込まれる」という現象を初めて明確に実証した点で、重要な前進であると考えられる。また、発達期では神経活動の低いシナプスが刈り込まれるとされてきたが、本研究を含む最新の研究ではマイクログリアが活動の高いシナプスを貪食することが示されている。これらの知見から、マイクログリアは極度に活動の高いまたは低いシナプスを除去することで、神経回路の興奮抑制バランスの維持に寄与する可能性が考えられる。

## おわりに

補体依存的なシナプス貪食について、今回の我々の研究からシナプス選択的な貪食による神経回路可塑性の存在が示唆された。また、補体依存的なシナプス貪食は発達や疾患など様々な文脈で

活性化されており、補体経路の制御によってシナプス貪食については神経回路可塑性の調節が可能となるかもしれない。しかしながら、はじめにも述べた通り、補体経路はマイクログリアの免疫細胞としての機能においても重要である。すなわち、単純な補体経路の促進・抑制は脳の免疫応答を攪乱する恐れがある。そのため、C1q によるタグ付けを制御するシナプス特異的な分子や、シナプス部分のみの取り込みを可能にする分子を解明することは、シナプス刈り込みを標的とした治療法の開発に必要であるだろう。

## 謝 辞

本稿で紹介した研究の遂行にあたり、ご指導を賜りました国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第二部の小山隆太郎部長、ならびに研究部の皆様、共同研究者の先生方に、心より感謝申し上げます。本研究内容は、日本学術振興会、日本医療研究開発機構、科学技術振興機構からの研究費により行われました。最後に、このような執筆の機会を与えて下さいました出版・広報委員会の山岸覚教授ならびに神経化学編集部の皆様に厚く御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Green DR, Oguin TH, Martinez J. The clearance of dying cells: table for two. *Cell Death Differ*, 23(6), 915–926 (2016).
- 2) Wolf SA, Boddeke HW, Kettenmann H. Microglia in physiology and disease. *Annu Rev Physiol*, 79(1), 619–643 (2017).
- 3) Cavallucci V, D'Amelio M, Cecconi F.  $A\beta$  toxicity in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*, 45(2), 366–378 (2012).
- 4) Wong YC, Krainc D.  $\alpha$ -synuclein toxicity in neurodegeneration: mechanism and therapeutic strategies. *Nat Med*, 23(2), 1–13 (2017).
- 5) Bohlsón SS, Tenner AJ. Complement in the brain: Contributions to neuroprotection, neuronal plasticity,

- and neuroinflammation. *Annu Rev Immunol*, 41(1), 431–452 (2023).
- 6) Huttenlocher PR. Synapse elimination and plasticity in developing human cerebral cortex. *Am J Ment Defic*, 88(5), 488–496 (1984).
  - 7) Penzes P, Cahill ME, Jones KA, VanLeeuwen JE, Woolfrey KM. Dendritic spine pathology in neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci*, 14(3), 285–293 (2011).
  - 8) Paolicelli RC, Bolasco G, Pagani F, Maggi L, Scianni M, Panzanelli P, Giustetto M, Ferreira TA, Guiducci E, Dumas L, Ragozzino D, Gross CT. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science*, 333(6048), 1456–1458 (2011).
  - 9) Schafer DP, Lehrman EK, Kautzman AG, Koyama R, Mardinly AR, Yamasaki R, Ransohoff RM, Greenberg ME, Barres BA, Stevens B. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. *Neuron*, 74(4), 691–705 (2012).
  - 10) 安藤めぐみ, 小山隆太. マイクログリアによるシナプスのトログサイトーシス. *臨床免疫・アレルギー科* 77 巻, 176–182 (2022).
  - 11) Choudhury ME, Miyanishi K, Takeda H, Islam A, Matsuoka N, Kubo M, Matsumoto S, Kunieda T, Nomoto M, Yano H, Tanaka J. Phagocytic elimination of synapses by microglia during sleep. *Glia*, 68(1), 44–59 (2020).
  - 12) Wang C, Yue H, Hu Z, Shen Y, Ma J, Li J, Wang XD, Wang L, Sun B, Shi P, Wang L, Gu Y. Microglia mediate forgetting via complement-dependent synaptic elimination. *Science*, 367(6478), 688–694 (2020).
  - 13) Chu Y, Jin X, Parada I, Pestic A, Stevens B, Barres B, Prince DA. Enhanced synaptic connectivity and epilepsy in C1q knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 107(17), 7975–7980 (2010).
  - 14) Fagan K, Crider A, Ahmed AO, Pillai A. Complement C3 expression is decreased in autism spectrum disorder subjects and contributes to behavioral deficits in rodents. *Complex Psychiatry*, 3(1), 19–27 (2017).
  - 15) Sellgren CM, Gracias J, Watmuff B, Biagi JD, Thanos JM, Whittredge PB, Fu T, Worringer K, Brown HE, Wang J, Kaykas A, Karmacharya R, Goold CP, Sheridan SD, Perlis RH. Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic pruning. *Nat Neurosci*, 22(3), 374–385 (2019).
  - 16) Hong S, Beja-Glasser VF, Nfonoyim BM, Frouin A, Li S, Ramakrishnan S, Merry KM, Shi Q, Rosenthal A, Barres BA, Lemere CA, Selkoe DJ, Stevens B. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science*, 352(6286), 712–716 (2016).
  - 17) Rueda-Carrasco J, Sokolova D, Lee SE, Childs T, Jurčáková N, Crowley G, De Schepper S, Ge JZ, Lachica JI, Toomey CE, Freeman OJ, Hardy J, Barnes SJ, Lashley T, Stevens B, Chang S, Hong S. Microglia-synapse engulfment via PtdSer-TREM2 ameliorates neuronal hyperactivity in Alzheimer’s disease models. *EMBO J*, 42(19), e113246 (2023).
  - 18) Lui H, Zhang J, Makinson SR, Cahill MK, Kelley KW, Huang HY, Shang Y, Oldham MC, Martens LH, Gao F, Coppola G, Sloan SA, Hsieh CL, Kim CC, Bigio EH, Weintraub S, Mesulam MM, Rademakers R, Mackenzie IR, Seeley WW, Karydas A, Miller BL, Borroni B, Ghidoni R, Farese RV Jr., Paz JT, Barres BA, Huang EJ. Progranulin deficiency promotes circuit-specific synaptic pruning by microglia via complement activation. *Cell*, 165(4), 921–935 (2016).
  - 19) Andoh M, Shinoda N, Taira Y, Araki T, Kasahara Y, Takeuchi H, Miura M, Ikegaya Y, Koyama R. Nonapoptotic caspase-3 guides C1q-dependent synaptic phagocytosis by microglia. *Nat Commun*, 16(1), 918 (2025).
  - 20) Chen ZP, Zhao X, Wang S, Cai R, Liu Q, Ye H, Wang MJ, Peng SY, Xue WX, Zhang YX, Li W, Tang H, Huang T, Zhang Q, Li L, Gao L, Zhou H, Hang C, Zhu JN, Li X, Liu X, Cong Q, Yan C. GABA-dependent microglial elimination of inhibitory synapses underlies neuronal hyperexcitability in epilepsy. *Nat Neurosci*, 28(7), 1404–1417 (2025).
  - 21) Weinhard L, di Bartolomei G, Bolasco G, Machado P, Schieber NL, Neniskyte U, Exiga M, Vadisiute A, Raggioli A, Schertel A, Schwab Y, Gross CT. Microglia remodel synapses by presynaptic trogocytosis and spine head filopodia induction. *Nat Commun*, 9(1), 1228

- (2018).
- 22) Lim TK, Ruthazer ES. Microglial trogocytosis and the complement system regulate axonal pruning in vivo. *eLife*, 10, e62167 (2021).
- 23) Dehkordi MH, Munn RGK, Fearnhead HO. Non-canonical roles of apoptotic caspases in the nervous system. *Front Cell Dev Biol*, 10, 840023 (2022).
- 24) Györfy BA, Kun J, Török G, Bulyáki É, Borhegyi Z, Gulyássy P, Kis V, Szocsics P, Micsonai A, Matkó J, Drahos L, Juhász G, Kékesi KA, Kardos J. Local apoptotic-like mechanisms underlie complement-mediated synaptic pruning. *Proc Natl Acad Sci USA*, 115(24), 6303–6308 (2018).
- 25) Nanou E, Catterall WA. Calcium channels, synaptic plasticity, and neuropsychiatric disease. *Neuron*, 98(3), 466–481 (2018).
- 26) Ow YP, Green DR, Hao Z, Mak TW. Cytochrome c: Functions beyond respiration. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 9(7), 532–542 (2008).
- 27) MacAskill AF, Kittler JT. Control of mitochondrial transport and localization in neurons. *Trends Cell Biol*, 20(2), 102–112 (2010).

## 生後の新生ニューロン移動による脳傷害後の神経再生

中嶋智佳子 \*1,\*2

\*1 名古屋大学大学院 理学研究科 附属ニューロサイエンス研究センター 細胞制御学グループ

\*2 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

### 1. はじめに

脳梗塞などの脳損傷によって神経細胞（ニューロン）やグリア細胞は失われ、脳機能障害が生じる。一方で、生後の脳においても側脳室下帯（ventricular-subventricular zone, V-SVZ）においては新生ニューロンが産生されることから、脳は損傷後に機能回復できるポテンシャルを備えている。

新生ニューロンは脳内の損傷部に向かって移動し、定着した脳領域において成熟する。筆者らはこの内在的なニューロン再生機能を活用することで、損傷後の脳機能の回復が可能であることを示した。新生ニューロンの移動は損傷後の脳領域では阻まれるが、筆者らはニューロン移動の抑制および促進を規定する分子を特定し、新生ニューロン移動を促進するバイオマテリアルを利用することで、脳再生を可能とした。本稿では、これまでに明らかになった傷害脳における新生ニューロン移動の分子機序と開発したバイオマテリアルについて概説する。

### 2. 傷害脳におけるニューロン新生と移動

ヒトを含む霊長類、齧歯類など多様な動物種の生後の脳では、海馬歯状回の顆粒細胞下層とV-SVZに神経幹細胞が存在し、新生ニューロンを産生する<sup>1-3)</sup>。V-SVZ由来の新生ニューロンは、主に吻側移動流を通り、嗅球に向かって移動し、嗅覚機能に参与する抑制性介在ニューロンに分化する<sup>4)</sup>。新生ニューロンは移動する時には、新生ニューロン同士、あるいは周囲のグリア細胞など

の足場細胞と接着と乖離を繰り返して鎖状移動しており<sup>5)</sup>、細胞間相互作用は移動に重要である。目的とする脳領域に向かう新生ニューロンの鎖状移動は魚類から霊長類まで広く保存されており、普遍的な生命現象であると言える<sup>6)</sup>。

大脳皮質あるいは線条体などに損傷が生じると、V-SVZの神経幹細胞は休止期を離脱し、活性化状態をとり、ニューロン新生が亢進する<sup>7)</sup>。産生された新生ニューロンは嗅球の他に、血管やグリア細胞を足場にして損傷部位へ向かうことが明らかになっている<sup>8)</sup>。脳の発生過程において放射状グリア細胞は脳室面側から脳表面である軟膜側に向かって長い突起を伸ばし、極性を持つ。新生ニューロンは胎生期において放射状グリア細胞の突起を足場として軟膜側に向かって移動する<sup>9)</sup>。哺乳類では本来、放射状グリア細胞は出生直後に上衣細胞や神経幹細胞に分化し消失するが、大脳皮質の脳傷害モデルマウスでは生後であっても放射状グリア細胞は一定期間維持される<sup>10)</sup>。そして、傷害脳における新生ニューロンは細胞接着分子N-cadherinを発現し、N-cadherinを発現する放射状グリア細胞の突起に沿って傷害を受けた大脳皮質に向かって移動する<sup>10)</sup> (図1A)。このようにして傷害脳においては正常脳と同様に、内在する細胞間における相互作用が機能し、損傷部位において失われたニューロンを補おうとする自発的な回復能力を備えている。また、新生ニューロンは胎生期と生後の傷害脳において、共通してN-cadherinを発現する放射状グリア細胞を介して目的とする脳領域に向かって移動することから、新生ニューロンの移動機構として極性を持った放射

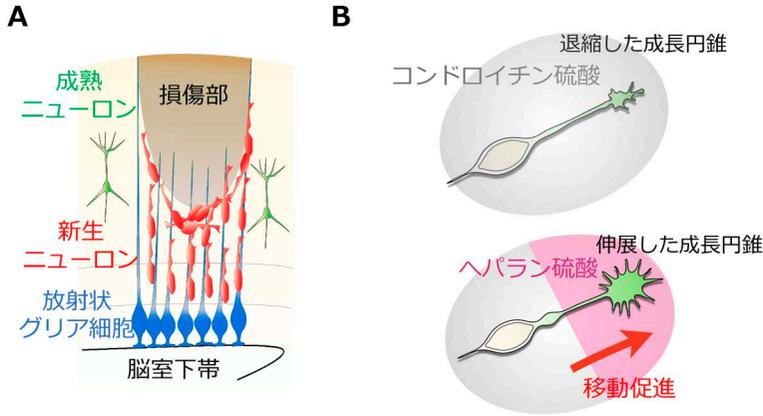


図1 放射状グリア細胞を足場とするニューロン移動と新生ニューロンの成長円錐の動態

状グリア細胞を足場とすることは、回復において重要であることが考えられる。

損傷部位では活性化したグリア細胞や血管内皮細胞から炎症性サイトカインやケモカインなどが分泌される。新生ニューロンはこれらの受容体を発現することから、ケモカインなどは誘引に関わることが示唆されている<sup>8)</sup>。一方で、傷害脳は上述の脳の自発的な回復能力だけでは自然に機能回復しない。傷害脳の機能回復が難しい理由として、十分な量の新生ニューロンが離れた損傷部に移動できないことが考えられる。実際に、新生ニューロンは損傷部位に向かう過程で、移動を停止、あるいはV-SVZに引き返す現象が見られる<sup>11-13)</sup>。筆者は、大脳皮質傷害モデルマウスの脳切片を用いてスライス培養し、新生ニューロンの突起先端の構造物が伸展および退縮を繰り返しながら損傷部位に向かって移動する様相を捉え、一定距離を移動すると突起先端がV-SVZ方向に反転して、損傷部位から離れて移動することを明らかにした<sup>13)</sup>。また、脳損傷部近傍においてはV-SVZ近傍と比較して、突起先端の構造物、すなわち成長円錐が退縮することを示した<sup>13)</sup>。

筆者らは、成長円錐が新生ニューロンの突起先端に存在し、周囲の細胞外マトリックスを感知しながら、細胞骨格を動的に制御することで、移動を調節していることを見出した<sup>13)</sup>。成長円錐は受容体PTP $\sigma$ を発現し、損傷部位に蓄積する細胞外マトリックスの一つであるコンドロイチン硫酸プロテオグリカン(CSPG)を認識することがわ

かった。CSPGが成長円錐の退縮を引き起こし、ニューロン移動を抑制しているメカニズムを明らかにした。また、PTP $\sigma$ はヘパラン硫酸プロテオグリカン(HSPG)の受容体でもあり、CSPGによる抑制効果をHSPGによって緩和し、成長円錐を伸展ならびに新生ニューロンの移動を促進することが可能となった。成長円錐のフィロポディア突起がニューロン移動の方向性を決定することも示した。以上の結果から、新生ニューロンの成長円錐が、周囲の環境を認識するアンテナであり、ニューロン移動を制御する装置であることが示された<sup>13)</sup>(図1B)。傷害脳の損傷部において成長円錐の機能を活用することはニューロン移動を制御する上で不可欠である。

### 3. 注入型足場バイオマテリアルによる傷害脳におけるニューロン移動促進技術

脳損傷の治療法を開発する上で、足場細胞を模倣した人工足場バイオマテリアルを損傷部に移植することが考えられる。これまでに脳表層部の損傷において、新生ニューロンは移植したN-cadherin<sup>10)</sup>やLaminin<sup>14)</sup>を含むゼラチンスポンジを移動の足場とすることが明らかになった<sup>10)</sup>。しかし、スポンジ材料は脳深部の傷害に対しては侵襲性が大きく適応が困難であった。そこで今回、筆者らは注入型ペプチド材料を活用した<sup>15)</sup>。ペプチド材料mRADAは生体内条件下で自己集合して

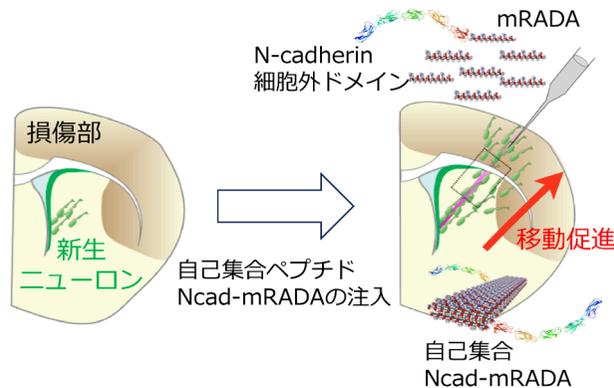


図2 傷害脳における Ncad-mRADA ペプチドによるニューロン移動の促進

繊維状のハイドロゲルを形成する。mRADA は脳深部に注入でき、従来のスポンジ材料と比べて侵襲性が少ない他、極性を持った放射状グリア細胞を模して V-SVZ から脳表層まで連なった足場を作成することが可能となった。さらに、自己集合性ペプチド mRADA に N-cadherin の細胞外ドメインを組み込むこみ、放射状グリア細胞の形状と発現分子を模倣した Ncad-mRADA を開発した。新生仔大脳皮質傷害モデルマウスにおいて新生ニューロンは Ncad-mRADA を足場として、脳室下帯から離れた損傷部位まで移動し、再生した成熟ニューロンが損傷領域において増加した (図2)。さらに、新生仔マウスでは歩行機能も回復し、注入型ペプチド材料 Ncad-mRADA による治療効果を示した。また、ハイドロゲルは生体内において分解されることを確認し、再生医療に活用が可能と考えられた。成体脳梗塞モデルマウスにおいても mRADA 注入群と比較して Ncad-mRADA 注入群は、産生した新生ニューロンが有意に多くかつ遠くまでペプチド材料の足場に沿って移動できた。放射状グリア細胞は本来、出生直後で消失することから、Ncad-mRADA が成体マウス脳において足場として有用であるか不明であった。しかし、今回の結果から成体マウスの新生ニューロンは発生過程や生後直後の新生ニューロンの特性を維持しており、接着分子を組み込んだ足場材料と相互作用することが示された<sup>15)</sup>。本材料はこれまでニューロンの移動と再生が困難であった脳深部においてもアプローチを可能とし、さまざまな分子を組み

込めることから、適用範囲が広く有望なバイオマテリアルである。

#### 4. HSPG 含有ゼラチン不織布による新生ニューロンの成長円錐制御

筆者らは続いて、ゼラチン不織布を足場材料として活用した脳機能回復法を開発した<sup>13)</sup>。ゼラチンはタンパク質との親和性が高く、生体適合性に優れている。用いたゼラチン不織布は網目状にゼラチン繊維が織り込まれた高い連通性と配向性を有する特徴を持つ。ゼラチン繊維間で空間が保持され、複数の繊維が主に一方向に配向することから、傷害脳に移植したゼラチン不織布は新生ニューロンの移動を妨げず、脳表面に到達する放射状グリア細胞の代用となる。

筆者は、新生仔大脳皮質傷害モデルマウスを用いて、CSPG が蓄積する損傷部位に、リコンビナント HSPG を含むゼラチン不織布を移植した。培養条件下において新生ニューロンの移動促進効果を確認できたリコンビナント HSPG の中から、グリピカン4 (GPC4)、シンデカン2 (SDC2)、およびシンデカン4 (SDC4) を選択して、脳傷害モデルマウスの実験に用いた。傷害脳において、新生ニューロンの成長円錐はいずれの HSPG を含むゼラチン繊維に接触すると伸展し、ニューロン移動が促進することをスライス培養から明らかにした。新生ニューロンは HSPG 含有ゼラチン不織布を移植すると1週間後には大脳皮質の下層から上層まで広く

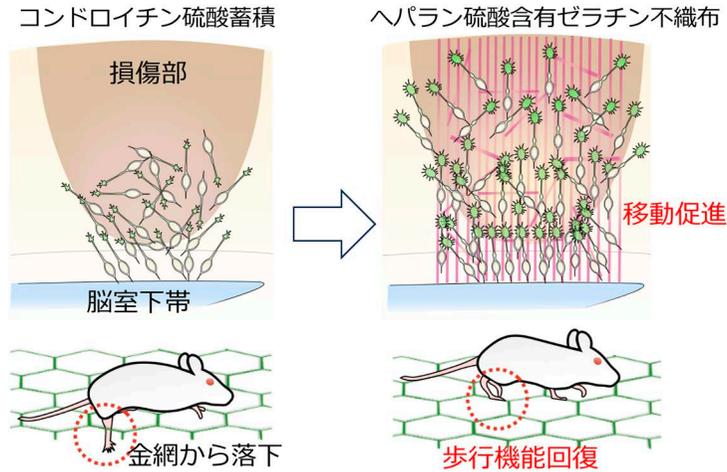


図3 傷害脳における成長円錐の制御によるニューロン移動の促進

分布した。移植1ヶ月後の大脳皮質では、HSPG含有群においては再生した成熟ニューロンの数が増加し、さらにマウスの歩行機能も改善した(図3)。遺伝学的手法を用いて、生後に産生した新生ニューロンを除去すると、HSPG含有群で歩行機能の改善効果が消失したことから、新生ニューロンが神経機能改善を担っていたと考えられる。また、HSPG含有ゼラチン不織布の繊維が脳梁に沿うように損傷部に移植して、脳表面に向かって伸びる繊維を少なくすると、大脳皮質の表層部に到達する新生ニューロンの数が減少した。そして、HSPGを付加したポリプロピレン不織布を移植した場合、移動した新生ニューロンは主に第5-6層に観察され、分布が狭い範囲に限定された。以上から、新生ニューロンの移動が抑制されるCSPGが蓄積する環境下においても、適切な人工足場に含ませたHSPGによって新生ニューロンの成長円錐を制御することで、抑制を解除することが可能となることを見出した<sup>13)</sup>。本研究から、脳損傷後の神経機能改善における新生ニューロンの有用性ならびに、バイオマテリアルの選択の重要性が明らかになった。生後に限らず、胎生期の新生ニューロンの成長円錐もPTP $\sigma$ を発現することから<sup>13)</sup>、発生初期からの脳形成においてもプロテオグリカンの関与が示唆され、脳形成障害における治療介入法の開発に本研究の有効性が考えられる。

## 5. おわりに

本稿では、生体内における新生ニューロンの移動メカニズムとバイオマテリアルの応用による傷害後の脳機能回復法を概説した。新生ニューロンの移動における接着分子を介した足場細胞との相互作用と、成長円錐の動態を制御する分子メカニズムを理解することで、これまで困難であった傷害脳における新生ニューロンの移動の改善が可能となった。そして、共同研究者とのバイオマテリアルの開発を通じ、脳深部にアプローチできる注入型ペプチド材料と、脳表層の広範囲にわたり足場を供給できるゼラチン不織布が足場材料として効果的であることを示した。新生ニューロンの移動は生体内における周囲の細胞ならびに分泌タンパク質に寄るところが大きいことを本研究から明らかにしたが、新生ニューロン自身も傷害脳においては変化し、鎖状移動に必須の細胞接着が破綻することが近年明らかになった<sup>16)</sup>。今後も生後の脳機能を司る新生ニューロンの機能解明を通じて、学術的な発展が期待され、再生医療応用にむけて基盤が確立すると考えられる。

近年、ヒトの脳においても神経幹細胞がV-SVZに存在しており、生後1.5年程度までニューロン新生が見られ、新生ニューロンが前頭葉に移動することが明らかになった<sup>17)</sup>。また、ヒトでも脳梗

塞後に V-SVZ における新生ニューロンの産生が亢進<sup>18)</sup>、損傷部に新生ニューロンが確認されている<sup>19)</sup>。これらの知見から、ヒトの脳にも齧歯類と同様に内在的なニューロン再生機能を有することが示唆される。これまでのニューロン再生研究は主に齧歯類を用いて行われているが、ヒトの脳内における生後のニューロン新生のメカニズムならびに新生ニューロンの機能と意義を理解することで、ヒトの脳の可塑性や再生に通じる研究が活性化すると期待される。

## 謝 辞

本研究を行うにあたり、多大なるご指導を賜りました名古屋市立大学の澤本和延先生、同志社大学の金子奈穂子先生、研究室の皆様、ならびに多くの共同研究者の先生方に、この場を借りて深く御礼申し上げます。また、この度はこのような執筆の機会を与えてくださいました日本神経化学会出版・広報委員会の諸先生方ならびに編集部の皆様に、深く御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Doetsch F, Caille I, Lim DA, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell*, 97(6), 703–716 (1999).
- 2) Fuentealba LC, Rompani SB, Parraguez JI, Obernier K, Romero R, Cepko CL, Alvarez-Buylla A. Embryonic origin of postnatal neural stem cells. *Cell*, 161(7), 1644–1655 (2015).
- 3) Furutachi S, Miya H, Watanabe T, Kawai H, Yamasaki N, Harada Y, Imayoshi I, Nelson M, Nakayama KI, Hirabayashi Y, Gotoh Y. Slowly dividing neural progenitors are an embryonic origin of adult neural stem cells. *Nat Neurosci*, 18(5), 657–665 (2015).
- 4) Lois C, Alvarez-Buylla A. Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. *Science*, 264(5162), 1145–1148 (1994).
- 5) Lois C, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Chain migration of neuronal precursors. *Science*, 271(5251), 978–981 (1996).
- 6) Sawada M, Sawamoto K. Mechanisms of neurogenesis in the normal and injured adult brain. *Keio J Med*, 62(1), 13–28 (2013).
- 7) Chavali M, Klingener M, Kokkosis AG, Garkun Y, Felong S, Maffei A, Aguirre A. Non-canonical Wnt signaling regulates neural stem cell quiescence during homeostasis and after demyelination. *Nat Commun*, 9(1), 36 (2018).
- 8) Nakajima C, Sawada M, Sawamoto K. Postnatal neuronal migration in health and disease. *Curr Opin Neurobiol*, 66, 1–9 (2021).
- 9) Rakic P. Mode of cell migration to the superficial layers of fetal monkey neocortex. *J Comp Neurol*, 145(1), 61–83 (1972).
- 10) Jinnou H, Sawada M, Kawase K, Kaneko N, Herranz-Pérez V, Miyamoto T, Kawaue T, Miyata T, Tabata Y, Akaike T, Garcia-Verdugo JM, Ajioka I, Saitoh S, Sawamoto K. Radial glial fibers support neuronal migration and regeneration after neonatal brain injury. *Cell Stem Cell*, 22, 128–137 (2018).
- 11) Kojima T, Hirota Y, Ema M, Takahashi S, Miyoshi I, Okano H, Sawamoto K. Subventricular zone-derived neural progenitor cells migrate along a blood vessel scaffold toward the post-stroke striatum. *Stem Cells*, 28(3), 545–554 (2010).
- 12) Kaneko N, Herranz-Pérez V, Otsuka T, Sano H, Ohno N, Omata T, Nguyen HB, Thai TQ, Nambu A, Kawaguchi Y, García-Verdugo JM, Sawamoto K. New neurons use Slit-Robo signaling to migrate through the glial meshwork and approach a lesion for functional regeneration. *Sci Adv*, 4(12), eaav0618 (2018).
- 13) Nakajima C, Sawada M, Umeda E, Takagi Y, Nakashima N, Kuboyama K, Kaneko N, Yamamoto S, Nakamura H, Shimada N, Nakamura K, Matsuno K, Uesugi S, Veprek N, Küllmer F, Nasufovic V, Uchiyama H, Nakada M, Otsuka Y, Ito Y, Herranz-Pérez V, Garcia-Verdugo JM, Ohno N, Arndt HD, Trauner D, Tabata Y, Igarashi M, Sawamoto K. Identification of the growth cone as a probe and driver of neuronal migration in the injured brain. *Nat Commun*, 15(1), 1877 (2024).

- 14) Ajioka I, Jinnou H, Okada K, Sawada M, Saitoh S, Sawamoto K. Enhancement of neuroblast migration into the injured cerebral cortex using laminin-containing porous sponge. *Tissue Eng Part A*, 21(1–2), 193–201 (2015).
- 15) Ohno Y, Nakajima C, Ajioka I, Muraoka T, Yaguchi A, Fujioka T, Akimoto S, Matsu M, Lotfy A, Nakamura S, Herranz-Pérez V, García-Verdugo JM, Matsukawa N, Kaneko N, Sawamoto K. Amphiphilic peptide-tagged N-cadherin forms radial glial-like fibers that enhance neuronal migration in injured brain and promote sensorimotor recovery. *Biomaterials*, 294, 122003 (2023).
- 16) Matsumoto M, Matsushita K, Hane M, Wen C, Kurematsu C, Ota H, Nguyen HB, Thai TQ, Herranz-Pérez V, Sawada M, Fujimoto K, García-Verdugo JM, Kimura KD, Seki T, Sato C, Ohno N, Sawamoto K. Neuraminidase inhibition promotes the collective migration of neurons and recovery of brain function. *EMBO Mol Med*, 16(6), 1228–1253 (2024).
- 17) Paredes MF, James D, Gil-Perotin S, Kim H, Cotter JA, Ng C, Sandoval K, Rowitch DH, Xu D, McQuillen PS, Garcia-Verdugo JM, Huang EJ, Alvarez-Buylla A. Extensive migration of young neurons into the infant human frontal lobe. *Science*, 354(6308), aaf7073 (2016).
- 18) Martí-Fàbregas J, Romaguera-Ros M, Gomez-Pinedo U, Martínez-Ramírez S, Jimenez-Xarrie E, Marin R, Martí-Vilalta JL, García-Verdugo JM. Proliferation in the human ipsilateral subventricular zone after ischemic stroke. *Neurology*, 74(5), 357–365 (2010).
- 19) Jin K, Wang X, Xie L, Mao XO, Zhu W, Wang Y, Shen J, Mao Y, Banwait S, Greenberg DA. Evidence for stroke-induced neurogenesis in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103(35), 13198–13202 (2006).

## 研究室紹介

九州大学高等研究院 生体防御医学研究所  
脳機能分子システム分野

准教授 高野 哲也

2024年4月より九州大学において独立准教授に就任いたしました高野哲也と申します。このたび、長い歴史と伝統を誇る機関誌「神経化学」において、研究室紹介の機会を賜り、心より御礼申し上げます。本稿では、これまでの私の研究の歩みと、現在の研究室の概要についてご紹介させていただきます。

私は、心の働きを生物に共通する“分子”という言葉で捉えたいという思いから、神経化学の研究に携わるようになりました。この思いは、本学会が掲げる「分子から脳機能や精神・神経疾患を理解する」という理念と深く通じるものがあると感じています。学生時代は、東京都立大学の久永眞市先生のもとで、神経細胞特異的なリン酸化キナーゼ Cdk5 の研究に取り組みました。人生で初めて学会に参加したのは、ちょうどその頃、群馬県・伊香保で開催された日本神経化学会大会でした。知り合いもおらず、何も分からないまま参加した当時の緊張感は、昨日のこのように思い出されます。その後、若手育成セミナーに継続的に参加する中で、多くの先生方や、現在も第一線で活躍されている同世代の研究者の方々と出会う機会に恵まれました。こうした出会いや交流は、研究を進めるうえで大きな刺激となり、私の研究人生において重要な基盤を築くものとなりました。日本神経化学会は、若手研究者にとって非常に温かく、成長

の機会に満ちた学会であると、身をもって実感しています。その後、名古屋大学の貝淵弘三先生のご指導のもと、神経細胞の極性形成を方向づける時空間的な長距離シグナル伝達経路を明らかにし、分子ネットワークが細胞のかたちや運命に与える影響について学びました。当時の貝淵研究室では、情動に関する研究も精力的に進められており、心の働きが細胞内の分子シグナル伝達によって制御されているという事実に、強い驚きと感動を覚えたことを今でも鮮明に記憶しています。さらに、米国 Duke 大学・Soderling 研究室では、アストロサイトと神経細胞から構成される「三者間シナプス」の構造と新規の分子制御機構の解明に取り組みました。ここでは、細胞間相互作用が神経回路の精緻な制御に果たす役割を研究し、特にアストロサイトが抑制性シナプスの形成と機能制御に直接関与するという、これまで知られていなかった新たな仕組みを明らかにしました。2020年からは、慶應義塾大学・柚崎通介先生のもとでシナプスの分子基盤に関する研究をさらに発展させ、現在は九州大学にて独立准教授として、新たに脳機能分子システム分野という研究室を主宰しております。

私たちの研究室では、「分脳一体（脳機能の本質は分子にある）」を合言葉に、分子の多様な働きを解明することによって、脳機能および精神・神経疾患の本質的な理解を目指しています。脳内

には10万種類を超えるタンパク質が精緻に配置され、互いに影響を及ぼし合いながら、思考・感情・記憶といった高次脳機能を支えています。私たちは、これら膨大な分子ネットワークの全体像とその動的な変化を解析することで、脳機能の制御機構を分子レベルで解明することを目指しています。その中核を担うのが、私たちが開発・応用してきた「近接依存性ビオチン標識法 (BioID)」を基盤とした、超空間解像度プロテオーム解析技術です。この技術では、生きたマウス脳内において、特定の神経細胞やシナプス近傍に存在するタンパク質を選択的にビオチン化し、それらを質量分析により網羅的に解析することで、その場に“存在し、機能していた”分子の空間地図を描き出すことが可能となります。検出されるタンパク質は数千種類に及び、それらの分類や特徴抽出には最先端のAI・機械学習技術を活用しています。これにより、各シナプスに固有の分子ネットワークを、三次元的かつ時間的に再構築しています。私たちは、こうして得られたデータを単に「集める」に留まらず、「どのように活かすか」にも重点を置いています。例えば、私たちは、行動解析や神経活動のデータと統合することで、記憶形成時に活性化される分子ネットワークや疾患モデルにおいて特異的に変化するタンパク質群を可視化し、分子の網羅的な動態に基づいて、神経回路の形態と機能、行動パターン、さらには病態の症状までも予測可能な新たな解析戦略の構築に取り組んでいます。

こうした挑戦的な研究を支えているのが、多様なバックグラウンドを持つメンバーが集う、活気ある研究チームの存在です。研究室の立ち上げ当初は、わずか4名からのスタートでした。しかし現在では、「未経験でも神経科学に挑戦したい」「新しいことに飛び込みたい」という熱意を持つ仲間が次々と加わり、生化学、情報・数理学、薬理学、植物学、地球科学、神経再生学、脳神経外科など、実に多彩なバックグラウンドを持つ研究者が集うチームへと成長しています。私たちは、自らの強みでもある分子基盤技術を活かし、グローバルな視野から先端的な神経科学研究を展開して

います。また、国内外の研究者との共同研究や技術開発にも積極的に取り組んでいます。研究環境においても、生化学・分子生物学・細胞培養・組織解析・質量分析・マウス行動解析・データサイエンスに必要な機器が一通り揃っており、「やりたいことをすぐに試せる」機動力の高い体制が整っています。さらに、私たちの研究室があります九州大学・生体防御医学研究所には、分子から個体レベルまで幅広い階層で研究を行う多様な研究者が在籍しており、分野を超えたコラボレーションが日常的に生まれることも、大きな魅力のひとつです。近年、日本の研究力の低下がしばしば懸念されていますが、私たちの研究室には、そのような風潮を跳ね返す情熱と創造性に満ちた若手研究者が多く集まっています。私は、「若手であっても、世界をあとと驚かせるような成果を生み出せる」と信じています。そのために最も大切なのは、経験の有無ではなく、旺盛な好奇心、柔軟な行動力、そして研究を楽しむ気持ちだと考えています。失敗を恐れず、自ら問いを立て、仲間と活発に議論を重ねながら、日々一歩ずつ前進していく姿勢が何より重要だと考えています。

本稿をお読みになって、「少しでも興味を持った」「話を聞いてみたい」と感じてくださった大学院生や若手研究者の方がいらっしゃいましたら、ぜひご遠慮なくご連絡いただければ幸いです。研究室の見学や技術的なご相談、共同研究のご提案など、いかなる形でもご交流も歓迎いたします。私たちとともに、タンパク質が織りなす動的な分子相互作用の全体像に迫り、その先にある「脳」や「疾患」の本質を分子レベルで解明するという、挑戦しがいのある壮大な研究に取り組んでみませんか。

最後になりますが、これまで私をご指導くださった多くの先生方、そして日々研究を支えてくださっている研究室メンバーに、この場を借りて心より御礼申し上げます。また、本稿執筆の機会をいただきました日本神経化学会・出版広報委員会の永井拓先生にも、深く感謝申し上げます。今後とも、日本神経化学会の先生方からのご指導・ご鞭撻を賜りますよう、何卒よろしく申し上げます。

## 研究室紹介

浜松医科大学 医学部 神経生理学講座  
(兼任) 浜松医科大学 光医学総合研究所 脳形態構築学分野

教授 新明 洋平

2023年4月に浜松医科大学医学部神経生理学講座の教授に就任いたしました、新明洋平(しみょう ようへい)と申します。どうぞよろしくお願ひ申し上げます。私は2005年に徳島大学大学院工学研究科で学位を取得した後に熊本大学大学院医学薬学研究部・助教を務め、2014年より金沢大学医薬保健研究域医学系・准教授として研究・教育に従事してまいりました。専門は発生生物学ですが、近年は脳神経系の研究に注力しており、その一環として本年度より日本神経化学会に入会させていただきました。この度、研究室紹介の機会を頂戴しましたので、これまでの研究歴と現在の研究室についてご紹介させていただきます。

私の研究キャリアは、徳島大学の野地澄晴先生の研究室でスタートしました。当時は、分子発生遺伝学研究の全盛期で、発生現象の素過程が次々と遺伝子レベルで解明されていく非常にエキサイティングな時代でした。特に、脳や眼の形成にマスター遺伝子が存在することを知ったときの驚きは、今でも鮮明に覚えています。野地先生の力強いリーダーシップのもと、地方から世界に向けてインパクトのある研究成果を発信しようと、日々研究に没頭した経験は私の研究者としての礎になっています。大学院では、コオロギを用いて初期発生システムの進化の分子メカニズムの解明をテーマに取り組みました。研究の大半の時間は、新規

のモデル動物であったコオロギにおいて遺伝子機能解析法を確立することに費やしました。ショウジョウバエで既に確立されていたトランスポゾンやRNAiを利用した手法をコオロギに応用しようとしたのですが、予想通りにはいかず大変な試行錯誤が続きました。その過程で、最終的に確立したのがparental RNAi法でした。これは、雌親の体内に標的遺伝子の二本鎖RNAを投与することで、次世代で標的遺伝子を効果的にノックダウンできる手法です。この方法により、数百匹単位でノックダウン個体を簡便に得られるようになり、コオロギでの研究は飛躍的に進展しました。

学位取得後、熊本大学の田中英明先生の研究室にて、神経発生に関する研究に取り組みました。1990年代初頭に、Netrinを始めとする数種類の神経軸索ガイダンス分子が発見されて、神経軸索誘導の基本概念が明らかになりました。しかしその後、長らく新たな神経軸索ガイダンス分子は報告されていませんでした。脳内の複雑な神経回路を考えると、未発見の神経軸索ガイダンス分子が存在するはずだと考え、新規の細胞外分泌因子の探索、そしてニワトリやマウスを用いて候補分子の機能解析を行いました。その結果、脊髄とすべての大脳交連神経の形成に必須な新規の神経軸索ガイダンス分子を同定しました。この分子は脳や脊髄の背側に発現し、脊髄神経軸索に対して反

発作用を持つことから、Draxin (Dorsal repulsive axon guidance protein) と命名し、2009年にScience誌に発表しました。この論文は、Science SignalingのEditors' Choice、A-IMBN ResearchのHighlight、Nature Reviews NeuroscienceのResearch Highlightなどで紹介され、Faculty of 1000 Biologyにおいて'Exceptional'の評価を受けました。この成果を祝して、田中先生がご購入されたばかりの新築マンションで開催して下さった祝賀会は、今なお心に残る大切な思い出です。

金沢大学では河崎洋志先生の研究室で、新たにフェレットを用いた脳発生の研究を開始しました。ヒトの脳皮質は著しく発達しており、その表面には脳回脳溝(シワ)が存在します。こうした脳構造の獲得が進化における脳機能発達に重要であったと考えられますが、マウスの脳にはシワがないためその研究は遅れていました。シワを持つフェレットを新たな脳発生研究のモデル動物として確立するために、フェレット脳皮質において遺伝子機能解析技術の開発を検討しました。子宮内エレクトロポレーション法を基盤に、CRISPR/Cas9やpiggyBacなどの様々な遺伝子改変技術を組み合わせることで、細胞種選択的かつ時空間的に制御可能な遺伝子機能解析系を構築しました。この技術を用いて脳皮質のシワ形成機構を解析し、神経細胞とアストロサイトが段階的にシワ形成に関与するというtwo-stepモデルを提唱しました。金沢大学での9年間は、現在の業務に取り組むうえで大変重要な時間であったと感じています。特に河崎先生からは、研究面にとどまらず、教育、研究室の運営、さらには大学全体の運営に至るまで、多方面にわたり多くのことを学ばせていただきました。



研究室のメンバーの写真(後列の一番左が筆者)

こうしてこれまでを振り返ると、コオロギ、ニワトリ、マウスおよびフェレットといった多様なモデル動物を用いて分子発生学研究を行ってきたことが、私の研究者としての特徴であると感じています。現在の研究では、これらの優位性を最大限に活用するとともに、行動解析、電気生理、生体イメージングなどの多角的な脳機能解析手法を組み合わせることで、脳神経系の発生および進化の分子機構とその生理学的意義の解明を目指しています。さらに、正常な脳の形成や生理機能の破綻によって生じる疾患の病態メカニズムの解明にも取り組んでいます。当講座は、1974年6月に浜松医科大学創立とともに設立されました。初代教授・森田之大先生、第二代教授・福田敦夫先生の後を継ぎ、私が第三代教授として講座を主催しています。現在、助教2名、大学院生4名、学部生7名、実験補助員1名、秘書1名の体制で運営しています(写真)。助教および大学院生を募集していますので、ご興味のある方はお気軽にご連絡ください。最後になりましたが、本稿執筆の機会を賜りました出版広報委員会委員長の澤本和延教授、副委員長の山岸覚教授に深謝申し上げます。

## 研究室紹介

## 金沢大学医薬保健研究域医学系 先鋭科学融合研究分野

教授 齋藤 敦

2024年7月より金沢大学医薬保健研究域医学系先鋭科学融合研究分野の教授を拝命致しました齋藤敦と申します。この度は日本神経化学会の機関紙で研究室紹介の機会を頂き、厚く感謝申し上げます。先鋭科学融合研究分野は、私の着任に伴って新設された基礎系講座です。まだ構成メンバーは少ないですが、メリハリのある明るい研究室運営を目指しています。

私は2005年に北海道大学薬学部総合薬学科(薬理学研究室：野村靖幸教授)を卒業し、博士前期課程は奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科(細胞構造学講座：塩坂貞夫教授)の下で学び、博士課程は宮崎大学大学院医学系研究科(分子細胞生物学分野：今泉和則教授)に進学しました。節目を迎える度に所属が変わりましたが、どの先生にも温かいご指導を賜りました。日本神経化学会に入会したのは2005年9月なので、当時は博士前期課程1年生になります。直後に開催された第48回日本神経化学会大会(福岡)に参加しました。私にとっては初めて入会し、大会に参加した学会が神経化学会であり、大変思い入れのある学会です。当時は大会で何を勉強すればいいのかさえもよくわからず右往左往していましたが、それからほぼ毎年、大会に参加させて頂くうちに顔見知りの先生も増え、いつも楽しく過ごしています。第51回日本神経化学会大会(富山)では博士課程2年の学生でした。この時に第1回若

手育成セミナーにも参加し、その際のセミナー参加学生や講師の先生とは今でも交流が続いています。その後、評議員や将来計画委員会などの学会運営にも参画させて頂くようになり、第66回日本神経化学会大会(神戸)ではプログラム委員会にも加えて頂きました。大変な仕事でしたが貴重な経験を積ませて頂いたと思っています。

私の研究のバックグラウンドを申し上げますと、神経系というよりは小胞体の機能解析、特に小胞体ストレスとその応答系の研究に、北海道大学時代から一貫して携わっています。ターゲットとしているのは、小胞体ストレスセンサー分子であり、その中でもアストロサイトで特異的に発現するOASISと、神経細胞で強く発現するBBF2H7です。神経系の細胞に発現しているこれらセンサー分子の機能を解析するために、神経化学会大会でも多くのことを勉強させて頂きました。ところが博士課程在籍時にご指導頂いた今泉和則先生の下で遺伝子欠損マウスの解析を開始すると、OASIS欠損マウスは骨組織、BBF2H7欠損マウスは軟骨組織の形成が障害されており、手探りで骨格組織の解析に取り掛かりました。生理的条件下で発生する「細胞機能に必須の小胞体ストレス」という概念をまとめ、何とか博士号を取得した後は、今泉和則先生に宮崎大学で助教として採用して頂きました。その後も広島大学で同じく助教、2014年から2016年にかけて一度米国 Washington University

in St. Louis, Department of Neuroscience に留学して久しぶりに神経系分野を満喫致しましたが、再び広島大学に戻り、准教授として2024年6月まで今泉和則先生にご指導頂きました。交流は2025年現在で20年目に入りますが、その間に神経化学だけでなく解剖学や生化学を学ばせて頂き、脳、骨軟骨、脂肪、筋といった様々な組織の解析に触れることができました。

金沢大学でも、小胞体ストレスとその応答系の解析が中心にあります。しかしながら小胞体機能の役割も、もはや小胞体のみで完結するものではないことは明白です。そこで現在は、小胞体を中心としたオルガネラ間の機能連携の仕組みを理解することを目指しています。そしてその破綻が、アストロサイトの増殖亢進による gliosis の制御異常や膠芽腫などの発症につながることもわかってきており、治療標的としての可能性を日々探っています。技術的には培養細胞および遺伝子改変マウスを用いて主に生化学的、分子細胞生物学的解析を駆使しています。それに加えてイメージング解析やゲノム・エピゲノム編集技術、タンパク質の構造解析、in silico 解析なども積極的に活用しています。開設されたばかりの研究室なのでメンバーはまだ少ないですが、少しずつ学生も見学に訪れてくれるようになっており、より活気ある研究室を目指しています。そして何よりも金沢大学に所属しておられる研究者の皆様は親切かつ研



研究室メンバーの集合写真(2025年4月)。中央が筆者

究レベルが高いことに感銘を受けています。共通設備も非常に充実しており、学内のセミナーは常に議論が活発で、医学・生命科学の枠を超えた理工・人文学などとの交流と異分野融合も盛んな大学だと思います。私も皆様の研究熱に圧倒されながら、遅れをとらぬよう日々身の引き締まる思いです。

末筆ながら、これまでご指導賜りました多くの先生方、いつもサポートしてくれている研究室メンバーに厚く御礼申し上げます。私も研究室も、神経化学に触れながらその技術はまだ未熟です。今後とも日本神経化学会の先生方におかれましては、ご指導・ご鞭撻のほど何卒よろしくお願い申し上げます。

研究室紹介

## No risk, no gain

Professor of Biology, New York University Abu Dhabi;

Global Network Professor of Biology, Faculty of Arts and Science, New York University

Dan Ohtan Wang

Feb 1st, 2023 marks the beginning of the RNA-MIND lab as well as my journey as a standing faculty at New York University Abu Dhabi (NYUAD), a then twelve-year old portal campus of New York University (NYU) as part of NYU's global education network. The name of our lab, "RNA-MIND", stands for RNA-Modifications, Intellect, and NeuroDegeneration. No doubt still in its infant years, nevertheless my lab has set ambitious goals to connect RNA biology to cognitive functions of the brain, through activity-dependent post-transcriptional regulatory mechanisms in the brain cells. In a mature brain of an adult human, neuroplasticity relies largely on adult neurogenesis and synaptic plasticity. *De novo* RNA and protein synthesis in the brain cells are both required for establishing stable changes in the numbers, structure, and strength of synapses.

What motivated me to move my family and lab to a portal university in the Middle East? This question must have been on the mind of many colleagues in Japan. Retrospectively, it cannot be clearer that the force driving us to work toward where we are today had its origin in a scientific discovery made by my lab in Kyoto University, Japan. In 2018, we published the first draft of chemically modified RNA species at the neuronal synapses. 2921 genes were found whose RNAs were modified with N6-methyl-adenosine (m6A) and localized

at the neuron synapses (PMID: 29950670). Although the function of this modification at the synapses remains to be explored, human homologs of the identified RNAs had predicted functional relevance to neurodevelopmental and neuropsychiatric diseases. Possibly, it is important for this function to be carried out at the synaptic compartment, which is consisted of neurons, astrocytes, microglia, and possibly other brain cells in its multi-cellular, multi-compartmental structure. We were excited by this potential functional connection but perplexed by the possible cell biological mechanisms. How can the simplest of simple, an addition of CH<sub>3</sub> to adenosine, contribute to the most complex of the complexity, the establishment of human intelligence? Is m6A dynamic? How is it regulated by neuronal activities? In what manner does the methyl group on select RNAs contribute to neurodevelopment and cognitive functions? Is it diversity, homeostasis, coordination, or something else? What experiments can be designed and conducted to answer these questions? What exactly defines human intellectual capability? In addition to these scientific questions, there is also a practical question: where can I develop a strong research program to answer those questions? I will need time, skills, funding, infrastructures, talented people, and effective communication with other disciplines, and everything else, to move forward. Where can I be provided with sufficient



resources to carry out an ambitious plan? Where is a place that not only supports my work, but my husband's work (he is also a scientist), and our daughter's growth through education?

I had no idea, so I traveled.

There were other practical reasons that I was struggling with, such as that half of my funding was being spent on maintaining mice colonies. Meanwhile, works published from labs of Chuan He, Samie Jaffrey, Yunggui Yang, Kate Meyer, Xiaoxi Zhuang, Alon Chen, all consistently suggested that this modification can be involved in various forms of learning such as motor learning and emotional memory. Its function possibly is to add a functional switch to translation of mRNAs that can respond to the changing cellular environment, including neuronal activity. The independent works from these and other labs boosted our confidence in our research direction. RNA modifications are dynamic and responsive; thus they may be playing significant roles in adaptive gene expression programs.

Then I heard the name of a city called Abu Dhabi in the United Arab Emirates, for the first time of my life. It was when I was invited to attend a conference at NYUAD. I went. Then at the end of the first day of the program, I was told by the organizer that a speaker had

to cancel so I could have half of the slot to present my research. I did. I was invited to visit again. My husband visited NYUAD. We visited again, and again together with our daughter.

Finally, we moved, together from Kyoto to Abu Dhabi.

And here we are, entering our third year living in the Middle East. We live on campus. This place, having an Arab identity, a New York identity, and a global identity, is feeling home to us more than anywhere else we lived. Our jobs as faculties are busy and challenging, but well supported. School life for my daughter is challenging as she is graduating this year. Moving cross countries in the first year of high school was not easy but she managed with the support from her teachers and friends, and Grammarly, and ChatGPT... She has an offer from a university in New York City so she will be moving out of home next year. Having faculties from more than 70 countries and students from more than 120 countries across four divisions, working, studying, and researching on the same campus on the Saadiyat Island, our campus is a "miniaturized world". Our colleagues and students are exceptional, brilliant, hardworking, and kind. In this community, we believe in global education, in dialogue, in equality, in research, and in life. I cannot be prouder as a professor of the Global Network of

New York University. It is our dream to create a new institution of the finest higher education at NYUAD, a school of liberal arts and research, a vision that the former president John Sexton of NYU and His Highness Sheikh Mohamed bin Zayed Al Nahyan jointly conceived and shared with us.

This dream leaves me thirstier than a desert.

This year, my group grew from the size of two to twelve members. Driven by our passion, and being supported by our core facilities such as sequencing, bioinformatics, and imaging, we started to do experiments that are right to do but hard.

Mabrook (مبروك!) This is one of the Arabic words I learned in Abu Dhabi. In the photo, we raised our glass and cheered “Mabrook!” to celebrate the wonderful news of our postdoc securing an independent position in Paris.

Our journey continues and you are welcome to join us. We are recruiting students and scientists who want to join RNA-MIND lab at NYUAD with curiosity to understand our brain, who believes in contributing to humanity from one place. Feel free to drop an email at ohtan.wang@nyu.edu if you want to reach out to me.

## 海外留学先から

## ミネソタ・テキサス留学記

テキサス大学 ヒューストン健康科学センター  
春若航一路

## はじめに

2020年3月、私は未曾有のパンデミックの拡大と同時期に渡米し新たな研究生活をスタートさせました。その後、ラボの移転に伴い極寒のミネソタ州から酷暑のテキサス州へと拠点を移し、ビザの更新や切り替え、ラボの引越しにも挑みました。本稿では、渡米6年目となった現在に至るまでの「n=1」の留学体験をお届けします。そして後半には、第2次トランプ政権下で揺れるアメリカの研究環境を俯瞰してお伝えできればと思います。決して私の経験は多くの人に当てはまるものではないかもしれませんが、こちらに来てから留学経験とは“一人一人に特別な物語”だと感じています。千差万別な経験談の中の一つとして、皆さまの留学準備や展望のヒントになれば幸いです。

## ミネソタ編

## アメリカ留学の経緯

総合研究大学院大学の大学院生だった2019年の秋、初めての筆頭著者論文がようやくアクセプトされ、博士課程の修了が現実味を帯びてきました。進路を本格的に考えなければならぬ時期でした。ポスドクとして受け入れてもらえる研究室を探そうと、いくつかの海外PIにメールを送りましたが、なかなかうまく進展しません。当時の私は、ひと段落ついた研究にやや燃え尽き気味で、準備にも今ひとつ気持ちが入っていなかったことが原因に思います。そんな中、指導教官の鍋倉淳一先生と和氣弘明先生のお力添えで、アメリカ合衆国ミネソタ州ロチェスターにあるメイヨークリニッ

クのLong-Jun Wu先生をご紹介いただき、連絡を取ることができました。私は大学院生時代、二光子顕微鏡を用いてミクログリアのin vivoイメージングを中心に研究をしており、博士課程修了後もその“細胞の動き”の不思議さに迫る研究を続けたいと考えていました。Wuラボもまさにミクログリアのin vivoイメージングを主軸に据えた研究室であり、当時の私から見れば、いわば“遠くて近い”存在のラボでした。同年11月、北米神経科学学会(SfN)での発表をきっかけにWu先生と直接お会いし、興味のある研究内容や今後の展望について議論する機会をいただきました。実はその時点では、私は海外学振にも他のフェローシップにも応募できておらず、研究費の目処はまったく立っていませんでした。それにもかかわらず、イメージング部隊の即戦力としてWu先生は私を快く受け入れてくださり、新たな挑戦の扉が開かれることとなりました。このような素晴らしいご縁をいただいたのは、鍋倉先生と和氣先生のご支援あってのことと、心より感謝しております。

博士課程の修了が翌年3月に迫っていたため、留学までの準備期間はわずか4ヵ月ほどしかありませんでした。ポスドクとしてアメリカに渡る多くの研究者と同様、私も非移民交流訪問者ビザ(J1ビザ)を取得する必要がありました。ビザ取得のためには、まず受け入れ先の機関に「DS-2019」という書類を発行してもらい、それを持って日本のアメリカ領事館で面接を受け、パスポートにビザを貼付してもらうという手続きが必要です。ところが、DS-2019の申請から日本への郵送までにおよそ3ヵ月、さらに領事館での面接とビザの発行に2~3週間を要したため、実際にビザが手元に

届いたのは出発直前でした。それまでの間に、日本からでも申請可能なアメリカの銀行口座やドル建てクレジットカードの手配、海外赴任者向けの保険加入など、出国準備を急ピッチで進める日々が続きました。ちなみに、このときの私は知らなかったのですが、DS-2019は見た目こそペラペラの紙一枚ながら、実は“パスポートに次ぐ重要書類”と言っても過言ではありません。ビザ申請時だけでなく、アメリカ入国時や一時帰国後の再入国時にも必ず提示を求められる、大変重要な書類なのです。

### 不安の中で出国

2020年3月11日にWHOがパンデミックを宣言し、直後の13日にはアメリカでも国家非常事態が発表されました。本来は3月末に渡米予定でしたが、急遽フライトを早め、慌ただしく渡米を決めることになりました。直前の準備に時間はかけられず、下宿のアパートを急いで引き払い、旅行カバンに服を詰め込んで出国。今にして思えば、時間さえあれば、手元に置いておきたい教科書などを船便で送っておけばよかったと思います(船便は3ヵ月ほどかかるので気長に待つこととなります)。

羽田空港の保安検査場では、テレビ局の記者に「こんな時期に、なぜアメリカへ？」と取材されながら、ほぼ貸切り状態の国際線に搭乗しました。向かったのは、ミネソタ州ミネアポリス・セントポール国際空港(この路線は後にコロナ禍で一度廃止され、のちに復活しました)。このときの私は、不安が8割、疲労による「もう何も考えたくない」が2割、といった心境だったように思います。そして3月16日、なんとか無事にアメリカへ入国しました。数日後にはロックダウンと空港封鎖が始まったので、まさに滑り込みの渡航でした。

空港到着後はすぐに、メイヨークリニックのあるミネソタ州ロチェスターへと移動し、2週間のホテル隔離から私のアメリカ生活がスタートしました。到着初日の深夜、時差ボケのままこっそり近所のカフェへ飲み物を買って行った帰り道、突

然、野球バットをぐるぐる振り回しながら進路を塞ぐ人物に遭遇し、追いかけるという洗礼を受けました。幸い走れる靴を履いていたため無事に逃げ切りましたが、その際に差別的な言葉を浴びせられたのを覚えています。当時はまだマスクが一般的でなかったため、私の姿が目立ってしまったのかもしれませんが(現在ではそのような偏見はなくなりましたが、マスク姿で歩くと少し目を引きます)。「とんでもない国に来てしまったのでは…」と本気で思った瞬間でしたが、結論から言えば、これまで5年間の滞在中にこのような危険な経験をしたのはこの1回きりです。

ホテル隔離中には、現地での生活の基盤を整える必要がありました。ビデオ通話を使って職場近くのアパートを探し、直接の内見はできなかったものの、無事に契約にこぎつけました。ただし、アパート契約には銀行口座が必要で、銀行口座の開設にはソーシャルセキュリティーナンバー(SSN)が必要です。ところがそのSSNを取得するには、まずアパートの住所が必要……と、外国人の新生活には見事な“鶏と卵”構造が待ち受けていました。やはり日本にいながら事前に開設可能なアメリカの銀行口座や、ドル建てのクレジットカードを準備しておくことは、アメリカ生活の立ち上げにおいて非常に重要です。

ちなみに、パンデミックの影響で関連オフィスが閉鎖されていたため、私のSSN取得は最終的に1年近く遅れることになりました。それでも、例外措置を柔軟に適用してもらい、時間をかけて生活基盤を整えることができました。コロナ以降はオンラインでの手続きが充実したこともあり、最近では渡米前に日本からアパートを契約し、到着後すぐに入居するケースも一般的になっています。合理的であればルールは柔軟に対応する——このアメリカの気質には助けられる一方、対応する人によってルールが変わることもあるので、その“あやふやさ”には注意が必要です。

### メイヨークリニックでの日々

4月だというのに、最低気温はマイナス10°C。アメリカ中西部の最北に位置するミネソタ州は、

“アメリカの冷蔵庫”と呼ばれるほど寒冷な地域です(ちなみに“冷凍庫”の座はアラスカです)。夏には30°Cを超える日もありますが、冬は半年以上続き、マイナス30°Cを下回る日も珍しくありません。ここまで冷えると、瞬きをするたびに涙が凍り、まぶたが引っ付くような感覚になるのです。

ホテルでの隔離を終えると、いよいよ出勤初日。積もる雪の中を通過して研究施設へ向かい、オンラインでのオリエンテーションやIDバッジ用の写真撮影を経て、ついにボスである Wu 先生と直接お会いすることができました。パンデミック真ただ中ということもあり、ラボでは最初の数ヶ月間、1日を3つのシフトに分けて順番に実験室を使うなど、厳格な感染対策のもとでの運営が行われていました。ミーティングはすべてオンラインです。この厳しい例外措置はあまり長くは続かず、2021年のワクチンの浸透とともに警戒は弱まってきました。

Wu ラボでは週1回、進捗報告ミーティングと論文抄読会を隔週で交互に開催しています。抄読会では、自分のプロジェクトに関係する論文を紹介すると同時に、これまで数ヶ月分の研究成果をまとめて発表する形式で、担当の日は一人で3時間ほど話し続けることとなります。準備は大変ですが、自分の研究を俯瞰的に整理し、他のメンバーの視点からも学ぶことのできる、非常に良い訓練の場です。ラボによっては少人数のミーティングのみだったり、そもそも定期ミーティングがなかったりとさまざまですが、この点においては“ラボによる”ところが大きいので日本とアメリカで大きな違いは感じません。最近ではラボの規模も拡大し、ボスの参加しない小規模なグループミーティングも新たに設けられ、行き詰まりの共有や関連文献の議論など、気軽な情報交換の場として機能しています。

メイヨー“クリニック”という名称ですが全米屈指の巨大な総合病院で、この名前はもともと150年前に竜巻被害がきっかけで設置された小さな診療所から始まったことに由来します。本部のあるロチェスターは病院関連施設が街の中心を占めており、治安も良く、落ち着いて過ごせる街で

す。日本から研究留学に来る医師も多く、現地には「メイヨー日本人会」というコミュニティがあり、家具や車の引き継ぎ、BBQなどの交流も盛んです。私も渡米当初から情報を教えていただくなど、大変お世話になりました。異国の地で“自分が外国人になる”という経験をする中で、同郷のコミュニティはとても大切な繋がりに感じます。

研究環境も非常に恵まれており、私が所属していた建物は華やかな見た目の病院とは別でしたが、必要な機能が一カ所にまとまっていて、実験の導線が良く、共同利用施設も充実していました。たとえば、三次元電子顕微鏡や超解像顕微鏡を備えた部門、タンパク質解析をサポートしてくれるプロテオミクス部門などがあり、技術スタッフの支援を得ながら、*in vivo* イメージングと電子顕微鏡観察を組み合わせた試みにも挑戦しました。ラボ間の垣根も低く、ちょっと違う階のラボに顔を出してコラボレーションが始まる、ということが自然に始まる体制です。それぞれが専門性を活かして補完し合うこの自由な雰囲気は、とても刺激的で、研究を大きく前に進める原動力になります。また、メイヨーはメディア戦略やブランディングにも非常に力を入れており、組織としての“良いイメージ”を高める努力が随所に見られました。世界的に有名な機関に所属しているというアイデンティティが従業員のモチベーションになる面は大いにあると思います。メイヨーはアメリカの病院ランキングで1位2位の常連であり、医療・研究・運営の各分野でその名声を落とさないように一人一人が努めている、そんな雰囲気がありました。

私の研究は、当初いくつかの疾患モデルマウスを用いた解析から始まりました。そのうち、ある同僚の実験を手伝っていたところ、その同僚が母国に帰国することになり、そのテーマを引き継ぐ形で、麻酔薬の作用に関する研究が私の主プロジェクトの一つとなりました。麻酔科出身のその同僚は、マウスが麻酔から覚醒する途中で暴れることを気にしていました。私自身も以前からその現象に疑問を持っており、実際に神経活動を観察すると、麻酔からの覚醒時に一過性の神経過活動

が起きていることがわかりました。その頃、ミクログリアが神経細胞の活動抑制に関わるという報告が Nature や Science で相次いでいました。それに着想を得て、「もしミクログリアが恒常性に関わるのであれば、逆に、麻酔で神経活動が抑えられたときにはその活動を促進しようとするのではないか？」という仮説が立ちました。毎日、暗い二光子顕微鏡の部屋にこもってタイムラプスの実験をしていましたが、高緯度であるミネソタの昼はかなり長いので、明るい時間に帰ることができます(夏の日没は9時過ぎ)。

継続的に観察する中で、麻酔条件下でミクログリアが突起を伸ばし、神経細胞に直接接触する様子を捉えることができました。そのマウスを急いで灌流固定し、技術者と連携してその接触部位を電子顕微鏡下で探し出し、3次元観察を行ったところ、ミクログリアの突起が神経細胞の細胞体にある抑制性シナプスを覆い隠すように差し込まれている構造が確認されました。これは、抑制入力を一時的に遮断する、いわゆる「脱抑制 (disinhibition)」を引き起こし、神経活動の一過的な亢進を生じさせているのではないかと考え、仮説を立てて検証を重ねました。このミクログリアのふるまいは非常に興味深く、渡米から4年目によりやく論文として報告することができましたが、同時に新たな謎も数多く生まれてしまいました。私は現在も、この現象のしくみを明らかにするべく、in vivo イメージングを続けています。

私が非常に幸運だと感じているのは、研究室内外で良い研究仲間がたくさん出会っていることです。日々の議論や実験手技の共有に始まり、様々な実験を同僚と協力して進めることができました。ラボの雰囲気にも助けられました。毎朝ラボに向かうのがとても楽しみでした。

## ミネソタでの生活

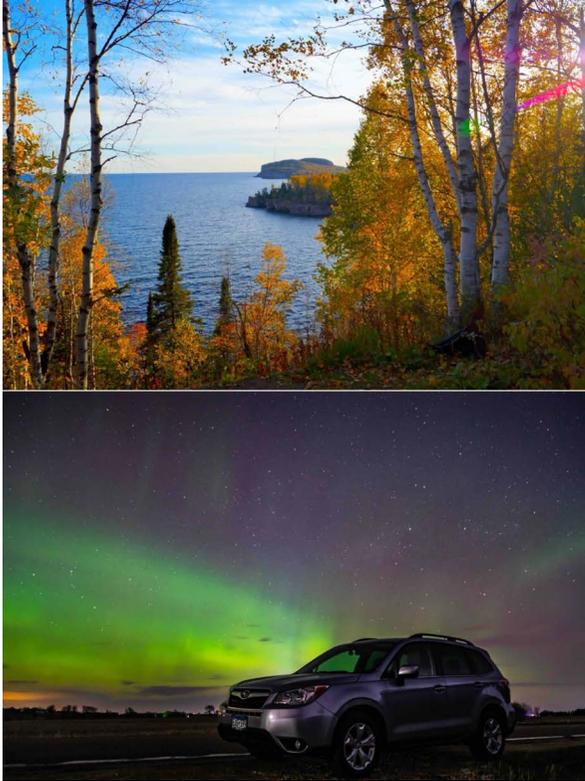
メイヨーのあるロチェスターからミネソタ州の中心都市ミネアポリスまでは、車でおよそ1時間。私は気分転換に、よくドライブに出かけていました。その道中は、延々と田舎の風景が続きます。地平線の彼方まで広がるトゥモロコシ畑を見る

と大陸の広さを感じます。街を離れば光害のない満天の星空を楽しむことができます。運が良ければ、緯度の高さゆえにオーロラが見えることもあります。ロチェスター近郊には古生代の地層が露出する丘陵があり、散歩をすると貝の化石などがごろごろと落ちています。これといったランドマークに乏しいので「何もない」と言われることもありますが、私にとっては、日本では出会えないタイプの自然を味わえる、とても魅力的な土地でした。一方、ミネアポリスには全米最大のショッピングモール「モール・オブ・アメリカ」があり、賑やかさも楽しめる都市です。

ミネソタの冬は10月下旬から翌年4月末頃まで続きます。ようやく緑が芽吹く5月以降、晴れた日には皆こぞって芝生の上でランチを楽しみ、短い夏を満喫します。実のところ、私は日本にいた頃は寒さが苦手で、どちらかというと夏が好きでした。しかし意外にも、ミネソタの冬は私に合っていたようです。よく「ミネソタ育ちの人が日本に行くと、冬の寒さに驚く」という話があります。というのも、アメリカの建物はセントラルヒーティング方式が一般的で、ドアを開けて中に入れば常に暖かく保たれているのです。ラボの中も家の中ももちろん快適で、「冬の朝、布団から出られない」といったことは無縁の生活になりました。大きな建物同士は、サブウェイと呼ばれている地下歩道やスカイウォークと呼ばれる渡り廊下で繋がれているため、屋外に出ずに移動できる構造になっています。身体が冷えにくく、風邪も引きにくくなったのは意外な発見でした。

乾燥していることも利点の一つでした。冷凍庫に霜が付きにくく、シンクにカビも生えず、顕微鏡室の除湿機も不要でした。気づけば、部屋を暖かく、乾燥した環境に保つことが、自分にとって思いのほか重要だったのだと実感するようになっていました。

また、ミネソタ州のナンバープレートには「10,000 Lakes」と書かれている通り、全米で最も湖が多い州とも言われています。東側は世界最大の淡水湖・スベリオル湖に面しており、付近には36億年前の地層——地球最古級の岩盤も存在しま



右: メイヨークリニック  
左上: 秋のスペリオル湖  
左下: オーロラと星空

す。かつては鉄鉱業が盛んで、五大湖を通じて鉄を運搬し、世界大戦時にはその供給を支えていました。

さらに特筆すべきは、ミネソタの最高標高は701 mしかないにも関わらず、北米における3重の大陸分水嶺が存在する点です。すなわち、ミネソタに降った雨は、①南へ4,000 km 流れてミシシッピ川を経てメキシコ湾へ、②東へ流れて五大湖とセントローレンス川を経て大西洋へ、③北へ流れてレッドリバーからカナダを経て北極海へと、それぞれ全く異なる水系に分かれていきます。このように、ミネソタの大自然はとてもユニークかつ想像を絶するスケールです。州立公園も多数あり、ハイキングやランニング用のトレイルは州内各地に張り巡らされ、総延長は約2,400 kmにも及びます。休日の散歩や探索が楽しみになる環境でした。

そして、ミネソタに住む人々は、とても親切で

温かい印象があります。ミネソタには“Minnesota Nice”と呼ばれる独特の気質があり、外部から来た人にも親切で、争いを避ける穏やかな雰囲気があるとされています(ただし“本音と建前”のような意味もあります)。200~300年前に北欧系移民が入植する前から、この地には先住民が暮らしていました。厳しい寒さの中で生き抜くには、出身に関係なく協力することが必要だった——そんな歴史が、この土地の人々の穏やかさや助け合いの精神につながっているのではないかと、私は想像しています。

## テキサス編

### ヒューストンへの異動と準備

2023年の冬が近づいた頃、Wuラボがミネソタからテキサス州へ移転することがメンバーに正式に通知されました。そこからは、慌ただしい日々の

始まりです。多くのメンバーはボスとともに新天地へ向かうことになりましたが、半年ほどのオーバーラップ期間を設け、段階的に異動する体制が取られました。メイヨーに所属していた機器で行っていた実験をどう区切るか、凍結サンプルをどう移送するか、マウスのMTA (Material Transfer Agreement) は……と、気づけばToDoリストは無限スクロールの様相を呈してきます。むしろ「こんな手続きがあったとは」と、想像の外から降ってくる作業の方が多かったかもしれません。

たとえば、移設できる備品とそうでない備品の仕分けから始まります。私たちの研究の要とも言える二光子顕微鏡は、メイヨーのグラントで購入されたものであったため、移設不可と判断され、新たにテキサスでの購入と設置を進めることになりました。各メーカーと何度もミーティングを重ね、機器構成やスペックを検討していきます。その中で、渡米から5年目に差し掛かった私はシニアポストドクとして、顕微鏡室の立ち上げと運用を主体的に進めることを任せられました。一言で「顕微鏡の準備」といっても、レーザー、冷却装置、除振台、PCラック、in vivo イメージング用のステージ、さらには遮光カバーの設計・自作まで、準備するものは多岐に渡ります。

問題はここからです。異動先の大学の施設部門と連絡を取りながら、搬入時の貨物エレベーターのサイズや廊下の幅(ドアの高さも!)を調べるのはもちろんのこと、部屋の内装や電源の位置、定格に基づいてトータルの消費電力を計算した上でコンセントの設置など、部屋のレイアウトを決めていきます。やってみて初めてわかったのですが、大学の規定というものは思った以上に細かく決まっているものです。事前に調整できたことも多くありましたが、実際には現場で都度対応しながら顕微鏡を設置していくことになりました。異動後にはレーザー安全委員会や動物実験委員会との交渉も必要となり、可能であれば異動前から連絡をとって議論を始めておいた方がよかったです。とはいえ、何がどこまで必要かはやってみないとわからない——その連続で、大いに勉強になりました。

私が主に担当したのは顕微鏡室の整備でしたが、その他にも動物関連施設、RNA抽出やPCRを行うウェットラボ、細胞培養設備の準備など、多くの作業をラボメンバーで分担して進めました。全体としての作業量と、規定を一から理解する必要がある点は、なかなか骨の折れる仕事でした。

また、ビザの更新も早め早めに行っておくべき大事な作業です。私は引き続きJ1ビザで滞在することになっていましたが、所属(スポンサー)が変わるため、新たなDS-2019を発行してもらう必要がありました。この手続きにもおよそ5ヵ月を要しました。

研究室の引越しに加えて、私自身の引越しも必要です。州をまたぐ単身者の引越しでは、家具をすべて処分して移動先で買い直すことも多いらしいのですが、幸い私の荷物は少なめだったため、できるだけ自家用車に積み込み、残りは知人に譲るか処分することにしました。出発当日、一部の荷物がどうしても収まりきらないことが判明し、急遽ルーフキャリアを車の屋根に取り付け、荷物を固定して出発することになりました。こうなると、高さ制限のある駐車場の入口などが突然スリリングな体験に変わります。想定外でしたが、良い経験でした。

アメリカ本土最北に位置するミネソタからメキシコ国境に近いテキサスまで、走行距離はおおよそ2,000 km。途中でちょっとした寄り道もしつつ、私は3日かけて大陸を南下しました。アメリカという国の広さをあらためて実感する旅でもありました。

### ヒューストンの環境

3月下旬、マイナス10°Cの吹雪の中でミネソタを出発しましたが、南下するに従って気温は上がっていき、3日後にヒューストンに到着すると28°Cでした。道中の風景はもちろん、街の雰囲気も植生も一変し、まるで別の国かと思うほどの違いです。ちなみに、ミネソタでは道端でリスや野うさぎをよく見かけましたが、ヒューストンでは代わりに南国らしい姿のトカゲが走り回っています。

ヒューストンの南部に広がるテキサス・メディカル・センター (TMC) は、世界最大級の医療・研究機関の集積地です。年間の患者数は1,000万人以上、従業員と研究者を合わせた数は12万人を超え、まさに「医学の街」と呼ぶにふさわしい規模を誇ります。がん研究で世界的に知られるテキサス大学 M.D. アンダーソンがんセンター、全米屈指の小児心臓外科で名高いテキサス小児病院、そして基礎・臨床の両面で活発な研究が行われるベイラー医科大学など、計54の機関がTMC内に集まっており、巡回バスや路面電車が頻繁に行き交う賑やかなエリアです。

私が現在所属するのは、その一角にあるテキサス大学健康科学センター・ヒューストン校 (UT Health Houston) です。研究活動においてTMCの何よりの強みは、豊富なリソースと機関間の連携のしやすさにあります。それぞれの機関が垣根なく連携しており、たとえばウイルスの作成依頼や先端的な顕微鏡の利用・解析支援など、研究活動の提携先がすぐに見つかりますし、著名な先生による招待講演が毎日のようにTMCのどこかで開かれています。研究会のような集まりも頻繁に行われており、この街にいながら近い分野の研究者と知り合う機会も多いです。このように様々な医療・研究機関が集積されているメリットはとて大きく、分野横断的な交流が促進されるこのような環境は、研究活動の広がりや深まりにおいて非常に大きなメリットだと感じています。

### 実験をスタート (再開) するまで

私の研究では、in vivo イメージングや行動実験を含む動物実験が中心となるため、実験開始には動物実験プロトコルの承認が必須です。テキサスへの異動が本格化する前の2024年1月頃から、プロトコルの書き換え作業に着手しました。当初は、すでにミネソタで承認されていた内容をベースにするので、フォーマットさえ合わせれば問題ないだろう……と軽く考えていたのですが、それは非常に甘い見通しでした。

現実には、ほぼ全ての項目に対して大幅な加筆修正が求められました。まずミネソタにいる段

階から動物の繁殖プロトコルの承認を得て、メイヨーで飼育しているマウスをヒューストンに移すことから始めました。各種マウスの詳細を登録し、それぞれを飼育・繁殖させるためのだけのプロトコルです。これはスムーズに承認されました。受け入れ側のキャパシティの課題とリスク分散の理由で、大量のマウスを一度には移動させず、若いマウスの雌雄ペアを時間差で用意しておき、数ヵ月かけて段階的に移動していきました。

一方で、本格的に時間がかかったのは、実験に関するプロトコルの申請でした。私のプロジェクトは in vivo の慢性期イメージングを含み、複雑なタイムラインが複数並行するため、各手順の詳細な記述と Justification (正当化) に膨大な労力を要しました。たとえば「カイニン酸誘発てんかんモデルのため、20 mg/kg を腹腔内投与し、2時間観察する」と記載したとします。すると審査側からは、「なぜカイニン酸なのか」「なぜその用量・投与経路なのか」「観察時間の根拠は?」「人道的終了基準を明示せよ」「代替手法はなぜ使えないのか」「オスメスの比率は?」「実験設備の詳細は?」「考えられる長期的な影響や副作用について説明を」等々、まるで論文査読のようなコメントが返ってきます。しかも、何度修正しても新しい質問が湧いてくるという、終わりがなきリバイスです。本格的に委員会とのやりとりが始まったのは4月。そこから毎週のように修正を重ね、最終的に承認が下りたのは9月末でした。半年以上かかったわけですが、噂によるとまだこれは早い方で、半年から1年は覚悟するもの、とのことでした。

この間、もちろん動物実験はできません。私は以前に集めたデータの解析を進めたり、文献を整理して総説を書いたりして過ごしました。審査に苦しめられながらも、「これはむしろ、研究を見直す良い機会なのかもしれない」と思えるほどには、学びの多い時間だったとも言えます。私が主に担当したプロトコルは最終的に240ページを超え、現在はさらに5つの別のプロトコルの承認を得て実験を行っています。ただし、実験内容や試薬の追加があれば、その都度プロトコルを更新しなければならず、もはやプロトコル修正は日常の

一部となっています。

ちなみに、プロトコルが承認されたからといって、すぐに実験を始められるわけではありません。実験前には、獣医師と動物実験委員会の立ち会いのもと、Dry run test (手技確認) と Live run test (動物を用いた実技確認) を一人ずつ実施する必要があります。これを全ての手技について行うと聞いたときには膝から崩れ落ちそうになりましたが、それでは委員会の仕事まで膨大に増えてしまいます。相談の末、複合手技に要点を絞って最小限のテストで済ませる、という形で合意が得られました。もしこの交渉ができていなければ、今でも実験が始められていなかったでしょう。こうしてさまざまな関門を乗り越え、ようやくヒューストンで初めて in vivo イメージングができたのは、2024年11月末のことでした。

ところで、動物実験に関して日米の違いでひとつ疑問に思っているのは、アメリカでは「ネズミ返し」を見かけないことです。日本では、カルタヘナ法に基づく拡散防止措置として、実験施設の出入口にネズミ返しを設置されているのは見慣れた風景で、研究者はこれをまたいで通る(たまに引っかかる)のが常識だと思っていました。アメリカではカルタヘナ議定書を批准していないためか、これまで一度もネズミ返しを目にしたことがありません。その代わりに、所内にはネズミ捕り器を見かけます。トム & ジェリーに出てくるようなバナ式のものも巷では現役ですが、研究所では箱型のタイプが主流です。これほど厳格な動物実験プロトコルの承認を経ながら、ネズミ返しがないのは少々意外で、肩透かしを食らったような気分になります。個体としての動物の福祉を考えるのが最優先で、遺伝子に関する認識は少し日本と違うのかもしれませんが。欧州や他の国ではどのような扱いなのか、各国の研究者にぜひ伺ってみたいです。

## ヒューストンでの生活

新しい住まいは、ヒューストン到着後に決めました。事前に気になる物件にいくつか連絡を入れておき、現地で内見をしてから、地域の中でも比

較的家賃の安いアパートに決めました。私はそれまでヒューストンを訪れたことがなかったため、実際に街を見て、治安や交通の便を自分の目で確かめてから契約したいと考えていました。もちろん、事前契約でスムーズに入居する人も多く、その方が精神的にも楽だったかもしれません。実際、到着直後の数日間はホテルに滞在していましたが、「住む場所が決まっていない」という状況は、想像以上にストレスが大きく、荷物を満載した車での移動もなかなか大変でした。

ヒューストンでまず印象的だったのは、車の多さと運転の豪快さです。ヒューストンはニューヨーク・ロサンゼルス・シカゴに次ぐアメリカ都市人口第4位の大都市です。世界で最も車線数が多い高速道路があり、片側だけで13車線ある道もありますが、ラッシュの時間にはその道が車で埋め尽くされます。「朝のラッシュは朝5時から正午、夕方のラッシュは正午から夜8時まで」と冗談めかして言われるほど、渋滞が常態化しています。そのため、私の中で“5分前行動”は“1時間くらい前行動”に進化しました。

アメリカ生活ではIDの提示を求められる機会も多いので、運転免許証があると便利です。州ごとに免許証が異なるので(州法によって交通ルールも若干異なる)、州をまたいで引越した際にはライセンス切り替えが必要です。今回の引越しに伴う免許証の切り替えはスムーズでした。ミネソタでは、渡米後しばらく日本から持っていった国際免許証を使い、運転に慣れた頃に筆記・実技試験を経て州のライセンスを取得しました。テキサスへの引越し後は試験なしで更新センターに予約を入れ、ミネソタの免許証と身分証明書を持参すれば新しい免許が発行されました。ただし、車両登録は少し複雑です。まず排ガス検査と車両検査を受けた上で、居住地の属するカウンティのTax オフィスで登録を行い、ナンバープレートを付け替えます。テキサスでは毎年排ガス検査の結果を提出し、手数料を支払い、年度ごとのステッカーをフロントガラスに貼ります。ただ、日本のような厳格な車検制度ではないため、ボロボロの車、黒煙を撒き散らす車、バンパーのない車などが日常



左：UT Health Houston, 右：メキシカン料理

的に走っています。私の車も、ヒューストンに来てからみるうちに傷だらけになりました。自分に思い当たる節はなく、どうやら駐車中に他の車がぶつけて去っていくようです。とても新車などを買う気になれない環境ですが、むしろ神経質にならなくてよいので「車は単なる移動手段」と割り切っています。高速道路を走れば車が横転している光景に出会いますし、ボロボロの車を引きずるレッカー車を見ない日はありません（これは誇張ではないのです…）。自宅のアパートの隣の車が4輪とも盗まれていることもありました。また、自分の駐車スペースを他人に占拠されていてもレッカー移動はできないと教えてもらいました。下手に通報すると報復で車を破壊されるとのことです（実際、隣の車の4輪は報復として盗まれたようです）。一方、ミリオネアやビリオネア達の住む地域では車もピカピカで、破損も盗難も見かけません。アメリカでは「安全はお金で買うもの」と言いますが、家賃の安さと治安の悪さがある程度比例するのは事実だと思います。

そんなヒューストンで私が一番気に入っているのは、ごはんが美味しいことです。タコスやナチョスなどTex-Mex（メキシコ風アメリカ料理）はとても美味しいです。日本では専門店が少ないと思うので、ヒューストンを訪れる機会があればゼ

ひ一度マルガリータと一緒に味わってみたいと思います。また、ヒューストンには規模の大きなチャイナタウンもあり、アジア食材の調達にも困りません。日本食や中華料理のレストランのクオリティも高いと感じます。留学生生活を長く続けるうえでは、研究環境だけでなく、暮らしの面でも快適さを感じられることが重要だと思います。

### ビザの変更

非移民交流訪問者（J1）ビザの滞在可能期間は最大5年間です。私が渡米5年目に入った2024年、翌年以降アメリカで研究を続けるには、永住権（グリーンカード）を申請するか、就労ビザ（H1Bビザ）へ切り替える必要がありました。H1Bの取得には、所属機関にスポンサーとなってもらい必要がありますが、幸運にもWu先生のサポートのもと、私の所属先がスポンサーを引き受けてくれることになりました。

まず確認すべきは、J1ビザ特有の「2年間ルール」の有無です。これはJ1プログラム終了後、一度帰国してから少なくとも2年間、出身国で生活しなければならないという条件で、医学研修目的や政府出資のプログラムの場合などに適用されます。私のビザには「該当しない」と明記されていましたが、実際にはビザにそう記されていても適用

されるケースもあるとのこと、念には念を、国務省に「J1 Waiver, Advisory Opinions」を申請し、正式に“適用外”であることを書面で証明してもらうことにしました。ヒューストンに移ってすぐの2024年4月に申請を出しましたが、結局書類を受け取ることができたのは半年後の10月。その間、手続きが進んでいるのか、そもそも受理されたのかもわからない状態が続き、とても不安でした。忘れた頃にウェブサイトの表示が「受理」に変わり、しばらくしてから無事に2年ルール免除の資格があることが書面で示されました。

この書類を手に入れることに先んじて、所属機関の人事部門と国際部門の担当者と連絡を取り合いながらビザ申請を進めました。提出書類は、身分証明書や学位記、大学院の成績証明書、犯罪歴の有無などに関する書類などです。一通りの書類を揃えて2024年11月に提出し、あとは移民局(USCIS)からの返答を待つ状態となりました。

2025年の3月になり、ようやく手続きを進めてOKという連絡がありました。この時点で私のパスポートに貼り付けられたJ1ビザの期限は切れていましたが、DS2019に記載されているプログラムの期限までは合法的に仕事ができます。この辺りからだんだんと不安になり、担当者に毎週のように進捗を確認していましたが、2025年4月直前になって、学位取得の証明書類の追加提出を求められました。日本で学位を取得した場合、その証明書の英訳と内容について第三者機関による「Credential Evaluation (学歴証明)」が必要になります。私はすでに提出済でしたが、政権交代後のビザ審査の厳格化により、別の認証機関から再提出を求められたのです。さらにその審査を行った担当者の履歴書や機関の認証証明書まで必要とされ、かなりイレギュラーな対応となりました。

すべての書類を提出した後は、祈りながらUSCISの返事を待つのみです。かつては日本人の場合、2~3ヵ月で承認されることが多かったそうですが、現在では3ヵ月~半年、場合によっては1年以上かかるとも言われています。そこで私は「プレミアムプロセッシング」という制度を利用しました。さすが資本主義の国、申請料は2,800ドル

と高額ですが、3週間以内に結果が出るという制度です(承認される保証はありませんが…)。私はすでに時間がなかったのをこれを申請するしかありませんでした。そうこうしているうちにDS2019の期限が切れてしまい、H1Bが認可されるまでギャップができることになってしまいました。人事からは、ラボに来て仕事はできないけどそのあいだ有給休暇は消費できるよ、とあまり聞きたくないアドバイスをもらいつつ、そのギャップを埋めるために追加の健康保険にも加入しなければならず、本当にビザの許可が降りてくれるのかわからない不安な日々でした。

「この日までには大丈夫だろう」という予想がごとごとく通用しないのがアメリカであり、それを前提に動く心構えが必要なのだと思ひます。J1ビザでは、プログラム終了後も30日間の滞在は認められますが、それを過ぎる前に出国しなければならず、最悪の場合は日本に帰らざるを得なくなる——その可能性も現実味を帯び始めていました。

最終的に2025年4月末、本当に3週間でUSCISからH1Bビザの承認が下り、無事に仕事に復帰することができました。

このビザ取得プロセスに関しては、多くの体験談を読みましたが、対応や所要期間が人によって大きく異なっているようです。私の場合は幸運にも最終的に承認されましたが、絶対に大丈夫という保証はどこにもないのだと実感しました。

昨今、アメリカの出入国審査が厳しくなっているという報道もありますが、これから留学を検討している方には、必要以上に悲観する必要はないとも思っています。正規の手順を踏み、受け入れ先が決まってい、本人にも特段の問題がない日本人であれば、ビザが承認される可能性は依然として高いと感じます。私たちは国を越えて働きに来ている外国人の立場である以上、ビザの審査が厳しいのはある意味当然と言えます。その過程もまた、異国で働くことの一部なのだ、身をもって学びました。

## 現在のアメリカの研究環境

2025年現在、第二次トランプ政権は「アメリカ第一」を掲げた政策転換を推し進めています。研究開発分野も例外ではなく、国策としての研究予算の見直しと、政治的理念に沿った研究支援の再構築が図られています。科学技術研究への資金配分が大幅に削減・再編成され、国際協力や特定分野の研究への支援には厳しい制限が課され始めました。こうした急激な方針転換により、アメリカの学術研究コミュニティには戸惑いと危機感が広がっていることを肌で感じます。

新政権の発足前から科学政策の予想が行われておりましたが、危惧されていたことが現実となり始めています<sup>1)</sup>。

### ・ Project 2025 と巨額カット

2025年初頭には政府系シンクタンクが作成した「Project 2025」と呼ばれる政策青書が公表され、研究機関の改革案が提示されています。その柱となるのが国防分野以外の予算（研究・教育・社会政策など）の包括的改革が掲げられました。その柱に据えられたのが、研究機関への予算配分の大幅な見直しと組織再編です<sup>2)</sup>。例えば米国国立衛生研究所（NIH）と米国国立科学財団（NSF）という2大基礎研究資金配分機関は、ともに連邦助成金予算の4~5割減という劇的な縮減が計画されています。トランプ政権の2026会計年度予算案では、NIHの予算が2024年度の約470億ドルから約290億ドルへと40%近く削減され、従来27あった研究所・センターを8つに統合する大再編が提案されました。このような予算の急減は、単なる財政緊縮にとどまらず、研究支援の在り方そのものを根底から変えようとする試みとも言えるかもしれません。

### ・ 助成金凍結と DEI 逆風の事例

トランプ政権の「連邦助成金凍結」政策に対し、北米神経科学学会（SfN）は2025年1月28日付プレスリリースで、次のように強く懸念を表明しました<sup>3)</sup>。

「連邦政府による助成金の凍結は前例のない措置であり、神経科学をはじめ全科学コミュニティに大きな混乱をもたらしています。既に承認・発行された資金、さらには既に支出された経費の払い戻しまで停止されており、学生や研修者、助成を受けている研究者だけでなく、重要な成果を待つ患者や大学・研究機関の職員・雇用主にも経済的な影響を与えるでしょう。」（SfN プレスリリースより抜粋・翻訳）

SfNはこの声明で、科学の進展と社会的恩恵が同時に重く傷つけられていると警鐘を鳴らしています。つい最近の事例として、脳の血流障害が認知症を引き起こすメカニズムを研究するNIHの5300万ドルの助成金が一度中止され、その後反対活動により中止が撤回されるということがありました<sup>4)</sup>。プログラム中止の理由は、コホート研究の集団に黒人やヒスパニック系の人種が含まれていることだったとされています。しかし、この人種多様性はもともと高リスク群を考慮する科学的合理性に基づいたものでした。最終的に、研究の代表者と弁護士のチームがこの決定に対して訴訟の準備をし、反対活動を行ったことで資金の回復に成功した、とのことです。なんとも時代に逆行したような出来事ですが、これはトランプ大統領自身が出した「多様性・公平性・包括性（DEI）関連活動への連邦資金供与禁止」の大統領令を具体化する動きであり、研究者の間では「政権の政治的思惑で科学が左右されるのでは」との不信感が広がっているように思います。

### ・ 経済政策と研究物流

経済政策の動向も目が離せません。例えば中国に対する貿易関税が4月に一時145%になり、米中貿易協議を経て5月には30%に引き下げられました<sup>5)</sup>。事実上の禁輸措置とも言える100%を超える関税は研究にも支障が出ます。実験機器や試薬、ウイルスベクターなどを中国から取り寄せて使用することも少なくないからです。このように経済的な先行きの不透明感が強まっている現状があります。いずれにしても、アメリカ国内からすればなるべく他国に依存しない計画が必要にな

りますし、日本や外国からするとアメリカに依存しないような選択が優先されてしまうかもしれません。アメリカにはプラスミドの寄託（リポジトリ）を担う Addgene や、微生物や細胞株を保有する ATCC など多数の生物資源施設（BRCs: Biological Resource Centers）の拠点があります<sup>6)</sup>。実際に私が日本にいた際は多くのコンストラクトをアメリカから入手していましたが、ジャクソン研究所やチャールズリバーをはじめとした非常に有名なマウスのベンダーが存在し幅広く動物を供給しています。これらはもはや公共物のサプライヤーとして機能しているわけですが、その流動性が下がることが国際的な研究協力を阻害するのではないかと心配する声もあります。

#### ・国際協力への逆風

第2次トランプ政権の「アメリカ第一」路線は、国際交流という観点でも逆風をもたらしています。

2025年提案の予算では、アメリカが参加する多くの国際科学プロジェクトへの拠出金が大幅に削られました。例えばNASAの科学予算は2024年比で半減が打ち出され、欧州宇宙機関（ESA）と共同の火星探査計画 ExoMars への拠出はゼロにする方針が示されました。欧州の科学者からは「提案通りになれば国際協力への信頼関係が損なわれ、元に戻すにも時間がかかるだろう」と懸念する声が上がっています<sup>7)</sup>。

さらに政権は「敵対国から科学技術を守る」として、中国を中心とした海外研究者・学生への締め付けを強化しています。具体的には、中国など「敵対的国家」出身の留学生・研究者へのビザ発給を大幅削減または停止する方針が示されました<sup>8)</sup>。実際に中国人留学生のビザ取り消し・発給拒否が相次いで報道されるなか、私の所属する機関ではプライベートの一時帰国などを除いて学会参加などのための中国への渡航が認められなくなりました。本稿執筆時点の6月現在、一部の国籍の者を対象にF、M、Jビザの新規面接予約のスケジュールリングが一時的に停止されています。これはビザの発給停止を意味します。この名目としてはスパ

イ活動やテロリストの活動を取り締まるためということですが、それがどこまで適用されるのか、どこまで拡大解釈される可能性があるのかは未知数です。ビザ資格においてはソーシャルメディアでの過去の発言を調査される可能性があり、インターネットを通じた意見の表明にも気をつけなければなりません<sup>9)</sup>。

また2025年5月に発表された来年度の予算案では、「Skinny Budget」と称して国務省の国際交流プログラムを6億9100万ドル削減することを提案しています<sup>10, 11)</sup>。これは前年と比較して93%という大幅な縮小とのこと。もし議会がこの予算案を可決した場合、国務省管轄のフルブライト奨学金などの著名な交流プログラムまでもが実質的に廃止される可能性があります。国際交流プログラムを実施している多くの団体が署名活動などを行っており、予算案の拒否を促そうとしています。

政治・経済リスクが研究現場に降りてきたことを書きましたが、過度に悲観する必要はないと思います。私自身も無事にビザを更新することができました。一方で、資材確保や国際共同研究の継続には、これまで以上に柔軟な計画と迅速な情報収集が求められると言えます。

#### おわりに

アメリカの研究環境は、いま、大きな変化のただ中にあります。政策の転換、研究費の見直し、国際協力の見直しなど、研究者を取り巻く状況は決して安定しているとは言えません。日々の研究活動に影響を受ける場面もあり、科学と政治の距離がこれほど近く感じられることに戸惑う瞬間もあります。ですが、だからこそ今、「科学が社会とどう向き合うか」を考える機会が与えられているのだとも感じます。研究の自由を守ることの難しさ、グローバルな知の循環の重要性、そしてどのように多様な人材を受け入れ、（自らを、そして後進を）育てていくか——。これらの問いに向き合うなかで、「研究者としての軸」がますます問われている気がしています。



ヒューストンにて Wu ラボの集合写真

こうした経験を通して学んだのは、どんな時代であっても、熱意ある個人やチームの存在が科学を前に進める力になっているということです。私の身近には多様な出身国の学生や研究者がいますが、みな下を向いてはいません。困難な局面でも協力し合い、未来の知を拓こうとする姿勢には、国を問わず共感があります。国際的な連携が政治の影響を受ける中でも、研究者同士のつながりが信頼を生み、道をつくっていることを肌で感じています。

日本の皆さんにお伝えしたいのは、アメリカは今もなお、多くの刺激と機会に満ちた場所であるということです。そして、遠くから見れば混沌として見えるこの社会の中にも、志を同じくする仲間が確かに存在しています。国際的な研究の舞台に身を置くことで、自分の研究を見つめ直し、より広い視野を持つきっかけにもなると信じています。

私は変化を恐れるよりも、変化の中で学び続ける姿勢こそが、どこであっても研究者に求められ

ている姿だと思っています。これは、パンデミックを乗り越え、研究拠点を換え、いま大きな政策転換を目の当たりにするなかで、私が身に沁みて思うことです。どんな時代、どんな場所でも、知を求める歩みは止まらないでしょう。その一步一步を、それぞれの立場から皆で進んでいけたら嬉しく思います。

## 文 献

- 1) Clare Zhang, "Project 2025 Outlines Possible Future for Science Agencies," American Institute of Physics, November 20, 2024 (2025年6月7日閲覧) <https://www.aip.org/fyi/project-2025-outlines-possible-future-for-science-agencies>
- 2) Kathryn Palmer, "Details of Trump's Budget Cuts Alarm Researchers," Inside Higher Ed, June 3, 2025 (2025年6月15日閲覧) <https://www.insidehighered.com/news/government/science-research-policy/2025/06/03/new-details-trumps-budget-cuts-alarm-researchers>

- 3) SfN プレスリリース (2025 年 6 月 7 日 閲覧) <https://www.sfn.org/publications/latest-news>
- 4) Jon Hamilton, “Amid Trump cuts, this scientist lost a \$53 million NIH grant. Then he got it back,” NPR, June 6, 2025 (2025 年 6 月 7 日 閲覧) <https://www.npr.org/2025/06/06/nx-s1-5422361/amid-trump-cuts-this-scientist-lost-a-53-million-nih-grant-then-he-got-it-back>
- 5) Daisuke Wakabayashi et al., “U.S. and China Agree to Temporarily Slash Tariffs in Bid to Defuse Trade War,” The New York Times, May 12, 2025 (2025 年 6 月 7 日 閲覧) <https://www.nytimes.com/2025/05/12/business/china-us-tariffs.html>
- 6) Baker M. Repositories share key research tools. Nature, 505(7483), 272 (2014).
- 7) Elizabeth Gibney, “How Trump’s budget cuts could derail global science collaborations,” Nature, June 6, 2025 (2025 年 6 月 7 日 閲覧)
- 8) U.S. Embassy & Consulates in Japan “Suspension of Visa Issuance to Foreign Nationals to Protect the United States from Foreign Terrorists and other National Security and Public Safety Threats,” Travel.State.Gov, (2025 年 6 月 7 日 閲覧) <https://travel.state.gov/content/travel/en/News/visas-news/suspension-of-visa-issuance-to-foreign-nationals-to-protect-the-united-states-from-foreign-terrorists-and-other-national-security-and-public-safety-threats.html>
- 9) Humeyra Pamuk, “米、学生ビザ新規面接を停止 ソーシャルメディア審査拡大へ準備,” Reuters, 2025 年 5 月 27 日 (2025 年 6 月 7 日 閲覧) <https://jp.reuters.com/world/us/CN3MFZXSJRJWNJY7HDHIJ7R3RQ-2025-05-27/>
- 10) The White House “The White House Office of Management and Budget Releases the President’s Fiscal Year 2026 Skinny Budget.” May 2, 2025 (2025 年 6 月 7 日 閲覧) <https://www.whitehouse.gov/briefings-statements/2025/05/the-white-house-office-of-management-and-budget-releases-the-presidents-fiscal-year-2026-skinny-budget/>
- 11) Executive Office of the President, Office of management and budget, “Fiscal-Year-2026-Discretionary-Budget-Request.” May 2, 2025 (2025 年 6 月 7 日 閲覧) <https://www.whitehouse.gov/wp-content/uploads/2025/05/Fiscal-Year-2026-Discretionary-Budget-Request.pdf>

## 海外留学先から

## 米国ワシントン大学留学記

ワシントン大学  
中島 麻里

## はじめに

「I forgot everything」—これは、私が一番よく使っている英語であり、一番流暢に言える英語です。

私は、現在アメリカ・ワシントン州のシアトルにあるワシントン大学 (University of Washington, UW) で、ポスドクとして研究をしています。2022年に渡米して、気づけばもう3年が経ちました。

本稿では、私自身の留学生生活を振り返りながら、シアトルでの暮らし、大学や研究環境のこと、そして実際に海外で研究するというこについて、少しでもリアルにお伝えできたらと思います。将来、海外での研究に挑戦してみたいと考えている方にとって、何かしらの参考や励みになれば幸いです。

## 海外留学を決意するまでの経緯

私は、学部・大学院ともにお茶の水女子大学に在籍し、宮本泰則教授のご指導のもと、分子生物学を基盤に神経科学の研究に取り組んできました。とくに外傷性脳損傷モデルを用いた神経細胞やグリア細胞の応答、炎症の分子機構に関心を持ち、博士課程まで一貫して「損傷と修復」をテーマに研究を続けました。学生時代には神経化学会の若手の会にも参加し、刺激的で尊敬する先生方のお話を伺ったり、同世代の研究者たちと意見を交わしたりと、貴重な機会に恵まれました。ここで出会った仲間たちとは、現在でも交流が続いており、キャリアの節目で支え合える貴重な存在です。

神経科学の研究を続ける中で、「心脳相関」という言葉に象徴されるように、脳と心臓の関係に興味を持つようになりました。博士課程修了を控え、国内外で次のポジションを探していたところ、偶然 JREC-IN Portal で UW のポスドク公募を見つけました。分子細胞生物学のバックグラウンドを活かしつつ、新しい分野に挑戦できる点、そして何よりも「優しそうなボス」の雰囲気惹かれ、思い切って応募しました。海外留学に背中を押してくれた研究室の先輩の「行って損はないよ!」という言葉や、「キャリアを積んでいく中で海外に出るタイミングは見失いがちになるから、いま行った方がいい」という言葉も、今振り返れば大きなきっかけでした。

## アメリカでの最初の一步：渡米直後の体験

渡米初日、空港には夜遅い時間にもかかわらず、ボスが車で迎えに来てくださいました。翌日には新居に向かい、広々とした共有スペースに感動したのも束の間、部屋ではお湯の出し方がわからず、インターネットの接続方法や鍵の閉め方にも戸惑いました。さらに、部屋の電気のスイッチが思っていた場所がなく、ちょっとしたカルチャーショックを受けたのを覚えています。

その後、着任日までの約1週間は、アメリカでの生活を整えるために、Wi-Fiの契約や家具の購入、ソーシャルセキュリティカードの申請、銀行口座の開設、電話番号の取得など、慣れない手続きを一つずつこなしていきました。

着任日にラボに着くと、私のデスクトップには「WELCOME MARI」の文字…心温まる歓迎に、

緊張も少し和らぎました。一方で、ITセキュリティの厳しいUWでは、初期パスワードの設定時にITセンターへ電話をかける必要がありました。「Capital A, lowercase b…」といった指示を受けた際、私は“capital”をそのままパスワードに入力して「capitallowercaseb…」としてしまい、何度もエラーに。やがて“capital A”が「Aを大文字で」という意味だと気づき、ああ、これが英語環境の洗礼か…と初日にして実感しました。電話口のスタッフさんには何度も「capital…」を繰り返させてしまい、今も申し訳なく思っています。

### University of Washington という研究環境

UWは、1861年に創立されたアメリカ西海岸最古の州立大学の一つであり、全米屈指の研究大学として高く評価されています。キャンパスはワシントン州シアトルの中心部から北東に位置し、四季折々の自然に囲まれた美しい環境の中にあります(写真1)。特に春になると、キャンパス内のQuadに咲く桜並木が満開となり、花見を楽しむ学生や市民でにぎわいます(写真2)。

広大なキャンパスには、歴史的建造物と近代的な研究施設が共存しており、なかでもSuzzallo Libraryは「知の大聖堂」とも呼ばれるゴシック建築の図書館で、まるで映画『ハリー・ポッター』の Hogwarts のような雰囲気を感じさせます(写真3)。

研究面でも、UWはNIH(米国国立衛生研究所)からの研究資金獲得額が常に全米トップクラスにあり、医学、生命科学、工学、計算科学など多岐

にわたる分野で世界的な研究成果を生み出しています。これまでに8名のノーベル賞受賞者を輩出しており、特に2024年にノーベル生理学・医学賞を共同受賞したDavid Baker教授は、同大学に設立されたInstitute for Protein Designを率い、タンパク質工学の分野で世界をリードしています。

このように、豊かな自然環境と都市機能、そして高度に発展した研究環境がバランスよく融合したUWは、国内外から優秀な研究者が集まる国際



写真2 ラボの集合写真  
—毎年桜の時期に撮影。



写真1 UWメインキャンパスを上空から  
—豊かな自然と調和する、歴史あるキャンパス。

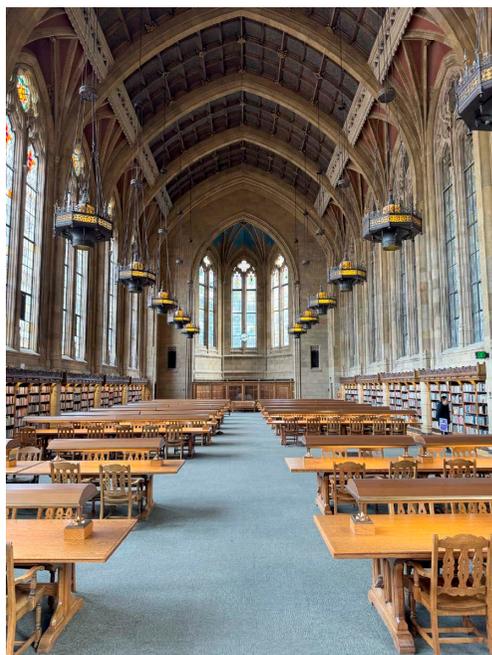


写真3 ホグワーツを彷彿とさせるUWの図書館  
—観光地としても人気のSuzzallo Libraryにて。

的な学術拠点となっています。

私が所属するラボは、UW メインキャンパスから車で約10分に位置する South Lake Union 地区の医学部循環器内科 (UW Medicine Division of Cardiology) です。この South Lake Union は Microsoft の共同創業者である故 Paul Allen の支援もあり近年急速に再開発が進み、Amazon 本社をはじめとするテクノロジー企業や、Fred Hutchinson Cancer Center、Gates Foundation、Allen Institute などの研究機関が集まる、シアトルの中でも特にサイエンスとイノベーションが盛んな地域で、最先端の医療・ライフサイエンス研究に触れながら、他分野との交流が日常的に行われる刺激的な環境です。

## 研究生活

そのような環境の中で、私は、fortilin というタンパク質が循環器疾患、特に心不全において果たす役割の解明に取り組んでいます。研究分野としては脳から心臓へと移行しましたが、分子生物学を基盤とするという点は変わらず、マウスを用いた心エコー解析や大動脈の処理など、新たな手法も日々学びながら研究を進めています。マウス、細胞、ヒト検体を扱う環境に恵まれ、多角的なアプローチで研究に取り組んでいます。

この Division には臨床研究者も多く、月に1回行われる合同ミーティングでは、基礎研究と臨床医学の視点が交差する活発な議論が展開されます。こちらのミーティングではランチボックスが出るのですが、アメリカで行われる講演会や勉強会などではピザやクッキーなどの軽食が用意されることが多く、ちょっとした「フリーフード争奪戦」が日常茶飯事です。ちなみに、軽食が出ない日の参加率は目に見えて下がる傾向も…。

現在所属するラボは、私を含むポスドク3名、リサーチサイエンティスト1名、学生ボランティア1名からなる小規模なチームで、互いに気軽に声をかけ合いながら研究を進めています。

ラボでは、それぞれの研究プロジェクトを進めるだけでなく、物品の注文やサンプルの受け取り、マウスの管理、学生の指導、共同研究の調

整、さらにはグラント申請に至るまで、ラボ運営の全般に関わることができており、自立した研究者としての視野と経験を広げる貴重な機会となっています。

そんな折に挑戦したのが、American Heart Association (AHA) のポスドクフェローシップです。AHA は心血管や脳の健康に関する若手研究者を支援する全米規模の財団で、J-1 ビザ保持者でも応募が可能です。

応募書類の作成は、私にとって初めての英語でのグラント申請という大きな挑戦でしたが、ボスや Division の先生方の温かいサポートを受けながら、何とか提出にこぎつけました。このフェローシップは、提出を通じても、研究者としての自立に向けた貴重な学びの機会であり、日々の研究に向き合う原動力にもなりました。無事に採択されたときは、達成感とともに、「一歩ずつでも前に進んでいる」と実感しました。

生活面でも、多くの温かいサポートに恵まれました。渡米前には、ボスの奥さまがアパートの候補をリストアップしてくださり、最終的にラボの斜向かい、Door to Door で3分という理想的な立地の物件に入居することができました。

また、ラボの私以外のポスドク2人はインド出身で、日常的にインドの文化や生活習慣について教えてくれます。インドの光の祭典「ディワリ (Diwali)」の時期には、伝統的なお祝いに参加したり (写真4)、スパイスについての知識を深めたりするのが恒例となっており、ラボの近くにできた



写真4 Happy Diwali—異文化を分かち合う、光の祭典の日。

インド系スーパー「Mayuri」では、Masala（スパイス）の選び方について、熱のこもったレクチャーを受けることもしばしばです（写真5）。

中でも印象的だったのは、VAHDAM社の「Vedic Kadha Herbal Tea」と呼ばれるハーブティーで、彼らのおすすめを受けて試してみたところ、いままで飲んだことのない不思議な味と共に、なんとなく健康に良い感じのする味に驚きました。このおかげか、渡米後一度も風邪をひかずに過ごすことができ、今ではすっかり虜になっています。気がつけば、「次の長期休暇ではインドを訪れてみたい」と思うほどに、インドへの愛着心のようなものが湧いています。

シアトルに来てから、朝型の生活スタイルがすっかり身につきました。スターバックスをはじめ、多くのカフェが朝5時から営業しており、朝5時にランニングやジムに行ってから出勤する人も珍しくありません。私自身もその影響を受け、今では友人と朝にZoomでピラティスをしてからラボに向かうのが習慣になっており、7時には実験を始めています。

週末もこの朝型スタイルで過ごしています。土曜日は朝からラボで研究に取り組み、日曜日は朝8時からラグビーの練習に参加しています（写真6）。夏には屋外で開催されるZUMBAイベントなどにも参加し、アクティブに過ごしています（写真7）。

また、日系コミュニティによるポットラック



写真5 インド人のポストクたちと  
—学びとスパイスにあふれています。

パーティーにも頻繁に参加しており、国籍も職種も異なる多様な方々との出会いから多くの刺激を受けています。日本では出会えなかったであろう研究者、起業家、教育関係者、アーティストなどと交流する中で、自分の価値観や視野が日々少しずつ更新されていくのを感じています。

## シアトルという街について

そもそもシアトルという街について、私は渡米前にどこにあるのかも知りませんでしたし、マリナーズくらいのイメージしかありませんでした。シアトルは、アメリカ北西部、ワシントン州最大の都市で、自然と都市機能が見事に融合した港湾都市です（写真8）。海と湖、そして緑に囲まれ、晴れた日にはレーニア山が望める風景が広がります。夏は湿気が少なく爽やかで日照時間も長く、



写真6 2023年USジャパンカップの集合写真  
—今年は初の女性選手として出場予定。



写真7 ZUMBAの集合写真  
—夏のシアトルで全力ダンス。



写真8 シアトルの風景  
—海と緑と山に囲まれた、美しく住みやすい街。

夜9時ごろまで明るいため、仕事帰りに湖沿いを散歩したり、アウトドアを楽しむ人の姿もよく見かけます。一方で冬は雨の日が多く、日照時間も短いため、ビタミンDのサプリメントが欠かせません。

前述の通り、この街は、世界を代表する企業や研究機関が集積するイノベーション都市としても知られています。たとえば：

- ・ Amazon (1994年創業、本社：シアトル中心部)
- ・ Microsoft (1975年設立、現在の本社はシアトル近郊のレッドモンド)
- ・ Expedia Group (旅行サイト大手、本社：シアトル)
- ・ Costco (1983年に初の倉庫をシアトルに開設)
- ・ Boeing (1916年創業、航空宇宙産業のバイオニア)
- ・ Starbucks (1971年に1号店をシアトルで開業)
- ・ Weyerhaeuser (全米最大の木材会社)

なども本社を構えています。

一方で、学術・研究機関も非常に充実しており、Allen Institute (脳科学)、Gates Foundation (国際保健や教育分野) といった、グローバルなインパクトを持つ組織が多数存在します。これらの機関は、UWとも積極的に連携しており、臨床から基礎研究、社会実装までをつなぐ架け橋のような役割を担っています。

私自身も、シアトルに来てから「研究だけでなく、社会や環境とどうつながっていくか」ということを考えるようになりました。自然の豊かさ、生活のしやすさ、そして研究や起業に対する熱量の高さが共存するこの街での日々は、まったくと進む日々の中に刺激があるという不思議な環境で、多くの気づきと学びを与えてくれます。



写真9 シアトル日本人研究者会・全員ピッチ会にて  
—在シアトル日本総領事館での集合写真。

### 「シアトル日本人研究者の会」

シアトルでの研究生活の中で、私にとって大きな支えとなったのが、シアトル日本人研究者の会 (Seattle Japanese Researchers' Community) という日本人研究者のためのコミュニティでした (写真9)。このコミュニティは、COVID-19によって失われた研究者同士のつながりを取り戻すことを目的に、2020年にUWやFred Hutchinson Cancer Centerの研究者たちによって立ち上げられたもので、これを執筆している2025年5月現在では240名の方々が所属し、活発な情報交換が日々行われています。

こちらのグループでは、「新しいアイデアは異分野との境界線上に生まれる」を理念に、2カ月に一度開催される研究発表会と日々交わされるFacebookグループでの情報共有を中心に活動しています。その理念の通り、研究発表会では生命科学、AI、心理学、国際関係といった多様な分野の研究者が集い、共通言語がない中で専門領域を越えた対話が行われています。また、Facebook上では研究内容に関する議論のみならず、渡米前の住まい探し、週末のスポーツ活動、生活の工夫など、留学生活に役立つ幅広い情報が共有されており、研究と生活の両面で頼れる存在でした。

私はこの中で、AI Meetupというワシントン州政府とUW共同主催のイベントで登壇し、自分の専門についてプレゼンテーションを行う機会を得ました。また、より深い学術的交流の場を設けるため、勉強会形式のオフ会を企画し、異なる分野の研究者同士が気軽に意見を交わせる環境づくりに努めました。さらに、2カ月に一度開催される



写真10 東北大学との交流会（自宅にて）  
—研究者同士の語りいと温かなひととき。

研究発表会では運営メンバーの一人として参加者の対応を担当し、初めての参加者が安心して議論に加われるよう配慮しました。

こうした活動を通じて、私は日本にいたらなかなか得られなかったであろう貴重な経験もしています。海外に身を置いているからこそ、ポストドクという立場でありながら、東北大学の副学長や、UWの名誉教授であり東北大学の特任教授を務める方々と、対等に意見を交わす機会も得ることができています。日本国内であれば、立場の違いから一方的な関係になりがちなこうした方々とも、対話を通じて学び合える関係を築けたことは、私にとって大きな自信となり、研究者としての視野を大きく広げてくれています（写真10）。

## 学会発表という試練

2025年にシカゴで開催された学会で、2件の口頭発表に加え、3分ピッチ（Flash Talk）という形式での発表の機会もいただきました。

思い返せば学部時代、初めての国際学会では、ポスターを貼っただけで、質問には指導教員が対応してくださるといふ、なんとも情けない経験をしたことがあります（宮本先生、その節は本当にありがとうございました…）。そんな私が、今や英語で3本もの口頭発表を行うことになるとは——。2本の発表が終わってから私は感慨に耽っていました。

なかでも重要だったのが、Flash Talk。限られた時間でインパクトのあるメッセージを届ける必要があるため、準備には特に力を入れました。プレゼン資料は、発表に厳しい夫や学会に慣れた友人たちに何度も見せてフィードバックを受け、何度も練り直しました。「現時点ではこれ以上の仕上がりはない」と思えるほどの完成度になり、あとは本番に向けて「暗記するだけ…」という状態でした。

——いえ、正確には「暗記すべきではなく、構成を理解して資料と一緒に思い出せる状態にしておくべき」という助言もあったのですが、その忠告を受け流し、「とにかく暗記すればなんとかなる」と信じ込んでいたのです。

そして本番当日。緊張のあまり、一言目が思い出せず、そこから全てが分からなくなり準備していた原稿は頭からすっかり抜け落ち、壇上で私の口から出た言葉は、あの一言でした。

“I forgot everything.”

会場が一瞬で静まり返り、私はまさに「頭が真っ白」という状態を体感しました。まるで時間が止まったかのような3分間…「ああ、だからあの人は「暗記より構成」って言っていたのか…」という言葉が頭の中で反芻する余裕すらありました。

その時間は本当に地獄のようでしたが、同時に「人前での失敗こそが自分を変えるきっかけになる」ということを、これほど実感した経験はありません。その後、プレゼンの練習方法や原稿の向き合い方を根本から見直し、暗記ではなく、構成や意図を理解しながら話せる準備の大切さを学ぶようになりました。

それ以来、“I forgot everything.”は、私にとって「未熟さの証」であると同時に、「それでも挑戦を続ける勇気」を思い出させてくれる魔法のような言葉となりました（写真11）。

## 留学環境の変化と今感じていること

アメリカへの研究留学は、最先端の環境で学び、国際的なコラボレーションの機会に恵まれる貴重なチャンスです。一方で、近年は政治や制度



写真11 “I forgot everything”の直後のハイチーズ  
—何事もなかった顔をしています、この時の  
私の脳の微小環境は炎症状態でした。

の変化に伴い、見過ごせないリスクも生じています。

2025年5月現在、J-1ビザの面接予約が一時的に停止されたとの連絡があり、私の所属するUWからも、すでに予約済みの方は念のため領事館に確認するように、また有効なJ-1ビザがあれば再入国は可能だが、期限が切れている場合には再入国できない可能性がある、といった注意喚起が共有されました。さらに、J-1ビザのポスドクが街を歩いていた際に職務質問を受け、拘束されたという報告もあり、私たちは常にDS-2019と所属証明書を携帯するようにしています。

また、大学内では採用の凍結が進み、研究費の獲得競争も厳しさを増しています。これから留学を検討されている方には、渡航先の財政的な安定性や、ビザ発給の遅延・トラブルに備えた代替プラン（ビザ待機中の在籍継続やリモート勤務）など、事前にしっかりと検討することをおすすめします。

それでも、アメリカの研究環境は今も非常に魅力的です。最先端の設備、多様なバックグラウンドを持つ人々、自由で柔軟な発想が日々交差する環境に身を置くことは、大きな学びと成長の機会をもたらしてくれます。だからこそ、「リスクはあるけれど、それでも行く価値がある」と納得で

きる準備と覚悟を持つことが、これからの留学にはより一層求められるのではないかと感じています。

## おわりに

渡米してからの3年間、何度「I forgot everything」と口に出したかわかりません。でもそのたびに誰かが手を差し伸べてくれたり、自分でも思いがけない力を発揮できたりして、少しずつ、でも確かに前に進んでいられている気がします。

海外で研究することは、実験技術や英語力だけではなく、「わからないことに向き合い続ける力」を問われる日々です。うまくいかないことも多くありますが、それでも挑戦してみても本当によかったと思える時間を過ごしています。

このような機会を得られたのは、多くの方々の支えがあってこそです。基礎研究能力を鍛えてくださった、お茶の水女子大学の宮本泰則先生をはじめ、毛内拓先生、橋本恵先生、そして埼玉医科大学の吉川圭介先生には、留学前から温かいご指導をいただきました。渡米後には、ポスドクとして受け入れてくださったKen Fujise先生の存在が、私にとって大きな励みとなりました。

また、本稿執筆の機会をくださいました自治医科大学の山崎礼司先生、留学を経済的に支えてくださったお茶の水女子大学 海外留学支援奨学金制度にも、心より感謝申し上げます。

そして何よりも、どんな時も私を支え、笑顔で見守ってくれる家族と夫に、深く感謝の気持ちを伝えたいと思います。

これからもきっと、また「I forgot everything」と口に出す瞬間があると思います。でもその先には、きっとまた新しい景色が広がっている。そう信じて、歩みを続けていきたいと思っています。

なお、「I forgot everything」とは言っても、周囲の方々からいただいている言葉と励ましの数々は、これからも決して忘れません。

## 海外の留学先から

## カナダ・トロントでの研究生生活

トロント大学  
天野 元揮

## はじめに

私は現在カナダのオンタリオ州トロントの University of Toronto, Tanz Centre for Research in Neurodegenerative Diseases (UofT, Tanz CRND), Joel C. Watts 研究室に Postdoctoral Fellow として留学をしている天野元揮と申します。私は2021年の7月に渡加し、約4年が経ちました。留学までの経緯やトロントでの暮らしなどについて紹介させていただきます。本稿が海外留学を目指す先生方の参考になれば幸いです。

## 留学までの経緯

私は大阪大学大学院医学系研究科の博士課程では、大阪大学大学院連合小児発達学研究所の片山泰一教授のご指導の下、博士号を取得しました。大学院では、私は脊髄小脳変性症の発症に関わるタンパク質 SCYL1 の翻訳後修飾を介したゴルジ体の構造・機能制御機構を松崎伸介准教授（現在：森ノ宮医療大学教授）と解明し、神経細胞の発達における SCYL1 の機能を吉村武講師（現在：鳥取大学教授）と解析しました。SCYL1 についての研究成果を日本神経化学会で報告した際には、幸いなことに優秀発表賞及び優秀ポスター賞を受賞しました。その後、学位取得後の進路について片山教授に相談した際、「学位を取った後は、留学したいでしょ？」と片山教授のその一言から、とんとん拍子に海外留学の話が進みました。片山研究室及び日本神経化学会を通して仲良くして頂いている先生方から“海外留学するなら若いうちに行く方がよく、海外留学が研究生生活の中で一番楽

しかった”と助言を伺っていましたので、迷うことなく海外留学することを決めました。神経変性疾患に関わるタンパク質 Tau 及び  $\alpha$ -syn の SUMO 化修飾を同定した UofT の Paul Fraser 博士の研究室に片山教授は留学経験があり、留学後も精神的に Fraser 博士と共同研究を行っていることから、Fraser 博士から UofT, Tanz CRND の PI の先生方に連絡をして頂き、私に興味を持って頂いた PI の先生方と直接面談する機会を設けて頂きました。元々、神経変性疾患に興味があったことから UofT, Tanz CRND は最良の留学先候補であり、この好機を捉えるために、これまでの研究成果及び各 PI の先生方に応じた新しい研究案等のプレゼンテーションの準備をし、渡加しました。しかし、その時期に COVID-19 のパンデミックが始まり、渡加3日目に UofT, Tanz CRND の所属者に海外から来た人との接触禁止の通達がありました。そのため、残念ながら全ての PI の先生方とはお会いできませんでしたが、数名の PI の先生方と面談ができ、Tanz CRND の研究環境を知ることができました。また、幸いにも現在の上司である Watts 博士とお会いすることができました。Watts 博士は博士号取得後、ノーベル生理学・医学賞を受賞した Stanley B. Prusiner 博士の研究室に留学し、Prion, A $\beta$  及び  $\alpha$ -syn の脳内伝搬機構について研究され、Tanz CRND に栄転後は特に Prion と  $\alpha$ -syn の研究に注力されています。面談時には、私の実験技術やタンパク質翻訳後修飾の解析を高く評価して下さい、留学について前向きな返事を頂きました。私は大学院で培った研究技術を発揮でき、新たな研究技術及びその研究計画プロセスを習得できる絶好の機会であること、そして Watts 博士は UofT,

Tanz CRND のPIの中で最も若く、栄転して6年で Nature Neuroscience を書いており、今後勢いが増す研究室であることから Watts 博士の研究室に留学することを決めました。帰国後、Watts 博士にその意向を伝えると喜んで留学を快諾してくれました。その後、Watts 博士の研究室に所属しているラボメンバーとビデオチャットで一度、話をし、話をして欲しいと連絡を受け、ラボメンバー全員と個別で話をし、Watts 博士の研究室の留学が正式に決まりました。

海外留学は“候補とする研究室のPIに連絡及び交渉をし、留学を承諾してもらう方法”と“所属していた大学大学院や共通の知り合いの先生を通して、留学先の候補となるPIを紹介して頂く方法”の2つがあると思います。私の場合は上記のように後者でした。後者の場合、PIを紹介して頂いた先生の顔を立てるため、紹介先の研究室を断りづらいというデメリットがあります。しかし、学位取得後すぐに留学したい場合や他の留学希望者と比べて業績が劣っている場合において、知り合いの先生による紹介は先方のPIを前向きに検討させてくれる可能性が高いというメリットがあります。有名な研究室のPIには留学希望のメールが沢山届くことから、PIから返信がないことが多いとよく伺います。UofTの別の研究室の所属している邦人の先生は、メールを送ってもPIから返信がなかったそうですが、共通の知り合いのUofTの先生に仲介してもらったことにより連絡がとれ、留学を承諾してもらえたと伺いました。

## トロントでの生活

トロントはオンタリオ州の州都であり、カナダの最大都市です(写真1)。世界で最も安全な主要都市ランキングにおいて、トロントは北米では例年第1位であり、約4年間生活していますが、身の危険を感じた経験は一度もありません。海外からの移民を多く受け入れており、多文化的かつ人口構成も国際色が豊かです。そのため、リトルイタリー、グリークタウン、J-タウン(日本)、コリアンタウン等々の地域があり、各国の料理や文化



写真1 トロント市街



写真2 TTCの路面電車

に触れることができるのもトロントの魅力の一つです。路面バスに加え、路面電車(TTC: Toronto Transit Commission)も整っており、不自由なく各地域を移動することができます(写真2)。しかし、トロントの公共交通機関はダイヤグラムが一般的に乱れており、日本の公共交通機関がいかにも正確であるかを利用する度に再認識します。天候は日本と比較すると、夏の平均最高気温は25℃程度で湿度が特に低く、反対に冬の平均最低気温は-10℃前後と寒いですが、年間の降水日数及び降水量は非常に少ないためとても快適です。ダウンタウンから少し外れると緑豊かな公園が何箇所もあります。自宅の側のドッグラン付きの公園は平日の夕方や休日には多くの方で賑わっており、私の憩いの場です。コロナ禍以降、ダウンタウン周辺の家賃は年々高くなっています。新規契約の場合、4年前に比べると家賃が約500~600 CAD(2025年5月時点: 1 CAD=約105円)高くなっており、東京の都心部と同等またはそれ以上に高い印象です(e.g., 単身の場合(1R, 1LDK): 約1,800~2,200 CAD/月)。家賃は高いですが、ほとんどのマンションにおいてエントランスにコンシェル

ジュが24時間駐在するので安全性が高いです。日本人は部屋を丁寧に使用することや家賃を滞納しない等、カナダ人から高い評価を受けており、賃貸の契約は非常に有利です。私の場合、現在の自宅に賃貸契約を申し込んだ際、すでに6名の方がオーナーに申し込んでいましたが、私が日本人であることやUofTの雇用で家賃の滞納の可能性が低いことをオーナーが評価してくださり、他の申込者を差し置いて契約することができました。(※私が契約した時期は、コロナ禍のロックダウンによる収入減で、家賃の滞納者が沢山おり、多くのオーナーが困っていたそうです。)カナダの平均年収は日本に比べて高く、そのため、食料品やその他雑貨の平均価格は日本の約1.3~1.5倍です(e.g., コカ・コーラ2L:4 CAD、卵12個:5~7 CAD)。2024年3月からUofTのPostdoctoral Fellow(ポスドク)の最低年収は50,000 CAD(2025年5月時点:約525万円)になり、PIと交渉し、給与を上げることも十分可能です。私は単身での留学のため、生活に困ることなく研究に打ち込めています。日本食はカナダで人気があり、Jタウンに限らず、どのスーパーマーケットでも日本の調味料等を購入することができます。また、ダウントウンには日本食のレストランが多く、カナダ人にも大いに人気です。トロントには日本人のコミュニティがあります。そのコミュニティでは研究職に限らず、様々な職種の方と知り合う機会があり、子どもの育児、教育や学校等の情報交換、休日にはバーベキューやパーティを行い、交流を深めることができます。そのため、ご家族と一緒に留学される方も安心してトロントで生活が送れると思います。

私個人として、トロントに来て驚いたことは医療制度です。日本と同様に国民皆保険制度ですが、カナダでは症状に関わらず、ファミリードクター(かかりつけ医)またはウォークインクリニック(※主に留学生等が利用し、かかりつけ医がいる方も利用できます。)で一度診てもらい、その後、症状に応じた専門医を紹介してもらいます(※緊急の場合、救急外来にかかることもできます)。私は普段から体調管理に気をつけており、約4年間で3回程度風邪をひきましたがいずれも

軽症のため、トロントの病院にかかったことはありません。これまで休暇目的で二度、日本に一時帰国をしましたが、一度目の帰国でCOVID-19のオミクロン株、二度目の帰国で39°Cの高熱の風邪に罹りました。私の場合、日本に一生戻らない方が良いかもしれません。

## Tanz CRNDの研究環境

一般的に日本の大学・大学院の研究室は閉鎖的であるのに対して、カナダやアメリカの研究室は開放的であるのが大きな特徴です。Tanz CRNDもPIの居室を除き、扉による研究室間の間仕切りはなく、廊下を境にデスクワークスペースと実験スペースに隔てられているだけです(写真3)。そのため、所属している研究室以外のスタッフ・学生間の交流は深く、学生間で実験方法やトラブルシューティングについての教授を行い、研究を円滑に進めることができます。また、フロアに共通機器として超遠心機、ウエスタンプロットティングの現像機や安全キャビネット等が充実しており、併設しているToronto Western HospitalのSTED顕微鏡等も使用することができます(写真4)。神経病理学、エピジェネティクス、タンパク質インターラクトーム解析等、様々な領域に長けている先生方がいるため、同じフロア内で共同研究を容易に行えることもTanz CRNDの強みです。また、臨床医を兼任している先生方もいるため、UofT付属病院等の患者様から提供された血液や組織等のヒトsampleを研究に使用することができます。Tanz CRNDは学生指導にも力を入れており、Tanz



写真3 UofT, Tanz CRNDがある Krembil Research Tower



写真4 Toronto Western Hospital

セミナーを定期的に行っています。そのセミナーでは、学生及びポスドクを中心に研究成果の発表を行い、各PIの先生方から質問や助言を受け、プレゼンテーション能力向上や研究をブラッシュアップしていきます。セミナー後はピザが用意されており、ピザを食べながら意見交換をされている方も多くいます。また、定期的に外部の先生を招いたセミナーも開催しているため、セミナーを通してUof, Tanz CRND以外の先生とも交流を深めることができます。

北米では Thermo Fisher Scientific の aspire というメンバープログラムがあり、UofT のメールアドレスで会員登録すると毎月ポイントが取得でき、そのポイントを使って対象内の試薬を無料で入手することができます。無料での入手は一度きりですが、通常購入と同じ規格のため、量は十分であり、研究費をセーブできる素晴らしいプログラムをUofT, Tanz CRND では利用できます。

### Watts 研究室の研究概要

$\alpha$ -syn の研究では、大腸菌を用いて合成した  $\alpha$ -syn をクロマトグラフィーにより精製し、その後 *in vitro* で Preformed Fibril (PFF) を形成させ、PFF の生化学的解析後、PFF をマウス脳内に注入し、臨床的及び組織学的解析を行い、パーキンソン病 (PD) / 多系統萎縮症 (MSA) の疾患モデルマウスの作製を行っています。このような PFF を用いた神経変性疾患モデルマウスの作製はタンパク質凝集機構の解明及び新規治療薬のスクリーニングに有用です。近年、Watts 研究室では PFF 形成時に

おける buffer 組成の違いにより、蓄積する  $\alpha$ -syn の凝集体の形態、脳領域や細胞タイプが異なることを報告しました。家族性 PD 及び家族性 MSA の  $\alpha$ -syn 変異体による PFF の生化学的・組織学的解析にも注力しており、新規治療薬の発見に繋がる研究に取り組んでいます。

Prion の研究において Watts 研究室は Bank Vole PrP (BVPrP) の研究に、特に力を入れています。Prion 病は凝集型 PrP (PrP<sup>Sc</sup>) が鋳型となり、PrP<sup>Sc</sup> が正常型 PrP (PrP<sup>C</sup>) を PrP<sup>Sc</sup> へと構造変換し、この構造変換の連鎖的伝搬が脳全体に起こり、PrP<sup>Sc</sup> の蓄積で引き起こされる神経細胞の脱落によって死に至る疾患です。この構造変換機構は PrP の数カ所のアミノ酸配列の違い、つまり「種の壁」によって妨げられます。例えば、Prion 病を発症したマウスの脳由来の PrP<sup>Sc</sup> をハムスターの脳内に注入しても、アミノ酸配列の違いによりそのハムスターが Prion 病を発症する確率は極めて低いです。しかし、Bank Vole (ヨーロッパヤチネズミ) はマウス PrP (MoPrP) 及びハムスター PrP (HaPrP) とアミノ酸配列が異なる PrP を発現しているにも関わらず、種の壁を超えて、両方の PrP<sup>Sc</sup> に容易に感染します。近年、Watts 研究室は BV/Mo 及び BV/Ha の Chimera-PrP と MoPrP<sup>Sc</sup> または HaPrP<sup>Sc</sup> を組み合わせた網羅的解析により、BVPrP の PrP<sup>Sc</sup> 感受性に寄与するアミノ酸残基を解明しました。このアミノ酸残基の同定は PrP<sup>C</sup> から PrP<sup>Sc</sup> への変換機構の解明や新規治療薬の発見に繋がる可能性が期待されます。興味深いことに、MoPrP 及び HaPrP と比較して BVPrP の立体構造は不安定であり、BVPrP に家族性 Prion 病の変異を加えた遺伝子改変マウスは、BVPrP の自発的凝集により Prion 病を発症します。このマウスは家族性 Prion 病のモデルマウスとして有用で、Watts 研究室は BVPrP の自発的凝集機構の解明に取り組んでいます。

### Watts 研究室

Watts 博士は穏やかな性格で好奇心旺盛な方です。居室で忙しくしている時でも「新しいデータ

を見せたい。」と言うと、作業をすぐに中断し、データを一緒に確認し、ディスカッションをしてくれます。そのため、学生との距離も近く、居室で談笑する声がよく聞こえてきます。Watts 博士は Tanz セミナーを取り仕切っていることから、他の PI の先生との交流が深く、Tanz CRND 内でも共同研究を積極的に行っています。また、私が提案する新たな実験も快く了承してくださり、頭脳明晰な方のため、実験条件や細かい手技のアドバイスも常に的確です。Watts 研究室に所属してから、休暇のお願いを初めて申し出た際に「3 週間でも 4 週間でも休んでくれていいよ。ゆっくり休んでほしい。」と想定外の返答に驚いたことを今でも覚えています。懐が深く、人格者であり、研究者として心から尊敬しています。Watts 研究室の学生は個性豊かなメンバーが多く、楽しそうに研究をしている印象があります。他の研究室の学生は基本的に土日祝日に研究室に来ることはありませんが、休日にも実験をする熱心な学生が Watts 研究室には多く、良い刺激を受けています (写真5)。

### ラボイベント

Watts 研究室では新しいメンバーが加わると歓迎会としてラボメンバー全員で食事に行き、親睦を深めます。Medieval Times に行き、ディナーを楽しみながら、中世ヨーロッパの世界を題材とした剣闘、馬上槍試合のショーを間近で見られたことは日本では味わえない体験でした。その他にも楽しいイベントを定期的に企画しています (写真6)。ま



写真5 ラボ加入時の Watts 研究室の学生・スタッフ (右から3番目: 著者)

た、学生やポストドクだけでランチやディナーに出かけ、お酒を飲みながらボードゲームをするなど、プライベートな時間も一緒に過ごす程、仲がよいです。ハロウィンやクリスマス等のイベントには力を入れており、各自持参したお勧めのお菓子上でハロウィンパーティ、クリスマスにはプレゼント交換をします (写真7)。ハロウィンは研究室だけでなく、Tanz CRND 全体でハロウィンパーティが行われ、仮装する学生やスタッフが沢山いて、とても賑やかなイベントになっています。

### 海外留学を検討されている方へ

海外留学は海外の研究環境・研究の進め方を知る貴重な機会です。留学当初は日本の研究環境の良い点を再認識する日々でしたが、研究が進むにつれ、日本にはない海外の研究環境の良さを知ることができました。また、研究の進め方については日本と異なる点も多く、新たな視点や研究へ



写真6 ボーリング大会



写真7 クリスマスイベント (前列左: 著者)

のアプローチを学べる機会になります。そして、異国の地での研究は自身の研究能力を試すことができ、成功した際には今後の研究キャリアの自信に繋げることができると思います。

留学以前は、私の研究能力が海外で通用し、評価されるか不安でした。しかし、英語の言語能力を除き、研究・実験の面で UofT, Tanz CRND の他のスタッフに全く劣らず、優っている点が多いことが分かり、自信ができました。日本人は手先が器用であることから同じ実験機器を使ってもデータが綺麗で、テクニカルエラーの誤差等が小さいことが特に評価されています。Watts 研究室に私が加わって以降、「Japanese quality」という言葉を耳にする機会が増え、他の研究室の学生から突然話しかけられ、「実験を教えてほしい。」と頼まれることもあります。当初は約2.5年の雇用契約でしたが、実験技術だけでなくその他の仕事面も評価して頂けたこともあり、雇用の延長をして頂きました。また、私の今後の研究キャリアについて Watts 博士から問われ、いつかは未定だが日本に戻るつもりであることを伝えると「日本に戻るまで私の研究室にいてくれていい。雇用については心配しないでくれ。むしろ、私の研究室にずっといてほしいくらいだ。」という言葉が Watts 博士から頂きました。大学院から留学先まで、私は上司に恵まれていると改めて感じ、私自身のためだけでなく尊敬できる上司のためにも研究成果を挙げることを心に決めました。私でも UofT の PI からこのように評価して頂きましたので、他の先生方も海外の研究室で確実に活躍されると思います。以前の私のように海外留学に不安を抱いている先生方も臆することなく海外留学に挑戦して頂きたいです。

UofT, Tanz CRND は PI の業務をサポートする優秀な事務スタッフが多く、PI・スタッフ及び学生全員が研究に打ち込める素晴らしい環境です。カナダに住む人は人柄がよく、Tanz CRND に所属するスタッフ及び学生は日々楽しそうに研究を行っているのが特に印象的です。第一言語が英語ではない方が多いため、拙い英語でも嫌な顔をせず、笑顔で聞



写真8 Tennis ATP MASTERS 1000 NATIONAL BANK OPEN (Toronto)

いてくれます。UofT, Tanz CRND は研究及びプライベートな時間(写真8)も有意義な留学生活を送ることが出来、神経変性疾患に興味がある先生方に推奨できる留学先です。私以外にも UofT, Tanz CRND に留学されている邦人の先生が沢山おられ、留学先の候補として見学に来られる先生もおられます。また、Watts 博士をはじめ、他の PI の先生方は例年、国際学会の AD/PD に参加されています。そのため、AD/PD に参加されると UofT, Tanz CRND の PI の先生方に直接お会いし、留学について相談することができます。留学先の候補に UofT, Tanz CRND を検討して頂けたら幸いです。

(UofT, Tanz CRND のホームページ URL: <https://tanz.med.utoronto.ca/>)

(Joel C. Watts 研究室のホームページ URL: <https://joelwattslab.org/>)

#### おわりに

最後になりますが、博士課程の指導及び留学先を紹介して頂いた大阪大学大学院連合小児発達学研究所の片山泰一先生、UofT, Tanz CRND の Paul Fraser 博士、博士課程での研究でお世話になった松崎伸介先生、吉村武先生に厚く御礼申し上げます。そして、本稿を執筆する機会を与えて下さいました名古屋市立大学の澤本和延先生、自治医科大学の山崎礼二先生、及び出版・広報委員会の先生方にこの場をお借りして深く感謝申し上げます。

## 海外留学先から

## Mayo Clinic Florida での留学生活

新潟大学脳研究所 脳神経内科・分子神経疾患資源解析学分野

三橋（小池）佑佳

## はじめに

私は脳神経内科医であり、新潟大学で大学院博士課程を修了した翌年、医師になって11年目にあたる2020年6月からフロリダ州にあるメイヨークリニックのLeonard Petrucelli ラボに留学しました。COVID-19の蔓延下で渡米し、2年9か月の留学生活を経て、2023年3月に帰国しました。現在は、新潟大学脳研究所で、留学中に引き続いて、筋萎縮性側索硬化症(ALS)／前頭側頭型認知症(FTD)やポリグルタミン病を主体とした、神経変性疾患の分子病態研究を行っています。今後、海外研究留学をキャリアパスの一つとして考えておられる皆さんに、私の経験が少しでも参考になればと思い、寄稿させていただきます。

## 留学の経緯

私は元々留学や海外への関心が特別強かったわけではありませんでした。そんな私が留学を一つの選択肢と考えるようになったのは、大学院博士課程に入学した後からでした。分子生物学的な手法から、神経変性疾患の病態研究に取り組む中で、もっと腰を据えて基礎研究に専念する時間がほしいと考えるようになりました。また、私は大学院生の時に、複数回国際学会に参加し、海外で自分の仕事を発表する機会に恵まれました。特に、Keystone Symposia や Gordon Research Conference といった小規模で、かつALS/FTDの病態研究の専門家が一同に会するような、濃厚なカンファレンスに参加した際に、世界には若くてもその才能を発揮している人達がいることを強く実感し、

より広い世界を見てみたいと思うようになりました。そのような中、博士課程を修了した2019年5月に、日本神経学会学術大会が大阪市で開催された際に、当科(新潟大学脳神経内科学分野)の小野寺 理教授がALS/FTDやタウ、ポリグルタミン病の病態研究を行っているメイヨークリニックのLeonard Petrucelli 教授をシンポジウムの講演者として招待しました。その際に、私自身の研究内容について、プレゼンテーションを行い、Petrucelli 教授と直接ディスカッションする機会に恵まれました。そして、ポスドクとして、メイヨークリニックのPetrucelli ラボに留学することになりました。さらに、同年9月には、夏休みを利用して、実際にフロリダ州ジャクソンビルにある、メイヨークリニックを訪れ、改めてPetrucelli 教授や、さらにラボメンバーとも、面談や会食をして、翌年の春からの留学が正式に決まりました。

## COVID-19 パンデミック下での渡米

2020年2月頃よりCOVID-19が問題になり始めました。その中で留学の最終準備を進めていましたが、次第に米国でもCOVID-19感染が問題となり、メイヨークリニックのラボも一時的に閉鎖となりました。そのため、当初は2020年4月初めの渡米予定でしたが、一旦延期となり、結局、同年6月半ばに渡航することになりました。ジャクソンビルは北フロリダにある都市ですが、日本からの直行便はないため、私はテキサス州ダラスを経由し、日本から約18時間(新潟市からは20時間以上)かけて到着しました。当時は米国行きの国際線も大幅に運行便数を減らしており、ダラス行き

の機内も人がまばらでした。ジャクソンビルに到着後は、生活のセットアップをしながら、2週間の自主隔離を行い、翌7月からメイヨークリニックのラボでの仕事が始まりました。

生活面に関して、アパートメントは渡米前(COVID-19の流行前)に契約していたため、渡米後すぐに居住することが可能でした。家電は家に備え付けであり、家具等の生活に必要な物を購入するお店や自動車のディーラー、銀行等は開いていたため、生活のセットアップに、大きな支障はありませんでした。一方で、公共機関は窓口業務を制限しており、社会保障番号や自動車運転免許の取得に関しては、通常よりも大幅に遅延していました。私の場合、フロリダ州の自動車運転免許を取得できたのは2020年の大晦日でした(国際免許があれば、1年間は現地で運転が可能のため、通勤や買い物には、渡米当初から自家用車を使用していました)。

研究面に関して、ラボでは、COVID-19の流行下でも、マスク着用と消毒を徹底した上で、ほぼ通常通りの研究活動が進められていました。また、ラボの全体ミーティングや、毎週のグループミーティングは基本的には対面で開催されていました。一方で、米国では、多施設の研究者によるカンファレンスのほとんどが、対面からオンラインに移行していました。そのため、朝実験をして、日中はカンファレンスに参加し、夕方からまた実験を再開するということもできましたし、米国内の各地で開催される様々な神経変性疾患関連のカンファレンスやミーティングに、オンラインで気

軽に参加することができたという点はよかったと思います。

### Mayo Clinic Florida の特色

Mayo Clinic はジャクソンビルの中でも、ダウンタウンからは少し離れた比較的治安のよいエリアにあり、ジャクソンビルビーチまでは車で約15分と気軽に海を見に行ける距離にありました。ビーチから見える朝日や雲一つない青空は、ずっと日本海側の新潟で過ごしてきた私にはとても新鮮でした。

Petrucelli 教授のラボは、筋委縮性側索硬化症やタウオパチー、ポリグルタミン病を中心に、疾患バイオマーカーの確立や治療を見据えた、神経変性疾患の病態研究に取り組んでいます。同じ敷地内にある、神経内科部門や神経病理部門との連携がとても密接であり、それらのリソースを活かすと同時に、常に“Bench to Bedside”を意識した研究ができる環境にあります。ポストドクや Assistant Professor の約9割が他国出身者という非常に国際色豊かなラボであり、さらにポストドクのバックグラウンドとなる分野も多彩でした。また、当初女性研究者が多いことにも驚きましたが、Petrucelli ラボのみならず、欧米の生物学分野では、とくに若い世代で、女性の Ph.D. や大学院生の割合が多いことを知りました。比較的人数の多いラボですが、皆フレンドリーで、お互いのプロジェクトについて気軽に議論を交わし、さらには協力し合って研究を進めていくことができました。

また、留学して1年半ほどが経過した2022年1月に、ラボの引っ越しがあり、神経内科部門と同じ建物に移動し、よりバイオリソースにアクセスしやすくなりました。さらに、この新しい建物



COVID-19 流行下のラボメンバーの様子



ジャクソンビルの風景

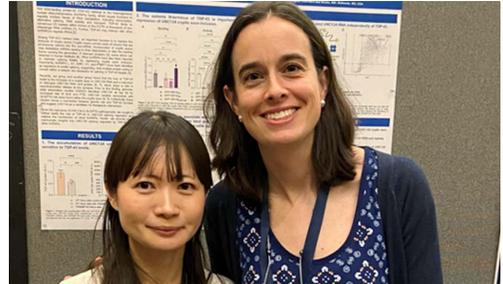


2022年1月に引っ越したラボの様子

では、一つフロアに4-5のラボが入り、隣のラボとの間に仕切りはなく、文字通り、ラボ同士の垣根を超えたとてもオープンなスペースと交流が印象的でした。

### Leonard Petrucelli 研究室での日々

Petrucelli ラボには、教授の下に3人のジュニアPIがいて、各研究グループのリーダーであると共に、スーパーバイザーとして、私たちポストドクの相談に乗って下さる存在でした。欧米ではキャリアの過程で複数のラボを渡り歩くことが一般的と聞いていましたが、彼らは皆、元々 Petrucelli ラボのポストドクで、そのまま Assistant Professor になっており、「ポストドクを育てる」というラボカルチャーが根付いていると感じました。私のスーパーバイザーは、スペイン出身の Mercedes Prudencio 博士という女性PIでした。研究室では、自分の研究テーマに関する実験やその検討を繰り返していましたが、その中で、実験結果を基にした仮説や次の戦略を、日々、Prudencio 博士と直接ディスカッションできたことは、研究を進める上で重要であったのみならず、英語で自分の考えを素早くまとめて表出する上でのトレーニングにもなりました。また、Petrucelli ラボでは、日本など米国外からの留学助成金は求められないものの、米国内の研究助成金を獲得することが強く推奨されました。私は米国 ALS association のポストドク向けの研究助成金 (Milton Safenowitz Postdoctoral Fellowship 2020) を獲得し、2年9か月の留学期間中、2年間 (2021年1月～2023年1月) はこちらの助成金から自分の給与を賄っていました。



スーパーバイザーの Prudencio 博士と



Petrucelli 教授宅でのクリスマスパーティー

私の留学期間中、最初の2年間はCOVID-19による規制があったものの、少しずつ緩和され、Petrucelli ラボでは、メンバーのお別れ会や何かイベントがあると、ピザや中華弁当をとって、皆で会食したり、ケーキを食べたりする会が時々開催されていました。また、留学最後の年には、COVID-19流行前まで恒例だった Petrucelli 教授のご自宅でのクリスマスパーティーが再開し、ラボメンバーのファミリーとも交流できたことはとてもいい思い出になりました。

## 帰国に向けて

私は、留学3年目に入った2022年夏頃に、自分が筆頭著者である論文の first submission が終わり、仕事がまとまる目途がついたことに加え、あまり長く臨床を離れることへの不安や自分の家族・ライフプラン等を考え、帰国を決めました。Petrucci 教授や Prudencio 博士に相談し、論文のリバイズを終わらせた上で、2023年春の帰国を目指して調整することになりました。その後、新潟大学脳研究所の公募に応募し、2023年4月より新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学分野の助教として着任することになりました。

帰国の準備は、渡米の時と比べると短期間で終わり、家具は退役軍人の団体に寄付し、車はポストク仲間が購入してくれました。COVID-19の影響で、私は留学期間中、一度も日本に一時帰国することはできませんでした。2年9か月ぶりに新潟駅の新幹線ホームに降りたときは、無事に故郷に戻って来られたことに安堵すると同時に、長い旅から帰ってきたような感覚になりました。

## 最後に

米国に留学して、研究面でとくに印象的だったことは、メイヨークリニック内の連携に留まらず、欧米の他のラボとのコラボレーションが非常に盛んなことでした。インフォーマルなミーティングが頻繁に開催され、情報やホットなデータを共有し、互いのラボ間で協力し、研究内容の質を高め合って、よりよい仕事にしていくというスタンスなのだと学びました。そのようなコラボレーションの輪の中に、外国から入っていくことは少しハードルが高く感じる側面もありますが、それでも、どうしたら日本から世界を相手にした仕事をして、さらには継続して発信できるのか、考え続けていく必要があると感じます。そして、私にとっては、人生のひと時を、ある意味「非日常的」な環境で過ごし、そこに行かなければ出会えなかった人達と接し、交流を深められたこと自体が、留学の大きな財産であり、その経験は自分の人生を少し豊かにしてくれたと感じています。

最後に、私を温かく迎え入れてくれた Petrucci ラボのメンバーと、研究の基礎をご指導頂き、留学にあたり快く送り出して下さいました、新潟大学の小野寺 理教授と脳神経内科・分子神経疾患解析学分野の諸先生方に、心から感謝致します。

## 私と神経化学

## ドレブリンと歩んだ神経化学の道



白尾 智明 \*1, \*2

\*1 アルメッド株式会社 代表取締役

\*2 群馬大学名誉教授

## 第一章 はじめに

神経化学との出会いは、私が大学院生だった頃にさかのぼる。今からおよそ半世紀前、私は神経化学を専攻する道を選んだ。それが、のちのドレブリン発見へとつながる始まりであった。時代は少し遡るが、当時の神経化学の最先端技術をどのように生かしてドレブリンの発見に至ったのかを中心に本稿を執筆したいと思う。

ドレブリンは、「発達により制御されている脳タンパク質 (developmentally regulated brain protein, drebrin)」として、私が二次元電気泳動法を用いて同定し命名したタンパク質である。ドレブリンはアクチン結合タンパク質であり、神経細胞の成熟に伴って細胞内での局在や役割が変化する。発生初期の未成熟な神経細胞では、ドレブリン E アイソフォームが主に発現しており、細胞の移動や突起の成長を制御している。やがて神経細胞が成熟すると、アイソフォームの変換が起こり、ドレブリン A アイソフォームの発現が優位となる。ドレブリン A は主に樹状突起スパインに局在し、シナプス可塑性—すなわちシナプスの構造的および機能的変化の柔軟性—を制御している。我々は、このドレブリン A が記憶の形成と維持において極めて重要な役割を担っていることを、長年の研究を通じて明らかにしてきた。神経細胞以外に発現しているドレブリン E アイソフォームについても、

国内外で多くの研究が行われている。このように、神経化学という学問はたとえ一つのタンパク質の発見がきっかけであっても、そこから多層的で奥深い研究の広がりを見せる分野なのである。

私は2020年に群馬大学を退職し、40年以上続けてきた基礎研究の一区切りを迎えた。その後、東京大学本郷キャンパス内のアントレプレナーラボに研究室を構え、創薬ベンチャーであるアルメッド株式会社を設立した。アルツハイマー病では様々なタンパク質の量的な変化が報告されているが、軽度認知障害 (MCI) の初期段階からドレブリンの減少が認められることが、死後脳研究により明らかになっている。アルメッド社は、可塑性に重要なドレブリン A アイソフォームをターゲットとして MCI 診断法と治療薬の開発を進めている。MCI の段階で記憶障害の原因となるシナプス機能不全を捉え、記憶障害を治療する薬の実用化を目指している。

## 第二章 私の神経化学ことはじめ

私は1980年に群馬大学医学部を卒業してすぐに大学院に進学し、薬理学教室の小幡邦彦教授のもとで研究を始めた。多くの教授と面談を重ねたが、神経化学の世界へ本格的に踏み出すきっかけを与えてくれたのが、小幡教授だった。

医学部生だった頃、解剖実習で向き合った脳

は、ただの灰色の塊にしか見えなかった。しかし、小幡先生が見せてくださった、NGF 刺激によって後根神経節 (DRG) から軸索がダイナミックに伸びていく様子を見た瞬間、私は強烈な衝撃を受けた。これこそが、自分の進むべき道だと直感した。それ以来、神経化学の研究に没頭し、気づけば45年という歳月が流れていた。

小幡教授は、東京大学医学部の大学院生時代に、アミノ酸である GABA が中枢神経系の抑制性神経伝達物質であることを世界で初めて証明した電気生理学者である。その後、渡米して新たな研究に取り組んだ。私の想像であるが、この時に小幡先生は神経化学と出会ったのではないだろうか。帰国後、東京医科歯科大学薬理学の大塚正憲教授のもとで助教としてサブスタンス P 研究に参画した。そして、群馬大学に異動してからは「神経化学領域ではすでにアミノ酸やペプチドの時代は終わり、これからはタンパク質の時代だ」と語り、タンパク質研究を開始していた。

私は大学院進学後の最初の1年間、東京大学医学部薬理学教室にて、江橋節郎教授の研究室で学ぶ機会を得た。江橋先生(研究室内では「大先生」と呼ばれていた)は、カルシウムイオンが細胞内情報伝達のシグナルであることを世界で初めて示し、筋収縮に関わるアクチン結合タンパク質「トロポニン」の発見者として知られる偉大な科学者である。東大退官後には、岡崎国立生理学研究所に移り、日本で初めて「神経化学」の名を冠した研究部門を創設されたことでも有名である。江橋先生の研究室では大学院生に対する教育方針が非常に厳格かつ体系的であった。Lowry 法によるタンパク定量、ミオシンリン酸化酵素活性の測定、アクチンの精製といった一連の生化学基礎技術を完全に習得するまで、正式な研究テーマを与えられることはなかった。

私は小濱一弘先生(後の群馬大学医学部薬理学教授)の指導のもと、これらの基本技術を短期間で習得した。そして製薬企業が開発を進めていた筋ジストロフィー治療の候補化合物 E64C がアクチンやミオシン代謝に及ぼす影響を調べるプロジェクトに取り組んだ。実験には培養筋細胞を用

いた。この時私は、三川隆先生(後のコーネル大学医学部解剖学教授)からミニスラブを用いた二次元電気泳動法を学ぶ機会を得た。この技術は、当時としては極めて先進的であり、のちにエンドセリンを発見する真崎筑波大学教授が、わざわざその見学に訪れるほどであった。そしてこの技術こそが、私がドレブリンを発見するうえで決定的な役割を果たすこととなった。

東大での研修を終えて群馬大学に戻ると、小幡教授から「ラット坐骨神経の再生過程を担う軸索タンパク質の同定」という研究課題が与えられた。当時、軸索輸送研究で有名だった東大脳研生化学部門の小宮義璋先生(後の群馬大学医学部分子病態学教授、神経化学会理事長)から、ラット坐骨神経軸索の破碎法および SDS-PAGE 用のサンプル作りの技術を教わった。しかし実際にこの技術を自分の研究に応用しようとすると、いくつかの困難が立ちはだかった。軸索切断時の障害の程度やサンプル収集時における髄鞘の破碎率を定量的に行うことが難しいために、軸索再生時に増えるタンパク質をうまく同定できなかった。そこで、私は再現性のより高い実験系として神経系の発生・発達過程に注目し、各段階で特異的に発現するタンパク質を同定することとした。

この時私は実験材料をラットからニワトリ胚へと切り替えることにした。ニワトリ胚は、有精卵を孵卵器に入れて既定の時間だけ孵卵すれば、各発生段階の組織を高い再現性で得ることができ、しかもタンパク質の抽出も比較的容易であった。しかし、その一方で新たな課題も浮かび上がってきた。脳を SDS 処理すると、発生過程の脳の高濃度の DNA の影響で粘性が高く、サンプルは非常に扱いづらかった。ところが、二次元電気泳動を使って解析すると、この問題は驚くほど容易に解決された。これが結果的にドレブリンの発見へとつながったのである。

### 第三章 ドレブリン発見への道のり

#### 3-1. 独自の戦略が導いたドレブリン発見

私は研究対象として、構造や機能が比較的単純

で、発生過程がすでによく研究されていたニワトリ胚の視蓋を選んだ。視蓋は孵卵4日目から摘出可能であり、孵化に至る21日目までの各段階を幅広く研究対象とすることができた。

当時神経化学分野では、脳のタンパク質を電気泳動で解析する際、脳組織を水不溶性と水可溶性の画分に分けて調べる方法が主流であった。また、あるタンパク質の濃度は、サンプル中の総タンパク質量に対する比率で表現されていた。しかし私はあえて脳組織を分画せずに解析を行った。さらに、タンパク質量を組織の湿重量あたりで表記し、組織内における絶対量の経時変化を追った。そして脳組織の単位湿重量当たりのタンパク質量が大きく変化するタンパク質、すなわちドレブリンを発見するに至った。

当然、この方法は学会発表や論文投稿の際に議論的となった。そこで私は、発生過程のニワトリ脳組織から作成した二次元電気泳動用のサンプル中には、組織中のタンパク量の90%以上が抽出されていることを実証して、他の研究者を説得した。

後になってわかったことだが、ドレブリンはアクチン線維に結合しているときは不溶性画分に、アクチンから離れると水可溶性画分に存在していた。この「分画せず、湿重量あたりで解析する」という一見型破りな戦略は、後にその正しさが実証されたのである。もしあの時、脳組織を慣例通り分画して解析していたら、ドレブリンというタンパク質に出会うことはなかったかもしれない。

### 3-2. 神経細胞移動や神経突起成長の指標となるタンパク質の発見

二次元電気泳動法は当時の画期的な先端技術であり、一次元電気泳動では分離不可能だったタンパク質を、個別のスポットとして可視化・識別できた。当時、脳の発達過程を二次元電気泳動法で解析していた研究グループは我々以外にも複数存在していた。しかしその多くは、水可溶性画分のタンパク質組成の相対的変化を網羅的に調べることにとどまることが多かった。網羅的解析は現在でも重要な研究手法であるが、その結果を深く

掘り下げていくには、現時点で利用可能な技術に基づき、適切な研究対象を見極める力が求められる。我々のケースに当てはめれば、二次元電気泳動法によって分離された多数のタンパク質の中から、どのスポットを研究対象として選ぶかが、その後の研究の成否を左右する極めて重要な分岐点であったわけだ。

当時は、「量が多く、普遍的に存在するタンパク質は、構造上のありふれた成分に過ぎない」とされ、むしろ検出が困難なタンパク質のほうが重要であると考えられていた。そのため、量が多く目立つスポットよりも、むしろ小さなスポットを研究対象に選ぶ傾向があった。実は私もそのような考えに縛られていた。しかしそのとき、小幡先生から「精製できなければ、次には進めない」との助言をいただいた。この助言は江橋先生の教えとも通じるものであり、結果的にドレブリン発見への大きな転機となった。

江橋先生が筋肉を研究対象に選んだ理由は、あるタンパク質を精製するには、均一な細胞集団を大量にたやすく集めることが必須であったからである。例えば、ニコチン性アセチルコリン受容体の研究が進んだのも、電気ウナギの発電器官からタンパク質を精製できたからである。そこで私は、脳内に比較的多く存在し、精製の見込みが高いタンパク質を標的とする方針を立てた。

こうした背景から、私はあえて感度の高い銀染色や放射線標識ではなく、感度の劣るクマシー・ブリリアント・ブルー (CBB) 染色を用いた。そして、CBB染色で明瞭に検出できるほど量の多いタンパク質に着目した。これらのタンパク質スポットに番号を付け、発生過程における変化を詳細に調べた。その結果、スポット5番 (S5) と6番 (S6) を主要な解析対象とした。S5は、視蓋における細胞移動の時期 (孵卵4日から7日) に多くその後減少した。S6は神経突起成長の時期 (孵卵11日から16日) に多く、やはりその後減少するという一過性の変化を示した。これらのことから、S5およびS6は、神経組織の発生過程を特徴づけるタンパク質であると判断された。比較対象として、非神経組織の代表である肝臓を用いて二次元電気

泳動を行ったところ、S5 および S6 は検出されなかった。この結果は、これらのタンパク質が神経細胞の発生時期に特異的に発現していることを示唆していた。

1982 年、大学院3年生になった私は、日本神経化学学会大会にデビューして、「ニワトリ視蓋の発生過程における蛋白の組成変化・二次元電気泳動による分析」という演題発表を行った<sup>1)</sup>。その当時、神経化学学会大会の予稿集は論文形式であり、今のような抄録集ではなく、論文集であった。つまり、演題発表には厳しい審査があり、採択されて掲載されれば審査付き論文として認められていたので、和文ではあるが事実上初めての論文発表となった。

### 3-3. ドレブリンの精製と脳型ドレブリン A の発見

私は、S5 と S6 の精製に取り掛かった。S5 と S6 は二次元電気泳動上では周りのスポットから明瞭に分離されており同定が容易だった。その為、視蓋のみならず全脳を対象としたサンプルの二次元電気泳動上でも同定可能であったため、精製の出発材料として孵卵11日のニワトリ胚の脳全体を用いた。タンパク質の精製には、硫酸分画法、等電点沈殿法、イオン交換クロマトグラフィーなどの複数の手法を組み合わせることで実施した。通常、目的とするタンパク質の活性がわかっているならば、それを指標として精製の進捗を評価できる。しかし、S5 や S6 の場合は二次元泳動法のみが同定手段であった。そこで私は、二次元泳動上のスポット濃度の変化を直接の指標とする、常識外れのアクセス法を考案したのである。S5 や S6 の精製を進める過程で、同じ画分に回収されて徐々に濃縮されてくる別のスポット S54 の存在に気づいた。このスポットは、S6 が減少したのちに増えてくることわかったが、孵卵11日時点ではその量はごくわずかであった。まず、S5 および S6 を精製し、ペプチドマッピングを行った。その結果、両者は非常に似たタンパク質であった。S5 と S6 の精製に成功した私は、「Two acidic proteins associated with brain development in chick embryo」と題した論文を *Journal of Neurochemistry* に投稿した。編集長から

「内容は掲載に値するものであるが、発達期のタンパク組成の変化を二次元電気泳動で詳細に解析したことに主眼を置いた論文として発表する方がよいのではないか」との提案を受けた。振り返れば、この時よくレフェリーとのやり取りを頑張ったものだと思う。私は果敢にも編集長の提案を断って、S5 と S6 の精製を主題とした論文として出版し、神経化学の国際誌へのデビューを果たした<sup>2)</sup>。

のちに S54 を成鶏から精製してペプチドマッピングをした結果、やはり S54 は S5 や S6 と非常に似たタンパク質であることがわかった。そこで、S5、S6、そして S54 に対して、「developmentally regulated brain protein」の語に由来する共通名称 *drebrin* (ドレブリン) を与えた。さらに、発生過程において多く発現する S5 および S6 を *drebrin E* (embryonic type)、成熟後に多くなる S54 を *drebrin A* (adult type) と分類・命名した<sup>3)</sup>。

## 第四章 ドレブリン発見後の研究の展開と現在

ドレブリンに対する研究をさらに進めるため、ニワトリの S6 を抗原として複数のモノクローナル抗体を作成した。その中で、実験シリーズ M の第2プレート F6 ウェルから得られた M2F6 クローン由来の抗体を、以後の研究で主に使用した。この抗体は、ニワトリ由来のタンパク質を抗原として作製されたにもかかわらず、マウス、ラット、ヒトのドレブリンも交差的に認識する性質を持っていた。この抗体はドレブリン研究のデファクトスタンダードとなっている。現在では、「M2F6-Shirao®」という名称で、オリジナルのハイブリドーマ細胞株由来の高品質抗体として市販されている。

免疫染色の結果、神経細胞のドレブリン E は、発生過程では移動中の細胞の膜直下に広く分布し、突起成長中の細胞では突起の先端に集まっていることがわかった。二次元電気泳動での結果から予測された通り、ドレブリン E はこれらの時期特異的に強く発現することが確認された。一方、成熟した神経細胞では、ドレブリン A がシナプス

後部構造である樹状突起スパインに集積することが明らかとなった<sup>4)</sup>。

大学院卒業後、私は群馬大学の小幡先生のもとで助手（現在の助教）として研究を始めた。その2年後には、コーネル大学にポスドクとして渡り、2年間の研鑽を積んだ。私がドレブリン研究を離れたのは、この2年間だけだ。帰国後、小幡先生が江橋先生の後任として生理学研究所の神経化学部門に異動した。それとともに私も生理学研究所に赴任し、ここでも様々な最先端技術を利用した。最先端技術である全自動DNAシーケンサーを使って、ニワトリのドレブリンゲノムの配列決定とラットのドレブリンのcDNA配列の決定を行った。この時期に、月田先生、大森先生、阿形先生などの錚々たる顔ぶれから最先端技術を教えていただいたことが懐かしい。私にとって最もインパクトのあった研究は、今では当たり前の技術となっている強制発現実験だ。ラットドレブリンcDNAをLCellなどに強制発現させたところ、細胞骨格が大きく変化して、長い突起を伸ばしてまるで神経細胞のような形態になったのである。これは当時では驚くべき画期的な実験結果であった。当然のことながら、Natureに投稿した。すると、「大変に面白い研究であるが、極東の一研究室でしか行われていない実験である」という理由でRejectされた。いまだであればレフェリーに文句の手紙を書いたと思うが、その時はさすがと引き下がってしまい、NeuroReport誌に投稿したところ、大変高い評価を得てそのまま掲載された<sup>5)</sup>。この出来事はいまでは笑い話にしているが、もしこの段階でドレブリンが脚光を浴びていたら、じっくりと我々の研究室だけで詳細な研究が続けられていなかったであろう。

その後慶応義塾大学医学部生理学の助教授（今の准教授）となり、多くの優秀な若手研究者らとともに、ヒトドレブリンのcDNA配列と染色体の位置を決定することができた<sup>6)</sup>。幸運にも、私は38歳で母校である群馬大学医学部教授となった。多くの先生方や優秀な若手研究者との出会いのおかげであると感謝している。

教授に就任してからの27年間は、振り返れば瞬

く間であったが、その間にドレブリン研究は大きく進展した。中枢神経細胞は脳から単離しても電気活動を維持できることが受け入れられてきて、さらに中枢神経細胞の培養法が徐々に改良されてかなり一般的な技術として広く使われるようになっていた。こうした技術的背景を受けて、私は大脳皮質の初代神経培養細胞を用いた実験を開始した<sup>7)</sup>。しかし、この方法ではグリアとの混合培養となるため、アクチンとドレブリンを二重染色しても、グリアのアクチン染色が邪魔になり、神経細胞内におけるドレブリンとアクチンの共局在を明確にしめすことが困難であった。そこで、日本では当時まだ誰も導入していなかったBanker法（グリアを含まない神経細胞の低密度培養法）を採用することにした。当時助教であった関野祐子先生（現東京大学特任教授）が米国ポーラム研究所のBanker研を訪ね直接指導を受けて技術導入した。当時大学院生であった高橋秀人先生（現モントリオール臨床研究所IRCMシナプス発達・可塑性研究ユニットディレクター）とともに私の研究室でBanker法による培養系を立ち上げた。この導入は、その後の私の研究方向を決定づける重要な転機となった。それまで樹状突起スパインはゴルジ染色法により形態解析されていた。スパイン形成過程については、いくつもの仮説が提唱されていたが、シナプス形成過程において樹状突起から突出するフィロポディアに他の神経細胞軸索末端が接触し、そこにドレブリンが集積を始めるとマッシュルーム型スパインになることをBanker法での低密度培養でシナプス形成期のドレブリンの局在変化とPSD95の発現を調べることで明らかにした<sup>8)</sup>。この発表以降、平らな樹状突起幹に軸索先端が接触して突起を引っ張り出して樹状突起スパインが形成されるというような仮説は消滅したのである。

海馬神経細胞の低密度培養法を用いた実験により、ドレブリンがどのようにシナプス可塑性に関与しているかを詳細に検討することができた。NMDA受容体が活性化すると、樹状突起スパイン内に局在していたドレブリンはスパイン外へ移動し、樹状突起幹に一時的に分布する<sup>9)</sup>。この現象

をのちに「ドレブリンエクソダス」と命名した<sup>10)</sup>。ドレブリンエクソダスは可塑性の開始のために非常に重要な現象である。シナプス可塑性のうち長期増強 (LTP) では、ドレブリンは再びスパインに戻り、シナプス後部に挿入された新しいグルタミン酸受容体の安定化に関与する。一方、長期抑制 (LTD) では、スパインから抜け出たドレブリンは樹状突起幹にとどまり、スパイン内には戻らない。その結果、シナプス後部のグルタミン酸受容体数の減少が生じる。ドレブリンとシナプス可塑性の関係は、遺伝子改変マウスを用いた研究によって実証された<sup>11-13)</sup>。さらにこの成果は、ヒト病理標本を用いたアルツハイマー病研究において既に明らかとなっていた「認知障害とドレブリンの減少との相関」について、メカニズムを解明する端緒ともなった。これらの結果は、ドレブリンがヒトの記憶形成にとって極めて重要なタンパク質であることを示しており、私が創薬ベンチャーを立ち上げるに至った礎となっている。

## 第五章 おわりに

私は、「ドレブリン」という名称がいまなお世界で通用していることに、大きな誇りを感じている。なぜなら、日本人が初めて発見したものであっても、国際的な研究競争のなかで、命名権が海外研究者に移り、名称が書き換えられてしまうことが少なくないからである。また私は、drebrin を Drebrin ではなく、あえて小文字で始めていることにも強いこだわりがある。なぜなら、アクチン (actin) やトロポミオシン (tropomyosin) といった、「量が多く、普遍的に存在するタンパク質」は、すべて一般名称として小文字で始まっているからである。これらのタンパク質は、構造的には「量が多く、ありふれた成分」と見なされるかもしれない。しかし、細胞機能にとっては普遍的かつ不可欠な存在であるため、一般名称として小文字で記されている。ドレブリンが単なる固有名詞で終わることなく、生命機能の維持に不可欠な一般名称として広く認知されることを願って命名した。時々 Drebrin と大文字で表記している論文を

見かけるが、皆さんは是非 drebrin と小文字で表記していただきたい。

本稿では、大学院生時代のドレブリンの発見について詳細に述べさせていただいた。最後まで読んでくださった読者の方々にお礼を申し上げたい。本稿を締めくくるにあたり、ひとつ強調しておきたい。それは、神経化学という分野は決して過去の学問ではなく、今なお新たな発見と展開を生み出し続けている分野であるということである。

## 謝 辞

本稿執筆の機会を与えてくださった神経化学会の出版・広報担当理事の澤本和延先生に感謝いたします。また、執筆にあたり多大なご助力をいただいた小幡門下生の関野祐子先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 白尾智明, 小幡邦彦. ニワトリ視蓋の発生過程における蛋白の組成変化・二次元電気泳動による分析. 神経化学, 21, 255-257 (1982).
- 2) Shirao T, Obata K. Two acidic proteins associated with brain development in chick embryo. J Neurochem, 44(4), 1210-1216 (1985).
- 3) Shirao T, Kojima N, Kato Y, Obata K. Molecular cloning of a cDNA for the developmentally regulated brain protein, drebrin. Brain Res Mol Brain Res, 4(1), 71-74 (1988).
- 4) Shirao T, Obata K. Immunochemical homology of 3 developmentally regulated brain proteins and their developmental change in neuronal distribution. Brain Res Dev Brain Res, 394(2), 233-244 (1986).
- 5) Shirao T, Kojima N, Obata K. Cloning of drebrin A and induction of neurite-like processes in drebrin-transfected cells. Neuroreport, 3(1), 109-112 (1992).
- 6) Toda M, Shirao T, Minoshima S, Shimizu N, Toya S, Uyemura K. Molecular-cloning of cDNA encoding human drebrin E and chromosomal mapping of its gene.

- Biochem Biophys Res Commun, 196(1), 468–472 (1993).
- 7) Hayashi K, Shirao T. Change in the shape of dendritic spines caused by overexpression of drebrin in cultured cortical neurons. *J Neurosci*, 19(10), 3918–3925 (1999).
  - 8) Takahashi H, Sekino Y, Tanaka S, Mizui T, Kishi S, Shirao T. Drebrin-dependent actin clustering in dendritic filopodia governs synaptic targeting of postsynaptic density-95 and dendritic spine morphogenesis. *J Neurosci*, 23(16), 6586–6595 (2003).
  - 9) Sekino Y, Tanaka S, Hanamura K, Yamazaki H, Sasagawa Y, Xue Y, Hayashi K, Shirao T. Activation of N-methyl-D-aspartate receptor induces a shift of drebrin distribution: Disappearance from dendritic spines and appearance in dendritic shafts. *Mol Cell Neurosci*, 31(3), 493–504 (2006).
  - 10) Mizui T, Sekino Y, Yamazaki H, Ishizuka Y, Takahashi H, Kojima N, Kojima M, Shirao T. Myosin II ATPase activity mediates the long-term potentiation-induced exodus of stable F-actin bound by drebrin A from dendritic spines. *PLoS One*, 9(1), e85367 (2014).
  - 11) Kojima N, Hanamura K, Yamazaki H, Ikeda T, Itohara S, Shirao T. Genetic disruption of the alternative splicing of drebrin gene impairs context-dependent fear learning in adulthood. *Neuroscience*, 165(1), 138–150 (2010).
  - 12) Kojima N, Yasuda H, Hanamura K, Ishizuka Y, Sekino Y, Shirao T. Drebrin A regulates hippocampal LTP and hippocampus-dependent fear learning in adult mice. *Neuroscience*, 324, 218–226 (2016).
  - 13) Yasuda H, Kojima N, Hanamura K, Yamazaki H, Sakimura K, Shirao T. Drebrin isoforms critically regulate NMDAR- and mGluR-dependent LTD induction. *Front Cell Neurosci*, 12, 330 (2018).

(2025年5月原稿受理)

## 追 悼

## 鈴木邦彦先生を偲んで

辻 省次

国際医療福祉大学

長年にわたり、スフィンゴリピドーシス、ライソゾーム病の研究で、先駆的な研究成果をあげ、この分野の研究をリードされてきた鈴木邦彦先生が、2025年2月12日に享年93歳でご逝去されました。日本から30名の留学生を受け入れ、人材育成にも大きく貢献されました<sup>1)</sup>。鈴木先生の功績を偲び、ご冥福をお祈り申し上げます。



## インターン修了後フルブライト留学生として渡米

鈴木邦彦先生は、1955年に東京大学教養学部教養学科科学史・科学哲学学科を卒業された後、東京大学医学部医学科に改めて入学され、1959年に卒業されました。卒業後、米空軍立川病院で、1年間のインターンを終えられた後、1960年6月、フルブライト留学生として、プレジデント・クリーヴランド号に乗船して横浜港を出港されました。当時は、日米安全保障条約の改定の時期で、国内が騒然となっていました。出港した翌朝、船上で前夜の安保反対デモで東京大学の女子学生が亡くなったとのニュースをラジオで聞かれたというような時期でした。

## レジデント生活から Krabbe 病の研究者としての生涯へ

鈴木先生は、1960年よりニューヨークのアルバートアインシュタイン医科大学神経内科レジデントとしての勤務を開始。1969–1971年ペンシルヴァニア大学医学部 神経内科助教授 (Associate Professor) として勤務され、1972年に、アルバートアインシュタイン医科大学 神経内科教授として戻られ、1986年からは、ノースカロライナ大学医学部神経科学センターのセンター長として勤務されました。2002年に帰国され、同年、日本学士院賞を受賞されました。その後は、東海大学未来科学技術共同研究センター教授や日本学士院の会員としてお仕事を続けられました。

## Krabbe 病におけるセレブロシダーゼ欠損の発見

米国での最初の2年間は、鈴木先生は神経内科のレジデントとして過ごされ、今の医師の働き方改革の時代とはまったく異なり、非常にハードな生活だったとのこと。3年目からは、神経内科の初代教授だった Saul Korey のアドバイスで研究生活に入りました。鈴木先生のライフワークとなる、スフィンゴリ

ビドーシスですが、ちょうど、1960年に、Saul Korey, Robert D. Terry が神経細胞内に玉葱のような膜構造をもった小体が蓄積していることを電子顕微鏡による観察で初めて発見した時で<sup>2)</sup>、1963年にはその化学構造が確定されるという時代で、脂質蓄積の病態機序を解明するために、蓄積物質の構造決定から出発して、蓄積物質の代謝についての研究が開始されるという時期でした。後に鈴木先生のライフワークとなる Krabbe 病の研究を開始されたのは、1969年にニューヨークからペンシルヴァニア大学に移られてからでした。Krabbe 病はデンマークの医師 Knud Haraldsen Krabbe が1916年に最初の患者を報告した古典的な遺伝性脳白質変性症の一つで、生後半年以内に発症し、急速に進行、数年で死に至る重篤な病気です。臨床・病理の面からはそれまでにかなり詳しく研究されていましたが、生化学的な情報はほとんどなかった時代でした。ペンシルヴァニア大学病院に凍結保存された Krabbe 病患者の脳が3例あったことから、Krabbe 病の剖検脳からミエリンを分離してその組成を分析することから研究を始めました。Krabbe 病では脱髓が顕著で、ミエリンの分離精製は非常に困難だったとのこと。鈴木先生は、もう一つの古典的な遺伝性脳白質変性症である異染色性自質変性症 (metachromatic leukodystrophy, MLD) からの類推で、Krabbe 病はセレプロシドの分解酵素、すなわち、セレプロシダーゼの欠損によるものではないかと考え、その代謝酵素の研究を始めました。興味深いことに、スルファチドの分解欠損によって起る MLD ではスルファチドの異常蓄積があるのに Krabbe 病の脳ではセレプロシドは正常より少ない、つまり分解酵素欠損による蓄積症の根本的な概念に反することでした。

当時、酵素活性の測定には、セレプロシドをラジオアイソトープでラベルして基質を調製することが必要だったのですが、非常に苦勞をされたようです。苦勞の末、基質が準備できて酵素活性の測定をしてみると、Krabbe 病の脳では活性が欠損していることを発見されました<sup>3)</sup>。鈴木先生はさらに、培養細胞、白血球などでも酵素欠損を確認し、死後の病理検査に頼らなくても生前に確定診断ができること、さらに培養羊水細胞による出生前診断が可能であることを証明されました。また、イヌの Krabbe 病でも同じ酵素が欠損していることを短期間のうちに証明されました。

## サイコシン仮説の提唱

Krabbe 病がセレプロシダーゼの欠損によって起こることが発見され、Krabbe 病の理解が深まったのですが、Krabbe 病では、なぜ、基質であるセレプロシドが蓄積しないのか？という点が未解決の課題として残りました。これは、先天代謝異常症の考え方とは相容れないものでした。鈴木先生は、セレプロシドから脂肪酸が離脱したサイコシンに着目されました。信州大学で糖脂質の研究で多くの業績を上げた武富保先生が、1964年にサイコシンは細胞毒で溶血作用があるということを報告しておられ、サイコシンの蓄積とその細胞毒性に着目されました。この時期、宮武正先生が鈴木先生の研究室に参加され、サイコシンの分解酵素活性を調べる研究に着手されました。基質として用いるために、サイコシンをアイソトープラベルすることには大変な苦勞があったとのことですが、ラジオアイソトープでラベルしたサイコシンの調製に成功し、その分解活性を測定したところ Krabbe 病ではサイコシンの分解能力も欠損していることを発見しました<sup>4)</sup>。つまりサイコシンもセレプロシドも同じ酵素によって分解される、従って、この酵素が欠損すると、セレプロシドの分解も、サイコシンの分解も阻害されている、ということを証明しました。セレプロシダーゼの欠損にもかかわらず、セレプロシドが異常に蓄積しないことも含めて、Krabbe 病に特徴的な病理機序として、「サイコシン仮説」を提唱され、初期には懐疑的に見られたこの仮説も、現在では広く受け入れられるようになってきています。

Krabbe 病については、その後、Krabbe 病のマウスモデルである、twitcher マウスの発見が、研究を大きく加速することになりました。進行性に脳に脱髓が生じる twitcher と名付けられた自然発生の突然変異マ

ウスの脳病理が、Krabbe 病の脳病理に酷似していることを奥様の鈴木衣子先生が発見され、twitcher マウスで、セレプロシダーゼが欠損していることを見出しました<sup>5)</sup>。それ以来、現在に至るまで、twitcher マウスは Krabbe 病の重要なモデルとして広く活用されるようになっていきます。

Krabbe 病では、Lars Svennerholm と Marie Vanier が、正常には殆ど存在しないサイコシンがヒト Krabbe 病患者の脳で増加していることを示しておりましたが、鈴木先生の研究室では、イヌ Krabbe 病モデル、twitcher マウスでも証明しようとされました。イヌ、マウスの脳はヒトの脳に比べると遙かに小さく、検出感度の高い測定法の開発を必要としましたが、その結果、イヌモデルでもマウスモデルでも、サイコシンは増加しているだけでなく、病気の進行に伴って進行性に蓄積が起ることを証明し、サイコシン仮説を強く支持する研究成果を得ることができました<sup>6)</sup>。

### sabbatical で分子生物学研究へ

1980 年代になり、先天代謝異常症の研究に、分子生物学研究の導入が始まりました。鈴木先生は、ノースカロライナ大学医学部神経科学センターのセンター長のお立場でしたが、sabbatical の制度を利用して、1984 年から1年間、National Institutes of Health (NIH) の Elizabeth Neufeld の研究室に、単身で滞在され、ポストドクのように分子生物学研究三昧の生活をされました。この1年間で、分子生物学の最先端の研究手法をマスターされ、その後の Krabbe 病の研究をさらに発展させました。筆者は、ちょうどこの時期に、NIH の Roscoe O. Brady, Edward I. Ginns の研究室で、Gaucher 病の分子生物学研究を行っていましたが、週末に、私達のアパートに食事に来ていただいたり、逆に、鈴木先生が滞在されている NIH の宿舎に呼んでいただいて、すき焼きをごちそうになったり、様々な話をお聞きしたりと、かわいがっていただきました。

### セレプロシダーゼ活性に必要なサポシン A の発見

その後、鈴木先生は、サポシン A と呼ばれるタンパクが、酵素反応の活性タンパクとして機能するのではないかと考え、ノックアウトマウスを作成し、サポシン A 欠損のマウスは twitcher マウスに比べると遅発性で、進行も遅いが、表現型の上でも、病理学的にも Krabbe 病になることを見出しました。この発見は、サポシン A がセレプロシダーゼの活性タンパクであることを確立しただけでなく、ヒトでも同じ病気があるはずであると予言をされ<sup>7)</sup>、事実、その数年後に、サポシン A の欠損によって生じる最初の症例が報告されました<sup>8)</sup>。つまり、Krabbe 病はセレプロシドを分解できないことによって起こる病気、その分解には酵素と活性タンパクの両方を必要とすること、従って、そのどちらが欠けても、セレプロシドを分解できなくなり、その結果として、同じ病気を発症するということが証明されました。疎水性の高いセレプロシドの加水分解には、活性タンパクの存在を必要とすることが明らかになったわけです。

鈴木先生の研究は、Krabbe 病の欠損酵素の発見、酵素欠損であるにもかかわらず、セレプロシドが蓄積しないのは、基質の一つであるサイコシンが蓄積し、その強い毒性によって脱髄が生じることを証明し、さらに、セレプロシダーゼの酵素活性には、活性タンパクであるサポシン A が必要で、サポシン A が欠損しても、Krabbe 病を起こすことを、ヒトの症例発見に先立って遺伝子工学によって作成したマウスにより証明され、Krabbe 病の分子病態機序の全体像を明らかにされたという素晴らしい業績を上げられました。一方で、骨髄移植、遺伝子治療など、治療法の開発研究にも精力的に取り組んでおられました<sup>9)</sup>。鈴木先生が生涯を通して、Krabbe 病に関するすべての研究を推進された歩み<sup>1)</sup>に敬意を表したいと思います。

## 鈴木先生の学会活動など

鈴木先生は、学会活動においても、幅広く活躍されました。American Society for Neurochemistry (ASN) では、President (1987年–1989年)、International Society for Neurochemistry (ISN) では、Treasurer (1989年–1993年)、President (1993年–1995年)として活躍されました。また、日本神経化学会には、1985年から参加され、2007年からは名誉会員でいらっしゃいました。2008年より日本学士院会員になられ、日本学士院紀要 Series B の編集にも Editor として貢献されました。また、Journal of Neurochemistry の Deputy Chief Editor (1975年–1977年)、Chief Editor (1977年–1981年)を務められ、筆者もこの時期に論文を投稿させていただいたことがあり、大変お世話になりました。

## 鈴木先生の幅広い交友範囲とお人柄、日本の研究への提言

鈴木先生は、東京大学学教養学部教養学科科学史・科学哲学分科を卒業してから医学部に入学されるというご経歴でいらっしゃり、教養学部時代に、医学部とは異なる幅広い分野の方々との交流がありました。また、学生時代は、山岳部で活躍され、日本野鳥の会でも活躍しておられました。写真を撮るのがお好きで、日本に帰られてからも首からカメラをぶら下げてご自宅近くの自然教育園などを散策しながら野鳥や草木や季節の花などを撮影されていました。山歩きがお好きで、80歳を過ぎてからもご友人とともに New Zealand 南島のミルフォードトラック



2018年10月チョモランマのベースキャンプの手前のロンボク村にて

でのトレッキングや、チベットからネパールへ、ヒマラヤの8000 m級の山々や湖を眺めながら巡るなど、健脚ぶりを発揮されていました。音楽にも造詣が深く、ご自身も高校生のときからピアノを習い始め、アメリカ滞在中も、帰国後も、時間を見つけてはピアノを弾いておられました。この経歴からも分かるように、教養人として人間性豊かな方でいらっしゃり、交流関係もスフィンゴリピドーシスの分野の研究者にとどまらず、幅広い分野の人たちとの交流がありました。米国滞在が長かったというお立場から、海外から見た日本についてのコメントも数多く発信しておられました。また、鈴木先生の信条として、書かれる日本語の文章は、一貫して、旧仮名遣いで通しておられたことも印象に残っています。

鈴木先生のご研究の歩みとその業績に深甚なる敬意を表し、謹んでお悔やみを申し上げますとともに、心からご冥福をお祈り申し上げます。

追記：鈴木先生の思い出について、親交の深かった、藤田信也先生、馬場広子先生から、情報を提供していただき、文章に加えさせていただきました。

文 献

- 1) Suzuki K. My encounters with Krabbe disease: A personal recollection of a 40-Year journey with young colleagues. *J Neurosci Res*, 94(11), 965–972 (2016).
- 2) Terry RD, Korey SR. Membranous cytoplasmic granules in infantile amaurotic idiocy. *Nature*, 188(4755), 1000–1002 (1960).
- 3) Suzuki K, Suzuki Y. Globoid cell leukodystrophy (Krabbe's disease): Deficiency of galactocerebroside beta-galactosidase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 66(2), 302–309 (1970).
- 4) Miyatake T, Suzuki K. Globoid cell leukodystrophy: additional deficiency of psychosine galactosidase. *Biochem Biophys Res Commun*, 48(3), 539–543 (1972).
- 5) Kobayashi T, Yamanaka T, Jacobs JM, Teixeira F, Suzuki K. The Twitcher mouse: An enzymatically authentic model of human globoid cell leukodystrophy (Krabbe disease). *Brain Res*, 202(2), 479–483 (1980).
- 6) Igisu H, Suzuki K. Progressive accumulation of toxic metabolite in a genetic leukodystrophy. *Science*, 224(4650), 753–755 (1984).
- 7) Matsuda J, Vanier MT, Saito Y, Tohyama J, Suzuki K, Suzuki K. A mutation in the saposin A domain of the sphingolipid activator protein (prosaposin) gene results in a late-onset, chronic form of globoid cell leukodystrophy in the mouse. *Hum Mol Genet*, 10(11), 1191–1199 (2001).
- 8) Spiegel R, Bach G, Sury V, Mengistu G, Meidan B, Shalev S, Shneur Y, Mandel H, Zeigler M. A mutation in the saposin A coding region of the prosaposin gene in an infant presenting as Krabbe disease: first report of saposin A deficiency in humans. *Mol Genet Metab*, 84(2), 160–166 (2005).
- 9) Chen H, McCarty DM, Bruce AT, Suzuki K, Suzuki K. Gene transfer and expression in oligodendrocytes under the control of myelin basic protein transcriptional control region mediated by adeno-associated virus. *Gene Ther*, 5(1), 50–58 (1998).

# 一般社団法人日本神経化学会 定款

## 第1章 総 則

(名称)

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

(事務所)

第2条 当法人は、主たる事務所を東京都新宿区に置く。

2 当法人は、理事会の決議によって、従たる事務所を設置することができる。

## 第2章 目的及び事業

(目的)

第3条 当法人は、会員の研究発表、知識の交換並びに会員相互間及び国内外の関連機関との連絡連携の場として神経化学並びに関連領域の発展を促し、もって学術文化の進歩に寄与することを目的とする。

(事業)

第4条 当法人は、前条の目的を達成するため、次の事業を行う。

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

## 第3章 会員及び評議員

(法人の構成員)

第5条 当法人の会員は、当法人の目的に賛同して入会した者とする。

2 当法人の会員は、次の8種とする。

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

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

（会員の資格の取得）

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

（会費等の負担）

- 第7条 会員は、会員になったとき及び毎年、社員総会において別に定める会費を支払う義務を負う。
  - 2 名誉会員は、会費を納めることを要しない。
  - 3 既納の会費はいかなる理由があってもこれを返還しない。

（任意退会）

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

（除名）

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

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

(会員の資格喪失)

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

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

## 第4章 社員総会

(構成)

第11条 社員総会は、第5条第6項に規定する社員をもって構成する。

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

(権限)

第12条 社員総会は、次の事項について決議する。

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

(開催)

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

(招集)

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

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

(議長)

第15条 社員総会の議長は、理事長がこれに当たる。

(議決権)

第16条 社員総会における議決権は、社員1名につき1個とする。

(決議)

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

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

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

(議決権の代理行使)

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

(議事録)

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

(会員への報告)

第20条 社員総会の議事の要領及び決議事項は、全会員に報告する。

## 第5章 役員

(役員)

第21条 当法人に、次の役員を置き、正会員の中から選任する。

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

(役員を選任)

第22条 理事及び監事は、社員総会の決議によって選任する。

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

(理事の職務及び権限)

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

(監事の職務及び権限)

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

(役員任期)

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

(役員解任)

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

(取引の制限)

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

## 第6章 理 事 会

### (構成)

- 第28条 当法人に理事会を置く。  
2 理事会は、全ての理事をもって構成する。

### (権限)

- 第29条 理事会は、この定款に別に定めるもののほか、次の職務を行う。  
(1)業務執行の決定  
(2)理事の職務の執行の監督  
(3)理事長の選定及び解職

### (招集)

- 第30条 理事会は、理事長が招集する。  
2 理事長が欠けたとき又は理事長に事故があるときは、あらかじめ理事会が定めた順序により他の理事が招集する。  
3 理事及び監事の全員の同意があるときは、招集の手続を経ないで理事会を開催することができる。

### (議長)

- 第31条 理事会の議長は、理事長がこれに当たる。

### (決議)

- 第32条 理事会の決議は、この定款に別段の定めがある場合を除き、特別の利害関係を有する理事を除く理事の過半数が出席し、その過半数をもって行う。  
2 前項の規定にかかわらず、法人法第96条の要件を満たすときは、当該提案を可決する旨の理事会の決議があったものとみなす。

### (報告の省略)

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

### (議事録)

- 第34条 理事会の議事については、法令の定めるところにより議事録を作成する。  
2 出席した理事長及び監事は、前項の議事録に署名又は記名押印する。

### (理事会規則)

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

## 第7章 大 会

(大会)

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

(会長)

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

2 会長は、大会を主催する。

## 第8章 会 計

(事業年度)

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

(事業報告及び決算)

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

(1) 事業報告

(2) 事業報告の附属明細書

(3) 貸借対照表

(4) 損益計算書（正味財産増減計算書）

(5) 貸借対照表及び損益計算書（正味財産増減計算書）の附属明細書

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

(剰余金の不分配)

第40条 当法人は、剰余金の分配を行わない。

## 第9章 定款の変更及び解散

(定款の変更)

第41条 この定款は、社員総会の決議によって変更することができる。

(解散)

第42条 当法人は、社員総会の決議その他法令に定める事由により解散する。

(残余財産の帰属)

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

## 第10章 公告の方法

(公告の方法)

第44条 当法人の公告は、官報に掲載する方法により行う。

## 第11章 事務局

(事務局)

第45条 当法人の事務所処理するために、事務局を設置することができる。

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

## 第12章 附 則

(最初の事業年度)

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

(設立時の役員)

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

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

設立時代表理事	小泉修一
---------	------

(設立時社員の氏名及び住所)

第48条 設立時社員の氏名及び住所は、次のとおりである。

小泉修一

竹居光太郎

尾藤晴彦

(設立時評議員の氏名)

第49条 設立時評議員の氏名は、次のとおりである。

小泉修一  
竹居光太郎  
尾藤晴彦

(法令の準拠)

第50条 本定款に定めのない事項は、全て法人法その他の法令に従う。

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

令和2年12月28日

設立時社員

小泉修一

設立時社員

竹居光太郎

設立時社員

尾藤晴彦

上記設立時社員3名の定款作成代理人

東京都新宿区新宿一丁目15番12号 千寿ビル6階  
司法書士 魚本晶子

## 一般社団法人日本神経化学会 細則

(令和4年(2022年)3月26日制定)

(令和4年(2022年)11月1日改正)

### 第1章 会 員

第1条 本会に会員として入会を希望する者は本会ホームページより次のことがらを入力の上、入会申込書をダウンロードし本会正会員の推薦を得て、同書面を事務局に提出しなければならない。

1. 入会希望者氏名
2. 最終出身校、学科名および卒業年次。ただし学生会員になろうとするものは学生証の写しもしくは在学証明書の写しを添付し、卒業予定年月を報告する。
3. 勤務先とその所在地および勤務先での地位
4. 会員の現住所ならびに連絡先住所
5. 専攻分野

第2条 学生会員または若手会員が正会員へ会員属性の変更を希望する場合、会員属性変更の希望を届け出る。但し、正会員から若手会員および学生会員への変更はできない。会員属性変更の希望の届出が無い場合も、学生会員は、大学卒業、または大学院修了(または満期退学時)年月、及びそれらの予定年月を過ぎた翌年度より、自動的に若手会員へ移行する。同じく、若手会員は、大学卒業、または大学院修了(または満期退学時)年月、及びそれらの予定年月より5年を過ぎた翌年度より、自動的に正会員へ移行する。大学卒業、または大学院修了(または満期退学時)年月、及びそれらの予定年月に変更が生じた場合は、事務局へ届け出るものとする。

### 第2章 役員、評議員、名誉会員

第3条 理事定数15名のうち12名の理事候補者を、第4条及び第5条に定める正会員の直接選挙により選出する。選挙は2年毎に行い、連続する2期目の理事については信任投票を行い、その信任には有効投票数の過半数を必要とする。連続する任期は2期までとする。

2. 前項以外の3名の理事候補者は補充理事候補者とし、専門、地域等を考慮し理事会の決議をもって決定し、信任投票は行わない。現に理事長として1期目の任期を務める理事が、理事として2期目の場合、前項の規定にかかわらず、理事会決議により補充理事候補者となることができる。この場合においては連続する任期は3期までとする。
3. 前各項のいずれの理事候補者も、社員総会の承認決議により理事として選任され、被選任者が就任承諾をしたときに理事に就任する。なお、理事候補者は、理事就任時に満65才までのものとする。

第4条 理事候補の選挙に当って選挙管理委員会を設け委員は評議員の中から理事長が委嘱する。選挙管理委員会は理事選挙要項に従い事務局の所在地で選挙事務を行う。

第5条 理事候補選挙要項は下記の如くする。

1. 理事候補選挙は立候補制とする。立候補資格は会費の滞納が無い評議員とする。
2. 理事長の指名により構成される選挙管理委員会の委員は理事候補に立候補できない。

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

第6条 理事長、副理事長は理事会の決議により決める。再任を妨げない。

第7条 新規に評議員を申請する者については、次の方法により選出する。

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

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

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

第 8 条 監事の選出については理事会が理事以外の正会員の中から候補者を選び社員総会の承認を経て理事長が委嘱する。

第 9 条 名誉会員は、次の 1 項に掲げるもののいずれかの資格を有する場合、2 項の手続きを経て社員総会の議決をもって承認される。

1. 資格

(1) 永年、会員として本会に多大な貢献をした者で、原則として満 65 歳以上であること。但し、追贈の場合は年齢を問わない。

(2) 神経化学領域で学術的に特に顕著な業績をあげた者。

2. 手続き

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

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

第 10 条 功労会員は、次の 1 項に掲げるもののいずれかの資格を有する場合、2 項の手続きを経て社員総会にて承認される。

1. 資格

(1) 評議員経験者でかつ定年により現職を退いた者。

(2) 永年、会員として本会に貢献した者。

2. 手続き

(1) 理事会が候補者を決定し、社員総会へ推薦する。

### 第 3 章 事業

第 11 条 機関誌「神経化学」の編集委員は理事会の承認を得て理事長より委嘱する。

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

第 13 条 本会の目的を達成するため理事会が必要と認めた時、会員の中から専門委員を委嘱し、委員会を構成することが出来る。委員の任期は 2 年とし、原則として再任を妨げない。

以上

## 日本神経化学会 賛助会員

株式会社エイコム

Edanz Group Japan 株式会社

シスメックス株式会社

武田薬品工業株式会社

田辺三菱製薬株式会社

(50 音順)

## 日本神経化学会雑誌「神経化学」投稿規定

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

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

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

例：... に関しては多くの研究があり<sup>1-3)</sup>、我々も最近報告した<sup>4,5)</sup>。

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](mailto:info@jaacc.jp)

Fax +81-33475-5619

## 編集後記

本号の編集後記は、日本神経化学会第68回大会（名古屋）から約1か月が経過した今、執筆しています。多くの会員の皆様にご参加いただき、活発な議論と交流が繰り広げられました。大会の詳細につきましては、次号（第64巻第2号）で詳しくお伝えいたします。

今号では、特集「輝け次代の担い手たち」として、高露先生、山崎先生、安藤先生、中嶋先生にご執筆いただきました。いずれも神経化学の新たなフロンティアを切り拓く力強い研究です。

「研究室紹介」では、九州大学の高野先生、浜松医科大学の新明先生、金沢大学の齋藤先生、そして New York University の Dan Ohtan Wang 先生にご寄稿いただきました。多様な研究環境や研究者像が紹介され、独立を目指す若手・中堅の方々にとっても多くの示唆に富む内容となっています。

「海外留学先から」では、米国やカナダで研鑽を積む春若、中島、天野、三橋の各氏が、それぞれの現地での挑戦と成長を語ってくださいました。留学を志す方々にとって、実践的で勇気づけられる内容です。

白尾先生による「私と神経化学」では、ドレブリン発見から創薬ベンチャーの立ち上げに至るまで、半世紀にわたる研究の歩みを振り返っていただき、読み応えのある内容となっています。

最後に、本学会名誉会員・鈴木邦彦先生の追悼文を、辻先生にご執筆いただきました。鈴木先生は、本学会のみならず、International Society for Neurochemistry (ISN) の President、Journal of Neurochemistry の Chief Editor としてもご活躍され、神経化学分野の発展に大きく貢献されました。謹んで、鈴木先生のご冥福をお祈り申し上げます。

ご執筆・ご協力くださった皆様に厚く御礼申し上げます。出版・広報委員会では、本誌をより魅力的な機関誌とすべく議論を重ねております。今後も皆様からのご意見・ご提案をお待ちしております。

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 64巻 第1号

令和7年6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