ISSN: 0037-3796

神経化学

Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry

Vol.58 (No.2), 2019

令 和 元 年 12 月

目　次

理事長の挨拶
「令和の日本神経化学会スタートに際して」…… 67
小泉　修一（山梨大学医学部教授）
日本神経化学会優秀賞・奨励賞受賞者研究紹介
◆優秀賞◆
「脳梗塞後のニューロン再生過程の解析」…… 69
金子奈穂子（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）
◆奨励賞◆
「脳梗塞後慢性期における制御性 T 細胞による組織修復メカニズムの解明」…… 79
伊藤美菜子（慶應義塾大学医学部微生物学免疫学教室）
「神経化学的方法に基づいた合理的設計による新規超高速多色カルシウムセンサーの開発」…… 84
井上　昌俊（Department of Bioengineering, Stanford University School of Medicine）
「意欲行動における腹側海馬の機能解明」…… 91
吉田慶多朗（慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室）
第12回神経化学の若手研究者育成セミナー開催のご報告 …… 96
若手研究者育成セミナー参加レポート
「若手セミナー参加レポート」…… 97
角田　渓太（大阪大学大学院医学系研究科　内科系臨床医学専攻）
「第12回　神経化学の若手研究者育成セミナーに参加して」…… 99
河野　晏奈（慶應義塾大学大学院　薬学研究科）
Neuro2019 若手道場優秀発表賞受賞者の声 …… 101
鍋島トラベルアワード受賞者の声
「鍋島トラベルアワードを受賞して」…… 104
山崎　礼二（Georgetown University, Department of Biology）
「鍋島トラベルアワードを受賞して」…… 105
長井　　淳（カリフォルニア大学ロサンゼルス校医学部）
「鍋島トラベルアワードを受賞して」…… 106
井上　昌俊（Department of Bioengineering, Stanford University School of Medicine）
大会後記
「NEURO2019 を終えて」…… 107
那波　宏之（NEURO2019 大会長），武井　延之（実行委員長）
次期大会のご案内 …… 108
学会会則等 …… 109
賛助会員一覧 …… 117
「神経化学」投稿規定 …… 118
複写をご希望の方へ …… 120
編集後記 …… 121

神経化学 Vol. 58 (No. 2), 2019, 67–68

理事長の挨拶

令和の日本神経化学会スタートに際して

小泉　修一
山梨大学医学部教授

この度、伝統ある日本神経化学会の理事長を拝命いたしました山梨大学医学部薬理学の小泉修一です。すでに就任して半年以上経ちましたが、改めて就任にあたっての覚悟と今後の方針について、これまでの活動を顧みながら述べたいと思います。

日本神経化学会は、「神経化学」を標榜する世界で最も古い学会として今日まで世界の神経化学をリードしてきました。基本理念である「化学物質・分子により脳の仕組み及び疾患のメカニズムを解き明かす」、またこれを実現すべく「徹底した深い議論」及び「若手育成」を実践して参りました。私はこれらに強く賛同しておりますので、これまでの大きな流れは今後も変えません。しかし、さらなる発展を目指して、変えるべき点は勇気をもって改革していこうと考えております。今期は「伝統の継承と改革」を旗印に、日本神経化学会を先導していく覚悟であります。折しも、平成が終わり令和が始まった時期と重なりました。昭和、平成を経て日本神経化学会が令和に引き継ぐべきこと、改革すべきことを、新しい執行部、理事の先生方、委員会の先生方と、しっかり議論し、実行に移したいと思います。今期の執行部・理事会は、フレッシュな顔ぶれと、これまで日本神経化学会を支えてくださった重鎮との絶妙なバランスから構成されています。フレッシュな力と経験とを融合させて、伝統ある日本神経化学会の新しい時代を築いていきたいと思います。

既に理事会、委員会が活発に活動をはじめています。今期から「若手育成委員会」を新設したこと、またいくつかの委員会では副委員長制度を採り入れたこと等により、学会活動がこれまで以上にダイナミックになってまいりました。委員会での提案、また執行部・理事会からの提案が実際に実行されるためには、円滑なコミュニケーションと交通整理が必要になります。今回、ブランディング担当理事（尾藤副理事長）を置き、提案が実行されやすい体制が構築されました。どうぞご期待ください。またこれらの学会活動は、和田前理事長が考案された「理事長だより」により、学会の会員の皆様に適宜配信し、これまで以上に学会の透明化に努めたいと思います。すでに4月より何度かの理事長だよりを配信しました。学会の重要な案件の記載に終始するつもりでありますが、個人的な感想や想いを呟いている箇所もございます。そのようなところは、適当に読み飛ばしていただければと思いますが、重要と思った場合は連続して配信することもあるかと思います。学会の熱い想いでありますので、どうかご理解いただきますようよろしくお願いいたします。また、各委員会の新しい取り組みや重要な案件は、「委員長だより、委員会だより」として、新しく配信することになっております。その他にも、特に情報の発信・受信の面で、様々な仕掛けを考えております。こちらも、どうぞご注目ください。

昨今の研究を巡る情勢は厳しく、様々なネガティブな雰囲気が蔓延しているように思います。もう日本の研究は終わってしまうかのような悲観的なコメントさえあちらこちらから聞かれます。短期間での研究成果、さらには研究の出口や社会実装を要求されることが余りに多く、スケールの小さな研究に終始しがちです。しかし、今こそ日

本神経化学会が輝ける時代なのではないかと思います。趣味の延長だったかもしれない研究の為の研究が、今や治療や診断に応用できる時代になってきました。日本神経化学会には、バリバリの基礎研究者が臨床医学研究者と容易にタッグを組める土壌があります。奇妙な研究をしている若手を引っ張り上げたり、侃々諤々の議論をしながら大きな研究に育てていく習慣があります。このような素晴らしい伝統を継承することができれば、令和の日本神経化学会にはむしろこれまで以上に大きく前進できるのではないかと思っております。

最後になりますが、私の使命は会員の皆様と学会との win-win の関係を築いていくことであると考えております。色々とご協力をお願いすることもあります。しかしそれらはすべて皆様に大きく還元するためのものです。全力で努めてまいります。会員の皆様からの、叱咤激励、ご指導、さらに皆様方の積極的なご協力をどうぞよろしくお願い申し上げます。

神経化学 Vol. 58 (No. 2), 2019, 69–78

日本神経化学会優秀賞受賞者研究紹介

脳梗塞後のニューロン再生過程の解析

金子奈穂子
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

哺乳類の脳では、ニューロンの大部分が胎生後期に神経幹細胞によって産生される。ニューロンは発達中の脳内を最終的な位置まで移動したのち成熟して、軸索や樹状突起を伸ばして神経回路を形成する。ニューロンの産生に続いて、グリアを産生した神経幹細胞は、自身もグリア細胞へ分化する。よって、脳卒中や外傷、神経変性疾患などでニューロンが死滅しても、新たなニューロンを産生して損傷を修復することはできず、永続的な神経機能の障害が生じる。しかし近年の研究によって、成熟した脳でも特定の領域では神経幹細胞が維持されて、ニューロンが持続的に産生されていることが明らかになった。「脳室下帯」と呼ばれる側脳室周囲の細胞層は、この現象がみられる成体脳内で最大の領域である[1,2]。

脳室下帯で産生された幼若なニューロンは、短い突起を前後に伸ばしたシンプルな形態で、脳の前端に位置する嗅球まで、成熟脳内を長距離にわたって高速で移動する[3]。嗅球で介在ニューロンに分化して神経回路に組み込まれ、嗅覚系の神経回路において臭いの弁別や学習に関与する。また、脳梗塞や神経変性疾患でニューロンが脱落すると、新生ニューロンは傷害部に移動して成熟することが示されている[4–6]。傷害部に供給される新生ニューロンを増やすことで神経機能の回復も促進される可能性が示唆されているが[3,7]、傷害部に移動した新生ニューロンの機能は分かっていない。しかし、この現象は哺乳類の脳内にもニューロン再生システムが潜在することを示唆しており、成熟脳内でのニューロン新生・再生のメカニズムを理解し、傷害部で効率よくニューロンを再生することが可能になれば、脳疾患の治療への応用も期待できる。本稿では、成体脳内での新生ニューロンの移動と脳梗塞後のニューロン再生メカニズムに関するこれまでの知見と、我々の研究成果を紹介する。

2. 新生ニューロンの嗅球への移動とアストロサイトのトンネル形成

ニューロンの移動は胎生期に大規模に行われており、その制御メカニズムに関してこれまでに多くの知見が集積されてきた[8–10]。細胞体の前方に伸びる先導突起には、一方向に配向した微小管が存在し、先端部はアクチンの重合が活発な成長円錐様の構造になっている。微小管・アクチンの動態や足場との接着の制御、誘引因子や反発因子の分布など、複雑な制御機構によってニューロンの移動方向や停止位置は精緻にコントロールされている。これらのメカニズムの一部は、成体脳内の新生ニューロンの移動制御にも関与している。一方、発達過程の脳とは異なり、神経突起が発達し多数のグリア細胞が存在する成体脳内を新生ニューロンが長距離移動するには、独自の移動制御メカニズムも必要である。

成体脳内では、脳室下帯で産生された新生ニューロンは、吻側移動流（RMS, rostral migratory stream）を経て嗅球へ移動する[11]（図1左）。この間、新生ニューロンは細長い細胞塊を形成し、その中で互いを足場として移動・停止を交互に繰り返しながら前進する「鎖状細胞移動（chain migration）」と呼ばれる独自の様式で移動する。この鎖

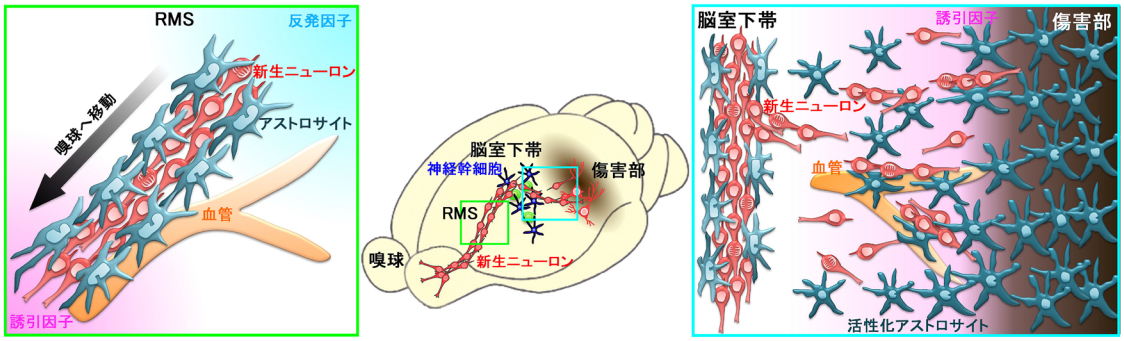

図1　成体脳における新生ニューロンの移動。脳室下帯で産生された新生ニューロンは、RMS を経て嗅球へ移動する(左)。脳梗塞などの病態下では、新生ニューロンの一部は傷害部へ移動する(右)

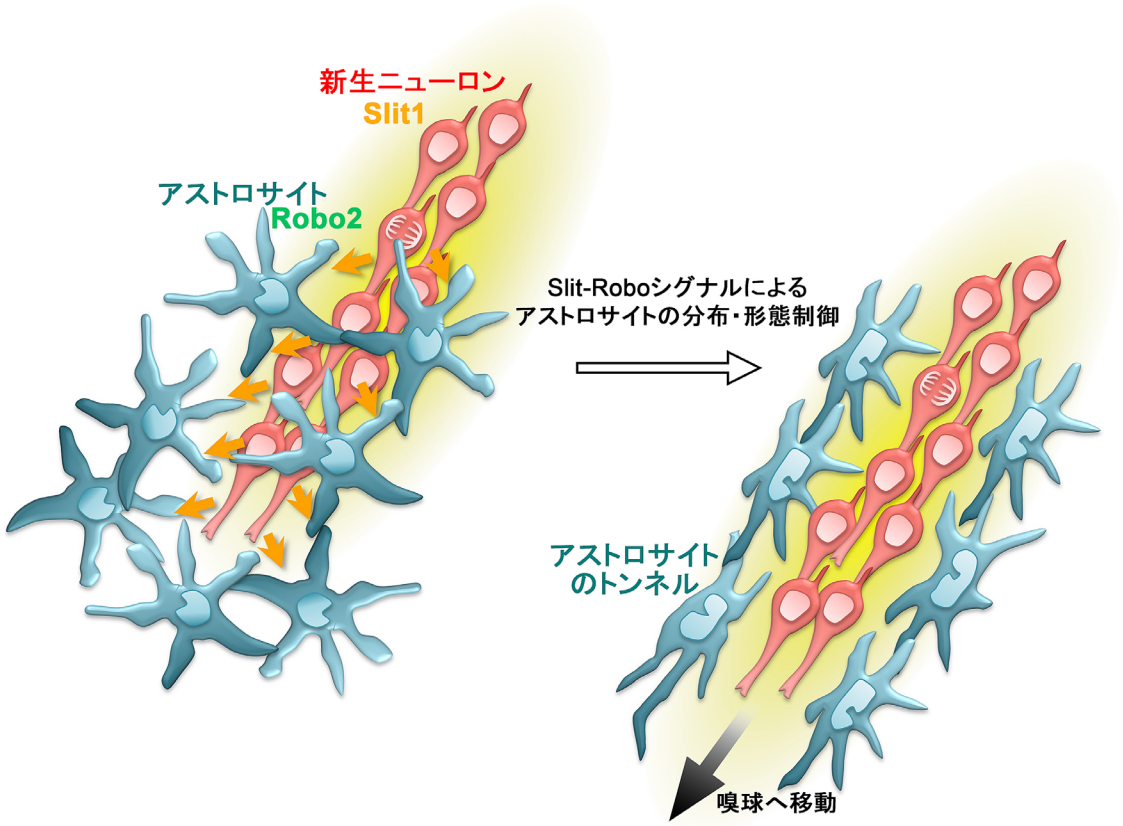

図2　RMS におけるアストロサイトのトンネル形成メカニズム。新生ニューロンは Slit1-Robo シグナルを介してアストロサイトの分布・形態を制御し、トンネル形成を誘導する

の中の新生ニューロンは、複数の小さな接着結合と非接着部を介して周囲の新生ニューロンと接しており、細胞接着因子[12–15]や細胞骨格制御因子などが鎖状細胞塊の形成に関与することが分かっている。また、複数の誘引因子・反発因子が新生ニューロンの移動方向を制御している。

RMSでは、新生ニューロンの細胞塊は主要なグリア細胞であるアストロサイトがつくるトンネルによって被覆されている[11]。この構造は、アストロサイトが未発達な幼若な脳では見られず、成体脳に特有のものである。RMSにおける新生ニューロンの一部は血管に沿って移動するが[16, 17]、このときも新生ニューロンが直接に接触するのは血管ではなく、血管を取り巻くアストロサイトである。RMSのアストロサイトはトンネル形成によって新生ニューロンの周囲組織との相互作用を制御し、新生ニューロンの移動を制御する因子の分泌や濃度調節を行っている[17–19]。我々は、移動している新生ニューロンがSlit-Roboシグナルを介して、このトンネルの形成・維持に関与していることを明らかにした[20]（図2）。Slit1は細胞外に分泌され、膜貫通型受容体であるRoboに結合し、様々な組織の発生過程において、細胞の移動や突起伸長の方向を反発性に制御するガイダンス因子として機能している。脳室下帯で産生される新生ニューロンは、RMSを移動中にSlit1を発現していることが報告された[21]。我々は、トンネルを形成するRMSのアストロサイトはその受容体Robo2を強く発現していることを見出し、新生ニューロン由来のSlit1が、Robo2を介してアストロサイトの分布や形態を変化させ、トンネルの形成・維持に寄与していることを示した。このトンネルは、新生ニューロンが成体脳内を高速で移動するのに必要であることから、新生ニューロンが自身の高速移動に必要な環境を整備するという、新規の移動制御メカニズムの存在が明らかになった。

3. 新生ニューロンの傷害部への移動と活性化アストロサイトとの相互作用

生理的条件下では、脳室下帯で産生された新生ニューロンは上述のように嗅球のみに供給される。一方、脳梗塞や外傷、神経変性疾患など、多数のニューロンが脱落する様々な病態下では、脳室下帯で産生された新生ニューロンの一部は傷害部周囲に移動して成熟する[4–6]（図1右）。この過程は、脳梗塞モデル動物において最もよく研究されている。脳梗塞で傷害された組織で産生されるケモカインや栄養因子・増殖因子などが、新生ニューロンを脳室下帯から傷害部へ誘引している[22–25]。神経幹細胞を活性化したり、新生ニューロンの移動・生存を促進したりする様々な介入法によって、傷害後の神経機能の回復が促進されることが報告されているが、病態下での新生ニューロンの挙動や機能には、未だ不明な点が多い。

新生ニューロンの移動の研究には、臨床的に脳梗塞の責任動脈となることが多い中大脳動脈の起始部を一過性に閉塞して作成した、脳梗塞モデルマウスがよく用いられる[26, 27]。このモデルでは、線条体の外側と隣接する側頭皮質に、ニューロンが完全に脱落した梗塞巣が形成させる。これに反応して、脳内では速やかに各種グリア細胞の増生が始まる。脳内の主要なグリア細胞であるアストロサイトは、梗塞巣とその周囲の広範な領域で活性化し、個々の細胞体・突起が肥大するとともに分裂して増生する[28]。一方、線条体への新生ニューロンの移動は、脳梗塞1週後くらいから始まるため[6, 29]、新生ニューロンは活性化アストロサイトが密集する領域を通過しなければ梗塞巣に近づくことができない（図1右）。しかし、活性化アストロサイトが新生ニューロンの移動にどのような影響を与えるかは分かっていなかった。

アストロサイトは細胞間隙を埋めるように不規則で複雑な微細突起を表面に形成しており、光学顕微鏡でこの形態を完全に描出することは難しい。そこで我々は、大野伸彦先生（自治医科大学）にご協力頂き、連続断層走査顕微鏡（serial block-face scanning electron microscope, SBF-SEM）を用いて脳梗塞巣に移動する新生ニューロンと活性化アストロサイトの空間的関係を詳しく調べた。活性化アストロサイトは非常に広範囲に突起を伸展させており、これらの突起が新生ニューロンの細胞塊の表面を覆うように接触していた（図3左）。また、梗塞後の脳スライスのライブイメージングから、活性化アストロサイトが密生する領域では、新生ニューロンの移動速度が低下して方向性も不安定になることが分かった。

梗塞後の線条体を移動する新生ニューロン、活

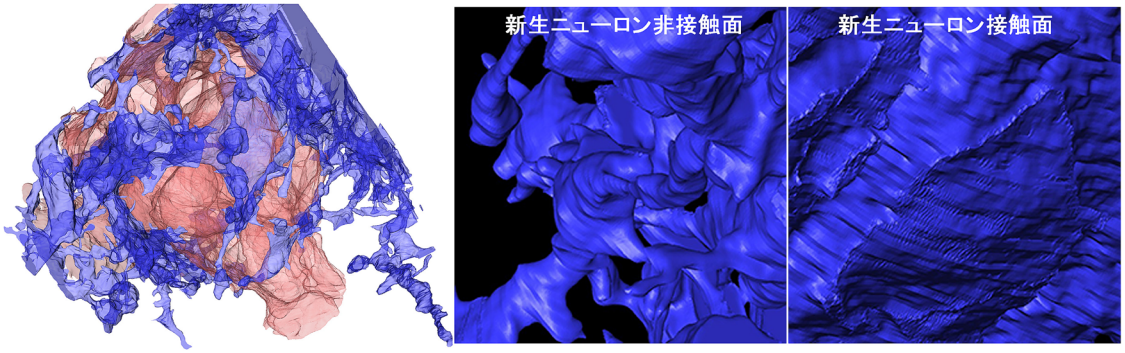

図3　SBF-SEM を用いた新生ニューロン–活性化アストロサイトの接触面の観察。新生ニューロンの細胞塊（赤）と 1 個のアストロサイト（青）を 3D 再構築法で描出した

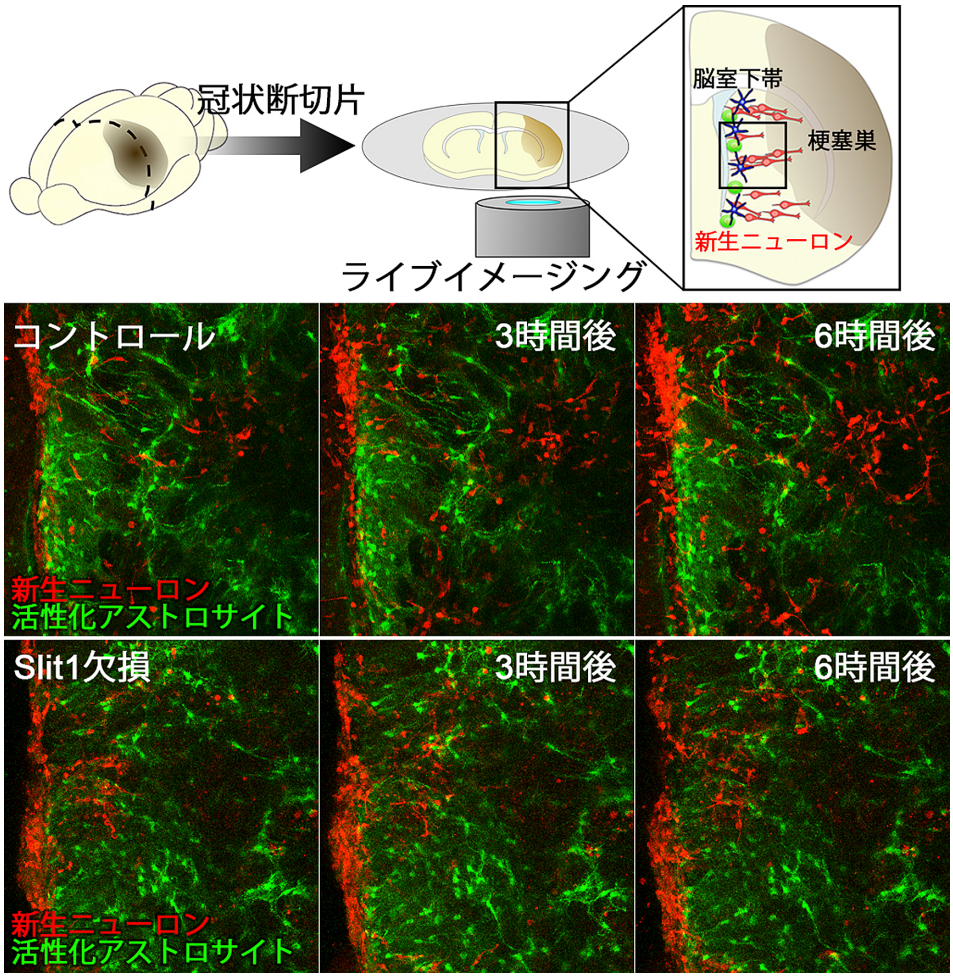

図4　脳梗塞 14 日後の脳スライスを用いたライブイメージング。新生ニューロン、活性化アストロサイトが異なる蛍光蛋白質（DsRed, GFP）で標識される遺伝子改変マウスを用いた。新生ニューロンは活性化アストロサイトの間を脳室下帯から梗塞巣へ徐々に移動していくが（上段：コントロール）、Slit1 を欠損した新生ニューロンはほとんど移動せずに脳室下帯近傍に停滞している（下段：Slit1 欠損）

性化アストロサイトにもSlit1, Robo2の発現が見られた。Slit1を欠損した新生ニューロンの活性化アストロサイト密集領域での移動は著しく抑制され（図4）、レンチウィルスベクターを用いて局所的に活性化アストロサイトのRobo2発現を抑制すると、その領域で新生ニューロンは移動を停止した。これらの結果から、活性化アストロサイトが分布する領域での新生ニューロンのスムーズな移動にSlit-Roboシグナルが必要であることが分かった[30]。

4. 新生ニューロンによるアストロサイト形態制御メカニズム

SBF-SEMで観察した梗塞脳内の活性化アストロサイトの表面には、細かい突起が数多く存在するが、新生ニューロンと接する面は平滑で突起が存在しない（図3右）。そこで、新生ニューロン–活性化アストロサイト共培養実験系を構築し、重合アクチン可視化プローブを用いて[31, 32]、新生ニューロンの接触によるアストロサイトのアクチン細胞骨格のダイナミクスを調べた。この実験系のアストロサイトは、SBF-SEMで観察した脳組織内のアストロサイトと同様に、細胞表面に重合アクチンが豊富な多数の細かい突起を持ち、この突起は伸長–退縮を繰り返しているが、移動する新生ニューロンが接触した部分では一次的にアクチン重合が抑制され、突起の形成が減少した。一方、Slit1を欠損する新生ニューロンが接しても、このような変化は見られなかった。よって、新生ニューロンはSlit1を用いてアストロサイトのアクチン重合を局所的に抑制して、形態変化を誘導していると考えられた。

Slit-Roboシグナルは、アクチン重合の主要な制御因子であるRhoファミリー低分子量G蛋白質RhoA・Rac1・Cdc42の活性調節により、細胞内のアクチン動態に影響を与える[33]。これらの分子の活性を可視化するFRET（Fluorescence resonance energy transfer, 蛍光共鳴エネルギー移行）プローブ[34]をアストロサイトに導入して新生ニューロンと共培養したところ、アストロサイト内のCdc42の活性が、新生ニューロンの接触によってSlit1依存的に低下することが分かった。アストロサイトに恒常活性化型Cdc42を導入すると、新生ニューロンの接触部でのアクチン重合低下は見られなくなり、新生ニューロンの移動速度も低下した。これらの結果から、新生ニューロンはSlit1を介してアストロサイト内のCdc42を不活性化しアクチン重合を低下させて、自身が移動しやすい細胞表面の形状を作り出していると考えられる。

5. 新生ニューロンの移動促進と神経回路の再生

梗塞巣に移動する新生ニューロンの数は、梗塞後2〜3週をピークに減少していくが[6, 29]、脳室下帯からの移動距離に着目した継時的変化については報告がなかった。そこで、脳梗塞後5週間までの新生ニューロンの分布の変化を調べたところ、多くの新生ニューロンは梗塞巣付近まで到達せず、アストロサイトが活性化した領域の外縁で移動を停止していた。また、新生ニューロンにおけるSlit1の発現レベルも、脳室下帯から遠ざかるとともに減少していた。そこで、新生ニューロンのSlit1発現を増加させることによって梗塞巣付近への新生ニューロンの移動を促進できるのではないかと考えて、レンチウィルスベクターを用いたSlit1強制発現実験を行なった。単離した脳室下帯細胞にSlit1発現ウィルスベクターを感染させたのち、梗塞後の脳内に移植したところ、新生ニューロンの移動速度が増加し、最終的に線条体外側の梗塞巣近くに定着する細胞の割合も増えた（図5）。これらの一部は、線条体の投射性ニューロンと同様の蛋白質の発現パターンや電気生理学的特徴を示し、線条体や、線条体ニューロンの主要な投射先のひとつである淡蒼球で、シナプスを形成していた。

線条体から淡蒼球への軸索の投射には空間的な規則性が存在し、内側ニューロンは淡蒼球の内側に、外側ニューロンは淡蒼球外側に投射している[35]。移植片由来ニューロンの軸索投射は、コントロール群では内側淡蒼球に偏在していたが、新生ニューロンの移動が促進されたSlit1強制発現

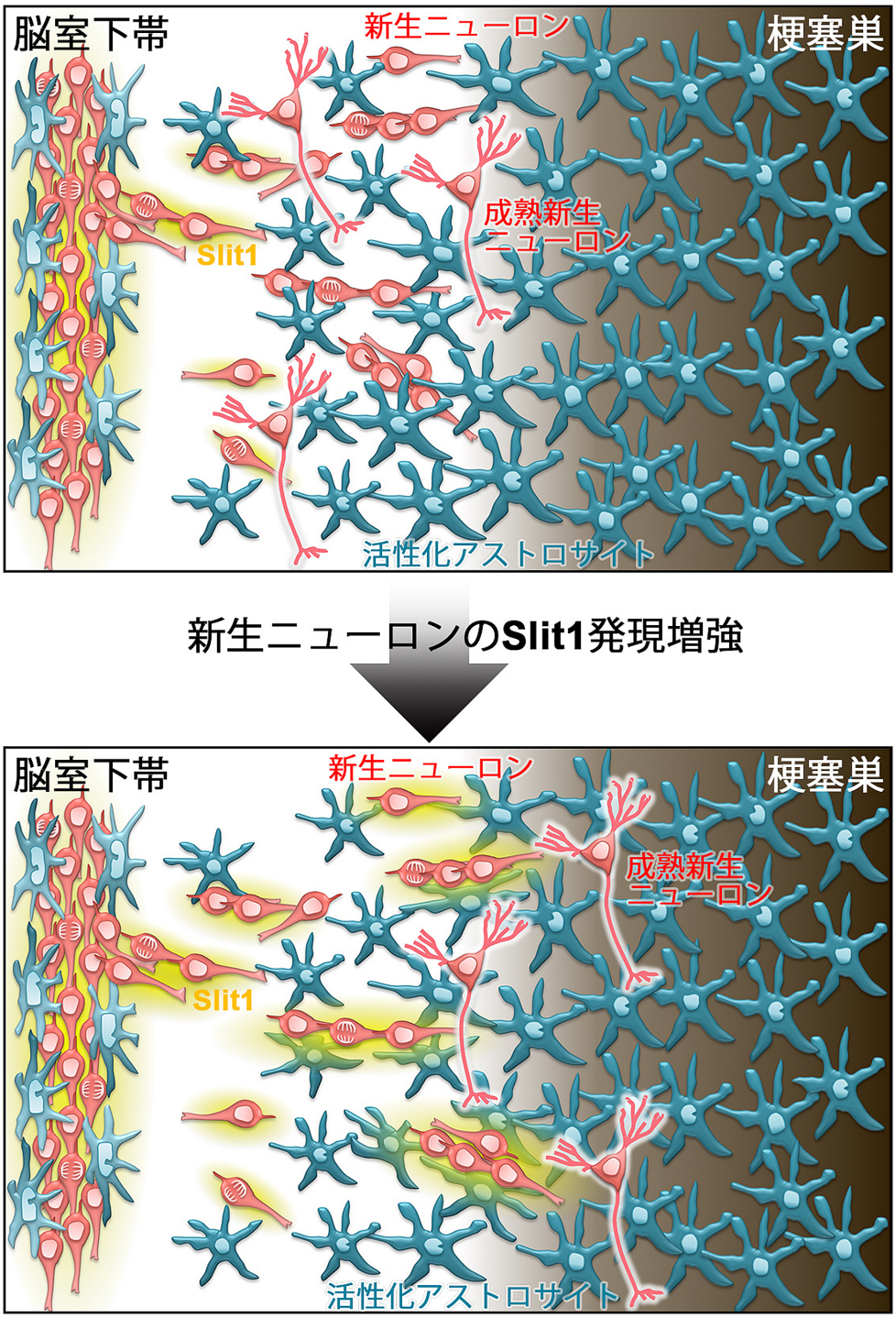

図5　新生ニューロンの Slit1 発現増強による移動促進と定着位置の変化。新生ニューロンにおける Slit1 の発現は、脳室下帯を離れると急速に低下し、新生ニューロンは梗塞巣に近づく前に移動を停止してその場で成熟する（上）。Slit1 を持続発現させると移動が促進されて、梗塞巣近くまで移動して成熟する（下）

群では淡蒼球外側まで広範囲にみられ、行動試験で定量評価した梗塞による神経機能障害も有意に改善した。この効果は脳梗塞2ヶ月後にも維持されていたが、遺伝学的手法[36]を用いてニューロンに分化した移植細胞を除去すると消失したことから、Slit1を導入した移植細胞由来の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。

最後に、神経機能と新生ニューロンの組織学的所見との関連性を検索した。細胞移植1ヶ月後の神経機能の改善度は、梗塞巣付近で定着した新生ニューロンの割合と比較的高い相関が見られたが、定着した新生ニューロンの総数とは関連が見られなかった。これらの結果から、新生ニューロンの移動促進により、梗塞巣付近に定着して成熟するニューロンが増加して、神経回路の再生が促進されたと考えられる。

6. 今後の課題

上述した研究成果から、新生ニューロンの移動を促進して定着位置を変化させることで、神経機能の再生効率も向上することが示唆される。しかし、その神経回路レベルの詳細なメカニズムは未解明である。近年、脳梗塞の治療においても、細胞移植を中心とする再生医学的アプローチの研究が進められている。ドパミン分泌ニューロンなど一部の細胞を除けば、傷害脳内で神経回路に組み込まれて損傷した回路を補完することができなければ、機能的な再生を誘導することはできない。しかし、成体脳内で新生ニューロンの分化、生存、神経突起の発達がどのように制御され、既存の神経回路にどのような影響を与えるかはほとんど分かっていないのが現状である。出生後に発達する多種類のグリア細胞が関与するこの過程は、単なる発生の模倣とは考えがたく、医療応用の可能性のみならず、これから学術的な発展が期待される研究分野でもある。

神経科学分野の研究全般と同様に、脳梗塞後のニューロン再生の研究のほとんどは、マウスやラットを用いて行われている。しかし、患者の死後脳組織を用いた研究において、ヒトでも脳梗塞後に脳室下帯における新生ニューロンの産生が亢進し[37, 38]、脳梗塞巣付近に新生ニューロンが出現することから[39]、げっ歯類と同様にヒトの脳にも内在性のニューロン再生機構が潜在することが示唆されている。一方、最近の研究において、ヒトの脳室下帯のニューロン新生は新生児期以降に急速に減少して、生後1年半までにほとんど見られなくなることが明らかになった[40, 41]。非侵襲的に新生ニューロンを標識し、その挙動を追跡する研究手法が存在しないため、病態下の成人の脳内で産生され、移動・成熟する新生ニューロンが存在するのかは現状では明らかになっていない。寿命も脳のサイズも大きく異なるヒトの脳内で新生ニューロンがどのようにふるまい、神経回路の可塑性や再生に関与するのかを明らかにすることは、基礎研究分野・臨床分野の研究者が連携して取り組むべき大きな課題であると考えている。

謝　辞

この度は、私の研究を日本神経化学会・優秀賞にご選出頂き、誠にありがとうございました。日本神経化学会は、私が精神科臨床医をしていた頃に基礎研究を開始して初めて入会した学会で、大会のたびに仲間と励ましあい、先生方にご指導頂くのを楽しみにしてきました。このような栄誉ある賞とともに、私の研究内容を本誌にご紹介する機会をくださった関係者の皆様に、心より御礼申し上げます。

臨床医時代の恩師である神庭重信先生（九州大学）、大学院生の私を研究室に加えてくださった岡野栄之先生（慶應義塾大学）、そして岡野研時代から現在まで15年にわたって辛抱強く、研究の楽しさ、厳しさを教えてくださった澤本和延先生（名古屋市立大学）に、この場を借りて深く感謝申し上げます。

文　献

1) Ihrie RA, Alvarez-Buylla A. Lake-front property: A unique germinal niche by the lateral ventricles of the

adult brain. Neuron, 70(4), 674–686 (2011).

2) Lim DA, Alvarez-Buylla A. The adult Ventricular-Subventricular Zone (V-SVZ) and Olfactory Bulb (OB) neurogenesis. Cold Spring Harb Perspect Biol, 8(5), a018820 (2016).

3) Kaneko N, Sawada M, Sawamoto K. Mechanisms of neuronal migration in the adult brain. J Neurochem, 141(6), 835–847 (2017).

4) Arvidsson A, Collin T, Kirik D, Kokaia Z, Lindvall O. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. Nat Med, 8(9), 963–970 (2002).

5) Parent JM, Vexler ZS, Gong C, Derugin N, Ferriero DM. Rat forebrain neurogenesis and striatal neuron replacement after focal stroke. Ann Neurol, 52(6), 802–813 (2002).

6) Yamashita T, Ninomiya M, Hernandez Acosta P, Garcia-Verdugo JM, Sunabori T, Sakaguchi M, Adachi K, Kojima T, Hirota Y, Kawase T, Araki N, Abe K, Okano H, Sawamoto K. Subventricular zone-derived neuroblasts migrate and differentiate into mature neurons in the post-stroke adult striatum. J Neurosci, 26(24), 6627–6636 (2006).

7) Lindvall O, Kokaia Z. Neurogenesis following Stroke Affecting the Adult Brain. Cold Spring Harb Perspect Biol, 7(11), a019034 (2015).

8) Cooper JA. Cell biology in neuroscience: Mechanisms of cell migration in the nervous system. J Cell Biol, 202(5), 725–734 (2013).

9) Marin O, Valiente M, Ge X, Tsai LH. Guiding neuronal cell migrations. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2(2), a001834 (2010).

10) Nishimura YV, Nabeshima YI, Kawauchi T. Morphological and molecular basis of cytoplasmic dilation and swelling in cortical migrating neurons. Brain Sci, 7(7), (2017).

11) Lois C, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Chain migration of neuronal precursors. Science, 271(5251), 978–981 (1996).

12) Chazal G, Durbec P, Jankovski A, Rougon G, Cremer H. Consequences of neural cell adhesion molecule deficiency on cell migration in the rostral migratory stream of the mouse. J Neurosci, 20(4), 1446–1457 (2000).

13) Belvindrah R, Hankel S, Walker J, Patton BL, Muller U. Beta1 integrins control the formation of cell chains in the adult rostral migratory stream. J Neurosci, 27(10), 2704–2717 (2007).

14) Yagita Y, Sakurai T, Tanaka H, Kitagawa K, Colman DR, Shan W. N-cadherin mediates interaction between precursor cells in the subventricular zone and regulates further differentiation. J Neurosci Res, 87(15), 3331–3342 (2009).

15) Fujioka T, Kaneko N, Ajioka I, Nakaguchi K, Omata T, Ohba H, Fässler R, García-Verdugo JM, Sekiguchi K, Matsukawa N, Sawamoto K. beta1 integrin signaling promotes neuronal migration along vascular scaffolds in the post-stroke brain. EBioMedicine, 16, 195–203 (2017).

16) 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).

17) Snapyan M, Lemasson M, Brill MS, Blais M, Massouh M, Ninkovic J, Gravel C, Berthod F, Götz M, Barker PA, Parent A, Saghatelyan A. Vasculature guides migrating neuronal precursors in the adult mammalian forebrain via brain-derived neurotrophic factor signaling. J Neurosci, 29(13), 4172–4188 (2009).

18) Bolteus AJ, Bordey A. GABA release and uptake regulate neuronal precursor migration in the postnatal subventricular zone. J Neurosci, 24(35), 7623–7631 (2004).

19) Mason HA, Ito S, Corfas G. Extracellular signals that regulate the tangential migration of olfactory bulb neuronal precursors: Inducers, inhibitors, and repellents. J Neurosci, 21(19), 7654–7663 (2001).

20) Kaneko N, Marin O, Koike M, Hirota Y, Uchiyama Y, Wu JY, Lu Q, Tessier-Lavigne M, Alvarez-Buylla A, Okano H, Rubenstein JL, Sawamoto K. New neurons clear the path of astrocytic processes for their rapid migration in the adult brain. Neuron, 67(2), 213–223 (2010).

21) Nguyen-Ba-Charvet KT, Picard-Riera N, Tessier-Lavigne M, Baron-Van Evercooren A, Sotelo C,

Chedotal A. Multiple roles for slits in the control of cell migration in the rostral migratory stream. J Neurosci, 24(6), 1497–1506 (2004).

22) Ohab JJ, Fleming S, Blesch A, Carmichael ST. A neurovascular niche for neurogenesis after stroke. J Neurosci, 26(50), 13007–13016 (2006).

23) Robin AM, Zhang ZG, Wang L, Zhang RL, Katakowski M, Zhang L, Wang Y, Zhang C, Chopp M. Stromal cell-derived factor 1alpha mediates neural progenitor cell motility after focal cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab (Nihongoban), 26(1), 125–134 (2006).

24) Yan YP, Lang BT, Vemuganti R, Dempsey RJ. Osteopontin is a mediator of the lateral migration of neuroblasts from the subventricular zone after focal cerebral ischemia. Neurochem Int, 55(8), 826–832 (2009).

25) Yan YP, Sailor KA, Lang BT, Park SW, Vemuganti R, Dempsey RJ. Monocyte chemoattractant protein-1 plays a critical role in neuroblast migration after focal cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab (Nihongoban), 27(6), 1213–1224 (2007).

26) Belayev L, Alonso OF, Busto R, Zhao W, Ginsberg MD. Middle cerebral artery occlusion in the rat by intraluminal suture. Neurological and pathological evaluation of an improved model. Stroke, 27(9), 1616–1622, discussion, 23 (1996).

27) Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. Stroke, 20(1), 84–91 (1989).

28) Sofroniew MV. Astrogliosis. Cold Spring Harb Perspect Biol, 7(2), a020420 (2015).

29) Thored P, Arvidsson A, Cacci E, Ahlenius H, Kallur T, Darsalia V, Ekdahl CT, Kokaia Z, Lindvall O. Persistent production of neurons from adult brain stem cells during recovery after stroke. Stem Cells, 24(3), 739–747 (2006).

30) Kaneko N, Herranz-Perez 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).

31) Riedl J, Crevenna AH, Kessenbrock K, Yu JH, Neukirchen D, Bista M, Bradke F, Jenne D, Holak TA, Werb Z, Sixt M, Wedlich-Soldner R. Lifeact: A versatile marker to visualize F-actin. Nat Methods, 5(7), 605–607 (2008).

32) Yamashiro S, Mizuno H, Smith MB, Ryan GL, Kiuchi T, Vavylonis D, Watanabe N. New single-molecule speckle microscopy reveals modification of the retrograde actin flow by focal adhesions at nanometer scales. Mol Biol Cell, 25(7), 1010–1024 (2014).

33) Wong K, Ren XR, Huang YZ, Xie Y, Liu G, Saito H, Tang H, Wen L, Brady-Kalnay SM, Mei L, Wu JY, Xiong WC, Rao Y. Signal transduction in neuronal migration: Roles of GTPase activating proteins and the small GTPase Cdc42 in the Slit-Robo pathway. Cell, 107(2), 209–221 (2001).

34) Yoshizaki H, Ohba Y, Kurokawa K, Itoh RE, Nakamura T, Mochizuki N, Nagashima K, Matsuda M. Activity of Rho-family GTPases during cell division as visualized with FRET-based probes. J Cell Biol, 162(2), 223–232 (2003).

35) Voorn P, Vanderschuren LJ, Groenewegen HJ, Robbins TW, Pennartz CM. Putting a spin on the dorsal-ventral divide of the striatum. Trends Neurosci, 27(8), 468–474 (2004).

36) Kobayakawa K, Kobayakawa R, Matsumoto H, Oka Y, Imai T, Ikawa M, Okabe M, Ikeda T, Itohara S, Kikusui T, Mori K, Sakano H. Innate versus learned odour processing in the mouse olfactory bulb. Nature, 450(7169), 503–508 (2007).

37) Marti-Fabregas J, Romaguera-Ros M, Gomez-Pinedo U, Martinez-Ramirez 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).

38) Minger SL, Ekonomou A, Carta EM, Chinoy A, Perry RH, Ballard CG. Endogenous neurogenesis in the human brain following cerebral infarction. Regen Med, 2(1), 69–74 (2007).

39) 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).

40) 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).

41) Sanai N, Nguyen T, Ihrie RA, Mirzadeh Z, Tsai HH, Wong M, Gupta N, Berger MS, Huang E, Garcia-Verdugo JM, Rowitch DH, Alvarez-Buylla A. Corridors of migrating neurons in the human brain and their decline during infancy. Nature, 478(7369), 382–386 (2011).

神経化学 Vol. 58 (No. 2), 2019, 79–83

日本神経化学会奨励賞受賞者研究紹介

脳梗塞後慢性期における制御性T細胞による組織修復メカニズムの解明

伊藤美菜子
慶應義塾大学医学部微生物学免疫学教室

はじめに

脳血管障害（脳卒中）は日本人の死因の第3位で年間11万人弱が死亡し、患者総数は100万人を超えている。脳卒中のなかでも、脳の血管が詰まるなど血流が減少することによって、酸素や栄養が不足して脳組織が壊死に至る脳梗塞が約75%を占めている。脳梗塞は死亡率が高いだけでなく後遺症が重く、患者の生活の質（QOL）が非常に低下する。発症後数時間以内の脳梗塞であれば、詰まった血管の再開通（血栓溶解または血栓除去）によって神経症状や後遺症の改善が期待できるが、そのような早期に発見できるケースは限られており、それ以降の有効な治療法に乏しい。

これまでに、著者らの研究室では、マクロファージを中心とした脳梗塞発症後の炎症プロセスを明らかにしてきた。発症1日目には炎症性のマクロファージが梗塞部位に浸潤し、死細胞由来の物質を認識して炎症性サイトカインを放出する[1,2]。その後3日目に$\gamma\delta$T細胞が浸潤しIL-17を放出して神経細胞死が亢進する[3]。それ以降はマクロファージが修復性に転換し炎症物質を除去、およそ1週間で炎症反応が収束する[4]。しかし、それ以降の慢性期において炎症は収まっていると考えられてきたため、免疫細胞の役割についてはほとんど解析されていなかった。本稿では特に神経症状の緩和に重要な脳制御性T細胞について概説する[5]。

1. 脳梗塞における脳Tregの集積

制御性T細胞（Treg）は、転写因子Forkhead box P3（Foxp3）を主要なマスター転写因子とし、自己抗原、共生細菌由来抗原、および外来抗原など多様な抗原に対して過剰な免疫応答を抑制することで、生体内の恒常性の維持に働いている[6]。これまでの研究ではTregが抑制する相手としては主に活性化されたエフェクターT細胞や樹状細胞、マクロファージなどの免疫細胞が中心であった。しかし近年、定常状態および傷害時に非リンパ組織に局在し、非免疫細胞に作用するTreg細胞が注目を集めている。それらは組織Tregと呼ばれ共通の性質を示すと同時に、それぞれの組織に特化した特徴を有する（図1）[7]。これまで脳内のTregは脳や脊髄の損傷後の炎症や多発性硬化症（MS）のマウスモデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）で解析されて来たが、組織修復に関係する脳内Tregの存在は不明であった。

実験的脳虚血再灌流（MCAO）モデル（脳梗塞モデル）では、発症2週目以降の慢性期の脳内に制御性T細胞が集積することが見出された（図2）。これまでに脳梗塞急性期（1週間以内）にTregが少数脳内に認められ、脳梗塞後の神経障害を抑制するとされてきたが、浸潤する細胞数は極めて少なく、組織Tregとしての性質を示さずにIL-10を産生するなどバイスタンダーとして若干の寄与をするのみである。しかし慢性期のTregはその数10倍以上存在し、脳梗塞巣の内部のみならず梗塞部位周辺に局在し、アストロサイトや生き残った神

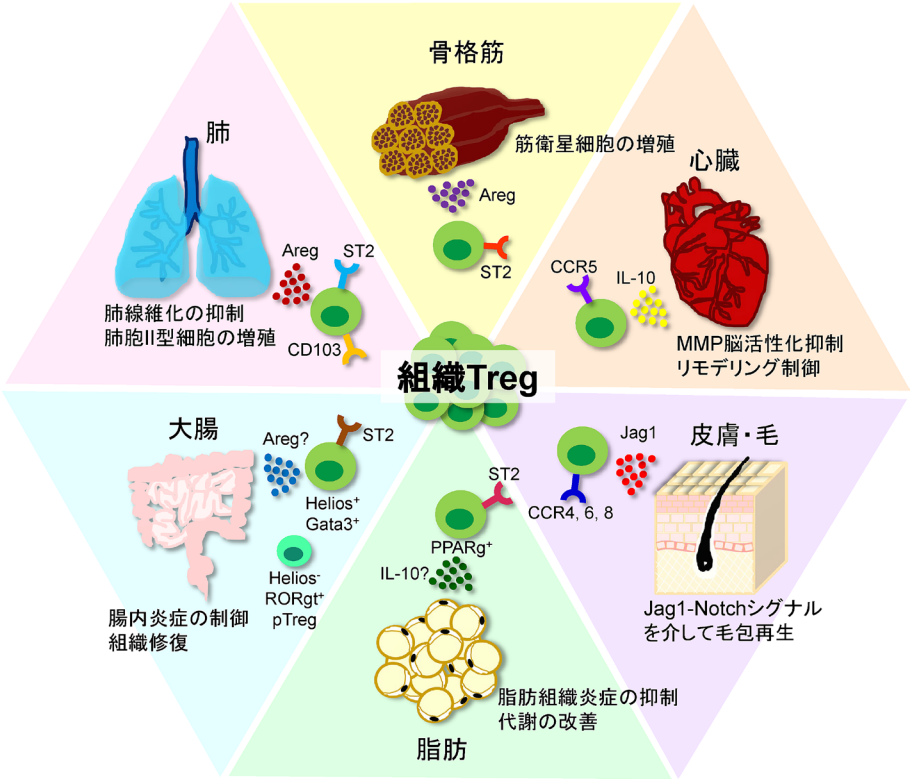

図1　組織 Treg
様々な組織で組織特異的な特徴を有する組織 Treg が存在する。

経細胞と近接していることが示された。DEREG マウス（ジフテリア毒素 DT によって Treg を一過性に除去できるマウス）を用いて Treg を除去すると神経症状が悪化した。逆に Rag 欠損マウスや CD3 ε 欠損マウスのような T 細胞が存在しないマウスに Treg を戻すと神経症状が改善された。これらのことから脳梗塞慢性期には脳内に Treg が大量に浸潤し神経症状の改善に重要な役割を果たしていることが示された。

2.　脳 Treg の性質

そこで次に脳 Treg の増幅機構を調べた。IL-2 はすべての Treg の生存、増殖で必須なサイトカインとして知られているが、抗 IL-2 抗体の投与によって脳 Treg の数は減少した。また、脳 Treg は IL-33 受容体（ST2）を高発現することから IL-33 の関与が示唆された。そこで IL-33 欠損マウス、ST2 欠損マウスを調べたところ脳 Treg の数は減少した。よって脳 Treg の増幅には IL-2、IL-33 が必須といえる。ちなみに IL-33 の発現は脳梗塞によって増加し、オリゴデンドロサイトとアストロサイトが主な産生源である。IL-33 を欠損するマウスは、修復性の M2 マクロファージ関連遺伝子の誘導が減少し、神経損傷後の回復ができなくなることが報告されており、これらの IL-33 の修復機能に脳 Treg が関与する可能性は高い。

次になぜ脳 Treg は脳指向性なのかを調べた。通常リンパ球の組織への遊走にはケモカインとその受容体が関与する。Treg はケモカイン受容体のうち CCR6 と CCR8 を高発現し、脳梗塞巣で上昇する CCL20 や CCL1 依存的に脳内に浸潤した。逆に CCL20 や CCL1 を脳室投与すると Treg が増加し、神経症状も改善された。

遺伝子発現解析からも脳 Treg は他の組織 Treg に類似していることが示された。しかし脳 Terg に

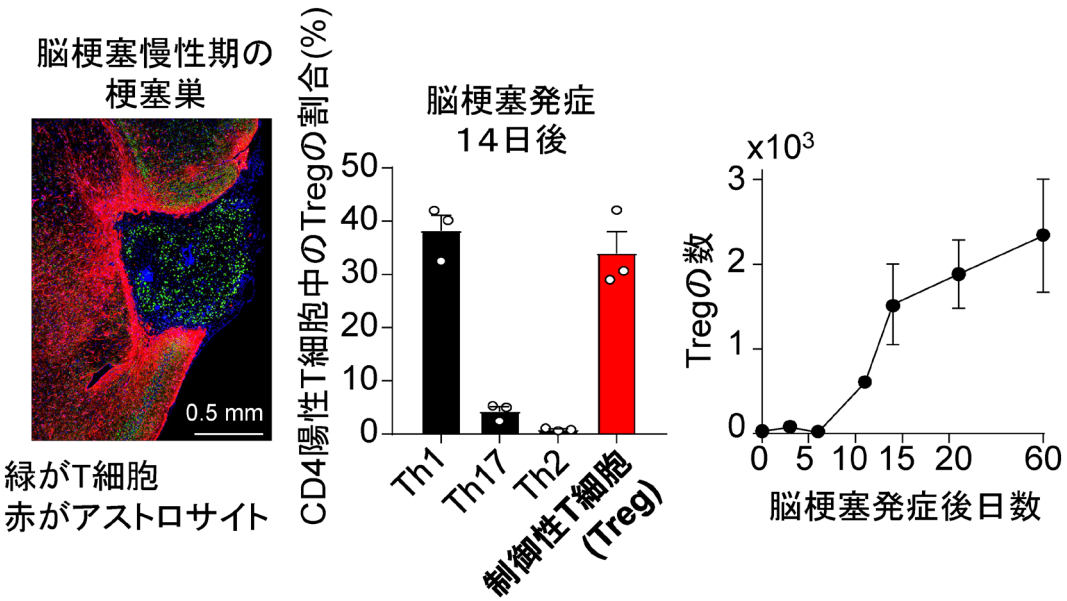

図2　脳梗塞慢性期の Treg の集積
脳梗塞慢性期には梗塞巣とその周囲に T 細胞が集積している。$CD4^{+}$T 細胞のうち約半数が Treg であり、脳 Treg は発症後2週間程度で脳内に浸潤し増加した。

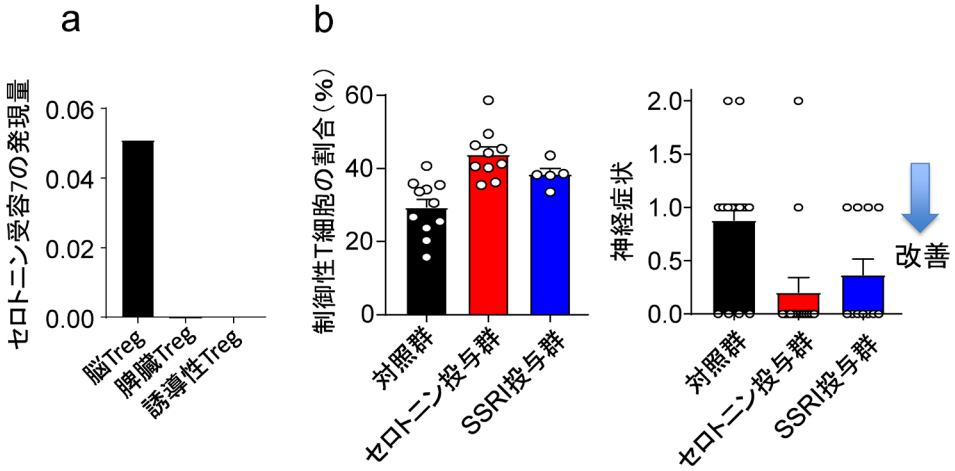

図3　脳 Treg のセロトニン受容体7（HTR7）の発現とセロトニンあるいは選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）による治療効果
(a)脳 Treg はセロトニン受容体7を発現しているがそれ以外の組織の Treg では発現していない。
(b)セロトニンや SSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害薬：Fluoxetine）を脳梗塞慢性期（発症7日後から）投与すると、脳 Treg は増殖し、神経症状も改善した。

はそれらにない特徴的な遺伝子発現も見られた。特に通常 T リンパ球に見られない神経関連遺伝子がいくつか発現している。脳 Treg は cAMP を上昇させるセロトニン受容体7（Htr7）を発現していた（図3a）。cAMP は Treg の増殖を促進すると同時に機能を増強させることが知られている。予想通り

単離された脳 Treg は Htr7 依存的に増殖・活性化された。脳梗塞慢性期にセロトニンや選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）を投与すると脳 Treg が増加し神経症状が改善した（図3b）。よって脳 Treg は脳という特殊な環境に順応した機能を獲得しており、神経伝達物質によって刺激を受ける増幅するという非常に興味深い性質を有している。どのような機構で脳 Treg は神経関連遺伝子を発現するのかは解明すべき今後の重要な課題である。

3. 脳 Treg によるアストログリオーシスの制御機構

ではどのような仕組みで脳 Treg は脳機能改善に寄与しているのであろうか？脳内 Treg を除去、あるいは減少させるとアストロサイトの過剰な活性化が認められ、運動野の神経細胞がアポトーシスを起こしていた。これが Treg 除去による運動機能回復の遅れに繋がっていると考えられる。アストロサイトの活性化は瘢痕形成を誘導し神経細胞を炎症から隔離するために必要であるが、過剰に活性化されたアストロサイトは神経毒性因子を産生し、むしろ神経細胞を傷害したり、神経伸長を阻害したりする[8]。脳 Treg はアストロサイトの過剰な活性化（アストログリオーシス）を抑制していることがわかった。アストロサイトの活性化には IL-6 などの炎症性サイトカインが重要である。試験管内で脳 Treg と活性化したミクログリアやアストロサイトを共培養すると、IL-6 の産生が抑制されることがわかった。また Treg の移入によりアストロサイトの過剰な活性化が抑制され、IL-6 の下流で活性化される STAT3 のリン酸化が抑制され、神経症状が改善した。脳 Treg の特徴のひとつは Areg を強く産生することであるが、Areg はマクロファージにおいて IL-6 や TNF-α などの炎症性サイトカインの産生を抑制することが知られている。Areg の脳室内投与により、アストロサイトの活性化が抑制され、神経症状が改善した。試験管内の実験で抗 Areg 抗体を投与すると脳 Treg によるミクログリアやアストロサイトからの IL-6 産生抑制が部分的に解除された。さらに個体でも Areg を欠損する Treg では野生型 Treg で認められたアストロサイトの抑制や神経症状の改善が認められなかった。Areg が IL-6 産生を阻害する分子機構は不明であるものの、Areg は脳 Treg の重要な機能分子と言える。また Areg は神経幹細胞の増殖に直接的に働いている可能性もある[9]。

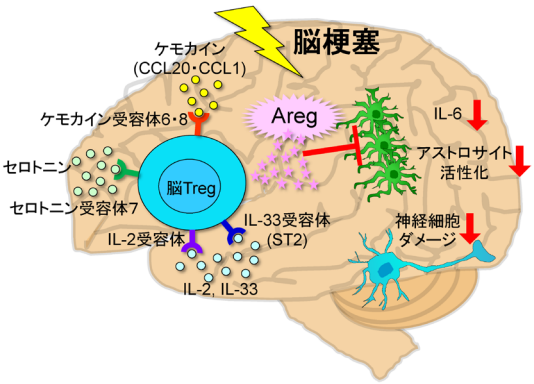

図4　脳 Treg による神経損傷の制御メカニズム
脳 Treg は脳梗塞慢性期にケモカイン依存的に脳内に浸潤する。インターロキン（IL-2, IL-33）やセロトニンによって増殖し、アンフィレグリン（Areg）を産生する。Areg はインターロイキン6（IL-6）の産生を抑制することでアストロサイトの過剰な活性化を抑え、神経細胞を守る。

おわりに

脳梗塞後の脳 Treg の意義や特徴、脳 Treg による組織修復機構ついて概説した（図4）。組織損傷後の炎症の慢性期に Treg が修復に働いているのは脳だけではない。多くの組織で一見炎症が治まったように見えても Treg が組織修復や恒常性の維持に働いている可能性がある。組織における Treg の生存や増殖をもたらす自己抗原や Treg を刺激するリガンドは、組織特異的な Treg の機能に重要である可能性が高い。抗原やリガンドの探索も含め、Treg の組織特異的なフェノタイプを解析することによって、組織特異的な Treg を誘導、増殖することができれば、Treg を用いた組織特異的な治療法の開発につながることが期待される。

謝　辞

本研究を遂行するにあたり、多大なるご指導を賜りました慶應義塾大学の吉村昭彦教授および研究室の皆様、東京都医学総合研究所の七田崇プロジェクトリーダーに心より感謝申し上げます。また、ご助言を賜りました慶應義塾大学の田中謙二先生、名古屋市立大学の澤本和延先生に厚く御礼申し上げます。最後に、本稿執筆の機会を与えてくださいました日本神経化学会奨励賞選考委員の先生方、関係者の先生方に厚く御礼申し上げます。

文　献

1) Shichita T, Hasegawa E, Kimura A, Morita R, Sakaguchi R, Takada I, Sekiya T, Ooboshi H, Kitazono T, Yanagawa T, Ishii T, Takahashi H, Mori S, Nishibori M, Kuroda K, Akira S, Miyake K, Yoshimura A. Peroxiredoxin family proteins are key initiators of post-ischemic inflammation in the brain. Nat Med, 18(6), 911–917 (2012).
2) Ito M, Shichita T, Okada M, Komine R, Noguchi Y, Yoshimura A, Morita R. Bruton's tyrosine kinase is essential for NLRP3 inflammasome activation and contributes to ischaemic brain injury. Nat Commun, 6(1), 7360 (2015).
3) Shichita T, Sugiyama Y, Ooboshi H, Sugimori H, Nakagawa R, Takada I, Iwaki T, Okada Y, Iida M, Cua DJ, Iwakura Y, Yoshimura A. Pivotal role of cerebral interleukin-17-producing gammadeltaT cells in the delayed phase of ischemic brain injury. Nat Med, 15(8), 946–950 (2009).
4) Shichita T, Ito M, Morita R, Komai K, Noguchi Y, Ooboshi H, Koshida R, Takahashi S, Kodama T, Yoshimura A. MAFB prevents excess inflammation after ischemic stroke by accelerating clearance of damage signals through MSR1. Nat Med, 23(6), 723–732 (2017).
5) Ito M, Komai K, Mise-Omata S, Iizuka-Koga M, Noguchi Y, Kondo T, Sakai R, Matsuo K, Nakayama T, Yoshie O, Nakatsukasa H, Chikuma S, Shichita T, Yoshimura A. Brain regulatory T cells suppress astrogliosis and potentiate neurological recovery. Nature, 565(7738), 246–250 (2019).
6) Ito M, Iizuka-Koga M, Ando M, Yoshimura A. Development and functional modulation of regulatory T cells by transcription factors and epigenetics. Cornea, 37(Suppl 1), S42–S49 (2018).
7) Panduro M, Benoist C, Mathis D. Tissue tregs. Annu Rev Immunol, 34(1), 609–633 (2016).
8) Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, Bennett ML, Munch AE, Chung WS, Peterson TC, Wilton DK, Frouin A, Napier BA, Panicker N, Kumar M, Buckwalter MS, Rowitch DH, Dawson VL, Dawson TM, Stevens B, Barres BA. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. Nature, 541(7638), 481–487 (2017).
9) Kimura H, Schubert D. Schwannoma-derived growth factor promotes the neuronal differentiation and survival of PC12 cells. J Cell Biol, 116(3), 777–783 (1992).

神経化学 Vol. 58 (No. 2), 2019, 84–90

日本神経化学会奨励賞受賞者研究紹介

神経化学的方法に基づいた合理的設計による新規超高速多色カルシウムセンサーの開発

井上　昌俊
Department of Bioengineering, Stanford University School of Medicine

はじめに

脳は複数の異なる神経細胞種がそれぞれ時空間的に決まった順序で発火し、正常な認知・学習機能を発揮すると考えられている。特に、脳情報は神経ネットワークにおける特定の細胞種の神経発火パターン（周波数、発火タイミング、および異なる細胞同士の同期発火）にコードされていると考えられているが、個別の行動と神経発火パターンの関係は不明である。その主要な理由として計測手法が未発達であることが挙げられる。これまでの神経活動（神経発火、シナプス活動）計測には、電気生理学的手法により神経発火を計測する手法が汎用されてきた。この手法は高い時間分解能を有しているものの、細胞種および細胞の空間情報を厳密に同定することはできず、活動をしていない細胞に至ってはその存在を検出できない。近年、この脳情報を読み解くのに、発火に伴い細胞外のカルシウム（Ca^{2+}）が細胞内に流入することを利用して、蛍光 Ca^{2+}センサーを用いた神経活動イメージング法が急速に普及しつつある。これを応用して、空間情報を保持したまま、数万個もの大規模な神経活動を単一細胞レベルで同時に記録することが可能である。その中でも、特定の神経細胞種に発現させることができ、長期観察可能であるため、GCaMP をはじめとする遺伝子にコードされた Ca^{2+}センサー（Genetically Encoded Calcium Indicator、以下 GECI と略）が広く用いられている。しかしながら、従来の生体内で実用的な GECI は緑色のみであるため、複数の神経細胞種の発火を同時計測するには困難であった。加えて、従来の GECI は入力の有無のみを検出しており、個々の神経発火パターン（発火頻度、回数）を読み取るには不十分であった。

本稿では脳情報を精密に解読するための新規超高速多色 Ca^{2+}センサーの開発とその応用例について過去の報告と筆者らの研究成果を紹介する。

神経発火パターンを解読するにはどのような Ca^{2+} センサーがいいか

現在では神経科学研究に欠かせない技術となっている Ca^{2+}イメージングによる神経活動計測は 1982 年に Roger Tsien らが低分子蛍光色素[1] を開発したことに端を発し、1997 年に同研究室の宮脇博士らが 2 つの蛍光タンパク質のスペクトルの変化を利用した FRET 型の cameleon[2] を開発したことにより GECI の歴史が始まった。この知見を基に、2001 年に中井博士らが緑色単色の G-CaMP[3] を開発したことにより、標準的な顕微鏡システムにおいて Ca^{2+}濃度変化の計測を可能にした。GCaMP は改変 GFP とカルモジュリン（CaM）および Ca^{2+}/CaM 結合領域である MLCK 由来の M13 配列からなり、Ca^{2+}濃度の上昇に伴い蛍光強度が増加する。さらに、中井グループ、Janelia がこれを改良し、GCaMP3–8 および jGCaMP7 と順次開発し[4–9]、Ca^{2+}フリーと Ca^{2+}飽和状態のダイナミックレンジを最大化させる努力してきた。これにより、哺乳類 *in vivo* で発火の有無を検出できるようになったが、未だ発火パターンを精密に解読するのが困難

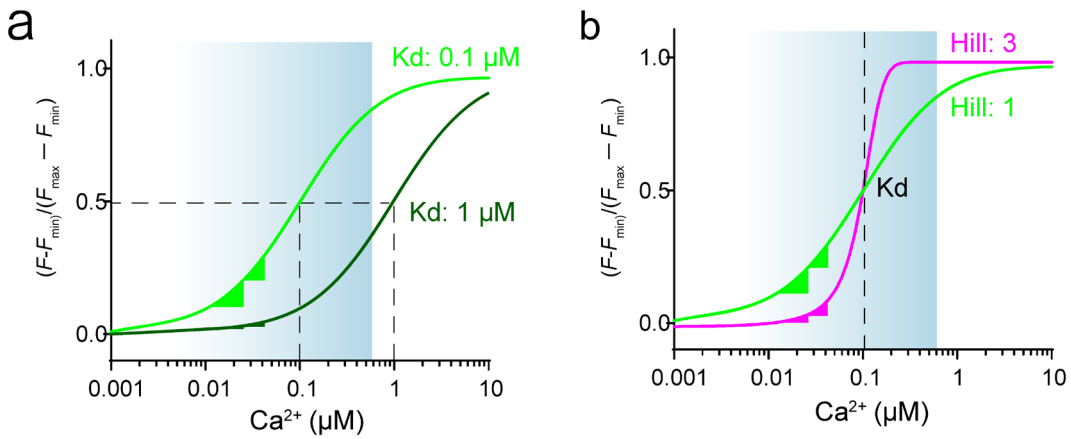

図1　Ca^{2+}センサーのCa^{2+}親和性と線形性の関係

(a)見たい現象のCa^{2+}濃度変化の範囲に合わせて、適切な感度のCa^{2+}センサーを選択する必要がある。神経発火に伴うCa^{2+}濃度変化なら、K_d: 100–200 nMの範囲が至適レンジと考えられる。K_d値が100 nM(緑)と1 μMで静的なCa^{2+}濃度状態から発火に伴うCa^{2+}濃度変化の蛍光変化率が全く異なる。青色のグラデーションは予想される神経発火に伴うCa^{2+}濃度変化の範囲。

(b)同じK_d値であっても、Hill係数の違いにより、検出できるCa^{2+}濃度変化の範囲が異なる。Hill係数が1に近いほど、より広範囲かつ線形な変化になる。Hill係数が高くなるほど、より狭い範囲のCa^{2+}変化を検出し、Hill係数が高いと、2つの異なる静的なCa^{2+}濃度状態から絶対値のCa^{2+}濃度変化が同じでも、全く異なる蛍光強度変化を引き起こす(マゼンタ)。一方、Hill係数が1だと、同じ蛍光変化率である(緑)。青色のグラデーションは予想される神経発火に伴うCa^{2+}濃度変化の範囲。

であった。

近年開発されたGCaMPはCa^{2+}飽和状態の蛍光強度が元となるEGFPと同程度の明るさまでに至り、(改変EGFPを使用している限り)上限の蛍光強度を改善する余地はほぼないと考えられる。また、Ca^{2+}フリー状態の蛍光強度においても発火が無い静的な状態において蛍光強度を検出できないとΔF/Fを計算できないため(この場合、ΔF/Fは無限値をとる)、下限値の改善にも限界がある。では、どの点に改善の余地があるだろうか。① *In vivo*における細胞内Ca^{2+}濃度は数十nMと考えられているので、単一発火に伴う微弱なCa^{2+}濃度変化を捉えるにはこの濃度に対応した高感度であることが必要がある(図1a)。②また、単一発火を検出し、かつ20発のような連続発火を違いとして検出するような発火回数と蛍光変化が線形に変化する必要がある。これを実現するために、Ca^{2+}濃度と蛍光強度の変化の関係を示すHill係数が『1』のGECIを作出することが必要である(図1b)。しかしながら、従来のGECIはHill係数が2–3付近であることから、複数の発火に対し非線形的に蛍光強度が変化し、かつ、広範囲のCa^{2+}濃度を検出するのが困難であった。

また、従来の最速のGECIでも単一発火に伴うCa^{2+}立ち上がりが60ミリ秒、Ca^{2+}減衰は200ミリ秒程度と遅いので、高頻度の発火を解読するためには蛍光変化の速度を早くする必要がある。低分子蛍光色素を含めたCa^{2+}センサー全体においても、従来のセンサーはパルアルブミン(PV)抑制性細胞のような100 Hzで高頻度発火する細胞の活動を読み取ることが課題として残されていた。

一方、緑色GECIの有用性が認知されるに伴い、Campbell・永井グループが2011年に初めて赤色GECI(R-GECO)[10]の開発に成功し、中井グループおよびJanaliaがこれを改良し、R-CaMP1.07[11]、RCaMP1[12]を開発した。しかしながら、これらの

赤色 GECI は脳スライス標本においてまでしか発火を検出できていなかったことから、生体内において複数細胞種の神経発火を同時にかつ精密に解読することが困難であった。これらの課題を解決するために①多色化、② Ca^{2+}に対する蛍光変化が早く、③ Ca^{2+}高親和性かつ、④発火回数と蛍光変化に線形の関係がある GECI を開発することが望ましいと考えた。

合理的設計による生体内での神経活動を可視化する赤色 Ca^{2+}センサー R-CaMP2 の開発

上述したように、GECI の性能を決めるものとして4条件（ダイナミックレンジ、高感度、Hill 係数、キネティクス）がある。これまでのアミノ酸変異をランダムに導入するスクリーニングでは全条件が変動するので、これを兼ね備えるセンサーを見出すのは困難である[7, 10]。著者らは4条件の内1つでも上記条件を制御可能にすれば、従来のスクリーニング法より効率的に有用センサーを見出すことができると考えた。筆者らはこれまでに生化学的手法により CaMKK は Ca^{2+}とカルモジュリン（CaM）との複合体に対し高親和性かつ Hill 係数が低いことを示唆する結果を見出したことから、上記2条件はあらかじめ備わっていることが示唆される。これを検証するため、従来の最高性能の赤色 GECI の R-CaMP1.07 を骨格として用い、M13 配列を ckkap 配列と置換した。さらに、高いダイナミックレンジを最適化させるために、合計で150 個の候補となる変異体を *in vitro* においてスクリーニングをした。その結果、既存の赤色 Ca^{2+}センサーに比べ感度が3倍も向上し、かつ、Hill 係数が1付近であることから線形性が圧倒的に高い赤色 Ca^{2+}センサーを作出し、R-CaMP2 と命名した[13]。予想外のボーナスとして、皮質スライス標本において、従来の高速赤色 GECI（R-CaMP1.07）の4倍の40 Hz もの高頻度の発火に追従する高速 GECI の作出に成功した。また、*In vivo* において、2光子イメージング法と電気生理法を同時に行い、R-CaMP2 は入力回数と蛍光変化に強い線形の関係にあることを見出し（図2）、単一活動電位を十分

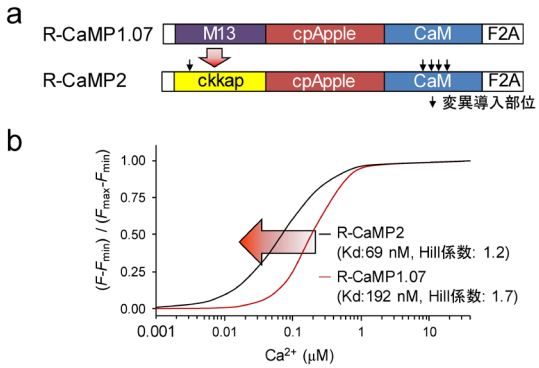

図2　高感度かつ Hill 係数が1付近の赤色 Ca^{2+}センサー“R-CaMP2”の開発
(a) 従来の赤色 Ca^{2+}センサー R-CaMP1.07 の Ca^{2+}/CaM 結合配列（M13）を、R-CaMP2 では CAMKK の Ca^{2+}/CaM 結合配列（ckkap）と置換した。矢印は変異を導入した部位。
(b) R-CaMP1.07 および R-CaMP2 の滴定曲線。Ca^{2+}に対し高親和性かつ Hill 係数が1付近の赤色 Ca^{2+}センサーを作出することに成功した。文献13 より改変・転載。

に検出できる唯一の赤色 GECI であることを示した。R-CaMP2 は生体内で神経発火およびシナプス活動の計測を初めて可能とする赤色 GECI であり、緑色 GECI と組み合わせることで、マウス大脳皮質における興奮性錐体細胞（Pyr）と抑制性ソマトスタチン（SST）細胞の2つの異なる神経細胞種の神経活動を同時に計測することを可能にした。その結果、SST 細胞同士の同期発火が SST-Pyr および Pyr 細胞同士よりはるかに高いことを示し、従来の電気生理学的知見と一致することを確認した。この結果は2色の Ca^{2+}センサーを用いることにより、初めて2つの神経細胞種の関係を明らかにしたことになる。さらに、自由行動中の線虫の抑制性運動神経細胞にチャネルロドプシンと緑色 GECI を発現させ、一方その投射先である筋細胞に R-CaMP2 を発現させて、それぞれの活動を同時計測した。光照射により、抑制性運動神経では活動が上昇する一方、標的である筋細胞では Ca^{2+}濃度の急速低下に伴い弛緩が生じ、それまで動いていた線虫を運動停止させることに成功した。このように、光遺伝学的行動制御を実施するときに、関連回路内における高い時間分解能での神経活動計測を実践することが可能となった。

超高速・高感度の多色（青、緑、黄、赤）Ca^{2+}センサー XCaMP の開発

R-CaMP2 開発の知見により、ckkap 配列は GECI の性能を決める4条件（高感度、ダイナミックレンジ、キネティクス、Hill 係数）のうち、3条件（高感度、キネティクス、Hill 係数）制御可能であることが示唆された。それでは ckkap 配列はどれくらい普遍性があるのか、他の色に適応して検討することにした。まず、既存の緑色 GECI の中では最も Hill 係数が低い G-CaMP4.1（Hill 係数＝2.1）を骨格として、M13 配列を ckkap 配列に置換した。さらに、リンカー配列に合計100 個の変異を導入し、*in vitro* にてスクリーニングした。その結果、どの候補センサーも 20–200 nM と Ca^{2+}高感度であり、Hill 係数も1付近と線形性を保っていることから、我々の仮説を裏付ける結果となった（図3）。さらに、脳スライス標本にてスクリーニングした結果、これまでの Ca^{2+}センサーで最速の緑色 GECI である XCaMP-Gf および単一の活動電位に伴う Ca^{2+}応答が最大のダイナミックレンジを持つ XCaMP-G を開発した。これを基にし、構造情報を用いて多色化をするための変異を加えて、Hill 係数がおよそ1の『XCaMP（それぞれ XCaMP-B、XCaMP-Y、XCaMP-R）』を作成した[14]。生体マウス脳における XCaMP の性能を検証するために、各 XCaMP および従来の GECI を大脳皮質バレル野第2/3 層錐体細胞にそれぞれ強制発現させ、2 光子イメージング法と電気生理法を同時に行った。その結果、全ての XCaMP センサーが神経発火回数と蛍光強度の変化の間に強い線形の関係を有することを見出し、単一の活動電位を鋭敏に検出することを示した。単一活動電位に対し XCaMP-Gf, XCaMP-G は従来の最も高性能な GCaMP6f に比べ3–5 倍も大きいダイナミックレンジを示し、立ち上がり、減衰キネティクスもそれぞれ4 倍、1.2–1.5 倍早くなった。この結果は、XCaMP-Gf が遺伝子にコードされた全ての Ca^{2+}センサーの中で

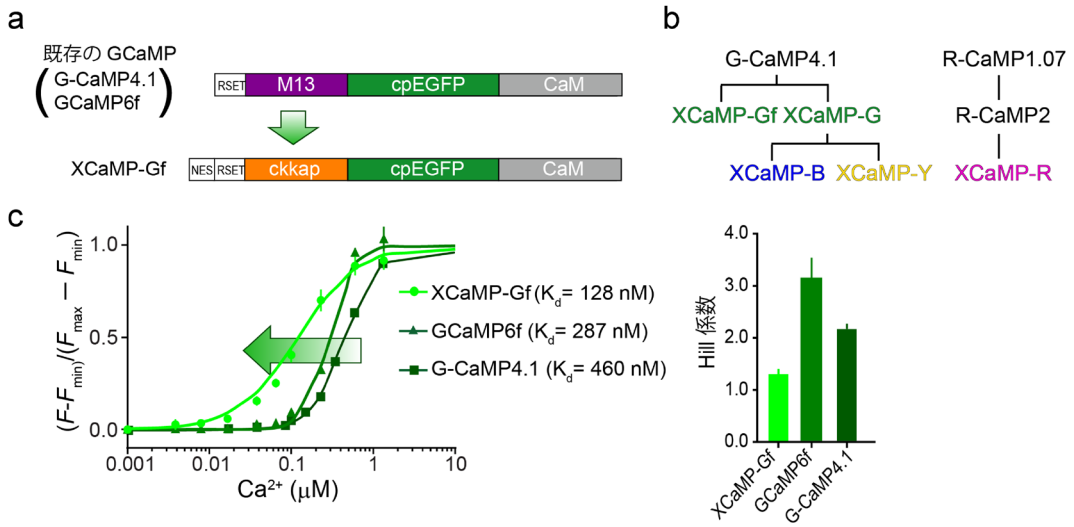

図3　高速、高感度かつ Hill 係数が1付近の「XCaMP」センサーの開発
(a) 従来の緑色 GECI（G-CaMP4.1）の Ca^{2+}/CaM 結合配列（M13）を CaMKK の Ca^{2+}/CaM 結合配列（ckkap）に置換し、さらなる変異を追加することにより、Ca^{2+}に対して高親和性の緑色 GECI の作出に成功した。
(b) XCaMP センサーの系譜。
(c) 従来の GECI は Ca^{2+}濃度と蛍光変化の関係を示す Hill 係数が2付近またはそれ以上であったことから、複数の神経発火に対し非線形的に蛍光変化するのに対し、XCaMP-Gf は Hill 係数を『1』に近づけたため、非常に高い線形性を示す。文献14 より改変・転載。

世界最高速であることを意味する。XCaMP-Y と XCaMP-R も XCaMP-Gf と同等な最高性能なダイナミックレンジおよびキネティクスを示した。

次に、世界最速の XCaMP-Gf を用いることにより、マウス生体内において高頻度発火するパルアルブミン（PV）陽性抑制性神経細胞の発火パターンを読み取れるかを検討した。PV 細胞に XCaMP-Gf または比較のために GCaMP6f を発現させ、2 光子イメージング法と電気生理法を同時に行った。Ca^{2+}イメージングのデータから発火頻度を予測し、実際の電気生理のデータと答え合わせをすることにより、両者の GECI の性能を比較した。その結果、高頻度発火帯において XCaMP-Gf は GCaMP6f よりも発火頻度を有意に精度良く読み取れることを示された（図4a）。

また、生体内で計測可能な初めての青色の XCaMP-B を作成したことにより、自由行動下において XCaMP-Gf と XCaMP-R を組み合わせて、異なる 3 種類の神経細胞種（興奮性錐体細胞、抑制性細胞の PV および SST 細胞）の同時活動計測を試みた。自由行動下においてミリ秒単位の高速神経活動計測を可能とするファイバーフォトメトリー法を用いてマウス前頭前野における物体探索行動時の神経活動計測に初めて成功した（図4b）。その結果、抑制性 PV 細胞が SST 細胞に 300 ミリ秒程先行して活動し、その相前後に興奮性錐体細胞が活動するという各細胞種が時間的に精緻に制御されていることを初めて示した。

さらに、従来測定可能な色域が限られていたため、樹状突起または軸索の一方のみしか活動計測できなかったので、両者の関係については不明であった。生体内で計測可能な初めての黄色の XCaMP-Y を作成したことにより、XCaMP-R と組み合わせれば、一つの 2 光子励起波長でプレ・ポストシナプスといった小さい構造物を同時計測可能であることが期待される。興奮性細胞の樹状突起に XCaMP-R を、抑制性 SST 細胞の軸索に XCaMP-Y を発現させ、時空間的な軸索・樹状突起間の発火制御測定を試みた（図4c）。その結果、SST 抑制性軸索が活動した時のみ、空間的に隣接する興奮性樹状突起での活動が有意に低下した。時間的には、軸索が活性化する 1 秒前後で樹状突起の活動が有意に低下した。これは、抑制性シナプス伝達による transsynaptic な時空間動態制御を可視化し

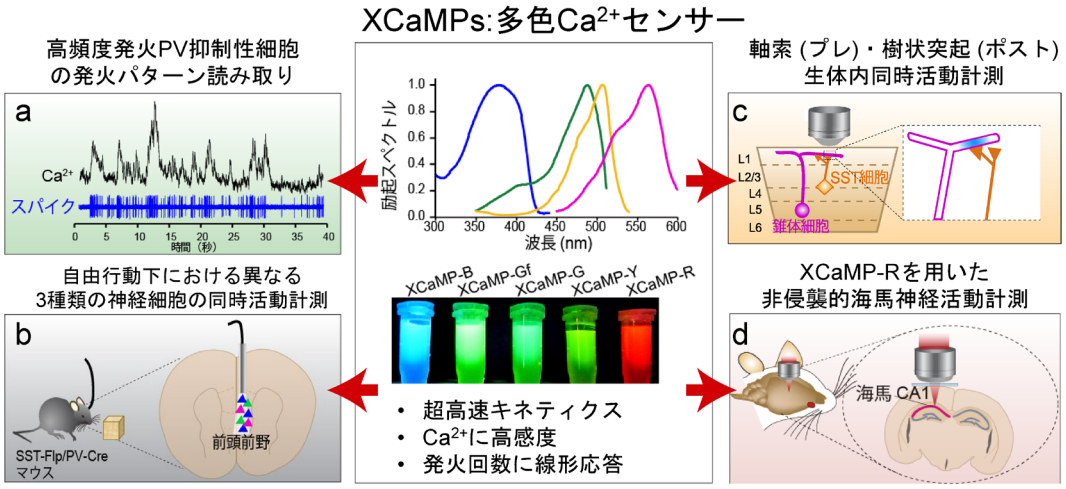

図4　XCaMP センサー開発により得られた知見

超高速・高感度・線形性を特徴とする多色 Ca^{2+}センサーの『XCaMP』センサーを開発したことにより、(a) 高頻度発火 PV 抑制性細胞の発火パターンの解読、(b) マウス自由行動下における異なる 3 種類の神経細胞の同時計測、(c) 軸索から樹状突起への神経情報が伝達する様子の同時活動計測、(d) 非侵襲的に脳深部である海馬神経活動計測に成功した。文献14 より改変・転載。

た最初の例となる。

最後に、XCaMP-Rが赤色と長波長シフトしているため、光の組織内散乱が少ないことを利用し、従来型の2光子顕微鏡を用いて従来の可視化対象上部の大脳皮質を一切除去せず、非侵襲的に海馬CA1領域の錐体細胞神経活動の直接計測を実現した（図4d）。感覚入力に伴った持続的な活動様式を観察することができました。以上のように、XCaMPを用いることにより、従来計測困難であった複数細胞種間の脳神経ダイナミクスを高時空分解能で明らかにする新規の方法論を提示したと言える。

おわりに

脳の中でどのように発火パターンで情報処理をしているのかを解明するために、生きた個体内で神経活動を可視化するツールおよび顕微鏡技術の進歩はめざましい。2008年にノーベル化学賞を受賞したRoger Tsien博士らが低分子蛍光色素およびGFPについて成し遂げた偉業に端を発し、宮脇・Campbell・永井・中井らが継承してきたチャレンジに新たな展開をもたらすと考えられる。本研究では新規配列を用いて合理的に設計することにより、ダイナミックレンジを最大化するだけでなく、線形化・高速化Ca^{2+}センサーを開発し、神経活動の有無だけでなく神経発火パターンを精密に計測することを可能にした。同時に、*in vivo*で計測可能な多色Ca^{2+}センサーを開発し、従来では不可能であった2つ以上の異なる神経ネットワークの関係を解明することを可能にし、新たなツールキットを構築したと考えられる。この方法を用いることにより、神経発火パターンの解読による脳の作動原理をはじめとして、神経発火パターンの異常に起因する精神疾患の解明に役立つことが期待される。行動中の神経発火パターンを計測できるようになれば、行動と神経発火パターンの因果関係を求めたくなる。様々なスペクトルを持つオプシンと多色GECIを自在に組み合わせて、単一細胞レベルで光のみで神経活動を計測中に操作するといったall-opticalイメージングが可能となる[15]。特に、XCaMPセンサーの高速性を利用して、特定の頻度の神経発火時のみに、活動を操作するといったクローズドループall-opticalイメージングが可能となり、脳内における発火パターンの情報表現の因果律にまで迫ることが可能となることを大いに期待している。

謝　辞

本稿で紹介した研究成果は東京大学大学院医学系研究科神経生化学教室およびスタンフォード大学医学部バイオエンジニアリング専攻で得られました。多大なるご指導を賜りました尾藤晴彦教授、Karl Deisseroth教授に厚く御礼を申し上げます。特に、本プロジェクトは、一貫して、狩野方伸研究室（東大）の竹内敦也博士ならびに喜多村和郎研究室（山梨大）の真仁田聡助教との文字通り不眠不休のコラボを続けた成果であり、このような協力体制を築いて下さった両研究室に心から感謝申し上げます。また、研究遂行にあたり多大なるご助力を賜りました中井淳一研究室（埼玉大、現東北大）、根本知己研究室（北大）、横山弘之研究室（東北大）、崎村健司研究室（新潟大）、今村健志研究室（愛媛大）の皆様に深く感謝申し上げます。最後になりますが、本稿を執筆する機会を与えてくださいました日本神経化学会奨励賞選考委員の先生方、関係者の先生方に厚く御礼申し上げます。

文　献

1) Tsien RY, Pozzan T, Rink TJ. Calcium homeostasis in intact lymphocytes: Cytoplasmic free calcium monitored with a intracellularly trapped fluorescent indicator. J Cell Biol, 94(2), 325–334 (1982).
2) Miyawaki A, Llopis J, Heim R, McCaffery JM, Adams JA, Ikura M, Tsien RY. Fluorescent indicators for Ca^{2+} based on green fluorescent proteins and calmodulin. Nature, 388(6645), 882–887 (1997).
3) Nakai J, Ohkura M, Imoto K. A high signal-to-noise Ca(2+) probe composed of a single green fluorescent

protein. Nat Biotechnol, 19(2), 137–141 (2001).

4) Tian L, Hires SA, Mao T, Huber D, Chiappe ME, Chalasani SH, Petreanu L, Akerboom J, McKinney SA, Schreiter ER, Bargmann CI, Jayaraman V, Svoboda K, Looger LL. Imaging neural activity in worms, flies and mice with improved GCaMP calcium indicators. Nat Methods, 6(12), 875–881 (2009).
5) Shindo A, Hara Y, Yamamoto TS, Ohkura M, Nakai J, Ueno N. Tissue-tissue interaction-triggered calcium elevation is required for cell polarization during Xenopus gastrulation. PLoS One, 5(2), e8897 (2010).
6) Akerboom J, Chen TW, Wardill TJ, Tian L, Marvin JS, Mutlu S, Calderón NC, Esposti F, Borghuis BG, Sun XR, Gordus A, Orger MB, Portugues R, Engert F, Macklin JJ, Filosa A, Aggarwal A, Kerr RA, Takagi R, Kracun S, Shigetomi E, Khakh BS, Baier H, Lagnado L, Wang SS, Bargmann CI, Kimmel BE, Jayaraman V, Svoboda K, Kim DS, Schreiter ER, Looger LL. Optimization of a GCaMP calcium indicator for neural activity imaging. J Neurosci, 32(40), 13819–13840 (2012).
7) Chen TW, Wardill TJ, Sun Y, Pulver SR, Renninger SL, Baohan A, Schreiter ER, Kerr RA, Orger MB, Jayaraman V, Looger LL, Svoboda K, Kim DS. Ultrasensitive fluorescent proteins for imaging neuronal activity. Nature, 499(7458), 295–300 (2013).
8) Ohkura M, Sasaki T, Sadakari J, Gengyo-Ando K, Kagawa-Nagamura Y, Kobayashi C, Ikegaya Y, Nakai J. Genetically encoded green fluorescent Ca^{2+} indicators with improved detectability for neuronal Ca^{2+} signals. PLoS One, 7(12), e51286 (2012).
9) Dana H, Sun Y, Mohar B, Hulse BK, Kerlin AM, Hasseman JP, Tsegaye G, Tsang A, Wong A, Patel R, Macklin JJ, Chen Y, Konnerth A, Jayaraman V, Looger LL, Schreiter ER, Svoboda K, Kim DS. High-performance calcium sensors for imaging activity in neuronal populations and microcompartments. Nat Methods, 16(7), 649–657 (2019).
10) Zhao Y, Araki S, Wu J, Teramoto T, Chang YF, Nakano M, Abdelfattah AS, Fujiwara M, Ishihara T, Nagai T, Campbell RE. An expanded palette of genetically encoded Ca^{2+} indicators. Science, 333(6051), 1888–1891 (2011).
11) Ohkura M, Sasaki T, Kobayashi C, Ikegaya Y, Nakai J. An improved genetically encoded red fluorescent Ca^{2+} indicator for detecting optically evoked action potentials. PLoS One, 7(7), e39933 (2012).
12) Akerboom J, Carreras Calderón N, Tian L, Wabnig S, Prigge M, Tolö J, Gordus A, Orger MB, Severi KE, Macklin JJ, Patel R, Pulver SR, Wardill TJ, Fischer E, Schüler C, Chen TW, Sarkisyan KS, Marvin JS, Bargmann CI, Kim DS, Kügler S, Lagnado L, Hegemann P, Gottschalk A, Schreiter ER, Looger LL. Genetically encoded calcium indicators for multi-color neural activity imaging and combination with optogenetics. Front Mol Neurosci, 6, 2 (2013).
13) Inoue M, Takeuchi A, Horigane S, Ohkura M, Gengyo-Ando K, Fujii H, Kamijo S, Takemoto-Kimura S, Kano M, Nakai J, Kitamura K, Bito H. Rational design of a high-affinity, fast, red calcium indicator R-CaMP2. Nat Methods, 12(1), 64–70 (2014).
14) Inoue M, Takeuchi A, Manita S, Horigane SI, Sakamoto M, Kawakami R, Yamaguchi K, Otomo K, Yokoyama H, Kim R, Yokoyama T, Takemoto-Kimura S, Abe M, Okamura M, Kondo Y, Quirin S, Ramakrishnan C, Imamura T, Sakimura K, Nemoto T, Kano M, Fujii H, Deisseroth K, Kitamura K, Bito H. Rational engineering of XCaMPs, a multicolor GECI suite for *in vivo* imaging of complex brain circuit dynamics. Cell, 177(5), 1346–1360.e24 (2019).
15) Marshel JH, Kim YS, Machado TA, Quirin S, Benson B, Kadmon J, Raja C, Chibukhchyan A, Ramakrishnan C, Inoue M, Shane JC, McKnight DJ, Yoshizawa S, Kato HE, Ganguli S, Deisseroth K. Cortical layer-specific critical dynamics triggering perception. Science, 365(6453), eaaw5202 (2019).

神経化学 Vol. 58 (No. 2), 2019, 91–95

日本神経化学会奨励賞受賞者研究紹介

意欲行動における腹側海馬の機能解明

吉田慶多朗
慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室

はじめに

意欲は、目標を達成するための行動を下支えする活力である。私達はよりよい生活を営もうと目標をもち、その目標達成に向けて行動する。この目標達成に向けた行動が意欲行動である。例えば、健康維持のために運動する、試験に合格するために勉強する、といった具合に私たちの日常生活でよくみられる行動の一つである。また、うつ病をはじめとする様々な精神疾患で意欲の障害が生じ、日常生活や社会生活に困難をきたす。ゆえに、意欲行動の神経メカニズムを知ることは、意欲行動に異常をいたす精神疾患の治療につながることが期待されるため、神経科学・精神医学の両分野を跨いだ重要なテーマとなっている。

意欲行動の背景には、目標を設定してはじめの一歩を踏み出すこと「行動の開始」と、目標達成までねばり強く行動を続けること「行動の継続」の2つがあると考えられる（図1）。特に目標が高いほど、ねばり強く行動を継続する必要がある。これまでに、はじめの一歩を踏み出す、行動を開始する脳内メカニズムについては、運動制御や報酬を計算する大脳基底核（腹側線条体やドパミン神経）が重要であることが明らかにされてきた[1–3]。しかし、行動の継続について取り扱った研究がなく、その脳内メカニズムは全く分かっていなかった。本稿では、意欲行動を継続させる脳内メカニズムについて、著者らの研究成果を紹介する。

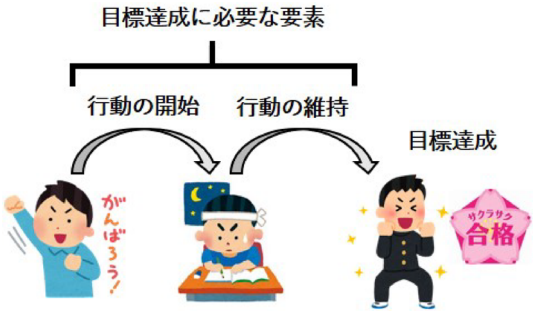

図1　意欲行動：目標を達成するまでの過程

1. 光観察技術による意欲行動中の腹側海馬活動の観察

意欲行動が続けられなくなる原因として何が考えられるだろうか。その原因の一つに不安が考えられる。意欲的に取り組んでいるにもかかわらず、わずかでも不安が昂じると行動に集中できず、手を止めてしまうことは私たちの体験からも理解できる。腹側海馬は不安を制御する脳部位として知られている[4]。興味深いことに、腹側海馬は腹側線条体へ密に投射することが、解剖学的研究から明らかにされている[5]。これらは、意欲行動において腹側海馬の活動が重要な役割を果たすことを示唆する知見である。そこで著者らは、意欲行動の継続と腹側海馬の活動の関係に着目した。

著者らは、まず意欲行動の継続を定量する実験系をマウスで確立した。マウスには食事制限を課し、レバーを押せばエサがもらえることを事前に学習させる。テスト課題では、「制限時間」と「必要なレバー押しの回数」を設け、制限時間内にマ

ウスが必要回数のレバーを押すことができればエサを獲得できる。設定した回数に至るまでマウスがレバーを押し続けることができず制限時間を迎えた場合、そのトライアルは失敗となる。この失敗確率により意欲行動の継続を評価した（図2）。5回のレバー押しでエサがもらえる課題での失敗確率は5%、10回のレバー押しでは27%、20回のレバー押しでは50%と、課題の難易度が増すと失敗確率が増加した。

腹側海馬の活動計測には、ファイバーフォトメトリー法による集団カルシウム計測系を用いた[6)]。海馬CA1領域特異的にカルシウム蛍光プローブを発現する遺伝子改変マウスを用い、このマウスの腹側海馬に光ファイバーを留置する（図3A）。光ファイバーを通じてプローブを励起し、神経活動によって変化する蛍光を同じ光ファイバーで回収することで、腹側海馬CA1の活動を計測することができる。この活動観察技術を用いて、レバー押し課題中に腹側海馬CA1神経細胞の活動計測を行った。その結果、試行開始から徐々に腹側海馬神経活動が下がり始め、レバー押し開始（1回目のレバー押し）からレバーを押し終わるまで腹側海馬の活動抑制が持続した（図3B）。一方、途中でレバーを押さなくなった失敗トライアルでは、腹側海馬の活動抑制が解除され、ベースラインに戻ることが分かった（図3C）。

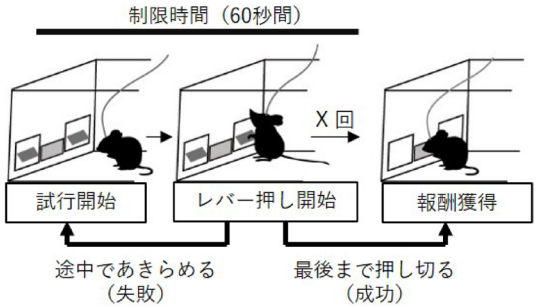

図2　レバー押し課題の概要図
60秒間の制限時間内に実験者が設定した回数のレバーをマウスが押すことができればエサ報酬を獲得できる。失敗確率によって意欲行動の継続を評価できる課題。

2. 腹側海馬の活動低下と意欲行動の継続の因果関係

意欲行動中の腹側海馬の活動観察により、意欲行動を継続している間は腹側海馬の活動が低下することが示された。では、意欲行動の継続中に腹側海馬の活動が低下することにどんな役割があるだろうか。そこで著者らは、光操作技術（オプトジェネティクス）を用いて、意欲行動の継続と腹側海馬活動の因果関係を調べた。

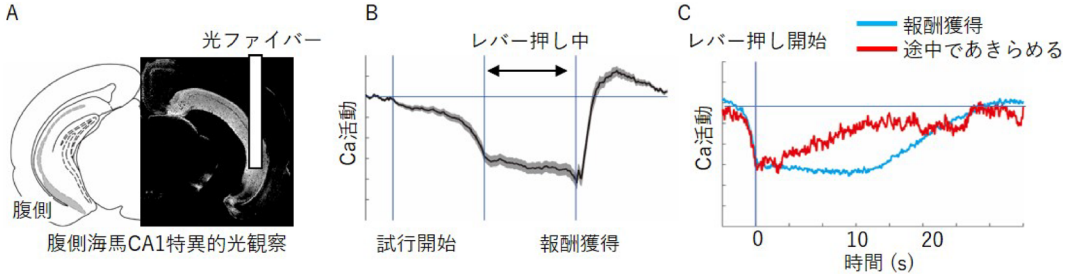

図3　意欲行動に伴う腹側海馬の活動変化
A）腹側海馬CA1へ光ファイバー刺入図。海馬CA1にカルシウム蛍光プローブが発現する遺伝子改変マウス。
B）5回レバー押し課題における腹側海馬の活動。横線は活動のベースラインを示す。レバー押し行動を継続する間、腹側海馬の活動抑制が観察された。
C）20回レバー押し課題における腹側海馬の活動。横線は活動のベースラインを示す。レバー押しを完遂し目標を達成できた試行では、レバー押し行動の継続中、腹側海馬の活動が抑制された（青色）。途中であきらめた試行では、腹側海馬の活動がベースラインに戻った（赤）。

まず、課題中に腹側海馬を光活性化することで、意欲行動の継続を妨害するか調べた。光活性化の実験では、海馬神経細胞特異的にChR2（光活性化分子）を発現させた遺伝子改変マウスを用いた。このマウスの腹側海馬の両側に光ファイバーを留置し、レバー押し行動中に腹側海馬を光活性化した。要求されるレバー押しの数が5回の課題において、腹側海馬神経細胞を興奮させ、活動抑制を解除したところ、失敗確率が5%から20%へ増加した（図4A）。一方、課題中の行動開始時、報酬獲得後（レバー押し以外のタイミング）の光活性化では意欲行動への影響は観察されなかった。

次に、課題中に腹側海馬を光抑制することで、レバー押し行動を促進させるか調べた。腹側海馬の抑制には、海馬神経細胞特異的にArchT（光抑制分子）を発現させた遺伝子改変マウスを用いた。この実験では、20回のレバー押しが要求される難易度の高いオペラント課題を用いた。レバー押し行動中に腹側海馬を光抑制した結果、失敗確率が50%から17%へ減少した（図4B）。以上のことから、腹側海馬神経細胞の活動抑制が意欲行動の継続に必須であることが示唆された。

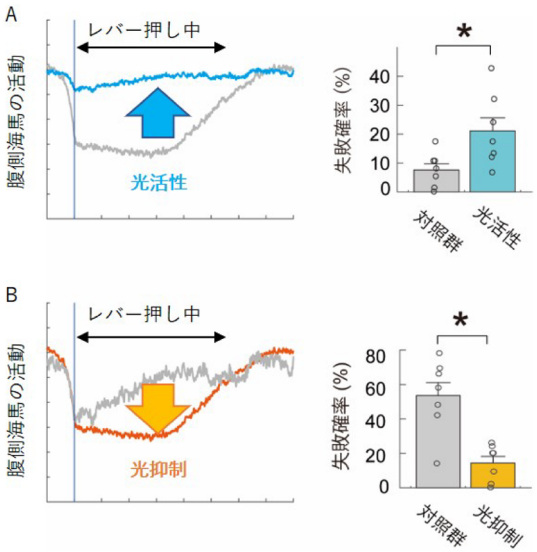

図4　光操作による、意欲行動の継続と腹側海馬活動の因果関係の解明

A）オプトジェネティクスで腹側海馬の活動抑制を解除すると、失敗確率が増加した（レバーを押さなくなった）。

B）オプトジェネティクスで腹側海馬の活動抑制を手助けすると、失敗確率が減少した（レバーをよく押すようになった）。

3.　腹側海馬活動の抑制メカニズム

最後に著者らは、意欲行動の継続中にみられる腹側海馬神経細胞の抑制メカニズムについて探索した。正中縫線核（median raphe: MR）に局在するセロトニン神経（5-HT神経）を活性化すると、背側海馬錐体細胞の活動を抑制することが先行研究で報告されている[7]。MR 5-HT神経は腹側海馬へも投射することが知られている[8]。著者らはまず、MR 5-HT神経の活性化により腹側海馬の活動が低下するか検証した。この実験では、5-HT神経にChR2を発現させたマウスを用いた。MR 5-HT神経の光活性化による腹側海馬の活動応答を、電気生理学的手法を用いて計測した。照射時に、正中縫線核の背側に位置する背側縫線核（dorsal raphe: DR）を刺激しないようにするために、尾側からほぼ水平に光ファイバーを刺入し、MRをターゲットした。その結果、MR 5-HT神経の活性化により腹側海馬の神経活動が低下した。

MR 5-HT神経の活動亢進により腹側海馬の活動が低下することから、レバー押し行動中の腹側海馬の活動低下に5-HT神経活動が関与する場合、レ

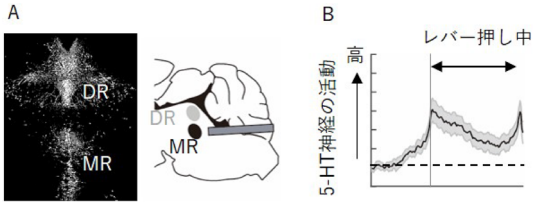

図5　レバー押し行動中のMR 5-HT神経活動

A）縫線核セロトニン神経にカルシウム蛍光プローブが発現する遺伝子改変マウス。正中縫線核（median raphe: MR）の背側に位置する背側縫線核（dorsal raphe: DR）に局在する5-HT神経からの計測を避けるために、尾側から水平に光ファイバーを刺入し、MR 5-HT神経のみをターゲットした。

B）レバー押し行動中にMR 5-HT神経の活動亢進が観察された。

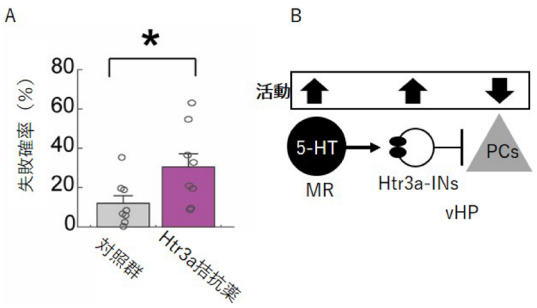

図6　レバー押し行動中における腹側海馬の活動抑制の分子メカニズム
A）腹側海馬にHtr3a拮抗薬を投与すると、失敗確率が増加した。
B）正中縫線核5-HT神経が活性化し、海馬で放出されるセロトニンが海馬に存在するHtr3a陽性インターニューロン（Htr3a-INs）を介して海馬神経細胞（PCs）抑制を抑制することが、意欲行動の継続に必要。

バー押し行動中はMR 5-HT神経の活動が高いことが予想できた。そこで次に、レバー押し課題中のMR 5-HT神経の活動を計測し、意欲行動の継続中に生じる腹側海馬の活動抑制に5-HT神経が関与するかを調べた。この実験では、5-HT神経特異的にカルシウム蛍光プローブを発現する遺伝子改変マウスを用いた。その結果、マウスがレバーを押している間、MR 5-HT神経の活動亢進が観察された（図5）。

4.　セロトニンを介した腹側海馬活動の抑制に関わる分子メカニズム

セロトニン受容体（Htr）には14アイソフォームが存在する[9]。このうち、海馬に発現し、海馬CA1錐体細胞の活動の抑制を説明できるセロトニン受容体は、Htr1aとHtr3aの2つが考えられる[10]。Htr1a（Gi共役型）は海馬CA1錐体細胞に発現する。セロトニンはGiを介してCA1錐体細胞を直接的に抑制する。一方、Htr3a（イオン透過型）は海馬GABAインターニューロンに発現する。セロトニンはHtr3a陽性インターニューロンの活動を増加させ、CA1錐体細胞を間接的に抑制する。そこで著者らは、レバー押し行動中の腹側海馬の活動抑制にどちらの候補セロトニン受容体分子が関与するか調べた。テスト課題前のマウスに対し、Htr1aもしくはHtr3a拮抗薬を腹腔内投与し、レバー押し行動を妨害するか検証した。その結果、Htr3a拮抗薬の投与によって失敗確率が増加した（図6A）。一方、Htr1a拮抗薬の投与では失敗確率への影響が見られなかった。最後に著者らは、腹側海馬に発現するHtr3aを介した抑制経路が重要であるか確認した。マウスの両側腹側海馬に薬液注入用カニューラを留置し、Htr3a拮抗薬を局所投与した結果、レバー押し課題の失敗確率が増加した。この結果から、海馬に発現するHtr3aが意欲行動の継続に関わることがわかった（図6B）。

おわりに

本研究により、意欲行動の継続中に腹側海馬の活動が抑制されること（I）、この活動抑制は意欲行動の継続に必要であること（II）、意欲行動の継続中に正中縫線核5-HT神経が活性化すること（III）、腹側海馬に存在するHtr3aの遮断により、意欲行動の継続を妨げること（IV）を発見した。以上の結果から、Htr3a陽性インターニューロンを介した5-HTによる腹側海馬活動の間接的な抑制が、意欲行動の継続に必要であることを明らかとした[11]。

意欲の低下は、うつ病をはじめとする様々な精神・神経疾患で高頻度にみられる治療困難な症状である。意欲の低下は治療やリハビリの妨げになり、患者や支援者に悪影響をもたらす。しかし、意欲低下の神経基盤はよくわかっておらず、未だに有効な治療法は存在しません。例えば、うつ病の治療に認知行動療法があるが、これには定期的に病院に通い続ける（意欲行動の継続）が求められる。本研究により、意欲行動の継続にはセロトニンによる腹側海馬の活動抑制が必要であることを明らかにした。今後の課題として、うつ病モデルとして前臨床研究で使われている病態モデル動物を用いて、病態時の意欲低下と脳内メカニズムの関係性を調べることで、意欲的に行動が続けられなくて認知行動療法を受けることができないケースにどのような介入ができるか、という意欲低下治療の開発に貢献する研究を考えている。

謝　辞

本稿でご紹介させて頂いた研究遂行にあたり、多大なるご指導を受け賜りました慶應義塾大学医学部、精神・神経科学教室の三村將教授、田中謙二准教授、並びに研究室の皆様により心より感謝申し上げます。最後に、本稿執筆の機会を与えて下さいました日本神経化学会理事長の小泉修一先生、優秀賞・奨励賞選考委員会の先生方、並びに関係者の先生方に深く感謝申し上げます。

文　献

1) Phillips PEM, Stuber GD, Heien MLAV, Wightman RM, Carelli RM. Subsecond dopamine release promotes cocaine seeking. Nature, 422(6932), 614–618 (2003).
2) Cui G, Jun SB, Jin X, Pham MD, Vogel SS, Lovinger DM, Costa RM. Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation. Nature, 494(7436), 238–242 (2013).
3) Tsutsui-Kimura I, Natsubori A, Mori M, Kobayashi K, Drew MR, de Kerchove d' Exaerde A, Mimura M, Tanaka KF. Distinct roles of ventromedial versus ventrolateral striatal medium spiny neurons in reward-oriented behavior. Curr Biol, 27(19), 3042–3048.e4 (2017).
4) Jimenez JC, Su K, Goldberg AR, Luna VM, Biane JS, Ordek G, Zhou P, Ong SK, Wright MA, Zweifel L, Paninski L, Hen R, Kheirbek MA. Anxiety cells in a hippocampal–hypothalamic circuit. Neuron, 97(3), 670–683. e6 (2018).
5) Britt JP, Benaliouad F, McDevitt RA, Stuber GD, Wise RA, Bonci A. Synaptic and behavioral profile of multiple glutamatergic inputs to the nucleus accumbens. Neuron, 76(4), 790–803 (2012).
6) Natsubori A, Tsutsui-Kimura I, Nishida H, Bouchekioua Y, Sekiya H, Uchigashima M, Watanabe M, de Kerchove d' Exaerde A, Mimura M, Takata N, Tanaka KF. Ventrolateral striatal medium spiny neurons positively regulate food-incentive, goal-directed behavior independently of D1 and D2 selectivity. J Neurosci, 37(10), 2723–2733 (2017).
7) Varga V, Losonczy A, Zemelman BV, Borhegyi Z, Nyiri G, Domonkos A, Hangya B, Holderith N, Magee JC, Freund TF. Fast synaptic subcortical control of hippocampal circuits. Science, 326(5951), 449–453 (2009).
8) Vertes RP, Fortin WJ, Crane AM. Projections of the median raphe nucleus in the rat. J Comp Neurol, 407(4), 555–582 (1999).
9) Hannon J, Hoyer D. Molecular biology of 5-HT receptors. Behav Brain Res, 195(1), 198–213 (2008).
10) Tanaka KF, Samuels BA, Hen R. Serotonin receptor expression along the dorsal–ventral axis of mouse hippocampus. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 367(1601), 2395–2401 (2012).
11) Yoshida K, Drew MR, Mimura M, Tanaka KF. Serotonin-mediated inhibition of ventral hippocampus is required for sustained goal-directed behavior. Nat Neurosci, 22(5), 770–777 (2019).

第12回神経化学の若手研究者育成セミナー開催のご報告

本年7月24日と25日にNeuro2019（第62回日本神経化学会大会）に合わせて第12回神経化学の若手研究者育成セミナーがホテルオークラ新潟で開催されましたことをご報告いたします。今回は46名の学生・PDに受講生としてご参加いただきました。初日は17時より、講師10名が5班に分かれて合計2時間の講義を実施し、その後、2日間に渡り全体討論会を開催しました。若手育成セミナー出身者によるショートトークや受講生たちの工夫を凝らした自己紹介、さらには飛び入り参加を含む参加者全員の自己紹介などを行うことで、受講生と参加者の距離が縮まったと思います。サイエンスについての熱いディスカッションやキャリアについて相談することのできる機会は、若手研究者にとって非常に大事であると思います。参加者の先生方と気軽に話すことができる本セミナーは、受講者にとって神経化学の魅力を十分に感じることのできる場所なのではないでしょうか。また、本セミナーには若手・準若手の会員5名がチューターとして参加してくださっています。各班のまとめ役として講義を円滑に進めてくださり、また、受講者と参加者の橋渡しとしてご活躍くださり、とても頼もしく感じました。

全体討論会は会員の皆様が自由にご参加いただけるようになっております。本年も多くの会員の皆様にご参加いただきましたが、この輪を今後もっと広げて行けたらと思っております。セミナーの様子は日本神経化学会若手育成セミナーのホームページで紹介しておりますので是非ご覧ください。
（http://www.neurochemistry.jp/joj6q847t-268/#_268）

今回の運営におきまして、多数の会員の先生方や企業様から差し入れやご寄付をいただきました。この場を借りましてご厚意に感謝申し上げます。

第12回若手育成セミナー世話人代表
若手育成委員会委員長
照沼美穂

神経化学 Vol. 58 (No. 2), 2019, 97–98

若手研究者育成セミナー参加レポート

若手セミナー参加レポート

角田　渓太
大阪大学大学院　医学系研究科　内科系臨床医学専攻
情報統合医学講座　神経内科学

「自分はこの先研究を続けて行って良いのだろうか？」このような不安を感じている若手研究者の方は少なくないと思います。私は医学科の出身ですが、学生自体はあまり基礎研究には興味がなく、臨床医となることしか考えていませんでした。卒業後、5年間医師として勤務した後に、大阪大学大学院に入学し初めて基礎研究に接する機会を得ました。同神経内科の池中建介先生のご指導の下にパーキンソン病患者の髄液中のα-シヌクレイン凝集体に関する研究を始めて、幸運にも4年次の春には無事に論文もアクセプトされ卒業も見えてきた時期に池中先生からこの若手セミナーに参加することを勧められました。大学院の卒業を控えた私にとっては臨床の現場に戻るか、あるいはこのまま研究を続けるかという選択に悩んでいた時期でもあり、最先端の研究者である講師の先生方や若手研究者の皆様と交流することで、今後の進路について考えを深めることができると思い、思い切って今回参加させて頂きました。

第12回若手セミナーはNeuro2019の開催前日と初日の二夜にわたり開催されました。会場のホテルに到着すると、まず同室者の二人の若手セミナー参加者と話すことができました。誰も知っている人がいない状態だったのでかなり緊張していたのですが、そこは同じ境遇の参加者同士で話が弾み、その全員がその後も同じグループに振り分けられているので、初参加の私もまず二人話したことがある人ができ安心できました。

若手セミナー初日はグループディスカッションとその後の全体討論という流れで進みます。グループディスカッションの時間では各グループに分かれ、それぞれ二名の講師の先生のお話を伺うことができました。私たちのグループでは竹居先生、和氣先生にご担当いただきました。それぞれの研究テーマについて最先端のお話を聞かせて頂くとともに、これまでの研究の軌跡を振り返りながら、その当時に何を考え、どのように実行されたのか、またその時の悩みやご苦労も共にお話頂けました。一筋縄ではいかない研究の難しさと何かを発見したときの喜び、純粋な研究の面白さに同時に触れさせてもらった時間でした。特に心に残っている言葉は「向こう見ずは天才である」というものです。決断に迫られたとき、じっくりと考慮することはもちろん重要ですが、思い切って自分が面白いと思うこと、やりたいことへ前進することの大切さを教わったように感じます。

その後の全体討論の時間は、堅い名前とは裏腹に懇親会のような雰囲気で、沢山の講師の先生方や参加者と交流することができました。グループディスカッションに続いてのグループの席で始まりましたので料理を取り分けたりしながら自然と会話が弾みました。先の時間で質問しきれなかった部分についても講師の先生方とより気さくな雰囲気でお話を伺うこともできます。参加者の自己紹介も終わる頃にはお酒も程よく回り、皆が自由に席を移りながら多くの講師の先生方とお話をする機会に恵まれました。普段の学会では壇上の遠い存在とも感じられる委員の先生方と文字通り肩を付き合わせ、時には肩を抱かれながら研究の楽しさについて夜遅くまでお話をすることができま

した。

翌日の学会初日、私は他のセミナー参加者がどのような研究をしているのか直接聞きたくなり、多くの参加者が発表する若手道場へとまず向かいました。セミナーの際とは皆がまた違った雰囲気で非常にレベルの高い発表や質疑応答をこなしていて、同年代や自分よりも若い研究者がこれだけ質の高い研究をしているんだと、非常に刺激を受けることができました。私は基礎系の学会は初参加だったのですが、学会場でも他のセミナー参加者と交流できたり、あるいはまた2日目のセミナーでその日の学会の感想を共有できたりなど、この若手セミナーに参加したことで学会自体もより有意義に過ごすことができたと感じます。

このセミナーを通じて私が感じたことは研究者の原動力は情熱であるということです。研究に関しては非常に精緻な理論を構築される先生方も、研究者としての人生を選択されたという点に関しては先々を見据えての合理的な判断というよりも、自身の興味があることへの情熱が基礎となっているということが、多くの先生方とのお話を通じて共通して感じられたことでした。悩んでいた私にとって今回のセミナーは、他の若手研究者の発表からは悩んでいる暇はないという刺激と、講師の先生方からは自分がやりたいことをやればいいという良い意味で開き直りのような心境を同時に得ることができた機会でした。

最後になりましたが、今回のセミナーの開催にあたり、お忙しい中ご尽力頂いた世話人の先生方並びに講師、チューターを務めてくださった先生方とご協賛頂いた企業関係者の皆様に、このような貴重な機会を頂いたことを心より御礼申し上げます。まだまだ未熟ではありますが、次回は是非学会の方でも発表をして成長した姿をご覧いただけるよう日々邁進していきたいと思います。

神経化学 Vol. 58 (No. 2), 2019, 99–100

若手研究者育成セミナー参加レポート

第12回　神経化学の若手研究者育成セミナーに参加して

河野　晏奈
慶應義塾大学大学院　薬学研究科　博士課程1年

第12回　若手研究者育成セミナーに参加致しましたので、こちらにその報告をさせていただきます。私は現在慶應義塾大学大学院　薬学研究科博士課程1年に所属しています。所属は薬学研究科ですが、実際に研究をしているのは同大学精神神経科学教室　情動の制御と治療学研究講座です。この講座の学生は若手育成セミナーに参加する慣習があり、私もそれに倣ってこのセミナーに参加することにしました。第12回で2度目の若手育成セミナーの参加になります。この報告書では若手育成セミナーの内容、2度参加したことで感じたことなど書かせていただきます。

第12回は新潟にて7月24日から25日の1泊2日で開催されました。会場のホテルオークラ新潟に到着すると、事前に割り振られたグループごとに部屋に集まります。1回目に参加したときはグループに同じ講座の学生もいない、知り合いもいない状況で、どんなセミナーなのかも分からずとても緊張していたのを覚えています。今回は去年の若手育成セミナーで知り合った学生が同じグループにいたことや、一度参加したことで勝手が分かっていたこともあり、少しの緊張を感じつつもこれから始まるセミナーにワクワクしていました。各グループには2名ずつ先生が付き、研究内容やこれまで先生方が歩んできた道のりなどを話していただきました。特に今回は同じ薬剤師資格を持ち女性の研究者である富山大学大学院医学薬学研究部　新田淳美先生とお話できたことが思い出深いです。私はこの時、研究の傍ら薬剤師の仕事をするかどうか悩んでいました。新田先生に相談をして、的確なアドバイスをしていただきました。似たバックグラウンドを有し、自分の研究室を持って成功されている方の意見は大変貴重です。普段ならお話することのない先生方とこのような話ができるのも若手セミナーならではだと思います。

先生方とお話できるのはグループディスカッションだけではありません。グループごとに話した後、全体討論会が用意されています。全体討論会という呼び方は少し堅苦しいですが、実際はとってもフランクに先生やほかの学生とおしゃべりをする場です。みんな思い思いに研究の話やプライベートのことなど話して、知り合いを増やしていきます。私は自分の講座に同期がいないので、この若手育成セミナーで同級生と会えることがとても嬉しいです。また彼らがどれほど研究を頑張っているのか聞いて大きな刺激を貰っています。今回の全体討論会の始めには先生も含め参加者全員が自己紹介をしました。1人1分の短い時間でどんな背景の人が参加しているのか知れたので、それを元に興味を持った人と話すことができました。

若手育成セミナーに興味はあるけど、参加をためらっている学生は多いと思います。学会のセミナーと聞くと勉強ばかりで自分には敷居が高いと感じるかもしれませんが、この若手育成セミナーはその概念を払拭してくれる楽しいセミナーです。研究を始めたばかりで知識、経験の少ない学生でも十分満足できると思います。そして一度参加したことのある学生はぜひもう一度参加することを強くお勧めします。私はこのセミナーで全国の優秀な同志と巡り合えたことをとても嬉しく思

います。

最後になりましたがこのような大変貴重な機会を用意してくださった神経化学　若手研究者育成セミナーの企画・運営に携わっている皆様に深い感謝を申し上げます。これからもこの若手育成セミナーが多くの学生の学び、交流の場であり続けることを心から願います。

神経化学 Vol. 58 (No. 2), 2019, 101–103

Neuro2019 若手道場優秀発表賞受賞者の声

東北大院医神経内科
秋山徹也

この度は伝統ある賞を頂戴し大変光栄に存じます。東北大学神経内科、鈴木先生、割田先生、青木教授、また慶應義塾大学生理学、岡野教授をはじめ、ご支援頂いた全ての方に感謝申し上げます。私はiPS細胞を用いた筋萎縮性側索硬化症（ALS）の病態解明研究へ従事しており、ALSの軸索形態異常を発表させて頂きました。発表の場で頂戴した多くのご助言を元に、「ALSを治療可能な疾患へ」を目標に研鑽を重ねたいと思います。

九州大学大学院精神病態医学
扇谷昌宏

この度は素晴らしい賞をいただき大変光栄です。これまでご指導いただきました多くの先生方に深く感謝申し上げます。私は現在、ミクログリアと精神神経疾患をキーワードに、ベンチサイドとベッドサイドをつなぐトランスレーショナル研究を行っております。将来の精神神経疾患治療の役に立てるような研究を目指して今後とも精進して参りたいと思います。今後ともご指導ご鞭撻の程、よろしくお願い申し上げます。

名市大院薬・博士後期課程3年
荻野ひまり

名古屋市立大学大学院博士後期課程3年の荻野ひまりです。この度は、素晴らしい賞を頂き大変光栄に存じます。これから論文にしようと思っているストーリーを初めて発表したのですが、発表技術や研究の方向性についても様々な視点からご助言頂き、大変勉強になりました。今後、頂いたアドバイスをもとに、できる限り完成度の高い論文を作成したいと思っています。最後になりましたが、アドバイザーおよび学会関係者の皆々様に深く御礼申し上げます。

慶應義塾大学医学部生理学教室　助教、東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座（老年病科）　助教
加瀬義高

私自身、初めてのNeuroでありましたが、その規模の大きさにはとても驚かせられるとともに、その学術集会で受賞できたことは、とても励みになりました。私は慶應義塾大学医学部生理学教室の岡野栄之教授のもとで、神経幹細胞・神経新生の老化のメカニズムの解明、また神経再生の研究に取り組んでいます。今回のNeuro2019では、4年間かけて取り組んできた遺伝子p38と神経幹細胞・前駆細胞の老化機序の関わりについて発表いたしました。今後は、更なる詳細メカニズムの解明、更には、その得られた知見を活かした神経再生への研究に取り組んでいく所存です。今後とも何卒宜しくお願い致します。

大阪大学
田沼将人

この度、Neuro2019若手道場におきまして、優秀発表賞を拝受いたしました。このような素晴らしい賞を頂くことができ、大変嬉しく思っております。現在、大阪大学大学院薬学研究科神経薬理学分野にて、前障のストレスレスポンシブ神経細胞とストレスノンレスポンシブ神経細胞との分子特性の違いに関する研究を行っております。今後も研究に邁進してまいりますので、日本神経化学会の皆様、何卒宜しくお願い致します。

同志社大学生命医科学研究科
玉井湧太

同志社大学生命医科学研究科に所属しております、玉井湧太と申します。今回のNeuro2019若手道場では優秀発表賞を受賞し、とても感激しております。私は、赤外光レーザーを用いた非侵襲人工内耳を開発することを目的として研究を行っております。具体的には、赤外光レーザーが生み出す「聞こえ」を明らかにするために、神経生理学的、行動学的実験を行っております。Neuro2019での経験を今後の研究に活かすよう努めたいと考えておりますので、今後ともどうかよろしくお願いいたします。

東京大学大学院新領域創成科学研究科
中村幸太郎

この度は、大変栄えある賞を頂戴しまして、誠にありがとうございます。初めて大会（2017年仙台大会）に参加した時から、若手育成セミナーの先輩方が若手道場で堂々と発表する姿を見ていつか自分もと思い早2年、この大舞台に立てたこと感謝申し上げます。今後は、脳梗塞など疾患を中心として、中枢神経系と免疫系の新しい接点を見出す神経免疫の分野を切り拓くべく研究に邁進して参りますので、ご指導ご鞭撻のほど何卒よろしくお願い致します。

米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校　コールマン記念研究室　博士研究員
本間夏美

この度は優秀発表賞をいただき光栄に思います。私は現在、米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校で博士研究員として、ラットを用い、行動実験や電気生理、計算論的手法を組み合わせ、「カクテルパーティー効果」のような背景音から目的の音を聞き分ける神経機構を研究しています。名古屋市立大学薬学部を卒業後、英国オックスフォード大学に留学し、フェレットを用いた聴覚神経の研究で博士の学位を取得しました。今後は、聴覚以外の情報を含め外界からの複雑な入力を脳がどのように処理するかを解明したいと思います。

大阪大学大学院薬学研究科　神経薬理学分野
松村憲佑

私は大阪大学薬学研究科の神経薬理学分野に加えて、博士課程教育リーディングプログラムの生体統御ネットワーク医学教育プログラムにも所属し、異分野の研究者との議論を重ねています。今回の受賞は、日々自分の研究について深く考えるとともに、異分野の研究にも興味を持って学びを得てきた成果であり、喜ばしく思います。卒業後は大学院での研究生活を糧に、製薬企業の研究職として中枢神経系領域の創薬の実現を目指します。

早稲田大学人間科学研究科分子神経科学研究室　修士課程2年
山田晴也

この度、Neuro2019若手道場にて優秀発表賞を頂くことができました。魅力的な研究が多数ある中、私の研究が評価されたことは非常に嬉しく思います。現在は榊原伸一教授の元で、脳発生の研究、特に神経幹細胞に発現する新規遺伝子の発現・機能解析を行なっています。所属する早稲田大学人間科学研究科は、高田馬場の本部キャンパスとは異なり、埼玉県所沢市の山の上（通称：トトロの森）にあります。自然溢れる森の中で今後も研究に勤しんでいきたいと思います。

富山大学和漢医薬学総合研究所　神経機能学分野　特命助教
楊　熙蒙

この度は、Neuro2019若手道場優秀発表賞をご授与いただき、大変光栄に思うとともに、大会関係者の皆様に心より感謝申し上げます。私は現在、アルツハイマー病に対する根本的治療法の確立を目指し、破綻した神経回路網の再構築を可能にする和漢薬の探索と、それを担う脳内機構の解明に取り組んでいます。将来は、ヒトの認知機能を改善させうる新規治療薬を開発することを目標に、一層根気強く研究に精進していきたいと思っています。

鍋島トラベルアワード受賞者の声

鍋島トラベルアワードを受賞して

山崎　礼二
Georgetown University, Department of Biology

この度はNeuro2019（第42回日本神経科学会、第62回日本神経化学会合同大会）への参加に際して、日本神経化学会から鍋島トラベルアワードによるご支援をいただき心から感謝申し上げます。

私は2017年の10月から現在所属しているジョージタウン大学（Jeffrey Huang lab）でのポスドクを開始しましたが、留学後は初めての学会参加となりました。今回の学会では内包白質に着目した新規脱髄モデルマウスの作製について発表させていただきました。現在論文準備中ということもあり、Huang博士からもフィードバックをできる限りもらってくるように言われておりました。Neuro2019は、日本神経科学会との久しぶりの合同大会ということもあり、非常に多くの研究者が参加されていて、とても有意義なディスカッションをさせていただくことができました。また、学会中は多くのシンポジウムが組まれており、最新のトピックから関連分野まで様々な研究発表を聞くことができ、とても勉強になりました。近年日本神経化学会が力を入れていらっしゃる若手道場では、多くの若手研究者とシニアの先生方がレベルの高いディスカッションを繰り広げているのがとても印象的でした。

また、今回の学会では若手研究者育成セミナーにもチューターとして参加させていただきました。私はこれまで本セミナーに6回参加させていただいておりましたが、チューターとしての参加は初めてでした。2年ぶりの若手研究者育成セミナーは、いつも通りの和気藹々とした雰囲気がとても懐かしく思え、先生方から若手研究者まで多くの方と神経化学を通して交流することができました。時に厳しく、時に優しいアットホームな雰囲気で学生の頃から学会に育てていただいた経験は今後の研究人生の財産であると感じております。

近年、研究留学する研究者が減少傾向にある中で、次世代を担う若手研究者が海外で経験を積むことは今後の日本神経化学会にとって大きな意義があると確信しております。鍋島トラベルアワードの設立により、海外で研究をしている若手研究者が日本神経化学会に参加しやすい環境が整えられたことを心より嬉しく思うとともに、将来的に私自身の経験を学会に還元できるよう引き続き精進してまいりたいと考えております。

最後になりますが、トラベルアワード設立にご尽力いただきました鍋島俊隆先生、元日本神経化学会理事長の和田圭司先生、現理事長の小泉修一先生、元国際対応委員会委員長の和中明生先生、現委員長の味岡逸樹先生、並びに関係の先生方に深く御礼申し上げます。今後ともご指導ご鞭撻の程よろしくお願い致します。

鍋島トラベルアワード受賞者の声

鍋島トラベルアワードを受賞して

長井　淳
カリフォルニア大学ロサンゼルス校医学部

2019年7月25日～28日に新潟で開催されましたNEURO2019（第62回日本神経化学会大会・第42回日本神経科学会大会）への参加に際して、鍋島トラベルアワードを受賞しました。本大会では、留学中のUCLA Baljit Khakh研究室で行った研究を“アストロサイト由来シナプス形成分子再活性化は注意欠陥・多動性を引き起こす（Reactivation of a latent astrocyte synaptogenic cue induces behavioral hyperactivity with disrupted attention）”というタイトルで発表しました。当該タイトルは2019年5月に論文掲載された内容を反映しておりましたが、実際のポスターでは現在進行中のプロジェクトの未発表データを加え、フィードバックを得ることを目的としました。発表には多くの国内外の研究者にいらしていただき、活発な議論を通して、今後の研究展開に大変参考になるシャープなご指摘を賜りました。

NEURO2019は二つの学会の合同大会ということもあり、大規模かつ多岐にわたるテーマ（生化学、生理学、遺伝学、ツール開発から理論生物学まで）について学ぶ事ができました。4年ぶりに顔を出すことができた若手研究者育成セミナーでは、幅広い年齢層の密な交流のみならず、育成セミナー出身者を中心としたキャリアパスの発表もあり、学生–ポスドク–ファカルティの有機的な繋がりが強く感ぜられました。熱いご指導を糧にして、一層精進しようという気持ちを新たにすることができました。

当賞は、鍋島俊隆先生が日本神経化学会海外会員と直接お話をされた際に、若手研究者を援助しようという有難いお申し出により創設された基金と拝聞しました。このような心暖かいご援助は、留学中の会員を大いに励ますと同時に、これから留学する会員の背中を後押しするものであります。このような素晴らしい制度が、国際的な頭脳循環を促進し続けることを願います。鍋島俊隆先生、理事長の小泉修一先生、国際対応委員会委員長の和中明生先生および関係者の方々に心から感謝申し上げます。

鍋島トラベルアワード受賞者の声

鍋島トラベルアワードを受賞して

井上　昌俊
Department of Bioengineering, Stanford University School of Medicine

この度は第62回日本神経化学にて、鍋島トラベルアワードを授与して頂き誠にありがとうございます。鍋島トラベルアワードにより海外留学して以来4年ぶりに本大会に参加及び発表させて頂く機会を賜りました。また同時に本学会奨励賞も授与して頂き、誠に光栄に存じます。本大会では“Rational engineering of XCaMPs, a multicolor GECI suite for *in vivo* imaging of complex brain circuit dynamics”というタイトルで神経活動を精密解読する新規カルシウムセンサーの開発について発表させて頂きました。このセンサーは神経化学的方法（タンパク質科学、構造生物学）に基づいて合理的設計により開発したもので（詳細については奨励賞受賞論文に記載する）、本学会で発表したいと1年前から計画していたもので、発表の機会を頂き誠に光栄に存じます。発表には多くの先生方や学生の方が見に来てくださり、発表後まで多くの方から非常に有益なコメントを頂き、今後の研究を一層精進していきたいと感じました。また、学会中の色々な機会に留学中の研究生活や研究室ついての情報交換を行い、本賞の理念に少しは貢献できたかと思っております。

最後になりますが、本賞を創設して頂きました鍋島俊隆先生並びに選考して頂きました国際対応委員会の先生方、並びに関係者の先生方に深く御礼申し上げます。今後ともご指導ご鞭撻のほど何卒よろしくお願い申し上げます。

大会後記

NEURO2019を終えて

NEURO2019大会長　那波　宏之，実行委員長　武井　延之
新潟大学脳研究所

去る7月25日から28日、新潟市の朱鷺メッセにおいて第62回日本神経化学会（大会長：那波宏之）をNEURO2019として開催し、無事終了することができました。NEURO2019は第42回日本神経科学大会（大会長：岡本仁）との合同大会でNEUROを冠する大会としては2013年以来6年振りの開催となりました。合同大会ということもあり、プレナリー講演4題、特別講演4題、受賞講演等10題、教育講演17題、シンポジウム61企画／284演題、56一般口演セッション／223演題、若手道場52演題、ポスター発表演題1,158題と合計1,752演題もの発表がありました。また、当日参加も含め、3,146名の参加者がありました。内、学部学生が127名にも上り、若手育成の点からも喜ばしいことでした。神経化学会の独自企画としては、理事会企画シンポジウム、ISN-JSN joint Symposium、優秀賞受賞者企画シンポジウム、若手育成セミナー出身者企画セミナー、若手道場、優秀賞、奨励賞受賞者講演、多分野交流セミナーなどを行いました。このような盛況な大会となり、ご発表頂いた皆様をはじめ、ご参加下さった方々、ご支援、ご協力を賜りました全ての方々に厚く御礼申し上げます。

合同大会でのメリットはやはりサイズ効果が一番大きいと思います。多くの発表を一度の機会で見聞きすることができ、普段あまり馴染みの無い分野にも触れる事ができます。また神経科学学会側が国際化を意識していることもあり、多くの海外からの参加者があり、英語でのディスカッションなども良い機会であったと思います。

企画運営に関しては、神経科学学会の大会はすでにフォーマットがかなり決まっていて、独自企画は難しい印象でした。また専属スタッフ数人を擁す事務局もあり（大会前の会合も多くは事務局で行いました）、会員数でも5倍ほどと主導権は握られているアウェーでの企画となってしまいました。この点は今後の合同大会でも覚悟が必要でしょう。とはいえ上記のような独自企画も行うこともできましたので、最低限の独自性は出せたかと思っています。反面、事務処理や展示、ランチョンなどの企業協賛の獲得に関しては、苦労が少なかったです。また新潟県、新潟市からの助成金は大会の規模に合わせて最大枠の1,000万円ほど出る予定（まだ確定していません。財政状況の悪い県、市に暮らす住民としては複雑ですが、全額出ないと赤字です）、大会運営上非常に助かりました。

大会場は動線にやや不安がありましたが、大きな混乱もなく進行しました。どの会場も朝から良く埋まっていました。地方都市はホテルと会場が近接しているのがメリットかも知れません。特記すべきは若手道場の盛況振りで、小さめの会場とはいえ、立ち見がでるほどで、過去の大会に比べても活気がありました。また多分野交流セミナーも例年参加者が少なく講師の先生に申し訳ないこともあるのですが、今年は特に多くの人に参加して頂きました。これらの独自企画が単独開催でも引き続き発展して行く事を願っています。若手育成セミナーに関しては、参加資格が神経化学会会員限定、ということもあって大会とは別枠での開催となってしまいました。この点も次のNEUROでの検討課題となりそうです。

全ての関係者の皆様に改めてお礼を申し上げると共に、神経化学会のさらなる発展を祈念して大会報告とさせて頂きます。

有難うございました。

次期大会のご案内

第63回日本神経化学会大会（八王子）のお知らせ

2020年9月10日（木）から12日（土）まで3日間、東京都八王子市のいちょうホールにおいて第63回日本神経化学会大会を開催いたします。今回は3年ぶりの単独大会となります。大会テーマは、本学会がこれまで大事にしてきた「十分に議論し合える場」にしたいと考え、「議論で深める神経化学」としました。シンポジウム、一般口演、ポスター、若手道場などあらゆるセッションで十分に議論できるような工夫を行なっていく予定です。また、単独大会の利点を生かし、今注目されている領域あるいはこれから注目が集まっていく領域に対して集中的にシンポジウムを組んでみてはどうかとの思いから、大会3日目に「ミクログリアまつり」を企画しました。正常な脳の形成・維持とともに様々な中枢神経系の病態への関与が明らかになってきているミクログリア研究の最前線を、基礎から臨床まで3つのシンポジウムでご紹介いただきます。一般演題および若手道場の募集は、2020年3月2日（月）～4月24日（金）に行います。ふるって演題の登録をお願いいたします。

プレナリーレクチャー、教育講演、理事会企画シンポジウム、優秀賞受賞者シンポジウム、ミクログリアまつり（ISN-APSNジョイントシンポジウムを含む）、臨床連携委員会企画、他分野交流委員会企画講演、若手道場、一般口演・ポスターなどのほかに、大学生を対象とした特別プログラムも実施する予定です。また、恒例となりました第13回若手研究者育成セミナーも、大会前日の9月9日（水）から2日間の予定で開催されます。最新の情報はHP: https://confit.atlas.jp/jsn2020でご確認ください。

八王子は都区内や埼玉、神奈川からアクセスが良い場所ですので、演題登録がない場合にもぜひご参加ください。学会で十分に議論を尽くしたあとで、高尾山で夜景を肴に議論を再開する…というのはいかがでしょうか。

2020年9月に八王子でお会いしましょう。

一般演題・若手道場募集期間：2020年3月2日（月）～4月24日（金）

大会事務局：東京薬科大学薬学部機能形態学教室　E-mail: jsn63-ml@toyaku.ac.jp
運営事務局：（株）学会サービス　E-mail: jsn63@gakkai.co.jp

第63回日本神経化学会大会　大会長
馬場　広子（東京薬科大学）

日本神経化学会会則

（昭和40年10月 8 日改正）
（昭和45年10月17日改正）
（昭和50年11月15日改正）
（昭和51年10月16日改正）
（昭和55年11月14日改正）
（昭和56年11月27日改正）
（昭和57年11月14日改正）
（昭和59年11月17日改正）
（昭和62年10月29日改正）
（昭和63年10月27日改正）
（平成 3 年10月15日改正）
（平成 4 年10月21日改正）
（平成 5 年10月26日改正）
（平成 6 年10月 7 日改正）
（平成 7 年 7 月 1 日改正）
（平成 9 年10月23日改正）
（平成11年 9 月16日改正）
（平成14年 7 月18日改正）
（平成16年 9 月23日改正）
（平成20年 9 月12日改正）
（平成21年 6 月22日改正）
（平成22年 9 月 3 日改正）
（平成24年10月 1 日改正）
（平成26年 9 月30日改正）
（平成27年 9 月12日改正）
（平成27年11月30日改正）
（平成28年 9 月 9 日改正）
（平成29年 9 月 8 日改正）
（平成30年 9 月 7 日改正）
（令和 1 年 7 月26日改正）

第1章　総　　則

第 1 条　本会は日本神経化学会（The Japanese Society for Neurochemistry）という。
第 2 条　本会の事務所を東京都新宿区信濃町35　一般財団法人国際医学情報センター内におく。
第 3 条　本会は理事会の議決を経て必要の地に支部をおくことができる。

第2章　目的および事業

第 4 条　本会は会員の研究発表，知識の交換ならびに会員相互間および国内外の関連機関との連絡提携の場として神経化学なら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。

第 5 条　前条の目的を達成するために次の事業を行なう。

1. 大会および講演会の開催
2. 会誌，研究報告および資料の刊行
3. 国内外の関連機関との連絡および協力
4. その他目的を達するための必要な事業

第3章　会　　員

第 6 条　本会の会員は次のとおりとする。

1. 正 会 員：神経化学に関する学識または経験を有するもので本会の目的に賛同し，会費年額 10,000 円を納める者。但し，評議員の会費年額を 12,000 円とする。
2. 名誉会員：本会に特に功労のあった会員のうちから別に定める細則により総会が承認する者。ただし名誉会員は会費を納めることを必要としない。
3. 功労会員：本会に功労のあった会員のうちから別に定める細則により総会が承認する者で，会費年額5,000 円を納める者。
4. シニア会員：原則66 歳以上で，本会の目的に賛同し，会費年額5,000 円を納める者。
5. 団体会員：本会の目的に賛同し会費年額 10,000 円を納める公共性のある団体 (図書館等)。
6. 賛助会員：本会の事業を後援し，会費年額 20,000 円以上を納める者または団体 。
7. 学生会員：大学もしくはこれに準ずる学校，または大学院に在籍し，本会の目的に賛同し会費年額 3,000 円を納める者。
8. 若手会員：大学もしくはこれに準ずる学校，または大学院を卒業後5 年以内の者であって，本会の目的に賛同し会費年額 5,000 円を納める者。

第 7 条　会員になろうとする者は正会員の推薦により細則に示す様式に従い会費を添えて入会申込書を事務局に提出し理事長の承認を受けなければならない。

第 8 条　会員は毎年開かれる大会に演題の申込みをすることができる。但し，演題の筆頭発表者は正会員，若手会員，学生会員，功労会員またはシニア会員でなければならない。

第 9 条　会員は本会が刊行する機関誌「 神経化学 」の配布を受ける。

第10 条　会員は第6 条に規定する会費を納入しなければならない。

第11 条　会員は次の事由によって資格を喪失する。

1. 退　　会
2. 死　　亡
3. 除　　名

第12 条　会員で退会しようとするものは退会届を提出し，その届出が本学会学術集会以降である場合は，その年度の会費まで完納するものとする。なお，卒業した学生会員が若手会員へ会員区分を変更しない場合は，その年度末である12 月31 日に自動退会となる。

第13 条　会員が次の各号の一に該当するときは，理事会の議決を経て除名される。

1. 会費を滞納したとき
2. 本会の名誉を傷つけ，また会員としての義務に反したとき

第14条　長期海外留学等の海外居住や産休・育休等で，一時的に学会活動が困難となる場合，休会届を提出した上で休会できることとする。海外留学等終了後には，ただちに本会活動に復帰する旨申し出なければならない。

なお，休会中は次の通り取り扱うこととする。

1. 年会費は免除する
2. 機関誌「神経化学」は配布しない
3. 大会等当会主催の集会等の参加費は非会員扱いとする
4. 総会議決権は有しない
5. 役員等の選挙権及び被選挙権は有しない
6. 日本神経化学会優秀賞ならびに奨励賞の応募資格は有しない
7. 休会期間は会員歴に含めない

ただし，次の場合は休会を認めない。

1. 年会費を滞納しているとき
2. 休会中常時連絡可能な連絡先（日本国内住所・電子メールアドレス等）を申し出ないとき
3. その他当会理事会にて不適当と判断されたとき

第15条　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。

第4章　役員，評議員および職員

第16条　本会に次の役員をおく。

理　事　　15名
監　事　　2名

第17条　理事および監事は細則の定める方法に従って正会員から選出する。理事は互選で理事長1名，副理事長1名を定める。

第18条　理事長は本会の業務を総理し，本会を代表する。

2. 副理事長は理事長を補佐し，理事会及び総会の決議した事項を処理する。
3. 副理事長は理事長に事故のあるときはその職務を代行する。

第19条　理事は，理事会を組織し，会則に定めるもののほか，本会の総会の権限に属せしめられた事項以外の事項を議決し執行する。

第20条　監事は民法第59条に準じてその職務を行なう。

第21条　本会の理事で会員の選挙により選出されたものの任期は4年とし，任期終了後2年間は再任されない。理事会により選出された理事の任期は2年とし，重任されない。

監事の任期は4年とし，任期終了後4年間は再任されない。在任中の監事は，理事となることは出来ない。

2. 補欠による役員の任期は，前任者または現任者の残任期間とする。
3. 役員は，その任期満了後でも後任者が就任するまでは，なおその職務を行なう。
4. 役員は本会の役員としてふさわしくない行為のあった場合，または特別の事情のある場合には，その任期中であっても総会および理事会の議決により，理事長がこれを解任することができる。

第22条　本会に評議員をおく。

2.　評議員の定数は50名及至300名とする。

3.　評議員は正会員中から総会において選任する。

4.　理事はその任期中は評議員となる。

5.　新規評議員の選任は，別に定める細則の手続きを必要とする。

第23条　評議員の任期は4年とし，再任を妨げない。評議員には第21条，2. 3. 4. 項の規定を準用する。評議員は就任する次期に満70才未満とする。

第24条　評議員は評議員会を組織し，本会の運営上の重要事項について理事会の諮問に応ずるものとする。

第25条　本会の事務を処理するため職員をおくことが出来る。

2.　職員は理事長が任免し理事会の承認をうける。

3.　職員は有給とすることが出来る。

第5章　会　　議

第26条　理事会は毎年二回理事長が招集する。ただし理事長が必要と認めた場合，或いは理事現在数の三分の一以上から会議の目的たる事項を示して請求のあったときは，理事長は臨時理事会を招集しなければならない。

第27条　理事会は理事現在数の五分の三以上出席しなければ議事を開き議決することは出来ない。ただし委任状を提出したものは出席者とみなす。

2.　理事会の議事は理事会の過半数をもって決し，可否同数のときは議長の決するところによる。

第28条　通常総会および大会の担当機関（施設）および会長は理事会において指定する。

2.　会長は大会の開催にあたり，当該地区会員の中から組織委員を指名し，組織委員会を組織する。

3.　会長はその年度中理事会に出席する。

第29条　通常総会は毎年1回大会の際，理事長が招集する。

2.　臨時総会は理事会または監事が必要と認めたとき，いつでも招集することができる。

第30条　通常総会の議長は会長とし，臨時総会の議長は会議のつど会員の互選で定める。

第31条　総会の招集は少なくとも10日以前にその審議すべき事項，日時および場所を記載した書面，電子メール，または会誌の公告をもって通知する。

第32条　次の事項は，通常総会に提出しその承認を受けなければならない。

1.　事業計画および収支予算についての事項

2.　事業報告および収支決算についての事項

3.　その他理事会において必要と認めた事項

第33条　総会は，正会員，功労会員，シニア会員および若手会員の現在数において十分の一以上出席しなければその議事を開き議決することが出来ない。ただし当該議事につき委任状を提出したものは出席者とみなす。

第34条　総会の議事は出席者の過半数をもって決し，可否同数のときは議長の決するところによる。

第35条　総会の議事の要項および議決した事項は会員に通知する。

第36条　評議員会は随時理事長が招集する。評議員会の議長は理事長がこれに当る。

第37条　評議員会は評議員現在数の五分の一以上出席しなければ会議を開くことが出来ない。ただし委任状を提出したものは出席者とみなす。

第38条　総会，理事会および評議員会の議事録は議長が作成し理事長が保管する。

第6章　会　　計

第39条　本会の事業遂行に要する費用は，会費，事業に伴う収入をもって支弁する。

第40条　本会の収支決算は毎年会計年度の終了後理事長が作成し，監事の意見をつけ理事会および総会の承認を受けなければならない。

第41条　本会の会計年度は毎年1月1日に始まり12月31日迄とする。

第7章　会則の変更

第42条　この会則は理事会および総会においておのおの三分の二以上の賛成決議を経て変更することが出来る。

第8章　補　　則

第43条　この会則施行についての細則は，理事会および総会の議決を経て別に定める.

第9章　付　　則

第44条　新総会発足以前の役員，評議員は現神経化学懇話会常任委員及び委員により代行される。

第45条　現会員はそのまま本会の会員となる。

第46条　会計年度の改定は昭和56年1月1日より実施する。

第47条　昭和55年度会費として納入したもの（昭和54年9月1日～昭和55年8月31日迄）は昭和55年12月31日迄有効期限を延長する。

第48条　昭和56年度までの正会員及び団体会員の会費は年額2,500円とする。

日本神経化学会細則

（昭和41年10月8日制定）
（昭和51年10月16日改正）
（昭和59年11月17日改正）
（平成3年10月15日改正）
（平成6年10月7日改正）
（平成11年9月16日改正）
（平成20年9月12日改正）
（平成21年6月22日改正）
（平成25年6月21日改正）
（平成27年9月12日改正）
（平成27年11月30日改正）
（平成28年9月9日改正）
（平成29年9月8日改正）
（令和1年7月26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推薦者の署名を得て，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章　役員，評議員，名誉会員

第2条　理事定数15名のうち12名は細則第3条及び第4条に定める方法に従い，会員の直接選挙により選出する。残り3名は専門別，地域別を考慮して理事会で選定し，評議員会の議を経て委嘱する。この3名は2年毎に理事会で選定する。理事選挙は2年ごとに6名の改選を行う。理事は就任する時期に満65才までのものとする。

第3条　理事の選挙に当って選挙管理委員会を設け委員は正会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4条　理事選挙要項は下記の如くする。

1. 理事選挙は立候補制とする。立候補資格は会費の滞納がない評議員および正会員とする。評議員の資格がない正会員は，会員歴5年以上かつ，評議員または会員歴5年以上の正会員1名以上の推薦がある場合のみ立候補できる。
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. 評議員および会員歴5 年以上の正会員は，理事候補にしたい評議員および会員歴5 年以上の正会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. 理事の選挙権は投票締切日の6 カ月以前に正会員となったものに限る。
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会員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。同票の場合は年令の昇順とする。
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する。
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を決定する。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なわない。但し3 名以上の欠員を生じた場合は6 ケ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 5 条　理事長，副理事長は理事会の互選により決める。任期は2 年とし重任を妨げない。

第 6 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，適格者は総会において選任される。

第 7 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総会の承認を経て理事

長が委嘱する。

第 8 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（外国人を含む）。
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，候補者を総会に推薦し，総会にて了承を得る。
   (3) 名誉会員として総会で了承を得られた者に対し推戴式を行い，推戴状を授与し，その功労を讃えるものとする。

第 9 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 項の手続きを経て総会にて承認される。

1. 資格
   ・評議員経験者でかつ定年により現職を退いた者。
   ・永年，会員として本会に貢献した者。
2. 手続き
   理事会が候補者を決定し，総会へ推薦する。

第3章　事　　業

第10 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11 条　機関誌の英文名は「Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry」とする。

第12 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。

第4章　付　　則

第13 条　昭和59 年11 月の会則及び細則変更後に行われる最初の理事選挙に限り，会則第20 条及び細則第2 条，第4 条の規定にかかわらず，次の特例を設ける。

1. 投票期日の〆切を昭和60 年2 月16 日とする。
2. 今回の選挙にあたっては被選挙権者に現理事を含むものとし，得票順に12 名の当選者を決定する。投票は無記名6 名以内の連記として郵送をもって行う。
3. 当選者のうち得票数上位6 名のものの任期は4 年とし，下位6 名のものは2 年とする。
4. 今回の当選理事の任期は上位6 名のものについては昭和64 年2 月迄，また下位6 名のものについては昭和62 年2 月迄とし，重任されない。理事会で選ばれる3 名の理事の任期は昭和62 年2 月迄とし，重任することは出来ない。

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ます。
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版をお送り下さい（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版権をもつ雑誌ですので、お使いになる図表や写真については他の雑誌との複版にならないようご注意下さい。複版の場合は必要に応じた許諾を事前に必ずとっていただきますようお願い致します。
   3) 字数制限は設けません。ご参考までに、既刊の「神経化学」をご覧下さい。
   4) 原稿は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）と電子媒体（CD ないしは USB メモリー）の両者をお送り下さい。例外として、文章のみの原稿は学会から E-メール添付ファイルとして送付していただく依頼をした場合に限り E-メールに添付してご送付下さい。
   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」をご覧下さい。

      例：

      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) …

6) 投稿原稿の著者以外による未発表データ等を“personal communication”や“unpublished data”として記載する場合は、公表に関してご本人の同意があることを証明できる文書を投稿時に必ず添付していただきますようお願い致します。
7) 原稿の送付先は、学会から著者の方に直接お知らせします。
8) 投稿内容に関連して開示すべき利益相反（conflict of interest）がある場合には、その内容を記事の末尾等に記載して下さい。利益相反に関する一般的な概念については、“Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”（http://www.icmje.org/ethical_4conflicts.html）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　http://www.jaacc.jp/
E-mail　info@jaacc.jp
Fax　+81-33475-5619

編集後記

2019年のカレンダーも最後の1枚となりました。神経化学58巻2号をお届けいたします。本号最初の記事は、小泉理事長のあいさつを掲載しております。強い覚悟で理事長職を務められる決意を述べられており、読む側も大変身の引き締まる思いです。次に、優秀賞受賞者（金子奈穂子先生）、奨励賞受賞者（伊藤美菜子先生、井上昌俊先生、吉田慶多朗先生）の総説が掲載されております。一連の研究成果をまとめた総説は、いずれも読みごたえがあり、この受賞を機に今後の更なるご活躍を期待しております。続いて、Neuro2019関連の記事が掲載されております。若手育成セミナー報告（照沼美穂先生）、参加レポート（角田渓太さん、河野晏奈さん）、Neuro2019若手道場優秀発表賞受賞者の声、鍋島トラベルアワード受賞者の声、Neuro2019を終えて（那波宏之会頭、武井延之実行委員長）です。今年の新潟大会には、私も実行委員として参画いたしました。那波宏之会頭、岡本仁会頭のリーダーシップのもと大会が開催され、開催後には良い学会であったというお声かけを多数いただきました。掲載の案内にもありますように、次回の第63回日本神経化学会大会（馬場広子会頭）は、日本神経化学会単独開催となります。多いに盛り上がり有意義な大会となりますよう、会員の皆様のご協力をお願いいたします。

竹林浩秀（新潟大学）

公式アカウントによるFacebookを始めました。
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。
是非、「いいね！」をクリックして下さい。
皆様からの情報もお待ちしております！

QRコードからもアクセスできます

神経化学　58巻　第2号

令和元年12月30日発行
編集兼発行者　日本神経化学会
代　表　者　小泉　修一
発　行　者　日本神経化学会
〒160-0016 東京都新宿区信濃町35　信濃町煉瓦館
一般財団法人　国際医学情報センター内
印　刷　所　株式会社 国際文献社