

平成30年度研究拠点形成事業 (A. 先端拠点形成型) 実施計画書

1. 拠点機関

日本側拠点機関：	同志社大学大学院・脳科学研究科
ドイツ側拠点機関：	ベルリン自由大学、Neurocure、FMP
フランス側拠点機関：	パリ第5大学
アメリカ側拠点機関：	メリーランド大学

2. 研究交流課題名

(和文)：光生物学を軸とした神経可塑性研究拠点の形成

(交流分野： 医歯薬学)

(英文)：Nanobiology of neural plasticity based on optical nanoscopy

(交流分野： Biomedicine)

研究交流課題に係るホームページ：<http://brainscience.doshisha.ac.jp/>

3. 採択期間

平成 29 年 4 月 1 日 ～ 平成 34 年 3 月 31 日

(2 年度目)

4. 実施体制

日本側実施組織

拠点機関：同志社大学大学院・脳科学研究科

実施組織代表者（所属部局・職・氏名）：脳科学研究科・研究科長・横川隆一

コーディネーター（所属部局・職・氏名）：脳科学研究科・教授・坂場武史

協力機関：東京大学、国立研究開発法人理化学研究所

事務組織：同志社大学 研究開発推進機構 研究企画課・研究支援課

相手国側実施組織（拠点機関名・協力機関名は、和英併記願います。）

(1) 国名：ドイツ

拠点機関：(英文) Free University Berlin、Neurocure、FMP

(和文) ベルリン自由大学、Neurocure、FMP

コーディネーター（所属部局・職・氏名）：(英文) Department of Biology, Chemistry, Pharmacy・Professor・HAUCKE Volker

協力機関：(英文) University of Goettingen (GGNB)、University of Leipzig

(和文) ゲッチンゲン大学 (GGNB)、ライプチヒ大学

経費負担区分 (A 型)：パターン 1

(2) 国名：フランス

拠点機関：(英文) University Paris 5

(和文) パリ第5大学

コーディネーター(所属部局・職・氏名)：(英文) Biomedicine – CNRS・CNRS researcher・

MARTY Alain

経費負担区分 (A型)：パターン1

(3) 国名：アメリカ

拠点機関：(英文) University of Maryland

(和文) メリーランド大学

コーディネーター(所属部局・職・氏名)：(英文) School of Medicine, Department of Neuroscience・Associate Professor・BLANPIED Thomas

協力機関：(英文) Oregon Health & Science University (OHSU)

(和文) オレゴン健康科学大学

経費負担区分 (A型)：パターン1

5. 全期間を通じた研究交流目標

脳は神経細胞という素子を組み合わせることで複雑な情報処理を行っているが、1つ1つの神経細胞のレベルでも高度な計算が行われ (single-cell computation)、情報処理に寄与することが近年明らかになりつつある。これは神経細胞の中に多くの「シグナリング素子」が存在するためである。例えばシナプスには、神経伝達物質の放出を担う分子が集積し複合体を作っている active zone や、伝達物質受容体が集積する postsynaptic density などのシグナリング素子がある。このような素子が細胞内に整然と配置され、可塑的に機能を変化させることによって、適応的な single-cell computation が実現されている。しかし、素子の実態である分子複合体がどのように構成され変化するのかについては未解明のままである。一方、最近の超解像度光学顕微鏡の登場によって、分子複合体の動態をつぶさに観察し、シグナリング素子の可塑性メカニズムに迫ることができる可能性が拓かれた。そこで本申請では、超解像度光学顕微鏡を用いる日米欧の先端研究者が結集し、先端顕微鏡技術のノウハウを蓄積する国際拠点形成を提案する。電気生理学、生化学、遺伝学など相補的な技術を組み合わせながら、学習記憶などに関わる分子複合体レベルの可塑性、さらには病態時におこるであろう異常な可塑的变化を解析し、正常、病態における長期的・可塑的な機能変化の物質的基盤を明らかにすることを第1の目標とする。また、同志社大学大学院脳科学研究科は神経科学に特化した博士一貫制大学院であり、基礎神経科学者と病態神経科学者の双方が集い、基礎病態融合研究を志向できる専門研究者養成を目的としている。同志社大学神経科学のリソースを基盤に、海外の研究者とのネットワークを十分に活用することで、国際的な視野をもった次世代研究者養成につなげることを第2の目標とする。

6. 前年度までの研究交流活動による目標達成状況

平成 29 年度は、初年度であるので、研究者間でのネットワークを構築するためにシンポジウム(セミナー)を 2 回開催した。1 回目は日本神経科学会の公募シンポジウムを利用し、Stephan Sigrist など海外側研究者を招聘したシンポジウムをおこなった。これによって、本プログラム以外の研究者にも研究内容などを周知することを試みた。2 回目は同志社大学びわこリトリートセンターでシンポジウムを 2 泊 3 日でおこない、海外側研究者 6 名を含む総勢 43 名の参加を得た。国内側の研究者(同志社大学、東京大学、理化学研究所)との間でも交流をおこなうとともに、国内の参加研究機関以外からも自費での参加が大学院生で 2 名あった。また、フランス側のパリ第 5 大学の研究員であった三木が 10 月に帰国し、同志社大学助教に就任するなどの人事交流もあった。

共同研究に関しては、平成 29 年度には坂場—HALLERMANN, HAUCKE、川口—TRIGO, MARTY, 御園生—SHIGEMOTO の間で、基礎神経科学(シナプス伝達、軸索の情報伝達の細胞分子メカニズム)に関する共同研究に着手した。国内研究者が相手側研究室に滞在して共同研究の話しあいをおこなった。海外からも共同研究話し合いで来日があり、特に、HALLERMANN 研究室から大学院生が 1 か月半長期滞在し、小脳シナプスに関する共同研究をおこなった。また、論文公刊でも国際共同研究で *J. Physiol* 誌に 1 本掲載され、国内共同研究で *Cell reports* 誌 2 本などに掲載された。フランス側の研究として本事業の寄与があったものとして *PNAS* 誌 1 本、日本国内の研究として *Neuron* 誌 1 本、*J. Neurosci* 誌 1 本などの成果を得ている。これらの研究成果は基礎神経科学分野のものであり、先端の電気生理学と全反射顕微鏡を用いた先端イメージングを用いて、シナプスや軸索の可塑性の物質的な基盤を明らかにしたものである。これら神経の正常機能に関する研究は順調に進んでおり、さらに発達、病態時の変化を調べる研究を 30 年度以降に着手したいと考えている。

7. 平成 30 年度研究交流目標

<研究協力体制の構築>

本事業は、神経シグナルの分子基盤を共通のテーマとした共同研究をおこなうことを主な目的としており、共通のテーマの中で、個々の創意による共同研究をおこなうとともに、シンポジウムなどによる意見交換、議論をおこなうことで当該研究の推進をおこなう。国内・海外の研究者は事業開始前から連携関係を有しており、また国内研究者は海外でもよく知られている者が複数いることから、海外研究者との間で研究交流や意見交換を活発に行っている。また、本事業開始後 1 年を経ているので、連携は円滑に行われている。個別の共同研究としては、本年度は昨年度の継続として、坂場—HALLERMANN, HAUCKE、三木・川口—TRIGO, MARTY, 御園生—SHIGEMOTO の間での共同研究をおこなうとともに、新たな共同研究(坂場—SIGRIST、御園生—BLANPIED)を企画している。また、国内研究者どうしの共同研究、とくに超解像イメージングに関して高度の技術を持っている東京大学と同志社大学との間の共同研究を企画している。

共同研究体制の構築の手段としては、具体的には国内側、海外側との相互訪問、メール、

skype などによるやりとりによって常時おこなうが、それとは別に、全体での意思疎通を円滑にし、議論を活発にするために本年度はシンポジウムを1回日本（同志社大学）でおこなうことを企画している。国内参加研究者（同志社大学、東京大学、理化学研究所）、海外研究者（ドイツ、フランス、アメリカ）からの参加を予定している。なお、昨年度から本事業経費外の形で参加研究者以外の若手研究者参加を限定的に可能にしている。

<学術的観点>

超解像度顕微鏡を軸とし、電気生理学、遺伝学、分子生物学など相補的な手法を用いて、神経シグナルの分子細胞メカニズム解明のための共同研究を着実に実施することが5年間を通じた目標である。本年度は、昨年度に引き続き、シナプス伝達の分子細胞メカニズムの解明（坂場—HAUCKE, BROSE, HALLERMANN, 三木—MARTY、高森—BROSE）、軸索の電気特性の解明（川口—TTRIGO, MARTY, 御園生—重本）の共同研究を継続しておこなう。本事業の研究目標にあい、日本側や相手国側の持つ独自性の高い subcellular パッチクランプ技術（日本）、SIM（フランス）、STORM（日本）、STED（ドイツ）、TIRF（日本）などの超解像度顕微鏡技術を有効活用し、nm レベルでのシグナル素子動態可視化を目的とした共同研究を進める。昨年度までに、軸索からの直接記録による電気特性の解明、全反射蛍光顕微鏡を用いたシナプス小胞の動態観察などの成果を得た。今年度は、これらの研究、あるいは新たな共同研究の促進をするために、若手研究者の海外派遣を進める。さらに、国内側でも、同志社大学と東京大学の間で超解像度顕微鏡や蛍光プローブの利用に関する国内共同研究をおこなう。また、本年度は、病態時のシナプス、軸索などの神経シグナル素子の変化に関して、共同研究先から神経疾患モデルマウスを入手し、正常状態との比較をおこなう研究を始める。

<若手研究者育成>

本年度は、若手研究者（助教、研究員、大学院生）の海外派遣を進める。特に大学院生の研究派遣を進め、ドイツ、フランス、アメリカの相手国側研究室への派遣を進める。現在進行中の共同研究（坂場—HALLERMANN、三木—MARTY、御園生—BLANPIED, THOMPSON）などの枠組みの中で学生に研究参加、研究協力することを試みる。まずは10日—2週間程度の期間での派遣をおこなう。助教、研究員の場合はより独立した形での海外との共同研究を奨励し、キャリアパスの一助となることを目指す。

また、年1回のシンポジウムを開催することで、国内若手研究者に国内外の先端研究に触れる機会を提供することになっている。本年度は同志社大学で11月—12月の予定で行うことにしている。参加を参加研究室中心で比較的小規模なものとし、若手研究者が自由に発言、交流できるようにするように配慮している。

同志社大学から大学経費での本事業の補助、共同研究推進のための研究員の採用が認められ、4月から1名が着任する予定である（本事業経費外）。本事業の前身にあたる平成24年度—28年度の研究拠点形成事業でも同様の研究員採用がおこなわれており、その後、医学部助教として研究を継続している。海外側との共同研究の主体となるとともに、若手研究

者のキャリアパスとして機能することが期待されている。

<その他（社会貢献や独自の目的等）>

研究成果は速やかに論文として発表する。また、内外の神経科学の研究者向けにHPで事業内容、研究成果を公開する。また、同志社大学大学院脳科学研究科の事業と組み合わせることで一般市民向けに本事業内容に興味を持ってもらえるような工夫をおこなう。

8. 平成30年度研究交流計画状況

8-1 共同研究

整理番号	R-1	研究開始年度	平成 29 年度	研究終了年度	平成 33 年度
共同研究課題名	(和文) 光生物学を軸とした神経可塑性研究拠点の形成 (英文) Nanobiology of neural plasticity based on optical nanoscopy				
日本側代表者 氏名・所属・職名・ 研究者番号	(和文) 坂場 武史・同志社大学脳科学研究科・教授・1-1 (英文) SAKABA Takeshi・Doshisha University Graduate school of brain science・Professor・1-1				
相手国側代表者 氏名・所属・職名・ 研究者番号	(英文) HAUCKE Volker・Free University Berlin、Neurocure, FMP・Professor・2-1 MARTY Alain・University Paris 5・CNRS researcher・3-1 BLANPIED Thomas・University of Maryland・Associate Professor・4-1				
30年度の 研究交流活動 計画	<p>本年度は昨年度の継続として、坂場—HAUCKE, BROSE, HALLERMANN (以上ドイツ), 三木—MARTY (フランス)、高森—BROSE (ドイツ)、川口—TRIGO, MARTY (フランス), 御園生—重本 (オーストリア)、BLANPIED (アメリカ) の共同研究をおこなう。これらは、電気生理学、分子生物学、光学技術を用いて、シナプス、軸索の情報伝達の分子細胞メカニズムを明らかにするものである。このうち、坂場—HAUCKE, HALLERMANN, 川口—TRIGO、御園生—重本に関しては、まとめ段階、あるいは進展中であり、可能なものから論文公開をはかる。共同研究に関する連絡はメール、skype などの媒体で随時おこなっており、また、今年シンポジウム (S-1) でも研究話し合いをおこなう。</p> <p>本年度は、上記共同研究遂行のため、ドイツに5名を1週間—2週間の派遣、フランスに3名を1週間—2週間の派遣、アメリカに3名を1週間—2週間の海外派遣を計画している。これ以上の派遣は経費の想定以上になるため、本事業経費以外での支出を考慮する。海外側からはシンポジウム開催時の来日時に共同研究の話し合いをおこなうことを主に想定しているが、29年度の場合のように学生の長期滞在の可能性もある。海外側の経費はそれぞれのマッチングファンドを利用しておこなう予定である。</p>				
30年度の 研究交流活動 から得られる ことが期待さ	シナプス伝達、特に伝達物質放出機構に関する分子細胞メカニズムの解明に関して、シナプス小胞の終末内ダイナミクスを全反射蛍光顕微鏡、STED 顕微鏡などで解像していく研究を進める (三木—MARTY など)。シナプス小胞サイクルの分子メカニズムに関する研究を進める (坂場				

れる成果	<p>—HAUCKE)。また、シナプス前終末や軸索からの直接電気記録法をさらに改良し、より安定した記録を可能にする方法論を開発するとともに、シナプス可塑性メカニズムを明らかにする（坂場—HALLERMANN、川口—TRIGO など）。軸索、樹状突起のシグナル素子の微小構造を明らかにし、機能との対応関係を明らかにする（御園生—重本、BLANPIED）。</p> <p>まとまったものから論文として公刊することに努める。</p>
------	---

8-2 セミナー

整理番号	S-1
セミナー名	(和文) 日本学術振興会研究拠点形成事業シンポジウム「光生物学を軸とした神経可塑性研究拠点の形成」 (英文) JSPS Core-to-Core Program symposium “Nanobiology of neural plasticity based on optical nanoscopy“
開催期間	平成 30 年 11 月 20 日 ~ 平成 30 年 11 月 22 日 (3 日間) 予定、変更の可能性あり
開催地(国名、都市名、会場名)	(和文) 日本、京田辺市、同志社大学 (英文) Japan, Kyo-Tanabe-shi, Doshisha University
日本側開催責任者 氏名・所属・職名・研究者番号	(和文) 坂場 武史・同志社大学大学院脳科学研究科・教授・1-1 (英文) SAKABA, Takeshi, Graduate school of brain science, Doshisha University, Japan・1-1

参加者数

派遣先 派遣元		セミナー開催国 (日本)		備考
日本	A.	20/	60	
	B.	0		
(ドイツ)	A.	5/	25	
	B.	0		
(フランス)	A.	2/	10	
	B.	0		
(アメリカ)	A.	1/	5	
	B.	0		
合計 〈人／人日〉	A.	26/	90	
	B.	0		

A. 本事業参加者（参加研究者リストの研究者等）

B. 一般参加者（参加研究者リスト以外の研究者等）

※人／人日は、2／14（＝2人を7日間ずつ計14日間派遣する）のように記載してください。

※日数は、出張期間（渡航日、帰国日を含めた期間）としてください。これによりがたい場合は、備考欄にその内訳等を記入してください。

セミナー開催の目的	日本側研究者と海外側研究者が会して、神経シグナル素子の動作メカニズムに関する議論を深め、研究協力、共同研究を深める契機とすることを主要な目的とする。日本側研究者（同志社大学、東京大学、理化学研究所）と海外側研究者（ドイツ、フランス、アメリカ）の教員、研究員、学生が参加する。若手研究者（助教、学生レベル）が議論できるような若手中心のものとし、規模も 30-40 名程度に絞ることで、議論を活発にする。	
期待される成果	シナプス、軸索、樹状突起の動作を媒介する神経シグナル素子の動作メカニズムに関する議論を深める。技術的な側面では、国際レベルで先端技術である独自性の高い subcellular パッチクランプ技術、SIM, STORM, STED などの超解像顕微鏡技術を有効活用するための議論が期待できる。学術的には、シナプス伝達の作動メカニズムや、軸索、樹状突起の情報伝達メカニズムに関して議論し、新たな概念を構築できる可能性がある。とくに、若手研究者になるべく多くの口頭発表の機会を与えることで、発表経験を積む機会とする。	
セミナーの運営組織	同志社大学側が中心となって運営をおこない、海外との連絡、調整をおこなう。	
開催経費 分担内容	日本側	内容 シンポジウム開催、国内参加者旅費、
	(ドイツ) 側	内容 参加者の旅費、宿泊費負担
	(フランス) 側	内容 参加者の旅費、宿泊費負担
	(アメリカ) 側	内容 参加者の旅費、宿泊費負担

8-3 研究者交流（共同研究、セミナー以外の交流）

共同研究、セミナー以外の交流（日本国内の交流を含む）計画を記入してください。

共同研究での派遣を主としており、平成30年度はいまのところ実施予定はないが、必要な場合、アメリカ、ドイツ、フランスへの派遣がありうる。

8-4 中間評価の指摘事項等を踏まえた対応

該当なし。

9. 平成30年度研究交流計画総人数・人日数

9-1 相手国との交流計画

派遣先 派遣元	日本 <人/人日>	ドイツ <人/人日>	フランス <人/人日>	アメリカ <人/人日>	合計 <人/人日>
日本 <人/人日>		5 / 35 (0 / 0)	3 / 21 (0 / 0)	2 / 14 (0 / 0)	10 / 70 (0 / 0)
ドイツ <人/人日>	0 / 0 (5 / 25)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (5 / 25)
フランス <人/人日>	0 / 0 (3 / 15)	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (3 / 15)
アメリカ <人/人日>	0 / 0 (2 / 10)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (2 / 10)
合計 <人/人日>	0 / 0 (10 / 50)	5 / 35 (0 / 0)	3 / 21 (0 / 0)	2 / 14 (0 / 0)	10 / 70 (10 / 50)

※各国別に、研究者交流・共同研究・セミナーにて交流する人数・人日数を記載してください。(なお、記入の仕方の詳細については「記入上の注意」を参考にしてください。)

※相手国側マッチングファンドなど、本事業経費によらない交流についても、カッコ書きで記入してください。

※相手国以外の国へ派遣する場合、国名に続けて(第三国)と記入してください。

9-2 国内での交流計画

	交流予定人数 <人/人日>
合計	15 / 45 (/)

10. 平成30年度経費使用見込み額

(単位 円)

研究交流経費	国内旅費	1,000,000	国内旅費、外国旅費の合計は、研究交流経費の50%以上であること。
	外国旅費	4,400,000	
	謝金	0	
	備品・消耗品購入費	4,000,000	
	その他の経費	200,000	
	不課税取引・非課税取引に係る消費税	0	
	計	9,600,000	研究交流経費配分額以内であること。
業務委託手数料	960,000	研究交流経費の10%を上限とし、必要な額であること。また、消費税額は内額とする。	
合 計	10,560,000		