

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)  
実施状況報告書(平成 25 年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	経験が脳の発達を促すメカニズム
研究機関・ 部局・職名	新潟大学・医歯学系・准教授
氏名	杉山 清佳

### 1. 当該年度の研究目的

子どもの脳の成長過程には、個々の経験に応じて柔軟に回路を作る特別な時期（臨界期）がある。なぜ子どもの脳に臨界期が現れ、大人の脳に現れないのか。本研究は、マウスの視覚をモデルに、臨界期のメカニズムを明らかにすることを大きな目的としている。

これまでに、胎生期に脳を形成するホメオ蛋白質Otx2が、経験に応じて脳内を移動し、移動先の抑制性介在ニューロン（PV細胞）の成熟を促して視覚の臨界期を誘導することが分かった。そこで、Otx2ホメオ蛋白質を手掛かりに1）臨界期の分子機構の解析、2）ホメオ蛋白質の移動機構の解析に焦点をあて、研究を行っている。今年度はさらに、3）ホメオ蛋白質が他の脳領域の発達に関与する可能性についても検討する。

### 2. 研究の実施状況

1) 臨界期の分子機構の解析 網羅的解析（ChIP-seq）により数千の Otx2 標的遺伝子が明らかになった。現在、発現解析により臨界期に関与する候補遺伝子を絞り込んでいる（酒井ら Neuro2014）。Otx2 の下流因子として細胞を内外で支える細胞骨格と細胞外基質に注目している。新規アクチン結合因子 Coactosin は Otx2 の下流で発現を誘導される。Coactosin は機能の未知な遺伝子であったが、アクチン細胞骨格の構築を促進し、細胞形態の変化に作用することを見出した（Hou et al., Dev. Biol. 2013）。作成した変異マウスでは臨界期異常が見られ、Coactosin は Otx2 の下流で形態の可塑性に関わる機能分子と考えられる（侯ら Neuro2014）。また Otx2 は、PV 細胞周辺の細胞外基質の構築を促進する一方、細胞外基質の糖鎖に結合し PV 細胞に取り込まれる（Beurdeley et al., J Neurosci., 2012）。糖鎖変異マウスの解析から、Otx2 と糖鎖の相互作用が PV 細胞の機能発達を促し、臨界期の始まりと終わりの双方を誘導することが分かった（Hou et al., in preparation）。

2) ホメオ蛋白質の移動機構の解析 生体脳の単一細胞に 6 割の効率で遺伝子導入できる方法を確立した。この方法により単一細胞から伸びる軸索の検出や、シナプス結合によりつながる細胞群を可視化でき、Otx2 の移動機構を観察する新たな解析系を開発することができた。

3) 他の脳領域の発達解析 発現部位の網羅的解析により、Otx2 は生後の脳において視覚経路に発現する他、ドーパミン細胞神経核や情動関連神経核に発現することが分かった（飯島ら Neuro2014）。実際に変異マウスの解析から、Otx2 の情動発達への関与を示す結果が得られてきており、このホメオ蛋白質が他の脳領域の発達を促すことが推測された。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 1 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 1 件  <u>原著論文</u>                  Hou X, Katahira T, Ohashi K, Mizuno K, <u>Sugiyama S*</u> and Nakamura H* (2013)                  Coactosin accelerates cell dynamism by promoting actin polymerization.  <i>Dev. Biol.</i> 379, 53-63. * corresponding author                   (掲載済み一査読無し) 計 0 件                   (未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表 計 8 件</p>	<p>専門家向け 計 6 件                  (国際シンポジウム主催 &amp; 講演)                  1) <u>Sugiyama S.</u>                  Homeoprotein- chondroitin sulfate interaction regulates visual cortical plasticity.                  XXIII International Symposium on Morphological Sciences, Niigata, Sept. 10-13, 2013                  (国内学会シンポジウム招待講演)                  2) <u>杉山清佳</u>                  臨界期の分子メカニズムーモデル動物からの知見ー                  第69回日本弱視斜視学会総会、広島、2013年7月5-6日                  (学会、研究発表会)                  3) Hou X., Takeuchi K., Miyata S., Kitagawa H., Igarashi M. and <u>Sugiyama S.</u>                  Persistent interaction of chondroitin sulfate (CS) and Otx2 regulates critical period plasticity                  Francis Crick Symposium on Neuroscience: The Changing Brain, CSH Asia, May 6-10, 2013                  4) Hou X., Takeuchi K., Miyata S., Yoshioka S., Kitagawa H., Igarashi M. and <u>Sugiyama S.</u>                  Persistent contribution of chondroitin sulfate (CS) to Otx2 uptake in cortical plasticity                  The 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Kyoto, June 20-23, 2013                  5) Iijima T., Sugi J. and <u>Sugiyama S.</u>                  Visualization of multisynaptic neural pathway connecting from an electroporated single neuron                  The 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Kyoto, June 20-23, 2013                  6) Sakai A, Nakato R, Kuwano R, Shirahige K, <u>Sugiyama S.</u>                  Comprehensive identification of the downstream targets of Otx2 homeoprotein in cortical plasticity                  The 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Kyoto, June 20-23, 2013                   一般向け 計 2 件                  (招待講演)                  7) <u>杉山清佳</u> 赤ちゃんの脳の柔らかさの秘密 ソロプチミスト財団 新潟                  2014年3月15日                  (ポスター発表)                  8) <u>杉山清佳</u> 経験が脳の発達を促すメカニズム Firstシンポジウム 東京                  2014年2月28日</p>

様式19 別紙1

図書 計0	
産業財産権 出願・取得状 況 計0件	(取得済み) 計0件  (出願中) 計0件
Webページ (URL)	自立・競争的環境で育てる若手研究者育成プログラム ( <a href="http://www.niigata-u.ac.jp/tenure_track/index.html">http://www.niigata-u.ac.jp/tenure_track/index.html</a> )
国民との科 学・技術対話 の実施状況	(一般市民に対する講演) 杉山清佳 赤ちゃんの脳の柔らかさの秘密 ソロプチミスト財団卓話会 新潟 (ホテルイタリア軒新潟) 2014年3月15日 30名
新聞・一般雑 誌等掲載 計2件	新潟日報 初の「女性研究者賞」杉山清佳・新潟大准教授に 2013年11月13日 朝刊13面  朝日新聞デジタル 新潟大の准教授に女性研究者賞ソロプチミスト贈呈式 <a href="http://www.asahi.com/articles/TKY201311150333.html">http://www.asahi.com/articles/TKY201311150333.html</a>
その他	テレビ報道 NST スーパーニュース (フジテレビ系列) ニュース&特集[夢まち人] 2013年11月12日  <u>Sugiyama S.</u> NIIGATA UNIVERSITY Creating the Next Generation 2014, 37 pages.

4. その他特記事項

(受賞)

平成25年度 公益財団法人ソロプチミスト日本財団 女性研究者賞

## 実施状況報告書(平成25年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

## 1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	120,000,000	92,200,000	27,800,000	0	0
間接経費	36,000,000	27,660,000	8,340,000	0	0
合計	156,000,000	119,860,000	36,140,000	0	0

## 2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	19,587,599	27,800,000	0	47,387,599	47,387,599	0	0
間接経費	0	8,340,000	0	8,340,000	8,340,000	0	0
合計	19,587,599	36,140,000	0	55,727,599	55,727,599	0	0

## 3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	37,242,689	恐怖条件付け実験装置、実験試薬、実験動物等
旅費	594,056	研究成果発表・情報収集(フランスクックシンポジウム学会)等
謝金・人件費等	8,830,753	研究支援者雇用
その他	720,101	医療廃棄物処理費、動物実験施設使用料、学会参加費
直接経費計	47,387,599	
間接経費計	8,340,000	
合計	55,727,599	

## 4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
恐怖条件付け実験装置 マウス1個体用	小原医科産業(株)製 TimeFZ1 外	1	1,756,650	1,756,650	2013/4/30	新潟大学
NeuroLucidaソフトウェアワークステーションライセンス	米国マイクロブライトフィールド社製 NL-11	1	947,625	947,625	2013/5/13	新潟大学
恐怖条件付け実験装置用部品	小原医科産業(株)製 SGA-2010 外	1	749,700	749,700	2013/8/26	新潟大学
蛍光顕微鏡システム	(株)キーエンス製 BZ-X700 外	1	11,655,000	11,655,000	2014/1/22	新潟大学
神経活動計測システム	米国Plexon社製 16ch OmniPlex D system	1	4,960,326	4,960,326	2014/2/20	新潟大学
脳定位固定装置、小動物用体温保持装置、デスク型空気ばね式防振台	(株)成茂科学器械研究所製 SR-9M 外	1	1,593,270	1,593,270	2014/2/20	新潟大学
ハイグレード加温チャンバー	(株)東海ヒト製 INUBG2H-TIZB	1	1,942,500	1,942,500	2014/2/13	新潟大学
セクションングモジュール(蛍光顕微鏡BZ-X用)	キーエンス製 BZ-H3XF	1	3,148,950	3,148,950	2014/2/14	新潟大学