

令和 4 年 7 月 4 日

若手研究者海外挑戦プログラム報告書

独立行政法人日本学術振興会 理事長 殿

受付番号 202180137
氏名 盛戸 貴裕

若手研究者海外挑戦プログラムによる派遣を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。
なお、下記記載の内容については相違ありません。

記

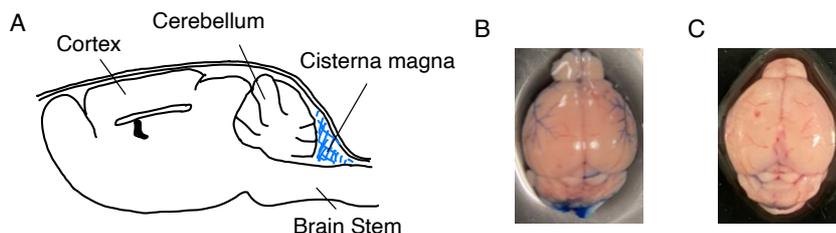
1. 派遣先: 都市名 パロアルト、カリフォルニア (国名 アメリカ合衆国)
2. 研究課題名(和文) : 神経ペプチドを標的とした新規神経疾患治療薬の開発
3. 派遣期間: 令和 4 年 3 月 28 日 ~ 令和 4 年 6 月 30 日 (95 日間)
4. 派遣先機関名・部局名: スタンフォード大学・精神行動科学分野
5. 派遣先機関で従事した研究内容と研究状況(1/2 ページ程度を目安に記入すること)

当初、神経ペプチドであるオレキシンに脳透過性ペプチドを融合させた分子により、オレキシンノックアウトマウスが示すナルコレプシー様の表現型を緩和させることを目的として研究課題を考えていたが、脳透過性ペプチド融合オレキシンを大腸菌で発現させることが難しく、派遣先機関において使用できるオレキシンノックアウトマウスのラインを留学期間内に用意することが現実的でなかったことから、本留学では **Glymphatic System** に着目した睡眠研究に従事した。

アルツハイマー病 (AD) などの認知症の多くは、脳内に異常タンパク質が沈着することで発症すると言われている。**Glymphatic System** は異常タンパク質を脳外に排出することで脳の恒常性を保つ機構の一つとして知られ、特にノンレム睡眠中に活性化することから、睡眠の生理的意義として注目されている。本留学では、神経炎症が **Glymphatic System** に与える影響について研究した。

研究方法として、1% (w/v) のエヴァンズブルーを野生型 C57BL/6 マウスの後小脳延髄槽 (**Cisterna magna, CM**) に注入した (下図 A)。そして注入 30 分後に脳を取り出し、色素の流れを確認した (下図 B)。通常は、図 1B のように血管周囲の間質液に色素が広がる様子が捉えられるが、脳の片側に 2.5 μ g のリポ多糖 (LPS) を注入し、神経炎症を誘導したマウスではそれが見られなかった (下図 C)。

脳片側のみには色素の広がりが見えないことを想定していたが、本研究では脳全体で色素の広がりが抑えられているような挙動が確認でき、大変興味深い現象だと考えている。



6. 研究成果発表等の見通し及び今後の研究計画の方向性(1/2 ページ程度を目安に記入すること)

今後、この色素の広がりや低下に再現性があるのかを検討する。今回の留学では実験手法の習得に終始した。LPS を片側に注入したことで、片側に強く神経炎症が起き、色素の広がりが片側のみ抑えられることを予想していたが、反して結果はその影響が脳全体に広がっていたことを示唆している。この現象が再現性のあるものなのか、研究する価値があると考えている。

局所的な炎症が脳全体の色素の流れに影響を与えていると仮定すると、LPS による免疫応答により放出されるある種のサイトカインが、Glymphatic System 全体に影響している可能性もあり、また LPS による睡眠の変化が影響を与えている可能性もある。今後、このメカニズムを明らかにすることで、神経炎症が睡眠、Glymphatic System に与える影響について新たな知見が得られるのではないかと期待している。神経炎症と睡眠、Glymphatic System との関連は、未だ研究が十分になされていない分野であり、今後、学術論文の投稿や学会発表に向けて検討していきたい。

今後の大きな課題として、AD モデルマウスにおいて Glymphatic System がどう機能しているかを検討する点がある。派遣先機関では、5xFAD と称される AD モデルマウスを用いて検討が進められており、さらに神経炎症との関連を探りつつ追求していきたい。

7. 本プログラムに採用されたことで得られたこと(1/2 ページ程度を目安に記入すること)

I. 脳波解析手法の習得

本留学では、マウスの睡眠を解析する手法について学んだ。マウスの睡眠ステージは、大きく三つ(起床時 [Wake]、ノンレム睡眠 [NREM]、レム睡眠 [REM]) に分類される。マウスの脳に埋め込んだ電極から得られる脳波 (EEG)、筋電図 (EMG) の情報から、この三つのステージに分類することが可能である。例えば、レム睡眠中では、脳波の振幅がノンレム睡眠と比べ小さくなり、 θ 波の占める割合が増加する一方、筋電図にはほとんど波が現れない。

加えて、自身の脳波解析結果を用いて、AI に自動解析させる手法について学んだ。既に取得されていた脳波データの初期 5% を自身で解析し、残りの 95% を AI に判定させることで、マニュアル解析に近い結果を得ることができた。

II. CM への色素注入による Glymphatic System 評価手法の習得

上記研究内容の通り、マウスの CM を露出させ、色素を注入する一連の実験手法を習得した。CM を形成する膜は、小脳と脊髄の間のごく限られた空間に存在する。その位置を把握し、正確に色素を注入する作業にはかなりの熟練を必要とし、滞在期間の多くの時間を練習に費やした。

III. 5xFAD の青斑核におけるノルアドレナリン神経核の分布

マウス青斑核におけるノルアドレナリン神経核は、脳前から脳後にかけて正規分布する。興味深いことに、5xFAD の海馬におけるノルアドレナリン量は野生型と比較して顕著に減少しているが、青斑核のノルアドレナリン神経核は野生型と比較しても変わっていなかった。このことを検証し、全体を通して 5xFAD における神経病理を学んだ。

IV. その他

上記研究以外の課外活動において、多くのスタートアップ企業が集まるベンチャーキャピタルに訪問し、起業家精神を学んだ。また、分野横断的にスタンフォード大学の研究者と交流し、多くの知見を得た。日本では時差で参加することが難しい Web セミナー等にも参加し、多くの刺激を受けた。日本との違いを身をもって体感し、これからの研究室生活にどう生かすかを考える良い機会となった。