

**平成26年度 研究拠点形成事業(A. 先端拠点形成型)**  
**中間評価資料(進捗状況報告書)**

**1. 概要**

<b>研究交流課題名 (和文)</b>	神経シナプスナノ生理学拠点の構築		
<b>日本側拠点機関名</b>	同志社大学大学院 脳科学研究科		
<b>コーディネーター 所属・職・氏名</b>	同志社大学大学院 脳科学研究科 教授・高橋智幸		
<b>相手国側</b>	<b>国名</b>	<b>拠点機関名</b>	<b>コーディネーター所属・職・氏名</b>
	ドイツ フランス	ゲッティンゲン大学大学院 パリ第5大学	Medical School・Professor・MOSEER Tobias CNRS・Professor・MARTY Alain

**2. 研究交流目標**

申請時に計画した目標と現時点における達成度について記入してください。

**○申請時の研究交流目標**

神経シナプスにおける神経どうしの情報伝達メカニズム、特に未解明の部分が多いシナプス前終末の動的特性の解明とその分子基盤の確立を目的とする。従来のシナプス研究は、シナプス最終出力であるシナプス応答の電気生理学的測定から終末内の1分子と1機能の対応関係を推定する方法に依存してきた。実際はシナプス前終末の機能はタンパク質分子複合体によって担われている。まず、タンパク質複合体の構造を分子生物学、生化学で推測することが必要である。それを基盤として、先端非線形光学顕微鏡および電子顕微鏡により分子複合体の時空間的動態をナノレベルで解像すること、さらに分子と機能との連関を電気生理学、高速の光学的手法を用いて測定することが、シナプス生理学を今後発展させ、ナノレベルとms単位の時空間解像度をもつシナプスナノ生理学へと転換させるために重要である。本申請はこの目的を達成するため、シナプス前終末を専門とする形態学（日本）、生化学、遺伝学（日本、ドイツ）、STEDや二光子顕微鏡を用いた非線形光学を用いた生理学（ドイツ、フランス、イギリス、日本）、電気生理学（日本、ドイツ、フランス、イギリス）の研究者を結集して共同研究を計画的におこなうためのものであり、日本側研究者の当該領域でのさらなる発展を目標とする。また、シナプス研究領域の先端的な成果をシンポジウムなどの形で発表すること、若手研究者の海外派遣（若手スタッフ、大学院生）を計画的に行うことによって、次世代の研究者の養成、また若手研究者の国際感覚の涵養にもつなげていく。

**○目標に対する達成度とその理由**

上記目標に対する2カ年分の計画について、

- 十分に達成された
- 概ね達成された
- ある程度達成された
- ほとんど達成されなかった

**【理由】**

形態学、生化学、遺伝学、イメージング、電気生理学の研究者を結集して共同研究をおこない、シナプス生理学を従来の1分子—1機能の対応から、時空間内で刻々と変化する分子複合体とシナプス機能を対応させて

いくことが主要な目標であった。共同研究としては、当初2年度で既に相当数の共同研究が立ち上がり、有力な国際誌（PNAS など）への論文公刊に至っている。たとえば、坂場—Haucke はこれまで伝達物質放出部位には存在しないと考えられていたエンドサイトーシス関連分子 Intersectin が放出部位内にあることを STED 顕微鏡で示し、またこの分子が伝達物質放出を制御することから、これまでの定説と異なり伝達物質放出とエンドサイトーシスが機能的にカップルしている可能性を指摘した（Sakaba et al., 2013, PNAS）。また、高橋—DiGregorio—Silver—重本の4グループは、神経伝達物質放出において決定的な要因であるが、数理的なシミュレーションによる推測レベルにとどまっていたカルシウムチャネルと伝達物質放出部位の位置関係について、電子顕微鏡と電気生理学を組み合わせることで解明しつつある。このように、神経伝達物質放出に関わる分子複合体およびそのトポロジーを、3次元的にとらえることで機能との連関をよりよく理解するという方向で研究は順調に進捗している。

このような当初の計画に加えて、お互いの技術を持ち寄ることで発展的な研究をおこなう雰囲気も国際的に生まれつつあり、その具体例として、スポットアンケイジング法を用いた単一シナプスを制御する方法の開発についての論文掲載（Trigo et al., 2012, PNAS）、またシナプス小胞への神経伝達物質充填機構の解明（高橋、堀、山下—Marty および高森）、シナプス前終末からの直接記録法（高橋、堀—Hallermann および坂場）などの研究があげられる。また、研究対象を同じくする研究者どうしの意見交換（高森—Rosenmund）、国内研究者間での交流（堀—合田）も始まった。海外の第一線で研究し、最近帰国して理化学研究所に所属した合田の参画を得られたことは、海外との研究交流、国内の研究活性化の促進に繋がった。また、同志社大内での参画メンバーも増え（藤山、御園生ほか）、神経回路、疾患を射程におきはじめた研究者の相互交流がある。さらに、今後を見据えて海外研究者との研究費共同申請も始まっている。事業開始2年を経た今後、共同研究の成果となりうる査読付き論文を事業期間中により多く発表する必要がある。

シンポジウムに関しては既に同志社大学で2回、ドイツで1回開き、研究者間の交流を促進させた。国内の最初の1回はPIクラスの外国側研究者が来日し、Neher教授（ノーベル賞受賞者）など一線の研究者と情報交換、研究の話し合いを行った。残り1回は若手を中心に企画、運営を行ったことで、大学院生を含む若手研究者の経験、交流の促進を図ることができた。若手研究者の海外派遣については、ポスドク、助教レベルの研究者はこの2年間に継続しておこない、国内側研究者2人がフランス側研究室へ留学した。26年度からは、大学院生の海外派遣もおこない、若手研究者の交流をより活発にする。

以上のことから、ほぼ計画にそって順調に事業は進捗していると判断した。

### 3. これまでの研究交流活動の進捗状況

(1)これまで(平成26年3月末まで)の研究交流活動について、「共同研究」、「セミナー」及び「研究者交流」の交流の形態ごとに、派遣及び受入の概要を記入してください。※各年度における派遣及び受入実績については、「中間評価資料(経費関係調書)」に記入してください。

#### ○共同研究

##### 【概要】

24、25年度には、主なものとしては、坂場—Haucke(エンドサイトーシスと開口放出)、坂場—Brose(遺伝学を用いたシナプスタンパク質の機能解析、Lipstein et al., 2013, Neuron)、緑川—Neher(光学プローブの開発適用)、坂場・川口—Marty・Trigo(小脳シナプスの可塑性解析)、高橋—重本—DiGregorio—Silver(シナプス前終末のカルシウムチャネルの分布)、堀・山下—Marty・Trigo(シナプス小胞への伝達物質充填機構)、高橋・堀—Hallermann(シナプス前終末からの直接記録)の研究がおこなわれた。これらの研究は、日本側が海外に滞在しておこなうもの、海外側が日本でのシンポジウム開催前後に日本に滞在しておこなうものの両方があった。国内の研究者間では、高橋

—重本、堀—合田、坂場—重本などで共同研究がおこなわれた。同志社大内では高橋、高森、坂場の3研究室は研究内容がオーバーラップしているため、日常的に相互での議論、技術の供与などがおこなわれている。

### ○セミナー

	平成24年度	平成25年度
国内開催	1回	1回
海外開催	0回	1回
合計	1回	2回

#### 【概要】

予定通り、毎年一度のペースでおこなっている。24年12月に日本側と海外側のPIほぼ全員が一堂に会したシンポジウムを同志社大学で開催し、講演のほか、若手研究者によるポスター発表をおこなった。ドイツ(Neher教授ほか)、フランス(Marty教授ほか)、イギリス以外にもアメリカ研究者の自費での参加があり、盛況であった。25年12月には、同志社大学で若手研究者(堀、山下、江頭主催)を中心とした国際シンポジウムを行い、海外側の若手研究者の参画を得て、若手間での議論、共同研究の可能性を探った。26年3月には26年度開催予定のセミナーを前倒しにする形で、ドイツ側主催のシンポジウムをドイツ・ビュルツブルクでおこなった。ドイツ、フランス側の参加研究者以外にも多くの研究者の参画を得た大掛かりなものであり、日本側研究者にとっては良い議論の場になった。

### ○研究者交流

#### 【概要】

本事業との共催の形ではないが、24年10月にドイツ側の責任者である Moser 主催でリボンシナプス研究に関する国際シンポジウムがドイツ・ゲッティンゲンで行われ、高橋、坂場が講演をおこなった。また、事業外ではあるが、同様に25年4月には国際神経化学会でのシンポジウムが Brose の主催でメキシコ・カンクンで行われ、坂場、Brose および Haucke が招待講演をおこなった。また25年10月にはアメリカ Jenelia Farm conference で Haucke、高森が招待講演をおこなっている。このように事業経費外でもシンポジウム、会議などで密接に連絡を取り合っている。合田はドイツ側の研究者と議論するために24年度にベルリンでのEUグラントの会合に出席した、また、藤山は25年度に Marty のグループと議論するためにフランスに渡航し、セミナーをおこなった。なお、それぞれの研究者は将来の共同研究について話し合い、一部は国際研究費の申請を始めている。

(2)(1)の研究交流活動を通じて、申請時の計画がどの程度進展したか、「学術的側面」、「若手研究者の育成」、及び「研究教育拠点の構築」の観点から記入してください。

### ○学術的側面

共同研究は順調に進捗しており、既にPNAS(2本)のような有力な国際誌への論文掲載に至っているもの、また投稿が近いものなどがある。主な研究成果として、坂場—Haucke は伝達物質放出とエンドサイトーシスがこれまでの定説と異なり機能的にカップルしている可能性を、遺伝学、STED 顕微鏡を用いた解析、電気生理学を有機的に組み合わせて指摘した(Sakaba et al., 2013, PNAS)。また、高橋—DiGregorio—Silver—重本の4グループは神経伝達物質放出速度において決定的な要因であるカルシウムチャンネルと伝達物質放出部位の位置関係について、電子顕微鏡と電気生理学を組み合わせて解明しつつある。坂場—Marty はスポットアンケイジングを用いた単一シナプスの光刺激法を開発した(Trigo et al., 2012, PNAS)。共同研究の多くは現在進行中であるが、より多くの論文掲載に向けて努力している。

### ○若手研究者の育成

助教、ポストドクレベルの育成に関しては、共同研究の枠組みで海外に派遣することで国内に閉じこもりがちな若手研究者を国際レベルでの研究に従事させることが当初の目標であり、この2年間でも多くの若手研究者（堀、中村、三木、川口、緑川、江頭、山下など）が一定期間海外に滞在して共同研究を行った。また、三木、中村のようにその後海外側の研究機関（Marty, DiGregorio 研究室）にポストドクとして移籍するなどの効果も生んだ。さらに、申請時の計画にはなく研究者側には想定外であったが、本事業の採択後、大学側の裁量で同志社大の独自経費で本事業を補佐する研究員1名を配置した。京都大大学院生だった山下が採用され、高橋研究室に所属し、シナプス小胞への伝達物質充填機構について、堀と協力しながら、Marty, Hallermannなどと共同研究を行っており、順調に研究成果をあげつつある。伝達物質充填機構は高森の主要な研究テーマでもあり、研究の相互作用がおこっている。

大学院生レベルの教育という点では、同志社大でおこなわれた国際シンポジウムに脳科学研究科および生命医科学研究科の大学院生を参加させることを試みた。また、脳科学研究科が設置されてから3年目になり、徐々に大学院生の研究水準が上がってきていることから、26年度より大学院生2名を共同研究で海外側研究室に派遣することを予定している。

#### ○研究教育拠点の構築

本事業開始と同時に同志社大学大学院脳科学研究科が発足、大学院生の受け入れを開始しており、本事業とは相補的な関係にある。申請時からの主要メンバーである高橋、高森、坂場は同研究科に所属しており、各研究室には准教授、助教ないしポストドクが2名ずつ配置されており、研究、大学院生の教育に十分な体制ができた。主要メンバーである3名はJenelia Farm conference, Gordon research conferenceなど国際学会、シンポジウムに頻繁に招待されており、同志社大がシナプス研究のユニークな拠点であることは認知されている。これらの実績は計画通りであるが、それに加えて、大学経費により研究員ポストが増員され、山下が研究員として25年度から参画し、3研究室を研究面で繋ぐ役割を担っている。さらに、シナプス研究と近い研究分野であるイオンチャネル研究、神経回路研究に従事している脳科学研究科の御園生、藤山の事業への参加を得ることもできた。事業外でも高橋、坂場はアルツハイマー病をはじめとする神経疾患研究の権威で研究科内の井原康夫研究室との関係を持ち、疾患因子とシナプス機能との連関へと研究の幅を広げており、神経科学のより広い観点からシナプス研究をとらえている。また、国際的な研究面を学生への教育に還元することで、研究科発足2年で論文を公刊できる水準の学生（大山、岡本など）が同志社大で育ちつつある。

#### 4. 事業の実施体制

本事業を実施する上での、「日本側拠点機関の実施体制」、「相手国拠点機関との協力体制」、及び「日本側拠点機関の事務支援体制」について記入してください。

##### ○日本側拠点機関の実施体制（拠点機関としての役割・国内の協力機関との協力体制等）

同志社大学大学院脳科学研究科の高橋をコーディネーターとし、同所属の高森、坂場を共同研究者としている。高橋が交流事業全体計画を統括し、本研究課題に沿った形での共同研究、シンポジウムの開催、大学院生を含めた若手研究者の育成の3点について実施、事務、予算執行の最終責任を持っている。高森と坂場は高橋を補佐する形で事業を遂行している。このほか、事業開始後、脳科学研究科の御園生研究室、藤山研究室の研究員の参画を得たことで組織の拡充をおこない、隣接分野にネットワークを広げた。

また、理化学研究所脳科学研究センターの合田、自然科学研究機構生理学研究所の重本が協力機関研究者として本事業に参画している。合田はシナプスを中心とした神経生物学、重本はミクロレベルの神経形態学を専門として国際的に認知されている。さらに、高橋が兼任している沖縄科学技術大学院大学とも連携関係にある。

なお、25年度をもって重本はオーストリア IST に転任になったが、フランス側研究者として共同研究への参加を継続しており、共同研究体制は維持できている。また、重本研究室出身で東北大学医学系研究科に転じた松井をメンバーに残して、光遺伝学など新技術での協力関係の可能性を探っている。

#### ○相手国拠点機関との協力体制（各国の役割分担・ネットワーク構築状況等）

以下の3点の研究課題について国をまたいだ協力体制を作っている。(1)STED顕微鏡、二光子顕微鏡などのナノレベルの先端光学顕微鏡、高解像度電子顕微鏡と電気生理学を組み合わせ、終末内の複数の蛋白の分布、動態決定、シナプス小胞、カルシウムなどのシグナル因子の可視化、実時間計測の技術開発を実施する（日本：高橋、坂場、合田、重本、ドイツ：Moser, Neher, Hallermann, Silver, フランス：Marty, DiGregorio,）。

(2) プロテオミクス、シナプス前終末蛋白の生化学的解析、ノックアウトノックインマウスを用いた分子と機能の連関についての共同研究を実施する（日本：高森、ドイツ：Brose, Rosenmund）。(3) 異なった種類のシナプスの機能を比較することで、シナプスの機能的多様性を理解し、神経回路における役割を議論する（日本：高橋、坂場、合田、ドイツ：Moser, Neher, Hallermann, Silver フランス：Marty, DiGregorio）。これら3点の国際共同研究を実施することにより、シナプス前終末機能を、実時間、ナノレベルの空間解像度で実測し、分子的基盤を確立する日欧協力体制を構築している。また、本事業に加えて、国際学会、シンポジウムの開催参加、共同でのグラント申請などを行い、関係を深化させつつある。加えて、相手国機関の事業外の研究者との間で新たな共同研究の可能性（坂場—Sigrist、ベルリン大）が生まれつつあり、事業への組み込みを検討する。

#### ○日本側拠点機関の事務支援体制（拠点機関全体としての事務運営・支援体制等）

同志社大学研究支援課2名が本事業遂行全般に関して全面的な事務支援を行っており、事業計画、予算管理などをおこなっている。また、大学院の教育面では、大学院脳科学研究科事務室のサポートを得ている。さらに、大学経費で採用された研究員（山下）が、共同研究、シンポジウム開催など、本事業で研究面と事務面の境界に関わる事項について、研究支援課と協力しながら補佐する体制をとっている。これらは事業終了まで継続する予定である。