

令和元年度 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

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		
日本側拠点機関名	同志社大学大学院・脳科学研究科		
コーディネーター 所属部局・職名・氏名	脳科学研究科・教授・坂場武史		
相手国側	国 名	拠点機関名	コーディネーター所属部局・職名・氏名
	ドイツ	ベルリン自由大学 Neurocare、FMP	Department of Biology, Chemistry, Pharmacy・Professor・HAUCKE Volker
	フランス	パリ第5大学	Biomedicine - CNRS・CNRS researcher・ MARTY Alain
	アメリカ	メリーランド大学	School of Medicine, Department of Neuroscience・Associate Professor・ BLANPIED Thomas

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

脳は神経細胞という素子を組み合わせて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、さらには病態時に起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。

○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】

第1の目標（研究関連）に関しては、いわゆる超解像光学顕微鏡（STED 顕微鏡）、全反射蛍光顕微鏡といった最先端の光学技術に関して、日米欧での技術協力が進み、シナプス前終末 active zone などのシグナリング素子構造の神経可塑性における変化を調べる研究が進んだ。また、電気生理学に関しても、海馬苔状線維終末や小脳小型シナプス終末からの直接記録など、これまで不可能であった微小構造からの電気生理学記録が可能になった。大学院生でもこの技術を日常で使いこなせるようになったことで、未解明であったシナプス前終末機能に関するデータが蓄積する世界でも独自性の高い研究拠点となりつつある。これらの共同研究の結果、これまでも Nature Communications 誌などで論文公開に至ったもの（国際共同研究2本、海外側の成果1本など合計12本、本年4月以降の成果でさらに5本など）、投稿中のもの、今後、1、2年以内で公開が予定されるものがある。病態の基礎研究という点に関しても、モデル動物の利用などで基礎的研究の方法論を応用し、一種の可塑性としての理解で進みつつある。同志社大学は大規模研究大学ではないものの、大規模な分子生物学・遺伝学研究設備、電子顕微鏡設備に関しては海外側拠点の協力を得ることで効率の高い研究遂行が可能になった。2012年度から同志社大学は毎年1回シナプス関連の国際シンポジウムを行ってきている。本事業採択後も継続しており、シナプス研究拠点として国際的に知られるようになってきている。これは欧米側の研究者が当該分野で有力な研究者であることも寄与している。

第2の目標（若手養成）に関しては、日米欧で人材の循環が起こっている。開設後5年以上が経過し、同志社大学大学院脳科学研究科から大学院修了者が出発したところであり、そのうち1人はオーストリア IST に留学した。留学生の輩出を機に優秀な大学院生が入学しているなど、好循環が起こっている。また、前回の拠点形成事業でフランスに留学した研究員が Neuron 誌、PNAS 誌（事業成果）などに論文掲載されるなどの成果をもって同志社大学助教として帰国し、国際的な視野に立った研究を行っている。日仏の若手中堅レベルで Frontiers in Cellular Neuroscience 誌の特集の編集を行うなど、若手・中堅研究者独自での質の高い活動も順調である。さらに、大学の戦略により、本事業に専念する研究員を学内予算で雇用しており、若手研究者養成のポストとして有効に機能している。

また、同志社大学大学院生の海外派遣だけでなく、海外側大学院生の1か月半の滞在など、全体として双方向の交流、共同研究を実現している。

以上の結果から、本事業により、国際共同研究を含めた全体の研究活動と若手研究者養成がうまくリンクできており、予想以上に効果をもたらしたと結論する。

3. これまでの研究交流活動の進捗状況

(1)これまで(平成31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】

平成 29 年度：平成 29 年度は初年度であるので、共同研究開始のための話し合いと共同研究着手が主な活動となった。個別の共同研究としては、坂場・三木—Hallermann (小脳苔状線維シナプスの電気生理学、全反射蛍光顕微鏡イメージングによる研究)、坂場—Haucke (シナプス小胞エンドサイトーシスに関する Intersectin の役割の分子生物学・イメージング・電気生理学を用いた研究)、御園生—Shigemoto (軸索の情報伝達の分子メカニズムの研究) の間で、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。また、従来の研究の継続として、川口—Trigo は軸索の電気的特性、伝達物質受容体の役割の解析を行い *J. Physiol.* 誌に公開した。三木—Marty—Shigemoto の間で小脳シナプス伝達に関する詳細な素量解析と電子顕微鏡観察を組み合わせ、Ca チャネルクラスター数と伝達物質放出部位数の定量的な解析を行い、*PNAS* 誌に公開した(フランス側のみの業績)。

具体的な研究者の往来に関しては 国内研究者は、三木が Marty 研究室に 14 日間滞在し、小脳シナプスに関する共同研究に従事した。坂場は Haucke 研究室などに 10 日間滞在し、シナプス小胞エンドサイトーシスに関する共同研究に従事した。また、Hallermann 研究室などに 9 日間滞在し、小脳シナプスに関する共同研究を行った。御園生は Shigemoto 研究室に 23 日間滞在し、軸索に関する形態学的な研究に従事した。また堀は Hallermann 研究室に 11 日間滞在し、シナプス伝達の分子細胞メカニズムに関する共同研究に従事した。海外側研究者の来日に関しては、Trigo (フランス側) が 10 月に主に京都大学に滞在し、共同研究に従事した。Hallermann 研究室の大学院生 (Byczkowicz) が同志社大学に 50 日間ほど滞在し、共同研究に従事した。それ以外にも海外側研究者は神経科学大会、シンポジウムの際に来日し、共同研究に関する話し合いを行った(海外側合計：9 人 80 日)。

平成 30 年度：平成 30 年度の個別の共同研究としては、坂場・三木—Hallermann (小脳苔状シナプスの電気生理学、全反射蛍光顕微鏡イメージングによる研究)、坂場—Haucke (シナプス小胞エンドサイトーシスの分子機構)、坂場—Sigrist (海馬苔状線維シナプス可塑性の分子メカニズムの研究)、高森・堀—Brose (シナプス小胞タンパク質 VGLUT1 の機能的な役割)、三木・川口—Trigo、Marty (小脳シナプスの電気生理学的研究)、御園生—Shigemoto (軸索シグナリングに関わる Ca チャネル分布の電子顕微鏡を用いた研究) などを実施した。三木とフランス側の研究で、シナプス潜時から伝達物質放出機構を推定する電気生理学的研究が *Nature Communications* 誌に掲載された(Miki et al., 2018, *Nature Communications*)。

具体的な研究者の往来では、三木が Hallermann、Marty、Shigemoto 研究室で合計 23 日間、小脳シナプス伝達メカニズムの電気生理学、光学的研究を行うため、ドイツ、フランスに滞在した。このとき、同志社大学大学院生 2 名をフランスに派遣した(12 日間)。御園生—Shigemoto で軸索シグナリングの電子顕微鏡に関する研究を実施するため、御園生を 15 日間オーストリア IST に派遣した。さらに高森をドイツに 7 日間派遣し、ドイツ側研究者とシナプス伝達分子機構に関する共同研究の話し合いを行った。坂場は 2019 年 3 月にドイツ・マックスプランク生物物理化学研究所 Neher 研究室が主催するミニシンポジウムに本事業参加研究者 Hallermann、Neher、Cooper、Marty、Moser とともに

に参加し、その際に研究進捗状況を報告し、共同研究に関する話し合いをした（5日間）。また、御園生（6日）、合田（6日）、坂場（5日）がアメリカで、それぞれ共同研究に関する話し合いを行った。外国側研究者はおもに 12 月にシンポジウムのために来日し、そのときに共同研究に関する話し合いを行った（海外側合計：8 人 38 日）。

○セミナー

	平成29年度	平成30年度
国内開催	2 回	1 回
海外開催	0 回	0 回
合計	2 回	1 回

【概要】

毎年最低 1 回、日米欧のいずれかでセミナー（シンポジウム）を行っており、平成 29 年度、30 年度は日本で開催した。

平成 29 年度：2017 年 7 月に千葉県幕張で開催された日本神経科学大会において、坂場と高森が“シナプス伝達の新生物学”としてシンポジウムを主催した。この際、Sigrist（ドイツ側研究者）、廣瀬（協力研究者）を含む神経科学研究者による最新のシナプス研究の知見を報告するとともに、本事業を神経科学者一般に還元することを目指した。さらに、2017 年 12 月に、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 日で行い、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）との間でも交流を行うとともに、国内の参加研究機関以外からも大学院生 2 名が自費で参加した。事業に参加する若手研究者にはポスター発表を義務付け、それぞれ議論してもらう機会を設けた。

平成 30 年度：2018 年 12 月に同志社大学今出川キャンパスで 2 泊 3 日の日程で行い、国内から 29 人、海外から 7 人の参加を得た。昨年度は若手中心であったが、平成 30 年度は国内からは本事業に参加する主任研究者（坂場、高森、御園生、廣瀬、合田、高橋など）、海外側からはシナプス研究で国際的な知名度の高い主任研究者（Haucke、Sigrist、Moser、Brose、Marty、von Gersdorff）が中心となり、電気生理学、超解像顕微鏡などを用いたイメージング、分子生物学、遺伝学などを駆使したシナプス・軸索研究に関して議論を深める場となった。本事業に参加する若手研究者にはポスター発表を義務付け、それぞれ議論してもらう機会を設けた。共同研究の話し合いの場としてだけでなく、前回の研究拠点形成事業（神経シナプスナノ生理学拠点の構築（平成 24～28 年度））から 7 年が経過し、毎年国際シンポジウムを開催することで国際的なシナプス研究の議論の場として、認知され、また定着してきている。

○研究者交流

【概要】

平成 29 年度に合田がアメリカ神経科学学会に出席し、情報収集を行うとともに、Shigemoto、DiGregorio と共同研究に関する話し合いを行った。平成 30 年度に合田がアメリカ神経科学学会に出席した（共同研究との組み合わせ）。

(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、以下の観点から記入してください。

○日本側拠点機関及び相手国拠点機関の交流によってえられた、世界的水準の国際研究交流拠点となりうるような学術的価値の高い成果

この2年で活発な研究が推進されている。シナプス伝達・可塑性メカニズムに関してシナプス前終末からの直接記録や光学顕微鏡を用いて調べる研究がこの2年で進捗した。坂場・三木—

Hallermann では海馬苔状線維、小脳苔状線維シナプス前終末からの直接記録、あるいは全反射蛍光顕微鏡を用いた単一シナプス小胞動態の観察を進めている。川口—Trigo では介在性抑制神経細胞シナプス前終末を含む小脳の複数のシナプス前終末の直接記録による系統的な比較という技術的に難度の高い共同研究がこの2年で進展している。直接記録自体が新規性の高いものであり、研究のとりまとめに入っている。また、全反射蛍光顕微鏡など先端の光学顕微鏡や電気生理学を用いてシナプス伝達・可塑性に関わる active zone 分子複合体の構造・機能を明らかにする研究を坂場—Sigrist の間で進めている。Midorikawa and Sakaba (2017, *Neuron*, 事業成果)の提唱した、Ca チャネルとシナプス小胞の位置関係（カップリング）が長期増強誘導時に変化し、それが伝達物質放出を促進することを実際に光学顕微鏡で可視化しつつある。高森・堀—Brose が、VGLUT1 KO マウスを用い、calyx of Held シナプス標本において VGLUT1 のシナプス伝達における役割を定量的に調べる研究をとりまとめつつある。高森—Haucke が VGLUT1 のシナプス前終末サイクリング、シナプス前終末の分子群を対象とした超解像顕微鏡の利用に関して共同研究を行っている。御園生—Shigemoto は新しい神経メカニズムとして注目される「軸索可塑性」の基盤になると考えられる軸索 Ca^{2+} シグナリングとその生理学的役割を明らかにすることを目的とした研究を進めており、高度な電子顕微鏡技術を用いて、検出の困難な軸索 Ca^{2+} チャネルを極めて高感度に検出し定量する手法の開発に成功している。電子顕微鏡技術は三木—Shigemoto がシナプスの Ca チャネルクラスターの可視化のために用いられたものである (Miki et al., 2017, *PNAS*, 事業成果)。

これらは技術的には1分子レベルの電子顕微鏡から光学顕微鏡を経て、細胞レベルの電気生理学までを包括する。コンセプト的には軸索やシナプス前終末でチャネル機能や開口放出に関わる分子複合体の分子機能連関の知見を統合してシグナル素子形成可塑性の分子細胞メカニズムへと統合する目標があり、本事業後半の課題である。なお、疾患の基礎研究に関して、坂場が精神疾患モデルマウスを入手し海馬苔状線維シナプスの機能変異を調べる研究、御園生がアルツハイマー病に関連するタウタンパク質の分布に関する研究 (Kubo et al., 2019, *J Neurosci.*, in press 事業成果、ただし本年6月のもの) を行っており、これと超解像顕微鏡を用いる国際共同研究や学内協力研究者との研究を有機的にリンクさせている。

論文公刊に関しては、国際共同研究 (川口、Trigo) で *J. Physiol.* 誌に軸索の電気的な特性を調べた研究が1本掲載され、三木が Marty グループ (フランス国) と小脳におけるシナプス伝達、特にシナプス前終末からの伝達物質放出ダイナミクスとそのメカニズムに関して定量的解析をした論文が *Nature Communications* 誌に掲載された (Miki et al., 2018, *Nature Communications*)。国内参加研究機関同士の共同研究 (京大—OIST—同志社大) で GABA のシナプス小胞充填速度を明らかにした論文が *Cell Reports* 誌に掲載された。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本が掲載された。また国内研究者の本事業成果で、海馬苔状線維の cAMP 依存性可塑性メカニズム (長期シナプス増強) に関して全反射蛍光顕微鏡や電気生理学を用いて調べた研究

(*Neuron* 誌1本)、K チャネルの軸索への輸送のメカニズムを明らかにした *J. Neurosci* 誌1本など (ほか *Sci. Rep.* 誌2本、*Journal of Neurochemistry* 誌1本など) の成果を得た。論文数は機能解

析中心という性質上多くないものの、Neuron, Nature Communications, PNAS, Cell Reports などのいわゆるインパクトの高い雑誌に論文が掲載されている。

また、川口、Trigo（フランス側）がFrontiers in Cellular Neuroscienceで軸索の電気特性に関するトピック（Control of Presynaptic Function by Axonal Dynamics）のTopic Editorを務めており、国際的に著名なグループから論文を集めている。本事業関係者からも、特に若手の論文が掲載されている（Kawaguchi, 2019, Frontiers in Cellular Neuroscience; Miki 2019, Frontiers in Cellular Neuroscience、どちらも**本事業成果**、ただし本年4月以降のもの）。

現在進行中の共同研究に関しては、坂場—Hauckeは既に論文投稿中であり、その他の研究も比較的順調に進捗しているので、可能なものから公刊していく予定である。ここ数年でさらなる論文の掲載を目指す。

○研究交流活動の成果から発生した波及効果

以下の3点を挙げる。本事業によって、（1）毎年1回のシンポジウムなどで海外側研究者が来日する際、本事業に参画している研究者以外の国内研究者に海外の神経シグナル研究（者）を知る機会を提供するという波及効果がある。本事業に参加する海外側研究者は当該分野において第一線で活躍している者が多く、2017年度の日本神経科学大会とリンクしたシンポジウムや毎年の国際シンポジウムへの国内研究者・大学院生の参加によって、国内研究者が海外側研究者と議論する場を提供した。今後も学会などで海外側研究者を招聘する機会を積極的につくりたい。

（2）国内側研究者の知名度が国内的、国際的に上がっていることがあげられる。すでに国際的な知名度の高い合田は、CSHL meeting（2018年9月）など、海外学会・研究会などで定期的に招待講演をおこなっている。最近では、坂場も海外では、**米国 NIH Neuroscience seminar（2018年12月）**や**Biophysical Society thematic meeting（2019年5月）**などに招待されており、国内研究機関・学会で定期的に招待講演を行っている。これらの機会で本事業に参加していない海外研究者との交流につながり、議論によって研究がさらに発展する、共同研究のオファーを受けるなどの予想外の効果があった。

（3）国内研究者・学生に研究活動や成果を還元することを試みており、毎年1回の国際シンポジウムでは国内研究者の招聘や同志社大学以外の学生の参加を得ている。2017年度には日本神経科学大会で本事業関連のシンポジウムを行った。国内大学院生への電気生理学技術の指導も適宜行っている。さらに、高校生や大学生に研究成果を還元するために2018年度以降、年1回“**脳科学夏の学校**”という1日教室を開いており、本事業が主催の形で行っている（費用は研究科から支出）。脳科学夏の学校を通じ、高校生や大学生といった若い世代にも脳科学分野に興味を持ってもらうことで、長期的には将来的な研究者の育成への波及効果が期待できる。

以上、本事業参加研究者以外の国内研究者の海外研究者との交流、学会など国内研究者コミュニティでの成果公開、一般への成果公開という3点で本事業を超えた波及効果があり、また、積極的に波及効果を得る努力もしている。

○若手研究者育成への貢献

・若手研究者が身につけるべき能力・資質等の向上に資する育成プログラムの実施及びその効果

若手研究者養成に関しては、大学院生に関しては、（1）脳科学研究科大学院生や学部生を中心として国際的な研究現場で経験を積むこと、（2）大学院生および修了者を始めとする若手研究者の海外

留学の促進がある。これらによって、若手研究者が身に着けるべき能力・資質のうち、研究は国際的なレベルで行う必要があることを認識しそのレベルの研究を実践すること、そのための手段として必要な英語などのコミュニケーション能力の向上を図ることの2点を涵養することを目指している。また、大学院修了後若手研究者に国際性を持つキャリアパスをつくるために、(3) 大学による本事業のための若手研究者ポストを1名分増設した。

具体的に第1点に関しては、本事業参加大学院生が毎年1回の国際シンポジウムでポスター発表を行うことで海外側の研究者と議論する機会を提供している。また、大学院生の海外派遣を進めており、2018年度には2名の大学院生をパリ第5大学 Marty 研究室に派遣し、Marty らと議論を行った。今後も優れた大学院生には海外派遣、共同研究従事の機会を与えたい。また、海外側からもドイツ Hallermann 研究室の大学院生が2017年11月から1か月半滞在するなど、双方向の交流、共同研究を実施している。なお、同志社大学大学院脳科学研究科は学部生(2年生以上)に研究機会を与えるリサーチインターンという制度がある。実際に優秀な同志社大学学部生数名に関しては国際共同研究(高森-Haucke, Brose など)に従事しており、研究志向の学生に関しては、学部—大学院で一貫した研究者養成ができる体制を整え、その枠内で本事業を活用している。

第2点に関しては、脳科学研究科大学院生1名が2018年4月よりオーストリア IST Jonas 研究室(フランス側協力研究者 Shigemoto 研究室の隣の研究室)に留学しており、また、2017年10月にフランス側パリ第5大学 Marty 研究室に留学していた三木が同志社大学に助教として赴任し、フランス時代の共同研究を継続しながら独自の研究を発展させるなど、人材循環が実現している。

これらの結果、フランスに派遣した大学院生1名(一貫制博士課程2年生、修士2年相当)の研究が既に生理学の代表誌の1つである J. Physiol. 誌に採択されるなど(Miyano et al., *J. Physiol.* in press, 本年6月時点)、国際レベルの研究を実践できている。その他の大学院生も国際的なレベルを意識した研究ができている。

第3点に関しては、本事業採択後、同志社大学は本事業を補佐し、さらに国際共同研究に従事することを目的として、大学費用で研究員ポストを提供した。2018年4月に名古屋大学大学院医学系研究科から深谷が着任している。海馬苔状シナプス可塑性メカニズムの研究を行い、ドイツ国 Sigrist 研究室との国際共同研究に従事している(2019年度から派遣予定)。数少ない医学科出身の基礎医学研究者であり、次世代の主導的な生理学研究者育成という点で重要である。

・次世代の中核を担う若手研究者が、交流相手国との研究ネットワークを構築したか

本事業では、准教授、助教、研究員の自由な共同研究を奨励している。このうち、川口—Trigo (フランス側)は2016年、2017年度に二国間交流事業に採択されており、その後も本事業の中で共同研究を行っているが、J. Physiol. 誌への論文掲載(さらには今後数本の論文投稿予定)などで Marty, Llano を含めて緊密な研究上の関係を維持しており、共同研究者を通じてパリ第5大学の他の研究者ともつながりを持っている。さらに、Frontiers in Cellular Neuroscience 誌の Topic Editor を務めることで本事業以外の研究者とも交流を得つつある。川口は2017年4月に同志社大学から京都大学へ転出後も本事業に参画しており、若手・中堅の良いモデルとなっている。また、三木—Marty (フランス側)は留学終了後も共同研究関係を維持しており、Nature Communications 誌への論文掲載など優れた成果を上げており、ほかに Hallermann などドイツ側研究者へとネットワークを広げている。深谷—Sigrist 間でも、海馬苔状線維シナプスに関して STED 顕微鏡や遺伝学を用いた研究に着手しており、緊密な関係に発展しつつある。

