

**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24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、胎生期に脳をつくるホメオ蛋白質Otx2が、視覚の臨界期を誘導することが明らかとなった。Otx2は経験とともに大脳の抑制性介在ニューロン（PV細胞）へと移動し、この細胞の発達を促して視覚の臨界期を活性化する。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、研究を行う。

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**：Otx2の標的遺伝子をChIP-seq（全ゲノムクロマチン免疫沈降シーケンス）解析により探索した。研究手法の改良の結果、精神疾患関連分子など臨界期への関与が推測される数千の候補分子が分かってきた（Sakai et al., 学会発表）。

下流因子の解析：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。今年度は、Coactosinがアクチン細胞骨格の構築を促進し、神経細胞の形の変わりやすさに作用することを論文発表した（Hou et al., Dev. Biol. in press）。またOtx2は、PV細胞の周囲に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。Otx2の糖鎖結合を阻害すると、大人マウスにおいても臨界期が再び活性化することが明らかとなり、論文発表した（Beurdeley et al., J Neurosci., 2012）。さらに糖鎖変異マウスにおいても、PV細胞のOtx2は著しく減少する。面白いことに、この変異マウスの臨界期は、Otx2蛋白質や薬剤（ジアゼパム）の投与により誘導された後、大人まで持続した。Otx2と糖鎖の相互作用が臨界期の始まりと終わりの双方に必要なことが明らかになった（Hou et al., 学会発表）。

2) ホメオ蛋白質の移動機構の解析 遺伝子導入法を再検討し、生体脳の単一細胞に5割ほどの効率で遺伝子導入できる方法を確認した。GFPとWGA-lectin発現ベクターを共導入することで、単一細胞（GFP陽性）を起点とし、シナプス結合によりつながる細胞群（WGA-lectin陽性）を可視化することにも成功した。Otx2の移動機構を観察するために必要な、新たな解析系を開発することができた。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 3 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 1 件 <u>原著論文</u> Beurdeley M, Spatazza J, Lee HHC, <u>Sugiyama S</u>, Bernard C, Di Nardo AA, Hensch TK and Prochiantz A (2012) Otx2 binding to perineuronal nets persistently regulates plasticity in the mature visual cortex. <i>J. Neurosci.</i> 32, 9429-37.</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 1 件 <u>総説</u> <u>杉山清佳</u> (2012) 弱視の臨界期メカニズム -ホメオ蛋白質と糖鎖の新しい役割- 神経眼科 29, 396-403</p> <p>(未掲載) 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> in press * corresponding author</p>
<p>会議発表 計 9 件</p>	<p>専門家向け 計 8 件</p> <p>(国際シンポジウム招待講演) <u>Sugiyama S.</u> Interaction of Otx2 and glycosaminoglycan regulates cortical plasticity for binocular vision. The 35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Nagoya, Sept. 2012 <u>Sugiyama S.</u> Otx2 binding to sugar chains regulates plasticity in mouse visual cortex NIG workshop: Circuit construction in the mammalian cerebral cortex, Mishima, Dec. 2012</p> <p>(シンポジウム講演) <u>杉山清佳</u> 臨界期を制御するコンドロイチン硫酸プロテオグリカンと Otx2 ホメオ蛋白質の相互作用、新潟プロテオグリカン研究会、新潟、2013 年 2 月</p> <p>(学会、研究発表会) Sakai A, Sato K, Kuwano R, Sakakibara Y and <u>Sugiyama S.</u> Chromatin dynamics underlying experience-dependent plasticity of neuronal circuit. 第 6 回日本エピジェネティクス研究会、東京、2012 年 5 月 Hou X, Takeuchi K, Igarashi M and <u>Sugiyama S.</u> Enrichment of chondroitin sulfate (CS) sugar chains regulates Otx2 uptake and plasticity in mouse visual cortex. The 35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Nagoya, Sept. 2012 Sakai A, Nakato R, Kuwano R, Shirahige K, <u>Sugiyama S.</u> Chromatin dynamics during the critical period of ocular dominance plasticity in mouse visual cortex The 35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Nagoya, Sept. 2012 <u>杉山清佳</u> 臨界期を制御するホメオ蛋白質の新しい役割、さきがけ領域会議 2012 年 6 月 沖縄 <u>杉山清佳</u> 臨界期を制御するホメオ蛋白質の新しい役割、さきがけ領域会議 2012 年 11 月 岡崎</p>

様式19 別紙1

	<p>一般向け 計1件</p> <p>(シンポジウム招待講演)</p> <p><u>杉山清佳</u> 臨界期におけるホメオ蛋白質の新しい役割、東北大学脳センターシンポジウム「脳科学の基盤、脳構築学の重要性」、仙台、2013年3月</p>
<p>図書</p> <p>計0件</p>	
<p>産業財産権 出願・取得状況</p> <p>計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件</p> <p>(出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>自立・競争的環境で育てる若手研究者育成プログラム (http://www.niigata-u.ac.jp/tenure_track/index.html)</p> <p>神経科学ニュース 2013年2月号 (http://www.jnss.org/wp-content/news/2013/news_131.pdf)</p>
<p>国民との科学・技術対話 の実施状況</p>	<p>(一般市民に対するシンポジウム講演)</p> <p><u>杉山清佳</u> 臨界期におけるホメオ蛋白質の新しい役割 東北大学脳センターシンポジウム「脳科学の基盤、脳構築学の重要性」 仙台、2013年3月、200名</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載 計1件</p>	<p><u>杉山清佳</u> 研究室紹介：柔軟な脳と向き合う日々 神経科学ニュース 2013年2月号 (http://www.jnss.org/wp-content/news/2013/news_131.pdf)</p>
<p>その他</p>	

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成24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せん

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	60,900,000	31,300,000	27,800,000	0
間接経費	36,000,000	18,270,000	9,390,000	8,340,000	0
合計	156,000,000	79,170,000	40,690,000	36,140,000	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	19,504,690	31,300,000	0	50,804,690	31,217,091	19,587,599	0
間接経費	0	9,390,000	0	9,390,000	9,390,000	0	0
合計	19,504,690	40,690,000	0	60,194,690	40,607,091	19,587,599	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	16,931,240	高性能クライオスタット装置、実験試薬、実験動物等
旅費	393,250	研究成果発表・情報収集(第35回日本神経科学大会)等
謝金・人件費等	12,572,610	研究支援者雇用
その他	1,319,991	医療廃棄物処理費、動物実験施設使用料等
直接経費計	31,217,091	
間接経費計	9,390,000	
合計	40,607,091	

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
単一細胞用エレクトロポレーター	モレキュラーテバイス社 製 Axoporation800A	1	1,058,400	1,058,400	2012/4/25	新潟大学
リサーチ用高性能クライオスタット 外	独逸アイカマイクロナシステム 製 CM3050S IV型 等	1	8,631,000	8,631,000	2012/5/25	新潟大学
				0		