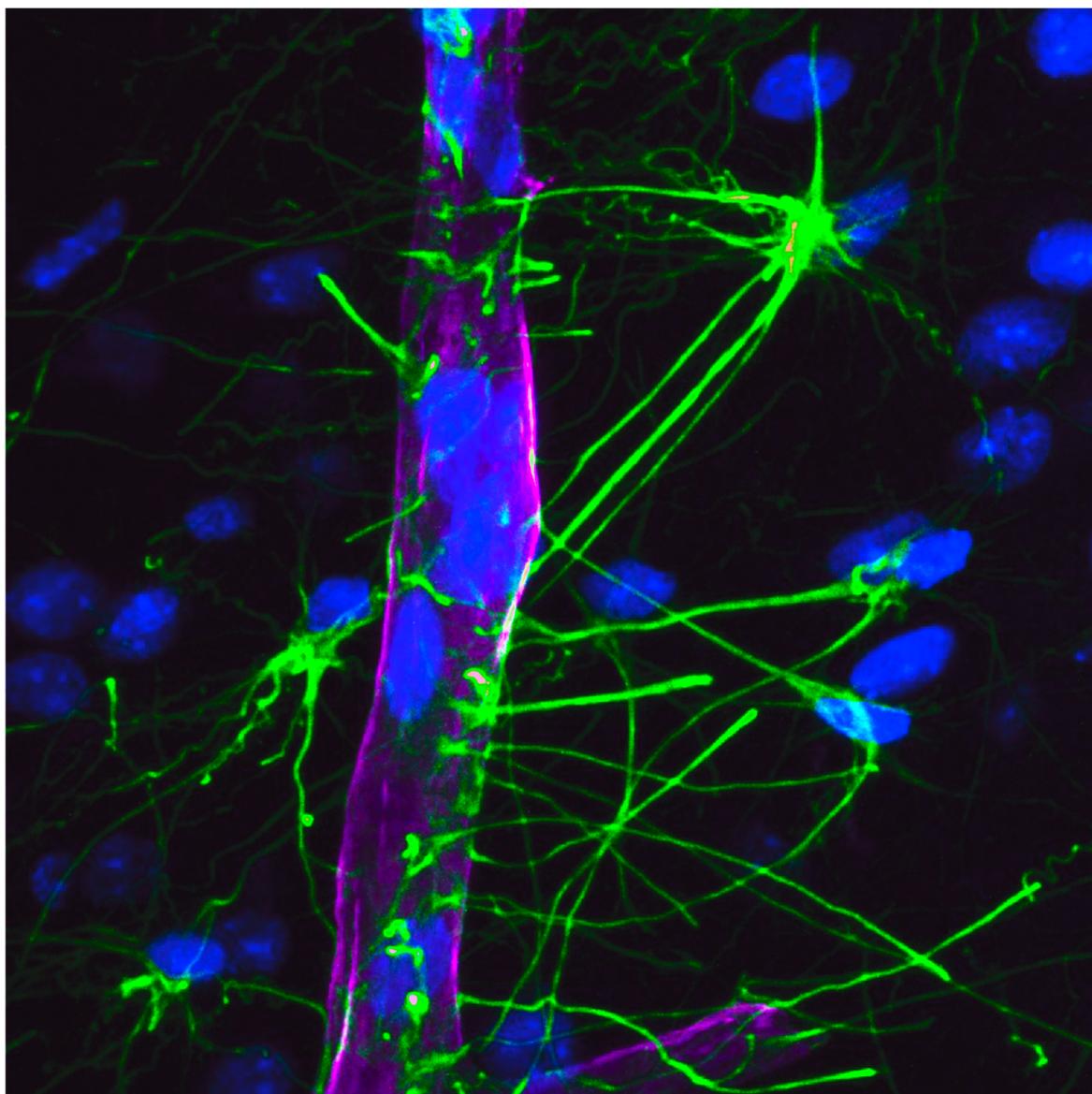


ISSN: 0037-3796



神経化学

Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry
Vol.64 (No.2), 2025



令和7年12月

目次

理事長の挨拶	
「理事長あいさつ」	97
小泉 修一 (日本神経化学会 理事長)	
次期大会のご案内	
「第69回日本神経化学会大会のご挨拶」	99
等 誠司 (第69回日本神経化学会大会長)	
日本神経化学会優秀賞・奨励賞受賞者研究紹介	
◆優秀賞◆	
「神経回路の多様性はどこで生まれるのか —三者間シナプスの分子地図—」	100
高野 哲也 (九州大学高等研究院 生体防御医学研究所 脳機能分子システム分野)	
「液-液相分離によるシヌクレイノパチー発症機構の解明」	106
矢吹 悌 (熊本大学発生医学研究所ゲノム神経学分野)	
◆奨励賞◆	
「リソソーム膜破綻に起因する異常タンパク凝集の伝播と その防御機構に関する研究」	111
角田 溪太 (大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学教室)	
「正常脳および傷害脳におけるニューロン移動制御メカニズムの解明」	118
松本 真実 (名古屋市立大学大学院 医学研究科 脳神経科学研究所 神経発達・再生医学分野)	
第18回 若手研究者育成セミナー開催の報告	122
熊本奈都子、嶋田逸誠	
若手研究者育成セミナー参加レポート	
「まるっと楽しんだ若手育成セミナー」	124
竹腰 祐斗 (名古屋市立大学大学院薬学研究科 病態生化学)	
「悩みはカルシウムイオン、覚悟はシナプス形成」	126
吉富 小都 (九州大学医学系学府医学専攻 神経内科学分野・D2)	
第68回日本神経化学会大会若手道場優秀発表賞受賞の声	128
第2回フォトコンテストのご報告	130
扇谷 昌宏 (旭川医科大学)	
第2回フォトコンテスト受賞者の声	132
大会後記	136
「第68回日本神経化学会大会後記」	
澤本 和延 (名古屋市立大学)	
学会会則等	138
賛助会員一覧	150
「神経化学」投稿規定	151
複写をご希望の方へ	153
編集後記	
澤本 和延 (名古屋市立大学)	154

理事長の挨拶

理事長あいさつ

小泉 修一

日本神経化学会 理事長

暑い夏から一転、急に涼しくなり、もはや秋を通り越して初冬の気配になってまいりました。会員の皆さんはお元気で過ごしのことと思います。本日は、残暑厳しい9月11日～13日の3日間に開催された第68回日本神経化学会 (JSN) 大会を振り返りたいと思います。

本年は久しぶりのJSN単独大会でした。近年は2022年に日本神経科学学会・日本神経回路学会、2023年に日本神経病理学会、2024年に日本神経科学学会・生物学的精神医学会、と連続して合同大会が続いていました。合同大会には、スケールメリットや多様性という大きな魅力がありますが、一方で、JSN本来の魅力が十分に発揮しきれない側面もあります。これはおそらく相手学会にとっても同様の課題でしょう。どちらにも良さがあるため、「どちらが良いか」という二元論ではなく、合同大会と単独大会のバランスをどのように取るかが今後の鍵になると感じます。

前号の神経化学誌でも述べましたが、「単独大会では徹底的にJSNの独自性を意識するのが大切」です。その言葉どおり、本大会のテーマ「まるっと神経化学！」は、まさに大会全体がまるごと神経化学となった、濃密で活気あふれるものでした。全プログラムが独自企画で構成され、新しい試みも満載。恒例の「道場」も「若手育成セミナー」もより一層JSNらしさに満ち、神経化学の魂が会場全体に満ちていました。

大会長の澤本先生の創意と工夫が随所に光る大会でもありました。プレナリーレクチャーや特別講演の人選は、まさに、まるっと神経化学であり、レジェンドレクチャー、神経化学入門コース

等々、ザ・神経化学を体感できる企画が随所がありました。中でも印象深かったのは、御子柴先生、竹市先生によるレジェンドレクチャーです。長年にわたる研究の歩みと哲学に深く胸を打たれました。また、最新のデータが沢山出てきたことにも驚きました。これは、今期のJSNが力を入れている「学会史編纂」に繋がる素晴らしい企画であったと思います。道場や若手育成セミナーも例年以上の盛り上がりを見せ、JSNの魅力とエネルギーが存分に発揮された大会になったと感じます。

特筆すべきことは、今大会を機にJSNに入会された会員が大幅に増えたことです。これは澤本先生の丁寧なお声かけの賜物であるとともに、大会そのものが多くの方にJSNに魅力を実感させた結果だと思っています。このような、正の循環を、今後さらに広げていきたいと思っています。

また、今回の大会は本当に細部に至るまで心配りと地域性が感じられる運営でした。例えばお弁当ひとつにしても、地元愛知の魅力や工夫が詰まっており、会場にいながらにして愛知、また名古屋の味と文化を楽しめるものでありました。これらは、単独大会での柔軟性と、地方大会の良さが凝集された成果と言えると思います。

今大会には、ISNからもPresidentのAlex Prinetti先生をはじめ執行部のメンバーが参加され、「素晴らしい大会であった」と一様に称賛の声を寄せられました。特に「道場」については大変感銘を受けたようで、ISNでも導入を検討したい、とのコメントを頂きました。JSNが誇る取組が、世界に広がっていくワクワク感を覚えております。

このように、第68回JSN大会は、JSN単独大会

の魅力を余すところなく示した大成功の大会でありました。これはひとえに、澤本先生の強力なリーダーシップと、金子先生をはじめ実行部隊の皆様のご献身的なご尽力の賜です。心より感謝申し上げます。今後は、この単独大会成功のノウハウ

と精神を何かの形でまとめ、次代の大会長へと継承していければと思います。

最後に、今回の大会にご参加され、議論を尽くして大会を盛り上げて頂いた、JSN 会員の皆様に心から感謝申し上げます。

次期大会のご案内

第69回日本神経化学学会大会のご挨拶

第69回日本神経化学学会大会は、2026年7月30日(木)～8月2日(日)の4日間にわたり、神戸市の神戸国際会議場にて開催いたします。2024年に続きNeuro2026となりますが、今回は神経科学学会・神経回路学会との合同大会です。

Neuro2026のテーマ「育め—未来のニューロサイエンティスト」は、日本神経化学学会が長年取り組んでいる若手研究者の育成を柱に、これから研究者になる高校生・大学生に向けた研究の魅力発信を、3学会合同で推進しようという意図が込められています。

皆さま、Neuro2026のポスターを見ていただけましたでしょうか？浮かんでいる雲が何となく脳の形であるとか、建物の看板が商業施設の名前ではなくNEURONになっているとか、ちょっとしたtipsが盛り込まれていますが、私が是非にとお願いしたのはゴンドラに乗っている子供の手に世界地図を持たせて欲しいということでした。将来を夢見る若い研究者が、Neuro2026の参加経験を1つのきっかけとして、世界に羽ばたいて欲しいという思いを込めております。

プレナリーレクチャーには、タウや認知症研究のDr. Li Gan (Weill Cornell Medicine)、神経発生生物学のDr. Sonia Garel (College de France/IBNES)、発達心理学および認知科学研究のDr. Alison Gopnik (UC Berkeley)、サル視覚野研究のDr. Pieter Roelfsema (Netherlands Institute for Neuroscience)をお招きしています。その他にも、特別講演や教育講演として国内外から著名な研究者が多数登壇する予定です。生の講演を聴くに留まらず、大先輩の研究者らと交流する経験をしていただきたいと思います。

演題募集や参加登録などの詳細は、大会ウェブサイトをご覧ください。皆さまと神戸の会場でお会いできることを楽しみにしております。

第69回日本神経化学学会大会長
等 誠司

日本神経化学会優秀賞受賞者研究紹介

神経回路の多様性はどこで生まれるのか —三者間シナプスの分子地図—

高野 哲也

九州大学高等研究院 生体防御医学研究所 脳機能分子システム分野

はじめに

ギリシャ語で「接続」を意味するシナプスは神経細胞間の情報交換を担う主要接触部位であり、生涯にわたる形成・再編・除去の循環によって記憶・学習・情動などの高次機能を支える動的構造である。近年、アストロサイトが三者間シナプス（トリパーティット・シナプス）を構成し、発達期の配線から成体脳の可塑性、興奮／抑制バランス、代謝供給、さらにはシナプス除去に至るまで、近接するシナプスの形成と機能を積極的に統御することが明らかとなった。各シナプスは数千種のタンパク質から成り、その時空間的発現とダイナミクスが小胞放出、受容体リモデリング、接着複合体の再編、シナプス強度の調整を司る。一般意味論を提唱したコージブスキーの「地図は領土ではない」に倣えば、同一の遺伝子セットを共有する細胞型であっても、発達段階・回路文脈・行動状態・疾患病態に応じて、実際に機能するタンパク質の種類・量・役割は大きく変動する。すなわち、個々のシナプスは分子構成と機能の両面で特異化した単位であると捉えられつつあり、神経ネットワークの实在に即して理解するためには、「分子がいつ・どこで・どのように働くか」を同定できる空間解像度と、その機能連関を検証するアプローチを同時に満たすことが不可欠である。さらに、神経変性疾患や精神疾患の初期段階では、三者間シナプスにおける接着・代謝・放出調律の破綻など、シナプス領域のミクロな時空間異常が早期から顕在化する可能性が示唆されている。ゆ

えに、病態機序の解明と分子標的の創出に向け、シナプス分子多様性の写像とその動態・機能の実証が必須である。筆者らの研究室は、CORE (Capture–Observe–Reveal–Evaluate) を研究の基本コンセプトとして、三者間シナプスの分子多様性を体系的に解析してきた (図1)。Capture では、近位依存性ビオチン標識 (BioID) やリン酸化・空間プロテオミクスを用いて細胞種・回路・時間に応答する分子群を生体内で捕捉し、LC-MS/MS により網羅的に同定する。Observe では、アストロサイトを含む回路単位のシナプス機能解析と行動解析を統合して表現型を捉える。Reveal では、生化学・遺伝学・組織学を横断する検証により、候補分子の因果関係と生理機能を明らかにする。Evaluate では、得られた分子学的知見をバイオマーカー探索や分子標的治療の評価へと橋渡しし、基礎から臨床応用へ展開している。本稿では、これまでの筆者らのシナプス分子地図をめぐる旅の歩みから、神経回路の形成・維持・可塑性を支える包括的分子メカニズムを概説する。

メンブレントラフィックが形づくる神経回路—細胞内“管制塔”として機能するシグナル伝達経路

神経回路の基本単位である軸索・樹状突起・スパインは、高度に発達した細胞内小胞輸送に支えられて形成・維持・可塑化される動的構造である¹⁾。なかでもリサイクリングエンドソームは、受容体や接着分子、シナプス小胞関連タンパク質を、必要ときに必要な場所へ届ける細胞内物流

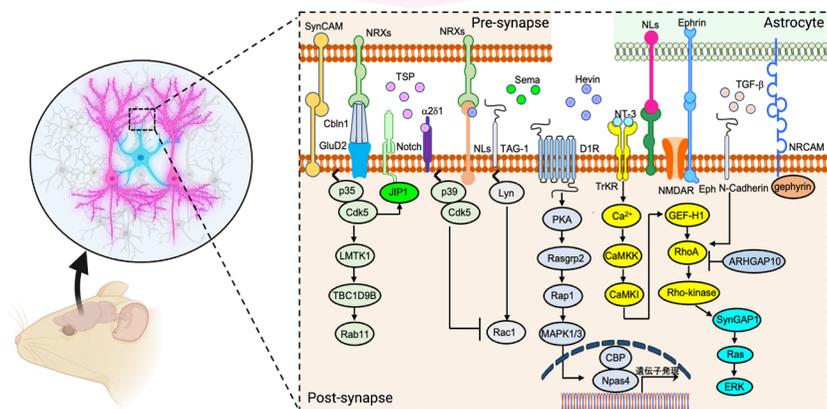
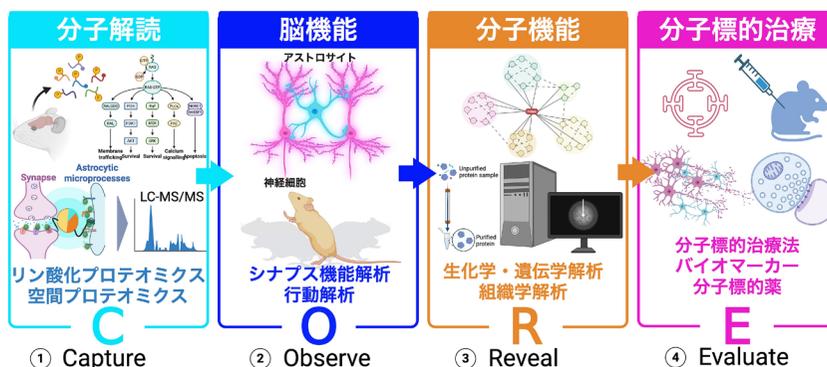


図1 空間プロテオミクスによる神経回路形成・機能を制御する分子ネットワークの網羅的解析

輸送の中核ハブである。都市の物流にたとえるなら、宛先情報（ソーティングシグナル）に従い、配達員（輸送小胞／モーター蛋白）が品物（タンパク質・脂質）を運び、交通管制（Rabファミリー）がそれらの流れを調整している。しかし、リサイクリングエンドソームが品物を「いつ・どこへ・どれだけ」運ぶかをいかに決めているのか、その時空間制御の全体像は長らく不明であった。

筆者らは、この制御の上流に位置する因子として機能未知のリン酸化酵素 LMTK1 (AATYK1) に着目した^{2,3)}。LMTK1はCDK5依存的リン酸化により活性が変化し、Rab11陽性リサイクリングエンドソームの移動特性（頻度・速度・走行距離）を抑制的に調整することを明らかにした（図1）⁴⁾。この細胞内の物流システムにより、過剰な資材（とくに膜脂質）が局所に供給されるのを防ぎ、突起やスパインの資材配分を最適化することで、神経

細胞は他の細胞にはない情報伝達に特化した特徴的かつ美しい形態を獲得する^{5,6)}。実際に、筆者らは軸索形成・樹状突起形成・スパイン形成の各段階において、LMTK1がRab11小胞の順行輸送を抑制して過伸長を防ぐブレーキとして機能することを示した^{4,6)}。LMTK1機能が低下すると、リサイクリングエンドソームの順行輸送が過剰化し、軸索の異常伸長や分岐が増加することで神経回路の配線エラーのリスクが高まる。これらの結果は、LMTK1がリサイクリングエンドソームを介した脂質・膜資材の供給を時空間的に最適化し、発生期のダイナミックな形態形成を統御していることを示すものである。分子機構としては、LMTK1がRab11の不活性化因子TBC1D9Bを介してRab11活性を抑制することを見出した。すなわち、CDK5-LMTK1-TBC1D9B-Rab11という一つの細胞内シグナル経路が、神経細胞における物流（小胞輸送）

のいわば“管制塔”を担うことを初めて明らかにしたのである(図1)^{1,5,6)}。この制御系は行動レベルにも投影される。LMTK1 遺伝子欠損マウスでは多動性・衝動性の増加が認められ、細胞内小胞輸送の恒常性破綻が精神行動異常へ波及しうることが示された^{1,7)}。さらに神経変性の発症機構にも関与し、LMTK1 がβセクレターゼ BACE1 のリサイクリングエンドソーム局在を制御し、キナーゼ活性の喪失がこの制御を破綻させることを明らかにした⁸⁾。BACE1 はアルツハイマー病のアミロイドβ産生・凝集に関与するため、LMTK1 機能不全はアミロイドβの形成効率やタイミングを変えうる上流因子となる可能性が高い。以上の結果から、CDK5-LMTK1-TBC1D9B-Rab11 経路は、リサイクリングエンドソームの時空間制御を介して神経細胞の形態と機能を協調的に最適化し、その破綻が発達障害に起因する行動異常および神経変性へ連なる分子基盤であることが示された。

神経細胞はどうやって「一本の軸索」を選択するのか—遠隔抑制シグナルの発見

現存するすべての形は「材料を足す(伸長)」だけでなく「余分を引く(退縮)」という二つの力学がつくる平衡状態として定まる^{9,10)}。これは、コンピューターやAIの父として知られるアラン・チューリングが提案した反応拡散モデルにも通じ、局所の活性化と長距離に及ぶ拡散的抑制の拮抗によって秩序ある形態パターンが生じるという原理である。神経細胞の極性形成も同様であり、成長を促す局所シグナルと全細胞内に波及する抑制シグナルの釣り合いが、どの突起を伸ばし、どの突起を退かせるかを選び分け、最終的に一本の軸索を確立させる。具体的には、生まれたばかりの神経細胞は複数の未熟突起をもつが、やがて一本だけが軸索としての機能を獲得し、残りは樹状突起へ分化する。この軸索の一本化に失敗すれば、入力と出力の向きが曖昧となり、発達期の配線エラーに直結する。では、どの突起を伸ばし、どの突起を退かせるのか。その運命決定の基本原理はいかなるものなのだろうか。

筆者らは、先行突起(将来の軸索)が抑制性シグナルを全細胞内へ遠隔送信し、他突起の伸長を選択的に止めるというモデルを提案した^{9,10)}。合奏に喩えれば、主旋律を際立たせるために指揮者が伴奏を抑える状況である。高時間分解能 Ca^{2+} イメージングにより、成長円錐が神経栄養因子(NT-3やBDNF)に応答して大振幅の Ca^{2+} 波を発生し、それが細胞体へ伝搬することを発見した。この波は細胞体でRhoAからRho-kinase(ROCK)へ至る経路を活性化し、第二の軸索形成を抑えるスイッチとして機能する(図1)¹¹⁾。しかも抑制の大きさは一様ではなく、突起ごとに強さが異なるという空間選択性を示した。筆者らは独自の光分子操作技術(LOVTRAP)を用いてシグナルの発生位置とタイミングを精密に制御し、数理モデル解析と統合して抑制効果の距離依存性を定量化した¹¹⁾。その結果、細胞体で立ち上がった収縮シグナルの効き目は突起の長さに応じて変化し、短い未熟突起ほど強く抑制されることが明らかとなった。すなわち、先行突起は細胞体というハブを介して距離依存的な抑制を全突起へ伝達し、近傍で軸索化しようとする複数の突起を選択的に退縮させている。

では、この空間的な遠隔抑制シグナルを実装する分子メカニズムは何か。筆者らはリン酸化プロテオミクス(KISS法)を用いて、長距離 Ca^{2+} 伝搬の下流で作動するリン酸化シグナルネットワークを網羅的に解析した^{11,12)}。その結果、カルシウムカルモジュリン依存性タンパク質キナーゼCaMKIがRhoAの活性化因子であるGEF-H1をリン酸化して機能を亢進させ、RhoAからRho-kinaseへ至る抑制性機能を駆動していた。これによりアクチン骨格の収縮が誘導され、競合突起の退縮が起こる。以上より、遠隔抑制型シグナル伝達(長距離 Ca^{2+} 伝搬→CaMKI→GEF-H1→RhoA→Rho-kinase)が、第二の軸索形成を抑え、回路の一方向性の情報伝達を生み出す神経細胞固有の形態決定機構であることが示唆された(図1)¹¹⁾。

三者間シナプスを刻印する空間プロテオミクス— 三者間シナプスの分子コードの解読

脳では、シナプスとアストロサイトがつくる「三者間シナプス」において、代謝供給、受容体配置、可塑性の閾値が協働して定まる¹³⁾。にもかかわらず、どの分子が・どの場所で・どのように働くのかを、生体内で回路文脈を保ったまま特定することは容易ではない^{14, 15)}。免疫染色やバルクのプロテオームでは、細胞間で生じる数十 nm 規模の相互作用を選択的に切り出しにくく、単一の手法で特異性と網羅性を同時に満たすのは測定学的ジレンマであった。筆者らは、この壁を越えるために、アストロサイトとニューロンが実際に触れ合う接着部位そのものを「刻印」して分子実態を解読する空間プロテオーム解析 Split-TurboID と TurboID-surface を開発した¹³⁻¹⁶⁾。Split-TurboID では、近接標識酵素 TurboID を二分割し、一方をアストロサイトの細胞外面、他方をニューロンの細胞外面に提示する。二つの細胞が接触したときのみ断片が再会合して活性化し、半径数~十数 nm の範囲にある表層タンパク質をビオチン標識する。すなわち、三者間シナプス部位に対して極めて選択的に刻印する仕組みである。一方の TurboID-surface は、GPI アンカーや膜貫通配列を用いて TurboID をアストロサイト表層に広く提示し、受容体・接着分子・輸送体などの膜タンパク質を包括的に標識するラベルとなる。両者を重ね合わせることで、特定の細胞種間に実在する分子ネットワークを高信頼に抽出できる。

これらの空間プロテオーム解析技術の開発には、度重なる試行と改良の積み重ねによって確立された。酵素選定では当初 BioID2 を用いたが、生体組織内での活性不足が壁となった。しかし、米国 BRAIN Initiative 会議での発表を契機に手法の情報共有を進め、本アプローチは各研究グループへ波及した。Split-TurboID の最適化では、非接触時の自発的再会合を抑えつつ、接触時には確実に再会合させるという相反条件の均衡点を探り、リンカー長を調整した。短すぎれば感度が落ち、長すぎれば離れた分子を誤標識する。最終的に、膜

直下に最小限の柔軟性を残す設計とし、酵素由来の人工接着やシナプス密度の乱れを回避した。TurboID-surface でも、初期設計の一部で樹状突起近傍における内在化が目立ち表層解像度が低下したため、GPI アンカーへの切替とバックグラウンド補正の強化で改善した。分子同定は二段階のプロテームの照合で一貫して絞り込んだ。第一に、Split-TurboID で得た候補が TurboID-surface でも検出されるかを確認し、双方で同定された分子を三者間シナプス構成分子とした。第二に、TurboID-surface のみで検出され Split-TurboID で検出されない分子は、三者間シナプス以外のアストロサイト細胞膜表層分子と定義した。標識タンパク質をストレプトアビジンで精製し、LC-MS/MS により同定・定量した結果、計 3,171 種のタンパク質由来ペプチドを取得した。厳密な閾値 (1.5 倍濃縮) で候補を抽出し、両法に共通する 118 種を高信頼の三者間シナプス・プロテオームとして定義した¹⁶⁾。分子プロファイルでは既知の細胞間隙分子やイオンチャネルに加え、細胞接着分子の豊富さが際立った。中でも、筆者らは新たな三者間シナプス分子 NRCAM に着目した。NRCAM は皮質アストロサイトに発現し、三者間シナプス接触部に局在すること、さらに免疫グロブリン様ドメインがアストロサイト形態の維持に必須であること (欠失変異ではレスキュー不能) を示した。超解像顕微鏡 STED と電気生理解析の結果、アストロサイトにおける NRCAM 欠損は抑制性シナプスとの接触を選択的に障害し、mIPSC の頻度・振幅を低下させる一方、興奮性入力相対的に保たれた。分子機序としては、トランスの NRCAM-NRCAM 結合がニューロン側 gephyrin 複合体と相互作用し、抑制性シナプスの形成を支えることが分かった (図 1)¹⁶⁾。以上より、Split-TurboID と TurboID-surface を統合する空間プロテオミクスは、三者間シナプス間隙において「どの分子が・どの場所で・どのように働くか」を、生体内でかつ回路文脈のまま解像するための実証的基盤を与えた¹³⁻¹⁶⁾。さらに、本研究では分泌因子中心の従来像に、接着コードという新たな枠組みを組み込み、とりわけ抑制性シナプスの選択的編成を支える全く新しい

作動原理を提示した。

おわりに

本稿では、単一シグナル経路から網羅的シグナル解析、さらに空間プロテオーム解析へと展開してきた筆者らの研究、いわば一本の木から森全体へ視座を広げる歩みとして概観した。これらの大規模な分子解析から見えてくるのは、タンパク質はけして単独で働くのではなく、時間と空間に配列された分子ネットワークとして機能している点である。実際、ヒトには約十万種のタンパク質が存在し、それらが適所への配置と複合体形成を通じて多彩な生理機能を担う。ゆえに、心や記憶の原理を理解するためには、タンパク質の全体的な空間構成と機能、ならびに分子ネットワークの文脈を解読することが不可欠である。冒頭でも述べたコージプスキーの「地図は領土ではない」に倣えば、遺伝子発現やバルク量という地図から実在の回路機能という領土を読み解くには、時間、空間、相互作用の三座標を備えた新たなプロテオーム情報が必要となる。筆者らが開発してきた空間プロテオーム解析は、この不足を補う分子基盤となりうる。一方で、未解決課題も明確である。第一に、空間プロテオームは脳内分子ネットワークの「どこに在るか」を示すが、「どれだけ効いているか」を定量するには、遺伝学的介入、光操作、生理計測、機械学習を統合する複合的解析が必須である。第二に、シナプスは時間とともに変化するため、発達・学習・睡眠・ストレス・病態進行を横断する縦断解析によって、分子ネットワークの軌跡と可逆性／不可逆性を見極める必要がある。第三に、三者間シナプスにとどまらず、ミクログリアやオリゴデンロサイトを含むグリア多様性や微小血管との細胞接着部位など、未踏の接着コードがなお多く残されている。これらに迫るには、時相選択的近接標識、単一シナプス解像度のプロテオミクス、シングルセル・トランスクリプトーム／メタボローム／脂質オミクスを統合するマルチオミクス解析が不可欠である。とりわけ重要なのは、得られた分子ネットワークを再現可能

な形式で公開し、分野横断で再利用できる分子地図として整備することである。忘れてはならないのは、分子地図の精緻化それ自体が目的ではないという点である。目指すべきは、回路が生み出す行動と認知という実在の理解を深め、その知見を診断や介入へ橋渡しすることである。とくに、発達障害や精神・神経疾患を含む多くの病態では、回路特異的標的分子に立脚した創薬が現実味を帯びる。個々の神経回路レベルでの高精度分子マッピングは、抗体医薬や分子標的薬の開発に直結し、患者ごとの回路特性に即した治療設計を促して、より有効で副作用の少ない個別化医療の実装に繋がるものと期待される。

謝辞

本研究の遂行にあたり、藤田医科大学の貝淵弘三教授、東京都立大学の久永眞市教授、Duke UniversityのScott Soderling教授、慶應義塾大学の柚崎通介教授より、多大なるご指導を賜りました。ここに厚く御礼申し上げます。あわせて、東北大学大学院の福田光則教授、名古屋大学の本田直樹教授、明海大学の友村美根子教授には多大なご助力を賜りました。心より感謝申し上げます。また、九州大学・脳機能分子システム分野ならびに分子神経免疫学分野の研究室メンバーの皆様からは、有益なご助言と技術的ご支援を頂戴いたしました。ここに深く感謝申し上げます。最後に、本稿執筆の機会をお与えくださいました日本神経化学会理事長の小泉修一先生、優秀賞・奨励賞選考委員会委員長の津田誠先生、並びに委員会の先生方に、謹んで御礼申し上げます。

文献

- 1) Hisanaga SI, Wei R, Huo A, Tomomura M. LMTK1, a novel modulator of endosomal trafficking in neurons. *Front Mol Neurosci*, 13, 112 (2020).
- 2) Tsutsumi K, Takano T, Endo R, Fukuda M, Ohshima T, Tomomura M, Hisanaga S. Phosphorylation of AATYK1 by Cdk5 suppresses its tyrosine phosphory-

- lation. *PLoS One*, 5(4), e10260 (2010).
- 3) Takano T, Tsutsumi K, Saito T, Asada A, Tomomura M, Fukuda M, Hisanaga S. AATYK1A phosphorylation by Cdk5 regulates the recycling endosome pathway. *Genes Cells*, 15(7), 783–797 (2010).
 - 4) Takano T, Urushibara T, Yoshioka N, Saito T, Fukuda M, Tomomura M, Hisanaga S. LMTK1 regulates dendritic formation by regulating movement of Rab11A-positive endosomes. *Mol Biol Cell*, 25(11), 1755–1768 (2014).
 - 5) Takano T, Tomomura M, Yoshioka N, Tsutsumi K, Terasawa Y, Saito T, Kawano H, Kamiguchi H, Fukuda M, Hisanaga S. LMTK1/AATYK1 is a novel regulator of axonal outgrowth that acts via Rab11 in a Cdk5-dependent manner. *J Neurosci*, 32(19), 6587–6599 (2012).
 - 6) Nishino H, Saito T, Wei R, Takano T, Tsutsumi K, Taniguchi M, Ando K, Tomomura M, FUKUDA M, Hisanaga SI. The LMTK1-TBC1D9B-Rab11A cascade regulates Dendritic spine formation via endosome trafficking. *J Neurosci*, 39(48), 9491–9502 (2019).
 - 7) Takahashi M, Sugiyama A, Wei R, Kobayashi S, Fukuda K, Nishino H, Takahashi R, Tsutsumi K, Kita I, Ando K, Manabe T, Kamiguchi H, Tomomura M, Hisanaga SI. Hyperactive and impulsive behaviors of LMTK1 knockout mice. *Sci Rep*, 10(1), 15461 (2020).
 - 8) Komaki K, Takano T, Sato Y, Asada A, Ikeda S, Yamada K, Wei R, Huo A, Fukuchi A, Saito T, Ando K, Murayama S, Araki W, Kametani F, Hasegawa M, Iwatsubo T, Tomomura M, Fukuda M, Hisanaga SI. Lemur tail kinase 1 (LMTK1) regulates the endosomal localization of β -secretase BACE1. *J Biochem*, 170(6), 729–738 (2022).
 - 9) Takano T, Funahashi Y, Kaibuchi K. Neuronal polarity: Positive and negative feedback signals. *Front Cell Dev Biol*, 7, 69 (2019).
 - 10) Takano T, Xu C, Funahashi Y, Namba T, Kaibuchi K. Neuronal polarization. *Development*, 142(12), 2088–2093 (2015).
 - 11) Takano T, Wu M, Nakamuta S, Naoki H, Ishizawa N, Namba T, Watanabe T, Xu C, Hamaguchi T, Yura Y, Amano M, Hahn KM, Kaibuchi K. Discovery of long-range inhibitory signaling to ensure single axon formation. *Nat Commun*, 8(1), 33 (2017).
 - 12) Nagai T, Nakamuta S, Kuroda K, Nakauchi S, Nishiooka T, Takano T, Zhang X, Tsuboi D, Funahashi Y, Nakano T, Yoshimoto J, Kobayashi K, Uchigashima M, Watanabe M, Miura M, Nishi A, Kobayashi K, Yamada K, Amano M, Kaibuchi K. Phosphoproteomics of the dopamine pathway enables discovery of Rap1 activation as a reward signal in vivo. *Neuron*, 89(3), 550–565 (2016).
 - 13) Takano T, Soderling SH. Tripartite synaptomics: Cell-surface proximity labeling in vivo. *Neurosci Res*, 173, 14–21 (2021).
 - 14) Ito Y, Nagamoto S, Takano T. Synaptic proteomics decode novel molecular landscape in the brain. *Front Mol Neurosci*, 17, 1361956 (2024).
 - 15) Matsubayashi J, Takano T. Proximity labeling uncovers the synaptic proteome under physiological and pathological conditions. *Front Cell Neurosci*, 19, 1638627 (2025).
 - 16) Takano T, Wallace JT, Baldwin KT, Purkey AM, Uezu A, Courtland JL, Soderblom EJ, Shimogori T, Maness PF, Eroglu C, Soderling SH. Chemico-genetic discovery of astrocytic control of inhibition in vivo. *Nature*, 588(7837), 296–302 (2020).

日本神経化学会優秀賞受賞者研究紹介

液-液相分離によるシヌクレイノパチー発症機構の解明

矢吹 悌

熊本大学発生医学研究所ゲノム神経学分野

はじめに

α シヌクレイン (α -synuclein: α Syn) は、パーキンソン病やレビー小体型認知症に代表されるシヌクレイノパチー患者脳における特徴的な病理所見である「細胞内凝集体」の主要構成タンパク質である。 α Syn は、正常な神経細胞ではシナプス小胞と細胞膜の融合に関与する SNARE タンパク質複合体の一部としてシナプス前終末に局在する。一方、シヌクレイノパチー患者脳では何らかの異なる分子と複合体を形成し、細胞内にアミロイド凝集体を形成する。近年、 α Syn アミロイド凝集体は分子クラウディングの一形態である液-液相分離 (liquid-liquid phase separation: LLPS) を介して形成されることが報告されているが、これは主に α Syn タンパク質単体を用いた *in vitro* 研究にとどまっております¹⁾、*in vivo* での病態発症メカニズムとの関連は未だ不明である。

一般に広く知られている核酸の構造は右巻き二重らせん構造であり、この基本構造は「B型」と呼ばれている²⁾。このB型構造以外にも、左巻きらせん構造であるZ型や、三重鎖構造(H型)など、いわゆる「非B型」構造と総称される多様な高次構造が存在することが明らかになっている³⁾。これらの構造は、塩基配列の特徴や溶液条件などの環境要因に応じて形成されることが知られている。非B型核酸構造の一つであるグアニン四重鎖(G-quadruplex: G4)は、グアニンに富む配列を有する一本鎖核酸上に形成される高次構造である(図1)。本稿では、RNA グアニン四重鎖(RNA G-quadruplex: G4RNA)について概説するとともに、

我々が最近明らかにした G4RNA を介した α Syn 相転移制御機構と神経変性メカニズムについて紹介する。

G4RNA について

G4 構造は各グアニン塩基が隣接する2つのグアニン塩基と非ワトソン・クリック型のフーグスティーン塩基対を形成することで、4つのグアニンが正方形に配列されたGカルテットを構成する(図1)。このGカルテットが複数積み重なることにより、G4構造が形成される。G4は、少な

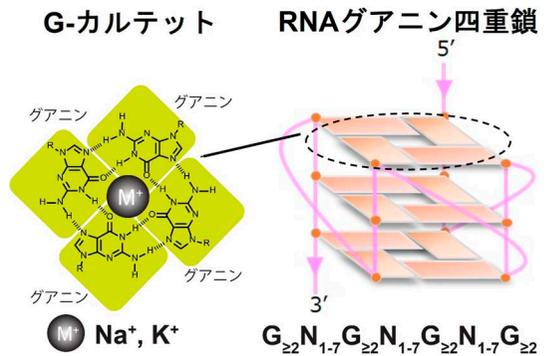


図1 G4構造の基本概略図

各グアニン塩基は隣接する2つのグアニンと水素結合を形成し、4つのグアニンが「Gカルテット」と呼ばれる平面構造をとる。このGカルテットが積み重なることで、G4構造が構築される。G4構造は、4つのグアニントラクトとそれらを連結する3つのループ領域によって形成され、ループの長さや配列の違いによって多様な構造多様性が生じる。特に、RNA由来のG4(rG4)は、すべてのストランドが同一方向を向く「パラレル型トポロジー」をとることが知られている(文献4より改変)。

くとも2つの連続したグアニンを含む4つのグアニントラクトと、それらを連結する3つのループ領域から構成される(図1)⁴⁾。G4の形成および安定性は、カチオンの種類、温度、ストランドの配向、ループの長さなど、複数の要因によって影響を受ける⁵⁾。特に、Gカルテットの中心に一価の陽イオンが結合することで構造が安定化されることが知られており、一般的には $K^+ > Na^+ > Li^+$ の順に安定化作用が強いとされている⁶⁾。ループの長さや配列により多様なG4構造が形成されるが、G4RNAは、ループ長にかかわらずストランドがすべて同一方向を向くパラレル型トポロジーをとることが特徴である(図1)^{7,8)}。一方で、これらG4構造のトポロジーに関する知見は、すべて*in vitro*解析に基づくものであり、その物理化学的特性が*in vivo*における生理機能にどの程度寄与しているのかについては依然として不明な点が多い。

α SynはG4RNA特異的結合を介してゾル-ゲル相転移する

まず我々は α Synが神経細胞内でLLPSを介して凝集するかどうかを検討した。シヌクレイノパチー患者の死後脳ではリン酸化 α Syn(pS129)陽性の凝集体が観察されており、pS129は α Syn凝集のマーカーとして広く用いられている。 α Synアミロイド線維(preformed fibril: PFF)をマウス神経細胞に処置すると、時間経過に伴って患者脳と同様のpS129陽性凝集体が細胞体に出現することが知られている。一方で、pS129陽性凝集体が形成される前段階における α Synの細胞内動態は不明であった。我々は、ヒト由来の α Syn PFFをマウス培養神経細胞に処置し、マウス α Synに特異的な抗体を用いてその動態を観察した。その結果、 α SynはまずDCP1a陽性のRNA顆粒(P-body)に集積し、その後pS129陽性の凝集体を形成することが明らかとなった。P-bodyを含む非膜オルガネラは、多価の分子間相互作用によって形成されるLLPSによって構築されることが知られている。LLPSはタンパク質や核酸が多価の相互作用によって液滴状に会合した状態であることから⁹⁾、 α Synの物性

に対するタンパク質およびRNAの影響についても検討した。マウス神経芽細胞腫から抽出した細胞由来タンパク質またはRNAを*in vitro*の分子クラウディング条件下で精製 α Synと混合したところ、細胞由来タンパク質では α Syn液滴に顕著な影響は見られなかったが、細胞由来RNAを加えると α Synはゾル-ゲル相転移を呈した。 α SynのRNA結合性についてはこれまで不明であったため、RNA-Bind-n-seq法を用いてランダム配列RNAの中から α Synが結合する配列を同定した¹⁰⁾。その結果、 α Synはグアニンが豊富で連続する一次配列を有するRNAによく結合することが示された。このような配列では先述したG4構造の形成が示唆されるため、 α SynのRNA結合においてG4RNAが関与するかを検証するためにゲルシフト解析を実施した。代表的なG4RNAであるテロメアRNA(UUAGGG)₄、G4構造を形成しない変異型テロメアRNA(UUACCG)₄、ミスマッチヘアピン構造(CAG)₈、およびポリアデニン(AAA)₈を用いて比較した結果、G4RNAのバンドは α Syn濃度に依存して上方にシフトし、他のRNA配列では明確な移動が見られなかった。この結果は、 α SynがG4RNAに特異的に結合することを示している。さらに、G4RNAを加えた条件下で α Syn液滴の状態を観察すると、予想通り α Synはゾル-ゲル相転移を示した。これらの結果から、G4RNAは α Synの凝集を誘導するキーファクターであることが示唆された。

G4RNA会合が α Syn凝集を誘導と神経変性を誘導する

次に、細胞ストレス時におけるG4RNAの動態について検討した。マウス培養神経細胞に α Syn PFFを処置したところ、pS129陽性凝集体が形成される以前に、G4RNAの増加および会合が観察され、最終的にはG4RNAが α Synと共に凝集することが明らかとなった。さらに、このような α SynとG4RNAの共凝集体はパーキンソン病患者の死後脳組織においても確認された。興味深いことに、G4RNAの増加および会合はカルシウムイオンフォ

アであるイオノマイシン処置によって誘導され、*in vitro*においてもカルシウムイオン (Ca^{2+}) 濃度依存的に G4RNA の自己会合による相分離が促進されることが確認された。また、 Ca^{2+} 存在下では、G4RNA による αSyn のゾル-ゲル相転移が強く誘導された。加えて、 αSyn PFF 処置後の神経細胞においてはカルシウムホメオスタシスが破綻し、細胞内 Ca^{2+} 濃度が高く保たれていることが明らかとなった。これらの結果は、 Ca^{2+} による G4RNA の自己会合が αSyn のゾル-ゲル相転移の起点となる可能性を示唆している。

続いて、細胞内における G4RNA 会合が αSyn の凝集を誘導するかどうかを検討した。細胞内で G4RNA の自己会合を制御可能な実験系として、光照射によって G4RNA 会合を誘導する OptoG4 システムを構築した。このシステムでは、G4RNA 形成配列にバクテリオファージ MS2 由来のステムループ構造 (MS2 配列) を付加したコンストラクトと MS2 ステムループに特異的に結合する MS2 コートタンパク質 (MCP) に、光照射で自己会合を誘導する Cry2oligo を融合させたコンストラクトを細胞

に発現させ、青色光 (480 nm) を照射することで細胞内における G4RNA の会合を人為的に制御可能とした。この OptoG4 システムをマウス培養神経細胞に導入し、青色光を照射すると、G4RNA の会合に伴い αSyn が共凝集し、さらに興奮性神経伝達の障害が引き起こされた。この神経機能障害は G4 構造を形成しない RNA 配列を用いた場合には観察されなかった。次に、*in vivo* での検討を行うため、アデノ随伴ウイルスを用いてマウスの黒質ドパミン神経細胞に OptoG4 システムを特異的に発現させて青色光を照射した。その結果、OptoG4 発現マウスでは時間経過に伴ってパーキンソン病様の運動機能障害が観察された。作製した脳スライスにおいてドパミン神経細胞を観察すると、*in vitro* と同様に G4RNA と αSyn の共凝集体が確認され、ドパミン神経細胞の変性および脱落が認められた。以上の結果から、G4RNA の自己会合が細胞内における αSyn 凝集の起点となり、それが神経変性を誘導することが示された¹¹⁾。

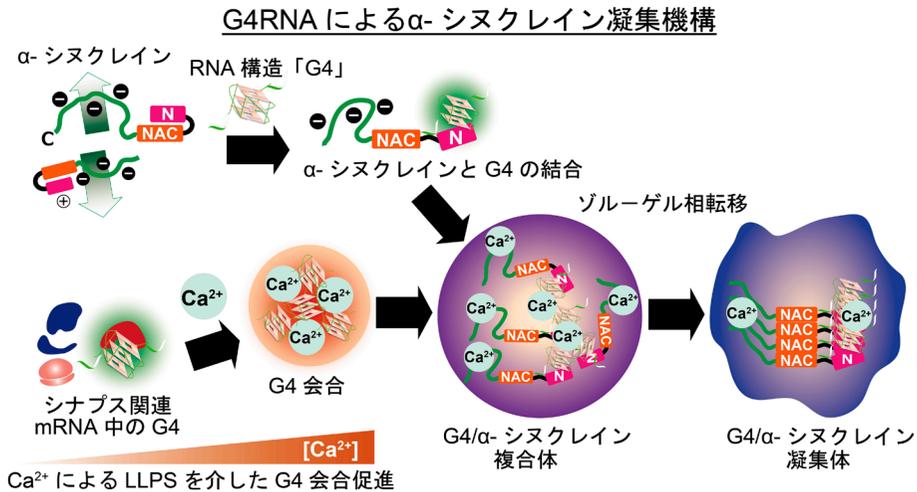


図2 G4RNA による αSyn 凝集と神経変性メカニズムの仮説

通常、 αSyn はモノマーとして機能している。細胞ストレスにより細胞内カルシウムイオン濃度が上昇すると、G4RNA が増加・会合し、その結果として αSyn は LLPS を介してゾル-ゲル相転移を起こし、凝集体を形成する。 αSyn 凝集に関与する G4RNA の多くはシナプス関連分子をコードする mRNA であり、これらの mRNA と αSyn が共凝集することでタンパク質翻訳が阻害され、シナプス機能が障害される。最終的に神経変性が引き起こされ、神経変性疾患の発症に至ると考えられる (文献11より改変)。

シナプス関連タンパク質をコードする mRNA 上の G4 が α Syn 凝集に寄与する

最後に、 α Syn 凝集に寄与する内在性 G4RNA について、免疫沈降法と RNA シーケンスを組み合わせた解析を行った¹²⁾。G4 構造認識抗体および pS129 抗体を用いて免疫沈降を行い、濃縮された RNA をシーケンス解析したところ、その大半がシナプス関連タンパク質をコードする mRNA であることが判明した。特に、CaMKII や PSD95 といったシナプス可塑性に必須な mRNA が含まれており、これらは 3'-UTR 領域に G4 構造を形成することが既に知られている。これらの結果は、細胞ストレスによりシナプス関連分子の mRNA 上に形成された G4 構造が LLPS を介して自己会合し、それが α Syn 凝集の足場となる可能性を示唆している。さらに、G4RNA と α Syn の共凝集により RNA の隔離が起り、それに伴って局所翻訳が障害され、結果としてシナプス機能不全が引き起こされることが考えられる (図2)。

おわりに

本稿では、G4RNA が α Syn のゾル-ゲル相転移の起点となり、シヌクレイノパチー発症に寄与することを紹介した¹¹⁾。本稿では詳細を割愛するが、G4RNA が α Syn の N 末端に結合してゾル-ゲル相転移を誘導すること (図2)、また、G4 構造を不安定化させる化合物がパーキンソン病様の神経変性を予防するという結果も得ている。さらに、G4RNA は α Syn だけでなく、Tau を含む他のプリオン性タンパク質のゾル-ゲル相転移にも寄与しており^{13,14)}、多くの神経変性疾患の発症に G4 構造が関与している可能性が示唆される。今後は、G4RNA による神経変性機構について、疾患間での「共通性」と「特異性」を明らかにするとともに、G4 構造を標的とした新たな治療法および予防法の開発に向けて、精力的に研究を進めていきたい。

謝 辞

本研究は、熊本大学発生医学研究所ゲノム神経学分野・塩田倫史教授のご指導のもとに実施することができました。ここに深く感謝申し上げます。また、多くの共同研究者の先生方ならびに、日本医療研究開発機構をはじめとする各種研究助成により多大なご支援を賜りましたこと、心より御礼申し上げます。さらに、本研究成果をご評価いただき、2025 年度 日本神経化学会優秀賞に選出いただきましたこと、関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Ray S, Singh N, Kumar R, Patel K, Pandey S, Datta D, Mahato J, Panigrahi R, Navalkar A, Mehra S, Gadhe L, Chatterjee D, Sawner AS, Maiti S, Bhatia S, Gerez JA, Chowdhury A, Kumar A, Padinhateeri R, Riek R, Krishnamoorthy G, Maji SK. α -Synuclein aggregation nucleates through liquid-liquid phase separation. *Nat Chem*, 12(8), 705–716 (2020).
- 2) Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, 171(4356), 737–738 (1953).
- 3) Zhao J, Bacolla A, Wang G, Vasquez KM. Non-B DNA structure-induced genetic instability and evolution. *Cell Mol Life Sci*, 67(1), 43–62 (2010).
- 4) Asamitsu S, Takeuchi M, Ikenoshita S, Imai Y, Kashiwagi H, Shioda N. Perspectives for applying G-quadruplex structures in neurobiology and neuropharmacology. *Int J Mol Sci*, 20(12), 2884 (2019).
- 5) Kumar N, Sahoo B, Varun KA, Maiti S, Maiti S. Effect of loop length variation on quadruplex-Watson Crick duplex competition. *Nucleic Acids Res*, 36(13), 4433–4442 (2008).
- 6) Bhattacharyya D, Mirihana Arachchilage G, Basu S. Metal cations in G-quadruplex folding and stability. *Front Chem*, 4, 38 (2016).
- 7) Patel DJ, Phan AT, Kuryavyi V. Human telomere, oncogenic promoter and 5'-UTR G-quadruplexes: diverse

- higher order DNA and RNA targets for cancer therapeutics. *Nucleic Acids Res*, 35(22), 7429–7455 (2007).
- 8) Zhang AY, Bugaut A, Balasubramanian S. A sequence-independent analysis of the loop length dependence of intramolecular RNA G-quadruplex stability and topology. *Biochemistry*, 50(33), 7251–7258 (2011).
 - 9) Ryan VH, Fawzi NL. Physiological, pathological, and targetable membraneless organelles in neurons. *Trends Neurosci*, 42(10), 693–708 (2019).
 - 10) Lambert N, Robertson A, Jangi M, McGearry S, Sharp PA, Burge CB. RNA Bind-n-Seq: quantitative assessment of the sequence and structural binding specificity of RNA binding proteins. *Mol Cell*, 54(5), 887–900 (2014).
 - 11) Matsuo K, Asamitsu S, Maeda K, Suzuki H, Kawakubo K, Komiya G, Kudo K, Sakai Y, Hori K, Ikenoshita S, Usuki S, Funahashi S, Oizumi H, Takeda A, Kawata Y, Mizobata T, Shioda N, Yabuki Y. RNA G-quadruplexes form scaffolds that promote neuropathological α -synuclein aggregation. *Cell*, 187(24), 6835–6848.e20 (2024).
 - 12) Asamitsu S, Yabuki Y, Matsuo K, Kawasaki M, Hirose Y, Kashiwazaki G, Chandran A, Bando T, Wang DO, Sugiyama H, Shioda N. RNA G-quadruplex organizes stress granule assembly through DNAPTP6 in neurons. *Sci Adv*, 9(8), eade2035 (2023).
 - 13) Asamitsu S, Yabuki Y, Ikenoshita S, Kawakubo K, Kawasaki M, Usuki S, Nakayama Y, Adachi K, Kugoh H, Ishii K, Matsuura T, Nanba E, Sugiyama H, Fukunaga K, Shioda N. CGG repeat RNA G-quadruplexes interact with FMRpolyG to cause neuronal dysfunction in fragile X-related tremor/ataxia syndrome. *Sci Adv*, 7(3), eabd9440 (2021).
 - 14) Yabuki Y, Matsuo K, Komiya G, Kudo K, Hori K, Ikenoshita S, Kawata Y, Mizobata T, Shioda N. RNA G-quadruplexes and calcium ions synergistically induce Tau phase transition in vitro. *J Biol Chem*, 300(12), 107971 (2024).

日本神経化学会奨励賞受賞者研究紹介

リソソーム膜破綻に起因する異常タンパク凝集の伝播と
その防御機構に関する研究

角田 溪太

大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学教室

はじめに

近年、高齢化の進行に伴い神経変性疾患の患者数が急増しており社会的に深刻な課題となっている。神経変性疾患は中枢神経系の特定の神経細胞群が選択的に変性・脱落する進行性の難病の総称であり、疾患ごとに固有の異常タンパク質が凝集体を形成して蓄積することが共通の病理学的特徴である。代表的な例としてアルツハイマー病ではアミロイド β やタウ、パーキンソン病 (PD) では α シヌクレイン (α Syn)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) では TDP-43 が挙げられる。筆者が研究対象としている PD は神経細胞質内に α Syn 凝集体を主要成分とする Lewy 小体が蓄積することを特徴とする¹⁾。病理学的検討から、Lewy 病理は嗅球や延髄から始まり中脳、大脳辺縁系、さらに大脳皮質へと段階的に広がることが示されており (Braak 仮説)²⁾、その進展様式は異常 α Syn が神経細胞間を伝播し正常 α Syn を異常構造へと変換しながら脳内に拡大していくというプリオン仮説³⁾によって説明される。この仮説は培養細胞および動物モデルのいずれにおいても再現されており、異常凝集体が疾患進行の中心的因子であることが確立しつつある。

こうした背景のもと異常凝集体そのものを標的とした抗体医薬や核酸医薬の開発が精力的に進められてきた。アルツハイマー病ではアミロイド β 抗体が臨床応用に至ったものの他の神経変性疾患における開発は依然として困難である⁴⁻⁶⁾。その主な理由の一つとしてアミロイド β が細胞外に沈

着するのに対し、 α Syn をはじめとする多くの異常凝集体は細胞質内に蓄積するため治療薬の送達が極めて難しいことが挙げられる。

このような課題を踏まえ、筆者らは細胞内に蓄積する異常凝集体を分解する主要な場であるリソソームに着目し、その機能異常と疾患進行との関連を明らかにするとともにリソソーム活性化を基盤とした新たな治療戦略の構築を目指して研究を進めてきた^{7,8)}。

2. リソソーム膜破綻を介する異常凝集体の伝播

前述のように異常タンパク質凝集体は神経細胞間を伝播して病変を拡大すると考えられているが、その分子機構の詳細は不明な点が多い。タウや α Syn などの凝集体は細胞外から複数の受容体を介してエンドサイトーシスにより細胞内へ取り込まれることが報告されている⁹⁾。しかし、取り込まれた凝集体は分解の場であるリソソームに輸送される。それらは正常タンパクが存在する細胞質とはリソソーム膜によって隔てられているため、「どのようにして細胞外凝集体が細胞質へ到達し内在タンパクの凝集を誘導するのか」は不明であった。近年、 α Syn を含む神経変性疾患関連の蛋白凝集体が膜傷害性を示すことが報告され¹⁰⁾、我々はリソソーム膜の破綻によって凝集体が細胞質へ漏出し伝播を促進するとの仮説を立てた。

まず、人工的に作製した α Syn 凝集体 (pre-formed fibril: PFF) を α Syn-EGFP を過剰発現させた細胞に投与し、細胞外凝集体から細胞内タンパクへの凝

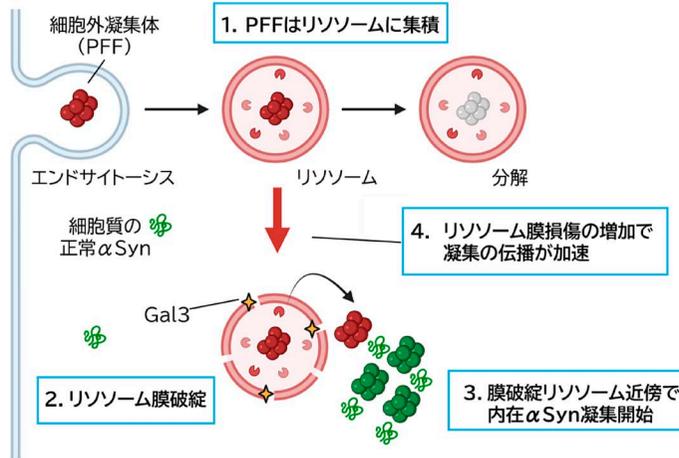
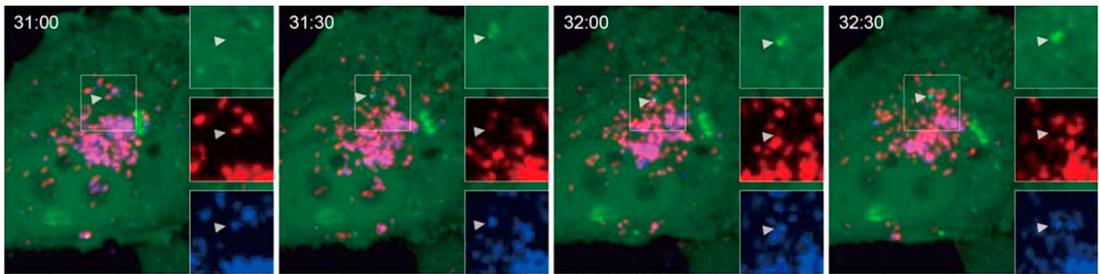


図1 リソソーム膜破綻を介する α Syn 凝集の伝播



緑: α Syn-EGFP (細胞質 α Syn) 赤: PFF (細胞外由来 α Syn 凝集体) 青: Lysotracker (リソソーム)

図2 タイムラプス撮影による細胞質 α Syn 凝集過程の可視化

集伝播の過程を可視化した。PFF は投与後24時間でリソソーム内に高度に集積し (図1-1)、そのうち約5% 程度の細胞のリソソームで膜損傷マーカー Galectin-3 (Gal3) が陽性、すなわちリソソーム膜の破綻が観察された (図1-2)。タイムラプス撮影では α Syn-EGFP の凝集が PFF を含むリソソーム近傍から始まる様子が観察され、リソソーム膜破綻部位が凝集伝播の起点であることが示唆された (図1-3、図2)。さらに、この α Syn-EGFP 凝集体はヒト Lewy 小体の主要マーカーであるリン酸化 α Syn (pSyn) でも陽性を示し、以後は pSyn 免疫染色を指標として内在性 α Syn の凝集を評価した。pSyn は Gal3 および LAMP1 と共局在し、リソソーム膜を化学的に破綻させる化合物 LLOme により損傷リソソームを増加させると PFF 投与による pSyn 陽性細胞数が有意に増加した (図1-4)。

これらの結果から、リソソーム膜が破綻するとその内腔に取り込まれた α Syn 凝集体が細胞質へ漏出し内在性 α Syn の異常凝集を誘導することが明らかとなり、リソソーム膜破綻が異常 α Syn 伝播の重要な経路であることが示された。

次に PD 病態においてリソソーム膜の脆弱性が亢進している可能性に着目した。まず、PD の代表的な遺伝的リスク因子である GBA1 遺伝子について検証した。GBA1 はリソソーム酵素グルコセラブレロシダーゼをコードしており、その変異は PD の最大の遺伝的危険因子として知られる¹¹⁾。従来この変異による病態機序として、酵素活性の低下により蓄積するグルコシルセラミドと α Syn の相互作用、異常酵素の蓄積による小胞体ストレスなどが報告されていた。我々は GBA1 変異によるリソソーム膜脆弱化を検証し、GBA1 をノックダウ

ンした細胞では定常状態および PFF 投与後のいずれにおいても野生型細胞に比べてリソソーム損傷細胞 (Gal3 陽性細胞) が有意に増加した。さらに PFF 投与時には α Syn 凝集の伝播 (pSyn 陽性細胞数) も増加した。これらの結果から、GBA1 変異によるリソソーム内部環境の変化¹²⁾によりリソソーム膜が脆弱化し α Syn 凝集伝播が増強することが示唆された。

一方で、疫学研究からは大気汚染や農薬などの環境因子が PD 発症リスクに関与することが知られている。特に大気中の微小粒子状物質 (PM2.5) 濃度と PD 発症率の間に有意な相関が報告され近年注目を集めている¹³⁾。我々は金沢大学・瀬戸章文教授の協力を得て大気中から採取された PM2.5 試料を用いた検討を行った。その結果、PM2.5 がリソソーム膜傷害能を有すること、特にその構成成分の中でもシリカ粒子が強い膜傷害性を示すことを確認した。さらに PFF とシリカを同時に細胞に投与すると、広範なリソソーム損傷に伴い細胞質内での α Syn 凝集が有意に促進された。

これらの結果から PD 病態において遺伝因子および環境因子が共通してリソソーム膜の脆弱性を高め、異常 α Syn の伝播を増強することが示された。

3. リソソーム損傷応答による異常 α シヌクレイン伝播の防御

リソソーム膜の脆弱性がパーキンソン病 (PD) 病態の進展に重要な役割を果たすことが示されたが、損傷を受けたリソソームはリソソーム損傷応答と呼ばれる防御機構により処理されることが知られている¹⁴⁾。この応答は①ESCRT (Endosomal Sorting Complex Required for Transport) 複合体による膜損傷部位の修復 (リソソーム修復)^{15, 16)}、②損傷リソソームの選択的オートファジーによる隔離・除去 (リソファジー)¹⁷⁾、③TFEB 核移行シグナルによるリソソームの新生の三つの経路が関与する。これらにより損傷リソソームからの高濃度プロトンや分解酵素等の有害な内容物の細胞質への漏出が防御される。我々はこのリソソーム損傷

応答が α Syn 凝集体の伝播に対して防御的に働く可能性について検証した。

まずリソファジーに関する検証では、PFF を投与した細胞で LC3 のリソソーム上への集積が認められ、電子顕微鏡観察により高電子密度のリソソームが二重膜であるオートファゴソームにより包まれるリソファジーの像を確認した。次にリソファジーが誘導されない FIP200 遺伝子ノックアウト細胞 (FIP200 KO) を用いて検討を行うと、PFF 処理後の FIP200 KO 細胞は野生型に比べてリソソーム膜損傷 (Gal3) および凝集の伝播 (pSyn) が有意に増加した。すなわちリソファジーは損傷リソソームを選択的に隔離・除去することで異常 α Syn の細胞質漏出および凝集伝播を抑制していることが示された。

続いて ESCRT 経路による膜修復の寄与を検討した。PFF 投与 24 時間後には ESCRT-III サブユニット CHMP4B のリソソーム上での局在が増加傾向を示し、さらに ESCRT 関連分子 Alix および TSG101 をダブルノックダウンし修復機構を抑制すると α Syn 凝集伝播が有意に増加した。一方で FIP200 KO 細胞では Alix/TSG101 ノックダウンによる影響は見られず、リソソーム修復はリソファジーと協調的に機能して有効な防御が成立することが示唆された。

さらに FIP200KO 細胞に LLOMe による高度のリソソーム膜損傷を加えると α Syn 凝集伝播が相乗的に増加した。これらの結果はマウス初代神経細胞を用いた神経細胞間伝播モデルでも再現され、リソソーム損傷応答がリソソーム膜破綻を介する α Syn 凝集の細胞間伝播を抑制する主要な防御機構であることが示された¹⁸⁾ (図3)。

おわりに

中枢神経細胞は生涯にわたり分裂・増殖しないため、オートファジー・リソソーム系による細胞内恒常性の維持が極めて重要である。PD を含む神経変性疾患の発症率は加齢とともに著しく上昇し、その背景には老化に伴う有害物質の蓄積によるリソソーム損傷やリソソーム損傷応答の機能低

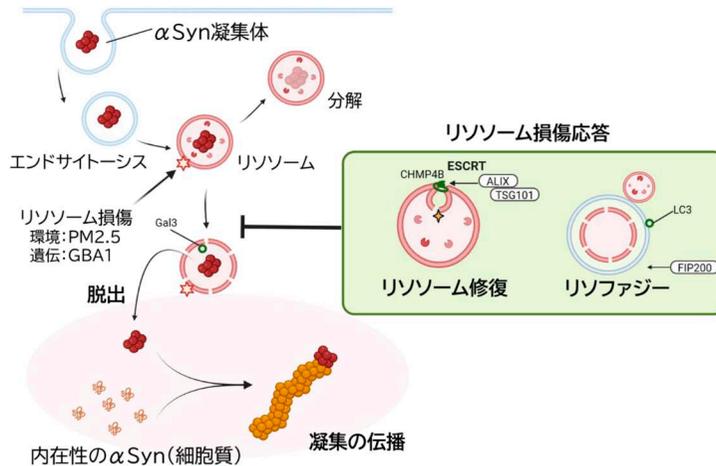


図3 リソソーム損傷応答は膜破綻を介したαシヌクレイン凝集の伝播を抑制する

下が関与していると考えられる¹⁹⁾。

我々の研究によりリソソーム損傷と異常タンパク質の蓄積が相互に促進し合う「負のループ」がPDの病態進行の一因であることが示された。また近年、アルツハイマー病など他の神経変性疾患における病的タンパク質であるタウの凝集伝播に対し、リソソーム損傷応答が防御的に機能することが報告された^{20, 21)}。こうした知見からリソソーム損傷応答は異常タンパク凝集体の蓄積を特徴とする神経変性疾患全般に共通する普遍的な防御メカニズムであると考えられる。したがってリソソーム損傷応答の制御およびその活性化は神経変性疾患に対する新たな治療戦略の標的として期待される。現在、筆者らはこのリソソーム損傷応答の詳細な分子機構の解明とその制御による神経保護効果の検証を進めており、これを基盤とした疾患修飾的治療法の創出を目指して研究を推進している。

謝辞

本稿で紹介した研究成果は大阪大学大学院医学系研究科神経内科学教室で得られたものです。本研究の遂行にあたり、多大なるご指導とご支援を賜りました望月秀樹先生、池中建介先生、大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻の吉森保先生、

金沢大学微粒子システム研究室の瀬戸章文先生ならびに共同研究者の皆様にご心より御礼申し上げます。また、このような栄誉ある賞および執筆の機会を頂戴しました日本神経化学会優秀賞・奨励賞選考委員会および編集委員の先生方に深く感謝申し上げます。今後も研究者として神経化学の発展と神経変性疾患の克服に貢献すべく、これまで以上に研鑽を重ね基礎から臨床へとつながる研究を推進してまいります。

文献

- 1) Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*, 388(6645), 839–840 (1997). doi: 10.1038/42166
- 2) Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 24(2), 197–211 (2003). doi: 10.1016/S0197-4580(02)00065-9
- 3) Karpowicz RJ Jr., Trojanowski JQ, Lee VM. Transmission of alpha-synuclein seeds in neurodegenerative disease: recent developments. *Lab Invest*, 99(7), 971–981 (2019). doi: 10.1038/s41374-019-0195-z
- 4) Lang AE, Siderowf AD, Macklin EA, Poewe W, Brooks DJ, Fernandez HH, Rascol O, Giladi N, Stocchi F, Tanner CM, Postuma RB, Simon DK, Tolosa E, Mol-

- lenhauer B, Cedarbaum JM, Fraser K, Xiao J, Evans KC, Graham DL, Sapir I, Inra J, Hutchison RM, Yang M, Fox T, Budd Haeberlein S, Dam T; SPARK Investigators. Trial of cinpanemab in early Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 387(5), 408–420 (2022). doi: 10.1056/NEJMoa2203395
- 5) Pagano G, Taylor KI, Anzures-Cabrera J, Marchesi M, Simuni T, Marek K, Postuma RB, Pavese N, Stocchi F, Azulay JP, Mollenhauer B, López-Manzanares L, Russell DS, Boyd JT, Nicholas AP, Luquin MR, Hauser RA, Gasser T, Poewe W, Ricci B, Boulay A, Vogt A, Boess FG, Dukart J, D'Urso G, Finch R, Zanigni S, Monnet A, Pross N, Hahn A, Svoboda H, Britschgi M, Lipsmeier F, Volkova-Volkmar E, Lindemann M, Dziadek S, Holiga Š, Rukina D, Kustermann T, Kerchner GA, Fontoura P, Umbricht D, Doody R, Nikolcheva T, Bonni A; PASADENA Investigators; Prasinezumab Study Group. Trial of prasinezumab in early-stage Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 387(5), 421–432 (2022). doi: 10.1056/NEJMoa2202867
 - 6) Whone A. Monoclonal antibody therapy in Parkinson's disease—The End? *N Engl J Med*, 387(5), 466–467 (2022). doi: 10.1056/NEJMe2207681
 - 7) Oe Y, Kakuda K, Yoshimura SI, Hara N, Hasegawa J, Terawaki S, Kimura Y, Ikenaka K, Suetsugu S, Mochizuki H, Yoshimori T, Nakamura S. PACSIN1 is indispensable for amphisome-lysosome fusion during basal autophagy and subsets of selective autophagy. *PLoS Genet*, 18(6), e1010264 (2022). doi: 10.1371/journal.pgen.1010264
 - 8) Nakamura S, Shigeyama S, Minami S, Shima T, Akayama S, Matsuda T, Esposito A, Napolitano G, Kuma A, Namba-Hamano T, Nakamura J, Yamamoto K, Sasai M, Tokumura A, Miyamoto M, Oe Y, Fujita T, Terawaki S, Takahashi A, Hamasaki M, Yamamoto M, Okada Y, Komatsu M, Nagai T, Takabatake Y, Xu H, Isaka Y, Ballabio A, Yoshimori T. LC3 lipidation is essential for TFEB activation during the lysosomal damage response to kidney injury. *Nat Cell Biol*, 22(10), 1252–1263 (2020). doi: 10.1038/s41556-020-00583-9
 - 9) Domingues R, Sant'Anna R, da Fonseca ACC, Robbs BK, Foguel D, Outeiro TF. Extracellular alpha-synuclein: Sensors, receptors, and responses. *Neurobiol Dis*, 168, 105696–105696 (2022). doi: 10.1016/j.nbd.2022.105696
 - 10) Jiang P, Gan M, Yen SH, McLean PJ, Dickson DW. Impaired endo-lysosomal membrane integrity accelerates the seeding progression of alpha-synuclein aggregates. *Sci Rep*, 7(1), 7690–7690 (2017). doi: 10.1038/s41598-017-08149-w
 - 11) Nalls MA, Blauwendraat C, Vallerga CL, Heilbron K, Bandres-Ciga S, Chang D, Tan M, Kia DA, Noyce AJ, Xue A, Bras J, Young E, von Coelln R, Simón-Sánchez J, Schulte C, Sharma M, Krohn L, Pihlström L, Siitonen A, Iwaki H, Leonard H, Faghri F, Gibbs JR, Hernandez DG, Scholz SW, Botia JA, Martinez M, Corvol JC, Lesage S, Jankovic J, Shulman LM, Sutherland M, Tienari P, Majamaa K, Toft M, Andreassen OA, Bangale T, Brice A, Yang J, Gan-Or Z, Gasser T, Heutink P, Shulman JM, Wood NW, Hinds DA, Hardy JA, Morris HR, Gratten J, Visscher PM, Graham RR, Singleton AB, Adarmes-Gómez AD, Aguilar M, Aitkulova A, Akhmetzhanov V, Alcalay RN, Alvarez I, Alvarez V, Bandres-Ciga S, Barrero FJ, Bergareche Yarza JA, Bernal-Bernal I, Billingsley K, Blauwendraat C, Blazquez M, Bonilla-Toribio M, Botia JA, Bongiorno MT, Bras J, Brice A, Brockmann K, Bubb V, Buiza-Rueda D, Cámara A, Carrillo F, Carrión-Claro M, Cerdan D, Chelban V, Clarimón J, Clarke C, Compta Y, Cookson MR, Corvol JC, Craig DW, Danjou F, Diez-Fairen M, Dols-Icardo O, Duarte J, Duran R, Escamilla-Sevilla F, Escott-Price V, Ezquerra M, Faghri F, Feliz C, Fernández M, Fernández-Santiago R, Finkbeiner S, Foltynie T, Gan-Or Z, Garcia C, García-Ruiz P, Gasser T, Gibbs JR, Gomez Heredia MJ, Gómez-Garre P, González MM, Gonzalez-Aramburu I, Guelfi S, Guerreiro R, Hardy J, Hassin-Baer S, Hernandez DG, Heutink P, Hoenicka J, Holmans P, Houlden H, Infante J, Iwaki H, Jesús S, Jimenez-Escrig A, Kaishybayeva G, Kaiyrzhanov R, Karimova A, Kia DA, Kinghorn KJ, Koks S, Krohn L, Kulisevsky J, Labrador-Espinosa MA, Leonard HL, Lesage S, Lewis P, Lopez-Sendon JL, Lovering R, Lubbe S, Lungu C, Macias D, Majamaa K, Manzoni C, Marín J, Marinus J, Marti MJ, Martinez

- M, Martínez Torres I, Martínez-Castrillo JC, Mata M, Mencacci NE, Méndez-del-Barrio C, Middlehurst B, Mínguez A, Mir P, Mok KY, Morris HR, Muñoz E, Nalls MA, Narenda D, Noyce AJ, Ojo OO, Okubadejo NU, Pagola AG, Pastor P, Perez Errazquin F, Perrián-Tocino T, Pihlstrom L, Plun-Favreau H, Quinn J, R' Bibo L, Reed X, Rezola EM, Rizig M, Rizzu P, Robak L, Rodriguez AS, Rouleau GA, Ruiz-Martínez J, Ruz C, Ryten M, Sadykova D, Scholz SW, Schreglmann S, Schulte C, Sharma M, Shashkin C, Shulman JM, Sierra M, Siitonen A, Simón-Sánchez J, Singleton AB, Suarez-Sanmartin E, Taba P, Tabernero C, Tan MX, Tartari JP, Tejera-Parrado C, Toft M, Tolosa E, Trabzuni D, Valldeoriola F, van Hilten JJ, Van Keuren-Jensen K, Vargas-González L, Vela L, Vives F, Williams N, Wood NW, Zharkinbekova N, Zharmukhanov Z, Zholdybayeva E, Zimprich A, Ylikotila P, Shulman LM, von Coelln R, Reich S, Savitt J, Agee M, Alipanahi B, Auton A, Bell RK, Bryc K, Elson SL, Fontanillas P, Furlotte NA, Huber KE, Hicks B, Jewett EM, Jiang Y, Kleinman A, Lin KH, Litterman NK, McCreight JC, McIntyre MH, McManus KF, Mountain JL, Noblin ES, Northover CAM, Pitts SJ, Poznik GD, Sathirapongsasuti JF, Shelton JF, Shringarpure S, Tian C, Tung J, Vacic V, Wang X, Wilson CH, Anderson T, Bentley S, Dalrymple-Alford J, Fowdar J, Gratten J, Halliday G, Henders AK, Hickie I, Kassam I, Kennedy M, Kwok J, Lewis S, Mcllick G, Montgomery G, Pearson J, Pitcher T, Sidorenko J, Silburn PA, Vallerga CL, Visscher PM, Wallace L, Wray NR, Xue A, Yang J, Zhang F; 23andMe Research Team; System Genomics of Parkinson's Disease Consortium; International Parkinson's Disease Genomics Consortium. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: A meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol*, 18(12), 1091–1102 (2019). doi: 10.1016/S1474-4422(19)30320-5
- 12) Navarro-Romero A, Fernandez-Gonzalez I, Riera J, Montpeyo M, Albert-Bayo M, Lopez-Royo T, Castillo-Sanchez P, Carnicer-Caceres C, Arranz-Amo JA, Castillo-Ribelles L, Pradas E, Casas J, Vila M, Martinez-Vicente M. Lysosomal lipid alterations caused by glucocerebrosidase deficiency promote lysosomal dysfunction, chaperone-mediated-autophagy deficiency, and alpha-synuclein pathology. *NPJ Parkinsons Dis*, 8(1), 126 (2022). doi: 10.1038/s41531-022-00397-6
- 13) Shi L, Wu X, Danesh Yazdi M, Braun D, Abu Awad Y, Wei Y, Liu P, Di Q, Wang Y, Schwartz J, Dominici F, Kioumourtzoglou MA, Zanobetti A. Long-term effects of PM2.5 on neurological disorders in the American Medicare population: a longitudinal cohort study. *Lancet Planet Health*, 4(12), e557–e565 (2020). doi: 10.1016/S2542-5196(20)30227-8
- 14) Papadopoulos C, Kravic B, Meyer H. Repair or lysophagy: dealing with damaged Lysosomes. *J Mol Biol*, 432(1), 231–239 (2020). doi: 10.1016/j.jmb.2019.08.010
- 15) Radulovic M, Schink KO, Wenzel EM, Nähse V, Bongiovanni A, Lafont F, Stenmark H. ESCRT-mediated lysosome repair precedes lysophagy and promotes cell survival. *EMBO J*, 37(21), e99753 (2018). doi: 10.15252/embj.201899753
- 16) Skowyra ML, Schlesinger PH, Naismith TV, Hanson PI. Triggered recruitment of ESCRT machinery promotes endolysosomal repair. *Science*, 360(6384), eaar5078 (2018). doi: 10.1126/science.aar5078
- 17) Maejima I, Takahashi A, Omori H, Kimura T, Takabatake Y, Saitoh T, Yamamoto A, Hamasaki M, Noda T, Isaka Y, Yoshimori T. Autophagy sequesters damaged lysosomes to control lysosomal biogenesis and kidney injury. *EMBO J*, 32(17), 2336–2347 (2013). doi: 10.1038/emboj.2013.171
- 18) Kakuda K, Ikenaka K, Kuma A, Doi J, Aguirre C, Wang N, Ajiki T, Choong CJ, Kimura Y, Badawy SMM, Shima T, Nakamura S, Baba K, Nagano S, Nagai Y, Yoshimori T, Mochizuki H. Lysophagy protects against propagation of α -synuclein aggregation through ruptured lysosomal vesicles. *Proc Natl Acad Sci USA*, 121(1), e2312306120 (2024). doi: 10.1073/pnas.2312306120
- 19) Menzies FM, Fleming A, Caricasole A, Bento CF, Andrews SP, Ashkenazi A, Füllgrabe J, Jackson A, Jimenez Sanchez M, Karabiyik C, Licitra F, Lopez Ramirez A, Pavel M, Puri C, Renna M, Ricketts T, Schlotawa L, Vicinanza M, Won H, Zhu Y, Skidmore J,

- Rubinsztein DC. Autophagy and Neurodegeneration: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Neuron*, 93(5), 1015–1034 (2017). doi: 10.1016/j.neuron.2017.01.022
- 20) Falcon B, Noad J, McMahon H, Randow F, Goedert M. Galectin-8-mediated selective autophagy protects against seeded tau aggregation. *J Biol Chem*, 293(7), 2438–2451 (2018). doi: 10.1074/jbc.M117.809293
- 21) Chen JJ, Nathaniel DL, Raghavan P, Nelson M, Tian R, Tse E, Hong JY, See SK, Mok SA, Hein MY, Southworth DR, Grinberg LT, Gestwicki JE, Leonetti MD, Kampmann M. Compromised function of the ESCRT pathway promotes endolysosomal escape of tau seeds and propagation of tau aggregation. *J Biol Chem*, 294(50), 18952–18966 (2019). doi: 10.1074/jbc.RA119.009432

日本神経化学会奨励賞受賞者研究紹介

正常脳および傷害脳における ニューロン移動制御メカニズムの解明

松本 真実

名古屋市立大学大学院 医学研究科 脳神経科学研究所 神経発達・再生医学分野

はじめに

胎生期から小児の脳では新生ニューロンが移動し、脳を形成する。目的地まで適切に新生ニューロンを移動させることが正常な脳機能の構築に重要であり、ニューロン移動の破綻は様々な脳疾患を引き起こすことが知られている。ニューロン移動は胎生期や小児脳の脳形成だけではなく、成体脳においても生じている¹⁾。成体におけるニューロン新生領域の一つである側脳室-脳室下帯 (V-SVZ) では、神経幹細胞から持続的に新たなニューロンが産生され、吻側移動流 (RMS) を高速移動し、嗅球まで到達し、成熟することで既存の神経回路に組み込まれる²⁻⁶⁾。RMS を移動する際に、新生ニューロンは chain migration と呼ばれる新生ニューロンが密に連なった移動形態を示し、移動している新生ニューロンが互いを足場にしながら移動する集団的な移動形態である。また、この chain migration が脳傷害時に傷害部へ移動する際にも認められることを著者らの研究室では明らかにしてきた⁷⁻¹⁰⁾。傷害部まで移動した新生ニューロンは成熟することで神経再生に寄与していると考えられている。適切なニューロン移動の調整は成体の脳内においても脳機能の維持や神経再生に重要である。これまでの研究により、成体の脳内を移動する特徴として chain migration という集団移動が明らかとなった。脳傷害時にも chain は形成されるが、その移動効率は悪く、傷害によって失われた脳機能は自然に回復しない。正常脳内において、なぜそれぞれが活発に移動する新生

ニューロンが集団で移動することができるのかは不明であった。また、なぜ傷害脳の chain は正常脳の RMS を移動する新生ニューロンの chain のように効率よく移動できないのか、原因は不明であった。本稿では、正常脳および傷害脳におけるニューロン移動制御メカニズムに関する著者らの研究成果を紹介する (図1)^{11,12)}。

正常脳内のニューロン移動を制御する細胞小器官の発見

一次繊毛は、細胞外のシグナルを受け取るアンテナとして働いているが、生体脳内を移動する新生ニューロンの一次繊毛は、その存在すら明らかにされていなかった。著者らの研究により、一次繊毛が新生ニューロンに存在することが明らかとなり、これは、魚類から霊長類まで進化上保存されていることが分かった。また、一次繊毛の形成に重要な Kif3A や IFT88 遺伝子の発現を抑制させると、ニューロン移動が阻害されることが明らかとなった。さらに、タイムラプスイメージングと連続ブロック表面走査型電子顕微鏡 (SBF-SEM) による解析を行ったところ、生後脳内を移動する新生ニューロンの一次繊毛は細胞質内に埋もれているが、細胞体を移動させる直前に細胞外に露出することが示唆された。また、一次繊毛の方向は細胞体を移動させる際に前方に向きを変えることが明らかとなった。これらの結果から、生後脳内において、新生ニューロンの一次繊毛は時空間的に局在と方向をダイナミックに変化させていること

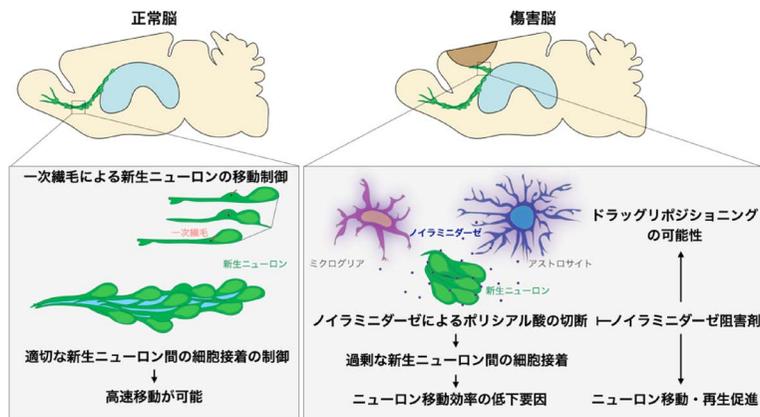


図1 正常脳および傷害脳におけるニューロン移動制御メカニズム

が示唆された。これらの研究から、脳内を移動する新生ニューロンに一次繊毛が局在すること、そして移動する新生ニューロンの一次繊毛は動的に局在を変化させることを示し、ニューロン移動と一次繊毛の動的な局在変化に相関があることが明らかになった(図1)¹¹⁾。

正常脳および傷害脳内を移動する新生ニューロンの微細形態

著者らは、正常脳および傷害脳において chain を形成し、互いに接着しながら移動する新生ニューロンの細胞接着に着目し、ニューロン移動制御メカニズムを詳細に解析した(図1)¹²⁾。

まず初めに、なぜ新生ニューロンは正常脳内を高速移動できるのかを調べるために、SBF-SEM を用い、三次元的な微細形態解析を行ったところ、密に接しているように見える chain 内では、新生ニューロン間に非接着領域が無数に存在していることが明らかとなった。正常脳内を移動する新生ニューロンの chain migration では、新生ニューロン間に無数の非接着領域があることにより、接着し過ぎないようにすることで、高速移動を可能にしているかもしれない。次に、傷害脳内を移動する新生ニューロンの三次元微細構造を調べたところ、新生ニューロン同士の接着が増大する一方で、非接着領域が減少していることが明らかとなった。これらの結果から、正常脳では、非接着

領域の存在により効率的なニューロン移動が可能だが、傷害脳では非接着領域が減少することにより、過剰な接着が生じ、ニューロン移動の効率が悪くなっていることが示唆された。

傷害脳におけるポリシアル酸の減少およびノイラミニダーゼの高発現

なぜ傷害脳では非接着領域が減少し、過剰な接着が生じるのかを調べるために、ポリシアル酸(PSA)に着目した。PSAは新生ニューロンの接着分子の一つであるNCAMに付加される糖鎖であり、細胞表面にPSAが存在することで細胞間の相互作用を負に制御すると考えられている。正常脳および傷害脳における新生ニューロンのPSAレベルを調べたところ、正常脳の新生ニューロンに比べ、傷害脳の新生ニューロンではPSAが減少することが明らかとなった。傷害脳におけるPSAレベルの減少の原因を調べるため、PSAを切断する酵素として知られているノイラミニダーゼに着目した。ノイラミニダーゼにはサブタイプが4種類(Neu1, Neu2, Neu3, Neu4)存在している。これらのノイラミニダーゼの発現を調べたところ、Neu1とNeu4が特に傷害脳において高発現していることがわかった。さらに、傷害脳では活性化したアストロサイトやミクログリアなどのグリア細胞からNeu1およびNeu4が分泌され、傷害脳内において高発現していることが明らかとなった。以上の結

果から、傷害によって活性化したグリア細胞からノイラミニダーゼが分泌されることで、傷害部に向かって移動する新生ニューロンではPSAが切断され、非接着領域の減少および過剰な接着を示すことが明らかとなった。

ノイラミニダーゼ阻害によるニューロン移動・再生促進および脳機能回復

傷害により高発現するノイラミニダーゼを抑制することで、新生ニューロンの移動を促進させることができるのかを調べるために、高発現していることが明らかになったNeu1とNeu4に着目し、傷害脳周囲においてNeu1もしくはNeu4の発現抑制ウイルスを感染させると、新生ニューロンのPSAは維持され、傷害部に向かって移動する新生ニューロンが増加することが示された。さらに、ウイルスによる局所的なノイラミニダーゼ抑制ではなく、より広範囲に治療効果を広げるために、ノイラミニダーゼ阻害剤の投与をおこなった。ノイラミニダーゼの阻害剤として、抗インフルエンザ薬剤として臨床でも使用されているzanamivirを用いたところ、傷害部へ向かって移動する新生ニューロンのPSAは維持され、ニューロン移動が促進することが明らかとなった。さらに、傷害部近傍においてニューロン再生が促進することも示された。そこで、傷害によって失われた脳機能を回復させることができるかを調べるために、歩行機能テストを行ったところ、ノイラミニダーゼ阻害剤投与群において、脳機能が回復することが示唆された。

霊長類脳傷害におけるノイラミニダーゼ阻害の効果

臨床薬での効果が認められたことから、ドラッグリポジショニングの可能性があると考え、最後に霊長類脳傷害におけるノイラミニダーゼ阻害の効果調べた。マウスと同様に、霊長類脳傷害においても、傷害部へ移動する新生ニューロンのPSAの減少が認められたが、ノイラミニダーゼ阻害剤を投与することにより、PSAが維持され、傷

害部へのニューロン移動が促進されることが明らかとなった。

おわりに

著者らの研究では、生体脳においてニューロン移動を制御する一次繊毛の発見にはじめ、正常脳内では新生ニューロン間に豊富なPSAが存在することで非接着領域が多数存在し、互いに接しながらも、接着し過ぎない適度な接着状態を保つことで、高速移動を可能にしていることが示唆された。一方で、傷害脳では、傷害によって活性化したグリア細胞からノイラミニダーゼが分泌され、PSAが減少してしまうことで、過剰な接着が生じ、移動効率の低下を招いていることが示された。ノイラミニダーゼを阻害することにより、PSAは維持され、ニューロン移動およびニューロン再生と脳機能回復が認められ、根本的な治療法がないと考えられてきた脳傷害の新たな治療法につながる事が期待される。

謝辞

本研究は、名古屋市立大学大学院医学研究科脳神経科学研究所神経発達・再生医学分野において実施いたしました。特に、日頃から熱心にご指導をいただいております名古屋市立大学神経発達・再生医学分野の澤本和延教授に心より深く感謝を申し上げます。また、三次元電子顕微鏡解析を行う上で、特にお世話になりました自治医科大学の大野伸彦先生には、本研究の根幹となる三次元的な微細形態解析において大変お世話になりました。これらの研究は、著者が大学院生の頃からの研究成果をまとめたものであり、特に大学院生時に熱心にご指導を賜りました名古屋市立大学神経発達・再生医学分野の澤田雅人講師を始め、様々な先生方にご指導やご協力をいただきました。この場を借りて、心より感謝申し上げます。

また本稿にて紹介いたしました研究内容は、科学研究費助成金、AMED-CREST、AMED幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム、キャノ

ン財団、テルモ生命科学振興財団、武田科学振興財団、日東学術振興財団をはじめとする多くの助成を受けて実施いたしました。これらの支援に深く感謝申し上げます。

本稿の執筆の機会をいただきました日本神経化学会、優秀賞・奨励賞選考委員会及び出版・広報委員会の先生方に深く感謝申し上げます。今後も神経化学のさらなる発展に貢献できるように努めて参りたいと存じます。

文 献

- 1) Obernier K, Alvarez-Buylla A. Neural stem cells: Origin, heterogeneity and regulation in the adult mammalian brain. *Development*, 146(4), dev156059 (2019).
- 2) Lois C, Alvarez-Buylla A. Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. *Science*, 264(5162), 1145–1148 (1994).
- 3) Doetsch F, Alvarez-Buylla A. Network of tangential pathways for neuronal migration in adult mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93(25), 14895–14900 (1996).
- 4) Lois C, García-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Chain migration of neuronal precursors. *Science*, 271(5251), 978–981 (1996).
- 5) Sawada M, Ohno N, Kawaguchi M, Huang SH, Hikita T, Sakurai Y, Bang Nguyen H, Quynh Thai T, Ishido Y, Yoshida Y, Nakagawa H, Uemura A, Sawamoto K. PlexinD1 signaling controls morphological changes and migration termination in newborn neurons. *EMBO J*, 37(4), e97404 (2018).
- 6) Nakajima C, Sawada M, Sawamoto K. Postnatal neuronal migration in health and disease. *Curr Opin Neurobiol*, 66, 1–9 (2021).
- 7) Yamashita T, Ninomiya M, Hernández Acosta P, García-Verdugo JM, Sunabori T, Sakaguchi M, Adachi K, Kojima T, Hirota Y, Kawase T, Araki N, Abe K, Okano H, Sawamoto K. Subventricular zone-derived neuroblasts migrate and differentiate into mature neurons in the post-stroke adult striatum. *J Neurosci*, 26(24), 6627–6636 (2006).
- 8) Jinnou H, Sawada M, Kawase K, Kaneko N, Herranz-Pérez V, Miyamoto T, Kawaue T, Miyata T, Tabata Y, Akaike T, García-Verdugo JM, Ajioka I, Saitoh S, Sawamoto K. Radial glial fibers support neuronal migration and regeneration after neonatal brain injury. *Cell Stem Cell*, 22, 128–137.e9 (2018).
- 9) Kaneko N, Herranz-Pérez V, Otsuka T, Sano H, Ohno N, Omata T, Nguyen HB, Thai TQ, Nambu A, Kawaguchi Y, García-Verdugo JM, Sawamoto K. New neurons use Slit-Robo signaling to migrate through the glial meshwork and approach a lesion for functional regeneration. *Sci Adv*, 4(12), eaav0618 (2018).
- 10) Nakajima C, Sawada M, Umeda E, Takagi Y, Nakashima N, Kuboyama K, Kaneko N, Yamamoto S, Nakamura H, Shimada N, Nakamura K, Matsuno K, Uesugi S, Vepřek NA, Küllmer F, Nasufović V, Uchiyama H, Nakada M, Otsuka Y, Ito Y, Herranz-Pérez V, García-Verdugo JM, Ohno N, Arndt HD, Trauner D, Tabata Y, Igarashi M, Sawamoto K. Identification of the growth cone as a probe and driver of neuronal migration in the injured brain. *Nat Commun*, 15(1), 187713 (2024).
- 11) Matsumoto M, Sawada M, García-González D, Herranz-Pérez V, Ogino T, Nguyen HB, Thai TQ, Narita K, Kumamoto N, Ugawa S, Saito Y, Takeda S, Kaneko N, Khodosevich K, Monyer H, García-Verdugo JM, Ohno N, Sawamoto K. Dynamic changes in ultrastructure of the primary cilium in migrating neuroblasts in the postnatal brain. *J Neurosci*, 39(50), 9967–9988 (2019).
- 12) Matsumoto M, Matsushita K, Hane M, Wen C, Kurematsu C, Ota H, Nguyen HB, Thai TQ, Herranz-Pérez V, Sawada M, Fujimoto K, García-Verdugo JM, Kimura KD, Seki T, Sato C, Ohno N, Sawamoto K. Neuraminidase inhibition promotes the collective migration of neurons and recovery of brain function. *EMBO Mol Med*, 16(6), 1228–1253 (2024).

第18回 若手研究者育成セミナー開催の報告

第18回若手研究者育成セミナーは、第68回日本神経化学学会大会にあわせて2025年9月11日(木)、ウインクあいちおよびJPタワー名古屋にて開催されました。参加者は、受講生39名、講師10名、チューター7名、世話人13名(うちチューター兼務3名)の計69名でした。前回(第17回)セミナーでは、初の試みとして少人数制による2部制のグループセッションを導入し、講師と参加者の活発な議論が好評を博しました。今年度(第18回)もその成果を踏まえ、引き続き少人数制セッションを採用しました。

また、今年度は、応募者の一人である米国博士課程在籍者がビザ事情の悪化によりセミナー当日の来日が困難となったこと、さらに事前アンケートにおいて留学に関心を持つ応募者が多数いたことを受け、特別企画として「グローバルキャリア座談会」を、セミナー開催2日前にオンラインで開催しました。本座談会では、海外研究経験を有する4人のパネリストおよび現役米国博士課程学生が登壇し、海外でのキャリア形成、研究環境、渡航準備、現在の米国の研究情勢などについて紹介が行われました。本企画は、今年度限定の特別プログラムとして実施されたものです。

当日のセミナーでは、ウインクあいちにて、講師1名・チューター1名・受講者3~4名による少人数グループを編成し、講師による講義と受講者自身による研究紹介や自己紹介、およびフリーディスカッションを2部構成(各60分)で実施しました。第1セッションと第2セッションではグループを再編成し、異なる講師・チューター・受講者との新たな交流を図りました。少人数で落ち着いた雰囲気の中、研究テーマからキャリア相談に至るまで幅広い話題で活発な議論が展開されました。アンケートでは、「講師との距離が近く、個人的な相談もしやすくてよかった」といった肯定的な意見が複数寄せられました。さらに、「グループごとに事前にトークテーマを設定して議論を深める形式も良いのではないか」といった建設的な提案も寄せられ、今後の運営改善の一助となりました。

セッション終了後は、JPタワー名古屋セミナーホールに会場を移し、全体討論会を開催しました。立食形式で軽食と飲み物を囲みながら、講師・受講者・チューター・世話人が立場や分野を越えて自由に語り合い、研究のみならずキャリアや留学、日常生活に至るまで多様な話題で交流を深めました。受講者からは「多くの研究者と直接話すことで様々なキャリアパスがあることを改めて感じ、自身の進路を考



若手研究者育成セミナー 全体討論会前の集合写真 JPタワー名古屋にて

える良い機会になった」との声も聞かれ、会場は終始活気に満ちていました。

今年度のセミナーは、双方向的な学びと世代を超えた交流が実現した有意義な会となったのではないかと思います。限られた時間の中でも内容の濃い議論が展開され、若手研究者の相互理解とネットワーク形成が一層進んだことが実感されました。開催にあたり、多大なご支援を賜りました一般財団法人ながひさ科学振興財団様をはじめ、ご協力くださいましたすべての関係者に心より御礼申し上げます。

次回の第19回セミナーは、神戸で開催予定の3学会合同大会「Neuro2026」にあわせて実施される予定です。今後も若手研究者が互いに刺激し合い、次世代の神経化学を担う人材育成の場として発展していくことを願っております。

第18回若手研究者育成セミナー 世話人代表 熊本奈都子
世話人副代表 嶋田逸誠

若手研究者育成セミナー参加レポート

まるっと楽しんだ若手育成セミナー

竹腰 祐斗

名古屋市立大学大学院薬学研究科 病態生化学

私は、第68回日本神経化学会大会と同時に開催された第18回若手研究者育成セミナーに参加いたしました。まず、このような素晴らしい会を運営して下さった熊本奈都子先生、嶋田逸誠先生をはじめとする世話人の先生方、講師・チューターの先生方、協賛いただいた一般財団法人 ながひさ科学振興財団様、そして推薦いただいた所属研究室の服部光治教授に、この場をお借りして心より感謝申し上げます。

今回、私は初めて本セミナーに参加しました。参加のきっかけは、今後のキャリアを考えるうえで参考となるロールモデルを多く知りたいと思ったこと、そして同世代の学生と新たな繋がりを得たいと考えたことでした。また、近場の名古屋で開催される神経化学会を「まるっと」楽しもうと思ひ、参加登録をしました。

セミナーでは、学生が少人数のグループに分かれ、講師の先生と1時間ほどディスカッションをする形式で進められました。ディスカッションのセッションは2回行われ、それぞれ異なる講師の先生のお話をうかがうことができました。講師プロフィールが送付された際には、どの先生も素晴らしいご経歴・ご研究内容をお持ちであり、2名を選ぶのは至難の業でした。

私は現在、脂質分子が脳の正常な発達に及ぼす影響の解明を目指して研究を行っています。脂質研究では、脂質結合プローブや標識脂質を用いて細胞内の脂質分子の代謝や動態を可視化します。そこで今回は、生体内物質を可視化できるプローブ開発を通じて若手PIとして活躍されている京都大学・坂本雅行先生と、以前参加した学会で、一

分子イメージング法を用いた脂質動態研究の発表をされていた早稲田大学・坂内博子先生にお話をうかがうことにしました。

坂内先生からは、学生時代から留学、帰国後にPIとなられた現在までの研究成果や経験についてお話をうかがいました。私は現在、すでに確立されたプローブを使って脂質分子を観察していますが、プローブを「作る」研究の魅力や困難さについて知ることができ、目に見えない細胞内現象を可視化できるプローブ開発研究の奥深さを改めて実感しました。また、ワークライフバランスについてのお話も印象的で、限られた時間をいかに有効に使うかを改めて考える契機となりました。同時に、研究に没頭できる博士課程の今という時間を、より楽しもうと思ひました。世話人の名古屋大学・笠井先生も加わり、非常に活発で充実したセッションになりました。

坂内先生とのセッションでは、参加者が相談内容を直接お伝えし、それに先生が一問一答の形で応じてくださいました。相談内容としては研究関連の話や私生活での悩みなど、多岐に渡りました。坂内先生は質問一つ一つに丁寧にお答えいただき、今後活かせる貴重なアドバイスを多くいただくことができました。また、一分子イメージングの研究についてもお話することができ、自分のアイデアについて興味深いと言っていたことがとても嬉しかったです。

さらに、歳の近い若手研究者の先生方とも交流することができました。九州大学の工藤先生、東京大学の森川先生とお話をする機会をいただき、学位取得後から現在の所属・研究を選ばれた経緯

についてお聞きしました。将来的な目標となるPIの先生方に加え、より身近なロールモデルとして若手の先生方のお話を聞いたことは大変貴重でした。

グループセミナー後には全体交流会が開催され、参加者が全員でさらに交流を深めました。ここではグループディスカッションで聞けなかった質問を先生方にうかがうことができただけではなく、同年代の学生と研究に関する話題で盛り上がることができました。偶然声をかけた参加者の方とは研究分野が近く、神経発生に関する意見交換を行うなど刺激的な時間を過ごしました。その方は翌日の学会懇親会にも参加されており、その方の知人の紹介を通じて次々と人の輪が広がり、多くの学生の方々と交流する機会を得ることができました。

私はこれまでにいくつかの学会に参加してきましたが、若手研究者の育成と交流を目的とした本セミナーは、神経化学会ならではの特色のある取り組みであると感じました。参加者のみなさんはいずれも研究に情熱を注がれており、研究内容や日々の生活について語り合う時間は非常に刺激的で、私自身、改めて研究の楽しさを実感しました。大学院生にとって、このような機会は非常に貴重であり、今後の研究生活に確実に良い影響を与えてくれるものだと感じました。

過去に複数回参加されている方も多いとうかがいましたので、来年も開催される際には(ぜひ、ご開催いただけますと幸いです!）、再び参加したいと思うとともに、所属研究室の後輩にも積極的に参加を勧めたいと思います。

若手研究者育成セミナー参加レポート

悩みはカルシウムイオン、覚悟はシナプス形成

吉富 小都

九州大学医学系学府医学専攻 神経内科学分野・D2

「女性に生まれたからには、全部やり切る！」

この言葉を聞いた瞬間、私の中で何かが“脱分極”した。2025年夏、日本神経化学会若手研究者育成セミナーに参加した私は、キャリアとライフイベントの狭間で悩み続けていた。出産、育児、留学、論文、科研費——研究者としての道は、まるで複雑な神経回路のように絡み合っている。そんな私にとって、このセミナーは、悩みを語り、覚悟を育てる場となった。

——参加のきっかけと背景

初めてセミナーに参加したのは昨年。きっかけは、2023年の神経化学会懇親会で、育成セミナー経験者たちが繰り広げる熱いディスカッションを目の当たりにしたことだった。すでにネットワークが形成され、研究者としての悩みや展望を真剣に語り合うその空気に圧倒され、「私もこの輪に入りたい」と強く思った。そして今年、2回目の参加を果たした。

——セミナーの構成と雰囲気

セミナーは、学生4名・講師1名・チューター1名という少人数グループで構成されていた。チューターは博士号取得済みの若手研究者で、学生と講師の間をつなぐ“神経伝達物質”のような存在。議論が行き詰まったときに助け舟を出してくれる心強い存在だった。講師陣との対話は2回に分けて行われ、全体討論会では立食形式で自由に交流できる場が設けられていた。私は話したことのない人に積極的に声をかけ、悩みや研究について語り合った。

——講師との対話：悩みと覚悟の形成

桐生寿美子先生との対話では、出産や留学のタイミングについて相談した。私はあまりにも悩みすぎていたが、先生は終始笑顔で、力強く、そして軽やかに「研究は楽しいから続けられる。悩むこともあるけど、楽観的に考えるのも大事。」と語ってくださった。その言葉に、私は自分が“悩むことに囚われすぎていた”ことに気づかされた。先生の姿は、研究に一途でありながら、人生を楽しむことを忘れない。そのバランス感覚に、深く心を動かされた。

坂内博子先生との対話では、「人生に正解はないから、自分の人生を最適解にする」という言葉をいただいた。この一言は、私の中で大きな転機となった。正解を探すのではなく、自分で選び取った道を最適解にしていく。その覚悟が芽生えた瞬間だった。

東田千尋先生との対話では、「女性に生まれたからには全部やり切る！」という力強い言葉をいただいた。さらに、出産後のメリットとして「仕事が早くなる」と語られたことも印象的だった。子どもの突発的な発熱など、予測不能な事態に対応するため、計画性と効率が自然と身につくという。不安を抱えていた私にとって、こうした現実的な視点は大きな安心材料となった。

——研究紹介と反応

私は自身の研究テーマである神経障害性疼痛について紹介し、我々が見出した疼痛増悪因子 SEMA3E が複数の病態に関与する可能性について議論した。Semaphorin 分子群に詳しい参加者もあり、疾患横断

的な治療応用の可能性に関心を持ってもらえたことは、研究の方向性に自信を与えてくれた。

——参加者との交流：層の厚さとリアルな悩み

博士課程2年で科研費に採択された同年代の研究者、学部1・2年から研究室に通い始めている学生、今年からポスドクや助教として活躍している方々など、層の厚さに驚かされた。助教や講師の先生方からは、研究費獲得の現実的な戦略や、キャリア構築のマイルストーンについての生の声を聞くことができた。学生から教授まで、幅広い層が集うこのセミナーは、まさに“キャリアの縮図”とも言える場だった。

——セミナーを通じた変化と未来への視点

セミナーを通じて、私は改めて「論文を積み重

ねることの重要性」と「出産・育児・留学のタイミングは悩んでも仕方ない。どうにかなる!」という覚悟を得た。そして、何よりも大切なのは、悩みを共有できる仲間の存在だと感じた。育成セミナーで築かれたつながりは、何年にもわたって続くという。実際、2013年のセミナーを機に出会った先生方が今も交流を続けているという話を聞き、私もこの出会いを大切にしていきたいと思った。

このセミナーは、研究者としての技術や知識を磨くだけでなく、人生そのものをどう歩むかを考える場でもある。悩みはカルシウムイオンのようなもの。過剰に流入すれば細胞を疲弊させるが、適切に制御すればシグナルとなる。悩みを語り、覚悟を育てる。そんな濃密な時間を過ごせたことに、心から感謝している。

第68回日本神経化学学会大会若手道場優秀発表賞受賞の声

愛媛大学大学院医学系研究科 臨床薬理学講座 医学部3年
竹永 絢音

この度は、このような素晴らしい賞をいただき、大変光栄に存じます。私は加齢したミクログリアを置換することによるパーキンソン病の病態への影響について発表させていただきました。研究を始めてから3年、若手道場への参加は私にとって大きな挑戦でした。会場では、多くの貴重なご質問やご指摘を賜り、まだまだ未熟な私でも、温かい雰囲気の中で議論に参加することができ、非常に刺激的で学びの多い時間となりました。このような発表の場をご用意くださった大会関係者の皆様、ならびに日頃よりご指導を賜っております先生方に、心より感謝申し上げます。今回の受賞を励みに、今後も一層研鑽を重ねてまいりますので、引き続きご指導ご鞭撻のほどよろしく願いいたします。

山梨大学大学院 総合研究部 医学域 薬理学講座
久保田 友人

この度は、若手道場優秀発表賞を頂戴し、大変光栄に存じます。私自身、3度目の正直でこの賞を受賞することで嬉しく思います。これまでご指導くださいました、小泉修一先生、繁富英治先生、そして日頃から支えてくださるラボメンバーの皆様にご心より感謝申し上げます。この受賞を大きな励みとし、今後もより一層邁進してまいります。

慶應義塾大学大学院医学研究科 (博士課程3年)
喜山 公輔

この度は若手道場優秀発表賞を賜り、大変光栄に存じます。日頃よりご指導を賜っております岡野栄之先生や嶋田弘子先生、研究室の皆様にご心より御礼申し上げます。当日は多角的なご質問・ご助言を頂戴し、大きな刺激となりました。私は、グリア細胞リッチな大脳皮質オルガノイドの開発とマウス脳への移植を通じて、ヒト脳発生および神経変性疾患の病態機序解明に資する基盤技術の確立を目指しております。今回の受賞は、本研究の方向性をいっそう明確にし、今後の歩みを導く大きな道標となりました。今後も研鑽を重ね、研究の発展に努めてまいります。

東京科学大学大学院医歯学総合研究科 神経免疫学分野
小山 龍樹

この度は第68回日本神経化学学会 若手道場におきまして優秀発表賞をいただき、大変光栄に存じます。会場の皆様からいただけたご質問、コメントはどれも刺激的で大変勉強になるとともにさらに研究を進める活力となりました。この場をお借りして、審査員の皆様並びに大会の開催に御尽力いただきました大会組織の皆様へ深く感謝申し上げます。今回の受賞を励みに、さらに研究に精進してまいります。今後ともご指導ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

同志社大学 生命医科学部 医生命システム学科4年
同志社大学大学院 脳科学研究科 神経再生機構部門
石丸 大誠

この度は栄誉ある賞を頂戴し、大変光栄に存じます。発表の機会をご用意いただいた大会関係者の皆様、日々ご指導を賜っております金子先生ならびに研究室の皆様にご心より御礼申し上げます。私は、グリア瘢痕部における血管上のアストロサイト突起の形態が新生ニューロンの移動効率に与える影響について、分子メカニズムに焦点を当てて研究しており、約3年間の成果を含めて発表いたしました。先生方より頂いたご質問、ご助言は、今後の研究の励みとなりました。今回の学びを糧に、脳の自己修復の可能性に迫るべく、より一層精進してまいります。

筑波大学 生物学学位プログラム
照屋 林一郎

この度は、第68回日本神経化学学会大会若手道場におきまして、このような名誉ある賞をいただき大変光栄に思います。また、大会の開催に御尽力いただきました大会組織の皆様および研究室の皆様にご心より感謝申し上げます。発表では、ミクログリア運動性とプリン代謝について紹介させていただきましたが、様々な方にご質問いただき、非常に有意義な時間となりました。現在は、それらの疑問に回答できるように、実験を進めております。今後とも研究に邁進してまいりますのでご指導ご鞭撻のほど、よろしく願いいたします。

名古屋大学医学部医学科6年
細胞生物学分野所属
浅井 日沙

この度は、若手道場優秀発表賞をいただき、大変光栄に存じます。学会関係者の皆様、日頃よりご指導いただいている先生方に深く御礼申し上げます。今回、私は胎生期マウス大脳におけるミクログリアの定着経路について発表させていただきました。2年前、初めての学会発表が若手道場であり、思い入れのある場で受賞が叶いましたことを嬉しく思います。学部生として残り少ない時間ではありますが、今後もより一層精進する所存でございます。ご指導ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。

愛知淑徳大学 健康医療科学部 医療貢献学科
藤田医科大学 大学院保健学研究科 レギュラトリーサイエンス分野
小菅 愛加

この度は、第68回日本神経化学学会大会若手道場におきまして優秀発表賞を頂き、大変光栄に存じます。現在私は、小脳血液脳関門に着目したうつ病病態メカニズムの解明をテーマに研究を行っております。発表の際に先生方から大変有意義なご意見を頂戴し、研究を遂行する上での大きな励みとなりました。今回の受賞を糧に、より一層精進していく所存でございます。引き続きご指導・ご鞭撻の程、何卒宜しくお願い致します。

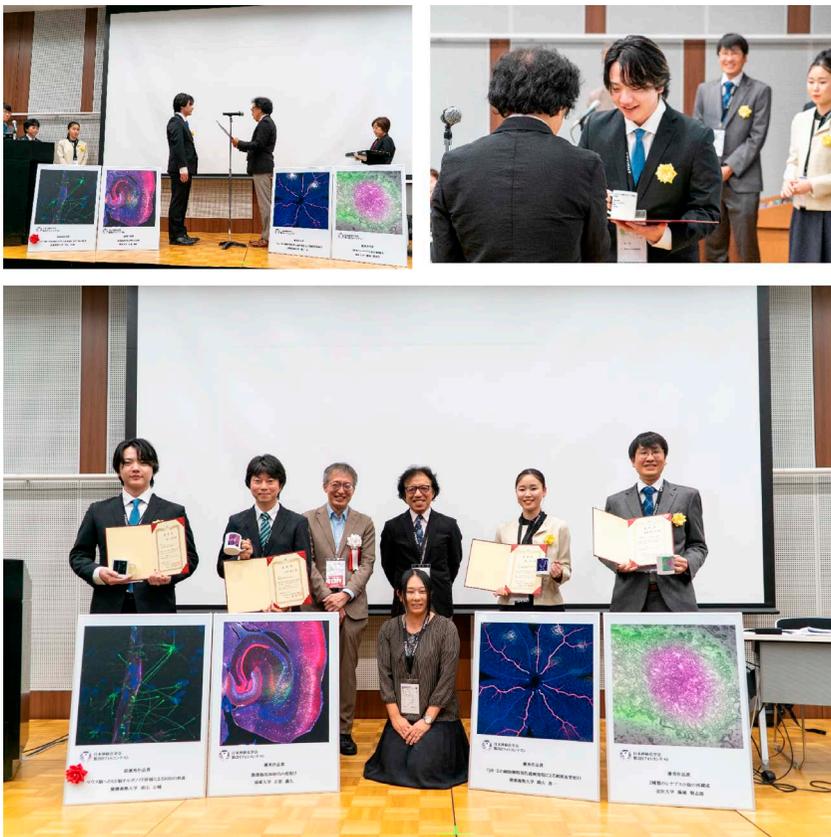
第2回フォトコンテストのご報告

出版・広報委員会 フォトコンテスト担当
旭川医科大学 扇谷 昌宏

この度、日本神経化学会では第2回フォトコンテストを開催いたしました。昨年度より小泉理事長の肝いりの企画としてスタートし、今年度も澤本委員長、山岸副委員長を中心とした出版・広報委員会のメンバーで一致団結して執り行うことができました。当然ながら、応募いただいた会員の皆様、審査をご担当いただいた理事の皆様、一般投票にご参加いただいた会員の皆様にも感謝申し上げます。

今回は日本全国、老若男女問わず12件の応募がありました。一般会員投票では111名の投票があり盛り上がりを見せました。どの作品も大変すばらしく、審査は難航を極めました。厳正な審査によって、1件の最優秀作品賞と3件の優秀作品賞を選出いたしました。授賞式では、小泉理事長より賞状と副賞として作品がプリントされたマグカップが贈られました。

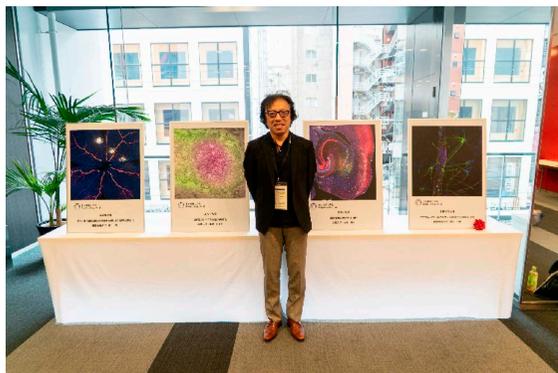
また、今大会は、8年ぶりの単独開催ということもあり、大会受付正面にフォトコンテストのブースを設置していただき、受賞者の作品をパネル展示しました。多くの大会参加者の目に触れ、好評をいただきました。ご尽力いただきました金子実行委員長に感謝申し上げます。なお、このパネルは後日、受賞者の皆さんにプレゼントされ、研究室に飾っていただいているようです。



授賞式の様子

さて、ここまで読まれた方はご自身のPCフォルダから良い画像を探す準備ができていると思います。そうです、来年の合同大会では第3回フォトコンテストが開催されます。そして日本神経化学会のフォトコンテストはガチ^(注)です。ガチ審査です。惜しくも入賞を逃した方も是非ご応募ください。若手・ベテラン関係なく、素晴らしい作品のご応募をお待ちしております。

(注)ガチ：真っ向勝負、小手先ではない正面からの本気のぶつかり合い、などの意味で用いられる表現。「ガチンコ」を略した語。転じて「本気で」「本当に」「真剣に」などの意味合いでも用いられる。(実用日本語表現辞典より)



大会受付でのパネル展示と小泉審査委員長



副賞のマグカップ



受賞者研究室でのパネル掲示

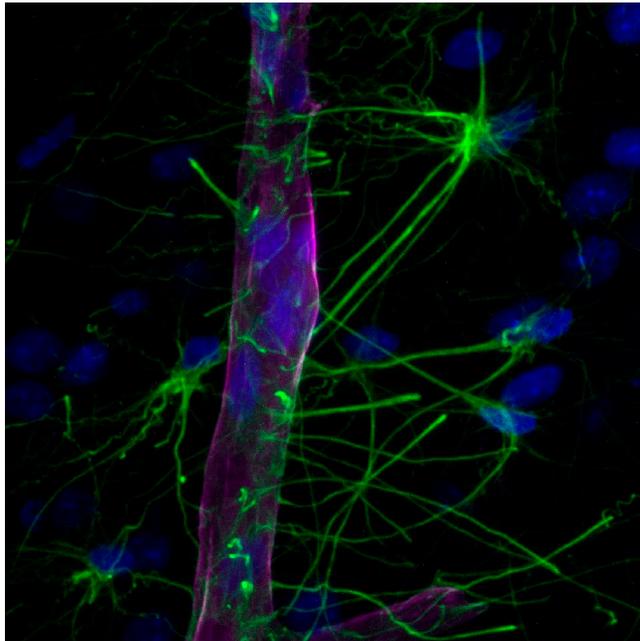
第2回フォトコンテスト受賞者の声

最優秀作品賞

慶應義塾大学大学院医学研究科
喜山 公輔

このたびは最優秀賞を賜り、大変光栄に存じます。学会関係者の皆さま、そしてご指導いただいております岡野先生、嶋田先生をはじめ、研究室の皆さまに、心より御礼申し上げます。本作品は、ヒト iPS 細胞由来の脳オルガノイドをマウス脳に移植し、ヒトとマウスの細胞が相互作用して形成した血液脳関門 (BBB) 構造の一端を捉えたものです。その構造美を通して、神経科学や再生医療、そして創薬の未来を想起していただけたのであれば幸いです。こうした思いを皆さまと共有し、ご評価いただけたことを、大変うれしく思っております。今後も、このような美しい瞬間に出会えるよう、研鑽を重ねてまいります。

受賞作品



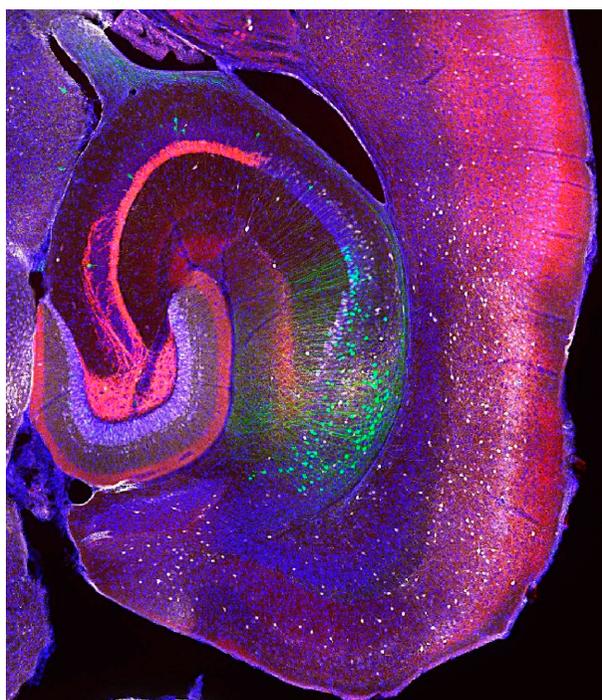
「マウス脳へのヒト脳オルガノイド移植による BBB の形成」

優秀作品賞（順不同）

琉球大学大学院医学研究科分子解剖学講座
石原 義久

この度は、優秀賞を賜り大変光栄に存じます。写真は、Thy1 マウス海馬体の免疫画像です。Thy1 陽性ニューロンは腹側海馬体に最も集中し、情動関連の脳領域に投射していました。近年、情動記憶への注目が高まっていますが、腹側海馬体の特定領域が情動記憶の神経基盤を構成していると予想し、認知症と絡めた研究を進めています。本作品は、Thy1 GFP M line マウスの海馬体とその周辺領域を、zinc transporter 3 (赤)、calbindin (白)、DAPI (青)で多重染色した画像になります。緑色の Thy1 陽性ニューロンが、海馬台近位部と CA1 遠位部に集中しています。

受賞作品



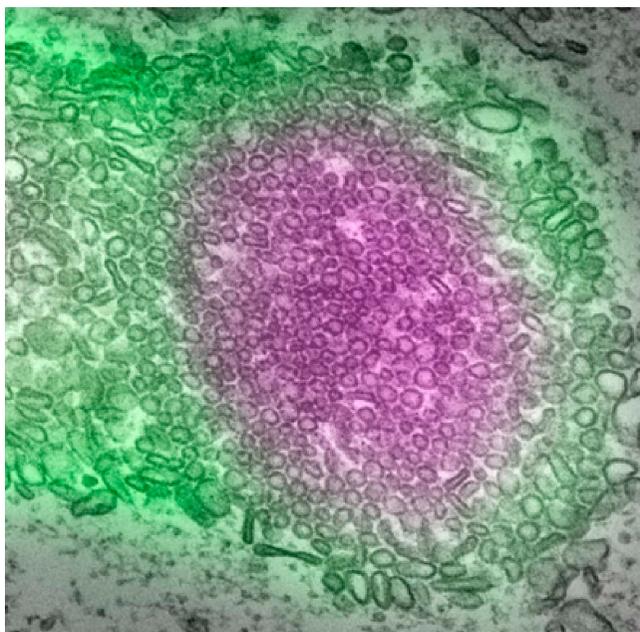
「腹側海馬体時代の夜明け」

優秀作品賞 (順不同)

金沢大学医薬保健研究域医学系先鋭科学融合研究分野
藤瀬 賢志郎

この度は優秀賞を賜り、大変光栄に存じます。ご指導いただいた田中謙二先生に心より感謝申し上げます。受賞作は、私が留学前の半年間で解析を進めていたマウスで見られた表現型です。網膜の血管走行は美しく、検鏡するたびに惚れ惚れします。研究の醍醐味は人それぞれあると思いますが、私は発見なのだろうと思います。そして、発見をできるかは日々のデータをいかに繊細に取得できるか、いかに細部への観察眼を養うかにかかっているのだろうと思います。そのため、今回のフォトコンテストを通じて、自分の実験に対する姿勢がアートという形で評価されたことは、大変喜ばしく思います。これを励みに今後も研究に邁進していきます。

受賞作品



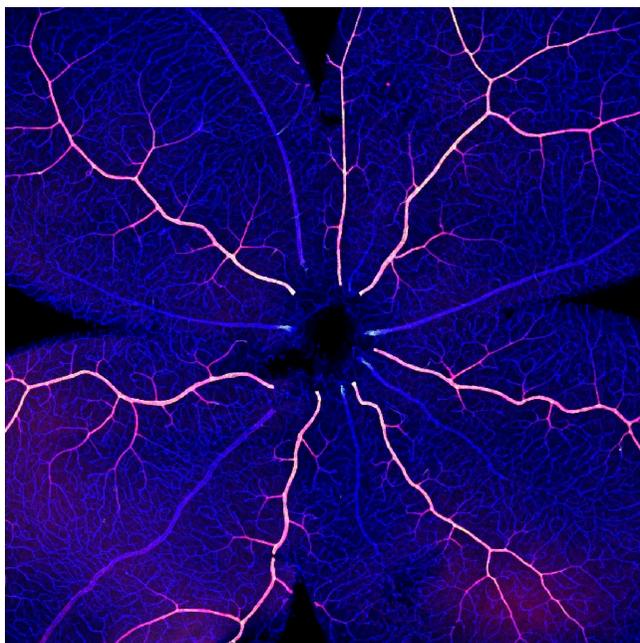
「2種類のシナプス小胞の再構成」

優秀作品賞（順不同）

ジョンズ・ホプキンス大学神経科学
横山 貴一

この度は優秀賞を賜り、大変光栄に存じます。ご指導いただいた田中謙二先生に心より感謝申し上げます。受賞作は、私が留学前の半年間で解析を進めていたマウスで見られた表現型です。網膜の血管走行は美しく、検鏡するたびに惚れ惚れします。研究の醍醐味は人それぞれあると思いますが、私は発見なのだろうと思います。そして、発見をできるかは日々のデータをいかに繊細に取得できるか、いかに細部への観察眼を養うかにかかっているのだろうと思います。そのため、今回のフォトコンテストを通じて、自分の実験に対する姿勢がアートという形で評価されたことは、大変喜ばしく思います。これを励みに今後も研究に邁進していきます。

受賞作品



「T β R-II の細胞種特異的過剰発現による網膜血管蛇行」

大会後記

第68回日本神経化学会大会後記

澤本 和延

9月11日から13日の3日間、8年ぶりの対面単独大会となりました第68回日本神経化学会大会を、名古屋駅前のウインクあいちにて開催いたしました。期間中は時折雨も降りましたが、幸い台風の影響を受けることもなく、全日程を予定通り実施することができました。国内外から931名の方々にご参加いただき、単独大会としては過去最多の参加者に恵まれました。今回の大会のために多くの方にご入会いただき、改めて本学会への関心と期待の高さを実感いたしました。

本大会のテーマは、名古屋らしい言葉である「まるっと神経化学！」。

単独大会ならではの「まるごと神経化学の大会」として、神経化学の魅力を再認識していただけるように、また、あらゆる分野・世代・立場を超えて研究者がつながることを目指しました。全ての参加者に楽しんでいただけるよう、プログラム構成から会場のデザイン、BGM、名古屋めしや大会グッズをはじめとする消え物企画まで、徹底的に議論して、工夫を凝らしました。

プレナリーレクチャー、レジェンドレクチャー、

特別講演、企画シンポジウム、公募シンポジウム、ミニシンポジウム、テクニカルワークショップ、イブニングセミナー、神経化学カフェ、若手育成セミナー、若手道場など、多彩な企画を通して、分子から行動、基礎研究から臨床応用に至るまで、幅広い議論が展開されました。ポスター会場では終始活発な議論が続き、若手研究者によるミニ口演では、研究初期段階の成果を自信をもって発表する姿が印象的でした。発表者の熱意と、積極的に議論に加わった参加者の皆さんの姿勢が、会場全体に一体感と勢いを生み出していました。

また、「名古屋めし応援隊」と題した地域の食品会社の協賛により、手羽先、ひつまぶしや名古屋スイーツなど、名古屋ならではの味覚とともに、リラックスした雰囲気の中で新たな出会いが広がりました。

大会運営にあたっては、近隣の教職員・学生が中心となってボランティアで運営を支えてくれました。現場での迅速な対応や丁寧な気配りに支えられ、円滑で活気ある大会を実現することができ



運営メンバー集合写真



鏡開き写真

ました。

大会実行委員長の金子奈穂子先生、プログラム委員長の和氣弘明先生をはじめ、各委員会のメンバーの方々、共催団体、協賛企業や財団、大会運営スタッフ、ボランティア、そして発表者・参加者の皆さん—ご尽力くださったすべてのの方々への感謝の気持ちは、言葉では言い尽くせません。

次回の第69回大会は、等誠司大会長（滋賀医科大学）のもと、2026年に神戸で開催されます

（NEURO2026）。

名古屋大会で生まれた数多くの出会いと議論が、次のステージでさらに発展し、日本の神経化学が世界へと発信されていくことを願っています。ご参加くださったすべての皆様に心より感謝申し上げます。「まるっと神経化学！」の精神を胸に、次代へ繋ぐ大会として締めくくることができたことを、心から嬉しく思います。

一般社団法人日本神経化学会 定款

第1章 総 則

(名称)

第1条 当法人は、一般社団法人日本神経化学会と称し、英文では The Japanese Society for Neurochemistry (略称：JSN) と表記する。

(事務所)

第2条 当法人は、主たる事務所を東京都新宿区に置く。

2 当法人は、理事会の決議によって、従たる事務所を設置することができる。

第2章 目的及び事業

(目的)

第3条 当法人は、会員の研究発表、知識の交換並びに会員相互間及び国内外の関連機関との連絡連携の場として神経化学並びに関連領域の発展を促し、もって学術文化の進歩に寄与することを目的とする。

(事業)

第4条 当法人は、前条の目的を達成するため、次の事業を行う。

1. 大会及び講演会の開催
2. 会誌、研究報告及び資料の刊行
3. 国内外の関連機関との連絡及び協力
4. その他前条の目的を達成するために必要と認める事業

第3章 会員及び評議員

(法人の構成員)

第5条 当法人の会員は、当法人の目的に賛同して入会した者とする。

2 当法人の会員は、次の8種とする。

- (1) 正 会 員：神経化学に関する学識又は経験を有する者で、当法人の目的に賛同する者
- (2) 名誉会員：当法人に特に功労のあった会員のうちから別に定める規則により社員総会が承認する者
- (3) 功労会員：当法人に功労のあった会員のうちから別に定める規則により社員総会が承認する者
- (4) シニア会員：原則65歳以上で当法人の目的に賛同する者

- (5) 団体会員：当法人の目的に賛同する公共性のある団体
- (6) 賛助会員：当法人の事業を後援する者
- (7) 学生会員：大学若しくはこれに準ずる学校又は大学院に在籍し、当法人の目的に賛同する者
- (8) 若手会員：大学若しくはこれに準ずる学校又は大学院を卒業後5年以内の者であって、当法人の目的に賛同する者

- 3 当法人には、評議員を置き、正会員の中から、評議員2名の推薦を経て、第17条第1項の社員総会の決議によりおおむね総正会員数の10%の割合に相当する員数を選出する。
- 4 評議員の任期は、選任後4年以内の最終の事業年度に関する定時社員総会の終結の時までとする。ただし、再任は妨げない。なお、補欠又は増員によって選任された評議員の任期は、前任者又は在任者の残存期間と同一とする。
- 5 前項の規定にかかわらず、評議員は70歳をもって定年とする。ただし、任期中に定年に達した場合には、その事業年度に関する定時社員総会の終結の時をもって退任する。
- 6 評議員並びに第2項に定める功労会員及びシニア会員をもって一般社団法人及び一般財団法人に関する法律（以下、「法人法」という。）上の社員（以下、「社員」という）とする。
- 7 社員は、法人法に規定された次に掲げる社員の権利を当法人に対して行使することができる。
 - (1) 法人法第14条第2項の権利（定款の閲覧等）
 - (2) 法人法第32条第2項の権利（社員名簿の閲覧等）
 - (3) 法人法第50条第6項の権利（社員の代理権証明書等の閲覧等）
 - (4) 法人法第51条第4項及び第52条第5項の権利（議決権行使書面の閲覧等）
 - (5) 法人法第57条第4項の権利（社員総会の議事録の閲覧等）
 - (6) 法人法第129条第3項の権利（計算書類等の閲覧等）
 - (7) 法人法第229条第2項の権利（清算法人の貸借対照表等の閲覧等）
 - (8) 法人法第246条第3項、第250条第3項及び第256条第3項の権利（合併契約等の閲覧等）

（会員の資格の取得）

- 第6条 当法人の目的に賛同し、会員になろうとする者は、正会員1名の推薦を受け、別に定める規則に従い入会金を添えて当法人所定の入会申込書により入会の申込をし、理事会の承認を得なければならない。

（会費等の負担）

- 第7条 会員は、会員になったとき及び毎年、社員総会において別に定める会費を支払う義務を負う。
- 2 名誉会員は、会費を納めることを要しない。
 - 3 既納の会費はいかなる理由があってもこれを返還しない。

（任意退会）

- 第8条 会員は、理事会において別に定める退会届を提出し、いつでも退会することができる。ただし、1か月以上前に当法人に対して予告をするものとし、未納の会費がある場合はこれを完納するものとする。

（除名）

- 第9条 会員が、当法人の名誉を毀損し、若しくは当法人の目的に反する行為をし、又は会員としての

義務に違反するなど除名すべき正当な事由があるときは、法人法第49条第2項に定める社員総会の決議によりその会員を除名することができる。

(会員の資格喪失)

第10条 前2条の場合のほか、会員は、次の各号のいずれかに該当する場合には、その資格を喪失する。

- (1)死亡し、若しくは失踪宣告を受け、又は解散したとき。
- (2)3年以上会費を滞納したとき。
- (3)総社員の同意があったとき。

第4章 社員総会

(構成)

第11条 社員総会は、第5条第6項に規定する社員をもって構成する。

- 2 社員以外の正会員、名誉会員、団体会員、賛助会員、学生会員、若手会員は、社員総会に出席し議長の了解を得て意見を述べることができる。ただし、決議には参加することができない。

(権限)

第12条 社員総会は、次の事項について決議する。

- (1)会員の除名
- (2)理事及び監事の選任又は解任
- (3)第37条に定める大会長の選任
- (4)貸借対照表及び損益計算書(正味財産増減計算書)並びにこれらの附属明細書の承認
- (5)定款の変更
- (6)解散及び残余財産の処分
- (7)その他社員総会で決議するものとして法令又はこの定款で定める事項

(開催)

第13条 社員総会は、定時社員総会及び臨時社員総会とし、定時社員総会は、毎事業年度の終了後3か月以内に開催し、臨時社員総会は、必要に応じて開催する。

(招集)

第14条 社員総会は、法令に別段の定めがある場合を除き、理事会の決議に基づき理事長が招集する。

- 2 総社員の議決権の10分の1以上の議決権を有する社員は、理事に対し、社員総会の目的である事項及び招集の理由を示して、社員総会の招集を請求することができる。

(議長)

第15条 社員総会の議長は、理事長がこれに当たる。

(議決権)

第16条 社員総会における議決権は、社員1名につき1個とする。

(決議)

第17条 社員総会の決議は、総社員の議決権の過半数を有する社員が出席し、出席した当該社員の議決権の過半数をもって行う。

2 前項の規定にかかわらず、次の決議は、総社員の半数以上であって、総社員の議決権の3分の2以上に当たる多数をもって行う。

- (1) 会員の除名
- (2) 監事の解任
- (3) 定款の変更
- (4) 解散
- (5) 合併又は事業の全部の譲渡
- (6) その他法令で定められた事項

(議決権の代理行使)

第18条 やむを得ない事由のため社員総会に出席できない社員は、他の社員を代理人としてその議決権を行使することができる。

(議事録)

第19条 社員総会の議事については、法令の定めるところにより、議事録を作成する。

(会員への報告)

第20条 社員総会の議事の要領及び決議事項は、全会員に報告する。

第5章 役員

(役員)

第21条 当法人に、次の役員を置き、正会員の中から選任する。

- (1) 理事 3名以上15名以内
 - (2) 監事 2名以内
- 2 理事のうち、1名を理事長とし、法人法上の代表理事とする。
- 3 理事のうち、1名を副理事長とする。

(役員を選任)

第22条 理事及び監事は、社員総会の決議によって選任する。

- 2 理事長は、理事会の決議によって理事の中から選定する。
- 3 監事は、当法人又はその子法人の理事又は使用人を兼ねることができない。

(理事の職務及び権限)

- 第23条 理事は、理事会を構成し、法令及びこの定款の定めるところにより、職務を執行する。
- 2 理事長は、法令及びこの定款の定めるところにより、当法人を代表し、その業務を執行する。
 - 3 理事長は、毎事業年度、4カ月を超える間隔で、2回以上自己の職務の執行の状況を理事会に報告しなければならない。
 - 4 副理事長は、理事長を補佐し、理事会及び社員総会の決議した事項を処理する。
 - 5 副理事長は、理事長に事故あるときは、その職務を代行する。

(監事の職務及び権限)

- 第24条 監事は、理事の職務の執行を監査し、法令の定めるところにより、監査報告を作成する。
- 2 監事は、いつでも、理事及び使用人に対して事業の報告を求め、当法人の業務及び財産の状況の調査をすることができる。

(役員任期)

- 第25条 理事の任期は、選任後2年以内に終了する事業年度のうち最終のものに関する定時社員総会の終結の時までとする。
- 2 監事の任期は、選任後4年以内に終了する事業年度のうち最終のものに関する定時社員総会の終結の時までとする。
 - 3 任期満了前に退任した理事の補欠として、又は増員により選任された理事の任期は、前任者又は他の在任理事の任期の残存期間と同一とする。
 - 4 任期満了前に退任した監事の補欠として選任された監事の任期は、前任者又は他の在任監事の任期の残存期間と同一とする。
 - 5 理事若しくは監事が欠けた場合又は第21条第1項で定める理事若しくは監事の員数が欠けた場合には、任期の満了又は辞任により退任した理事又は監事は、新たに選任された者が就任するまで、なお理事又は監事としての権利義務を有する。

(役員解任)

- 第26条 理事及び監事は、社員総会の決議によって解任することができる。ただし、監事を解任する決議は、総社員の半数以上であって、総社員の議決権の3分の2以上に当たる多数をもって行わなければならない。

(取引の制限)

- 第27条 理事は、次に掲げる取引をしようとする場合には、理事会において、その取引について重要な事実を開示し、その承認を受けなければならない。
- (1) 自己又は第三者のためにする当法人の事業の部類に属する取引
 - (2) 自己又は第三者のためにする当法人との取引
 - (3) 当法人がその理事の債務を保証することその他その理事以外の者との間における当法人とその理事との利益が相反する取引
- 2 前項の取引をした理事は、その取引後、遅滞なく、その取引についての重要な事実を理事会に報告しなければならない。

第6章 理 事 会

(構成)

第28条 当法人に理事会を置く。

2 理事会は、全ての理事をもって構成する。

(権限)

第29条 理事会は、この定款に別に定めるもののほか、次の職務を行う。

- (1)業務執行の決定
- (2)理事の職務の執行の監督
- (3)理事長の選定及び解職

(招集)

第30条 理事会は、理事長が招集する。

- 2 理事長が欠けたとき又は理事長に事故があるときは、あらかじめ理事会が定めた順序により他の理事が招集する。
- 3 理事及び監事の全員の同意があるときは、招集の手続を経ないで理事会を開催することができる。

(議長)

第31条 理事会の議長は、理事長がこれに当たる。

(決議)

第32条 理事会の決議は、この定款に別段の定めがある場合を除き、特別の利害関係を有する理事を除く理事の過半数が出席し、その過半数をもって行う。

- 2 前項の規定にかかわらず、法人法第96条の要件を満たすときは、当該提案を可決する旨の理事会の決議があったものとみなす。

(報告の省略)

第33条 理事又は監事が理事及び監事の全員に対し、理事会に報告すべき事項を通知したときは、その事項を理事会に報告することを要しない。ただし、法人法第91条第2項の規定による報告については、この限りでない。

(議事録)

第34条 理事会の議事については、法令の定めるところにより議事録を作成する。

- 2 出席した理事長及び監事は、前項の議事録に署名又は記名押印する。

(理事会規則)

第35条 理事会の運営に関し必要な事項は、法令又はこの定款に定めるもののほか、理事会の規則で定める。

第7章 大 会

(大会)

第36条 当法人は、年1回開催する大会のほか、時期に応じて大会を開催することができる。

(会長)

第37条 当法人は、大会長（以下「会長」という。）を、社員総会の承認により選任する。

2 会長は、大会を主催する。

第8章 会 計

(事業年度)

第38条 当法人の事業年度は、毎年1月1日に始まり同年12月31日に終わる。

(事業報告及び決算)

第39条 当法人の事業報告及び決算については、毎事業年度終了後、理事長が次の書類を作成し、監事の監査を受けた上で、理事会の承認を経て、定時社員総会に提出し、第1号及び第2号の書類についてはその内容を報告し、その他の書類については承認を受けなければならない。

(1) 事業報告

(2) 事業報告の附属明細書

(3) 貸借対照表

(4) 損益計算書（正味財産増減計算書）

(5) 貸借対照表及び損益計算書（正味財産増減計算書）の附属明細書

2 前項の書類のほか、監査報告を主たる事務所に5年間備え置くとともに、定款及び社員名簿を主たる事務所に備え置き、一般の閲覧に供するものとする。

(剰余金の不分配)

第40条 当法人は、剰余金の分配を行わない。

第9章 定款の変更及び解散

(定款の変更)

第41条 この定款は、社員総会の決議によって変更することができる。

(解散)

第42条 当法人は、社員総会の決議その他法令に定める事由により解散する。

(残余財産の帰属)

第43条 当法人が清算をする場合において有する残余財産は、社員総会の決議を経て、当法人と類似の事業を目的とする他の公益法人又は国若しくは地方公共団体に贈与するものとする。

第10章 公告の方法

(公告の方法)

第44条 当法人の公告は、官報に掲載する方法により行う。

第11章 事務局

(事務局)

第45条 当法人の事務所処理するために、事務局を設置することができる。

- 2 事務局の組織及び運営に必要な事項は、理事会が定める。
- 3 事務局職員は、理事会の承認を得て、理事長が任免する。

第12章 附 則

(最初の事業年度)

第46条 当法人の最初の事業年度は、当法人成立の日から令和3年12月31日までとする。

(設立時の役員)

第47条 当法人の設立時理事、設立時代表理事及び設立時監事は、次のとおりとする。

設立時理事	小泉修一
設立時理事	竹居光太郎
設立時理事	尾藤晴彦
設立時監事	遠山正彌

設立時代表理事 小泉修一

(設立時社員の氏名及び住所)

第48条 設立時社員の氏名及び住所は、次のとおりである。

小泉修一

竹居光太郎

尾藤晴彦

(設立時評議員の氏名)

第49条 設立時評議員の氏名は、次のとおりである。

小泉修一
竹居光太郎
尾藤晴彦

(法令の準拠)

第50条 本定款に定めのない事項は、全て法人法その他の法令に従う。

以上、一般社団法人日本神経化学会を設立のため、設立時社員小泉修一他2名の定款作成代理人である司法書士魚本晶子は、電磁的記録である本定款を作成し、電子署名する。

令和2年12月28日

設立時社員

小泉修一

設立時社員

竹居光太郎

設立時社員

尾藤晴彦

上記設立時社員3名の定款作成代理人

東京都新宿区新宿一丁目15番12号 千寿ビル6階
司法書士 魚本晶子

一般社団法人日本神経化学会 細則

(令和4年(2022年)3月26日制定)

(令和4年(2022年)11月1日改正)

第1章 会 員

第1条 本会に会員として入会を希望する者は本会ホームページより次のことがらを入力の上、入会申込書をダウンロードし本会正会員の推薦を得て、同書面を事務局に提出しなければならない。

1. 入会希望者氏名
2. 最終出身校、学科名および卒業年次。ただし学生会員になろうとするものは学生証の写しもしくは在学証明書の写しを添付し、卒業予定年月を報告する。
3. 勤務先とその所在地および勤務先での地位
4. 会員の現住所ならびに連絡先住所
5. 専攻分野

第2条 学生会員または若手会員が正会員へ会員属性の変更を希望する場合、会員属性変更の希望を届け出る。但し、正会員から若手会員および学生会員への変更はできない。会員属性変更の希望の届出が無い場合も、学生会員は、大学卒業、または大学院修了(または満期退学時)年月、及びそれらの予定年月を過ぎた翌年度より、自動的に若手会員へ移行する。同じく、若手会員は、大学卒業、または大学院修了(または満期退学時)年月、及びそれらの予定年月より5年を過ぎた翌年度より、自動的に正会員へ移行する。大学卒業、または大学院修了(または満期退学時)年月、及びそれらの予定年月に変更が生じた場合は、事務局へ届け出るものとする。

第2章 役員、評議員、名誉会員

第3条 理事定数15名のうち12名の理事候補者を、第4条及び第5条に定める正会員の直接選挙により選出する。選挙は2年毎に行い、連続する2期目の理事については信任投票を行い、その信任には有効投票数の過半数を必要とする。連続する任期は2期までとする。

2. 前項以外の3名の理事候補者は補充理事候補者とし、専門、地域等を考慮し理事会の決議をもって決定し、信任投票は行わない。現に理事長として1期目の任期を務める理事が、理事として2期目の場合、前項の規定にかかわらず、理事会決議により補充理事候補者となることができる。この場合においては連続する任期は3期までとする。
3. 前各項のいずれの理事候補者も、社員総会の承認決議により理事として選任され、被選任者が就任承諾をしたときに理事に就任する。なお、理事候補者は、理事就任時に満65才までのものとする。

第4条 理事候補の選挙に当って選挙管理委員会を設け委員は評議員の中から理事長が委嘱する。選挙管理委員会は理事選挙要項に従い事務局の所在地で選挙事務を行う。

第5条 理事候補選挙要項は下記の如くする。

1. 理事候補選挙は立候補制とする。立候補資格は会費の滞納が無い評議員とする。
2. 理事長の指名により構成される選挙管理委員会の委員は理事候補に立候補できない。

3. 理事選挙に自ら立候補する者は選挙管理委員会が指定する期間内に選挙管理委員会に届け出る。
4. 立候補者は理事会が定める立候補届出書に必要事項を記載し、選挙管理委員会に届け出る。
5. 4項の立候補届出書の必要事項は、氏名、年齢、所属、職名、略歴と抱負を記載するものとする。
6. 評議員は、理事候補にしたい評議員を被選挙人として選挙管理委員会へ、選挙管理委員会が指定する期間内に推薦することができる。
7. 理事候補選挙に被選挙人を推薦する場合は、選挙管理委員会が指定する期間内に選挙管理委員会に被推薦人の氏名、所属、連絡先を届け出る。
8. 選挙管理委員会は、6項における被推薦人に理事候補選挙立候補の意志があるかどうか確認する。
9. 6項における被推薦人が候補になることを受諾する場合は、3, 4, 5項にて定められた手続きに従って立候補する。
10. 理事候補の選挙権は投票締切日の6カ月以前に正会員となった者に限る。
11. 会員で選挙事務に異議あるものは投票締切日の10日前までに選挙管理委員会に申し出なければならない。
12. 選挙管理委員会は学会ホームページの会員ページにおいて理事候補者名簿と立候補届け出書を会員に周知する。
13. 学会事務局は前項12に関し選挙期間等の情報を選挙権のある選挙人へ電子メールで連絡する。
14. 投票は電子投票とし、立候補者の中から3名以内を選択する。電子投票期間は選挙管理委員会が定める。
15. 学会事務局は選挙管理委員会が定める投票期間において投票を行っていない選挙人に電子メールにより再通知する。
16. 当選者は得票数の多い上位から6名を決定する。同票の場合は専門別、地域別などを考慮して理事会で選出し社員総会へ諮る。
17. 立候補者が定数以下の場合は、立候補者全員に対して信任投票を実施する。信任投票は電子投票で行い、諾否を選択する。有効投票数の過半数を獲得した者を当選とし、社員総会へ諮る。
18. 当選者が定数未満の場合、又は選挙終了後1年未満の期間内に理事に欠員を生じた場合は、得票数、専門別、地域別などを考慮して理事会において補充候補を選出し社員総会へ諮る。補充理事の任期は、2年以内とする。
19. 選挙後1年以上経過した後理事に欠員を生じた場合は補充を行わない。但し3名以上の欠員を生じた場合は6ヶ月以内に補充選挙を行うものとする。補充理事の任期は、2年以内とする。
20. 開票は選挙管理委員よりの開票承認を得たのち学会事務局にて開票する。ただし会員は誰でも開票に立会うことが出来る。

第6条 理事長、副理事長は理事会の決議により決める。再任を妨げない。

第7条 新規に評議員を申請する者については、次の方法により選出する。

申請者は、研究歴・会員歴満5年以上で、評議員2名以上の推薦を必要とし、履歴書・業績目録を添付の上、理事長に提出する。

神経化学領域に関連した講座あるいは部門の長になった者等には上記の原則によらず、特別の考慮を払う。

理事長はこれに基づき、理事会において審査し、適格者は社員総会において選任される。

第8条 監事の選出については理事会が理事以外の正会員の中から候補者を選び社員総会の承認を経て理事長が委嘱する。

第9条 名誉会員は、次の1項に掲げるもののいずれかの資格を有する場合、2項の手続きを経て社員総会の議決をもって承認される。

1. 資格

(1) 永年、会員として本会に多大な貢献をした者で、原則として満65歳以上であること。但し、追贈の場合は年齢を問わない。

(2) 神経化学領域で学術的に特に顕著な業績をあげた者。

2. 手続き

(1) 理事または監事を経験した者2名以上による推薦書(本学会への貢献度を示すもの)と履歴書、業績目録(10篇以内)を添えて、理事長に提出する。

(2) 理事長はこれを理事会で審議し、候補者を社員総会に推薦し、社員総会にて了承を得る。

第10条 功労会員は、次の1項に掲げるもののいずれかの資格を有する場合、2項の手続きを経て社員総会にて承認される。

1. 資格

(1) 評議員経験者でかつ定年により現職を退いた者。

(2) 永年、会員として本会に貢献した者。

2. 手続き

(1) 理事会が候補者を決定し、社員総会へ推薦する。

第3章 事業

第11条 機関誌「神経化学」の編集委員は理事会の承認を得て理事長より委嘱する。

第12条 機関誌の英文名は「Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry」とする。

第13条 本会の目的を達成するため理事会が必要と認めた時、会員の中から専門委員を委嘱し、委員会を構成することが出来る。委員の任期は2年とし、原則として再任を妨げない。

以上

日本神経化学会 賛助会員

株式会社エイコム

Edanz Group Japan 株式会社

シスメックス株式会社

武田薬品工業株式会社

田辺三菱製薬株式会社

(50 音順)

日本神経化学会雑誌「神経化学」投稿規定

1. 日本神経化学会の機関誌として、日本神経化学会及び関連学会の活動に関する記事、神経化学領域の研究紹介等の投稿を受け付けます。学会からの依頼原稿以外については、投稿前に、日本神経化学会事務局または出版・広報委員会の「神経化学」編集委員長にご相談下さい。なお、大会号の掲載記事については、大会プログラム委員会の指示に従って下さい。
2. 投稿原稿の著者は、すべて日本神経化学会の会員である必要があります。非会員による記事については、日本神経化学会の承認が得られた場合にのみ掲載します。
3. 投稿内容は、他誌に掲載されておらず、また投稿中でもないものに限りです。
4. 本誌に掲載する著作物の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権（送信可能化権を含む）を含む著作権及び出版著作権は、日本神経化学会に帰属します。なお、ここでいう「著作物」とは、紙媒体に限らず電子媒体も含むものとします。ただし、著者自身による使用を拘束するものではありません。本誌は2016年1月からオープンアクセス化されました。出版された著作物は、本会ホームページ等で公開される可能性があることをご了承下さい。
5. 投稿原稿の採否は、通常号については出版・広報委員会が、大会号については大会プログラム委員会が決定します。受理した原稿の体裁は、全体の統一のため出版・広報委員会または大会プログラム委員会において修正することがあります。
6. 執筆要領

（以下は通常号についての要領です。大会号については、大会プログラム委員会の指示に従って下さい。）

- ① 原稿は全て電子情報化して下さい。本文は一般的な文書作成ソフト（Microsoft Office Word 等）にて入稿をお願い致します。図表・写真も、jpeg、tiff、Illustrator、PowerPoint、Excel 等、一般的に使われているデータ形式でご用意ください。解像度については、できる限り高い状態のものでお願い致します。電子情報化できない図表・写真に関しましては、制作会社でスキャニング処理を致しますので原稿をお送り下さい（郵送時等に破損する可能性がありますので、極力電子化をお願い致します）。
- ② 「神経化学」は、電子媒体を含めて日本神経化学会が独自の著作権をもつ雑誌ですので、お使いになる図表や写真については他の雑誌との複版にならないようご注意ください。複版の場合は必要に応じた許諾を事前に必ずとっていただきますようお願い致します。
- ③ 字数制限は設けません。ご参考までに、既刊の「神経化学」をご覧ください。
- ④ 原稿は、E-メールに添付ファイルとしてお送り下さい。プリント出力したもの（図表、写真は、まとめて添付し、本文中に挿入されるべき位置を明示する）も受け付けますが、その場合は電子媒体（CD ないしは USB メモリー）とともにお送り下さい。
- ⑤ 引用文献は、本文中には文献番号を引用順に括弧に入れて示し、本文の最後に一括して引用順に並べて記載して下さい。詳細は、既刊の「神経化学」をご覧ください。

例：... に関しては多くの研究があり¹⁻³⁾、我々も最近報告した^{4,5)}。

1) Sekine K, Honda T, Kawauchi T, Kubo K, Nakajima K. The outermost region of the developing cortical plate is crucial for both the switch of the radial migration mode and the Dab1-dependent “inside-out” lamination in the neocortex. *J Neurosci*, 31, 9426–9439 (2011).

2) ...

（著者は全員記載）

- ⑥ 投稿原稿の著者以外による未発表データ等を“personal communication”や“unpublished data”として記載する場合は、公表に関してご本人の同意があることを証明できる文書を投稿時に必ず添付していただきますようお願い致します。
- ⑦ 原稿の送付先は、学会から著者の方に直接お知らせします。
- ⑧ 投稿内容に関連して開示すべき利益相反 (conflict of interest) がある場合には、その内容を、ない場合はその旨記事の末尾等に記載して下さい。利益相反に関する一般的な概念については、“Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” (<http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>) をご参照下さい。

複写をご希望の方へ

日本神経化学会は、本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター ((社)学術著作権協会が社内利用目的の複写に関する権利を再委託している団体) と包括複写許諾契約を締結している場合にあつては、その必要はございません。(社外頒布目的の複写については、許諾が必要です。)

権利委託先：一般社団法人 学術著作権協会

複写以外の許諾(著作物の引用、転載、翻訳等)に関しては、(社)学術著作権協会に委託致しておりません。

直接日本神経化学会 (e-mail : jsn@imic.or.jp FAX : 03-5361-7091) へお問合せ下さい。

Reprographic Reproduction outside Japan

Making a copy of this publication

Please obtain permission from the following Reproduction Rights Organizations (RROs) to which the copyright holder has consigned the management of the copyright regarding reprographic reproduction. Obtaining permission to quote, reproduce; translate, etc. Please contact the copyright holder directly.

Users in countries and regions where there is a local PRO under bilateral contract with Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC).

Users in countries and regions of which RROs are listed on the following website are requested to contact the respective RROs directly to obtain permission.

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Website <https://www.jaacc.org>

編集後記

本号は、第68回日本神経化学学会大会（名古屋）に関連する記事を数多く掲載した号となりました。前半では、理事長挨拶および次期大会のご案内に続き、優秀賞・奨励賞受賞者による研究紹介を掲載しています。

後半には、若手研究者育成セミナーの開催報告と参加レポート、若手道場優秀発表賞受賞者の声、第2回フォトコンテストの報告と受賞者の声、そして大会後記を収めました。大会を支えた多様な取り組みと、そこに参加した若手研究者の率直な言葉が誌面を通して伝わる構成となっています。各企画の詳細については、それぞれの記事をご覧ください。

大会長として、本大会の開催にあたりご尽力いただいたすべての皆様に、あらためて心より御礼申し上げます。

次期大会（Neuro2026）は、2026年7月30日（木）から8月2日（日）に神戸で開催されます。合同大会という枠組みの中で、日本神経化学学会の特色と強みを、引き続き積極的に発信していきたいと考えています。本誌につきましても、より魅力的な機関誌となるよう検討を重ねてまいります。お気づきの点やご提案がございましたら、ぜひお聞かせください。

澤本和延（名古屋市立大学）

Facebook の公式アカウントも是非ご覧下さい。

<https://www.facebook.com/694342057338890/>

学会からの情報（大会開催・公募情報・学術集会等）や記事（神経化学トピックス・研究室紹介等）を随時配信していきます。

できましたら、「いいね！」のクリックを！



QRコードからも
アクセスできます

神経化学 64巻 第2号

令和7年12月30日発行

編集兼発行者 一般社団法人 日本神経化学会

代表者 小泉 修一

発行者 一般社団法人 日本神経化学会

〒160-0016 東京都新宿区信濃町35 信濃町煉瓦館

一般財団法人 国際医学情報センター内

印刷所 株式会社 国際文献社