

様式3-3-1

日米科学技術協力事業「脳研究」分野
平成20年度情報交換セミナー実施報告書 [研究分野：認知と学習]

1. セミナー名 (和文) シナプス発達と神経伝達物質受容体トラフィックに関する
ワークショップ
(英文) Workshop on Synapse Development and Neurotransmitter Receptor
Trafficking

2. 開催期間 平成20年2月24日～平成20年2月27日

3. 開催地及び開催場所 アメリカ合衆国カリフォルニア州Pacific Grove市Asilomar 会議場

4. 実施代表者 所属・職・氏名

- ・日本側：東京大学・大学院医学系研究科・准教授 尾藤晴彦
- ・米国側：ニューヨーク大学・医学部・教授 Edward Ziff

5. 参加者数

- ・日本側：招待者13名、一般参加 名
(招待者所属・職・氏名)

東京大学・大学院医学系研究科・准教授	尾藤晴彦 (日本側代表者)
自然科学研究機構・生理学研究所・教授	深田正紀
自然科学研究機構・生理学研究所・助教	深澤有吾
名古屋市立大学・大学院薬学研究科・准教授	服部光治
東京大学・大学院医学系研究科・教授	河西春郎
自然科学研究機構・生理学研究所・准教授	宮田麻里子
富山大学・大学院医学薬学研究部・准教授	大塚稔久
理化学研究所・脳科学総合研究センター・副チームリーダー	山口和彦
名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授	吉村由美子
東京大学・大学院医学系研究科・大学院生	藤井哉
東京大学・大学院医学系研究科・ポスドク	布施俊光
東京大学・大学院理学系研究科・助教	高坂洋史
東京大学・大学院医学系研究科・助教	上阪直史

- ・米国側：招待者21名、一般参加 名
(招待者所属・職・氏名)

ニューヨーク大学医学部・教授	Edward Ziff (米国側代表者)
ハワードヒューズ医学研究所・Janelia Farm 研究施設・研究員	Bertalan Andrasfalvy
マウントサイナイ大学医学部・准教授	Deanna Benson
ニューヨーク大学医学部・教授	Wenbiao Gan
スタンフォード大学医学部・教授	Craig Garner
米国国立衛生研究所・NINDS・主任研究員	John Isaac
スタンフォード大学医学部・教授	Robert Malenka
カリフォルニア大学デービス校・神経科学センター・准教授	Kimberley McAllister
米国国立衛生研究所・NINDS・主任研究員	Katherine W. Roche
エール大学医学部・助教	Susumu Tomita
デューク大学医学部・ポスドク	Benjamin Arenkiel

カリフォルニア大学デービス校・神経科学センター・ポスドク Stef Barrow
マウントサイナイ大学医学部・大学院生 Ioana Carcea
ニューヨーク大学医学部・ポスドク Jaine Ferreira
ブランダイス大学生物学部・大学院生 Melanie Gaaney
カリフォルニア大学バークレー校・生物学部・大学院生 Giao Hang
米国国立衛生研究所・NINDS・ポスドク Yukiko Nishimura
カリフォルニア大学バークレー校・生物学部・ポスドク Mike Poon
ニューヨーク大学医学部・ポスドク Sophie Restituto
ジョンズホプキンス大学医学部・ポスドク Gareth Thomas
スタンフォード大学医学部・ポスドク Clarissa Waites

・協賛企業参加者 2名:

カールツァイスマイクロイメージング社 バイオイメージング部 Jared Pache
ライカ・マイクロシステムズ社ライフサイエンス部 Scott Young

6. 本セミナーの概要及び意義 (1000字)

興奮性シナプスの形成と成熟の機構解明は、神経回路発達と学習記憶の理解にとって不可欠である。また、薬物依存、学習障害、統合失調症、脳卒中後の興奮性神経細胞死などの病態解明にとっても極めて重要である。今日、シナプス形成、神経伝達受容体トラフィッキングおよび神経可塑性を分子レベルで規定し、神経回路網の形成や高次認知活動の発現を理解する試みがなされている。この分野の進展は日進月歩で、今や単に脳神経系の理解に貢献するに留まらず、医学的応用を視野に入れたトランスレーショナルリサーチの視点からも大変注目されている。このことに鑑み、本年度、シナプス発達と神経伝達物質受容体トラフィッキングに関するワークショップを米国にて日米双方で共同開催することを提案したものである。

本セミナーでは、1) グルタミン酸性シナプスの細胞生物学 (演者: 大塚稔久, Craig Garner, 深田正紀, 富田進, Edward Ziff)、2) 神経回路機能のリン酸化による制御 (Katherine Roche, 服部光治, Deanna Benson, 尾藤晴彦)、3) 神経興奮性と可塑性制御 (吉村由美子, Bertalan Andrasfalvy, 宮田麻里子, John Isaac, 山口和彦, Rob Malenka)、4) スパイン・シナプスのイメージング (Kim McAllister, 深澤有吾, Wenbiao Gan, 河西春郎) の4セッションを設けた。1~2) のセッションでは、シナプスの分子組成の深まりつつある理解に基づく新たな分子動態制御 (特にリン酸化の貢献) のメカニズムが繰り返し取り上げられた。また、3~4) のセッションでは、神経細胞を越えた回路レベルでの神経機能を理解するために、単一シナプスレベルでのシナプス特異的制御・可塑性を理解する必要性が浮上した。

さらに、本ワークショップでは、日米双方の研究者同士の個人的交流に留まらず、具体的な共同研究・人的交流が研究室間で始まるように、オーガナイザーによる書類審査を経た若手・ポスドク研究者の発表機会創出に留意した。また全体的討論を通じ、分子レベルでのシナプス可塑性研究で得られた知見を個体レベルでの実験データに結び付ける為の新たな方法論開発や、脳高次機能解明に関わる技術的な問題点などについて共通の認識を得る事を目指した。

7. 本セミナーによって得られた成果及び今後期待できる成果 (1000字)

本セミナーは、1) シナプスの形態形成と形態可塑性、ならびに、2) 神経伝達物質受容体のトラフィッキング、という2テーマを、認知および学習の根幹をなす分子機構解明のための中心課題と見据えて開催した。これらの2テーマは密接に関連していながら、ほとんどの場合、異な

る研究グループにより日米で解析が進んでいるため、小ミーティングを開催することにより、将来の新たな展開や共同研究の可能性を探るのに非常に適していると考えられた。

本ワークショップの結果、実は細胞骨格制御と膜輸送という共通機構が形態可塑性と受容体輸送の両者を統合的に律している可能性が浮上してきた。また、昨今の光学的手法を駆使した新規イメージング技術の進歩により、①様々な疾患（あるいは類似の）状態にある神経細胞内における分子の挙動の異常が、直接的に可視化できること、さらに、②神経回路機能の異常が、形態変化という **surrogate marker** を用いることで、よく整理されること、などが新しい知見として紹介された。

日本は、まさに、アクチンや微小管等の細胞骨格制御、ならびに膜輸送制御機構の研究、さらには分子イメージングが長らく盛んであったという背景があり、これらの基礎研究が非常に発達している。また米国では、神経回路破綻による疾患発症の病態生理解明へのアプローチが極めて進んでいる。このことを反映してか、今回のワークショップ参加者は、米国側が統合的なアプローチを志す、よりシニア寄りの研究者が中心となり、むしろ日本側の方が先端的な技術開発や分子機能解明を追及し、概して平均年齢が低い集団がコアメンバーとなるという結果となった。両国の長所を活かした共同研究が今後進むことが大きく期待される。

8. その他(実施上の問題点等)

本セミナー申請時は、米国ではイラク戦争激化による NIH 予算の通常予算執行停止・緊急削減措置が打ち出された直後であった。そのため、NINDS や NIH における本協力事業の実務担当者へ申請前の事前説明の際にも、繰り返し、本セミナーの予算化についての危惧が呈示された。実際、書面審査後、NIH サイドから、「ミーティングコンセプトは非常に優れているし、実施すれば成果は挙がると考えられるが、NIH の本予算自体の通常執行が停止している状態なので、新規事業の採択が可能か未定。決定までの間、minority や女性研究者への配慮、若手研究者育成の観点、産学連携の視点、外部資金獲得による NIH リソースの節約を念頭にリバイス案を作成してより魅力的な案を提出してもらえれば歓迎する」という厳しいコメントをいただいた。一方、日本サイドからは特に意見ないものの、NIH のリバイス勧告に従うように、という条件付採択のお返事をいただいた。

このような事態を受け、急遽演者構成を修正し、老若男女のバランス考慮し、米国ポスドク・大学院生 10 人程度の招聘を企画し、さらに企業からの寄付金等で、ミーティング経費の相当部分を負担するという修正案を作成したところ、幸い採択通知が 2007 年初頭にいただいた。

しかしながら、日米協力・脳神経科学を 2 本の柱にする学会会合への産業界（特に日本国内で）の関心は薄く、寄付獲得には相当苦慮した。最終的には、日本側代表者の尾藤が自己経費で Zeiss ドイツ本社まで出向き、寄付依頼を行い、寛大な協賛金を獲得することに成功し、それに連動し、ライカ社の方からも、Ziff 教授へ相当の寄付申し出があり、ようやくミーティング開催の段取りが本決まりになったのが、11 月末という際どいタイミングであった。幸い、Zeiss、Leica 両社からは、相応のライフサイエンス担当科学者を派遣していただき、新顕微鏡システムのワールドリリース直後のほぼ最初のミーティングということで、両社とも相当大きなインパクトのある発表をしていただき、多くの研究者との技術交流の端緒になったものと期待される。

もし今後とも、情報交換セミナーの米国内開催に際し、外部資金獲得が採択の実質的条件となるのであれば、その旨を予め周知し、その上で日本企業からの協賛を斡旋したり、得やすくするような工夫を事務局サイドで是非とも考えていただければ幸いである。