

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「脳神経回路の形成・動作原理の解明と
制御技術の創出」
研究課題「網膜神経回路のシナプス形成と生理機
能発現の解析」

研究終了報告書

研究期間 平成21年10月～平成27年3月

研究代表者：古川貴久
(大阪大学蛋白質研究所、教授)

§ 1. 研究実施の概要

(1) 実施概要

脊椎動物の網膜は、胎生期の脳の一部が膨出して形成される組織で、発生学的に中枢神経系の組織である。網膜には、光センサー細胞である視細胞、介在ニューロンであるアマクリン細胞、水平細胞、二次ニューロンである双極細胞、そして脳への出力を担う神経節細胞の、大別して5種類の神経細胞が3層に分かれて存在するが、これらはミューラーグリア細胞も含めすべて共通の前駆細胞から発生する。網膜は中枢神経系由来の神経組織であるが、脳における様々な機能単位となる神経核のように入力と出力が入り組んでおらず、情報が一方向のみに流れるシンプルな神経組織である。また明瞭な細胞形態と層構造を有し、生体レベルの実験も行いやすい。したがって網膜は、中枢神経系における重要な問題の基本的分子メカニズムや原理を解明し理解するのに役立つユニークな組織である。ヒトにおいて、網膜色素変性症では網膜視細胞が、緑内障では神経節細胞が変性し、失明や視覚障害を引き起こす。その治療のために網膜再生医療や人工網膜などが期待されているが、その実現には網膜発生と維持のメカニズムや網膜神経回路の作動原理の理解を深める基礎研究による下支えが重要である。

古川グループは CREST プロジェクトにおいて、網膜神経回路の発生と機能発現の分子メカニズムの解明を目指し、立花グループは網膜神経回路の作動メカニズムの解明を目指している。古川グループは、網膜神経回路の発生と機能発現に関わる重要な分子の機能解析を進めるとともに、その飛躍的な新展開を目指して新たな分子の同定を試みてきた。特に、分子生物学の手法で鍵となる重要な分子を同定し、マウス生体工学を駆使して様々な遺伝子組換えモデルマウスの作製を通じた生体レベルでの機能解析に重点を置いている。我々は(1)ON-OFF 回路による並列情報処理を特徴とする網膜神経回路において、ON 経路の活動を司る ON 型双極細胞の活性実体が TRPM1 陽イオンチャネルであることを発見し、ヒト TRPM1 遺伝子の変異が先天性夜盲症の原因となっていること、TRPM1 が視力障害をきたす癌性網膜症の自己抗原となっていることを明らかにした。(2)網膜視細胞と双極細胞の特異的なシナプス結合の形成を制御するシナプスオーガナイザー蛋白細胞外マトリックス(ECM)蛋白質ピカチュリンを単離し、ピカチュリンがジストログリカンと結合することによって、視細胞-双極細胞間のシナプスオーガナイザーとして機能することを見出した。これにより、筋ジストロフィー患者で見られる網膜生理機能異常の発症機構を解明した。(3)網膜神経回路は数十種類存在する神経細胞のタイプごとに特異的な相手と結合をすることにより形成されるが、その分子機構はほとんど不明である。我々は、網膜神経回路を形成する分子の大規模探索を行って、網膜神経回路形成に関わる候補分子を複数同定した。(4)網膜神経回路の情報処理機能には、介在ニューロンである水平細胞やアマクリン細胞が必須の役割を果たすと考えられているが、具体的にどのようにどの程度作用しているかは不明な点が多い。我々は、生体工学的方法によって、水平細胞を成体になってから完全に欠失させる水平細胞欠損モデルマウスの作製に成功した。立花グループの電気生理学的測定技術を生かして、網膜神経回路の機能メカニズムの解明に迫っている。

立花グループは、網膜神経回路の機能分化を明らかにするために、野生型および変異マウス・ラットやキンギョの網膜に平面型マルチ電極法およびホールセル・クランプ法を適用してシナプス伝達特性および光応答特性を電気生理学的に解析した。その結果、(1)キンギョ網膜 Mb1 型双極細胞は樹状突起間でギャップ結合を形成し Ca^{2+} スパイクによる広範な側方情報伝達を行っていることが明らかとなった。(2)Mb1 型双極細胞の軸索終末部は異なる GABA 作動性アマクリン細胞による局所抑制と双極細胞間のギャップ結合を介する広領域の側抑制という二重支配を受けていることがわかった。(3)ラット網膜には運動方向選択性を示す ON 型神経節細胞が存在し、少なくとも 2 種類のアマクリン細胞から抑制性入力を受けていることがわかった。(4)キンギョおよびマウスの網膜神経節細胞には、広領域の動的画像刺激に対して、ターゲットの到達を予測する一過性サブタイプと、ターゲットの情報を送る持続性サブタイプが存在し、協同して視覚中枢に情報を送っていることが明らかとなった。

(2) 顕著な成果

< 優れた基礎研究としての成果 >

1. 網膜明暗識別の分子機構と先天性夜盲症の原因の解明

網膜情報処理の一番目の階層として、視覚情報に対する ON・OFF 経路の分岐、すなわち明 (ON)・暗 (OFF) 情報の分離を ON 型および OFF 型双極細胞で行っている。我々は、長年実体が不明であった ON 型双極細胞の情報伝達チャンネルが TRPM1 であることを発見し、ヒト TRPM1 変異が遺伝性夜盲症の原因であり、癌性網膜症のターゲットにもなっていることを証明した。これは、網膜 ON 双極細胞の活性実体は cGMP 作動性チャンネルであるとされてきた従来の生理学の教科書の内容を書き換える成果であった。

2. 網膜神経回路発生の分子機構および動物視力の分子基盤の解明

細胞外マトリックス(ECM)蛋白質ピカチュリンを単離し、ピカチュリンがジストログリカンと結合することによって、視細胞-双極細胞間のシナプス形成分子として機能することを見出した。網膜神経回路形成において、特定の神経細胞同士のシナプス結合を制御する因子としては、世界で初めての例であった。またピカチュリン欠損マウスでは動物視力が低下することを明らかにした。さらに、この研究から未解明であった筋ジストロフィー患者の眼の生理機能異常の発症機構を解明した。

3. 中枢神経マイクロ RNA の初めての生体機能解明

マイクロ RNA は蛋白質の「量」を調節する短い蛋白質非コード RNA である。miR-124a は中枢神経系特異的に高発現するマイクロ RNA の一つである。神経系で特定のマイクロ RNA が本当に生体で機能しているのかは不明であったが、我々は作製が困難であった miR-124a-1 欠損マウスを世界で初めて作製することに成功した。表現系解析を行ったところ、miR-124a は神経細胞の生存や海馬の正常な回路形成といった神経系の成熟と維持に必須であることやその分子メカニズムを解明した。これは世界で初めて特定のマイクロ RNA の脳や網膜における生体機能についてノックアウトマウスを用いて生体で解明した研究である。

< 科学技術イノベーションに大きく寄与する成果 >

1. 神経回路における二重の抑制性制御回路の解明

神経回路で精緻な情報処理が行われるためには抑制性制御が重要である。網膜双極細胞の軸索終末部はグルタミン酸を放出すると共にアマクリン細胞からの反回性と通常型の GABA 作動性入力を受けていたが、前者は局所抑制、後者はギャップ結合した双極細胞ネットワークを介した広域の側抑制であった。モデルシミュレーションの結果、このような回路網は信号/雑音比の優れた画像処理に有効であり、工学的にも利用できると考えられる。

§ 2. 研究実施体制

(1) 研究チームの体制について

① 「古川」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
古川貴久	大阪大学蛋白質研究所	教授	H21. 11～
佐貫理佳子	同上	助教	H22. 2～
杉田祐子	同上	特任研究員	H25. 4～
茶屋太郎	同上	D4	H22. 4～
入江彰一	同上	D4	H22. 4～
渡邊哲史	同上	D3	H22. 4～
北村民樹	同上	M2	H25. 4～
笠知晴	同上	M2	H25. 4～
今井航	同上	M2	H25. 4～
南卓也	同上	M2	H25. 4～
小塚孝司	同上	M2	H25. 4～
名定優	同上	M2	H25. 4～
島田真理子	同上	M1	H26. 4～
吉田怜代	同上	M1	H26. 4～
谷昭子	同上	技術補佐員	H24. 10～
門脇美輝子	同上	技術補佐員	H24. 10～
石丸藍子	同上	技術補佐員	H24. 10～
東島陽子	同上	技術補佐員	H26. 4～
長谷川桂	同上	技術補佐員	H26. 4～
加藤君子	同上	特任研究員	H25. 4～H26. 1
山崎竜史	同上	M2	H25. 4～H26. 2
斉岡志子	同上	技術補佐員	H24. 10～H26. 3
Mrinmoy hakrabarty	同上	D2	H26. 4～H26. 5
岡本志央	同上	D4	H25. 4～H26. 7
片平立矢	(公財) 大阪バイオサイエンス研究所	特別研究員	H21. 11～H22. 1
大森義裕	同上	研究副部長	H21. 11～H24. 3
荒木章之	同上	D3	H21. 11～H24. 3
村西由紀	同上	特別研究員	H21. 11～H24. 5
大西暁士	同上	研究員	H21. 11～H24. 7
加藤君子	同上	受託研究員	H23. 4～H24. 3

研究項目

- ・ 網膜におけるシナプス形成の分子基盤解明
- ・ 網膜をモデルに用いた新規シナプス形成発達誘導因子の機能解析
- ・ 新規神経回路形成候補因子の脳と網膜における機能解析
- ・ 網膜神経回路の解析

②「立花」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
立花政夫	東京大学大学院人文社会系研究科	教授	H21. 11～
雁木美衣	同上	博士課程再入学	H21. 11～
田中雅史	同上	特任研究員	H22. 4～H25. 6
細川研知	同上	特任研究員	H25. 4～H26. 3
星 秀夫	同上	特任研究員	H21. 11～H25. 3
松本彰弘	同上	D1	H26. 2～

研究項目

- ・ 動きを検出する神経回路網の解析
- ・ 動きの予測に関与する神経回路網の解析
- ・ 一過性・持続性応答および運動方向選択性応答の発現機構の解析
- ・ 網膜神経節細胞における周辺効果の解析
- ・ 眼球運動を模した光刺激に対する神経節細胞群の応答特性の解析
- ・ 変異マウス網膜の機能解析

§ 3. 研究実施内容及び成果

3.1 網膜神経回路のシナプス形成と生理機能発現の解析(大阪大学 古川グループ)

(1)研究実施内容及び成果

研究項目:1-1. シナプス陥入構造形成メカニズムの解明

我々は、これまでに細胞外マトリックス(ECM)蛋白質であるピカチュリン(Pikachurin)が、視細胞-双極細胞シナプス間隙に局在し、適切な軸索末端陥入構造形成に必須であることを報告してきた。ピカチュリンの変異網膜では視細胞から双極細胞へのシグナル伝達の遅延が認められる。生化学的な実験から、ピカチュリンはジストログリカン(Dystroglycan)と直接結合することを示した。しかし、ピカチュリンとジストログリカンの結合の詳細な機構や前シナプス側に局在するジストログリカンとピカチュリンによる適切な視細胞リボンシナプス形成の分子機構は明らかとなっていなかった。本研究では、ピカチュリンとジストログリカンによる視細胞-双極細胞間シナプスの分子メカニズムの解明を目指している。また、網膜や脳における特異的シナプス形成に関与する新たなECM蛋白質の同定と機能解明を目指した。

まず、ピカチュリンとジストログリカンがどのような分子メカニズムで相互作用するかを、プルダウンアッセイをはじめとする生化学的な手法を用いて解析を行った。ピカチュリンとジストログリカンについて、複数の欠失変異蛋白質を作製し、相互作用するドメインの同定を行った。次に、ジストログリカン欠損マウスの致死性を回避するため、視細胞特異的なCreを発現するトランスジェニックマウスとジストログリカン flox マウスを掛け合わせ、視細胞特異的ジストログリカン欠損(ジストログリカンCKO)マウスを作製し、網膜の表現型の解析を行った。

我々は生化学的な手法を用いて、ジストログリカンが糖鎖修飾を介してピカチュリンと相互作用すること、およびピカチュリンが自己多量体を形成することを確認した(Kanagawa et al., 2010)。ジストログリカンの糖鎖修飾酵素 POMGnT1 ならびに Large の欠損及変異マウス網膜の免疫染色解析を行ったところ、視細胞シナプスに本来局在するピカチュリンが著しく減少していた。また、生化学的な解析により、これらの変異マウスの網膜ではピカチュリンとジストログリカンの結合が減弱していることが明らかとなった。これらの結果から、ピカチュリンとジストログリカンの結合に糖鎖修飾が必須であることが示された。また、ピカチュリン蛋白質の欠失変異体の結合実験から、ピカチュリン-ジストログリカン複合体の形成には、ジストログリカンのN末端ドメインとムチン様ドメインのN末側半分が重要であり、ピカチュリンの方はラミニン G2-3 ドメインが重要であることが明らかとなった。更にピカチュリンのラミニンG1ドメインは自己多量体形成能が特に高くこの部分単独でも多量体を形成することが可能であることがわかった。ピカチュリンがジストログリカンと結合するだけでなく、ピカチュリン同士が自己多量体を形成することによって、ジストログリカンのクラスターリングを誘導する分子メカニズムが明らかとなった。

我々は、視細胞のシナプス前部における陥入構造形成におけるジストログリカンの機能メカニズムを解明するために、ジストログリカンCKOマウス網膜の解析を行った。ジストログリカンCKO網膜ではシナプス間隙に局在するはずのピカチュリンが拡散していた(図 1-1A)。網膜電図(ERG)では双極細胞由来の応答の減少および視細胞-双極細胞間のシグナル伝達遅延が観察された(図 1-1B)。電子顕微鏡により視細胞シナプスを詳細に観察すると、視細胞シナプスへの双極細胞樹状突起終末の陥入欠損が観察された(図 1-1C)。興味深いことに、ピカチュリン欠損マウス網膜では視細胞シナプス間隙におけるジストログリカンの局在が著しく減少していた(図 1-1D)。ジストログリカンCKO網膜におけるピカチュリンのシナプスの局在の消失から、ピカチュリンのシナプス間隙への局在にはジストログリカンが必須であることが明らかとなった。これまでの多くのシナプス形成因子の研究では、シナプス前部側の因子とポストシナプス側の因子が接着して機能することが知られている。我々の結果から、ピカチュリンとジストログリカンはシナプス前部だけで機能し、シナプス形成を制御している点がこれまでに報告されているシナプス形成因子の分子メカニズムとは異なり興味深い。また、視細胞軸索終末には水平細胞の樹状突起終末も陥入しているが、ピカチュリンやジストログリカンの変異マウスにおいて、まったく影響を受けないことは興味深い。

HEK293細胞にピカチュリンを強制発現させると、細胞表面においてピカチュリン-ジストログリカン複合体が形成された(図 1E)。ジストログリカンは細胞内においてジストロフィン(Dystrophin)と複合

体を形成し視細胞のシナプス前部に局在する。以上のことから、我々は視細胞の前シナプス部におけるジストログリカン-ピカチュリン複合体が視細胞-双極細胞間のシナプス末端における微細な形態形成を制御することによって双極細胞樹状突起終末の視細胞軸索終末への正常な陥入を引き起こすという新たなモデルを提唱した。細胞外においてはピカチュリンの多量体によって、細胞内ではジストロフィンによってジストログリカンのクラスティングが誘導される。我々はこの微細な形態形成のことを“micromorphogenesis” (微小形態形成)と命名し論文に報告した (図 1-2)(Omori et al., 2012)。ジストログリカン複合体分子の異常によって引き起こされる筋ジストロフィーの患者では視覚生理異常を示すことが知られている。今回の研究により、長い間謎であった筋ジストロフィー患者で見られる視覚生理異常が発生するメカニズムが明らかとなった。

ピカチュリンと類似したドメイン構造を持つジストログリカン結合 ECM 蛋白質アグリン(Agrin)は、脳や網膜に広範な発現を示す。アグリンの欠損マウスは呼吸不全のため周産期致死となるため、生後の網膜や脳形成におけるアグリンの機能は未知であった。我々は、アグリンの網膜や脳における機能を解析するため、網膜特異的および脳の神経前駆細胞特異的アグリン欠損マウスを作製し機能解析を行った。まず、アグリン flox マウスを作製し、Dkk3-Cre マウスとの掛け合わせにより網膜特異的アグリン欠損(アグリン Dkk3 CKO)マウスを作製した。アグリンは網膜において広範な発現を示すにもかかわらず、アグリン Dkk3 CKO 網膜では免疫組織解析、網膜電図解析において、コントロールと差が見られなかった。また Nestin-Cre マウスとの掛け合わせにより脳の神経前駆細胞特異的アグリン欠損(アグリン Nes CKO)マウスを作製した。重篤な異常は認められないが、今後、免疫組織学的解析を行っていく。

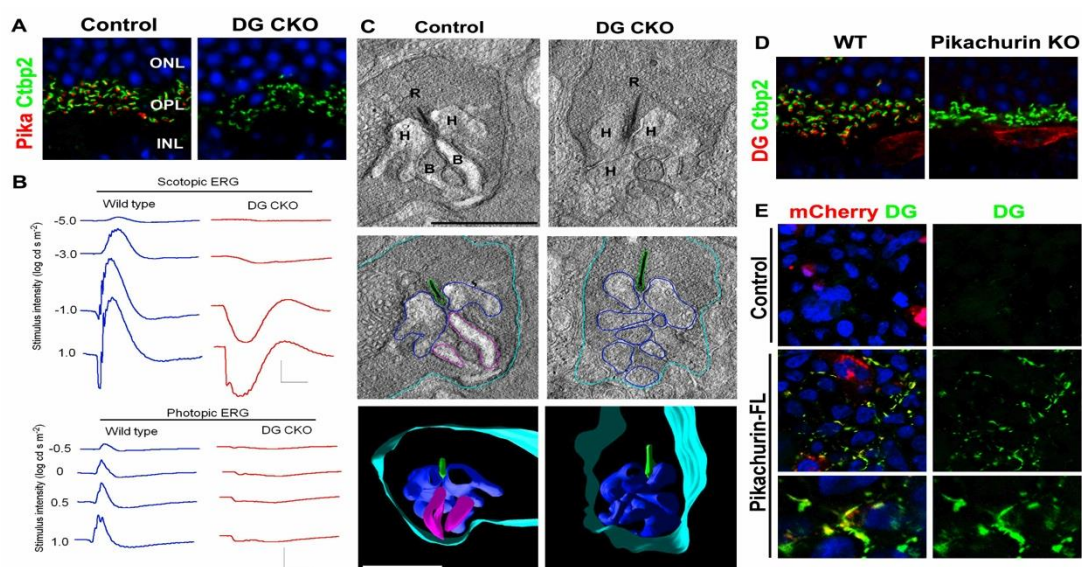


図 1-1 ジストログリカン、ピカチュリンのシナプス形成における機能解析

(A)組織学的解析。ジストログリカン CKO マウスではピカチュリン(赤)のシグナルが薄くなっている。(B)網膜電図(ERG)。ジストログリカン CKO マウスでは b 波の振幅の低下、潜時の延長がみられる。(C)電子顕微鏡を用いた解析。ジストログリカン CKO マウスでは双極細胞の樹状突起がシナプス前部に陥入していない。(D)組織学的解析。ピカチュリン欠損マウスではジストログリカン (赤)のシグナルが薄くなっている。(E)ピカチュリンによるジストログリカンのクラスティング。HEK293 細胞においてピカチュリンを過剰発現させると細胞表面にジストログリカンのクラスティングが誘導される。

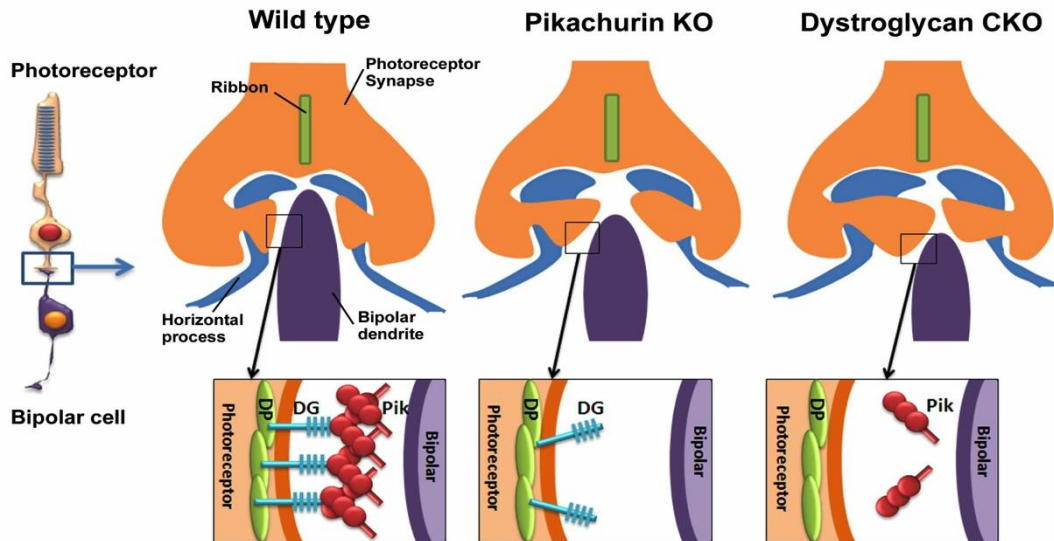


図 1-2 ジストログリカン、ピカチュリンの視細胞-双極細胞間シナプス形成における機能メカニズムのモデル図
 野生型マウスでは、細胞外においてはピカチュリンのオリゴマーによって、細胞内ではジストロフィンによってジストログリカンのクラスターリングが誘導される。ピカチュリン欠損マウスではピカチュリンによる細胞外のジストログリカンのクラスターリングが誘導されないが、ジストロフィンによる細胞内のクラスターリングが誘導されるため、比較的弱いシナプス構造異常が生じる。ジストログリカン欠損マウスではピカチュリンもジストロフィンも存在するが、クラスターリングがまったく誘導されず比較的強いシナプスの構造異常が生じ、シナプス伝達の効率も下がることで、双曲細胞の活動電位の低下まで引き起こす。

研究項目:1-2. シナプス位置決定メカニズムの解明

神経回路情報処理において、シナプスが存在する位置は情報伝達に寄与するのであろうか。我々は、網膜で発現している細胞膜の裏打ち蛋白質 Protein4.1G (4.1G)の解析を行っている。網膜では視細胞-双極細胞のシナプス形成位置は外網状層に限局されているが、老化網膜ではシナプス形成位置が乱れる。興味深いことに、4.1Gの欠損マウスではシナプスが形成される位置に異常をきたすことを見出している。昨年度、我々はERG測定系を立ち上げた。そこで、4.1G欠損マウスのERGを生後15日目の神経回路が構築されたばかりの若齢期で測定した。その結果、4.1G欠損マウスでは野生型に比べて双極細胞由来のb波の潜時の遅れと視細胞由来のa波とのb/a波比の減少が明らかになった。これはシナプス形成の遅れを意味している。しかし、この遅れはその後の成熟過程で追いつき、1か月齢のERGの波形は野生型と似ている。このようなマウスが野生型と比べて視覚機能に異常がないのかを調べるために、4.1G欠損マウスを網膜シナプス位置異常モデルとして視運動性眼球運動(OKR)を解析した。その結果、野生型に比べて4.1G欠損マウスは視覚コントラスト感度および空間周波数感度が減少していた。また、4.1G結合蛋白質Ap3b2のノックダウンによる神経突起伸長抑制作用と、Ap3b2欠損マウス網膜のシナプス形成位置異常の増加を見出した。本研究から、シナプスが本来の場所に形成されることは、網膜の正常な電気生理学的機能と視覚機能に必須であることが明らかとなった(図1-3)。

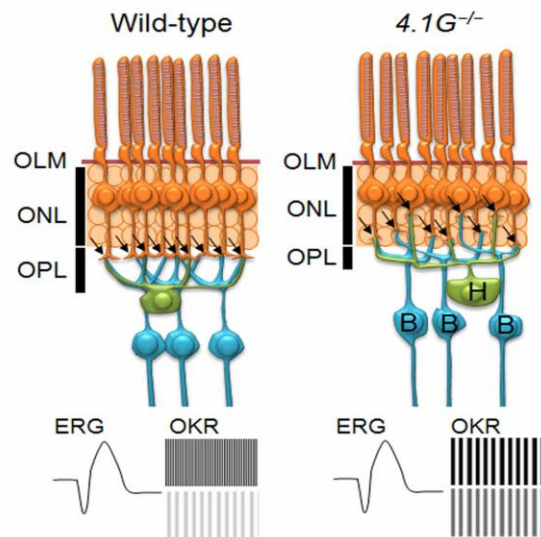


図 1-3 4.1G 欠損マウス
 4.1G 欠損マウスは網膜外顆粒層(OPL)シナプスの位置異常モデルである。成体 4.1G 欠損マウスの ERG は野生型と比べて変化しない。しかし、OKR 試験では視覚コントラスト感度および空間周波数感度が減少していた。

研究項目:1-4. マイクロ RNA-124a の神経回路形成および神経精神機能における役割

中枢神経系の発生過程における遺伝子発現調節は、神経回路形成に大きく影響を与えると考えられる。近年はマイクロ RNA による遺伝子発現抑制調節が注目されているが、数千種類に及ぶそれぞれのマイクロ RNA が実際の生体でどのような機能発現をしているのかはほとんど知られていない。miR-124a は中枢神経系特異的に高発現するマイクロ RNA の一つである。我々は miR-124a-1 欠損マウスを作製して解析した。miR-124a-1 欠損マウスは野生型に比べて脳全体が小さく、脳の発達障害を起こしていた。本研究ではまず、中枢神経系の中で最も miR-124a-1 の発現が重要だと考えられる神経部位を特定し、記憶の入り口である「海馬」と視覚情報の入り口である「網膜」に注目して観察を行った。海馬は大まかに分けると、歯状回、CA3、CA1 といった神経細胞が密集して存在する領域で構成されている。これら3つの領域は回路を形成してつながっている。これらのうち、歯状回にある神経細胞(顆粒細胞)と CA3 領域にある神経細胞(錐体細胞)は、「苔状繊維」と呼ばれる軸索を伸ばして錐体細胞と神経回路を形成することがよく知られている。通常、苔状線維と CA3 錐体細胞の樹状突起間のシナプス形成は透明層と呼ばれる細胞体のない領域で形成される。しかし miR-124a-1 欠損マウスでは、透明層を超えて CA3 錐体細胞層にまで苔状線維の軸索が異常伸長していることを見出した。これは、miR-124a 欠損マウスは本来とは異なる場所で神経回路を形成することを意味している。このような海馬の回路形成異常は、側頭葉てんかん発作のモデル動物でも観察されている。さらに網膜では、明視力と色覚を司る神経細胞(錐体視細胞)が細胞死を起こしていた。さらに、この機能メカニズムとして、miR-124a の標的遺伝子 Lhx2 を同定した。miR-124a-1 欠損マウスにおける海馬の神経回路異常と網膜の錐体視細胞の細胞死は、脳の初期発生期に機能する Lhx2 が miR-124a によって発現抑制されないことが原因であることを明らかにした。

これらの知見は、脳や網膜における中枢神経系の神経回路の発生や神経細胞の維持に特定のマイクロ RNA が重要な役割を担うこと、ならびにそのメカニズムを生体レベルで初めて証明したものである(図 1-9)。

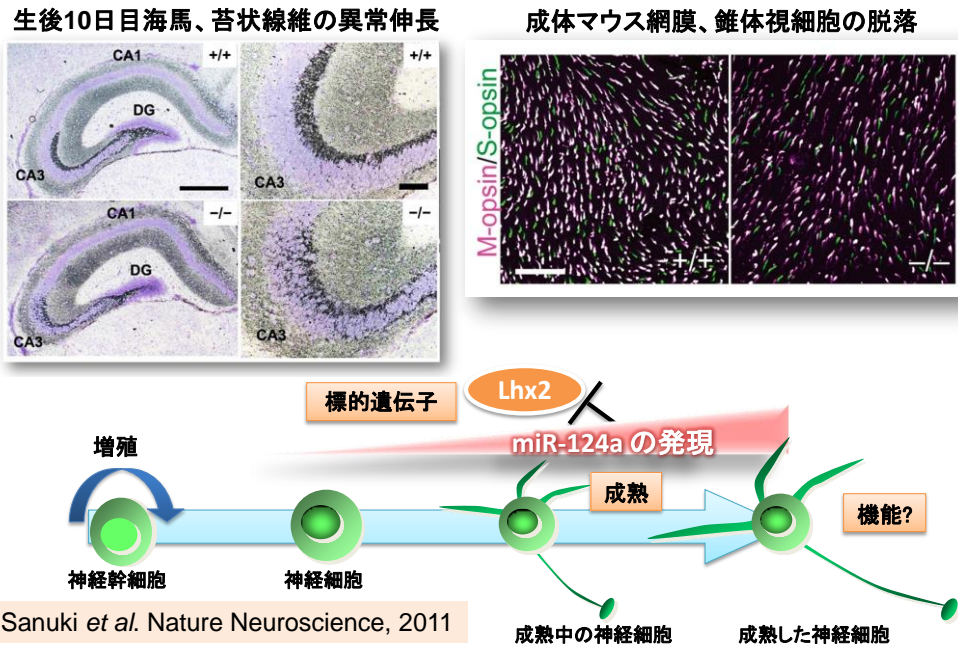


図 1-9 miR-124a の発達期の中枢神経系における機能
miR-124a-1 欠損マウスは海馬歯状回顆粒細胞の軸索異常伸長と網膜錐体視細胞のアポトーシスによる神経細胞の脱落を示した。miR-124a 発生期の神経細胞において、標的遺伝子 Lhx2 の発現を抑制することによって、正常な神経回路形成と神経細胞の維持に寄与する。

研究項目:1-7. 網膜 ON 経路とヒト網膜疾患との関連の解析

視覚情報処理において明暗は決定的に重要な視覚情報である。明暗の情報は双極細胞において初めて ON (明)と OFF (暗)という経路に分かれることが明らかとなっている。この明暗を区別する ON/OFF 応答は双極細胞に発現しているイオンチャネルの性質に依存していることが知られていたが、応答の大部分を占める ON 型応答を司るイオンチャネルが何であるかは長年不明であった。

我々は網膜に特異的あるいは高レベルで発現する分子群のスクリーニングから、TRPM1 が網膜に強く発現することを見出し、マウス TRPM1 の long form の cDNA を初めてクローニングした。

我々は *in situ* ハイブリダイゼーション、ノザン解析、および我々が作製した TRPM1 抗体によるマウス網膜の免疫染色から TRPM1 が網膜双極細胞に特異的に発現していることを見出した。我々は TRPM1 のノックアウトマウスを作成し、網膜電位図を測定したところ、暗順応(主に杆体)条件下、明順応(主に錐体)条件下でともに双極細胞由来の b 波が消失していることから、興味深いことに ON 型双極細胞がまったく機能していないことが強く示唆された。TRPM1 KO マウス網膜のスライスパッチクランプ解析を行ったところ、TRPM1 KO マウスの ON 型双極細胞は光応答を消失していたが、OFF 型双極細胞の光応答は正常であった(図 1-12)。さらに、我々は CHO 細胞に mGluR6, TRPM1, Go- α を発現させて、グルタミン酸による電気生理的活動をパッチクランプ法により測定したところ、TRPM1 のみで陽イオンが流入するが、mGluR6, TRPM1, Go- α を 3 者とも発現させるとグルタミン酸刺激で電流が流れなくなった。これらのことから、我々は ON 型双極細胞では mGluR6 受容体がグルタミン酸を結合すると、Go- α によって TRPM1 チャネルが閉鎖し、双極細胞が過分極するメカニズムであることを証明した。(Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A, 107, 332-337, 2010)。

また、ON 型双極細胞の機能欠失は、ヒトで完全型先天性停止性夜盲症の原因となっていることが知られている。我々は、ヒト TRPM1 が完全型停止性夜盲症の原因遺伝子となっていることを突き止めた (Mol. Vision, 16, 425-437, 2010)。

これに加え、我々は昨年度の研究で腫瘍関連網膜症にも TRPM1 が関与していることを明らかにした。腫瘍連網膜症とは、ある種の癌患者における夜盲をともなう視覚障害である。腫瘍由来の抗原に対する自己抗体が、網膜で反応することが原因であるといわれている。その抗原の同定は治療法および腫瘍関連網膜症の診断において重要な鍵となると考えられる。網膜視細胞に対する自己抗体は同定されてきたものの、未だに双極細胞に対する自己抗原は同定されていなかった。癌関連網膜症は主として2種類に分けられ、肺小細胞癌、乳癌、子宮癌に随伴する癌関連網膜症 (CAR)と悪性黒色腫に随伴する悪性黒色腫関連網膜症 (MAR)が知られている。我々は TRPM1 が網膜だけでなく、網膜色素上皮や皮膚にも発現していることを見出しており、TRPM1 が腫瘍関連網膜症における自己抗体の抗原になりうるのではないかと考えた。そこで、我々は名古屋大学眼科学教室の近藤峰生準教授らと共同研究を行い、CAR 患者由来の血清に TRPM1 に対する自己抗体が含まれているかをウェスタンブロット解析で検証した。その結果、CAR 患者由来の血清に TRPM1 に対する抗体が含まれていることが明らかとなった。我々はさらに、この血清から IgG を精製して、アカゲザル網膜で免疫染色を行い健常者と比較した。CAR 患者 IgG において、マウス網膜における抗 TRPM1 抗体染色と同じ染色像が観察できた。

そこで、我々は MAR 患者においても同様に TRPM1 に対する自己抗体が血清中に存在するのではないかと考え、米国オレゴン健康科学大学のアダムス博士と共同研究を行い、26 例中 2 例の

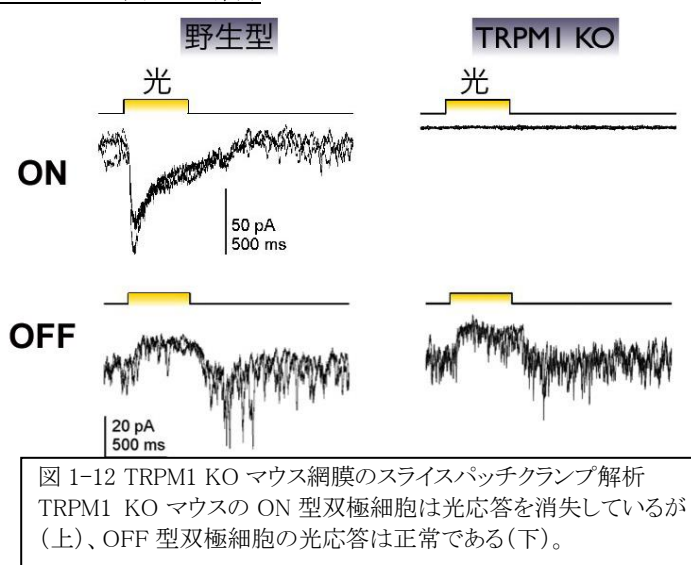


図 1-12 TRPM1 KO マウス網膜のスライスパッチクランプ解析
TRPM1 KO マウスの ON 型双極細胞は光応答を消失しているが (上)、OFF 型双極細胞の光応答は正常である(下)。

MAR 患者においてウェスタンブロットで検出可能な TRPM1 に対する自己抗体が存在していることを明らかにした。

以上の結果から、我々は長年、網膜双極細胞に対する自己抗体が存在するのではと言われてきたものの、実体が不明であった自己抗体疾患の一つである腫瘍関連網膜症の双極細胞抗原が TRPM1 チャンネル蛋白質であることを同定し発表した。この研究成果は、神経科学分野での情報伝達の基礎的理解を医学的な見地へと発展させたものである。癌ならびに網膜疾患の診断や治療に直接結びつく成果と考えられる。

3. 2 網膜神経回路の電気生理学的解析(東京大学 立花グループ)

(1)研究実施内容及び成果

研究項目:2-1. 網膜双極細胞間の電気シナプス

網膜の特徴は、伝達物質を介する化学シナプスのみならず、ギャップ結合による電気シナプスが豊富に存在していることである。電気シナプスの機能を明らかにするために、キンギョの剥離網膜標本および網膜スライス標本にホールセル・クランプ法を適用し、電気生理学的実験及びトレーサー結合実験を行った。

その結果、巨大な軸索終末部を持つ Mb1 型双極細胞は樹状突起間でギャップ結合 (connexin 35/36) を形成していること(図2-1)、また、ギャップ結合には電位依存性や整流性が無く、ローパス・フィルター特性を持っていることが明らかとなった。また、近隣にある Mb1 型双極細胞同士の自発性膜電位変動は同期しており、ノイズの低減に役立っていることがわかった。さらに、ギャップ結合した電気的ネットワークでは、 Ca^{2+} スパイクによる広範な側方情報伝達が行われているという新たな知見が得られた(図2-2)。Mb1 型双極細胞から神経節細胞への化学シナプス伝達を調べた結果、双極細胞間の電気的ネットワークを介する時間遅れを伴う側方情報伝達が、神経節細胞に非常に長い応答を引き起こすことを明らかにした。

従来、電気シナプスは情報伝達に時間遅れがほとんどないことが特徴であり、信号の平均化によってノイズの低減に役立つが(DeVries et al., 2002; Veruki and Hartveit, 2002)、 Na^+ スパイクなどは通過できないとされてきた(Veruki and Hartveit, 2002)。しかし、本研究の結果、電気シナプスで Ca^{2+} スパイクによる遅延を伴った情報伝達が行われることが明らかとなり、動きの検出や予測などの神経基盤となっている可能性が示唆された(Arai, Tanaka, & Tachibana, 2010)。

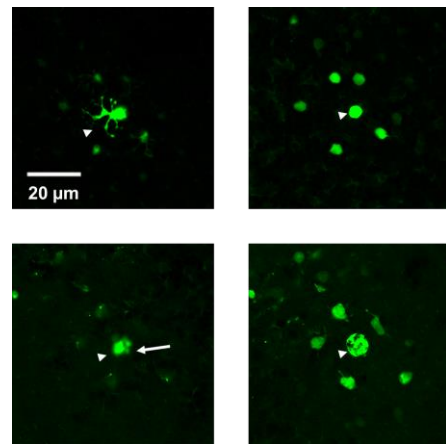


図 2-1 トレーサー結合の蛍光画像
neurobiotin に結合させた Alexa 488 の蛍光を共焦点顕微鏡を使って深さ方向の焦点面を変えながら連続画像を記録した。矢じり: neurobiotin を導入した Mb1 型双極細胞。焦点面: (左上)外網状層、(右上)内顆粒層、(左下)内網状層 a 層、(右下)内網状層 b 層。

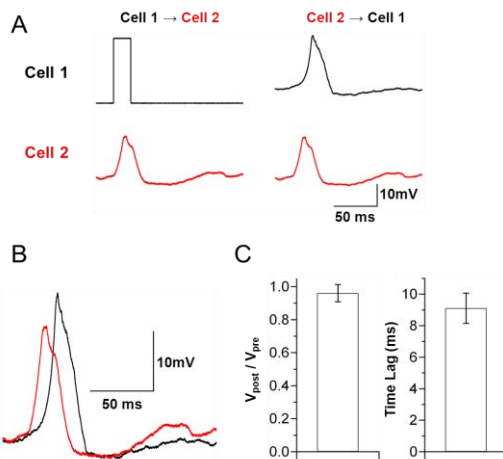


図 2-2 Ca²⁺スパイクの波及における振幅の変化と遅延
隣接する 2 個の Mb1 型双極細胞 (Cell 1、Cell 2) からの同時記録。A (左) Cell 1 に -40 から -10 mV への脱分極パルスを与えると、Cell 2 で Ca²⁺スパイクが発生した。(右) 左の Cell 2 で発生した Ca²⁺スパイクをテンプレートとして Cell 2 に電圧コマンドを与えると細胞 Cell 1 では少し遅れて Ca²⁺スパイクが発生した。B A の Ca²⁺スパイクを重ね合わせたもの。C (左) Cell 2 の Ca²⁺スパイクと Cell 1 の Ca²⁺スパイクの振幅比。(右) Cell 2 の Ca²⁺スパイクと Cell 1 の Ca²⁺スパイクの発生時間差。

研究項目: 2-2. 双極細胞への抑制性入力機能解析

網膜内網状層において Mb1 型双極細胞の軸索終末部はアマクリン細胞と相反 (reciprocal) シナプスと通常の (conventional) 抑制性シナプスを形成している。しかし、これらがどのような光刺激条件で作動し、視覚情報処理に影響を与えるのかについては不明であった。そこで、この 2 種類のシナプスの機能をキングョ網膜のスライス標本にホールセル・クランプ法を適用して検討した。その結果、相反シナプスでは、双極細胞の軸索終末部で Ca²⁺電流が活性化されてグルタミン酸が放出されると、直ちに Ca²⁺電流を打ち消すように作動する GABA 作動性の局所抑制であることが明らかとなった。一方、通常の抑制性シナプスは、単一の双極細胞からのグルタミン酸作動性出力では作動せず、外網状層の双極細胞樹状突起間に存在するギャップ結合 (Arai et al., 2010) を介して複数の双極細胞が興奮することによって作動すること側抑制であることが明らかとなった。相反シナプスと通常の抑制性シナプスでは、シナプス後膜における GABA_A 受容体と GABA_C 受容体の構成比や阻害剤に対する感受性が異なっており、また、シナプス前細胞における電位依存性 Na⁺チャネルの分布が異なっていた。したがって、これらのシナプスは、異なるアマクリン細胞の活性化によって作動することが示唆された (図 2-3)。局所抑制と側抑制が光刺激によって駆動される条件を調べた結果、広い面積の光照射では弱い光強度で側抑制が作動すること、また、局所的な強い光照射では局所抑制のみが作動することがわかり、両者は光刺激の特性に応じて独立して作動しうることが明らかになった。ギャップ結合で電氣的に繋がれた双極細胞の 2 次元配列モデルを構築してコンピュータ・シミュレーションを行った結果、局所抑制と側抑制は、視覚情報の信号/雑音比をほとんど落とさずに双極細胞の出力を減少させ、シナプス後細胞への効率的な視覚信号の伝達に寄与していることが示された。

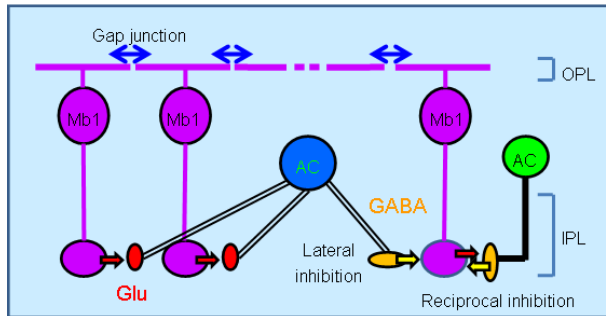


図 2-3 双極細胞軸索終末部への 2 種類の抑制性入力
キングョ網膜の Mb1 型双極細胞 (Mb1) は、外網状層 (OPL) で樹状突起間にギャップ結合 (Gap junction) を形成している。Mb1 は脱分極すると内網状層 (IPL) にある軸索終末部からグルタミン酸 (Glu) を放出する。この軸索終末部には GABA 作動性アマクリン細胞 (AC) から 2 種類の抑制入力がある。相反抑制 (Reciprocal inhibition) は、単一の Mb1 が脱分極することによって作動するが、側抑制 (Lateral inhibition) は複数の Mb1 が脱分極することによって作動する。

側抑制の活性化には広領域の刺激が必要であるが閾値が低いという性質は、嗅球 (Arevian et al. 2008)、体性感覚野 (Kapfer et al. 2007)、小脳 (Cohen & Yarom, 2000) でも見いだされている。局所抑制と側抑制という二重のフィードバック

抑制は、神経系で広範に見られる基本的な回路であることが明らかになった。

§ 4. 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 0 件、国際 (欧文) 誌 28 件)

■原著論文(国際)

1. Koike C, Obara T, Uriu Y, Numata T, Sanuki R, Miyata K, Koyasu T, Ueno S, Tachibana M, et al. 15 名中最後 (Furukawa T) (2009) TRPM1 is a component of the retinal ON bipolar cell transduction channel in the mGluR6 cascade. *Proc Natl Acad Sci USA*. 107: 332-337.
2. Nakamura M, Sanuki R, Yasuma R T, Onishi A, Nishiguchi M K, Kadowaki M, Kondo M, Miyake Y, Furukawa T. (2010) TRPM1 mutations are associated with the complete form of congenital stationary night blindness. *Mol Vision*. 16: 425-437.
3. Katoh K, Omori Y, Onishi A, Sato S, Kondo M, Furukawa T. (2010) Blimp1 suppresses Chx10 expression in differentiating retinal photoreceptor precursors to ensure proper photoreceptor development. *J Neurosci*. 30: 6515-6526.
4. Kanagawa M, Omori Y, Sato S, Kobayashi K, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Endo T, Furukawa T, Toda T. (2010) Post-translational maturation of dystroglycan is necessary for pikachurin binding and ribbon synaptic localization. *J Biol Chem*. 285: 31208-31216.
5. Krizaj D, Huang W, Furukawa T, Punzo C, Xing W. (2010) Plasticity of TRPM1 expression and localization in the wild type and degenerating mouse retina. *Vis Res*. 50: 2460-2465.
6. Omori Y, Chaya T, Katoh K, Kajimura N, Sato S, Muraoka K, Ueno S, Koyasu T, Kondo M, Furukawa T. (2010) Negative regulation of ciliary length by ciliary male germ cell-associated kinase (Mak) is required for retinal photoreceptor survival. *Proc Natl Acad Sci USA*. 107: 22671-22676.
7. Arai I, Tanaka M, Tachibana M. (2010) Active roles of electrically coupled bipolar cell network in the adult retina. *J Neurosci*. 30: 9260-9270.
8. Kondo M, Sanuki R, Ueno S, Nishizawa Y, Hashimoto N, Ohguro H, Yamamoto S, Machida S, Terasaki H, Adamus Grazyna, Furukawa T. (2011) Identification of autoantibodies against TRPM1 in patients with paraneoplastic retinopathy associated with ON bipolar cell dysfunction. *PLoS ONE*. 6: e19911.
9. Omori Y, Katoh K, Sato S, Muranishi Y, Chaya T, Onishi A, Minami T, Fujikado T, Furukawa T. (2011) Analysis of transcriptional regulatory pathways of photoreceptor genes by expression profiling of the Otx2-deficient retina. *PLoS ONE*. 6: e19685.
10. Sanuki R, Onishi A, Koike C, Muramatsu R, Watanabe S, Muranishi Y, Irie S, Ueno S, Koyasu T, et al. 16 名中最後 (Furukawa T.) (2011) Rncr3, which encodes miR-124a, is required for hippocampal axon development and retinal cone photoreceptor survival through Lhx2 suppression. *Nat Neurosci*. 14: 1125-1134.
11. Ogata-Iwao M, Inatani M, Iwao K, Takihara Y, Nakaishi-Fukuchi Y, Irie F, Sato S, Furukawa T, Yamaguchi Y, Tanihara H. (2011) Heparan sulfate regulates intraretinal axon pathfinding by retinal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 52: 6671-9.
12. Pearring J, Bojang Jr P, Shen Y, Koike C, Furukawa T, Nawy S, Gregg R. (2011) A Role for Nyctalopin, a Small Leucine-Rich Repeat Protein, in Localizing the TRP Melastatin 1 Channel to Retinal Depolarizing Bipolar Cell Dendrites. *J Neurosci*. 31: 10060-10066.
13. Kondo M, Sanuki R, Ueno S, Nishizawa Y, Hashimoto N, Ohguro H, Yamamoto S, Machida S, Terasaki H, Adamus G, Furukawa T. (2011) Identification of autoantibodies against TRPM1 in patients with paraneoplastic retinopathy associated with ON bipolar cell dysfunction. *PLoS ONE*. 6: e19911.

14. Omori Y, Araki F, Chaya T, Kajimura N, Irie S, Terada K, Muranishi Y, Tsujii T, Ueno S, et al. 14 名中最後 (Furukawa T.) (2012) Presynaptic dystroglycan-pikachurin complex regulates the proper synaptic connection between retinal photoreceptor and bipolar cells. *J Neurosci.* 32: 6126-6137.
15. Xu Y, Dhingra A, Fina M, Koike C, Furukawa T., Vardi N. (2012) mGluR6 Deletion Renders the TRPM1 Channel in Retina Inactive. *J Neurophysiol.* 107: 948-957.
16. Peachey NS, Pearing JN, Bojang P Jr, Hirschtritt ME, Sturgill-Short G, Ray TA, Furukawa T., Koike C, Goldberg AF, Shen Y, et al. (2012) Depolarizing Bipolar Cell Dysfunction due to a Trpm1 Point Mutation. *J Neurophysiol.* 108: 2442-2451.
17. Watanabe S, Sanuki R, Ueno S, Koyasu T, Hasegawa T, Furukawa T. (2013) Tropisms of AAV for subretinal delivery to the neonatal mouse retina and its application for in vivo rescue of developmental photoreceptor disorders. *PLoS ONE.* 8: e54146.
18. Tanaka M, Tachibana M. (2013) Independent control of reciprocal and lateral inhibition at the axon terminal of retinal bipolar cells. *J Physiol.* 591: 3833-3851.
19. Eberhart A, Feodorava Y, Song C, Wanner G, Kiseleva E, Hake S, Furukawa T., Kimura H, Schotta G, Leonhardt H, et al. (2013) Epigenetics of eu- and heterochromatin in inverted and conventional nuclei. *Chromosome Res.* 20: 535-554.
20. Sugita Y, Miura K, Araki F, Furukawa T., Kawano K. (2013) Contributions of retinal direction-selective ganglion cells to optokinetic responses in mice. *Eur J Neurosci.* 38: 2823-2831.
21. Yamazaki D, Funato Y, Miura J, Sato S, Toyosawa S, Furutani K, Kurachi Y, Omori Y, Furukawa T., Tsuda T, et al. (2013) Basolateral Mg²⁺ Extrusion via CNNM4 Mediates Transcellular Mg²⁺ Transport across Epithelia: A Mouse Model. *PLoS Gene.* 9: e1003983.
22. Kanda A, Noda K, Yuki K, Ozawa Y, Furukawa T., Ichihara A, Ishida S. (2013) Atp6ap2/ (Pro)renin receptor interacts with Par3 as a cell polarity determinant required for laminar formation during retinal development in mice. *J Neurosci.* 33: 19341-19351.
23. Iida A, Iwagawa T, Kuribayashi H, Satoh S, Mochizuki Y, Baba Y, Nakauchi H, Furukawa T., Koseki H, Murakami A, Watanabe S. (2014) Histone demethylase Jmjd3 is required for the development of subsets of retinal bipolar cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 111: 3751-3756.
24. Alves CH, Pellissier LP, Vos RM, Garcia Garrido M, Sothilingam V, Seide C, Beck SC, Klooster J, Furukawa T., Flannery JG, et al. (2014) Targeted ablation of Crb2 in Photoreceptor Cells induces Retinitis Pigmentosa. *Hum Mol Genet.* 23: 3384-3401.
25. Chaya T, Omori Y, Kuwahara R, Furukawa T. (2014) ICK is essential for cell type-specific ciliogenesis and the regulation of ciliary transport. *EMBO J.* 33: 1227-42.
26. Iida A, Iwagawa T, Baba Y, Satoh S, Mochizuki Y, Nakauchi H, Furukawa T., Koseki H, Murakami A, Watanabe S (2014) Roles of histone H3K27 trimethylase Ezh2 in retinal proliferation and differentiation. *Dev Neurobiol.* 2014 Dec 30.
27. Sanuki R, Watanabe S, Sugita Y, Irie S, Kozuka T, Shimada M, Ueno S, Usukura J, Furukawa T. (2015) Protein-4.1G-Mediated Membrane Trafficking Is Essential for Correct Rod Synaptic Location in the Retina and for Normal Visual Function. *Cell Rep.* pii: S2211-1247(15)00006-6.
28. Omori Y, Kitamura T, Yoshida S, Kuwahara R, Chaya T, Irie S, Furukawa T. (2015) Mef2d is essential for the maturation and integrity of retinal photoreceptor and bipolar cells. *Genes Cells.* 2015 Mar 11.

(2)その他の著作物(総説、書籍など)

(2-1)総説

1. Koike C, Numata T, Ueda H, Mori Y, Furukawa T. (2010) TRPM1: A vertebrate TRP channel responsible for retinal ON bipolar function. *Cell Calcium*. 48: 95-101.
2. 茶屋太郎, 佐藤茂, 古川貴久. (2011) 視細胞における繊毛の長さの制御以上は網膜変性を引き起こす-繊毛の長さを調節するキナーゼ Mak-. *眼科医のための先端医療*. 28: 665-666.
3. 大森義裕, 古川貴久. (2011) 繊毛キナーゼ Mak と微小管結合タンパク質 RP1 による繊毛の長さ調節機構: 網膜における視細胞変性を引き起こす新規なメカニズム. *細胞工学* 30: 536-537.
4. 加藤君子, 荒木章之, 大森義裕, 古川貴久. (2011) 網膜視細胞の機能構築-細胞運命・シナプスと繊毛の形成・ヒト疾患. *実験医学*. 29: 514-520.
5. 古川貴久, 佐貫理佳子. (2012) 様々な疾患とその治療におけるマイクロ RNA の役割. *医事新報*. 4594: 94-99.
6. 佐貫理佳子, 古川貴久. (2012) 中枢神経系特異的に発現するマイクロ RNA-124a は神経細胞成熟に必須である. *実験医学*. 30: 79-83.
7. 佐貫理佳子, 古川貴久. (2012) 中枢神経系特異的に発現するマイクロ RNA-124a は神経細胞成熟に必須である. *実験医学*. 30 (1): 79-83.
8. 渡邊哲史, 大森義裕, 古川貴久. (2014) 網膜の発生研究と再生医療への応用. *生体の科学*. 65 (3): 220-225.

(2-2)著書

1. 村西由紀, 辻井寿典, 古川貴久. (2011) 疾患モデルの作製と利用 脳・神経疾患. In: series モデル動物利用マニュアル (小幡裕一, 城石俊彦, 芹川忠夫, 田中啓二, 米川博通編), pp.147-161, 東京: エル・アイ・シー.
2. Sanuki R, Furukawa T. (2012) Roles of let-7 family miRNAs in development and differentiation. In: *MicroRNA let-7: Role in Human Diseases and Drug Discovery* (Dahiya N, ed), pp.125-144, New York: Nova Science Publishers.
3. Irie S, Furukawa T. (2014) TRPM1. In: *Mammalian Transient Receptor Potential (TRP) Cation Channels (The Handbook of Experimental Pharmacology)* (Bernd N, Flockerzi V, eds), pp 387-402, New York: Springer.
4. Omori Y, Furukawa T. (2014) Structure and Development of the Photoreceptor Ribbon Synapse. In: *Vertebrate Photoreceptors: Functional Molecular Bases* (Furukawa T, Hurley JB, Kawamura S, eds), pp.199-216, New York: Springer.
5. Irie S, Furukawa T (2014) TRPM1 and Congenital Stationary Night Blindness. In: *Pathologies Of Calcium Channels* (Weiss N, Koschak A eds.), pp.317-331, New York: Springer.
6. 古川貴久. (2014) 個体発生と遺伝子. In: *プログレッシブ生命科学* (米田悦啓, 岡村康司, 金井好克, 西田幸二編), pp.147-165, 東京: 南山堂.
7. 古川貴久. (2014) 遺伝と疾患. In: *プログレッシブ生命科学*(米田悦啓, 岡村康司, 金井好克, 西田幸二編), pp.147-165, 東京: 南山堂.

(3)国際学会発表及び主要な国内学会発表

① 招待講演 (国内会議 27 件、国際会議 21件)

■招待講演(国際)

1. Tachibana M. Synaptic transmission from bipolar cells to ganglion cells in the goldfish retina. Workshop “Active Zones as Organizers of Neuronal Communication”, Baeza, Spain, 2009/10/23.
2. Furukawa T. Molecular control of retinal photoreceptor cell fate and morphogenesis. UCLA Neuroscience Seminar, Los Angeles, USA, 2010/11/18.
3. Furukawa T. Molecular control of retinal photoreceptor cell fate and cilia formation. Pfizer, San Francisco, USA, 2010/11/22.
4. Furukawa T. Molecular development and function of the photoreceptor synapse. FASEB2011, Arizona, USA, 2011/7/21.
5. Furukawa T. A functional role of TRPM1-L retinal bipolar transduction channel. CNS2011, Zhengzhou, China, 2011/7/31.
6. Tachibana M. Reciprocal and lateral inhibitory inputs at the axon terminal of goldfish retinal bipolar cells. 5th Asia and Oceania Conference for Photobiology, Nara, 2011/8/1.
7. Furukawa T. Molecular control of vertebrate retinal development and function. Regular Seminar of Department of Biological Sciences, KAIST, Deajeon, South Korea, 2011/10/11.
8. Furukawa T. A functional role and human diseases of TRPM1 retinal ON-bipolar transduction channel. The Autumn Annual Meeting for the Korean Physiology Society, Seoul, South Korea, 2011/10/13.
9. Furukawa T. Yoshihiro Omori, Taro Chaya, Kimiko Katoh, Regulation of cilia formation by ciliary kinases. 14th Vision Research Conference, Retina Ciliopathies—From genes to mechanisms and treatment, Fort Lauderdale, USA, 2012/5/4.
10. Furukawa T. A functional role of trpm1 retinal on-bipolar transduction channel in relation with human diseases. ISER2012, Berlin, Germany, 2012/7/24.
11. Furukawa T. Molecular control of vertebrate retinal development. The Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics (MPI-CBG) Seminar, Dresden, Germany, 2012/7/26.
12. Furukawa T. Molecular control of photoreceptor synapse development. Gordon Research Conference on Visual System Development, New London, USA, 2012/8/20.
13. Tachibana M. Lateral inhibition in the inner retina. Asian Retina Meeting 2012, Hsinchu, Taiwan, 2012/10/27.
14. Tachibana M. Sophisticated information processing in the retina. The 9th Asia-Pacific Conference on Vision (APCV2013), Suzhou, China, 2013/7/5-8.
15. Furukawa T. Molecular control of vertebrate retinal development. Seminar at School of Medical Sciences, University of Aberdeen, Aberdeen, UK, 2013/9/2.
16. Furukawa T. Molecular control of vertebrate retinal development. Seminar at Division of Molecular Therapy, UCL Institute of Ophthalmology, London, UK, 2013/9/9.
17. Furukawa T. Molecular control of vertebrate retinal development. Seminar at INRA, UNH, Genes-Nutriments, Saint Genes Champanelle, France, 2013/9/11.
18. Tachibana M. Neural coding of retinal images during eye movements. Asian Retina Meeting 2014, 仙台, 2014/09/14.
19. Furukawa T. Functional roles of ciliary kinases for primary cilia formation and protein transport. 1st International Joint Symposium on Developmental Regulation of Gene Expression, Shanghai, China, 2014/11/9.

20. Furukawa T. Molecular control of photoreceptor development, Asia ARVO2015, 横浜, 2015/2/17.
21. Tachibana M. Cooperative processing of dynamic visual images by retinal ganglion cell assembly, Ritsumeikan University IVRC Symposium "Vision and Mind", 南草津, 2015/3/16.

■招待講演（国内）

1. 立花政夫. 網膜における情報処理と逃避行動. 日本基礎心理学会, 東京, 2009年12月6日.
2. 古川貴久. 転写抑制因子による視細胞の運命決定と分化の制御機構. 第2回 Retina Research Meeting, 東京, 2009年12月12日.
3. 古川貴久. 網膜の発生と機能の分子機構～遺伝情報による神経回路の作られ方～. 大阪大学生命機能研究科研究交流会, 大阪, 2010年2月26日.
4. 古川貴久. 網膜の発生と機能の分子機構～遺伝情報による神経回路の作られ方～. 第5回感覚器シンポジウム, 東京, 2010年3月11日.
5. 古川貴久. マウスおよびヒト網膜ON双極細胞におけるTRPM1-Lチャンネルの機能解析. 視覚科学フォーラム, 筑波大学, 2010年8月26日.
6. 古川貴久. 網膜研究による中枢神経系の構築機構の解明～細胞分化からシナプス形成まで～. 富山大学大学院特別セミナー, 富山, 2010年12月13日.
7. 古川貴久. 網膜の細胞運命決定 シナプスと繊毛の形成の分子制御. 東京大学大学院医学系研究科「医学共通講義 機能生物学」, 東京, 2011年2月14日.
8. 古川貴久. 網膜基礎研究から眼科疾患の解明へ～繊毛病、停止性夜盲、腫瘍関連網膜症～. 北摂眼科勉強会, 吹田, 2011年6月8日.
9. 立花政夫. 荒井 格, 田中雅史. Lateral inhibition through electrically-coupled bipolar-cell network in the retina. 第34回日本神経科学大会（日本・中国神経科学学会合同シンポジウム）, 横浜, 2011年9月15日.
10. 古川貴久. 網膜色素変性を引き起こす視細胞の繊毛の長さ調節機構の解明. 第15回JRPS研究助成金授与式, 浦和, 2011年9月24日.
11. 古川貴久. 網膜視細胞を救うために. 日本網膜色素変性症協会（JRPS）群馬県支部医療講演, 前橋, 2012年6月23日.
12. 古川貴久. 網膜視細胞を救うために. 日本網膜色素変性症協会（JRPS）長野県支部医療講演, 佐久, 2012年6月24日.
13. 古川貴久. 中枢神経系特異的マイクロ RNA-124a の機能解析. 福岡大学医学部小児科セミナー, 福岡, 2012年9月3日.
14. 古川貴久. 網膜の発生と機能の基礎研究 - 失明克服にむけて -. 第30回大阪科学賞表彰式・記念講演, 大阪, 2012年11月29日.
15. 立花政夫. Retina as an "analogue-to-digital" converter, The Memorial Lecture for Dr. S. Hagiwara. 第90回日本生理学会大会, 東京, 2013年3月29日.
16. 古川貴久. 脳を制御するマイクロ RNA. 第109回日本精神神経学会学術集会, 福岡, 2013年5月23日.
17. 古川貴久. 網膜視細胞を救うために. 日本網膜色素変性症協会（JRPS）埼玉県支部医療講演会, 埼玉, 2013年6月9日.
18. 古川貴久. 網膜視細胞を救うために. 日本網膜色素変性症協会（JRPS）栃木県支部医療講演会, 宇都宮, 2013年6月30日.
19. 古川貴久. 網膜変性を救うために. 上野製薬株式会社 創業95周年記念講演会, 兵庫県三田, 2013年9月26日.
20. 古川貴久. Functional roles of ciliary kinases for cilia formation and retinal degeneration associated with cilia dysfunction. 第61回日本臨床視覚電気生理学会, 大阪府豊中, 2013年10月5日.

21. 古川貴久. 網膜の発生と機能構築の分子メカニズム. 奈良先端科学技術大学特別セミナー, 奈良県生駒, 2013年11月15日.
22. 古川貴久. 網膜研究による中枢神経系構築メカニズムの解明～シナプス形成、マイクロRNA～. 日本医科大学特別セミナー, 東京, 2014年1月10日.
23. 古川貴久. 中枢神経系特異的マイクロRNA-124aによる精神神経機能制御. 千里ライフサイエンスセミナーE5-生命科学・医薬研究を拓くマイクロRNAの研究最前線, 大阪府吹田, 2014年2月21日.
24. 古川貴久. 網膜視細胞の発生研究から目指す視細胞変性・細胞死の克服と遺伝子治療. 第118回日本眼科学会総会, 東京, 2014年4月6日.
25. 古川貴久. 網膜視細胞発生の分子機構. 新適塾特別版“山村雄一記念ライフホール解説講演会”, 大阪府吹田, 2014年4月23日.
26. 古川貴久. 網膜視細胞シナプスの位置形成のメカニズムと生理的意義. 第55回組織細胞化学会総会・学術総会シンポジウム, 松本, 2014年9月27日.
27. 古川貴久. 網膜におけるシナプス形成因子の探索. CREST「脳神経回路」研究領域/シナプス関連研究チーム合同ワークショップ「シナプス形成の分子メカニズムとその異常による病態」, 東京, 2014年9月15日.

② 口頭発表 (国内会議 21件、国際会議 4件)

■口頭発表 (国際)

1. Furukawa T. Morphogenesis of vertebrate retinal photoreceptor cells. IPR International Symposium 2012, Osaka, 2012/11/22.
2. Irie S, Sanuki R, Furukawa T. Micro RNA-124a is required for hippocampal axogenesis and retinal cone survival through Lhx2 suppression. 第8回研究所ネットワーク国際シンポジウム 再生医学・再生医療の先端融合的共同研究拠点シンポジウム合同シンポジウム, 京都, 2013/6/27.
3. Furukawa T. A molecular mechanism for laminar organization of photoreceptor synapses. 2013 ISOCB/ ARVO Ocular Cell Biology Conference, Oxford, UK, 2013/9/6.
4. Furukawa T. Functional roles of Rax homeoprotein in mouse retina development. ISER2014, San Francisco, USA, 2014/7/21.

■口頭発表 (国内)

1. 荒井 格, 田中雅史, 立花政夫. Function of electrical synapses among retinal bipolar cells. 日本神経科学会, 名古屋, 2009年9月16日.
2. 古川貴久. Molecular control of photoreceptor cell development by Otx2 transcription factor. OIST Workshop, 沖縄, 2009年11月10日.
3. 田中雅史, 立花政夫. キンギョ Mb1型双極細胞におけるEGTA感受性の異なるグルタミン酸放出経路. 視覚科学フォーラム, 筑波, 2010年8月26日.
4. 古川貴久. 網膜神経回路のシナプス形成と生理機能発現の解析. 包括脳ネットワーク夏のワークショップ CREST・さきがけ脳関連領域講演会/研究報告会, 神戸, 2011年8月23日.
5. 佐貫理佳子, 古川貴久. 網膜と脳に高発現するマイクロRNAのmiR124aは錐体視細胞維持に必須である. 第15回視覚科学フォーラム研究会, 大阪府豊中, 2011年8月29日.
6. 田中雅史, 立花政夫. Local and global inhibition at the axon terminal of goldfish retinal bipolar cells. 第34回日本神経科学大会, 横浜, 2011年9月16日.
7. 古川貴久. 網膜シナプス形成の超高压電顕を用いた解析. 大阪大学超高压電顕センター医生物学系共同利用報告会, 大阪府吹田, 2011年11月22日.

8. 田中雅史, 立花政夫. キンギョ Mb1 型双極細胞の軸索終末部における局所抑制と側抑制. 視覚科学フォーラム, 毛呂山町, 2012年8月24日.
9. 渡邊哲史, 古川貴久. AAV ベクターの血清型による網膜標的細胞の特異性の比較と Crx 欠失マウスのレスキューへの応用. 第5回 Retina Research Meeting, 東京, 2012年12月8日.
10. 松本彰弘, 立花政夫. Coding of “unstationary images” by retinal ganglion cells. 第91回日本生理学会大会, 鹿児島, 2013年3月16-19日.
11. 佐貫理佳子, 渡邊哲史, 入江彰一, 古川貴久. miR-124a は神経細胞の成熟と維持に関与する. 第15回日本 RNA 学会年会, 松山, 2013年7月24-26日.
12. 立花政夫. 網膜はどのような視覚情報をどのように脳に送っているのか?. 第17回視覚科学フォーラム, 草津, 2013年8月5日.
13. 杉田祐子, 三浦健一郎, 河野憲二, 古川貴久. マウス OKR における網膜視細胞リボンシナプスの役割. 第17回視覚科学フォーラム, 草津, 2013年8月5-6日.
14. 南卓矢, 佐貫理佳子, 古川貴久. 網膜視細胞で発現する SAM ドメイン蛋白質の発現と機能の解析. 第17回視覚科学フォーラム, 草津, 2013年8月5-6日.
15. 小塚孝司, 三浦隆義, 佐貫理佳子, 古川貴久. 単一細胞ラベリング法によるマウス網膜層構造形成の観察. 第17回視覚科学フォーラム, 草津, 2013年8月5-6日.
16. 雁木美衣, 高田昌彦, 立花政夫. 網膜 ON 型運動方向選択性細胞の応答形成機構. 視覚科学フォーラム第18回研究会, 前橋, 2014年8月18日.
17. 松本彰弘, 立花政夫. 眼球運動を模した光刺激に対する網膜神経節細胞応答の解析. 視覚科学フォーラム第18回研究会, 前橋, 2014年8月18日.
18. 入江彰一, 茶屋太郎, 名定優, 佐貫理佳子, 古川貴久. 転写因子 Rax は網膜の初期形成から視細胞の運命決定や成熟までを制御する. 視覚科学フォーラム第18回研究会, 前橋, 2014年8月18日.
19. 入江彰一, 茶屋太郎, 名定優, 佐貫理佳子, 古川貴久. 転写因子 Rax は網膜の初期形成から視細胞の運命決定や成熟までを制御する. 第87回日本生化学会大会, 京都, 2014年10月16日.
20. 入江彰一, 古川貴久. Rax はマウス網膜の視細胞の成熟と生存を制御する. 第7回 Retina Research Meeting-RRM, 東京, 2014年11月22日.
21. 北村民樹, 古川貴久. Analysis of molecular mechanisms underlying transcriptional regulation of photoreceptor development by Mef2d, 第8回神経発生討論会, 福岡, 2015年3月20日

③ ポスター発表 (国内会議 21 件、国際会議 12 件)

■ ポスター発表 (国際)

1. Furukawa T. Sumoylation controls retinal progenitor proliferation by repressing cell cycle exit in Xenopus. Neuroscience 2010, San Diego, USA, 2010/11/14.
2. Furukawa T, Omori Y, Chaya T, Katoh K, Kajimura N, Sato S, Ueno S, Koyasu T, Kondo M. Negative Regulation of Ciliary Length By Ciliary Kinase Mak Is Essential For Retinal Photoreceptor Survival. ARVO2011, Florida, USA, 2011/5/2.
3. Sanuki R, Watanabe S, Irie S, Furukawa T. In vivo function of miR-124a in the retina through the analysis of the Rncr3 (retinal non-coding RNA 3) mutant mice. FASEB2011, Arizona, USA, 2011/6/21.
4. Furukawa T, Sanuki R. In Vivo Functional Analysis of Mir-124a Through The Rncr3 (retinal Non-coding Rna3) Knockout Mice. ARVO ISOCB Ocular Cell Biology Conference 2011, Vancouver, Canada, 2011/9/10.
5. Chaya T, Omori Y, Katoh K, Furukawa T. Functional balance between ciliary kinase Mak and a microtubule-associated protein RP1 regulates ciliary length and survival of retinal photoreceptor cells. ASCB2011, Denver, USA, 2011/12/4.
6. Sanuki R, Furukawa T. Rncr3 (retinal non-coding RNA 3), which encodes miR-124a,

is required for hippocampal axon development and retinal cone photoreceptor survival through Lhx2 suppression. ASCB2011, Denver, USA, 2011/12/6.

7. Araki F, Furukawa F. Presynaptic Dystroglycan-pikachurin Complex Regulates the Proper Synaptic Connection between Photoreceptor and Bipolar Cells. ARVO2012, Fort Lauderdale, USA, 2012/5/6.
8. Tanaka M, Tachibana M. Independent modulation of bipolar cell outputs by reciprocal and lateral inhibition in the inner retina. The 42nd Annual Society for Neuroscience Meeting, New Orleans, USA, 2012/10/17.
9. Yamazaki R, Katoh K, Sanuki R, Furukawa T. G9a Histone Methyltransferase Activity in Retinal Progenitors is Essential for Proper Differentiation and Survival of Mouse Retinal Cells. ARVO2013, Fort Lauderdale, USA, 2013/5/5-9.
10. Watanabe S, Sanuki R, Ueno S, Furukawa T. Tropisms of AAV for Subretinal Delivery to the Neonatal Mouse Retina and Its Application for In Vivo Rescue of the Crx Knockout Retina. ARVO2013, Fort Lauderdale, USA, 2013/5/5-9.
11. Furukawa T, Chaya T, Omori Y. ICK ciliary kinase is essential for ciliogenesis in retinal/ neuronal progenitors and regulation of ciliary protein transport at the ciliary tip. ARVO2014, Orland, USA, 2014/5/4.
12. Irie S, Furukawa T. A role of the homeoprotein transcription factor rax in postnatal photoreceptor development. ISER2014, San Francisco, USA, 2014/7/20-24.

■ポスター発表（国内）

1. 杉田祐子, 古川貴久. Role of ON-Direction Selective Ganglion Cells of Mouse Retina in Optokinetic Responses. 第 88 回日本生理学会大会, 横浜, 2011 年 3 月 28 日.
2. 沼田朋大, 古川貴久. TRPM1: a vertebrate TRP channel responsible for retinal ON bipolar function. 第 88 回日本生理学会大会, 横浜, 2011 年 3 月 29 日.
3. 茶屋太郎, 大森義裕, 加藤君子, 古川貴久. 微小管結合タンパク質 RP1 と繊毛キナーゼ Mak の機能的バランスは網膜視細胞の繊毛の長さで生存を制御する. 第 34 回日本神経科学学会, 横浜, 2011 年 9 月 16 日.
4. 佐貫理佳子, 古川貴久. 中枢神経系特異的に高発現するマイクロ RNA-124a の機能解析. 第 84 回日本生化学大会, 京都, 2011 年 9 月 23 日.
5. 荒木章之, 大森義裕, 古川貴久. 視細胞リボンシナプスにおけるジストログリカンの重要性. 第 34 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2011 年 12 月 13 日.
6. 田中雅史, 立花政夫. 網膜内層における局所抑制と側抑制による双極細胞の二重制御, 日本神経科学大会, 名古屋, 2012 年 9 月 19 日.
7. 佐貫理佳子, 渡邊哲史, 古川貴久. マイクロ RNA-124a の海馬神経細胞軸索形成と網膜錐体視細胞における機能 (MicroRNA-124a regulates hippocampal axogenesis and retinal cone photoreceptor survival). 第 35 回日本神経科学学会, 名古屋, 2012 年 9 月 19 日.
8. 立花政夫, 松本彰弘. 複数の網膜神経節細胞サブタイプによる非静止画像の協同的な符号化. 第 91 回日本生理学会大会, 鹿児島, 2013 年 3 月 16-19 日.
9. 佐貫理佳子, 渡邊哲史, 入江彰一, 古川貴久. 網膜シナプス層の位置決定の分子メカニズム. 平成 25 年度包括脳ネットワーク 夏のワークショップ, 名古屋, 2013 年 8 月 29 日.
10. 佐貫理佳子, 杉田祐子, 渡邊哲史, 入江彰一, 島田真理子, 古川貴久. 網膜神経回路におけるシナプス位置制御による層構造形成メカニズム—Analysis of molecular mechanisms underlying layered neural network formation in the mouse retina. 第 36 回日本分子生物学会年会, 神戸, 2013 年 12 月 3-6 日.
11. 渡邊哲史, 佐貫理佳子, 上野真治, 古川貴久. アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターの血清型による網膜標的細胞の特異性の比較と網膜変性症モデルマウスのレスキューへの応用—Tropisms of AAV for Subretinal Delivery to the Neonatal Mouse Retina

and Its Application for In Vivo Rescue of Developmental Photoreceptor Disorders.
第 36 回日本分子生物学会年会, 神戸, 2013 年 12 月 3-6 日.

12. 茶屋太郎, 大森義裕, 古川貴久. 神経前駆細胞の繊毛形成と繊毛内輸送の制御におけるキナーゼ ICK の機能解析. 第 7 回神経発生討論会, 大阪府吹田, 2014 年 3 月 13 日.
13. 立花政夫, 松本彰弘. 複数の網膜神経節細胞サブタイプによる非静止画像の協同的な符号化, 日本生理学会, 鹿児島, 2014 年 3 月 16 日.
14. 小塚孝司, 佐貫理佳子, 古川貴久. 複数遺伝子座から発現される miR-124a の役割の比較 Comparison of functional role among miR-124a members expressed from multiple loci. 第 16 回 RNA 学会年会, 名古屋, 2014 年 7 月 24 日.
15. 松本彰弘, 立花政夫. 眼球運動時における網膜神経節細胞群の協同的な光応答. 日本神経科学学会大会, 横浜, 2014 年 9 月 11 日.
16. 杉田祐子, 佐貫理佳子, 古川貴久. 視運動性応答の時空間周波数特性への網膜視細胞リボンシナプスの寄与. 第 37 回日本神経科学大会年会, 横浜, 2014 年 9 月 11 日.
17. 佐貫理佳子, 古川貴久. 網膜シナプス結合の正しい位置形成は視覚機能に必須である The formation of correct synapse location in the retina is essential for proper visual function. 第 37 回日本神経科学大会年会, 横浜, 2014 年 9 月 11 日.
18. 入江彰一, 茶屋太郎, 名定優, 佐貫理佳子, 古川貴久. 転写因子 Rax は網膜の初期形成から視細胞の運命決定や成熟までを制御する. 第 87 回日本生化学会大会, 京都, 2014 年 10 月 16 日.
19. 北村民樹, 大森義裕, 古川貴久. マウス網膜層構造形成過程の単一細胞ラベリング法による観察 Observation of the developmental process of the mouse retinal layer structures by single cell labeling techniques. 第 87 回日本生化学会大会, 京都, 2014 年 10 月 16 日.
20. 島田真理子, 古川貴久. 網膜の正しいシナプス結合の位形成置は視覚機能に必須である. 第 37 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2014 年 11 月 27 日.
21. 吉田怜代, 古川貴久. Otx2 欠損マウス網膜の遺伝子発現プロファイル解析と錐体双極細胞に発現する膜貫通蛋白質 Tmem215 の同定. 第 37 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2014 年 11 月 27 日.

(4)受賞・報道等

① 受賞

「古川」グループ

大阪科学賞「網膜の発生と機能の基礎研究-失明克服に向けて-」

古川貴久, 2012 年 11 月 29 日

② マスコミ(新聞・TV等)報道(プレス発表をした場合にはその概要もお書き下さい。)

「古川」グループ

日本経済新聞	2009 年 12 月 1 日 朝刊
読売新聞	2009 年 12 月 28 日 朝刊
日経産業新聞	2010 年 12 月 7 日 朝刊
日経産業新聞	微小 RNA が神経形成に関与, 2011 年 8 月 22 日
読売新聞	神経形成遺伝物質が調整, 2011 年 8 月 22 日
毎日新聞	微小の RNA が神経形成に関与, 2011 年 8 月 22 日
産経新聞	微小リボ核酸, 神経形成に関与, 2011 年 8 月 22 日
日刊工業新聞	マイクロ RNA 神経細胞に重要, 2011 年 8 月 22 日
毎日新聞	網膜色素変性症遺伝子治療成功, 2013 年 1 月 16 日
NHK ニュース	網膜色素変性症遺伝子治療成功, 2013 年 1 月 16 日
日経新聞	細胞の「繊毛」輸送機能を解明, 2014 年 5 月 6 日
NHK ニュース	たんぱく質不足 動体視力低下, 2015 年 2 月 6 日

日本経済新聞	動体視力の低下 たんぱく質が関与 阪大、運転などに活用期待、 2015年2月6日
読賣新聞	動体視力の低下解明 阪大 維持するたんぱく質確認、 2015年2月6日
産経新聞	動体視力低下を解明 阪大チーム網膜老化で接合部変化、 2015年2月7日
JST Science Portal	サイエンスポータル 老化に伴う動体視力低下の仕組み解明、 2015年2月6日
時事通信	動体視力低下の仕組み解明＝接続部に乱れ、2015年2月6日
YOMIURI ONLINE	動体視力の低下解明…維持するたんぱく質を確認、 2015年2月6日
週刊科学新聞	動体視力低下のメカニズム解明、2015年2月20日
日経産業新聞	iPS 難病治療支える 網膜の発生・機能解明、2015年2月24日
科学雑誌 Newton	年をとると動体視力が低下するしくみを解明、2015年3月25日(水)

(5)成果展開事例

①社会還元的な展開活動

「古川」グループ

我々が作製した様々な遺伝子組換えマウス(ノックアウトマウス、ノックインマウス、トランスジェニックマウス)のラインは理研バイオリソースセンターに寄託しており、日本語(<http://mus.brc.riken.jp/>)ならびに英語のホームページ(<http://www.brc.riken.jp/lab/animal/en/>)から世界に公開しており、世界の研究者からそれらマウスのリクエストが数十件に上っており、研究分野の発展に大きく貢献している。

§ 5. 研究期間中の活動

5.1 主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2011年4月14日	新適塾「脳と社会」第1回	千里ライフサイエンスセンター	約100人	脳研究の社会への関わりについて一般聴衆を含めた講演会を主催
2011年6月17日	新適塾「脳と社会」第2回	千里ライフサイエンスセンター	約100人	脳研究の社会への関わりについて一般聴衆を含めた講演会を主催
2011年10月21日	新適塾「脳と社会」第3回	千里ライフサイエンスセンター	約100人	脳研究の社会への関わりについて一般聴衆を含めた講演会を主催
2011年12月22日	新適塾「脳と社会」第4回	千里ライフサイエンスセンター	約100人	脳研究の社会への関わりについて一般聴衆を含めた講演会を主催
2012年3月21日	新適塾「脳と社会」第5回	千里ライフサイエンスセンター	約100人	脳研究の社会への関わりについて一般聴衆を含めた講演会を主催
2012年10月4日	新適塾「脳と社会」第6回	千里ライフサイエンスセンター	約100人	脳研究の社会への関わりについて一般聴衆を含めた講演会を主催
2012年10月6日	灘高土曜講座	灘高等学校	52人	特別講座
2012年12月27日	新適塾「脳と社会」第7回	千里ライフサイエンスセンター	約100人	脳研究の社会への関わりについて一般聴衆を含めた講演会を主催
2013年2月27日	新適塾「脳と社会」第8回	千里ライフサイエンスセンター	約100人	脳研究の社会への関わりについて一般聴衆を含めた講演会を主催
2013年3月8日～3月9日	大阪大学 蛋白質研究所セミナー“中枢神経研究を拓く新しい潮流”	大阪大学 蛋白質研究所 1階講堂	52人	学術交流
2013年6月25日	新適塾「脳はおもしろい」第1回	千里ライフサイエンスセンタービル	約100人	脳研究の最新の知見を紹介する学術講演会を主催

2013年8月19日	高校生向け蛋白研セミナー	大阪大学 蛋白質研究所 1階講堂	約50名	高校生向けに生命科学の最近の知見について紹介
2013年9月27日	新適塾「脳はおもしろい」第2回	千里ライフサイエンスセンタービル	約100人	脳研究の最新の知見を紹介する学術講演会を主催
2013年12月18日	新適塾「脳はおもしろい」第3回	千里ライフサイエンスセンタービル	約100人	脳研究の最新の知見を紹介する学術講演会を主催
2014年2月21日	千里LSセミナーE5 生命科学・医薬研究を拓くマイクロRNAの研究最前線	千里ライフサイエンスセンタービル	約200人	脳研究の最新の知見を紹介する学術講演会を主催
2014年4月11日	新適塾「脳はおもしろい」第4回	千里ライフサイエンスセンタービル	約100人	脳研究の最新の知見を紹介する学術講演会を主催
2014年7月15日	新適塾「脳はおもしろい」第5回	千里ライフサイエンスセンタービル	約100人	脳研究の最新の知見を紹介する学術講演会を主催
2014年9月16日	新適塾「脳はおもしろい」第6回	千里ライフサイエンスセンタービル	約100人	脳研究の最新の知見を紹介する学術講演会を主催
2015年1月8日	新適塾「脳はおもしろい」第7回	千里ライフサイエンスセンタービル	約100人	脳研究の最新の知見を紹介する学術講演会を主催
2015年3月13日	新適塾「脳はおもしろい」第8回	千里ライフサイエンスセンタービル	約100名	脳研究の最新の知見を紹介する学術講演会を主催

§ 6. 最後に

「古川」ラボの平成 26 年度の集合写真

