

京都大学若手人材海外派遣事業 ジョン万プログラム
研究者派遣プログラム

成果報告書

提出日：平成29年 4月20日

【基本情報】

○申請者

採 択 年 度：平成28年度

部 局 名 等：医学部附属病院薬剤部

職 名：助教

氏 名：大村 友博

研究課題名：神経炎症における microRNA を介したミクログリア p53-c-Maf 制御機構の解明とその意義

○渡航先

国 名：アメリカ合衆国

研究機関名：University of Washington

研究室名等：[研究室名] Neurology, Gwenn Garden Laboratory

[職名等・氏名] Professor and Vice Chair, Neurology・Gwenn Garden

渡 航 期 間：平成28年6月1日～平成29年3月20日（293日）

○渡航期間中の出張

出 張 先： 該当なし

目 的：

期 間：

出 張 先：

目 的：

期 間：

出 張 先：

目 的：

期 間：

京都大学若手人材海外派遣事業 ジョン万プログラム 研究者派遣プログラム

【成果】

○プロジェクトの成果及び今後の展開

・研究概要

神経炎症は、中枢神経系において神経変性疾患における急性期および慢性期に観察されるが、特にミクログリアにおける神経炎症は神経変性の初期に起こると考えられており、中枢神経系疾患の症状を増悪させる可能性が考えられている。

ミクログリアは中枢神経系の免疫反応を調節する細胞であるが、神経変性疾患を引き起こす物質の一つである活性酸素種（ROS）が、ミクログリアに対してどのように反応し制御しているかについては不明な点が多い。私が留学した Gwenn Garden 研究室（以下、Garden Lab）では、DNA 障害を引き起こす ROS がミクログリアにおいて転写因子 p53 を活性化し、microRNA155 等を介して転写因子 c-Maf を制御することで、ミクログリアの機能に影響を与える可能性を見出している。しかし、ミクログリアの挙動がどのように制御されているかはまだ不明な点が多い。そこで本研究では、炎症や DNA 障害に対してミクログリアの挙動がどのように制御されているか解明する目的で実験を行った。

各種 shRNA ベクターを構築し、培養細胞に遺伝子導入して標的遺伝子の発現抑制効果について検討した。さらに標的遺伝子の shRNA AAV vector を構築し、HEK293 細胞に遺伝子導入してウイルス作製後、マウス由来初代培養ミクログリアを用いて検討を行った。この時点で帰国せざるを得なくなったためまだ結果は出ていないが、Garden Lab のメンバーに引き継ぎを行い、現在実験は継続中である。

・国際共同研究の立上げ・ネットワークの構築

現在のところ共同研究などの予定については具体的な話はしていないが、帰国後も研究の助言などをしていただくことについては Prof. Gwenn Garden も了承済である。

これまで、私が所属する研究室と Garden lab との間には交流が無かったが、今回の渡航で Garden lab と良好な関係を築くことができたため、共同研究開始のきっかけとなったと考える。

また、ラボミーティングでは毎回、Garden lab だけでなく、Neurology に関係するほかの 4 つから 5 つの研究室（Neurology Group と呼んでいる）と合同でラボミーティングを行っており、他の研究室の研究内容について学ぶことができただけでなく、他の PI の方々とも知り合いになることができたので、必要に応じて共同研究などを考えていきたい。

・国際共著論文の投稿・発表等の状況、国際学会等での発表状況 [予定を含む]

渡航期間中に当初計画していた研究成果を得ることができなかつたため、現在のところ国際共著論文の執筆には至っていない。しかし、今後ディスカッションを継続し、共著論文の発表を目指す。

京都大学若手人材海外派遣事業 ジョン万プログラム 研究者派遣プログラム

・在外研究経験によって習得した能力等

私が属した Garden lab は、大きな研究室ではなかったが、学生やスタッフの交流は盛んであった。また、週 1 回ラボミーティングがあるが、このラボミーティングは Garden lab だけでなく Neurology に関係する 4 つから 5 つの研究室 (Neurology Group と呼んでいる) と共同でミーティングを行っており、Garden lab の研究内容だけでなく他の Lab の内容も把握することができ、議論も大変活発だった。また、ラボミーティングでは時折、各 PI の NIH のグラントの申請書についてもディスカッションすることがあり、日本の科研費申請書とは全く異なり、研究についての進捗や方法などについて極めて具体的に記載することが求められることがわかった。さらに各研究室のポストドク候補の発表も聞くことができ、多方面でいろいろ勉強になった。

研究室の運営方法についてはラボマネージャーや研究者、テクニシャンなどの仕事がそれぞれ明確に区別されていて、大変効率的に研究が進むような環境づくりがなされていると感じた。一方で、大学院生や学生に対する指導では実験で起こった際のトラブルシューティングへの対応を大切にしており、そこからいろいろ学ぶことで学生などのスキルアップや思考力の増強を図っていることがあると感じ、指導面というところでは大変参考になった。

・在外研究経験を活かした今後の展開

渡航中に行った研究については Prof. Garden と今後もディスカッションを行い、共著論文の発表を目指したい。私は最近、パーキンソン病発症機構と microRNA との関連性に興味を持っているが、本研究で得た知識や技術、経験を今後の研究活動に活かしていきたい。また、本渡航で得たネットワークを有効活用し、国際共同研究の新規立ち上げなどを積極的に行っていきたいと考えている。

京都大学若手人材海外派遣事業 ジョン万プログラム
研究者派遣プログラム

英文成果報告書

○申請者情報

部 局 名 : Clinical Pharmacology and Therapeutics, Kyoto University Hospital

職 名 : Assistant Professor

氏 名 : Tomohiro Omura

研究課題名 : The p53 regulates c-Maf through microRNA in neuroinflammation in microglia

渡 航 期 間 : From June 1, 2016 to March 20, 2017

○渡航先情報

国 名 : United States of America

研究機関名 : Department of Neurology, University of Washington

研究室名等 : Gwenn Garden Laboratory

受入研究者名 : Gwenn Garden

○渡航報告

With the support of the John Mung Program, I had the opportunity to study at the Gwenn Garden Laboratory (hereinafter referred to as "Garden Lab") within the Department of Neurology, University of Washington, United States, from March 25, 2016 to March 20, 2017 (the program's support period was from June 1, 2016 to March 20, 2017). The Garden Lab focuses on research aimed at revealing the relationship between neuroinflammation and microRNA as well as p53-c-Maf. It is not a big laboratory, but the interactions between students and staff are very active.

I was able to hold discussions regarding my research with Prof. Gwenn Garden, Principal Investigator (PI). These were held in her office whenever needed, with no requirement to make an appointment, which gave me a feeling of openness. In addition, at weekly laboratory meetings, four or five laboratories related to neurology (the Neurology Group) would come together, with the Garden Lab, to hold a joint lab meeting. Aside from Garden Lab's research contents, we were also able to learn about the research contents of other labs, and the discussions were always very active. Each PI would also give an occasional presentation on the grant application process at laboratory meetings. I learned that the grant application form requires a very specific description of the whole picture, progress and future prospects, etc. of the research, which I found very useful. Furthermore, I had the chance to listen to presentations by postdoctoral candidates from each laboratory. I was able to learn about multidisciplinary research on neurochemistry, which was very beneficial. Thanks to the Neurology Group's joint lab meetings, I also became acquainted with other PIs, and I am considering collaborative research as necessary.

Moreover, we also held biweekly group meetings aside from the laboratory meetings. I found these to be very useful in relation to the smooth operation of the laboratory as we were able to share the status of the laboratory with everyone by checking the progress of each researcher's experiments and report any problems occurring within the laboratory, etc.

**京都大学若手人材海外派遣事業 ジョン万プログラム
研究者派遣プログラム**

I generally performed experiments at the Garden Lab, but this lab also interacted with the above-mentioned Neurology Group; thus, depending on the content, I also conducted experiments at other Neurology Group laboratories. Whenever this was the case, I was able to discuss experiments with researchers from other laboratories, from which I gained valuable experience. Although my research did not reach the stage it had originally been planned to reach, I was able to conduct a smooth handover to my fellow team members upon my return to Japan owing to the fact that I worked as part of a team of three. It was at this time that I came to appreciate the importance of conducting research as part of a team. Over recent years in Japan, an increasing amount of research on one theme has been conducted by a team. The impact of this type of team research, similar to that seen in the United States, is less time taken to obtain results and create a paper. Furthermore, other team members are able to step in should one researcher leave, meaning the research can be continued without delay. I thus witnessed the importance of conducting research within a team.

In the laboratory, the duties of lab managers, researchers, technicians, and others are clearly distinguished from each other, and I felt that a highly efficient environment in which to conduct research had been created. For example, it seemed that emphasis was placed on the efficient obtaining of results from experiments by having a specialist in the field construct a gene expression vector and a technician work on Western Blotting, etc. Regarding the provision of instructions for graduate and undergraduate students, the laboratory values the response taken to troubleshooting whenever an experiment fails, and students are able to improve their experimental techniques and ability to think. As a result, students gain in confidence by overcoming these types of difficulties, which I found very useful in terms of instructional aspects. I learned a great deal during my study period in the United States, and I look forward to making use of the experience in the future.