

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：ドーパミンによる行動の発達と発現の制御機構

2. 研究代表者名：小林 和人（福島県立医科大学医学部附属生体情報伝達研究所 教授）

3. 研究概要

本研究では、広くげっ歯類から霊長類までを対象にした総合的研究をとおして、ドーパミンによる脳機能発達と行動制御の仕組みの解明を目指している。これまでに、1) イムノキシン細胞標的法を中心とした最先端の遺伝子改変技術により、中脳ドーパミン系が主要な役割を持ち、前頭皮質、線条体、側坐核が関与する運動や学習の制御神経回路の解明に取り組んだ。また、2) 特定ニューロンの神経伝達を一過性に抑制するためにイムノキシン細胞標的法を発展させたイムノテタヌストキシン伝達抑制法を開発し、線条体投射路の機能解明に応用した。さらに、3) 霊長類の神経回路の研究に発展させるために、サル脳内へ正確かつ再現性の高いベクター注入技術を確立するとともに、げっ歯類及びサル脳内において、逆行性輸送を介して遺伝子導入を可能とする新規レンチウイルスベクターを開発した。今後、これらのアプローチを組み合わせ、ドーパミン伝達に依存する行動制御の神経回路機構をさらに詳細に解明する。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

本研究の成功の鍵は研究遂行に必要な技術の開発にある。これまで、新規の標的神経細胞機能制御法、レンチウイルスベクター導入法および遺伝子改変動物の開発など、必要な技術を当初の研究計画に比べ若干の遅れはあるものの順調に開発しており高く評価できる。今後、これらの技術を組み合わせた多面的アプローチを本格的に展開し、当初の目標達成に向け研究を進展させることが期待できる。ただし、残りの期間で一層の成果をあげるため、多方面に展開し拡散傾向にある研究テーマに優先順位を付け焦点を絞って効率的に研究を進めることが望まれる。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

これまでに、1) 標的神経細胞の神経伝達を一過性に抑制するイムノテタヌストキシン伝達抑制法を開発し、線条体投射路の機能解析に応用し、更に2) サルの脳内において逆行性輸送を介して高頻度に遺伝子導入を可能とする逆行性輸送レンチウイルスベクターを開発した。これらの技術は国際的にトップレベルのもので神経科学研究全体への波及効果も大きく高く評価できる。更にこれら独自に開発した先端的遺伝子改変技術を用いて、ヒトの注意欠陥多動性障害(ADHD)にも結びつける可能性のある動物モデルの作成を目指しており、今後の成果が期待できる。

4-3. 今後の研究に向けて

これまでの研究は、本プロジェクトの基礎固めの段階に相当し、この部分については国際的にトップレベルの成果をあげており高く評価できる。今後、これらの技術を駆使することにより、残りの期間内で当初の目標を達成することが期待される。ただし、特定神経細胞をブロックした後、学習行動実験で評価解析を行っている研究においては、学習実験を繰り返すと脳の代償機能が生じるため、解析の際に注意が必要である。プロジェクトの運営においては、各共同研究者の役割を明確にし、代表者の目標達成に向けて優先順位を付け、効

率的に研究を進めることが望まれる。特に、ヒトを対象とした研究グループは、認知機能障害におけるドーパミンの役割解明に焦点を当てて研究を進めることが望まれる。

4-4. 戦略目標に向けての展望

本研究の成果は、ドーパミン神経系に依存する学習や経験に基づく行動の獲得、発現、制御の基盤となる神経機構の理解をはじめ、ドーパミン神経系の異常によると想定されているヒトの精神・神経疾患やADHDなどの病態の理解につながることを期待される。また、本研究で開発した新しい研究技術は、神経科学や脳神経疾患の研究の発展に貢献することが期待される。

4-5. 総合的評価

本研究の目標の一つは脳の機能発達と学習メカニズム解明研究の遂行に必要な技術の開発にあるが、この点は当初の計画に沿って必要な技術の開発に成功し、その成果は国際的にトップレベルのもので高く評価できる。今後、これらの技術を組み合わせて、生理学、解剖学、行動学などを駆使した多面的アプローチを本格化し、当初の目標達成に向け研究を進展させることを期待したい。また、ドーパミン神経系の異常によると想定されているヒトの病態の解明に寄与することも期待される。ただ、残りの期間で一層の成果をあげるため、共同研究体制を目標に向けて緊密化するとともに、拡散傾向にある研究テーマに優先順位をつけ、集約的に研究を進めることが望まれる。