

**(独) 科学技術振興機構
戦略的創造研究推進事業
チーム型研究(CREST)
追跡評価用資料**

**研究領域「脳を知る」
(1995～2004)**

**研究総括 大塚 正徳
研究総括 久野 宗**

2010.6.26

追跡調査要旨

(1) 追跡調査の目的

CREST は、「科学技術創造立国」をめざし、明日の科学技術につながる知的資産の形成を図ることを目的とし、大学や国立試験研究機関などの研究ポテンシャルを活用しつつ、重点化した目的基礎研究を推進するものとして平成 7 年度に発足した。その後平成 14 年度には、国の科学技術政策や社会的・経済的ニーズを踏まえ、国が定めた戦略目標の達成に向けた基礎的研究を推進する戦略的創造研究推進事業として再編成されて今日に至っている。CREST の研究は研究総括のマネジメントのもと、研究総括と領域アドバイザーの助言を得て、研究代表者を中心とした研究チームを複数編成して推進される。

CREST は平成 21 年度までに発足した 63 研究領域のうち、既に 32 研究領域が研究実施期間を終了し、成果の展開期に入っている。目的基礎研究の推進をする CREST においては、研究成果の学術的な評価を得ることや研究結果が実用化などに発展するには、一定の期間が必要になると思われる。このため独立行政法人科学技術振興機構(JST)では、領域終了から 5 年経過を目途に「研究終了後一定期間を経過した後、副次的効果を含めて研究成果の発展状況や活用状況等を明らかにし、事業及び事業運営の改善に資すること」を目的とする追跡調査を実施することとした。

CREST がスタートした平成 7 年度に発足した「脳を知る」(脳の機能)ならびに平成 9 年度に発足した脳関連 3 領域の 1 領域である「脳を知る」領域を取り上げて追跡調査を行い、当該領域において実施された各課題に関して、①研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用および波及効果、②科学技術の進展への貢献を明らかにすることを目的とするものである。

本研究領域は、脳機能の解明のうち、人間たる所以の根元である脳の働きの理解を目標とする研究を対象とし、具体的には、「脳の発生分化機構」、「神経回路網の構造、機能と形成機構」、「脳の高次機能(記憶、学習、意識、情動、認識と生体リズムなど)」、「コミュニケーションの脳機能」の解明を目標として実施された。

(2) 研究領域における全課題の研究成果の発展状況や活用状況

本研究領域の各研究課題研究期間中に発表された原著論文数は 26 の研究課題全体で 1,930 報であった。そのうち平成 21 年 9 月の調査時点で被引用件数が 100 件を超えている原著論文数は 172 報(発表論文数の 8.9%)に上っており、また被引用件数が 1,000 件を超えている原著論文も 2 報あった。さらに、発表論文の属する学術分野、発表年ごとの被引用件数上位 1% (トムソンロイター社による公表値)に含まれる論文数も 20 報に上っていた(表 A)。特許についてみると、本研究期間中に出願されたパテントファミリー数は本研究領域全体で 48 件であり、出願特許総数は 145 件であった。そのうち平成 21 年 9 月の調査時点で特許として成立していたのは、国内・海外を含めて 46 件(成立率: 31.7%)であった(表 A)。以上の客観的な数値データより、本研究期間中の成果は調査対象分野の科学技術の進展に大きく貢献していると言えよう。

本研究終了後の状況についてみると、各課題の研究代表者は本研究終了以降においても研究展開・発展にともなう研究予算を獲得していた(表 B)。そのうち JST の発展研究(SORST)として継続しているのが 6 件あり、5 名の研究代表者が他の CREST に採択されていた。本研究終了後の原著論文については、各課題の研究代表者が著者となっているもので、本研究課題に関連すると思われるものをキーワード検索により抽出した。本研究領域全体の原著論文数は、本研究期間中と比較すると少なくなっているものの 1,293 報に上っていた。そのうち平成 21 年 9 月の調査時点で被引用件数が 100 件を超えている原著論文数は 31 報(発表

論文数の 2.4%)に上っており、さらに被引用件数上位 1%に含まれる論文数も 12 報あった (表 A)。特許については、各課題の研究代表者が発明者となっている特許を抽出したが、いずれも本研究課題との関連性があると判断されるものであった。本研究終了後に出願された特許ファミリー数は本研究領域全体で 72 件であり、出願特許総数は 203 件であった。本研究期間中よりも多くなっていたが、これには岡野栄之元研究代表者、裏出良博元研究代表者が大きく寄与している。調査時点で特許として成立していたのは、国内・海外を含めて 20 件 (成立率: 9.9%) であった (表 A)。以上のことから、CREST において実施された各課題研究が、引き続いて基礎研究の進展に大きく貢献していることが判明した。

(3) 研究成果から生み出された科学技術的、社会的および経済的な波及効果

詳細調査対象として抽出した 5 研究課題 (研究代表者名: 岡野栄之、金澤一郎、井原康夫、河野憲二、三品昌美) については、科学技術的、社会的および経済的な波及効果について、聴き取りを主体とした調査を行った。

A. 医療・福祉に繋がる取り組み

岡野らのヒト成人脳における神経幹細胞の発見はニューロンの新生を示唆し、神経疾患の治療に新たな取り組みをもたらした。現在、iPS 細胞を発見した山中伸弥教授グループと連携した研究も推進しており、脊髄再生について慶応大学病院と共同研究している。また、神経疾患の前臨床試験では副作用の見極めをマウス等で行うのは限界があるので、霊長類であるトランスジェニックマーマウスは医薬品の研究開発に貢献すると期待されている。ハンチントン病は日本では症例が少ないものの、国際的には関心が高い難病であって、金澤らの RNA 干渉によるマウスの治療効果は、原因療法の可能性を示した点で意義が大きい。河野は、眼球運動と連動する上肢のなめらかな運動の関係を解明して手の動きから脳の障害を早期に見つけるという発想のもとに、京大病院と共同研究している。井原はアルツハイマー病の評価基準づくりを行うプロジェクトで、髄液中の A β や τ 蛋白質の測定に基づく簡便な診断方法による早期発見や治療法の実用化を目指している。

B. 新たな科学知識の汎用化、科学技術の振興に繋がる取り組み

脊髄損傷サルヒト神経幹細胞移植による治療やトランスジェニックマーマウスの作出、眼球運動と運動能力の向上、グルタミン酸受容体やデルフィリンによる脳機能の制御、運動学習効果などについて新聞発表がされ、反響が大きいものもあった。

著作、市民講座、報道機関などを通して、岡野は幹細胞科学分野に関して、井原はアルツハイマー病に関する啓蒙活動を活発に行っている。金澤も「脳の世紀推進会議」副理事長として、脳科学の普及に積極的で、「日本ハンチントン病ネットワーク」の支援活動も行っている。

C. 企業等においてすでにはじまっている応用・実用化の取り組み

岡野の神経幹細胞関係の研究で成立した特許の一部はバイオベンチャー企業や大手製薬企業に供与され、各社は独自に医薬品としての応用・実用化の取り組みを進めている。また、国内大手製薬企業と神経系疾患向けに再生医療用医薬品の製品化が促進されている。

アルツハイマー病との相関が明らかとなった A β 40 と A β 42 の高感度定量法を利用した ELISA キットは、和光純薬工業と免疫生物研究所の 2 社から研究用試薬として販売されている。

目次

| | |
|---|----|
| 第1章 調査概要..... | 1 |
| 1-1 調査の対象と調査方法 | 1 |
| 1-1-1 研究領域の概要 | 1 |
| 1-1-2 調査方法 | 3 |
| 1-2 全研究課題の調査の纏め..... | 7 |
| 1-2-1 研究者情報 | 7 |
| 1-2-2 研究助成金 | 11 |
| 1-2-3 論文 | 13 |
| 1-2-4 特許 | 19 |
| 1-2-5 受賞 | 23 |
| 1-3 代表事例について | 25 |
| 第2章 研究領域における研究の継続・発展状況..... | 26 |
| 2-1 研究領域としてのねらいと達成状況..... | 26 |
| 2-2 研究課題ごとの研究のねらいと研究期間中の達成状況および研究期間終了後の継続・発展の状況..... | 28 |
| 2-2-1 脳神経系を構成する細胞の多様性の形成機構（研究代表者：岡野 栄之） | 28 |
| 2-2-2 遺伝子変換マウスによる脳機能の解明（研究代表者：勝木 元也） | 30 |
| 2-2-3 ヒト脳の単一神経細胞の発現遺伝子（研究代表者：金澤 一郎） | 31 |
| 2-2-4 感覚から運動への情報変換の分散階層処理神経機構（研究代表者：篠田 義一） | 32 |
| 2-2-5 脳内光受容とサーカディアンリズム（研究代表者：深田 吉孝） | 33 |
| 2-2-6 視覚認識の脳内過程（代表研究者：藤田 一郎） | 34 |
| 2-2-7 神経系形成における Glial cells missing 遺伝子の機能（研究代表者：堀田 凱樹） | 36 |
| 2-2-8 アルツハイマー病における神経細胞死の解明（研究代表者：井原 康夫） | 37 |
| 2-2-9 運動指令構築の脳内メカニズム（研究代表者：河野 憲二） | 38 |
| 2-2-10 人間の高次精神過程に関わるコラム構造・配列（研究代表者：田中 啓治） | 39 |
| 2-2-11 神経ネットワーク形成の遺伝子プログラム（研究代表者：野田 昌晴） | 40 |
| 2-2-12 神経結合の形成、維持、再編成を制御する分子機構の解明（研究代表者：藤澤 肇） | 41 |
| 2-2-13 脳形成遺伝子と脳高次機能（研究代表者：三品 昌美） | 42 |
| 2-2-14 フェロモンの記憶に関わるシナプスメカニズムの解析（研究代表者：市川 真澄） | 44 |
| 2-2-15 脳膜神経関連の分子機構（研究代表者：裏出 良博） | 46 |
| 2-2-16 シナプス可塑性の分子機構と脳の制御機能（研究代表者：小澤 滯司） | 47 |

| | |
|---|----|
| 2-2-17 Gタンパク質共役受容体の高次構造 (研究代表者: 芳賀 達也) | 49 |
| 2-2-18 神経系の遺伝的プログラムと可塑的メカニズム (研究代表者: 松崎 文雄) | 51 |
| 2-2-19 脳の神経回路形成と可塑性の分子機構 (研究代表者: 村上 富士夫) | 52 |
| 2-2-20 抑制性シナプス可塑性の分子機構の解明とその応用 (研究代表者: 小西 史朗) | 54 |
| 2-2-21 脂質メディエーターの dual receptor 系と神経機能 (研究代表者: 清水 孝雄) | 55 |
| 2-2-22 脳の初期発生制御遺伝子群の体系的収集と機能解析 (研究代表者: 平良 眞規) | 57 |
| 2-2-23 回路網形成における神経活動の関与メカニズム (研究代表者: 津本 忠治) | 58 |
| 2-2-24 細胞膜上機能分子の動態と神経伝達調節メカニズム (研究代表者: 重本 隆一) | 60 |
| 2-2-25 行動制御系としての前頭前野機能の解明 (研究代表者: 丹治 順) | 62 |
| 2-2-26 学習・記憶のシナプス前性メカニズムの解明 (研究代表者: 八尾 寛) | 64 |
| 第3章 研究成果から生み出された科学技術的、社会的および経済的な波及効果 | 65 |
| 3-1 脳神経系を構成する細胞の多様性の形成機構 (研究代表者: 岡野 栄之) | 65 |
| 3-1-1 研究期間中における状況 | 65 |
| 3-1-2 研究終了後の基礎研究としての継続・発展状況 | 66 |
| 3-1-3 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用および波及効果 | 68 |
| 3-1-4 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用および波及効果 | 70 |
| 3-2 ヒト脳の単一神経細胞の発現遺伝子 (研究代表者: 金澤 一郎) | 72 |
| 3-2-1 研究期間中における状況 | 72 |
| 3-2-2 研究終了後の基礎研究としての継続・発展状況 | 73 |
| 3-2-3 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用および波及効果 | 74 |
| 3-2-4 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用および波及効果 | 75 |
| 3-3 アルツハイマー病における神経細胞死の解明 (研究代表者: 井原 康夫) | 77 |
| 3-3-1 研究期間中における状況 | 77 |
| 3-3-2 研究終了後の基礎研究としての継続・発展状況 | 78 |
| 3-3-3 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用および波及効果 | 79 |
| 3-3-4 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用および波及効果 | 81 |
| 3-4 運動指令構築の脳内メカニズム (研究代表者: 河野 憲二) | 82 |
| 3-4-1 研究期間中における状況 | 82 |
| 3-4-2 研究終了後の基礎研究としての継続・発展状況 | 83 |
| 3-4-3 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用および波及効果 | 84 |
| 3-4-4 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用および波及効果 | 85 |
| 3-5 脳形成遺伝子と脳高次機能 (研究代表者: 三品 昌美) | 87 |

| | |
|--|----|
| 3-5-1 研究期間中における状況 | 87 |
| 3-5-2 研究終了後の基礎研究としての継続・発展状況 | 88 |
| 3-5-3 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用および波及効果 | 89 |
| 3-5-4 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用および波及効果 | 90 |
| 3-6 まとめ | 92 |

第1章 調査概要

1-1 調査の対象と調査方法

1-1-1 研究領域の概要

(1) 戦略目標

「脳機能の解明」

脳は多くの画期的な発見が行われる可能性を秘めている研究対象であり、21世紀に残された数少ない巨大フロンティアのひとつである。また、脳科学の進歩は、人間たる所以の根元である脳を知ることにつながり、脳を知るとは即ち人間を理解することにつながる。また、脳科学研究の成果は、脳の老化の防止、アルツハイマー病等脳・神経系の困難な病気の克服、脳の原理を生かしたコンピューターやロボットの開発による新技術・新産業の創出につながる。このような意味で脳科学の推進を図り、脳機能の解明を行うことは、正に人類課題となってきた。

したがって、戦略目標を、人間の理解の基礎として脳の働きを知るとともに、新技術・新産業の創出にも繋がることを念頭においた「脳機能の解明」とする。

なお、この脳機能の解明を行うためには、脳の働きの理解を目指す「脳を知る」、脳の老化、疾病のメカニズムの理解と制御を目指す「脳を守る」、脳型の情報処理システムの理解と構築を目指す「脳を創る」といった研究領域において、明確な研究目標を設定し、計画的に取り組む必要がある。

(2) 領域名称

「脳を知る」

(3) 領域の概要

脳機能の解明のうち、人間たる所以の根元である脳の働きの理解を目標とする研究を対象とする。具体的には、「脳の発生分化機構」、「神経回路網の構造、機能と形成機構」、「脳の高次機能（記憶、学習、意識、情動、認識と生体リズムなど）」、「コミュニケーションの脳機能」の解明を目標とする。

(4) 研究総括

研究総括は、戦略目標達成に向けた研究を推進するため、バーチャルインスティテュートとなる研究領域の長として、採択課題の決定、研究計画（研究費、研究チーム編成を含む）の調整、研究代表者との意見交換、研究への助言、課題評価、その他必要な手段を通じ研究領域の研究マネジメントを行う。本領域では、平成7～9年度採択課題と平成10～11年度採択課題とで、各々異なる研究総括の下に研究が推進された。研究総括の所属機関、

担当期間等を表 1 に示す。

表 1 研究総括 (敬称略)

| 氏名 | 所属 (当時) | 所属 (現) | 採択年度 |
|-------|----------------------------|-------------------------|-----------------|
| 大塚 正徳 | 日本臓器製薬 (株) 生物活性科学研究所 顧問 | 日本学士院会員 東京医科歯科大学名誉教授 | 平成 7～ 9 年度 |
| 久野 宗 | 京都大学・自然科学研究機構 名誉教授 | 故人 | 平成 10～ 11 年度 |

(5) 研究代表者と研究課題一覧

表 2～表 6 に、本調査の対象とした各研究課題の研究代表者名と研究課題名を、採択年度ごとに一覧の形に纏めて示す。採択年度は平成 7 年度から平成 11 年度までの 5 年間に亘っており、研究期間は各々平成 8 年 4 月～平成 13 年 3 月、平成 8 年 12 月～平成 13 年 11 月、平成 9 年 11 月～平成 14 年 10 月、平成 10 年 12 月～平成 15 年 11 月、平成 11 年 11 月～平成 17 年 3 月 (重本研究代表者の課題のみ、平成 16 年 10 月まで) であった。

表 2 研究代表者と研究課題一覧 (平成 7 年度採択分)

| No. | 研究代表者名 | 研究課題名 |
|-----|--------|--------------------------------------|
| 1 | 岡野 栄之 | 脳神経系を構成する細胞の多様性の形成機構 |
| 2 | 勝木 元也 | 遺伝子変換マウスによる脳機能の解明 |
| 3 | 金澤 一郎 | ヒト脳の単一神経細胞の発現遺伝子 |
| 4 | 篠田 義一 | 感覚から運動への情報変換の分散階層処理神経機構 |
| 5 | 深田 吉孝 | 脳内光受容とサーカディアンリズム |
| 6 | 藤田 一郎 | 視覚認識の脳内過程 |
| 7 | 堀田 凱樹 | 神経系形成における Glial cells missing 遺伝子の機能 |

表 3 研究代表者と研究課題一覧 (平成 8 年度採択分)

| No. | 研究代表者名 | 研究課題名 |
|-----|--------|----------------------------|
| 8 | 井原 康夫 | アルツハイマー病における神経細胞死の解明 |
| 9 | 河野 憲二 | 運動指令構築の脳内メカニズム |
| 10 | 田中 啓治 | 人間の hochi 精神過程に関わるコラム構造・配列 |
| 11 | 野田 昌晴 | 神経ネットワーク形成の遺伝子プログラム |
| 12 | 藤澤 肇 | 神経結合の形成、維持、再編成を制御する分子機構の解明 |
| 13 | 三品 昌美 | 脳形成遺伝子と脳高次機能 |

表 4 研究代表者と研究課題一覧 (平成 9 年度採択分)

| No. | 研究代表者名 | 研究課題名 |
|-----|--------|--------------------------|
| 14 | 市川 眞澄 | フェロモンの記憶に関わるシナプスメカニズムの解析 |
| 15 | 裏出 良博 | 脳膜神経相関の分子機構 |
| 16 | 小澤 澁司 | シナプス可塑性の分子機構と脳の制御機能 |
| 17 | 芳賀 達也 | G 蛋白質共役受容体の高次構造 |
| 18 | 松崎 文雄 | 神経系の遺伝的プログラムと可塑的メカニズム |
| 19 | 村上 富士夫 | 脳の神経回路形成と可塑性の分子機構 |

表 5 研究代表者と研究課題一覧（平成 10 年度採択分）

| No. | 研究代表者名 | 研究課題名 |
|-----|--------|---------------------------------|
| 20 | 小西 史朗 | 抑制性シナプス可塑性の分子機構の解明とその応用 |
| 21 | 清水 孝雄 | 脂質メディエーターの dual receptor 系と神経機能 |
| 22 | 平良 真規 | 脳の初期発生制御遺伝子群の体系的収集と機能解析 |
| 23 | 津本 忠治 | 回路網形成における神経活動の関与メカニズム |

表 6 研究代表者と研究課題一覧（平成 11 年度採択分）

| No. | 研究代表者名 | 研究課題名 |
|-----|--------|-------------------------|
| 24 | 重本 隆一 | 細胞膜上機能分子の動態と神経伝達調節メカニズム |
| 25 | 丹治 順 | 行動制御系としての前頭前野機能の解明 |
| 26 | 八尾 寛 | 学習・記憶のシナプス前性メカニズムの解明 |

1-1-2 調査方法

図 1 は調査手順をフローチャートの形に纏めたものである。まず、(1)調査を実施するに当たって必要な事前情報を把握する目的で事前調査を行い、(2)事前調査結果を中間報告として取り纏め、(3)研究総括へのヒアリングを実施した。目的は、詳細調査のための代表的課題の抽出、および領域を全体として捉えた場合の成果・意義等を明らかにすることであった。次いで、(4)代表的課題について、本研究終了後の継続・発展の状況や、研究成果から生み出された波及効果等を詳細に調査する目的で、研究代表者へのインタビューを実施し、(5)上述の調査結果を取り纏めて、最終的に本追跡調査報告書を作成した。

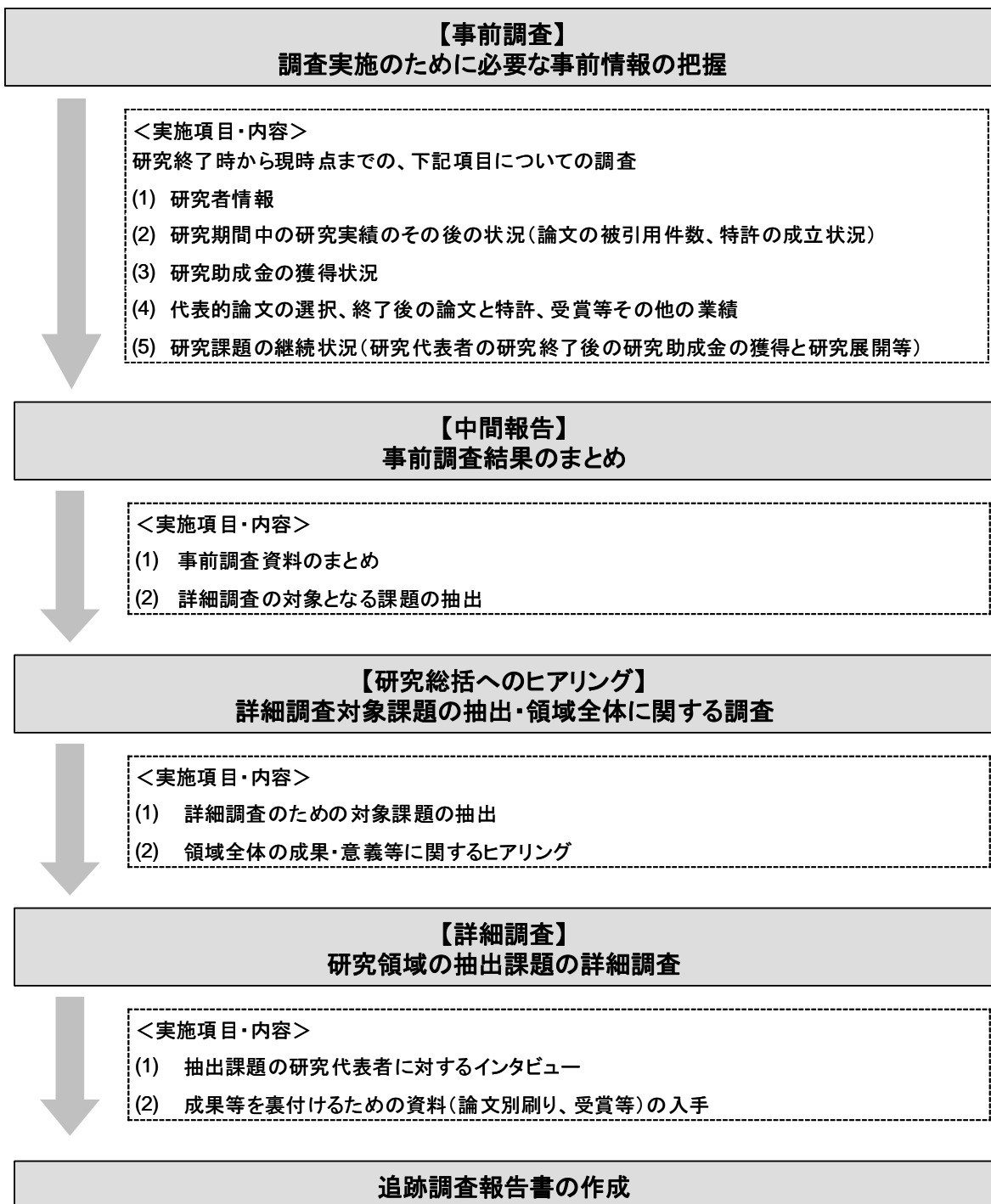


図 1 追跡調査の実施フローチャート

(1) 事前調査

事前調査は、研究領域終了から本調査時点に至るまでの概要を把握するための文献調査、研究業績を把握するための各種データベースによる調査から構成された。

A.文献調査

調査対象とした文献は、研究領域に関連する報告書、研究領域の参加研究者による解説文献、原著論文等であった。

研究領域に関連する報告書としては、事後評価報告書、研究終了報告書を主たる調査対象とした。その他、中間評価報告書、研究年報、CRESTのホームページも適宜参照した。

解説文献、原著論文等については、研究終了報告書に掲載されているものの中から選ぶことを基本としたが、場合によってはWeb上での調査も行い、研究代表者のホームページを参照した。

B.各種データベース調査

論文、特許、受賞、競争的資金獲得状況等について、Web情報、各種データベース等を参照して調査した。

①研究者情報

各研究課題の研究代表者については、本研究採択時、本研究終了時、および調査時点での所属・役職、連絡先等を調査した。情報ソースとしては、研究領域に関連する報告書、科学技術振興機構(以下、JSTと略記)提供資料、研究代表者のホームページを参照した。

②研究助成金

各研究課題の研究代表者が、本研究以降に獲得した研究助成金について調査した。内閣府の競争的研究資金制度一覧¹に掲載されている制度名を対象として、それぞれの制度のデータベースを参照した。

③発表論文

本研究に関連して発表された論文の被引用件数は、トムソン・ロイター社のWeb of Scienceを用いて調査した。調査対象の論文は、本研究期間中の発表論文、終了後の論文に大別される。本研究期間中の論文としては、各研究課題の終了報告書で「主な研究成果」としてリストアップされている論文を調査対象とした。本研究終了後の論文としては、研究代表者が著者となっている論文に限定し、更に本研究との関連性があるものを調査対象とした。具体的には、研究代表者名と本研究のキーワード、および本研究終了後の期間を検索条件としてWeb of Scienceを用いた検索を行った。得られた論文リストについて書誌事項および抄録をチェックし、同姓同名の他者の論文などのノイズを排除した。本研究

¹ <http://www8.cao.go.jp/cstp/compefund/index.html>

と関連性がある論文に絞り込むに当たってのポイントはキーワードの選択であった。キーワードは事後評価報告書、研究終了報告書および本研究期間中の論文の検索結果として得られる抄録を参考にして、本研究期間中の論文が全て検索できるようなキーワード群を選定し、それらを「OR」で連結した。

論文の被引用件数については、被引用件数上位1%に含まれているか否かについても調査した。トムソン・ロイター社のESI (Essential Science Indicator)²では、直近の11年間に発表された論文について、論文の発表年、論文の属する学術分野ごとに被引用件数の上位1%にあたる被引用件数を公表している。この値以上の被引用件数を得ている論文を、被引用件数上位1%に含まれる論文として抽出した。

④特許

本研究期間中の出願特許および終了後の出願特許について、海外等への関連出願の有無、調査時点におけるそれらの登録状況を調査した。本研究期間中の出願特許としては、各研究課題の終了報告書で「主な研究成果」としてリストアップされている出願特許を調査対象とした。本研究終了後については、研究代表者が発明者となっているもので、終了時点から調査時点までの期間に出願された特許を調査対象とした。

使用したデータベースは、国内出願特許については、日本国特許庁の電子図書館の検索データベース³、国際出願特許については、欧州特許庁の esp@cenet⁴であった。先ず国内出願特許について登録状況等を調査し、各々の国内出願特許に対して優先権主張関係で関連のある国際出願特許を esp@cenet で調査した。国内出願特許と、優先権主張関係で関連のある出願特許の群とを1つのパテントファミリーとして整理した。

⑤受賞

本研究期間中については、各研究課題の終了報告書で「主な研究成果」としてリストアップされている受賞を整理した。さらに研究代表者のホームページを参照して、本研究期間中および終了後の受賞を追加調査した。

(2) 研究総括へのヒアリング

本研究領域発足当時の脳の研究の現状と本領域のねらい、研究課題の選考について、個々の研究課題の成果、また、研究領域としての成果と意義を伺った。さらに、事前調査資料を基に、終了後の研究の継続・発展、社会的あるいは経済的な波及効果についても意見を求めた。

(3) 抽出課題の詳細調査

² <http://www.thomsonscientific.jp/products/esi/>

³ <http://www.ipdl.inpit.go.jp/homepg.ipdl>

⁴ http://ep.espacenet.com/advancedSearch?locale=jp_EP

事前調査結果ならびに研究総括との相談の上、詳細調査の対象となる課題 5 件を抽出した。5 課題の研究代表者の研究室を訪問し、本研究終了後の基礎研究としての継続・発展状況や、研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用および波及効果および研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用および波及効果等をインタビュー形式で調査した。調査時には事前調査結果を取り纏めた資料を提供し、研究代表者の参考に供した。

1-2 全研究課題の調査の纏め

1-2-1 研究者情報

各研究課題の研究代表者について、本研究採択時、本研究終了時、および調査時点での所属および役職を表 7 に纏めた。

表 7 研究者情報

| No. | 採択年度 | 研究代表者 | 課題名称 | 所属（本研究採択時） | 所属（本研究終了時） | 所属（現在） |
|-----|------|-------|--------------------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| 1 | H07 | 岡野栄之 | 脳神経系を構成する細胞の多様性の形成機構 | 筑波大学 基礎医学系分子神経生物学教授 | 大阪大学 大学院医学系研究科教授 | 慶應義塾大学 医学部生理学教室教授 |
| 2 | H07 | 勝木元也 | 遺伝子変換マウスによる脳機能の解明 | 東京大学 医科学研究所教授 | 東京大学 医科学研究所教授 | (独)日本学術振興会 学術システム研究センター 副所長 |
| 3 | H07 | 金澤一郎 | ヒト脳の単一神経細胞の発現遺伝子 | 東京大学 医学部脳研神経内科教授 | 東京大学 大学院医学系研究科教授 | 日本学術会議 会長 |
| 4 | H07 | 篠田義一 | 感覚から運動への情報変換の分散階層処理神経機構 | 東京医科歯科大学 医学部第一生理学講座教授 | 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科教授 | 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科教授 |
| 5 | H07 | 深田吉孝 | 脳内光受容とサーカディアンリズム | 東京大学 大学院理学系研究科生物化学専攻教授 | 東京大学 大学院理学系研究科教授 | 東京大学 大学院理学系研究科生物化学専攻教授 |
| 6 | H07 | 藤田一郎 | 視覚認識の脳内過程 | 大阪大学 医学部教授 | 大阪大学 大学院基礎工学研究科教授 | 大阪大学 大学院生命機能研究科 認知脳科学研究室教授 |
| 7 | H07 | 堀田凱樹 | 神経系形成における Glial cells missing 遺伝子の機能 | 東京大学 大学院理学系研究科教授 | 国立遺伝学研究所 所長・教授 | 大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構 機構長 |

| | | | | | | |
|----|-----|------|----------------------------|---------------------------------------|--|--|
| 8 | H08 | 井原康夫 | アルツハイマー病における神経細胞死の解明 | 東京大学 医学部附属脳研究施設 教授 | 東京大学 大学院医学系研究科 教授 | 同志社大学 生命医科学部 教授 |
| 9 | H08 | 河野憲二 | 運動指令構築の脳内メカニズム | 通産省工業技術院 電子技術総合研究所 主席研究官 | 産業技術総合研究所 脳神経情報研究部門 部門長 | 京都大学 大学院医学研究科認知行動脳科学分野 教授 |
| 10 | H08 | 田中啓治 | 人間の高次精神過程に関わるコラム構造・配列 | (独)理化学研究所 情報科学研究室 主任研究員 | (独)理化学研究所 脳科学総合研究センター グループディレクター | (独)理化学研究所 脳科学総合研究センター 副センター長 認知機能表現研究チーム チームリーダー |
| 11 | H08 | 野田昌晴 | 神経ネットワーク形成の遺伝子プログラム | 岡崎国立共同研究機構 基礎生物学研究所 教授 | 岡崎国立共同研究機構 基礎生物学研究所 教授 | 自然科学研究機構 基礎生物学研究所 統合神経生物学研究部門 教授 |
| 12 | H08 | 藤澤肇 | 神経結合の形成、維持、再編成を制御する分子機構の解明 | 名古屋大学 大学院理学研究科 教授 | 名古屋大学 大学院理学研究科 教授 | 名古屋大学 名誉教授 |
| 13 | H08 | 三品昌美 | 脳形成遺伝子と脳高次機能 | 東京大学 医学部 教授 | 東京大学 大学院医学系研究科 教授 | 東京大学 大学院医学系研究科分子神経生物学教室 教授 |
| 14 | H09 | 市川眞澄 | フェロモンの記憶に関わるシナプスメカニズムの解析 | (財)東京都神経科学総合研究所 解剖発生学研究部門 主任研究員 | (財)東京都神経科学総合研究所 解剖発生学研究部門 主任研究員 | (財)東京都医学研究機構 東京都神経科学総合研究所 基盤技術研究センター 副参事研究員 |
| 15 | H09 | 裏出良博 | 脳膜神経相関の分子機構 | (財)大阪バイオサイエンス研究所 分子行動生物学部門 副部長 | (財)大阪バイオサイエンス研究所 部長 | (財)大阪バイオサイエンス研究所 分子行動生物学部門 研究部長 大阪大学 大学院医学系研究科 招聘教授 |
| 16 | H09 | 小澤澁司 | シナプス可塑性の分子機構と脳の制御機能 | 群馬大学 医学部生理学第二講座 教授 | 群馬大学 医学部 教授 | 高崎健康福祉大学 健康福祉学部医療情報学科 教授 |
| 17 | H09 | 芳賀達也 | G蛋白質共役受容体の高次構造 | 東京大学 大学院医学系研究科 教授 | 学習院大学 理学部生命科学研究所 所長・教授 | 学習院大学 理学部生命科学科 教授 生命分子科学研究所 所長 |

| | | | | | | |
|----|-----|-------|---------------------------------|------------------------------------|---|---|
| 18 | H09 | 松崎文雄 | 神経系の遺伝的プログラムと可塑的メカニズム | 国立精神・神経センター 神経研究所遺伝子工学研究部 室長 | (独)理化学研究所 発生再生科学総合研究センター グループディレクター | (独)理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター 非対称細胞分裂研究グループ グループリーダー |
| 19 | H09 | 村上富士夫 | 脳の神経回路形成と可塑性の分子機構 | 大阪大学 大学院基礎工学研究科 教授 | 大阪大学 大学院生命機能研究所 教授 | 大阪大学 大学院生命機能研究科 研究科長・教授 |
| 20 | H10 | 小西史朗 | 抑制性シナプス可塑性の分子機構の解明とその応用 | (株)三菱化学生命科学研究所 室長 | (株)三菱化学生命科学研究所 生命科学研究部・分子神経生物 室長 | 徳島文理大学 香川薬学部病態生理学 講座 教授 |
| 21 | H10 | 清水孝雄 | 脂質メディエーターの dual receptor 系と神経機能 | 東京大学 大学院医学系研究科 教授 | 東京大学 大学院医学系研究科生化学分子生物学 教授 | 東京大学 大学院医学系研究科・医学部 研究科長・医学部長・教授 |
| 22 | H10 | 平良眞規 | 脳の初期発生制御遺伝子群の体系的収集と機能解析 | 東京大学 大学院理学系研究科生物科学専攻 助教授 | 東京大学 大学院理学系研究科生物科学専攻 助教授 | 東京大学 大学院理学系研究科生物科学専攻 准教授 |
| 23 | H10 | 津本忠治 | 回路網形成における神経活動の関与メカニズム | 大阪大学 医学部 教授 | 大阪大学 大学院医学系研究科 教授 | (独)理化学研究所 脳科学総合研究センター 大脳皮質回路可塑性研究チーム ユニットリーダー |
| 24 | H11 | 重本隆一 | 細胞膜上機能分子の動態と神経伝達調節メカニズム | 岡崎国立共同研究機構 生理学研究所 教授 | 自然科学研究機構 生理学研究所 教授 | 自然科学研究機構 生理学研究所 大脳皮質機能研究系脳形態解析部門 教授 |
| 25 | H11 | 丹治順 | 行動制御系としての前頭前野機能の解明 | 東北大学 大学院医学系研究科 教授 | 東北大学 大学院医学系研究科 教授 | 玉川大学 脳科学研究所 所長・教授 |
| 26 | H11 | 八尾寛 | 学習・記憶のシナプス前性メカニズムの解明 | 東北大学 大学院理学系研究科 教授 | 東北大学 大学院生命科学研究所 教授 | 東北大学 大学院生命科学研究所 教授 |

本研究領域で採択された研究課題は、研究分野も研究対象も多岐にわたっているため、本研究領域のねらいである「脳の発生分化機構」、「神経回路網の構造、機能と形成機構」、「脳の高次機能（記憶、学習、意識、情動、認識と生体リズムなど）」と「学問分野・研究対象・キーワード」を二軸としたマップを表 8 に示し、各研究課題がどの分野に位置するのかを明確にした。なお、表中の数字は課題の通し番号である。また、研究対象として用

いた生物を色分けすることにより、分子からヒトの研究までの研究課題が浮かび上がるように工夫した。

この表を俯瞰することによって本領域で行われた研究は、ショウジョウバエの発生・分化に関する遺伝子の発見から、ノックアウトマウスによるほ乳類での機能解析、ニワトリ等を用いた光受容とリズム、マウス・ラットやサルを用いた *in vivo* 実験による神経システムの解明、さらにはヒトの病気の解明へと広がっていることが分かる。

表 8 各研究課題の位置づけ

| | 学問分野 | 研究対象 | キーワード | 研究領域「脳を知る」のねらい | | | |
|------------|---------------|--------------|-----------------|-----------------------------|------------------|---------------|---------|
| | | | | 脳の発分化機構 | 神経回路網の構造・機能と形成機構 | 脳の高次機構 | |
| 物質 | 分子生物学および細胞生物学 | 遺伝子・蛋白質 | クローニング | 7 | 3 16 | | |
| | | | RNA結合蛋白質 | 1 | | | |
| | | | 概日時計遺伝子 | | 5 | | |
| | | 神経伝達物質とその受容体 | グルタミン酸受容体 | | 16 | | |
| | | | AMPA受容体 | | 16, 24 | | |
| | | | GABA受容体 | | 16, 20 | | |
| | | | | | 23 | | |
| | | | NMDA受容体 | | 2 | 13 | |
| | | | | | 24 | | |
| | | | ドーパミン受容体 | | 2, 19 | | |
| | | | Gタンパク質共役受容体 | | 17 | | |
| シナプス | 可塑性 | 脂質メディエーター受容体 | | | 21 | | |
| | | プロスタグランジン | | | 15 | | |
| イオンチャネル | 可塑性 | | 18 | 2, 19, 23 14, 16, 20, 26 | 6 13 | | |
| | | | | 3 11 | 26 | | |
| 形態 | 発生・発達神経科学 | 神経系の発生、分化、形成 | 神経幹細胞 | 1 18 | | | |
| | | | 側性 | | 19 | | |
| | | | 軸索誘導 | | 12, 19, 23 | | |
| | | | 脳由来神経栄養因子 | | 23 | | |
| | | | 制御遺伝子 | | 22 | | |
| | | シナプス・ニューロン | | | 12, 19 | | |
| 成長因子 | | | | | | | |
| 機能 | システム神経科学 | 視覚 | 眼球運動と視覚情報処理 | | | 24 4, 6, 9 | |
| | | | 光情報伝達経路 | | 5, 11 | | |
| | | 嗅覚 | 鋤鼻神経系とフェロモン | | 14 | | |
| | | | 嗅覚神経回路 | | | | |
| | | 聴覚 | | | | | |
| | | 味覚 | | | | | |
| | | 痛み | | | | | |
| | | 大脳反応部位 | 前頭前野機能 | | | | 4 25 |
| | | | 大脳皮質機能 | | | | 6 |
| | | | 下側頭葉皮質（眼優位性コラム） | | | | 10 |
| | | | MST野 | | | | 9 |
| 疾病と加齢の神経科学 | 疾病 | CAGリピート病 | | 3 | | | |
| | | パーキンソン病 | | 3 | | | |
| | | ハンチントン病 | | 3 | | | |
| | | アルツハイマー病 | | 8, 17 | | | |
| | | 脳腫瘍 | 18 | 16 | | | |

| 色表示 | 研究対象生物 |
|-----|-----------|
| 緑 | ショウジョウバエ |
| 青 | 遺伝子組換えマウス |
| 黄 | ニワトリ |
| 白 | マウス・ラット |
| 紫 | サル |
| 赤 | ヒト |
| 灰 | その他 |

1-2-2 研究助成金

各研究課題の研究代表者が本研究開始以降に獲得した研究助成金のうち、当該研究助成金の代表者となっており金額が10百万円以上のものについて、表9に集計した。また本研

究開始時点から調査時点（現在）までの経過期間が採択年度ごとに異なることを考慮し、採択年度ごとにグラフ化したものを図 2～図 6 に示す。なお一覧表および経時的グラフを表 B に示す。

表 9 研究助成金の獲得数（研究代表者が、本研究開始以降、代表者として獲得した 10 百万円以上の助成金）

| No. | 採択年度 | 研究代表者名 | JST 助成金 | | 科研費 | その他 | 合計 |
|-----|------|--------|---------|-------|-----|-----|----|
| | | | CREST | SORST | | | |
| 1 | H07 | 岡野 栄之 | 1 | 1 | 4 | 3 | 9 |
| 2 | | 勝木 元也 | 0 | 0 | 4 | 0 | 4 |
| 3 | | 金澤 一郎 | 0 | 1 | 1 | 1 | 3 |
| 4 | | 篠田 義一 | 0 | 0 | 3 | 0 | 3 |
| 5 | | 深田 吉孝 | 0 | 0 | 4 | 0 | 4 |
| 6 | | 藤田 一郎 | 1 | 0 | 2 | 0 | 3 |
| 7 | | 堀田 凱樹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8 | H08 | 井原 康夫 | 1 | 0 | 3 | 0 | 4 |
| 9 | | 河野 憲二 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 |
| 10 | | 田中 啓治 | 0 | 0 | 2 | 1 | 3 |
| 11 | | 野田 昌晴 | 1 | 0 | 3 | 0 | 4 |
| 12 | | 藤澤 肇 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 13 | | 三品 昌美 | 0 | 1 | 6 | 0 | 7 |
| 14 | H09 | 市川 眞澄 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 15 | | 裏出 良博 | 0 | 0 | 1 | 4 | 5 |
| 16 | | 小澤 滯司 | 0 | 0 | 3 | 0 | 3 |
| 17 | | 芳賀 達也 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 18 | | 松崎 文雄 | 1 | 0 | 6 | 0 | 7 |
| 19 | | 村上 富士夫 | 0 | 1 | 4 | 0 | 5 |
| 20 | H10 | 小西 史朗 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 |
| 21 | | 清水 孝雄 | 0 | 0 | 5 | 0 | 5 |
| 22 | | 平良 眞規 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 |
| 23 | | 津本 忠治 | 0 | 1 | 3 | 0 | 4 |
| 24 | H11 | 重本 隆一 | 0 | 1 | 5 | 0 | 6 |
| 25 | | 丹治 順 | 0 | 0 | 4 | 0 | 4 |
| 26 | | 八尾 寛 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 |

全体的に見ると、科研費の獲得件数が多かった。一方個人別に見ると、平成 7 年度採択の岡野研究代表者（以下、岡野（敬称略）、他も同様）（合計 9 件）、平成 8 年度採択の三品（合計 7 件）、平成 9 年度採択の松崎（合計 7 件）、平成 11 年度採択の重本（合計 6 件）が多くの資金を獲得していた。またこれら 4 名の研究代表者は、何れも後継プロジェクトとして他の CREST あるいは SORST に採択されていることも注目される。本研究の成果が評価されていることを反映していると考えられる。

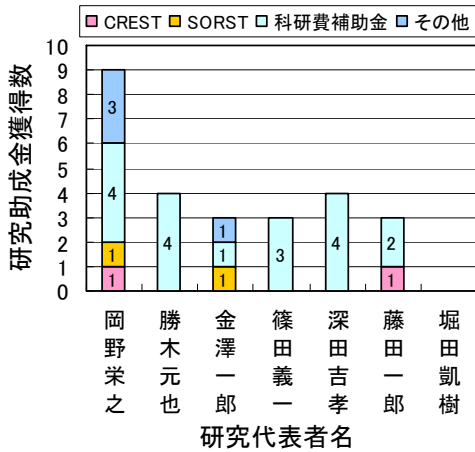


図 2 研究助成金獲得数 (H7 採択課題)

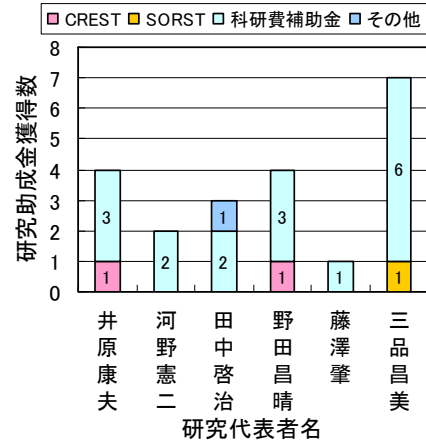


図 3 研究助成金獲得数 (H8 採択課題)

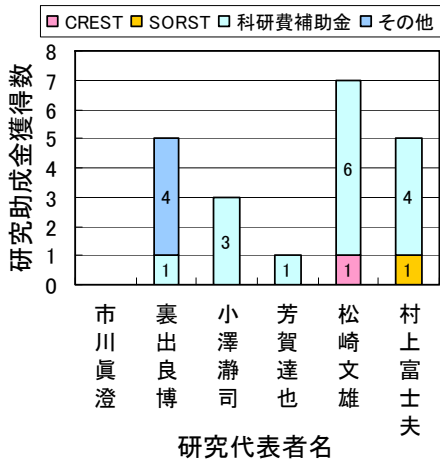


図 4 研究助成金獲得数 (H9 採択課題)

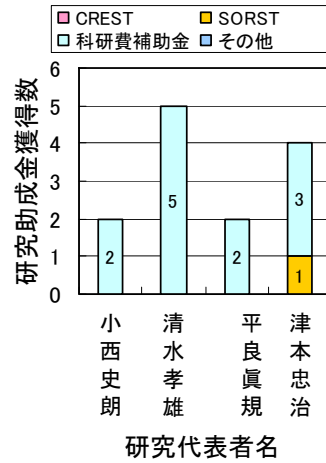


図 5 研究助成金獲得数 (H10 採択課題)

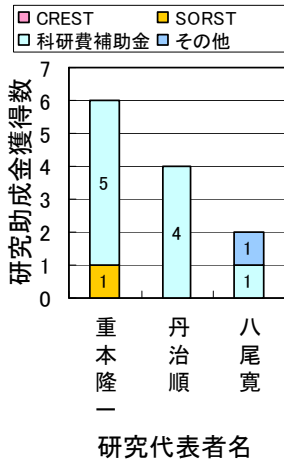


図 6 研究助成金獲得数 (H11 採択課題)

1-2-3 論文

本研究期間中、本研究終了後の発表論文に関する各種指標を表 10 に示す。なお、本研究終了後の発表論文は、1-1-2.A.文献調査に示したとおり、研究代表者の発表論文のうち本研究に関連のある論文のみを抽出したものである。

表 10 発表論文に関する研究課題別の各種指標

| No. | 採択年度 | 研究代表者 | 原著論文 | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|------|--------|-------------------------------------|-------------------|----------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------------|----------------------------------|---------------------|-----|----------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------------|----------------------------------|---------------------|
| | | | 研究期間中の論文 | | | | | | | 期間終了後の研究代表者の論文 | | | | | | | |
| | | | 全論文数 (和文、 検索対象 外論文を 含む) | 論文数 (検索 対象) | 被引用 件数/ 年 の 平均 | 平均被 引用件 数 | 最高被 引用件 数 | 被引用 件数 ≥100 の論文 数 | 50≤被 引用件 数<100 の論文 数 | Top1% に入る 論文数 | 論文数 | 被引用 件数/ 年 の 平均 | 平均被 引用件 数 | 最高被 引用件 数 | 被引用 件数 ≥100 の論文 数 | 50≤被 引用件 数<100 の論文 数 | Top1% に入る 論文数 |
| 1 | | 岡野 栄之 | 216 | 140 | 5.85 | 71.9 | 1437 | 32 | 24 | 1 | 286 | 3.69 | 20.9 | 414 | 15 | 16 | 6 |
| 2 | | 勝木 元也 | 43 | 35 | 6.37 | 76.8 | 293 | 11 | 6 | 1 | 58 | 3.45 | 28.7 | 418 | 5 | 1 | 1 |
| 3 | | 金澤 一郎 | 68 | 68 | 3.07 | 36.6 | 344 | 4 | 12 | 0 | 66 | 3.52 | 25.5 | 257 | 3 | 4 | 0 |
| 4 | H7 | 篠田 義一 | 112 | 69 | 3.12 | 35.8 | 247 | 4 | 9 | 1 | 19 | 1.51 | 8.1 | 33 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | | 深田 吉孝 | 96 | 53 | 1.65 | 18.0 | 59 | 0 | 4 | 0 | 54 | 1.65 | 11.0 | 89 | 0 | 3 | 0 |
| 6 | | 藤田 一郎 | 38 | 13 | 2.16 | 20.2 | 59 | 0 | 2 | 0 | 24 | 1.26 | 6.6 | 21 | 0 | 0 | 0 |
| 7 | | 堀田 凱樹 | 94 | 56 | 5.45 | 63.0 | 330 | 11 | 11 | 0 | 5 | 1.16 | 8.2 | 16 | 0 | 0 | 0 |
| 8 | | 井原 康夫 | 63 | 63 | 5.51 | 60.5 | 611 | 7 | 21 | 0 | 43 | 2.26 | 11.0 | 70 | 0 | 2 | 0 |
| 9 | | 河野 憲二 | 93 | 33 | 2.42 | 26.7 | 128 | 1 | 5 | 0 | 42 | 1.02 | 5.6 | 27 | 0 | 0 | 0 |
| 10 | H8 | 田中 啓治 | 61 | 37 | 3.43 | 35.6 | 226 | 3 | 5 | 0 | 15 | 2.67 | 13.3 | 64 | 0 | 1 | 0 |
| 11 | | 野田 昌晴 | 34 | 24 | 6.05 | 61.2 | 298 | 5 | 4 | 1 | 43 | 2.26 | 12.0 | 106 | 1 | 0 | 0 |
| 12 | | 藤澤 肇 | 88 | 64 | 6.07 | 65.6 | 389 | 9 | 9 | 2 | 39 | 4.33 | 27.6 | 200 | 3 | 2 | 1 |
| 13 | | 三品 昌美 | 59 | 57 | 4.30 | 47.2 | 291 | 8 | 10 | 0 | 99 | 1.88 | 10.7 | 113 | 1 | 4 | 0 |
| 14 | | 市川 眞澄 | 102 | 58 | 1.82 | 18.4 | 148 | 1 | 3 | 0 | 36 | 0.52 | 2.5 | 17 | 0 | 0 | 0 |
| 15 | | 裏出 良博 | 110 | 78 | 4.01 | 41.0 | 318 | 7 | 14 | 1 | 123 | 1.28 | 5.5 | 37 | 0 | 0 | 0 |
| 16 | H9 | 小澤 滯司 | 77 | 60 | 4.77 | 50.0 | 567 | 9 | 8 | 1 | 26 | 1.60 | 8.7 | 33 | 0 | 0 | 0 |
| 17 | | 芳賀 達也 | 98 | 91 | 4.77 | 46.9 | 981 | 8 | 12 | 2 | 27 | 0.83 | 5.0 | 29 | 0 | 0 | 0 |
| 18 | | 松崎 文雄 | 57 | 57 | 8.14 | 82.0 | 338 | 18 | 17 | 1 | 23 | 2.78 | 12.1 | 61 | 0 | 2 | 1 |
| 19 | | 村上 富士夫 | 66 | 53 | 5.62 | 61.0 | 1461 | 5 | 6 | 0 | 48 | 2.44 | 13.5 | 105 | 2 | 2 | 0 |
| 20 | | 小西 史朗 | 14 | 9 | 2.61 | 24.3 | 65 | 0 | 2 | 0 | 9 | 1.20 | 5.6 | 12 | 0 | 0 | 0 |
| 21 | H10 | 清水 孝雄 | 66 | 63 | 6.49 | 52.5 | 794 | 8 | 7 | 4 | 74 | 3.59 | 15.0 | 135 | 1 | 5 | 2 |
| 22 | | 平良 眞規 | 19 | 19 | 3.22 | 26.5 | 70 | 0 | 4 | 0 | 18 | 1.14 | 5.3 | 18 | 0 | 0 | 0 |
| 23 | | 津本 忠治 | 48 | 47 | 5.21 | 42.4 | 611 | 3 | 5 | 1 | 21 | 1.82 | 7.7 | 50 | 0 | 1 | 0 |
| 24 | | 重本 隆一 | 92 | 75 | 5.90 | 46.1 | 593 | 8 | 15 | 1 | 35 | 2.68 | 10.1 | 59 | 0 | 1 | 0 |
| 25 | H11 | 丹治 順 | 54 | 48 | 3.86 | 30.6 | 110 | 3 | 4 | 0 | 38 | 1.74 | 6.4 | 41 | 0 | 0 | 1 |
| 26 | | 八尾 寛 | 62 | 55 | 6.26 | 47.0 | 630 | 7 | 6 | 3 | 22 | 1.05 | 4.0 | 41 | 0 | 0 | 0 |

- 注 1) 全論文数とは、研究終了報告書に掲載されている論文の数
 2) 論文数とは、検索 DB (Web of Science) に収録されている論文の数
 3) 被引用件数/年 の平均とは、2)で定義した各論文についての被引用件数を、当該論文の発表年から調査時点までの経過年数で除したもの(被引用件数/年)を、2)で定義した全論文について平均したもので、各論文の経過年数の差を補正したもの
 4) 平均被引用件数とは、2)で定義した各論文の被引用件数を単純平均したもの
 5) 最高被引用件数とは、2) で定義した全発表論文の中で最高の被引用件数を示した論文の、その被引用件数
 6) Top1%に入る論文数とは、2) で定義した全発表論文中で、ESI 定義による被引用件数上位 1%に含まれる論文 (6 ページ参照) の数

(1) 発表論文数

発表論文数は、研究活動の度合いを示す指標と考えられる。本研究期間中の全論文数および終了後の論文数について、採択年度ごとにグラフ化したものを図 7～図 11 に示す。本研究期間中の全論文数は、研究終了報告書に掲載されている全論文の数（和文も含む）であり、研究代表者が著者になっていない論文も含んでいるのに対して、終了後の論文数は、キーワード検索により抽出された論文の数（原則として和文を含まない）で、研究代表者が著者に含まれる論文に限定されている。従って本研究期間中と終了後との論文数の比較には注意が必要である。その上で本研究期間中と終了後とを比較すると、領域全体の発表論文数は、本研究期間中の 1930 報に対して終了後は 1293 報であり、終了後も活発な論文発表が行われていることがわかる。

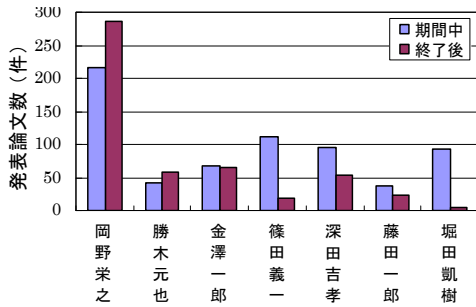


図 7 発表論文数 (H7 採択課題)

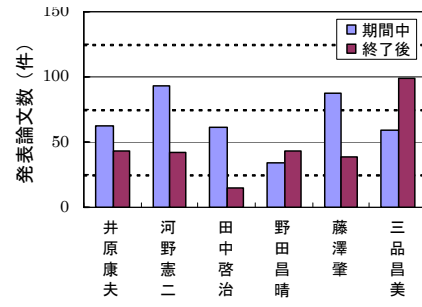


図 8 発表論文数 (H8 採択課題)

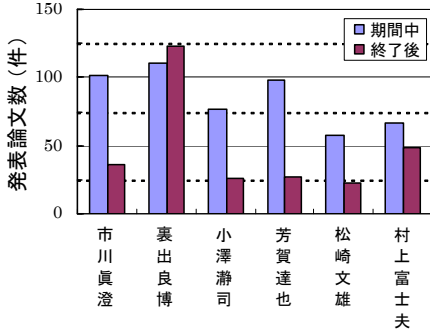


図 9 発表論文数 (H9 採択課題)

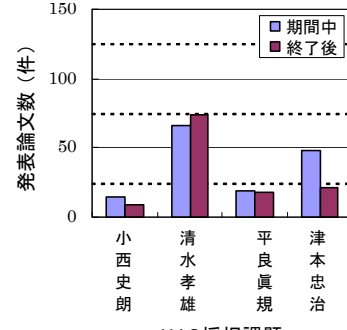


図 10 発表論文数 (H10 採択課題)

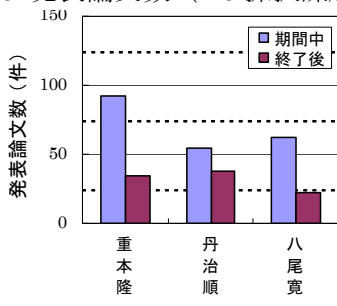


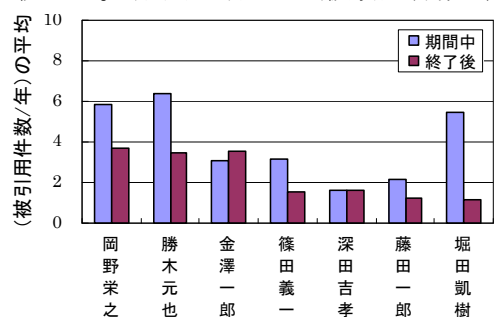
図 11 発表論文数 (H11 採択課題)

平成 7 年度採択課題では、岡野が本研究期間中、終了後ともに 200 報を超える多数の論文を発表している。平成 8 年度採択課題について見ると、本研究期間中は河野が、終了後

は三品が、約 100 報の論文を発表している。平成 9 年度採択課題では、本研究期間中、終了後とも裏出は 100 報を超える論文を発表している。平成 10 年度および平成 11 年度採択課題は、他の年度と比較して全般的に発表論文数が少ない傾向が見られる。また岡野、勝木、三品、裏出の 4 名は本研究期間中よりも終了後の発表論文数が多いことが注目される。

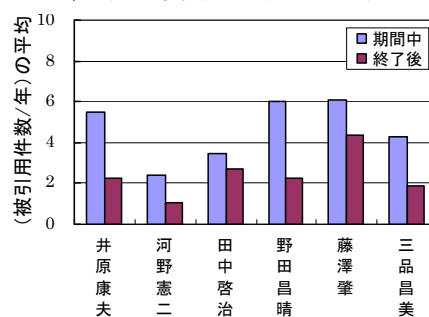
(2) 平均被引用件数

被引用件数は、発表論文のインパクトを計る判断基準として考えられるが、研究の質に対する指標とも見ることが出来る。従って平均被引用件数は、本研究に関連して発表された全論文のインパクトあるいは研究の質を平均したものの意味合いを持つが、一般に論文発表後の経過年数が長くなるほど被引用件数が増えるために、単純平均では経過年数による誤差を排除できない。ここでは 1 年間当りの被引用件数〔被引用件数/年〕の平均値で比較した。各研究課題の〔被引用件数/年〕の平均を、採択年度別に図 12～図 16 に示す。



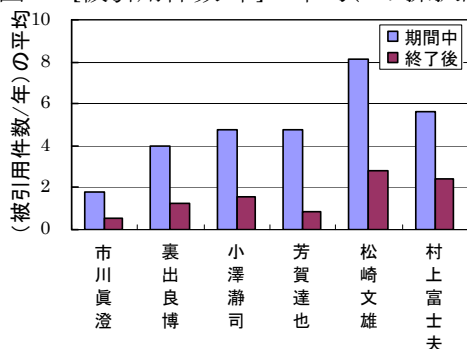
H7採択課題

図 12[被引用件数/年]の平均(H7 採択課題)



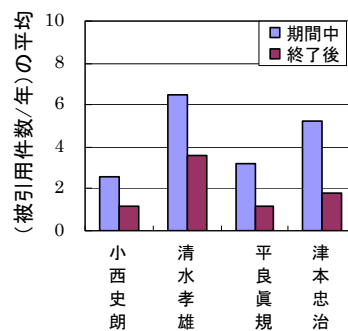
H8採択課題

図 13[被引用件数/年]の平均(H8 採択課題)



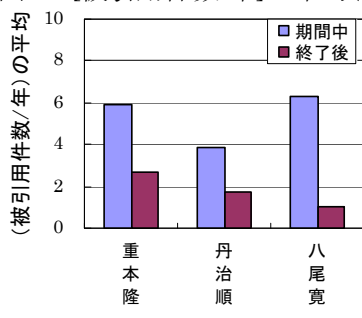
H9採択課題

図 14[被引用件数/年]の平均(H9 採択課題)



H10採択課題

図 15[被引用件数/年]の平均(H10 採択課題)



H11採択課題

図 16[被引用件数/年]の平均(H11 採択課題)

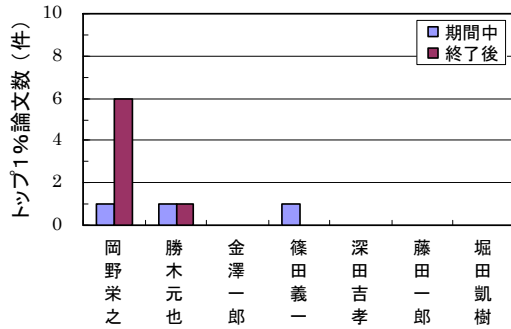
平成 7 年度採択の金澤を除き全ての研究代表者において、本研究期間中の〔被引用件数/年〕の平均が、終了後のそれを上回っている。被引用件数は、論文発表後徐々に増加し、数年後に極大を示した後減少するのが一般的な傾向である。本研究終了後の〔被引用件数/年〕の平均が低いのは、論文発表後の経過年数が少なく極大を示す前の状態にある論文が多い可能性もあるが、平成 7 年度採択課題では、終了後既に 8 年以上経過しており、経過年数が少ないことによる影響は限定的なものと考えられる。本研究期間中は、終了後と比較して、注目度の高い論文がより多く発表されたと考えられる。このことは表 10 の「被引用件数 \geq 100 の論文数」、「50 \leq 被引用件数 $<$ 100 の論文数」にも現れている。本研究期間中の「被引用件数 \geq 100 の論文数」は領域全体で 172 報、「50 \leq 被引用件数 $<$ 100 の論文数」は 225 報であるのに対して、終了後は、各々 31 報、44 報である。

研究課題別に見ると、本研究期間中では平成 9 年度採択の松崎が 8.14 件/年と最も多く、終了後は平成 8 年度採択の藤澤の 4.33 件/年が最高である。その他の研究課題で本研究期間中の平均値が 6.0 件/年を越えているのは、平成 7 年度採択の勝木 (6.37 件/年)、平成 8 年度採択の野田 (6.05 件/年)、藤澤 (6.07 件/年)、平成 10 年度採択の清水 (6.49 件/年)、平成 11 年度採択の八尾 (6.26 件/年) の 5 課題であり、終了後で平均値が 3.0 件/年を越えているのは、平成 7 年度採択の岡野 (3.69 件/年)、勝木 (3.45 件/年)、金澤 (3.52 件/年)、平成 10 年度採択の清水 (3.59 件/年) の 4 課題である。これらのうち、岡野は発表論文数でも顕著な値を示しており、研究活動の状況および研究の質の両面で、優れた成果を挙げていると言えよう。なお領域全体の平均値は、本研究期間中が 4.54 件/年、終了後が 2.05 件/年であった。

(3) Top1%論文

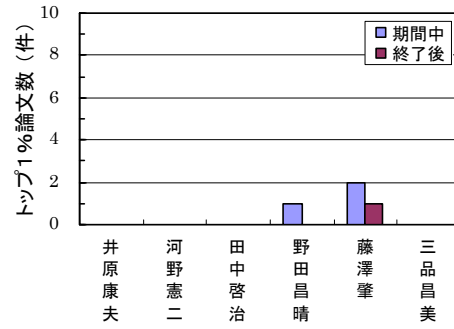
Top1%論文は、同一の学術分野、同一の年に発表された論文の中で、被引用件数が上位 1%に入る論文であり、非常に注目度の高い重要な論文ということが出来る。また学術分野の異なる論文間の注目度を相対的に比較するには便利な指標である。本領域のように複数の学術分野にまたがる課題群を含むケースでは、特に有用な指標と考えられる。本調査では、トムソン・ロイター社の ESI (Essential Science Indicator) で公表された 2009 年 9 月 18 日時点でのデータを用いた。ただしこの指標には、対象論文が Web of Science に収録されている雑誌に限定されていること、対象期間が直近の 11 年間 (今回の調査に於いては 1999 年から 2009 年) に限られていること等の制限がある。従って平成 10 年 (1998 年) 以前に発表された論文や、Web of Science に収録されていない和文誌は、例え被引用件数が多くてもこの指標では捉えられない。

図 17~図 21 に、各研究課題 (研究代表者) から発表された論文のうち、被引用件数が上位 1%に入る論文の数を、採択年度別に示した。



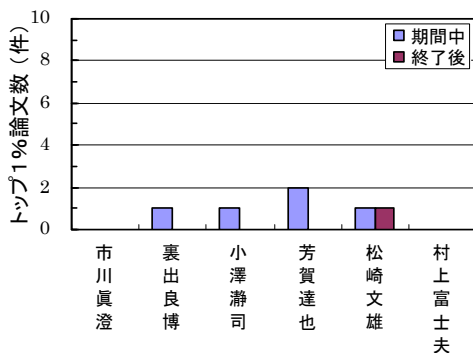
H7採択課題

図 17 Top1%に入る論文数(H7 採択課題)



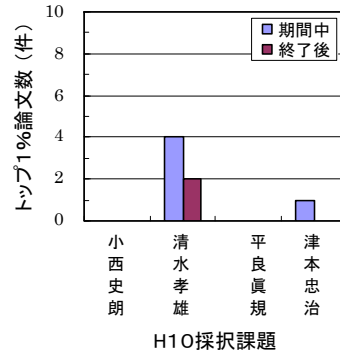
H8採択課題

図 18 Top1%に入る論文数(H8 採択課題)



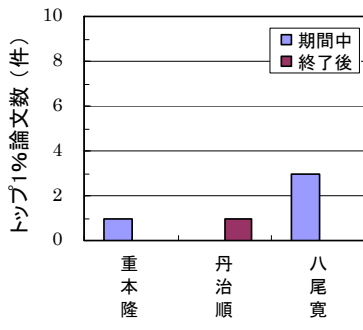
H9採択課題

図 19 Top1%に入る論文数(H9 採択課題)



H10採択課題

図 20 Top1%に入る論文数(H10 採択課題)



H11採択課題

図 21 Top1%に入る論文数(H11 採択課題)

本研究期間中で Top1%論文の数が最も多いのは平成 10 年度採択の清水の 4 報で、平成 11 年度採択の八尾の 3 報がそれに続いている。領域全体では 20 報に上っている。本研究における Top1%論文の多寡を論じる場合、本研究から発表された論文のうち何%の論文が Top1%以上の被引用件数を示しているかが一つの指標になると考えられる。領域全体の検索対象論文数(表 10 の第 2 列目) 1425 報に対して Top 1 %論文数 20 報は 1.4% (>1.0%) に相当しており、本領域では水準以上の Top1%論文が発表されていると言える。

本研究終了後では、平成 7 年度採択の岡野の 6 報が最高で、平成 10 年度採択の清水が 2 報とそれに次いでいる。終了後の岡野の 6 報は群を抜いており、インパクトのある研究成

果が継続的に得られていると考えられる。また清水は期間中、終了後ともに Top1%論文を量産しており、期間中はもちろん終了後の関連研究からも優れた成果が生み出され続けていることがうかがわれる。領域全体で見ると、本研究終了後の全発表論文 1293 報のうち 12 報 (0.9%) の論文が Top1%に入っている。終了後でもほぼ水準並みの Top1%論文が発表されていると言える。

1-2-4 特許

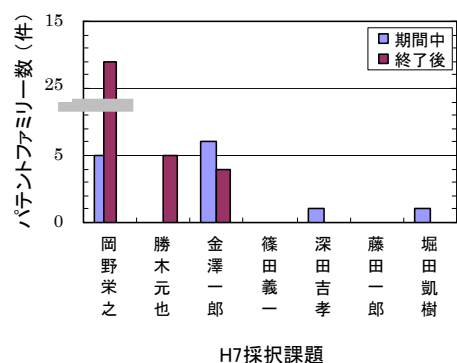
本研究期間中、本研究終了後の出願特許に関する各種データを表 11 に示す。パテントファミリーとは、優先権主張関係で関連付けられる国内、海外出願特許の群のことであり、総出願数とはパテントファミリーを構成する各出願特許をそれぞれ 1 件と数えた数値である。

表 11 出願特許に関する研究課題別の各種指標

| No. | 採択年度 | 研究代表者 | 特許出願 | | | | | |
|-----|------|--------|------------|------|-------|-----------------|------|-------|
| | | | 研究期間の出願特許 | | | 期間終了後の研究代表者の出願特 | | |
| | | | パテントファミリー数 | 総出願数 | 成立特許数 | パテントファミリー数 | 総出願数 | 成立特許数 |
| 1 | H7 | 岡野 栄之 | 5 | 14 | 3 | 27 | 101 | 9 |
| 2 | | 勝木 元也 | 0 | 0 | 0 | 5 | 22 | 3 |
| 3 | | 金澤 一郎 | 6 | 10 | 0 | 4 | 10 | 2 |
| 4 | | 篠田 義一 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | | 深田 吉孝 | 1 | 5 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | | 藤田 一郎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 7 | | 堀田 凱樹 | 1 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8 | H8 | 井原 康夫 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 9 | | 河野 憲二 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 10 | | 田中 啓治 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 11 | | 野田 昌晴 | 3 | 14 | 7 | 3 | 3 | 0 |
| 12 | | 藤澤 肇 | 2 | 7 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 13 | | 三品 昌美 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 14 | H9 | 市川 真澄 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 15 | | 裏出 良博 | 6 | 23 | 8 | 29 | 59 | 6 |
| 16 | | 小澤 滯司 | 1 | 7 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| 17 | | 芳賀 達也 | 5 | 14 | 5 | 0 | 0 | 0 |
| 18 | | 松崎 文雄 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 19 | | 村上 富士夫 | 3 | 9 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| 20 | H10 | 小西 史朗 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 |
| 21 | | 清水 孝雄 | 2 | 13 | 7 | 1 | 4 | 0 |
| 22 | | 平良 真規 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| 23 | H11 | 津本 忠治 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 24 | | 重本 隆一 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 25 | | 丹治 順 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 26 | | 八尾 寛 | 3 | 12 | 2 | 1 | 1 | 0 |

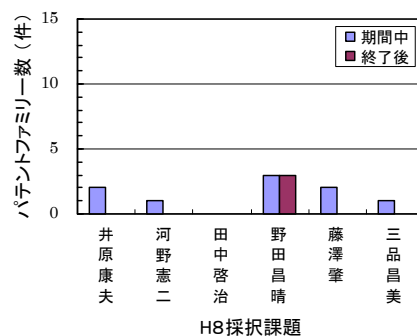
(1) パテントファミリー数

パテントファミリー数は、優先権主張関係で関連付けられる出願特許群を 1 件と数えるものであるから、研究活動により生み出された独立の発明の数と考えることが出来る。研究課題毎のパテントファミリー数を、採択年度別に図 22～図 26 に示す。



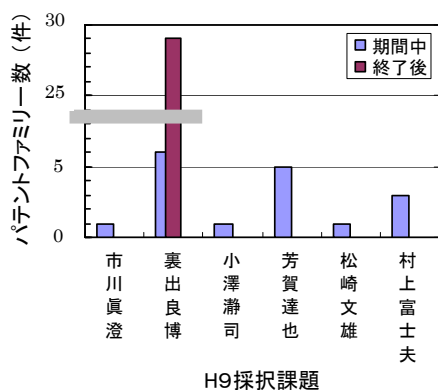
H7採択課題

図 22 パテントファミリー数(H7 採択課題)



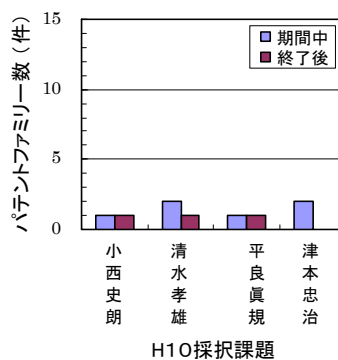
H8採択課題

図 23 パテントファミリー数(H8 採択課題)



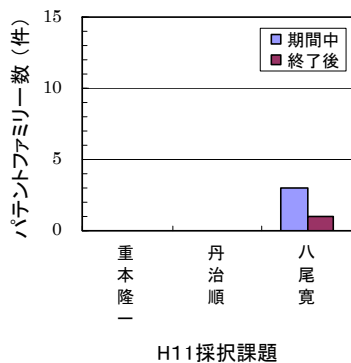
H9採択課題

図 24 パテントファミリー数(H9 採択課題)



H10採択課題

図 25 パテントファミリー数(H10 採択課題)



H11採択課題

図 26 パテントファミリー数(H11 採択課題)

本研究期間中のパテントファミリー数が 5 件を越えているのは、平成 7 年度採択の岡野 (5 件)、金澤 (6 件)、平成 9 年度採択の裏出 (6 件) の 3 課題である。また本研究終了後では、裏出の 29 件、岡野の 27 件が群を抜いている。裏出は財団法人の研究者であり、特許に関する関心の高さを反映したものとも考えられる。

(2) 総出願数

研究課題毎の総出願特許数を、採択年度別に図 27～図 31 に示す。

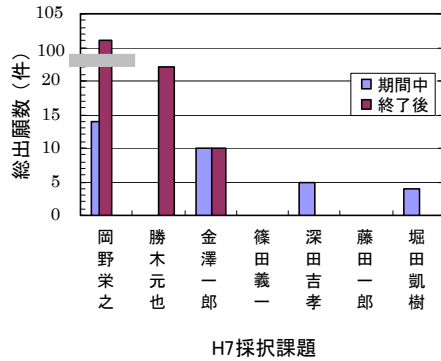


図 27 総出願特許数 (H7 採択課題)

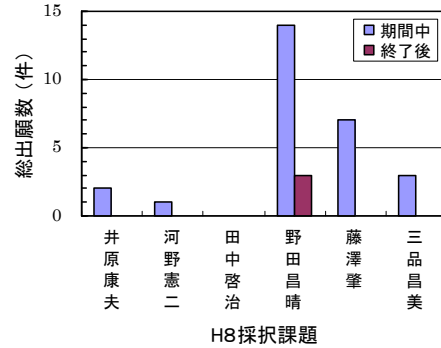


図 28 総出願特許数 (H8 採択課題)

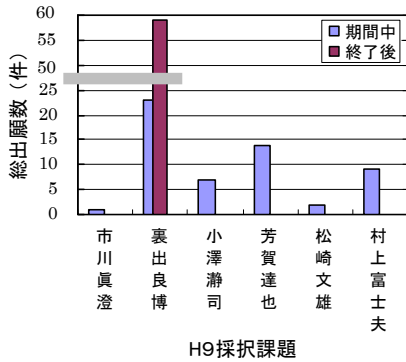


図 29 総出願特許数 (H9 採択課題)

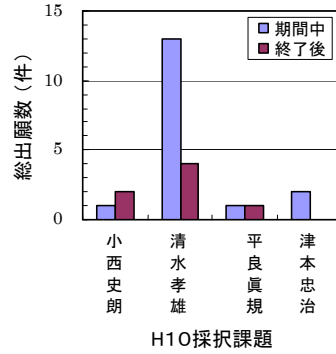


図 30 総出願特許数 (H10 採択課題)

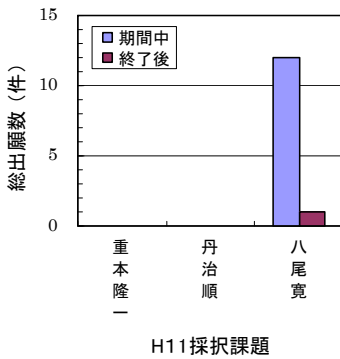


図 31 総出願特許数 (H11 採択課題)

総出願数とパテントファミリー数の差は、特に同一発明に関する海外展開の度合を表わしていると考えられる。図 22～図 26 と、図 27～図 31 とを比較すると、本研究領域では全般的に海外出願が活発に行われたことがわかる。

研究課題別に見ると、本研究期間中では、平成 9 年度採択の裏出 (23 件)、平成 7 年度採択の岡野 (14 件)、平成 8 年度採択の野田 (14 件)、平成 9 年度採択の芳賀 (14 件) の総出願数が多い。本研究終了後では、岡野の 101 件が群を抜いて多い。次いで裏出の 59 件、平成 7 年度採択の勝木の 22 件と続いている。

(3) 成立特許数

研究課題毎の成立特許数を、採択年度別に図 32～図 36 に示す。

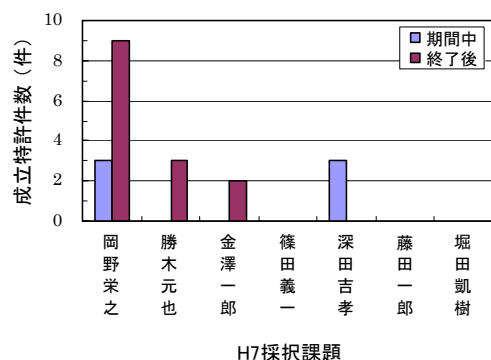


図 32 成立特許数 (H7 採択課題)

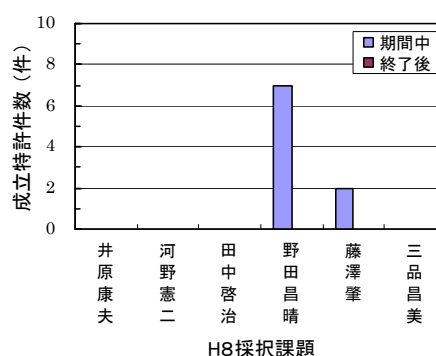


図 33 成立特許数 (H8 採択課題)

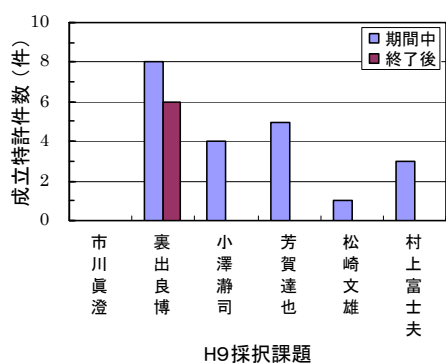


図 34 成立特許数 (H9 採択課題)

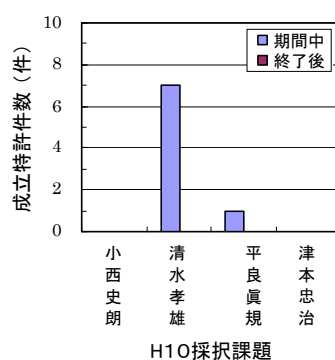


図 35 成立特許数 (H10 採択課題)

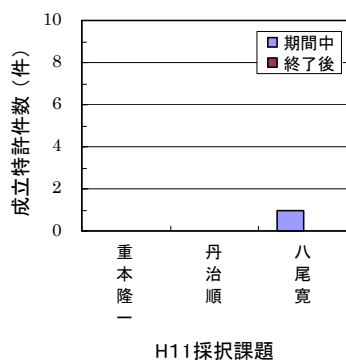


図 36 成立特許数 (H11 採択課題)

領域全体での成立特許数は、本研究期間中が 46 件で終了後は 20 件となっている。1 研究課題当たりでは、本研究期間中で 2.0 件、終了後で 0.9 件の特許が成立していることになる。

研究課題別に見ると、本研究期間中では、平成 9 年度採択の裏出が 8 件、平成 8 年度採択の野田および平成 10 年度採択の清水が 7 件の特許を成立させている。本研究終了後は、平成 7 年度採択の岡野の 9 件が最多であり、裏出の 6 件がそれに続いている。

1-2-5 受賞

CREST 期間中については終了報告書の記載を中心に調査し、研究代表者の HP 等で補足調査した。CREST 終了後は研究代表者の HP が主体の調査である。CREST 終了後については、情報量が十分とは言えない点は否めない。研究代表者毎の受賞を表 12 に示す。

表 12 研究代表者の受賞リスト

| No. | 採択年度 | 研究代表者 | 受賞者 | 賞名 (授賞機関) | 受賞年 |
|-----|------|-------|---------------------------------|---|--------------------------|
| 1 | H7 | 岡野 栄之 | 岡野 栄之 | 北里賞 (慶應義塾大学医学部) | 1998 年 |
| 2 | | | 岡野 栄之 | 塚原伸晃賞 (ブレインサイエンス振興財団) | 2001 年 |
| 3 | | | 岡野 栄之 | ゴールドメダル賞 (東京テクノフォーラム 21) | 2004 年* |
| 4 | | | 岡野 栄之 | 日本医師会医学賞 | 2004 年* |
| 5 | | | 岡野 栄之 | Distinguished Scientists Award (イタリア Catania 大学) | 2004 年* |
| 6 | | | 岡野 栄之 | 文部科学大臣表彰 (科学技術賞) | 2006 年* |
| 7 | | | 岡野 栄之 | STEM CELLS Lead Reviewer Award | 2007 年* |
| 8 | | | 岡野 栄之 | 紫綬褒章 | 2009 年* |
| 9 | | 深田 吉孝 | 深田 吉孝 | 平成 18 年度学会賞 (日本動物学会) | 2006 年* |
| 10 | | 藤田 一郎 | 藤田 一郎 | Neuroscience Research Excellent Paper Award (日本神経科学学会) | 2005 年* |
| 11 | | | 藤田 一郎 | 大阪大学共通教育賞 (大阪大学教育実践センター) | 2006 年* |
| 12 | | | 小竹 康代 森本 広志 田村 弘 藤田 一郎 | 日本神経回路学会研究賞 | 2007 年* |
| 13 | | | 藤田 一郎 | 平成 19 年度 国立大学法人大阪大学教育・研究功績賞 | 2008 年* |
| 14 | | | 藤田 一郎 | 時実利彦記念賞 (公益信託 時実利彦記念脳研究助成基金) | 2008 年* |
| 15 | | | 藤田 一郎 | 平成 20 年度 国立大学法人大阪大学教育・研究功績賞 | 2008 年* |
| 16 | H8 | | 井原 康夫 | 井原 康夫 | MetLife 賞 (米国メトライフ財団) |
| 17 | | 井原 康夫 | | 紫綬褒章 | 2008 年* |

| | | | | | |
|----|--------------|-------|--|--|----------------------|
| 18 | | 河野 憲二 | 北澤 茂 | 第13回塚原仲晃記念賞 (ブレインサイエンス振興財団) | 1999年 |
| 19 | | | 北澤 茂 | 第9回つくば奨励賞(若手研究者部門) (茨城県科学技術振興財団) | 1999年 |
| 20 | | | 北澤 茂 | 日本神経回路学会論文賞 | 1999年 |
| 21 | | | 竹村 文 | 生体生理工学部会研究奨励賞 | 2000年 |
| 22 | | 田中 啓治 | 田中 啓治 | The 2007 Neuronal Plasticity Prize (The Foundation IPSEN) | 2007年* |
| 23 | | | 田中 啓治 | 文部科学大臣表彰 科学技術賞 | 2008年* |
| 24 | | 野田 昌晴 | A. Fujikawa J.P.HongChow H. Shimizu M. Fukada R. Suzuki M. Noda | J B論文賞 (日本生化学会) | 2008年* |
| 25 | | | T. Shintani M. Noda | J B論文賞 (日本生化学会) | 2009年* |
| 26 | | 藤澤 肇 | 藤澤 肇 | 第52回中日文化賞 (中日新聞社) | 1999年 |
| 27 | | H9 | 市川 眞澄 | 谷口 睦男 | 第35回日本味と匂学会大会高砂研究奨励賞 |
| 28 | 奥谷 文乃 | | | 第36回日本味と匂学会大会高砂研究奨励賞 | 2002年 |
| 29 | 黄 光哲 梶 秀人 | | | 第36回日本味と匂学会大会キリン研究奨励賞 | 2002年 |
| 30 | H10 | 清水 孝雄 | 清水 孝雄 | Ernst Schering Award (ドイツ科学賞) (Ernst Schering Foundation) | 2000年 |
| 31 | | | 清水 孝雄 | 日本医師会医学賞 | 2000年 |
| 32 | | | 清水 孝雄 | 持田記念学術賞 (持田記念医学薬学振興財団) | 2001年 |
| 33 | | | 横溝 岳彦 | 日本生化学会奨励賞 | 2001年 |
| 34 | | | 清水 孝雄 | 武田医学賞 (武田科学振興財団) | 2003年 |
| 35 | | | 清水 孝雄 | Chancellor Award | 2004年* |
| 36 | | | 清水 孝雄 | 上原賞 (上原記念生命科学財団) | 2004年* |
| 37 | | | 清水 孝雄 | 日本学士院賞 | 2009年* |

*: 本研究終了後の受賞

1-3 代表事例について

前節に示した調査結果および研究総括ヒアリング結果を基にして、詳細調査の対象となる5課題を抽出した。研究総括は、脳の研究をいかに推進したかが重要で、特に研究内容の「脳との距離」、即ち脳を知るための基礎的な研究を重視する観点を強調され、最終的には岡野、金澤、井原、河野、三品の5名の研究課題を抽出した。

第2章 研究領域における研究の継続・発展状況

2-1 研究領域としてのねらいと達成状況

米国で大型の脳研究推進の枠組み「脳の10年」が1990年に始まり、これに刺激を受けた世界の動きがある中で日本の脳科学研究の構想「脳の世紀」が定まった。米国では対象を脳の病気に絞ったのに対して、日本は脳の病気だけではなく、脳の仕組み、情報(情報工学から情報技術までを含む)、教育など、21世紀の人間と文明に関わるとも言うべき広い視点から取り組むことが盛り込まれた。これが起点となって「脳を知る」(本領域)、「脳を守る」、「脳を創る」の3領域が形成されることになった。このうち1995年に開始したCRESTの中の研究領域として、まず「脳を知る(脳の機能)」が設定され、1997年には本領域を含む上記3領域が揃って新たにスタートすることになった。

それまでの脳研究は、神経科学、解剖学、生理学、分子生物学などに細分化され、実験主導で行われていた。また情報分野は含まれていなかった。日本の取り組みの特徴は、情報分野を含む上記分野を融合した学際的な脳研究を推進したこと、さらに個々のデータに立脚してその仕組みを説明し、実験をデザインできる理論の構築を重視したことであった。

本領域では、分子生物学、細胞生物学、発生・発達神経科学、システム神経科学、疾病と加齢の神経科学などの多彩な学問分野にまたがる26の研究課題が、脳の発生分化機構の解明、神経回路網の構造・機能と形成機構の解明、脳の高次機構の解明を目指して推進された。

平成7年度採択の岡野は、RNA結合蛋白質 Musashi など神経系細胞の運命決定に関与する新規な分子を同定した。また Musashi が神経幹細胞に選択的に発現することを見出した。勝木はドーパミン等の遺伝子変換マウスを作製し食欲調節や記憶などの脳機能との関係を調べた。金澤は新規の発見も含めて定量的なナトリウムチャネルのカatalogを初めて作成し、ヒト脳の単一細胞を切り出すレーザーダイセクターと超微量 RT-PCR 法を開発した。篠田は大脳前頭眼野に滑動性眼球運動や固視に関係する部位を新たに見出し、急速眼球運動にかかわる上丘内の局所神経回路、出力経路、制御機構等を明らかにした。深田は新規脳内光受容体の機能解析を通して光周性発現や概日時計の光位相同調の分子機構に迫った。藤田は霊長類の側頭葉視覚連合野(IT野)における視覚情報処理の新たな側面を明らかにし、堀田はショウジョウバエの神経幹細胞からグリアと神経細胞を分化させるスイッチ遺伝子(gcm)を発見しその機能を解明した。平成8年度採択の井原は一般人口の大脳皮質、髄膜におけるアミロイド沈着様式を明らかにし、痴呆性疾患のメカニズム解明へのインパクトを与えた。河野は追従眼球運動に着目し、意識的知覚に基づく運動制御が頭頂連合野と小脳を介する大脳・小脳関連回路で行われていることを明らかにした。田中は高い空間分解能を持ったMRI非侵襲計測法を開発し、人間の第一次視覚野における眼優位性コラムのイメージングを行った。野田は発生過程の網膜において領域特異化に関わる分子を大規模にスクリーニングし、新規分子の機能および関係する分子間の相互関係を解明した。

藤澤は、ニューロペリンなどの神経系膜分子が、生体内での神経回路形成過程を制御するのに果たす役割を明らかにした。三品は脳の神経回路特異的遺伝子操作法および TMP 欠失変異法を開発し、さらに脳の部位時期特異的遺伝子ノックアウト法を開発した。平成 9 年度採択の市川は、フェロモン刺激が鋤鼻系シナプスの構造・機能に及ぼす影響について解析し、鋤鼻系での情報処理機構や記憶成立機構の詳細を明らかにする上で重要な成果を得た。裏出はクモ膜由来の睡眠物質であるプロスタグランジン D2 に着目し、脳膜神経相関の分子レベルでの機構解明や神経疾患との関連などを明らかにした。小澤はウイルスベクターによる遺伝子導入法を応用して、シナプス機能が神経回路網での情報処理および個体の行動制御に果たす役割の一端を解明した。芳賀は G 蛋白質共役受容体の一つであるムスカリン受容体等の高次構造を決定し、さらに創薬に結びつけるリガンドの探索法を開発した。松崎は神経幹細胞の非対称分裂機構や役割を明らかにし、がん抑制遺伝子の役割の解明など神経系の発生分化の解明に重要な貢献をした。村上は神経回路形成、特に交差性神経回路形成を支える分子機構の解明を進め、軸索ガイドの機構に関する基本原理を明らかにした。平成 10 年度採択の小西は抑制性 GABA シナプスの短期・長期的な制御機構を追究し、小脳で三つの新規なシナプス機構を発見した。清水は脂質メディエーターの産生、分解の調節と個体レベルでの機能を総合的に解析し、シナプス伝達、可塑性、神経細胞の発生や種々の脳疾患との関わりなどを明らかにした。平良は脳の初期発生制御遺伝子群を網羅的に収集し、オーガナイザーおよび予定脳領域に発現する遺伝子の発現調節機構と機能の一端を解明した。津本は発生後期の神経活動による神経回路網の精緻化プロセスに着目し、その改変機構を明らかにした。平成 11 年度採択の重本は高解像度で定量的に神経細胞膜上機能分子の分布を明らかにするレプリカ標識法を確立し、動物個体の運動学習によるグルタミン酸受容体の動態などを解明した。丹治は認知・記憶情報を統合し行動を発現させる前頭前野の機能を、統合的行動制御系という観点から明らかにした。八尾は複数の中枢神経ネットワークの機能解析ツールを開発し、シナプス前終末可塑性の誘導、発現、維持のメカニズムを素過程・分子レベルで解明するいくつかの成果を得た。

これら多種多様な手法、アプローチによって、21 世紀の脳研究への新しい切り口を示すことができた。

2-2 研究課題ごとの研究のねらいと研究期間中の達成状況および研究期間終了後の継続・発展の状況

2-2-1 脳神経系を構成する細胞の多様性の形成機構（研究代表者：岡野 栄之）

1908年にモルガンらが遺伝学研究のモデルとして使い始めたショウジョウバエの研究は、1980年にルイスらにより前後軸形成の決定と体節の形成に必須な遺伝子が解明されて発生学との関係が深まった。1983年、ゲーリンクらによってホメオティック遺伝子が発見されると他生物との相同性に関する研究が大きく前進し、1990年代前半には、ショウジョウバエでみられる発生原理が脊椎動物の中樞神経系の形成にもあてはまることが示唆されるようになっていた⁵。岡野は、1989年米国留学中にショウジョウバエの突然変異の研究から新規のRNA結合蛋白質 Musashi、グリア細胞特異的転写因子 Repo、分泌型神経分化抑制因子 Argosなどを同定していたが、これらの遺伝子や蛋白質の他生物との相同性を研究することで、脳・神経系を構成する細胞の多様性形成を究明することを本研究の目標とした。

目標を達成するために、以下の8つの研究対象ごとにプロジェクトを並行・設置して進行状況、成果を統合することにしたが、これは本分野においては国内外の従来の研究にない先進的かつ独創的な研究体制と戦略であった。8つのプロジェクトは、①神経幹細胞、②Notch情報伝達系、③Argos情報伝達系、④線虫、⑤プログラム細胞死、⑥RNA結合蛋白質、⑦神経回路網形成とグリア細胞の機能解析、⑧大脳皮質、小脳皮質形成機構解析で、このうち、①神経幹細胞を対象とするプロジェクトは研究開始時にはなく、研究の発展につれて立ち上げたものであった。

本研究の成果として、コーネル大学のS.A.Goldman博士との共同研究で、生きたヒト成人脳内に神経幹細胞が存在することを世界に先駆けて明らかにした⁶。さらに、脊髄損傷モデルラットへの神経幹細胞、パーキンソン病モデルラットへの神経前駆細胞あるいはドーパミンニューロン移植により神経機能回復にも成功し、臨床応用への新たな道を拓いた。

本研究は8つのプロジェクトの統合の上に、Musashiの機能を解明してヒト神経幹細胞を発見し、神経疾患治療への可能性を見出したという点で、国際的にも評価される独創性の高い成果をあげた。

本研究終了後の発表論文数は286報に達し、研究期間中の216報を上回った。本研究終了後の被引用件数は、50件以上100件未満のもの16報、100件以上のも15報、平均被引用件数20.9件、最高被引用件数414件、被引用件数がTop1%に入るものも6報に達した。最高被引用件数を除く各指標は何れも本領域の26課題中第1位であった。特許については、本研究終了後に出願101件／成立9件、期間中は出願14件／成立3件であった。海外出願も米国15件、カナダ7件など14ヶ国55件に及んだ。獲得した研究助成金は16件（本研究終了後の科研費は学術創成研究費「成体脳神経幹細胞の活性化とニューロン新生：その

⁵ 岡野栄之：科学, 66, 29-37, 1996

⁶ Ann. Neurol., 43, 576-585, 1998

制御機構の解明と可視化技術の開発」(2005-2009年度)など4件)に達し、代表者として9件、COE⁷拠点リーダーとして2件を受けた。

CREST 研究領域「生物の発生・分化・発生・再生」において、研究課題「幹細胞システムに基づく中枢神経系の発生・再生研究」(2000-2005年度)、SORST「内在性神経幹細胞活性化による神経再生戦略」(2005-2010年度)が採択された。

岡野は、北里賞、塚原仲晃賞、日本医師会医学賞、科学技術賞、Distinguished Scientist Award (イタリア・Catania 大学)、STEM CELLS Lead Review Award(米国・AlphaMed 社⁸)など多くの賞を受賞し、2009年秋には紫綬褒章を受章した。

⁷ Center of Excellence : 2002年から始まった文部科学省プロジェクトで研究テーマごとに拠点を置いている。慶応大学は幹細胞研究拠点の一つと位置付けられている。

⁸ バイオテクノロジーを主体とする先端的製薬企業

2-2-2 遺伝子変換マウスによる脳機能の解明（研究代表者：勝木 元也）

1980年のゴードンらによるマウス初期前核にプラスミド DNA を注入して遺伝子変換マウスを作る方法、1988年のカペッキーが発表した相同組み換え体濃縮方法などの技術開発により、1980年代にマウス個体の遺伝子操作が可能となり、発生工学が著しく発展した⁹。勝木はマニュアル¹⁰の編者を務めるほどこの領域に詳しくかったので、自ら確立していた標的遺伝子の変換方法を神経伝達物質受容体遺伝子に適用することを本研究の目標とした。

研究対象は、ヒトの脳機能に関与していて精神疾患にも影響を与えていることがよく知られている神経伝達物質としてのグルタミン酸、ドーパミン、セロトニン受容体の遺伝子をノックアウトまたはヒト型に転換したマウスを作り、ヒトの脳機能モデルを創造することであった。本研究開始直後に、Ras 蛋白質が新たなシナプス可塑性に係わるということが自らの研究で示唆されたので、Ras 遺伝子も研究対象に採りあげた。

本研究の成果として、(1)ドーパミン受容体 5 種類、セロトニン受容体 1 種類のゲノム遺伝子を単離したこと、(2)ドーパミン単一遺伝子欠損マウス 5 系統、二重遺伝子欠損マウス 6 系統、セロトニン・ヒト型遺伝子導入マウス 1 系統、Ras 遺伝子欠損マウス 3 系統を作製したことが挙げられ、作製した遺伝子変換マウスを使って以下のことを明らかにした。

①ドーパミン受容体 (DR1、DR2) を二重に欠損したマウスは生後 8 日目頃までは正常だが、その後徐々に授乳量低下、動作不活をきたし、体温上昇せずに 18-21 日目ごろまでに餓死してしまうこととなり、ドーパミンが食欲調節に関与していることを明らかにした。

②正常マウスと H-Ras 遺伝子欠損マウスを比べると、Ras 遺伝子欠損マウスの方が記憶の長期増強が有意に上昇していた結果は、Ras 遺伝子がグルタミン酸の NMDA 型受容体のチロシンリン酸化を制御していることを示唆する新しく独創的な発見であった。また、ショウジョウバエ神経回路網の研究では、4,000 系統、11 万枚の画像から成るデータベースを構築した。

本研究終了後、58 報の論文が発表された。被引用件数が Top1%に入る論文が 1 報あり、その被引用件数は 418 件であった。被引用件数 418 件は本領域の 26 課題中第 1 位であった。特許については本研究終了後に 22 件出願し、そのうち 3 件が成立した。科研費特定領域研究「性分化機構研究における実験動物の繁殖と維持」(2004-2007 年度) など 2 件を獲得して、本研究に関連する研究を継続した。

ショウジョウバエの研究は、担当した伊藤 啓が継続して脳回路の構造・機能・発生過程全貌の体系的解析を進め、新版教科書¹¹のうち、細胞系譜に由来する脳内クローン回路構造について担当執筆した。勝木は、2001 年度から発足した BIRD (JST: バイオインフォマティクス推進事業) の統括を務めている。

⁹ 勝木元也:「ヒト疾患モデル研究の夜明け」(松原謙一編:DNA 研究と医学(分子医科学シリーズ 1), 63-86, 1996 (Medical View))

¹⁰ 勝木元也編著:発生工学実験マニュアル, 1987 (講談社サイエンティフィック)

¹¹ 栗崎 健、伊藤 啓:もうひとつの脳~微小脳の研究入門, 163-199, 2005 (培風館)

2-2-3 ヒト脳の単一神経細胞の発現遺伝子（研究代表者：金澤 一郎）

ハンチントン病原因遺伝子は 1983 年に座位が決定し、1993 年に塩基配列が決定されて CAG リピートがあることが発表された¹²。金澤が本研究を志した頃、専門であるハンチントン病をはじめとする神経変性疾患の神経細胞が持つ死ぬべき運命を知るためには、個々の細胞ごとに遺伝子を精査する必要があった。しかし、良い方法がなかったため、染色体の切断に使われていたエネルギーの強いアルゴン/フッ素混合ガスを用いるエキシマレーザーの利用を手掛かりにして、自ら手法を開発することにした。本研究はダイセクション、統計解析、RT-PCR¹³微量化、クローニングなど、研究陣のキャリアを生かして臨床経験者が病理学者と一体となって推進したところに特色があった。

本研究の目的は、イオンチャネル遺伝子について系統的網羅的にカタログを作製して調べることと、CAG リピート病あるいはパーキンソン病の病態を単一神経細胞レベルで明らかに出来るようにすることであった。ヒト神経細胞の「個性」を示す代表的機能分子であるイオンチャネルについては、ナトリウム、カルシウムなどの解析を進めるとともに、新規イオンチャネルの発見も目指した。細胞ごとの精査を行うためには、凍結乾燥したヒト凍結脳の切片を細胞単位に切り出すレーザーダイセクター法と、mRNA から cDNA を増幅する超微量 RT-PCR 法を開発した。両方法を用いて以下の成果を得た。①ヒト脳で発現しているナトリウムイオンチャネルの主たる α サブユニットは部位によって異なっており、大脳皮質では SCN1A~3A、小脳皮質では SCN2A が主たるものであった。単一神経細胞レベルでは、小脳プルキニエ細胞で 4 種類、黒質細胞で 7 種類、脊髄神経節細胞内小細胞で 3 種類などと細胞ごとに個性があることを世界で初めて明らかにした。②新規のナトリウムイオンチャネル α サブユニット(SCN12A)を発見するとともに、カルシウムイオンチャネル α サブユニットは筋肉だけでなく大脳皮質や大脳基底核にも少量ながら発現していることを見出した。③新規の優性遺伝性 CAG リピート病を発見し、ハンチントン病、パーキンソン病についてもこれまでにない知見を幾つか得た。ヒト脳の神経疾患を実際に神経細胞レベルで研究することが出来るように開発した手法は独創的なものであり、神経疾患の研究分野に新しい道を拓き、本研究終了時には治療に結びつくような発展が期待された。

本研究終了後、66 報の論文が発表され、そのうち被引用件数が 100 件を超えているものが 1 報 (257 件) あった。特許は本研究終了後には 10 件出願し、そのうち 2 件が成立している。科研費基盤研究(A)「カスパーゼ活性阻害による神経細胞障害抑制の臨床応用に向けた戦略的研究」(2000-2001 年度)などを獲得し、また本研究を継続した SORST「遺伝子発現の特異的抑制による神経難病の新しい治療法の開発」(2001-2006 年度)では、ハンチントン病モデルマウスの RNA 干渉による治療に成功した。金澤は 2009 年 10 月、日本学術会議会長に就任し、我が国の科学の振興のために貢献している。

¹² Cell, 72, 971-983, 1993、CAG はグルタミン産生に対応する遺伝子塩基配列 (コドン)

¹³ Reverse Transcription PCR: 逆転写酵素を利用して mRNA から行う PCR

2-2-4 感覚から運動への情報変換の分散階層処理神経機構（研究代表者：篠田 義一）

視覚にとらえてからの行動にみられるような、感覚・記憶から運動へ変換する脳内情報処理過程については、眼球運動が誘発される領域が大脳皮質では前頭眼野、頭頂連合野、補足運動野の一部、皮質下では視床の髄板内核、大脳基底核の黒質網様部と尾状核などにあり、これらの領域から発した神経情報はおもに上丘に収束したのち、脳幹網様体の水平性と垂直性の発生機構に送られることなどはわかっていたが¹⁴、不明の部分が多かった。

篠田らはこの情報処理が脳の異なる領域で分散的に階層的な秩序をもって行われていると考え、この仮説を検証し、情報処理様式を明らかにすることを目標に研究を行うことを提唱した。本研究は、4つのグループが、上丘・眼運動系における情報変換、大脳前頭眼野における感覚・運動情報変換、上丘・脳幹頭運動系における座標変換、大脳基底核・小脳における記憶・運動情報変換の各分散階層処理機構について分担、実施した。各担当のリーダーは、いずれも若い時期に細胞記録法を中心とした電気生理学的解析法の極めて高いレベルでの訓練を受け、それ以後長年にわたって、その解析法を用いて高等哺乳類の中樞神経系の神経回路網を明らかにしつつ、その機能の解明を試みてきた経験を持つ研究者であった。

本研究の成果としては以下のことが挙げられる。①サルの前頭眼野の一部にサッケード¹⁵の発現を抑制する部位を発見した。動く興味ある対象物を網膜の中心にとらえる滑動性眼球運動に関する研究は、従来、頭頂野では進んでいたが、前頭眼野の一部で滑動性眼球運動に関連して発火¹⁶する細胞を見出した。また、近づいたり遠ざかったりする物体を正確に注視する輻輳性眼球運動に関連して発火する細胞を前頭眼野に、プロモーターニューロンを中脳に見出し、前頭眼野、上丘頭側部と固視のメカニズムとを関連させながら、その神経回路の同定を行った。②マウス上丘の電気刺激により、サルなどの高等な哺乳類のサッケードと同様な運動が誘発されることを発見し、サッケードを制御する神経回路の分子機構解析にミュータントマウスを利用できる可能性をもたらした。③画像データをもとに、240 Hzの世界最速の時間、解像度でマウスの急速眼球運動を解析するシステムも完成した。

以上の結果、眼球運動を用いて「感覚運動制御と動機づけ」の相互関係についてニューロンレベルで研究する方向を打ち出した意義は大きく、レベルが高い4つの研究グループが本研究を契機に共同研究を行って成果を挙げた。

本研究終了後は19報の論文が発表され、最高被引用件数は33件である。また本研究期間中に発表されてTop1%に入った総説が1報あり¹⁷、247件引用されている。特許は出願されなかった。科研費基盤研究(B)「前頭眼野の固視機能と眼球運動の発現機構」(201-2002年度)など3件を獲得して関連研究を継続している。

¹⁴ 彦坂興秀：体育の科学, 46, 447-454, 1996

¹⁵ 対象にすばやく眼球を動かして視点を移動する断続性の運動

¹⁶ 活動電位の上昇

¹⁷ *Physiol. Rev.*, 80, 953-978, 2000

2-2-5 脳内光受容とサーカディアンリズム（研究代表者：深田 吉孝）

1972年、視交叉上核(SCN)が哺乳類の生体リズムセンターであることが発見されて以来¹⁸、時差ぼけなどに関連して、サーカディアンリズム¹⁹に対する社会的関心は強かった。哺乳類のリズムペースメーカーはSCNにあり、その振動体は個々のSCNニューロンに存在する。

深田らは本研究以前にニワトリ、ハトの松果体で、新規な光受容物質ピノプシンを発見していたので、さらにこの分野の研究を深めることとした。本研究開始後まもない1997年、哺乳類の時計遺伝子が次々と同定されて、この分野でいろいろな研究が行われるようになったが、所期の目標に向かって方針通りに研究を深めた。

本研究の目標は生体の持つ概日時計の外界明暗周期への同調、約24時間周期の自己発振メカニズムを分子レベルで明らかにすることであり、研究の成果は以下のとおりであった。

ニワトリ松果体で、ピノプシンはMAP²⁰キナーゼによって恒暗条件でも夜間に活性化され、光で脱リン酸化して不活性化されることを発見し、概日リズムの発振系そのものを構成する因子であることを明らかにした。活性化は短時間で、不活性化はゆっくりと進行することを見出し、新規なピノプシン産生遺伝子(Bmal/2)を同定した。

ニワトリ松果体とウシガエル網膜でMAPキナーゼ活性が日周変動し、概日リズムの発振系そのものを構成する重要な因子であることを発見したのは、独創的成果であった。

ハト、ヒキガエル、ゼブラフィッシュの脳深部光受容体を同定し、脳深部における光情報伝達機構の解明へ研究を進めた。

ゼブラフィッシュでは、新規な松果体特異的に発現する光受容蛋白質エクソロドプシン、脳深部および網膜水平細胞に発現するVALオプシンを発見、命名した。

本研究終了後、54報の論文が発表された。特許は本研究期間中に5件出願され、3件が成立しているが、終了後は出願されていない。本研究終了後、科研費4件を獲得して関連研究を継続し、特定領域研究「体内時計の光位相同調とメラトニン出力系の調節メカニズム」(1999-2002年度)、基礎研究(S)「分子・細胞・個体レベルにおける動物の光環境応答とサーカディアンリズム」(2002-2009年度)で、ピノプシン発現遺伝子のプロモーター解析を行った結果、動物遺伝子としては初めての光応答エレメントとして、光依存的転写調節に必須の18塩基からなるシスエレメントを同定した²¹。さらにトランスジェニックゼブラフィッシュのエクソロドプシン発現を担う12塩基のエレメント²²の転写制御因子について研究を実施した。2006年に、深田は日本動物学会賞を受賞した。

¹⁸ J. Biol. Rhythms, 13, 100-112, 1998

¹⁹ 約24時間周期の生理機能や行動。概日リズムともいう。

²⁰ mitogen activated protein : 細胞分裂促進因子を活性化する蛋白質

²¹ J. Neurosci., 22, 4357-4363, 2002、シスエレメントは標的遺伝子と同一のDNAにあるプロモーター、エンハンサーなどの転写調節領域

²² Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 99, 15456-15461, 2002

2-2-6 視覚認識の脳内過程（代表研究者：藤田 一郎）

物を見て、その像からその物体が何であるかを知るのは脳内で視覚から認識に至る経路で処理された結果であるが、その詳細は本研究開始当時、まだわからないことが多かった²³。

藤田は永年この分野で関連する研究を続けていたが、霊長類の覚像の処理から知覚や認識に至るメカニズムの解明をさらに進めるべく本課題を設定し、ヒトの 1/10 以下の大きさのマカサ属サル²⁴を訓練学習させて非侵襲的電気刺激実験を行うという、挑戦者の少ない非常に困難な手法を開発しながら目標に挑み、以下のような研究成果を挙げた。

①下側頭葉皮質、第 4 次視覚野の細胞の多くが両眼視差に感受性を持ち、一部は 3 次元面構造を伝えることを見出した。②側頭葉(TE 野²⁵)細胞の複雑な 2 次元図形特徴に対する選択的反応性および受容野構造を形成する情報処理過程に GABA を介する抑制性機構が関わっていることを見出した。③TE 野錐体細胞の水平軸索側枝の特徴が、機能的コラム構造の性質と一致することを発見した。④水平軸索側枝に連発電気刺激を与えると、TE 野ではシナプス長期増強、第 1 次視覚野では長期抑圧が起こり、領野によってシナプスの可塑性が異なることを示した。⑤サルでは全体の知覚は TEO 野、部分の知覚は TE 野が主に活動し、IT 野がその前後軸方向で機能分化していることを提唱した。

下側頭葉皮質に、両眼視差に選択性を持つ細胞が存在し、その一部が面の奥行き構造を伝えている証拠を得たことが最大の成果であった。非侵襲計測行動中のサルに PET を適用し、特定の認知機能に係わる脳内システムを大域的に把握するという研究アプローチは世界に他に例がなく、霊長類大脳皮質における視覚情報処理への価値ある貢献をした非常に独創的な研究成果であった。世界最高レベルの PET カメラでスキャナーの角度を調節して、訓練された座位のサルの実験システムを確立し、顔の認識部位について解析したところ、腹側視覚経路に沿って有意な活動が認められ、IT 野の一部、TE 野前部が顔特異的な領域であることが判明した。図形の認識では、全体の弁別には TEO 野、図形要素（部分）の弁別には TE 野がより強く活動していて、ヒトの場合と異なり左右半球機能差は存在しなかった。

高次脳機能の脳内過程の *in vivo* での研究は、動物愛護の問題や、研究者の数が限られていて困難な研究であった。しかし、将来は PET や fMRI などの機器の開発が進み、研究者も増加し、発展していくと予想されるので、本研究の独創性は貴重であった。

本研究終了後、24 報の論文を発表したが、特許の出願はなかった。科研費特定領域研究「物体および奥行き知覚形成を支える神経基盤」(2005-2009 年度)など 2 件を獲得し、また CREST 研究領域「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」において、研究課題「大脳皮質視覚連合野の機能構築とその生後発達」(2005-2009 年度)が採択されて、関連研究を継続した。

藤田は、日本神経科学学会優秀論文賞(2005 年)、大阪大学共通教育賞(2006 年)、日本神

²³ 田中広喜、藤田一郎：細胞工学, 17, 969-979, 1998

²⁴ ニホンザル、アカゲザルなど

²⁵ 下側頭葉皮質 (IT) の前半部が TE 野、後半部が TEO 野である。

経回路学会研究賞（共同）（2007年）、時実利彦記念賞（2008年）、2007年度および2008年度大阪大学教育研究功労賞、などを受賞した。

2-2-7 神経系形成における Glial cells missing 遺伝子の機能（研究代表者：堀田 凱樹）

堀田らはショウジョウバエで脳神経系に異常を起こす多数の突然変異を分離する研究を行って、本研究開始時においてはグリア細胞の分化異常を起こす新規な *gcm*²⁶ 遺伝子を発見し、それが細胞運命決定因子であるらしいことを既に突き止めており、しかも、ショウジョウバエの発生に関与する遺伝子の多くは脊椎動物にも相同遺伝子があり、神経発生に関与する遺伝子も例外ではないことから、ショウジョウバエの神経発生の研究が高等動物の脳形成過程解明の突破口になるかもしれないということに深い興味を持っていた²⁷。

そこで、*gcm* によるグリアとニューロンとの分化機構および神経回路形成の分子機構とともに、他の生物との相同性を明らかにすることを目的とする本研究を行った。

本研究は、5つのグループがショウジョウバエの神経系・血球産生系、マウスの神経系・血球産生系、ゼブラフィッシュの初期発生系、プラナリアおよびニワトリの発生系、蛋白質構造解析の各テーマを分担、実施した。研究の成果は以下の通りであった。

- ①ショウジョウバエでは、*gcm* はニューロン・グリア間の分化運命を決定する双方向スイッチ遺伝子であり、ニューロンとグリアが共通の母細胞に由来することを確実に証明した。*gcm* は新規の転写調節因子をコードしており、その産生蛋白質(GCM)の DNA 認識結合部位の構造、配置も明らかにした。
- ②マウスでは *mGCMa* および *mGCMb* の 2 個の遺伝子があるが、神経系での発現は必ずしも高くなく、胎盤・肝臓・腎臓・血球系などで発現が見られた。
- ③ゼブラフィッシュでは *gcm* ホモログをクローニングした結果、よく保存された *gcm*-motif を持つ遺伝子は 1 個のみで、遺伝子導入法により胚発生期に強制発現すると、脳のいくつかの重要な遺伝子群の発現が消失すると共に咽頭弓と鰓弓軟骨の異常発生が見られた。
- ④プラナリアでは *gcm* 相同遺伝子は神経系でほとんど発現しなかった。
- ⑤ニワトリでは後期胚の神経管で *gcm* 遺伝子の発現が観察されたが、ショウジョウバエにおけるグリア分化スイッチの様相とは一致しなかった。

以上の通り、マウス、ゼブラフィッシュ、プラナリア、ニワトリに *gcm* ホモログは認められたものの、ニューロン/グリアの分化には関与していないことが明らかとなった。しかし、一連の研究結果から、*gcm* ファミリー遺伝子が生物界に広く分布し、神経系、血球産生系の細胞運命決定や細胞分化に重要な役割を担っていることを明らかにした。

本研究終了後、16 報の論文が発表された。特許は 4 件出願されたが、成立したものはなかった。堀田は個人としては研究助成金を獲得していないが、2000 年度発足の CREST 研究領域「生物の発生・分化・再生」において研究総括を務め、若手の研究者の育成に貢献した。

²⁶ *glial cell missing*

²⁷ 細谷俊彦、堀田凱樹：実験医学, 14, 526-532, 1996

2-2-8 アルツハイマー病における神経細胞死の解明（研究代表者：井原 康夫）

アルツハイマー病の神経病理学的特徴は、アミロイド線維塊から成る老人斑と神経原線維変化である。本研究開始当時には、老人斑の主要成分は分子量 4,000 の β 蛋白質(A β)で、脳内では細胞外に沈着するが *in vitro* では神経毒性を示すこと、神経原線維変化の主成分は微小管結合蛋白質の τ 蛋白質であり、その細胞内凝集は神経細胞の脱落と直接的な関係があるということなどが知られていた²⁸。しかし、この分野では 1991 年のボルガ・ジャーマン家系の発見以来、A β 前駆体の細胞内挙動に関心が集まっていたものの、1995 年の Duff (米国) によるプレセニリン²⁹/A β 前駆体のトランスジェニックマウスの成功以外には見るべき進展がなかった。1993 年に A β のモノクローナル抗体が開発されて酵素抗体法による A β の所在確認、定量が可能になったのを機会に、井原らはこの技術を用いてアルツハイマー病の解明に取り掛かるべく本課題を設定した。

本研究の目的は、(A β の細胞外沈着と τ 蛋白質の細胞内凝集の意義を明らかにすることであった。そのために、老人斑形成に先行する変化、A β の細胞内挙動、神経原線維変化の意義を解明し、アルツハイマー病のモデルとなりうる遺伝子組み換えマウスを作成して、以下の研究成果を挙げた。

①A β は正常脳にも少量存在するが、40 歳代後半から急増して 70 歳代でほぼ定量となること、低密度膜ドメインに不溶性 A β (42)が蓄積することがわかった。②膜内コレステロール濃度が高い条件で可溶性 A β の凝集が促進される機構を明らかにした。③プレセニリンの A β 分泌への影響を調べ、アミロイド蛋白質前駆体を切断する γ セクレターゼの活性調節機能を明らかにした。④ τ 蛋白質、プレセニリン、A β 前駆体蛋白質を各々産生するトランスジェニックマウスを作製した。

オランダの脳バンクから提供を受けたヒトの脳細胞(FTDP-17)を用いて細胞内の τ 蛋白質の挙動を解析したところ、沈着するものは微小管へ結合しない割合が高いこと、凝集を促進するリン酸化は細胞変性の原因ではなく結果であることを示唆する結果を得た。

本研究終了後、43 報の論文が発表され、そのうち 2 報は被引用件数が 50 件以上であった。特許は 2 件出願されたが、成立したものはなかった。科研費特定領域研究「脳科学の先端的研究」(2000-2005 年度)など 3 件を獲得するとともに、CREST 研究領域「精神・神経疾患の分子病態理解に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」において、研究課題「分子的理解に基づく抗アミロイドおよび抗 τ 療法の開発」(2009-2013 年度)が採択されて、関連研究を展開しつつある。また井原は、ベルツ賞 (ベーリンガーインゲルハイム社³⁰)、ポタムキン賞 (米国神経学アカデミー)、メトライフ賞 (メトライフ財団³¹) など栄誉ある賞を受賞し、2008 年春には紫綬褒章を受章している。

²⁸ 岩坪威：細胞工学, 17(11), 1765-1775, 1998

²⁹ A β 前駆体を切断して A β にする蛋白質

³⁰ ドイツの製薬会社。この賞は優れた論文に対して与えられる。

³¹ 米国の大手生命保険会社であるメトロポリタン生命保険会社 (メトライフ社) の財団

2-2-9 運動指令構築の脳内メカニズム（研究代表者：河野 憲二）

脳を情報処理機械に見立ててその機能を調べる計算論的神経科学は1960年代に英国のデビッド・マーによって開拓され³²、視覚や運動制御の部分である程度の成果を収めていた。

1970年代には、眼球運動の動特性とニューロン活動の関係について外眼筋レベルで成功した計算論的研究も進められていた。しかし、眼球運動に関する、より中枢の神経レベルの研究は、ニューロンの発火パターンを記載するにとどまっていた。そこで、河野は自分の専門分野の生理学と計算論を組み合わせることで眼球運動と脳内活動との関係を解明すれば、生体のなめらかなで素早い運動の仕組みを明らかに出来ると考え、本課題を設定した。

本研究の究極の目標は、入力感覚情報と出力運動情報が脳 MST 野、橋核、小脳 3 領域の単一ニューロン発火時間パターンにどうコードされているかを解析して、情報処理段階が異なる領域間の変化を比較することにより眼球運動と上肢の運動制御関係を究明することであった。研究の成果として、訓練したサルを用いた実験により、①追従眼球運動では視野が動いた時に脳 MST 野や橋核の一つ一つのニューロンがその情報をコードし、ニューロン活動が小脳のプルキニエ細胞で収束して眼球運動指令が構築され、このプルキニエ細胞からの出力によって眼が動くこと、この際、複雑スパイクが重要な役割を果たしていること、②輻輳開散運動では、脳 MST 野の視差の変化に対応するニューロンが輻輳開散運動の制御に関係しており、集団として輻輳開散運動の視差に対する特性をコードしていること、③上肢の運動制御では、小脳で複雑スパイクの発火が運動の開始のみならず、終了のタイミングとも密接に関連し、運動の誤差も表現していること、運動制御の信号であると考えられている単純スパイクは運動の行く先の情報を運動開始直前から終了後 300 ミリ秒に至るまで運動の全期間にわたって保持していること、を明らかにした。

本研究は意識的知覚に基づく運動制御が頭頂連合野と小脳を介する脳・小脳関連回路で行われていることを明らかにした点で画期的なものであった。ことに上肢到達運動の小脳による制御に関して複雑スパイクの役割を明らかにしたのは発想、実験ともに質が高くエレガントで国際的に他に例がない独創的な研究であった。

本研究期間中に発表された 93 報の論文のうち一報³³は被引用件数 128 件に達し、また fMRI に関する特許が 1 件出願された。本研究参加の若手研究者が受賞しており、内訳は北澤 茂 3 件（第 13 回塚原伸晃記念賞、第 9 回つくば奨励賞、日本神経学会論文賞）、竹村 文 1 件（生体生理工学部会研究奨励賞）であった。終了後は論文を 42 報発表し、そのうちの一報³⁴に対応して日経新聞のプレスリリース(2007.4.23)があった。特許の出願はなかった。

河野は、2003 年京都大学教授（認知行動脳科学分野）に就任した後、科研費学術創成研究費「脳における運動制御のための情報処理機構の解明」（2004-2008 年度）など 2 件を獲得している。

³² J. Physiol., 202, 437-470, 1969

³³ Nature, 392, 494-497, 1998

³⁴ J. Neurosci., 27, 529-541, 2007

2-2-10 人間の高次精神過程に関わるコラム構造・配列（研究代表者：田中 啓治）

大脳皮質のコラム構造は 1960 年前後に第一次体性感覚野、第一次視覚野で示されたが、本研究が開始される前に田中らは下側頭葉皮質に複雑な図形特徴に関わる構造があることを示し、コラム構造が大脳皮質の広範な領域に存在する可能性を示唆していた³⁵。

ヒトを検体にした脳の非侵襲計測の能力は空間分解能で制限され、それまでに用いられてきた PET、脳磁計、通常の MRI による fMRI の空間分解能は、いずれも数ミリ以上であるため、研究は脳の部位単位での機能局在にとどまっていた。コラムの幅は領野、区分の仕方によって異なるが、大きなものでは 0.5 ミリ程度とされていた。したがって、0.5 ミリ程度の空間分解能が達成されれば、コラムを一つずつ特異的に賦活する刺激あるいは行動の状況を決定できて、この領野での情報表現様式の理解に大きく近づけるようになると想定された。本研究の目的は、理研が有する 4 テスラの磁場を持った MRI 装置を空間分解能 0.5 ミリの fMRI として使用できるように改良することであり、成果は以下のとおりであった。

①サルおよびヒトで眼優位性コラムイメージングを行い、空間精度が画素の大きさ(0.5 ミリ)以下であることを確認した。

②神経活動に伴う光信号に含まれる散乱成分がコラム構造を反映することを見出し、散乱変化を光干渉断層計でイメージングする方法を考案して深さ方向に選択的な光計測法の開発に成功し、ヒトに適用して第一次視覚野の眼優位性コラムを画像化した。

本研究における MRI 分解能 0.5 ミリへの向上、光干渉断層計による新たな方法は画期的な技術開発で独創性に富んだものであった。研究終了時には高次精神過程などの研究に活用されて新しい知見が得られるであろうと意義づけられた。

本研究終了後 15 報の論文が発表されたが、期間中の 61 件と比較すると少なかった。特許は出願されなかった。科研費特定領域研究「視覚的物体学習における下側頭葉皮質の役割とその機序」(2005-2009 年度) など 2 件に加えて、文部科学省：社会のニーズを踏まえたライフサイエンス「脳科学研究戦略推進プログラム」課題 B、研究テーマ「連合野 1 ミリ領域の平均神経活動が表す物体カテゴリー関連情報」(2009 年度)に採択され、関連研究を継続した。

田中は Neuronal Plasticity Prize(IPSEN 財団³⁶、2007)、科学技術賞(文部科学省、2008)を受賞した。

³⁵ Annu. Rev. Neurosci., 19, 109-139, 1996

³⁶ フランスの製薬会社イプセン社の財団

2-2-11 神経ネットワーク形成の遺伝子プログラム（研究代表者：野田 昌晴）

本研究が始まる前に野田らは、既にニワトリ網膜の前側(鼻側)、後側（耳側）の領域選択的に発現する転写調節因子およびその遺伝子を見出していた。この結果に基づき、脊椎動物の中樞神経系が神経芽細胞の増殖・分化／細胞移動／神経軸索の伸長路決定／標的部位の識別／シナプス結合の形成と維持／細胞死／シナプス結合の可塑的变化によって完成、維持されるという一連の過程を総合的に理解するために、「領域特異性」に焦点を当てて実態に迫ることを目的とした。

本研究は、3つのグループに分かれて実施した。各グループの研究対象および成果は、以下のとおりで、いずれも独創的なものであった。

①ニワトリ網膜に領域特異的な発現をする分子群

前後軸と背腹軸の両方に勾配を持って発現する新物質 **Ventropin** を発見し、これが前後・背腹・両方向における網膜視蓋投射を制御することを明らかにした。

②脳内特有のプロテオグリカン型チロシンホスファターゼ³⁷

当該チロシンホスファターゼが細胞移動の誘導に関係し、ノックアウトマウスで海馬における長期増強(LTP)亢進、モノアミン神経異常をもたらすことなどを明らかにした。また、マウスでプロテインチロシンホスファターゼζ (PTPζ)が少量ながら胃粘膜上皮細胞に発現し、ピロリ菌の分泌する **VacA** 毒素と結合して胃潰瘍を引き起こすことを見出した。これに反して、プロテオグリカン型チロシンホスファターゼ遺伝子欠損マウスでは **VacA** を投与しても、胃潰瘍をまったく発症しなかった。

③機能不明なナトリウムイオンチャネル

既知のチャネルの機能は電位依存性であるが、機能が不明であったチャネル遺伝子のノックアウトマウスを作製して研究した結果、体液のナトリウム濃度を検知するセンサーとして塩分摂取を調節していることを発見した。

軸索可視化リポーター遺伝子を導入したトランスジェニックマウスの開発にも成功し、**Ventropin** の発見など、独創性が非常に高く、当初の目標はほぼ達成した。

本研究終了後 43 報の論文が発表されたが、期間中の 34 報よりも多かった。特許は 3 件出願された。本研究期間中には 14 件出願し、そのうち 7 件が成立した。

本研究に引き続き CREST 研究領域「生物の分化・再生・発生」において、研究課題「網膜内領域特異化と視神の発生・再生機構」(2001-2005 年度)が採択されて、マウスにおいてピロリ菌の分泌する **VacA** 毒素が胃粘膜の細胞膜上にあるチロシンホスファターゼと結合する結果、誤った信号で上皮細胞が基底膜から剥離することを解明した³⁸。その他に科研費特定領域研究「体液塩濃度恒常性制御の脳内機構」(2005-2009 年度)など 3 件を獲得した。2008 年および 2009 年に日本生化学会論文賞を共著者として受賞した。

³⁷ 前田信明、野田昌晴：生体の科学, 48, 534-538, 1997

³⁸ Nature Genet., 33, 375-381, 2003

2-2-12 神経結合の形成、維持、再編成を制御する分子機構の解明（研究代表者：藤澤 肇）

動物の成体でみられる神経回路の形成については、神経軸索伸長を促進ないしは抑制する因子、神経細胞の接着を促す因子、シナプス結合形成に関与すると予測される細胞接着分子、あるいは神経軸索伸長のための足場を提供する分子などがそれまでに多数報告されていたが³⁹、これらの分子の機能は大部分が *in vitro* モデル実験系で得られた結果に基づいており、生体内での神経回路形成の過程をどのように制御しているのか、ほとんど不明であった。本研究開始当時、藤澤らは既に神経系膜分子を発見し、ニューロピリン⁴⁰、プレキシシン⁴¹と命名して研究していたため、以下の目的、方針をもって神経結合の形成に関して解明することとした。

- (1) 神経回路形成に関与することが予測されるニューロピリン、プレキシシン遺伝子のノックアウトマウスを作製し、神経回路形成に果たす役割を明らかにする。
- (2) 嗅覚神経回路を再現させる実験系を開発し、神経軸索の伸長を制御する新たな物質をスクリーニングする。
- (3) シナプス結合とシナプス機能に深いかかわりを持つ Fyn⁴²の結合分子を検索し、神経発生ならびに脳機能発現をもたらす新たなメカニズムを明らかにする。

本研究の成果として以下のことが明らかになった。

- ① ニューロピリン 1 はセマフォリン⁴³3A の受容体であり、ニューロピリン 1 を介したセマフォリン 3A シグナルは交感神経系パターンの形成を制御する。
- ② ニューロピリン 1 は細胞接着受容体としても機能する多機能分子で、血管内皮増殖因子の受容体として機能し、胚の血管形成を制御するレギュレーターでもある。
- ③ プレキシシンは発生時の特定の神経回路で選択的に発現し、それ自身多重セマフォリン受容体であるが、ニューロピリンと複合体を構成してセマフォリン受容体となる。
- ④ 嗅覚神経回路を培養下で再構築する技術を開発し、嗅球軸索をガイドする道標細胞、嗅球軸索伸長の制御に関与する膜蛋白質を発見した。
- ⑤ 胎児大脳皮質における神経細胞の移動の制御に重要な関わりを持っている新規の Fyn 結合分子カドヘリンファミリーを発見した。

本研究終了後、39 報の論文が発表された。被引用件数が Top 1%に入るものが 1 報あり、その被引用件数は 172 件であった。特許は本研究期間中に 7 件出願し、うち 2 件が成立したが、終了後の出願はなかった。科研費基盤研究(A)「セマフォリンとその受容体による神経回路形成の制御の研究」(2001-2003 年度)などを獲得し、セマフォリンに関する研究を継続して行った。藤澤は 1999 年に中日新聞社から第 52 回中日文化賞を受賞した。

³⁹ 藤澤肇：細胞工学,18,20-25,1999

⁴⁰ アフリカツメガエルで視蓋に発見された蛋白質、後にマウスでも発見された。

⁴¹ ニューロピリンと同様の蛋白質

⁴² 海馬をはじめ脳内にひろく分布しているチロシンキナーゼ

⁴³ ニワトリの脳内に発見された分泌蛋白質

2-2-13 脳形成遺伝子と脳高次機能（研究代表者：三品 昌美）

脳科学の重要な課題である神経回路網のダイナミックな形成と再編の機構を解明するために、三品は脳の形成や神経回路網の整備に関与する分子を系統的に単離し、これらの分子を時期部位特異的にノックアウトすることにより、記憶学習の分子機構の全体像に迫るという新たな戦略を生みだし、脳形成遺伝子／高次機能解析系の開発グループと部位時期特異的標的遺伝子組換え法の開発グループを置いて、連携して研究を実施した。

本研究提案当時は、脊椎動物神経回路網の系統的遺伝子解析は進んでおらず、脳の部位時期特異的遺伝子発現も海馬 CA1 特異的なノックアウトマウスが報告された時期で、コンディショナルノックアウト法は開発の緒についた状況であった⁴⁴。

本研究の目標は、ゼブラフィッシュから系統的に単離した脳の形成や神経回路網の整備に関与する分子がシナプス可塑性、記憶学習に果たす役割を、遺伝子欠損／組換えマウスで解明することで、研究成果は以下の通りであった。

①DNA 架橋剤トリメチルソラレンを用いたゼブラフィッシュの高頻度変異法を開発して神経回路網特異的遺伝子操作法へ発展させ、GFP 発現ベクターを構築、導入することにより、神経回路網を特異的に可視化した。これら神経回路網特異的な可視化遺伝子操作法はシナプス形成と再編の制御機構解明のため独自に開発したもので、世界への発信が期待された。

②学習能力に優れているマウス C57CL/6 の ES 細胞を用いて、Cre⁴⁵/変異プロゲステロン受容体融合蛋白質の発現を担う遺伝子で標的遺伝子組換えを行う系を確立し、線条体、海馬 CA3 顆粒細胞、小脳プルキニエ細胞、小脳顆粒細胞で時期特異的に遺伝子発現するマウスを作製した。これにより、記憶学習制御分子の部位時期特異的標的遺伝子組換えが可能になり、NMDA 受容体 $\epsilon 1$ サブユニットが海馬シナプス可塑性と文脈依存学習の閾値を決定していること、 $\epsilon 2$ が驚愕反射の情動を制御していることを明らかにした。

③小脳では、グルタミン酸受容体 $\delta 2$ が可塑性と瞬目反射連合学習運動学習に必須であることを示すとともに、瞬目反射連合学習の条件刺激と無条件刺激とのタイミングに応じて脳内のシステムが使い分けられていることを明らかにした。主に小脳プルキニエ細胞と視床に発現し、細胞骨格やシグナル分子の一部と結合する可能性を示唆する新規蛋白質デルフィリン発見の波及効果は非常に大きいものであった。グルタミン酸受容体サブユニットの小脳、海馬シナプス可塑性への部位特異的関与などでも新しく重要な知見を得ており、技術的に完成した「部位時期特異的標的遺伝子組換え法」は独創的でデルフィリンの発見とともに、科学技術的インパクトが強かった。

本研究終了後、99 報の論文が発表され、そのうちの 1 報は被引用件数が 113 件であった。特許は本研究期間中に 3 件出願したが、終了後の出願はなかった。科研費特定領域研究「純系ゲノム背景における脳システム制御の分子解析」(2005-2009 年度)など 5 件を獲得するとともに、SORST「脳ダイナミックスの分子機構」(2002-2007 年度)が採択されて、関連す

⁴⁴ 崎村健司：細胞工学,17,10,1605-1607(1998)

⁴⁵ 遺伝子組換え酵素 Cre リコンビナーゼ

る研究を展開した。三品は 2003 年に藤原科学財団から第 44 回藤原賞を受賞した。

2-2-14 フェロモンの記憶に関わるシナプスメカニズムの解析（研究代表者：市川 真澄）

個体発生の過程で形成されたシナプスは外界の影響を受けて変化を起し（可塑性）、これが記憶学習の基となっている。本研究採択当時には、シナプス可塑性の研究の多くは高頻度電気刺激や外科的手術による可塑的变化を調べる方法がほとんどで、自然刺激による研究は少なかった。本研究では、フェロモンがケミカルコミュニケーションとして動物の社会生活上重要な因子であり、自然刺激によるシナプスの可塑性を解析するのに適している⁴⁶ことから、フェロモン刺激が鋤鼻系シナプスの構造および機能におよぼす影響について解析することを目的とした。

マウスのブルース効果⁴⁷の分子機構の解明を出発点として、フェロモンのセンサーである鋤鼻器を含む鋤鼻系での情報処理群の分子を探索する本研究は、海馬での記憶・学習の分子機構と共通すると考えられるので、興味深い独創性の高い研究であった。

研究の結果^{48, 49, 50}、以下のような新しい発見があった。①交尾時にフェロモン刺激と交尾刺激を同時に受けることにより、僧帽房飾（MT）細胞から顆粒細胞への興奮性シナプスが増大した。この相反シナプスの形態変化により MT 細胞は、抑制を受けやすくなると推測された。②交尾刺激により賦活されたノルアドレナリン神経の働きを引き金として、種々の情報分子が関わり、僧帽細胞から顆粒細胞への興奮性シナプスに可塑的变化が生じることを明らかにした。また、副嗅球のグリア細胞がフェロモンの記憶形成に重要な役割を果たしていることを解明した。③主嗅球の働きで成立する匂いの嫌悪学習に転写因子 CREB の発現とそのリン酸化に関わることを明らかにするとともに、CREB のリン酸化へと導くキナーゼを同定した。④交尾後に最初期遺伝子にコードされる蛋白質（Arc 蛋白質）が発現することが記憶の形成に関与していることを明らかにした。

本研究で得られた結果は、鋤鼻系での情報処理機構や記憶成立機構の詳細を明らかにする上で重要な役割を果たすと期待され、またフェロモン情報処理の特殊性の興味だけでなく、一般の記憶・学習現象への外挿という側面からも発展することが期待された。さらに、鋤鼻受容体のリガンド同定を可能とする道が開かれ、1 型、2 型受容体が特異的に認識されるリガンドが発見されればインパクトの大きい研究となり、畜産業への応用が可能になると期待された。

本研究終了後の発表論文数は 36 報であり、期間中の 102 報（本領域の 26 課題中 4 位）と比較すると多くはない。被引用件数も比較的少なく、被引用件数が Top1%に入った論文はなかった。特許は本研究期間中に共同研究者から 1 件出願された。また、共同研究者のうち 3 チームが本研究期間中に、日本味と匂学会より「鋤鼻系におけるフェロモンの情報変換・処理機構」、「においの学習のシナプス・分子機構」、「副嗅球におけるシナプス可塑

⁴⁶ 脳の科学, 20, 596-597, 1998

⁴⁷ 交尾直後の雌マウスを交尾相手以外の雄と一緒にしておくで妊娠障害が起きる生理現象

⁴⁸ Neurosci. Res., 35, 189-195, 1999

⁴⁹ J. Biochem., 129, 509- 512, 2001

⁵⁰ Neuroscience, 111, 251-258, 2002

性」の研究に対してそれぞれ研究奨励賞を受賞した。本研究終了後、科研費学術創成研究費「フェロモン系を介する視床下部・辺縁系機能の制御」（2003-2007年度）などの研究助成金を受け研究を継続した。

2-2-15 脳膜神経関連の分子機構（研究代表者：裏出 良博）

クモ膜は脳や脊髄などの中枢神経系を取り囲む薄い膜状の組織で、従来は脳を物理的に保護し中枢神経系と末梢組織を隔てる単なる支持被膜であるとされていた。しかし裏出らは、ヒト脳脊髄液の主要蛋白質として1960年に発見された謎の蛋白質 β トレース⁵¹が、内因性睡眠物質であるプロスタグランジンD2(PGD2)の生合成を司るリポカリン型PGD合成酵素(L-PGDS)であり、クモ膜において活発に産生されて脳脊髄液に分泌されることを発見した⁵²。このことで、「脳膜と中枢神経系は脳脊髄液を介する密接な情報交換によって相互の機能維持に積極的に関わる」ことが示されたので、脳膜神経関連の鍵を握る分子として、睡眠物質であるPGD2とその生合成系および情報伝達系に着目し、クモ膜による中枢神経系の恒常性の維持機構を分子レベルで明らかにすることを目指した。当時、脳膜についての研究は国際的にも数が少なく、クモ膜を対象とした研究テーマ自体が独創的であった。

研究成果としては、①PGDS やその阻害剤との複合体の結晶化とX線解析による立体構造の決定、②PGDSを大量発現するトランスジェニックマウスとPGDS遺伝子ノックアウトマウスを使った睡眠解析、③睡眠物質としてのPGD2情報伝達系の解明、④PGDSの神経疾患における神経保護的な役割の解明、などが挙げられる。

本研究で明らかになった、クモ膜の受容体を介してのPGDSによる余波睡眠の誘発やPGD2と痛みの関連、さらにL-PGDSと造血器型PGDS(H-PGDS)の神経疾患との関連は、予期されなかった成果で臨床的に重要と考えられた。血中、尿中のL-PGDS濃度の測定は動脈硬化および腎疾患の新たな診断法として期待され、また脳脊髄液中の濃度は正常圧水頭症の臨床診断マーカーとなる可能性が期待された。PGDSの生化学、分子生物学は国内外でも最先端を行く研究で、この研究グループのPGD2研究は世界的に高い水準にあった。

本研究終了後に発表された論文数は、本領域の26課題中第2位となる123報で、期間中の発表論文数102報(26課題中の第4位)よりも多かった。被引用件数の面では、本研究期間中に発表されたScience誌掲載の論文⁵³がTop1%に入っている。本研究終了後の特許の総出願数は59件で本領域の全課題中第2位であり、そのうちの成立特許数6件も第2位であった。本研究は痛みや睡眠調節などの創薬に結びつく可能性があり、多くの特許出願につながったものと思われる。裏出は本研究終了後も、科研費基盤研究、厚生労働省医薬基盤研究所の「保健医療分野における基礎研究推進事業」(2006-2009年度)、文部科学省独創的シーズ展開事業の「大学発ベンチャー創出推進」(2007-2009年度)、文部科学省先端計測分析技術・機器開発事業(2009年度)、農林水産省の「イノベーション創出基礎的研究推進事業発展型研究」(2009年度)などの研究助成金を獲得して研究を継続した。

⁵¹ Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 107, 170-172, 1961

⁵² Biochem. Biophys. Res. Commun., 203, 1110-1116, 1994

⁵³ Science, 287, 2013-2017, 2000

2-2-16 シナプス可塑性の分子機構と脳の制御機能（研究代表者：小澤 滯司）

1980年代の神経科学の特筆すべき成果の一つに、遺伝子クローニング法による神経伝達物質受容体の分子実体の解明があった。本研究ではこの手法を用いて中枢神経系のニューロン、グリアに存在する多種類のグルタミン酸受容体の基礎的性質の解明を行うとともに、グルタミン酸受容体が可塑性変化を中心とする中枢シナプスの機能発現、神経回路網での情報伝達、個体レベルでの行動制御などの脳機能全般に果たす役割の解明を目指した。

本研究グループは、分子生物学的な手法と優れた生理学実験手法を効果的に利用し、以下の成果を挙げた^{54, 55, 56}。①ラット培養海馬切片または成熟ラット海馬にウイルスベクター法によるグルタミン酸受容体遺伝子の導入に成功し、カルシウムイオン（Ca²⁺）透過性AMPA型グルタミン酸受容体という、本来海馬のCA1野にはない受容体の発現によって長期増強が起こることを確かめ、この方法がシナプス長期増強の分子機構の解明に役立つことを示した。また、小脳ベルクマングリアの持つAMPA受容体の機能を明らかにした。このサブユニット遺伝子のウイルスベクターによる中枢神経系への導入は独創性が高い研究手法であった。悪性脳腫瘍の増殖、転移がCa²⁺透過性AMPA型受容体を介する細胞内へのCa²⁺流入によって促進されることも明らかにした。この結果は、当該受容体が脳腫瘍治療の分子標的となる可能性を示唆するものであった。②小脳皮質における興奮性シナプス伝達の長期抑圧について、その全時間経過を明らかにすることに成功した。また、シナプス活動がGABA-B受容体を介してシナプス可塑性の発現を抑えるというユニークな制御機構を発見した。③ホジキン病患者血清中に代謝型グルタミン酸受容体1型の機能阻害抗体が存在して運動障害を起こすことを発見した。

①については、ウイルスベクターによる遺伝子導入法をシナプス研究に応用して成功した数少ない例の一つとしてインパクトは大きかった。ヒト脳腫瘍細胞におけるAMPA受容体の知見は、AMPA受容体拮抗薬やCa²⁺透過性AMPA受容体拮抗薬が脳腫瘍に使える可能性を示す有望な発見である。グリア細胞のグルタミン酸受容体、グルタミン酸トランスポーターの研究、脳腫瘍や脳虚血に対するグルタミン酸受容体拮抗薬の創薬の可能性など、研究成果の新しい展開が期待された。

本研究終了後と期間中を合わせた発表論文総数は103報で比較的少ないが、Cell、Nature Medicine、Nature Neuroscience、Scienceなどの一流国際誌へ掲載された質の高い論文があった。被引用件数がTop1%に入った論文は本研究期間中に1報あった。特許は本研究期間中に7件出願し、すでに4件成立した。本研究でのヒト脳腫瘍細胞におけるAMPA受容体の知見は、AMPA受容体拮抗薬YM872（山之内製薬）、さらにCa²⁺透過性AMPA受容体拮抗薬であるJSTX（サントリー）によって脳腫瘍の治療に使われる道を開いた。本研究以降、科研費基盤研究(B)「小脳ベルクマングリアにおけるCa²⁺透過性AMPA受容体の機

⁵⁴ Cell, 95, 17-28, 1998

⁵⁵ Science, 292, 926-929, 2001

⁵⁶ Nat. Med., 8, 971-978, 2001

能的意義の解明」(2000-2001年度)や特定領域研究「グリア細胞のAMPA型グルタミン酸受容体の活性化を介するシナプス機能の調節」(2003-2007年度)などの研究助成金を受け、研究を継続した。

2-2-17 Gタンパク質共役受容体の高次構造（研究代表者：芳賀 達也）

脳内には多数のG蛋白質共役受容体(GPCR)が存在し、知・情・意などの脳機能全般にわたり重要な働きをしている。臨床的に用いられている薬の約半分がG蛋白質共役受容体に働くと言われており、創薬の大きなターゲットになっている。個々の受容体の役割を知るためにはそれと特異的に結合するリガンドが必要であるが、これらを理論的に予測するすべはなかった。GPCRの高次構造を明らかにして受容体の作用機構を知ると同時に、理論的にリガンドを推定し創薬への道を開くことを本研究の目標とした。

GPCRは細胞での発現量が少なく、高次構造を決定するにはまず大量発現・精製系の構築が必要であった。モデル受容体として、芳賀が研究の最先端にいたムスカリン性アセチルコリン受容体M2サブタイプ（ムスカリン受容体）の変異体を選んだ。本研究の成果は、①種々の発現系を検討し、最終的にバキュロウイルス・昆虫Sf9細胞系を用いて15-30 mgの精製受容体を調製する系を確立したこと、②ムスカリン受容体の結晶化とX線解析という極めて困難なテーマをほぼ達成したこと、③GPCRのリガンド探索法として、受容体とG蛋白質G16の α サブユニット(G16 α)との融合蛋白質をCHO細胞に発現させて細胞応答を測定する方法を開発し、創薬に結び付けるリガンドの探索を可能としたこと、④ラットおよびヒトの相同分子(CHT1)のクローニングにより、コリン作動性シナプ스에서重要なコリントランスポーターを発見し二次構造を決定したこと、⑤ムスカリン受容体に結合したリガンド（アセチルコリン）が低親和性ではゴーシェ、高親和性ではトランス型の立体配座異性体であるという、薬理学実験から予想されていた配座とは大きく異なることを発見し、リガンドの構造変化と受容体の構造変化が協奏的に起こるという可能性を推測したこと、などである。これらの極めて困難な研究を成功に導いた研究技術の高さはトップレベルと評価された。非常に費用のかかる大型研究でCRESTでなければできない研究であったが、既存の研究設備を活用し効率良く質の高い研究を進めた。

例えば、アセチルコリン受容体はアルツハイマー病の創薬に関係するなど、GPCRは治療薬につながる大きなターゲットとして創薬への効果・貢献が期待された。本研究は細胞機能に対して極めて重要な意味を持つGPCRの構造決定に向けての重要なステップであり、脳の高次機能の解明につながる重要な研究であった。産業界への波及効果や、コリントランスポーターの多形性に関する研究、さらにアルツハイマー病に対する創薬などへの展開が期待された。

本研究終了後の発表論文数は27報で、期間中の98報（全課題中第5位）と比較して多くはなかった。被引用件数がTop1%に入る論文は何れも本研究期間中に発表されたもので、Nature誌に掲載された2報^{57, 58}であった。出願特許は本研究期間中の14件で、そのうち5件がすでに成立した。2003年度から新たに科研費特定領域研究で、「細胞センサーとしてのGタンパク質共役受容体」（2003-2008年度）の研究を行った。また、豊島グループの

⁵⁷ Nature, 405, 647-655, 2000

⁵⁸ Nature, 418, 605-611, 2002

Ca²⁺-ATPase の三次元構造は Nature⁵⁷ の表紙を飾り、結晶化の手法と構造決定が高く評価された。

2-2-18 神経系の遺伝的プログラムと可塑的メカニズム（研究代表者：松崎 文雄）

神経ネットワークを構成する各々の神経細胞は、回路網の中で固有の役割を果たしており独自の個性を持つ。従って、神経がこの個性を獲得する仕組みは神経発生の遺伝的プログラムの根幹をなすと考えられる。松崎は1995年、ショウジョウバエ神経幹細胞の分裂に伴って神経の個性獲得に必須な転写因子prosperoが、姉妹細胞である神経前駆細胞に不等分配されることを発見し、非対称な細胞分裂が少数の神経幹細胞から多様な個性を持つ神経細胞を生む重要なプロセスである可能性を世界に先駆けて示した⁵⁹。本研究ではこの研究成果を出発点に、神経系の発分化の基本原理の解明を目標として、主にショウジョウバエをモデル実験系として、神経幹細胞の非対称分裂のメカニズムとその役割を追求した。

主な研究成果は以下の通りである。①非対称性細胞分裂が神経幹細胞から神経細胞が生じる過程で神経細胞の個性を決定する遺伝子プログラムの解析や、神経回路網形成の基礎となる脳原基の領域化と個性的なシナプス形成メカニズム解析など、脳形成の基本となる遺伝子プログラムの解析を着実に進めた。②神経幹細胞内で明確な非対称分布を示す蛋白質 miranda の局在を指標として、ショウジョウバエのゲノムのおよそ 70%をカバーする約 300 系統の染色体欠失のセットをスクリーニングした結果、miranda が神経幹細胞とその姉妹細胞に等しく分配される欠失を 28 箇所同定した。その一つは、脳腫瘍を引き起こすががん抑制遺伝子 giant larvae が原因遺伝子であること、さらにもう一つのがん抑制遺伝子 discs large も同一の表現型を示すことを発見した。がん抑制遺伝子が、神経の個性獲得に必須な転写因子 prospero などの運命決定因子の不等分配に決定的役割を果たすという発見は重要であった。③脊椎動物でも転写因子 Pax6 が領域特異性を決めることを明らかにした。Pax6 変異ラットヘテロ接合体は、薬物投与によらずヒト精神分裂病に対応する症状を呈することから、モデル動物として有用である可能性を示した。

神経系の遺伝子プログラムの研究は国際的に競争の激しい分野であるが、本研究は Nature 等の発表論文から見て世界的に高い水準にあったことがわかる。

本研究終了後と期間中の発表論文数は各々 23 報、57 報とそれほど多くはなかった。被引用件数が Top1%に入った論文は、本研究終了後に Nat. Cell Biol.⁶⁰誌に発表されたもの、期間中に Nat. Neurosci.⁶¹誌に発表されたもの 2 報であった。特許は、本研究期間中に 2 件出願されそのうち 1 件が成立した。松崎は、本研究終了の翌年度から他の CREST（研究領域：生物の発生・分化・再生、第 3 期、研究課題：脳構築の遺伝的プログラム、2002-2006 年度）に採択されて研究を継続した。また本研究開始以降、科研費基盤研究(B)「細胞の多様性を生む 非対称分裂と細胞極性の解析」（1997-1998 年度）など合計 14 件の研究助成金（科研費）を獲得して研究を行った。

⁵⁹ Nature, 377, 627-30, 1995

⁶⁰ Nat. Cell Biol., 10, 93-U78, 2008

⁶¹ Nat. Neurosci., 5, 308-315, 2002

2-2-19 脳の神経回路形成と可塑性の分子機構（研究代表者：村上 富士夫）

脳の様々な高次機能を担っている神経結合の可塑性の変化が生じる時には、軸索伸長、側枝の形成、標的認識、シナプス形成など、脳の発達期に起こる様々な現象が繰り返される。従って、神経回路形成を支える分子機構の解明はそのまま可塑性の分子機構の解明につながる可能性が高い。村上らは本研究の採択時まで、発生期脳の神経管正中部にある底板が成長円錐の正中線、交連性ニューロンの腹側正中線や非交叉性のニューロンのガイドに共通に寄与していることを示していた⁶²。本研究ではこのことを出発点に、交叉性神経回路形成のメカニズムの解明を行い、その成果に基づき側性の変更をとまなう神経結合の可塑性の変化を支えるメカニズムの解明を進めた。ガイド因子の生体内での働きを知るには全動物標本での解析が欠かせないので、ガイド因子の候補やその関連分子の役割を明らかにするためのノックアウトマウス、また生体内での軸索走行を可視化するためのトランスジェニックマウスを作成した。神経回路網形成の分子機構を成長円錐の反応性の変化から追求したアプローチは独創的であり、そのために交叉性神経回路のガイド機構が生体内に近い環境を再現できる新しい方法の開発も行った。

研究成果として、以下のような軸索ガイドの機構に関する基本原理が明らかになった^{63, 64}。
①それまではガイドキューに対して一定の反応性を有するものと考えられていた成長円錐は、正中線に到達した時点で底板由来の誘引因子に対する反応性を失い、その後吻尾軸に沿って伸びて行く際に、基板に存在する誘引因子に対する反応性を新たに獲得する。
②吻尾軸に沿った軸索の走行には、拡散性の長距離作動性因子でなく基質に結合した局所的な因子が軸索ガイドに決定的な役割を果たしている。
③交叉性神経回路の形成に関与する機構と共通する機構が、正中線を越えて接線方向に移動する細胞の制御にも関与し、さらに移動細胞の底板誘引活性に対する応答性は底板と遭遇することによって変化し、ガイドキューに対する反応性の変化が細胞移動においても重要な役割を果たしている。
④視床-大脳系をモデルとして行った標的認識機構の研究では、軸索の伸長を制御する機構と枝分れを促進させる機構とが独立して働いている。

本研究は神経回路形成の原理を、二次元展開器官培養の高度の技術と正確な観察に裏づけされた実験によって追究したもので、科学的にも技術的にも重要な成果が得られた。また、GFP 遺伝子の導入により、ドーパミンニューロンを可視化し、軸索伸長の様子をリアルタイムでモニターすることを可能にしたことは、他にも応用が可能で技術的インパクトがあり、交叉性神経回路形成のメカニズムを解析するという当初の目標は、軸索ガイドと細胞移動の両面から研究が進められてほぼ達成された。

本研究終了後に発表された論文は 48 報であり、期間中は 66 報であった。被引用件数で

⁶² Neuron, 17, 1079-1088, 1996

⁶³ Science, 279, 105-107, 1998

⁶⁴ Nat. Cell Biol., 4, 495-501, 2002

は、本研究期間中に、本領域の 26 課題中最高の 1461 件におよぶ注目度の高い論文⁶⁵を発表した。特許は本研究期間中に 9 件出願され、うち 3 件が成立した。本研究終了後に、引き続き「脳における神経回路形成と細胞移動」(2002-2007 年度)の研究で SORST のプロジェクトに採択された。また、これと並行して「脳における細胞移動の動態と分子機構」(2000-2001 年度)など 3 件の研究に科研費基盤研究、「脳の構築と神経回路形成における細胞移動の役割」(2005-2009 年度)の研究に科研費特定領域研究の研究助成金を獲得するなど、関連した研究を展開した。

⁶⁵ Cell, 89, 755-764, 1997

2-2-20 抑制性シナプス可塑性の分子機構の解明とその応用（研究代表者：小西 史朗）

脳の働きは、興奮性および抑制性シナプスにおける化学物質で仲介される情報伝達によって達成されるため、シナプス伝達の仕組みが明らかになれば、脳に関する理解は著しく深まることが期待されていた。本研究の採択時には、 γ -アミノ酪酸（GABA）やグリシンなどの神経伝達物質を含む興奮を抑制する抑制性シナプスの研究は、グルタミン酸などの興奮性神経伝達物質を含む興奮性シナプスに関する研究より、主に技術的理由によって著しく遅れていた。本研究は中枢神経系における主要な抑制性シナプスである GABA シナプスを標的にして、その機能および分子的特質を解明することを目的とした。

本研究の成果としては、GABA作動性抑制性シナプスの制御機構について、ラットおよびマウス小脳スライスを用いたパッチクランプ記録法によってシナプス伝達を解析し、小脳皮質で以下の3種類の新規の制御機構が存在するというユニークな発見があげられる^{66, 67, 68}。①モノアミン作動性神経系の活動に伴ってGABAシナプスの伝達が増強を受ける機構。②従来は興奮性受容体と考えられていたAMPA型グルタミン酸受容体が、抑制性伝達物質の放出を阻害する脱抑制現象によって興奮性シナプス信号の促通を可能とするように機能し、少なくとも小脳皮質のGABAシナプスの信号伝達は多様な神経伝達物質系によって相反的に制御される機構。③異なる受容体系の間で信号のクロストークが起これ、シナプスにおける情報処理が顕著に影響される機構。これらの成果は、シナプスの神経伝達は形態学的に強固なシナプス結合を伴う点と点を連絡する情報伝達だけでなく、シナプス間隙を越えて近接した別のシナプス入力へも著しい影響を及ぼす異シナプス性相互作用を明瞭に示すユニークな発見であった。

本研究は、電気生理学的アプローチが順調に進行し、中枢神経系における抑制性シナプス機構の解明を大きく前進させたことで、脳の抑制シナプスの活動変化が原因で不安症状を引き起こす神経疾患の薬物療法に対して、抑制性シナプス機構の解明と修飾物質の開発に寄与するものと期待された。

本研究終了後および期間中の発表論文数は各々9報、14報と少なく、また被引用件数も少なく、Top1%に入った論文もなかった。特許出願は本研究終了後の2件と期間中の1件の合計3件にとどまった。本研究終了後、科研費基盤研究(A)「抑制性シナプス制御機構の解明と創薬基盤の探索」（2006-2008年度）など4件の研究助成金を得て、分子機構の解明に関する研究を発展させるとともに、本研究の成果を基に創薬基盤の探索を行った。

⁶⁶ Neuropharmacology, 38, 1743-1753, 1999

⁶⁷ Nat. Neurosci., 3, 531-558, 2000

⁶⁸ Neuropharmacology, 43, 238, 2003

2-2-21 脂質メディエーターの dual receptor 系と神経機能（研究代表者：清水 孝雄）

脳では多数の脂質メディエーターが産生、分解されていて、炎症や免疫反応に深く関わっているが、本研究採択当時にはその物理化学的性状と神経機能や病態との関連については十分明らかとなっていなかった。そのような背景の下に、本研究は脳における脂質メディエーターの産生、分解、輸送、また受容体と細胞内シグナル伝達を明らかにし、その生理作用と病態における役割を明らかにすることを目的とした。

主な研究成果は以下の通りであった。①ノックアウトマウスを用いた脂質メディエーター産生酵素の研究では、細胞質に存在し Ca^{2+} で活性化される新規のホスホリパーゼ A2 と、カイニン酸刺激で海馬歯状回に特異的に発現する新規ホスホリパーゼ A2 α を発見した。②脂質メディエーターの受容体に関してはマウス、ラットやモルモットを用いた研究で、ロイコトリエン B4 の二つの受容体、ロイコトリエン C、D の二つの受容体を発見し、ならびに新規リゾホスファチジン酸受容体を発見した。③細胞レベルの研究では、脂質メディエーター受容体を発見した細胞での、リガンド刺激に対応する細胞内セカンドメッセンジャーの動きや、細胞運動や分泌などへの関与を明らかにした。④個体レベルの研究では、細胞質型ホスホリパーゼ欠損マウスの解析により神経可塑性や水迷路学習での障害、生殖系や内分泌系での異常が明らかとなり、病態モデルでは本酵素分子あるいは酵素産物が虚血再灌流障害、アレルギー性脳脊髄膜炎、炎症性骨破壊、関節リウマチ、実験的肺損傷、ブレオマイシン誘発性線維症などの発症に深く関与していることを明らかにした。さらに、血小板活性化因子受容体欠損マウスの解析から、血小板活性化因子がシナプス伝達の促進、神経初期発生に関与すること、また、HIV 誘発の痴呆に影響することを示した。

清水らは、脂質メディエーターの脳における機能の解析という斬新な発想を、注意深い計画に基づき独創的なアプローチで着実に進めることによって、脂質メディエーター分子の生理学的、病理生理学的意義を明らかにしただけではなく、神経疾患との関連を体系的に解析して顕著な成果を上げた。

本研究終了後に発表された論文数は 74 報で期間中の 66 報より多く、26 課題中 4 位であった。被引用件数も比較的多く、Top1%に入った論文は、本研究終了後に 2 報⁶⁹、期間中では Nature 誌に掲載されたもの⁷⁰を含め 4 報あった。合計の 6 報は全課題中 2 位であり、レベルの高い論文が発表された。特許は本研究終了後に 4 件、期間中に 13 件出願しており、期間中に出願したうち 7 件が成立した。成立特許数も全課題中 3 位で、特許の面でも高い研究成果をもたらした。本研究に関して清水は、Ernst Schering Award、日本医師会医学賞、持田記念学術賞、武田医学賞、Chancellor Award、上原賞、日本学士院賞を受賞し、また共同研究者の横溝岳彦が日本生化学会奨励賞を受賞した。本研究と並行して「神経細胞死と再生の機構解析」（1998-1999 年度）と「脂質メディエーターの生体機能に関する総合的研究」（2000-2002 年度）の 2 件の関連研究に対して科研費基盤研究費を獲得し、

⁶⁹ J. Lipid Res., 46, 839-861, 2005, Pharmacol. Rev., 58, 463-487, 2006

⁷⁰ Nature, 423, 762-768, 2003

また本研究終了後には、科研費特別推進研究「脂質メディエーターと脂質メタボロームの総合的研究」（2003-2007年度）などの研究に対して研究助成金を得て、さらに研究を展開した。

2-2-22 脳の初期発生制御遺伝子群の体系的収集と機能解析（研究代表者：平良 眞規）

脳の仕組みを発生の分子メカニズムの観点から明らかにすることにより、脊椎動物の脳が無脊椎動物と比較していかに進化を遂げて複雑化し、最終的に知能を獲得するまでに至ったのかを理解することが可能となる。脳は中胚葉の誘導を受けて外胚葉が神経化することにより形成される。この時期にオーガナイザーは種々の転写因子、分泌因子遺伝子を発現して発生を制御する。本研究は、脳の仕組みを発生の分子メカニズムの観点から明らかにするため、アフリカツメガエルの初期発生における中胚葉オーガナイザー領域と予定外胚葉のcDNAライブラリーの網羅的スクリーニングとその機能解析から、神経誘導（脳形成）ステップを遺伝子のレベルで解析することを目的とした。

研究の結果、多数の新規遺伝子を同定しその中から脳形成過程を制御する以下のような遺伝子の機能の解析に成功するなどの成果を挙げた^{71, 72, 73}。①頭部オーガナイザーに発現する分泌性遺伝子で、背側中胚葉と外胚葉（神経板）の収縮伸張運動を制御する因子と想定されるCrescent。これは後方化作用と収縮伸張運動を阻害することにより頭部形成に関与すると考えられた。②前部神経外胚葉に発現する遺伝子で、発生の非常に早い時期に中脳・後脳境界領域（MHB）に発現するXHR1。これは転写抑制遺伝子で、MHB領域化に必要な因子と考えられた。③神経板に発現し神経形成に参加する遺伝子のXMAN1。これは骨形成蛋白質（BMP）経路を抑制して神経形成に参加すると推測された。④神経誘導に関与しオーガナイザーに特異的に発現する転写因子のXlim-1の標的遺伝子、Xror2とCerberus。⑤オーガナイザー（中胚葉）に発現するRnf12。これは、Xlim-1の量の調節効果によりオーガナイザーの活性レベルを維持すると推測された。⑥Xlim-1のDNA結合ドメインのLIMと呼ばれる制御ドメインと結合する因子のLdb1。これらの遺伝子は脳だけに発現する遺伝子や神経形成に参加する重要な遺伝子であり、その発見は注目に値すると評価された。

本研究により、オーガナイザーに発現する遺伝子、および予定脳領域に発現する遺伝子の発現調節機構と機能の一端が明らかとなった。これらの遺伝子間の相互作用、未解析の遺伝子の機能解析を行うことで、オーガナイザーによる脳の誘導とパターン形成、および脳内のオーガナイジング・センターによるパターン形成の分子メカニズムがさらに明らかになると期待された。

本研究終了後および期間中の発表論文数は各々18報、19報と少なかった。また被引用件数も少なくTop 1%に入った論文もなかった。特許は、本研究終了後および期間中に各1件出願したが、期間中の1件が成立した。本研究終了後、科研費基盤研究(B)「予定中脳後脳境界領域形成における神経化と初期パターン形成の分子機構の解析」（2004-2005年度）および同じく基盤研究(B)「新規核膜蛋白質 Nemp1 による遺伝子発現調節機構と眼発生機構の解析」（2007-2009年度）の研究助成金を獲得して、研究を継続発展させた。

⁷¹ Dev. Biol., 229, 456-467 (2001)

⁷² Dev. Biol., 239, 241-256 (2001)

⁷³ Development, 130, 1783-1794 (2003)

2-2-23 回路網形成における神経活動の関与メカニズム（研究代表者：津本 忠治）

脳内神経回路網が形成されるプロセスは、発生初期・中期の主に遺伝情報に基づいて形成されるプロセスと、後期の主に外部からの入力や神経細胞の活動によって精緻化あるいは改変されるプロセスに分けられる。前者の研究と比較して後者の研究は遅れていたが、本研究採択当時シナプス長期増強や長期抑圧といった伝達効率の長期、持続的な変化が発達期の視覚野で誘発されることが見出され、そのようなシナプス可塑性が入力変化による脳の機能と構造変化の最初のステップであるとの仮説が提唱されていた。また、機能変化が形態変化をおこすメカニズムとして神経栄養因子(BDNF)等の関与が示唆されていたが、これらはいずれも実証されていなかった。本研究はこれら未解決の問題を中心に、発達期における大脳神経回路網の機能的形態的变化に神経活動が関与するメカニズムを明らかにすることを目的とした。

本研究の結果、発達脳視覚野の神経回路が神経活動に応じて変わるメカニズム、特に BDNF の役割に関して以下のような成果があった。①GFP で可視化した BDNF がラット大脳視覚野培養ニューロンの軸索内を順向性に輸送され、その終末端から放出されて、シナプス後ニューロンに移行する像を動画として解析することに初めて成功した。ニューロン間の移行は内因性 BDNF においても見られ、その移行により、GABA 性ニューロンの樹状突起は突起の伸展、分枝の増加、シナプス数の増加を示した。②視床から大脳皮質 IV 層への経路において、幼弱なシナプス (silent synapse) から成熟型への変換に BDNF が関与することを、ノックアウトマウスを用いて示した。③長期抑圧はシナプス前機構に依存していることが示唆された。この長期抑圧は BDNF の投与によりブロックされた。④仔ネコを使った実験から、大脳視覚野の眼優位コラム構造の形成には眼からの入力活動性が関与するが、臨界期のコラム構造の形成には BDNF が関与すると示唆された。

BDNF がシナプス前部からシナプス後細胞に活動依存的に移行するという知見は BDNF に関する従来の想定を逆転させるもので、神経科学研究に大きなインパクトを与えた。また、全ての体細胞が GFP を発現する遺伝子改変マウスと、特定の蛋白質を欠落しているノックアウトマウスの神経細胞からなるキメラ培養標本の開発に成功したことは、神経回路網における特定の分子の機能を解明する新しい方法として高く評価された。

本研究終了後および期間中に発表された論文数は各々21報、48報で多くはなく、被引用件数が Top1%に入った論文は期間中に Cell 誌に発表された1報⁷⁴であるが、被引用件数が100件を超えるものが5報あり、研究成果に対する注目度がうかがわれた。特許出願件数は本研究期間中の2件にとどまった。本研究に引き続き、「遺伝子改変細胞キメラ培養による神経回路網形成機構の解明」(2003-2007年度)の研究で SORST に採択された。また本研究および SORST に並行して、科研費特定領域研究「大脳皮質視覚野の生理機能発達」(2000-2004年度)、科研費基盤研究(A)「神経栄養因子のシナプス後グルタミン酸および

⁷⁴ Cell, 112, 257-269, 2003

GABA 受容体への作用機序」(2002-2004 年度)、科研費基盤研究(B)「RNA 干渉の応用による視覚野可塑性への神経栄養因子関与機序の解明」(2007-2008 年度)などの研究に対して研究助成金が授与された。また津本は、2003 年度にスタートした CREST 研究領域「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」の研究総括を務めている。

2-2-24 細胞膜上機能分子の動態と神経伝達調節メカニズム（研究代表者：重本 隆一）

本研究採択時には、神経細胞の興奮の伝導と伝達に関与すると考えられる多種多様な受容体やイオンチャネルのような細胞膜貫通型蛋白質分子が同定され、それら分子の生化学的特性が明らかにされていた。一方、神経細胞の細胞膜に発現する受容体やイオンチャネルなど様々な機能分子の動的な分布の変化と、シナプスにおける神経伝達機能の調節の関連については依然不明な点が多かった。本研究はそれらの機能分子の微細局在や動態を電子顕微鏡レベルの高解像度でかつリアルタイムな観察で明らかにし、シナプス局在の分子機構や機能分子のダイナミズムに基づいた神経伝達調節のメカニズムを解明することを目的とした。

本研究では、細胞膜上の分子の機能を可視的に解析する手法として定量的凍結切断レプリカ免疫標識法の抗体による検出感度を改良し⁷⁵、膜分子の2次元分布を観察することを可能として、以下のような多くのオリジナリティーの高い成果を挙げた^{76, 77, 78}。①成熟ラットの小脳 AMPA 型受容体の局在を検討した結果、登上線維とプルキニエ細胞間のシナプスにおける受容体の密度は高く、比較的均一で平均 $1,500\sim 2,000/\mu\text{m}^2$ であった。これに対し、平行線維とプルキニエ細胞間のシナプスでは受容体密度は平均 $400/\mu\text{m}^2$ と低く、シナプスにより密度の偏差が大きかった。また、海馬 CA1 ニューロンにおける NMDA 受容体と AMPA 受容体の分布測定など、初めての試みにより新しい知見が得られた。②マウスの水平性視機能性眼球運動による小脳運動学習を行い AMPA 受容体密度の変化を調べた結果、1時間の short-term の学習では AMPA 受容体の密度が減少し、5日間の long-term の学習ではシナプスの数が有意に減少していた。このような生理的な刺激でダイナミックな脳内の受容体変化が捉えられたのは初めてのことであった。③九州大学との共同研究のサブテーマ「海馬 NMDA 受容体局在の左右差」では、海馬神経回路における左右差が NMDA 受容体の NR2B サブユニットの分布における左右差に起因していることを明らかにした。この結果は、分子レベルで脳の左右差が明確に示された最初の例であった。

本研究の基本的なアプローチは分子レベルにおける形態観察であるが、いずれの研究においても解析がきわめて定量的で、定量的比較によって新たな概念を引き出すことに成功した。典型的な例は小脳と海馬のシナプスにおける AMPA 受容体密度の解析で、異なったシナプスのタイプを AMPA 受容体の密度によって特徴付ける試みはこれまでに見られなかった解析法であった。これらの解析の成功は、機能分子の動態を信頼度の高い高解像度手法によって観察する戦略の樹立に基づいていた。

本研究終了後および期間中に発表された論文数は各々35報、92報であった。被引用件数が Top1%に入った論文は、本研究期間中に Cell 誌に発表された1報であった⁷⁷。特許出願はなかった。本研究に引き続き、「記憶の脳内表現と長期定着のメカニズム」（2004-2008

⁷⁵ 第53回細胞生物学会、福岡（2000.10.30-11.2）

⁷⁶ Science, 288, 1832-1835, 2000

⁷⁷ Cell, 110, 429-441, 2002

⁷⁸ Science, 300, 990-994, 2003

年度)の研究で SORST に採択された。また本研究および SORST に並行して、科研費基盤研究(B)「海馬シナプス非対称性の分子基盤と左右差を引き起こすメカニズム」(2002-2003年度)、科研費基盤研究(B)「眼球運動学習による小脳シナプスとグルタミン酸受容体数の可塑的变化と長期抑圧現象」(2004-2005年度)、科研費特定領域研究「グリア-ニューロン相互認識に関わる機能分子と活動依存性分子動態」(2003-2007年度)などの研究助成金を獲得し、関連した研究を展開した。

2-2-25 行動制御系としての前頭前野機能の解明（研究代表者：丹治 順）

大脳皮質連合野の中でも前頭前野は高次元の認知機能を司る中枢とされてきたが、感覚情報の認知的処理、記憶情報の読み出しと操作に関する研究が多く、特に作業記憶に関する研究が注目を浴びてきた。しかし前頭前野の機能の中で行動の制御という要素は極めて重要でありながら、本研究採択当時にはその視点からの研究は乏しかった。本研究は、霊長類動物を対象とした前頭前野における行動発現・制御の機構を神経細胞活動から解明することを目的としたが、組織学的手法による前頭前野の神経回路網解析も行った。基本的戦略は、サルに課題を課してその課題実施と関連する前頭前野のニューロンの活動を記録することにより、提起した問題に対する解答を得ることであったが、たとえば色と形の異なる 3 種類の物体をスクリーンに提示し一定の待機時間後にその出現順序に従って物体を指さしするように要求したり、あるいは 3 種類の動作を組み合わせた 4 回の連続動作を記憶させこの動作開始以前の前頭前野の細胞活動を記録したりするなど、それぞれの課題や解析はユニークなものであった。

主な研究成果は以下の通りである^{79, 80, 81}。①前頭前野では行動の先読みが実施され、その細胞活動は行動出力としての動作手順を反映しているのではなく、行動の結果を反映していることが示唆された。②ヒトの前頭前野の障害ではエピソード記憶が失われるが、エピソード記憶には事象の時間関係、順序情報が必要であることから、前頭前野における順序情報処理の可能性を検討した結果、日本サルの前頭前野は事象の時間的順序を表現できると結論された。さらに③サルは時間的順序のみならず絶対時間を処理して動作の開始に連結することができ、この操作にも前頭前野が関与することが示された。④より高次の概念的動作計画を実施できるかを検討した結果、前頭前野のニューロンは動作を開始する前の準備過程において活動を開始し、運動の概念的動作計画を反映していることが示唆された。

これらの結果を総合すると、前頭前野は単に一つの動作や運動を発現するだけでなく、複合的な運動情報をとりまとめた的確で高度な行動制御に関与していると結論された。これは、前頭前野の細胞活動が事象の短期記憶を表現するという従来の考え方を大きく越える知見であった。特に行動の目標設定が生体にとってきわめて重要な意味を持つことを考慮すると、目標の情報生成と表現がいかにかに前頭前野において行われるかを示した意義は大きいと考えられた。

本研究終了後および期間中に発表された論文数は各々38報、54報で比較的少なく、被引用件数も多くはないが、被引用件数がTop1%に入った論文として、本研究終了後に *Physiol. Rev.*誌に発表された1報があった⁸¹。研究が基礎的なことから特許として出願されたものはなかった。また科研費特定領域研究において、「高次運動野における運動意志の表出と行動の概念形成」（2000-2004年度）、「脳機能の統合的研究」（2004-2009年度）、「生

⁷⁹ *J. Neurophysiol.*, 83(4), 2355-2377, 2004

⁸⁰ *Nature*, 408, 466-470, 2000

⁸¹ *Physiol. Rev.*, 88, 37-57, 2008

理学的、神経心理学的および計算論的アプローチによる行動発現機構の統合的研究」
(2005-2009年度)等の研究を展開した。また、2007年度より科研費基盤研究(B)「前頭前
野における異種情報の統合と数量情報の抽出」(2007-2009年度)の研究を進めた。

2-2-26 学習・記憶のシナプス前性メカニズムの解明（研究代表者：八尾 寛）

シナプス前終末の可塑性は、学習・記憶や回路形成のメカニズムとして重要であるが、その誘導、発現、維持のメカニズムには数多くの未解決の問題があった。本研究は、海馬苔状線維シナプス前終末、培養海馬ニューロンシナプス、PC12細胞などをモデルシステムとして、シナプス前終末可塑性の誘導、発現、維持のメカニズムを素過程・分子レベルで解明することを目的とした。手法としてGFPを利用した新世代プローブ、新しいプローブ導入法、ニューロンの新しい培養系、リン酸化蛋白質の検出法、遺伝子改変動物の作製などの、中枢神経ネットワークの機能を解析するのに有用な様々なツールを開発、駆使した。

主な研究成果は以下のとおりであった。①マウスの海馬CA3に投射する苔状線維(MF)の終末を観察して、空間学習を経験したマウスのMFの密度が有意に増大し、またMFが錐体細胞上に形成するシナプスの数も有意に増加することを認めた。②スライス培養下における海馬の歯状回に高感度緑色蛍光蛋白質(EGFP)を組み込んだレトロウイルスベクターを感染させ、ニューロンが自発的に新生することを世界に先駆けて示した。③ラット海馬CA3錐体細胞上にシナプスを形成するMF終末端におけるカルシウムイオンチャネルの解析を行い、各終末端に存在するカルシウムイオンチャネルのタイプの分布は異なっていることを明らかにした。このことは、海馬歯状回の顆粒細胞の終末端に発現するカルシウムイオンチャネルのタイプが顆粒細胞によって規定されるのではなく、終末ごとに独立的に異なっていることを初めて実証したものであった。④シナプトフルオリン法により、MF末端における開口放出を蛍光強度の変化として記録することに世界で初めて成功した。シナプトフルオリンを海馬のMF終末に発現させるのは容易ではなかったが、海馬シナプス前終末端に特異的に発現する遺伝子導入マウスを作製することにより解決した。

これらの困難なプロジェクトを、綿密な計画に基づいて成功させた努力は高く評価された。また、上述した本研究遂行のために開発した多くのツールは、様々な領域の研究に使用されており、その波及効果は大きいと評価された。

本研究終了後および期間中に発表された論文数は各々22報、62報で比較的少なかったが、被引用件数は比較的多く、Top1%に入った論文は何れも本研究期間中のもので、*Nat. Biotechnol.*誌に掲載されたものなど3報あった^{82, 83, 84}。特許は本研究終了後の1件を含めて、合計13件出願され、そのうち期間中の出願2件が成立した。本研究と並行して科研費基盤研究(B)「中枢型有機アニオントランスポーター遺伝子群を用いた血液脳関門モデルのデザイン」(1999-2000年度)などの研究に、また、本研究終了後には文部科学省の社会のニーズを踏まえたライフサイエンス「脳科学研究戦略推進プログラム」課題B「光を用いた脳への情報入力を可能にするフォトバイオ・オプト・エレクトロBMIシステムの構築とその定量的評価」(2009年度)などの研究に研究助成金を得て、研究を展開した。

⁸² *Nat. Biotechnol.*, 20, 87-90, 2002

⁸³ *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99, 12651-12656, 2002

⁸⁴ *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98, 3197-3202, 2001

第3章 研究成果から生み出された科学技術的、社会的および経済的な波及効果

3-1 脳神経系を構成する細胞の多様性の形成機構（研究代表者：岡野 栄之）

3-1-1 研究期間中における状況

(1) 本研究開始の頃の状況

ショウジョウバエに関する研究は、1983年のゲーリンクらによるホメオティック遺伝子の発見以来、他生物との相同性に関する研究が大きく前進し、1990年代前半には、ショウジョウバエでみられる発生原理が脊椎動物の中樞神経系の形成にもあてはまることが示唆されるようになっていた⁸⁵。また、ゲノム科学の進展につれて、節足動物門のショウジョウバエと線形動物門の線虫、脊索動物門のヒト、マウスが共通の祖先を持つことも明らかになりつつあった。一方、1990年頃、神経系の幹細胞生物学という概念は、まだ無いに等しい状況であった。本研究開始の1996年当時、日本では欧米に比べて神経発生学の概念が定着するのが遅れていたこともあって、ショウジョウバエと哺乳類など他生物との相同性を追求しようと考えていた研究者はあまりいなかった。また、ノックアウトマウス技術も普及していなかったため、ショウジョウバエと他生物の間の遺伝子の機能を比較するためには斬新な発想が必要であった。岡野は、ジョンズ・ホプキンス大学に留学中の1989年にショウジョウバエの突然変異の研究から見出した新規な遺伝子、蛋白質に関して、線虫、ヒトをも含む体系的な研究で究明したいという夢を実現することを本研究の目標とした。

(2) 主な研究成果

神経幹細胞のマーカーとなる Musashi の発現をもとに、生きたヒト成人脳内細胞に神経幹細胞が存在することを世界に先駆けて明らかにしたのは特筆すべき成果であった⁸⁶。また、図 38 に示す通り、神経幹細胞に選択性の高いネスチンと、蛍光を発する GFP をコードする遺伝子を組み合わせたネスチン-EGFP レポーターを神経組織に導入した後、フローサイトメトリーで GFP 陽性細胞を分離濃縮する神経幹細胞を同定/分離する方法も確立した。

こうして得られた神経幹細胞を脊髄損傷あるいはパーキンソン病モデルラットに

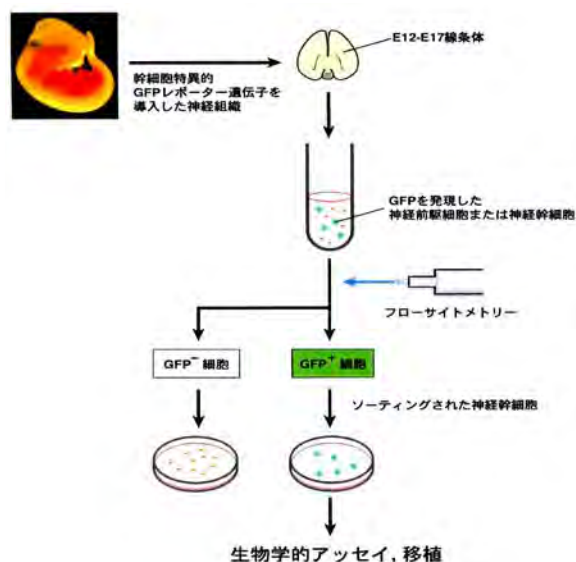


図 38 神経幹細胞の同定・分離方法

⁸⁵ 岡野栄之, 科学, 66, 29-37, 1996

⁸⁶ Ann. Neurol., 43, 576-585, 1998

移植して神経機能を回復することにも成功した。また、RNA 結合蛋白質 Musashi 欠損マウスでは水頭症が発症することを発見し、その機構を解明した結果、Musashi が幹細胞の非対称性分裂に重要な役割を担っていることを示唆した。

(3) その他の特筆すべき事項

2-2-1 項に記載したとおり、8つの研究対象ごとのプロジェクトを並行して設置し、その進行状況、成果を統合しながら研究を進めたが、これは本分野においては国内外の従来の研究にない先進的かつ独創的な研究体制と戦略であった。また、生きたヒトの成体脳組織に幹細胞を発見したのは、コーネル大学の S.A.ゴールドマンからの呼びかけに応じ、米国でサンプルが手に入り易い成人の生きた脳組織を対象にして日本側が開発したツールを使って実証するという分担がうまく行った典型的な国際共同研究の成果であった。

研究期間中に新たに目標として加えた「脳再生・修復を目指した治療法の開発」のテーマは、本研究期間中の成果を基にして次の CREST 研究領域「生物の発生・分化・再生」において、研究課題「幹細胞システムに基づく中枢神経系の発生・再生研究」（2000-2004 年度）および SORST 「内在性神経幹細胞活性化による神経再生戦略」（2006-2010 年度）に採択され、その後の発展につながった。

3-1-2 研究終了後の基礎研究としての継続・発展状況

| 研究資金 | 研究テーマ | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 |
|--|---|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| CREST | 脳神経系を構成する細胞の多様性の形成機構 | 1期 | | | | | | | | | | | | | | |
| CREST | 「生物の発生・分化・再生」領域幹細胞システムに基づく中枢神経系の発生・再生研究 | | | | | | 1期 | | | | | | | | | |
| 科学研究費補助金基盤A | 中枢神経系幹細胞の分化機構の解析 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 科学研究費補助金特定領域研究 | ニューロン・グリアの分化決定とニューロン個性獲得にいたる制御機構の解析 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 文部科学省21世紀COEプログラム【医学系】 | 幹細胞医学と免疫学の基礎・臨床-体型拠点 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 科学研究費補助金特定領域研究 | 神経分化と可塑性の転写後レベルにおける調節メカニズム | | | | | | | | | | | | | | | |
| 科学研究費補助金学術創成研究費 | 成体脳神経幹細胞の活性化とニューロン新生その制御機構の解明と可視化技術の開発 | | | | | | | | | | | | | | | |
| SORST | 内在性神経幹細胞活性化による神経再生戦略 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 文部科学省グローバルCOEプログラム<医学系> | 幹細胞医学のための教育研究拠点 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 文部科学省「社会のニーズを踏まえたライフサイエンス」再生医療の実現化プロジェクト | ヒトiPS細胞・ES細胞・体性幹細胞研究拠点 | | | | | | | | | | | | | | | |

図 39 本研究以降に獲得した主な研究助成金（岡野）

本研究以降に岡野が獲得した主な研究助成金は、図 39 の通りである。

本研究で取り上げた8つのテーマのうち、神経幹細胞に関わる研究は、究極の目標である臨床応用へ向けて継続・発展している。研究助成金ごとの研究内容、成果のうち、本研究終了後の継続・発展に係るものは以下のとおりであった。

(1) 科研費基盤研究(A)：「中枢神経系幹細胞の分化機構の解析」（2000-2003 年度）

このプロジェクトでは神経幹細胞の分離、ニューロン前駆細胞、およびドーパミンニュー

ーロンの可視化・分離に関する研究を深め、分離・濃縮された神経幹細胞あるいはドーパミンニューロン、あるいは ES 細胞から分化誘導したドーパミンニューロンをパーキンソン病モデルラットへ移植し、いずれの場合も機能が回復することを確認した。

(2) 科研費特定領域研究：「ニューロン・グリアの分化決定とニューロン個性獲得にいたる制御機構の解析」（2000 - 2004 年度）

このプロジェクトでは、Musashi 蛋白質が転写因子 *Tramtrack* の翻訳を抑制することにより神経母細胞の非対称性分裂を制御していること、Musashi 遺伝子群を欠失したマウス個体の神経幹細胞は自己複製能が低下することなどを明らかにした。

(3) CREST 研究領域「生物の発生・分化・再生」、研究課題「幹細胞システムに基づく中枢神経系の発生・再生研究」（2000-2004 年度）

このプロジェクトでは、神経幹細胞の分化、増殖に関する RNA 結合蛋白質 Musashi、Hu の機能をさらに解析するとともに、カニクイザル、ヒト ES 細胞からの神経幹細胞の分化誘導および神経幹細胞の選択的培養を可能にした。

(4) 科研費特定領域研究：「神経分化と可塑性の転写後レベルにおける調節メカニズム」（2005 - 2009 年度）

このプロジェクトでは、RNA 結合蛋白質 Hu と複合体を形成する因子の精製・同定を試み、神経幹・前駆細胞の分裂から神経分化へのスイッチングが二つの RNA 結合蛋白質によって制御されていることを示した。

(5) 科研費学術創成研究：「成体脳神経幹細胞の活性化とニューロン新生：その制御機構の解明と可視化技術の開発」（2005-2009 年度）

このプロジェクトでは、糖鎖結合蛋白質の一つの Galectin-1 が脳室下帯と海馬歯状回で神経細胞産生に関与することを明らかにし、虚血負荷後のサル海馬歯状回においては、神経幹細胞がダウン症候群関連細胞接着因子の mRNA を増幅発現していることを発見した。

(6) SORST：研究課題「内在性神経幹細胞活性化による神経再生戦略」（2005-2010 年度）

研究目的は「神経幹細胞の自己複製および神経分化メカニズムの解析と霊長類モデルの構築による再生医学への応用」であって、ES 細胞からニューロンへの分化、ショウジョウバエの神経幹細胞の研究を進め、神経幹細胞の自己複製における転写因子 Sox21 の機能解析による新規の未分化維持に関わる転写因子の同定とその作用機構の解明、(財) 実験動物中央研究所との共同研究によるトランスジェニックコモンマーモセット作製などの成果を挙げた。マーモセットを脳の研究に使用しているのは、世界でも他にはケンブリッジ大学くらいしかなく、トランスジェニックマーモセットを開発して使用しているのは岡野の研究



図 40 Nature 2009 年 5 月 28 日号表紙

究グループのみである。

霊長類のコモンマーモセットで遺伝子改変動物を作り出すことに成功したことを 2009 年 5 月、Nature に発表し、図 40 に示したように同誌の表紙を飾った⁸⁷。この成果は遺伝子を導入した第一世代だけではなく、第二世代でも導入遺伝子の発現が認められており、次世代まで導入遺伝子が受け継がれることを、霊長類で初めて実証したものであった。

上述の研究に比べると本研究との関連性は少ないが、文部科学省：社会のニーズを踏まえたライフサイエンス「再生医療の実現化プロジェクト」ヒト iPS 細胞・ES 細胞・体性幹細胞研究拠点（2008 年度 -）において、2008 年度は「ヒト幹細胞を用いた研究」を中心とした再生医療の実現を目指して

拠点整備事業を含めた研究を強力に進め、2009 年度は、iPS 細胞の標準化を行うとともに、細胞誘導の技術講習会や培養トレーニングプログラムの実施、疾患特異的な iPS 細胞の樹立・提供を行う「iPS 細胞技術プラットフォーム」の構築、および知的財産の管理体制強化を目指して活動した。

また、文部科学省 21 世紀 COE プログラム<医学系>：「幹細胞医学と免疫学の基礎・臨床一体型拠点」（2003-2007 年度）および文部科学省グローバル COE プログラム<医学系>：「幹細胞医学のための教育研究拠点」（2008 年度 -）では、岡野が慶応大学の拠点リーダーを務め、人材育成とともに神経幹細胞研究を順調に推進しつつある。

3-1-3 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用および波及効果

(1) 科学技術の進歩に貢献する成果

本研究では、ショウジョウバエで発見された RNA 結合蛋白質 Musashi の機能の解明を進めた結果、ヒトの生体脳から神経幹細胞を発見した。更に組織から幹細胞を分離・濃縮する技術を確立し、脊髄損傷、パーキンソン病モデルラットに移植して治療した結果により神経再生の理論に先鞭をつけた。本研究に端を発した岡野らの一連の研究は、1990 年ころには無いに等しかった幹細胞生物学の概念をもたらし、新たな研究領域を切り開いた。トランスジェニックマーモセットの作出も、外来遺伝子を導入して安定した継代飼育が出来る霊長類のモデル動物をもたらした点で画期的であった。

更に、COE「幹細胞医学と免疫学の基礎・臨床一体型拠点」の拠点リーダー(2003-2007 年度)として、シンポジウム：Basic Study and Clinical Application of the Human Stem Cell Biology and Immunology(2007.11.29)を開催するなど、幹細胞の基礎研究と臨床応用を融合した新たな潮流を創出した。被引用件数が Top1%に入る論文が 6 報あり、国際的に

⁸⁷ Sasaki E, et al., Nature, 459, 523-527, 2009

も、コーネル大学の脳医学者ゴールドマンとの共同研究を継続し、論文が米国 NIH 細胞研究センターの機関情報 Stem Cell Information のサイトで採択されるなど高いレベルを維持している。

(2) 人材育成からみた参加研究者の活動状況

CREST 研究員を含めた参加研究者の動向は表 13 のとおりである。研究に参加した大学院生 6 名は全員学位を取得して研究活動を続けている。

表 13 参加研究者の活動状況

| 氏名 | 本研究参加期間 | 参加時の職位 | 終了直後の職位 | 現職 |
|--------|-----------------|-----------|--------------------------|-------------------------------|
| 岡野 栄之 | 1996.4-2001.3 | 研究代表者 | 大阪大学大学院 医学系研究科 教授 | 慶應義塾大学 医学部生理学教室 教授 |
| 松崎 文雄 | 1996.4-1997.10 | グループリーダー | 国立精神神経センター | 理化学研究所 発生・再生科学総合研究 センター |
| 中福 雅人 | 1996.10-2001.11 | グループリーダー | 東京大学大学院 医学系研究科 | シンシナティール大学 教授 |
| 小川 正晴 | 1996.4-2001.3 | グループリーダー | 理化学研究所チームリ ーダー | 理化学研究所チームリ ーダー |
| 日下部 守昭 | 1999.4-2000.9 | グループリーダー | 理化学研究所チームリ ーダー | 動物繁殖研究所 東京大学客員教授 |
| 高野 利也 | 1998.4-2000.3 | グループリーダー | 慶應義塾大学 教授 | 慶應義塾大学 名誉教授 |
| 有賀 純 | 1996.4-1999.3 | グループリーダー | 理化学研究所チームリ ーダー | 理化学研究所チームリ ーダー |
| 田村 隆明 | 1996.4-1997.10 | グループリーダー | 千葉大学理学部 教授 | 千葉大学理学部 教授 |
| 榊原 伸一 | 1996.4-2001.3 | CREST 研究員 | 獨協医科大学 講師 | 獨協医科大学 准教授 |
| 小川 祐人 | 1999.4-2001.3 | CREST 研究員 | 慶應義塾大学 医学部整形外科 | 埼玉社会保険病院 整形外科 |
| 赤松 和土 | 1996.4-2001.3 | CREST 研究員 | 慶應義塾大学 医学部生理学教室 助手 | 慶應義塾大学 医学部生理学教室 講師 |
| 山本 篤世 | 1997.4-2001.3 | CREST 研究員 | 国立大阪病院 研究員 | 大阪医療センター 研究員 |
| 松野 健治 | 1997.4-1999.3 | CREST 研究員 | 東京理科大学 基礎工学部 助教授 | 東京理科大学 基礎工学部 教授 |
| 澤井 啓子 | 1999.4-2001.3 | CREST 研究員 | 慶應義塾大学 医学部生理学教室 助手 | 埼玉医科大学 講師 |
| 岡部 正隆 | 1996.4-1997.7 | CREST 研究員 | 国立遺伝学研究所 助手 | 東京慈恵会医科大学 教授 |
| 金 明鎬 | 1997.4-2000.7 | CREST 研究員 | 群馬大学医学部 助手 | 不明 |
| 澤 斉 | 1997.3-1998.9 | CREST 研究員 | さきがけ研究員 | 理化学研究所 発生・再生科学総合研究 センター |

本研究の参加研究者のうち、松崎は CREST 研究領域「生物の発生・進化・分化」、において、研究課題「脳構築の遺伝的プログラム」(2002-2006 年度)が採択された。岡部は国立遺伝学研究所時代にショウジョウバエ神経前駆細胞の非対称性分裂が Musashi 蛋白質で制御されることを明らかにした。

3-1-4 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用および波及効果

(1) 医療・福祉に繋がる取り組み

神経系疾患には難病が多く、長い間根本的な原因療法の手掛かりがつかめていなかったが、岡野のヒト成人脳における神経幹細胞の発見は、ニューロンの新生を示唆し、神経疾患の治療にたいするパラダイムシフトをもたらしたといえる。また、2006 年の山中伸也教授の iPS 細胞の発見とともに再生医療の実現に向けて、患者にも希望を与えた大きな成果である。

実際に臨床の現場で使用されるまでには、分化、再生に関する深い慎重な研究が必要とされる。岡野らは、既に山中伸也教授グループと連携して研究を推進しており、脊髄再生については慶応大学病院の整形外科と共同研究を行っている。また、神経疾患に対する創薬における前臨床試験においては副作用の見極めをマウス等で行うのは限界があるため、本研究で開発された霊長類であるトランスジェニックマーモセットが有力な実験動物になり、今後、製薬企業での開発研究にも大きく貢献するものと期待される。

(2) 新たな科学知識の汎用化、科学技術の振興に繋がる取り組み

本研究に対するマスコミの注目度は高く、脊髄損傷サルをヒト神経幹細胞の移植により治療した記事(2001 年 12 月 10 日、読売新聞「脊髄損傷のサル、ヒト細胞で機能回復」)が最も反響が大きかった。それまでラットでは同様の研究があったが、世界で初めて霊長類で成功したことを報じたものであった。トランスジェニックマーモセットについての発表(2009.5.28、読売新聞「世界初成功、サルの遺伝子組み換え・・・人間の難病解明へ一歩」、他に毎日新聞、日経新聞など)も反響が大きかった。

Musashi はすでに教科書に引用されている。岡野は患者に希望や意欲を喚起するための市民公開講座などへも積極的に取り組んでいて、マスコミ、著作を通じた啓蒙活動も行っており、最近では、文部科学省主催の「脳科学研究推進プログラム」(通称：脳プロ)の第 2 回公開シンポジウム(2010.2.15)において、「革新的遺伝子改変動物を用いた脳科学研究」と題して講演を行い、トランスジェニックマーモセットの作出と、その成果の意義について平易に解説した。

(3) 企業等においてすでにはじまっている応用・実用化の取り組み

国内大手製薬企業との特許共同出願によるパーキンソン病など神経系疾患向け医薬品の製品化を促進しており、数年先を目標に再生医療のための医薬開発を推進している。

成立した特許の一部はバイオベンチャーSanBio(米国)、クリングルファーマ(大阪)等のバイオベンチャー企業や大手製薬企業にライセンスアウトされ、各社は独自に医薬品としての応用・実用化の取り組みを進めている。

3-2 ヒト脳の単一神経細胞の発現遺伝子（研究代表者：金澤 一郎）

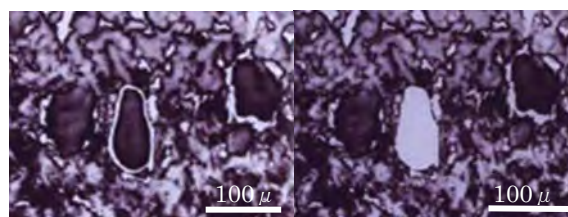
3-2-1 研究期間中における状況

(1) 本研究開始の頃の状況

金澤が長年にわたって取り組んできたハンチントン病に関しては、原因遺伝子の座位が1983年に決定し、1993年には遺伝子の塩基配列が決まり、CAGリピートがあることが発表された⁸⁸。しかし、ハンチントン病をはじめとする神経変性疾患の神経細胞特有の死ぬべき運命を知るためには、個々の細胞ごとに遺伝子を精査する必要があったが、良い方法がなかった。そこで、金澤らは染色体の切断に使われていたエキシマレーザーの利用を手掛かりにして、ヒト脳の凍結切片を細胞単位に切り出すレーザーダイセクター法と、切り出した細胞内の mRNA から DNA を増幅する超微量 RT-PCR 法を自ら開発することにした。また、本研究開始当時は新しいタイプの CAG リピート病が見つかったこともあり、異常な蛋白質の発現抑制が治療につながると予測して、その抑制方法として RNAi（RNA 干渉）の利用を考えた。

(2) 主な研究成果

ヒト脳の凍結切片から単一神経細胞をレーザーで切り出すダイセクション法を確立した。レーザーには、エネルギーの強いアルゴン/フッ素混合ガスを用いるエキシマレーザーを使用した。この方法の概略は、厚さ約 20 μm の凍結脳切片を石英製スライドグラスに貼り付けて -15°C



切り取り前 切り取り後

図 41 ダイセクションによる細胞の切り取り

～-20°Cで凍結乾燥させたのち、切り出したい細胞の外縁をコンピューター操作でマークしてレーザーで切り目を入れ、スライドグラスを裏返して目的細胞部分に弱いレーザーを照射し、当該細胞部分だけ剥離させると同時に密着させた小チューブ内に受けるというもので、高度な技術開発の成果である。

図 41 は細胞の切り取り前後の一例を示したもので、対象は小脳のプルキニエ細胞（長径約 100 μm ⁸⁹）である。切り取り前後の細胞の位置が対応しており、細胞レベルのダイセクション技術が確立されていることがわかる。開発されたレーザーダイセクション法を改良された超微量 RT-PCR などと組み合わせることにより、細胞単位で種々の解析が出来るようになった。

この成果を活用して、ハンチントン病患者の残存線条体細胞の被殻神経細胞と小脳のプルキニエ細胞との細胞内に発現している異常に伸長した CAG 鎖の、正常な CAG 鎖に対す

⁸⁸ Cell, 72, 971-983, 1993、 CAG はグルタミンに対応する遺伝子塩基配列（コドン）

⁸⁹ TH. Meynert の図（Rauber-Kopsch 人体解剖学）による。

<http://web.sc.itc.keio.ac.jp/anatomy/Rauber-Kopsch/web/2-45.html>

る相対量を比較すると、被殻神経細胞における相対量の方が多かった。この結果は、ハンチントン病の主病変は線条体の小細胞の選択的編成・脱落であり、小脳プルキニエ細胞が侵されることはほとんどないことと合わせて、ハンチントン病で異常に伸長した CAG のリピートが細胞レベルで起こっていることを明らかにした特筆すべき成果であった。また、細胞内で凝集を起こすポリグルタミンが神経毒であることは、当時わかっておらず、Max Perutz (1962 年ノーベル化学賞受賞者) は神経毒説をとっていたが、この凝集が細胞質内の封入体として 30 分以内に起こり、細胞は死なないことを確認して神経毒とは言えないことを証明したが、これは医学的に有益な発見であった。

細胞の「個性」を知るには、その代表的機能分子であるイオンチャネルについて詳細に把握する必要があるが、ナトリウムイオンチャネル α サブユニットが小脳プルキニエ細胞では 4 種類、黒質細胞では 7 種類、脊髄神経節細胞内小細胞では 3 種類などと、存在する種類が細胞ごとに異なっていることを世界で初めて明らかにするとともに、新規のナトリウムイオンチャネル α サブユニット SCN12A を発見した。

(3) その他の特筆すべき事項

本研究では、CREST 研究員として迎えた PhD の基礎研究者と臨床現場の MD が、一緒に仕事をしたことにより、分子生物学手法などが導入でき、全体の研究レベルが向上し、研究が著しく進展した。しかし、伸長した CAG リピートをもつ遺伝子の発現を抑えるための RNA 干渉の試みは、脳内へ分子を誘導するキャリアとしてよく使われる塩基性のペプチドなどいろいろ検討したが成功せず、本研究終了後に SORST に採択されて再挑戦することとなった。

3-2-2 研究終了後の基礎研究としての継続・発展状況

| 研究資金 | 研究テーマ | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 |
|-----------------|------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| CREST | ヒト脳の一神経細胞の発現遺伝子 | 1期 | | | | | | | | | | | | | | |
| 厚生労働科学研究費補助金 | 脳磁気刺激による神経難病治療の開発的研究 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 科学研究費補助金基盤研究(A) | カスパーゼ活性阻害による神経細胞障害抑制の臨床応用に向けた戦略的研究 | | | | | | | | | | | | | | | |
| SORST | 遺伝子発現の特異的抑制による神経難病の新しい治療法の開発 | | | | | | | | | | | | | | | |

図 42 本研究以降に獲得した主な研究助成金（金澤）

金澤が獲得した主な研究助成金は、図 42 の通りであり、研究助成金ごとの研究内容、成果のうち、本研究終了後の継続・発展に関係することは以下のとおりであった。

(1) 科研費基盤研究(A)：「カスパーゼ活性阻害による神経細胞障害抑制の臨床応用に向けた戦略的研究」（2000-2001 年度）

このプロジェクトでは、アポトーシスによる細胞死とカスパーゼ⁹⁰の活性化とは平行しないことを確認した。その後、カスパーゼ活性阻害薬の特異性が厳密でなく、神経変性疾患における神経細胞死はアポトーシス過程によるものではないことなどが解明され、CAGリピートの異常伸長をもたらす遺伝子の発現をRNAiのメカニズムによって抑制することによりCAGリピート病の治療への道を開く方向に研究が進められた。

(2) SORST:「遺伝子発現の特異的抑制による神経難病の新しい治療法の開発」
(2001-2006年度)

このプロジェクトでは、本研究を進展させ、短いユニークな塩基配列を持つsiRNA⁹¹によるハンチントン病モデルマウスの治療に成功して臨床応用への道筋をつけ、特許も出願した。

治療効果は図43のとおりで、右の二つは、RNA干渉未処理およびコントロールで、オープンフィールドの足跡からわかるように、活動が不活発で12~14週間で動きが急激に少なくなったが、RNA干渉処理した場合(Treated)は野生種(Wild type)には及ばないものの明らかに動きが活発で、治療効果が認められた。以後、これに関連する研究は国立精神・神経センターの和田圭司などに引き継がれている。

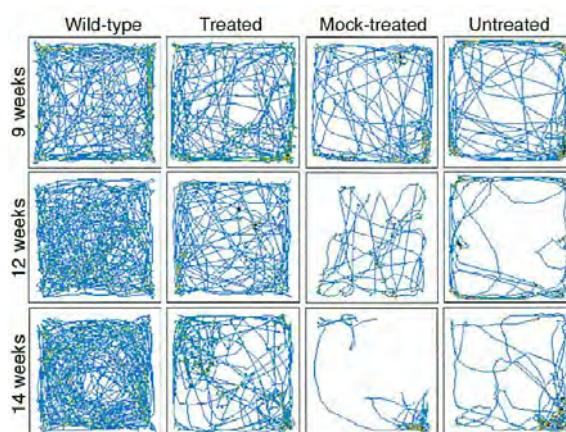


図43 オープンフィールドでのマウスの行動軌跡

3-2-3 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用および波及効果

(1) 科学技術の進歩に貢献する成果

レーザーダイセクションは、テクノロジーとして極めて高いレベルが要求されるので世界的に追従を許さないものであるが、金澤グループでの成功を見て、同じ教室内の脊髄の研究グループも使うようになった。超微量 RT-PCR は、現在ではかなりの研究者が使用している。

「臨床でも単一細胞で検討しないとわからない。納得して診断・治療を行いたい」という動機から始まった本研究が、個々の細胞での解析、新規なナトリウムイオンチャネルの発見、siRNAによる細胞機能の正常化の証明などの成果に繋がった結果、細胞レベルで疾病を考える研究者が増加した。siRNAによってハンチントン病モデルマウスの発病を抑える、あるいは発病までの時間を長引かせることに世界で初めて成功したが、その後の発展はハンチントン病が日本では少ないこともあって、海外の方で進展している。

⁹⁰ アポトーシスやプログラム細胞死に重要な役割を持つ蛋白質分解酵素

⁹¹ small inhibitory RNA (短鎖の抑制性 RNA)

(2) 人材育成からみた参加研究者の活動状況

本研究参加研究者の活動状況は表 14 に示すが、本研究を通して、金澤は優秀な若い研究者を育て、海外などでの活躍の場を与えた。

表 14 参加研究者の活動状況

| 氏名 | 本研究参加期間 | 参加時の職位 | 終了直後の職位 | 現職 |
|-------|----------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 金澤 一郎 | 1996.4-2001.3 | 研究代表者 | 東大神経内科教授 | 日本学会会議会長 |
| 土屋 広司 | 1996.7-2000.3 | ダイセクションチーム・リーダー | 浜松ホトニクス中央研究所 | 浜松ホトニクス(株)主任部員 |
| 後藤 順 | 1996.4-2001.3 | RT-PCR 微量化・チーム | 東大神経内科助手 | 東大神経内科講師 |
| 橋田 秀司 | 1996.6-2000.3 | CREST研究員 | 日本赤十字社医療センター 神経内科 医師 | 日本赤十字社医療センター 神経内科 部長 |
| 鈴木 高史 | 1997.10-2000.3 | CREST研究員 | 名古屋市立大学医学(系)研究科(研究院) 助教 | 名古屋市立大学医学(系)研究科(研究院) 助教 |
| 鄭 相民 | 2000.3-2001.3 | CREST研究員 | 韓国 獣医科大学 | 韓国 獣医科大学 教官 |
| 鄭 善容 | 1997.5-2001.3 | クローニング・チームリーダー CREST研究員 | 米国留学 | 韓国 大学教官 |
| 羽関 典子 | 1996.10-2001.3 | CREST研究員 | 米国留学 | 結婚により研究から退く |
| 増田 直樹 | 1997.6 -2000.5 | CREST研究員 | 米国留学 | 東京共済病院 神経内科 部長 |

3-2-4 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用および波及効果

(1) 医療・福祉に繋がる取り組み

ハンチントン病は日本では症例が 100 万人中に 6 人程度と少ないものの、国際的には関心の高い神経性の難病である。その点で、金澤らがもたらした siRNA によるマウスの治療効果は、原因療法の可能性を示したことで意義が大きい。また最近、本研究で追求された封入体について、分解除去システムの開発に成功したことが報告され⁹²、CAG リpeat 病の研究に新たな流れが出来つつある。

(2) 新たな科学知識の汎用化、科学技術の振興に繋がる取り組み

金澤は NPO 法人：「脳の世紀推進会議」の副理事長をも務めており、この分野の知識の普及活動にも積極的で、1999 年に発足した日本ハンチントン病ネットワークの支援活動も行なっている。また、CREST および SORST での研究終了を機会に限定的に出版した「ハ

⁹² Nature Biotechnology (on line), 2010.2.28

ンチントン病を追って」(2006 発行) は、専門家はもとより、医学生さらには一般向けにも好適な科学書として利用されている。

3-3 アルツハイマー病における神経細胞死の解明（研究代表者：井原 康夫）

3-3-1 研究期間中における状況

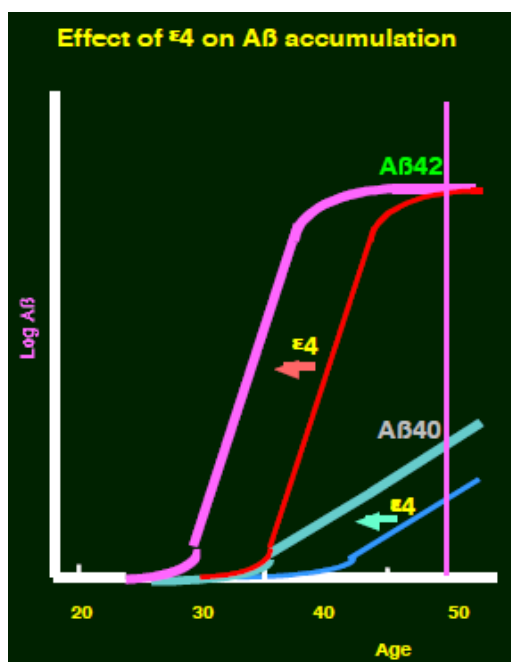
(1) 本研究開始の頃の状況

1980年頃迄は、日本では「アルツハイマー病」という医学用語はまだ一般には知られていなかった。その後、1984-5年に原因物質の一つとして β -アミロイド蛋白質($A\beta$)が同定され、さらに1982-8年にかけて神経原線維変化の主要構成成分として τ 蛋白質が同定された。1991年に家族性アルツハイマー病家系の研究で $A\beta$ の前駆体であるアミロイド前駆体遺伝子の塩基配列に突然変異があることが発見され、発症原因究明の機運が整いつつあった。

井原は1年半にわたるハーバード大学での神経原線維変化の研究を終えて82年に帰国した。研究継続のため84年には東京都老人総合研究所に異動し、神経原線維変化の構成成分として τ 蛋白質およびユビキチンの同定を行った。1991年に東大医学部附属脳研究施設脳病理学部門の教授に就任し、1994年には τ 蛋白質のリン酸化についてほぼ検討を終了していた。その頃、武田薬品工業が開発した新しいモノクローナル抗体に着目し、アミロイド沈着メカニズムの解明を目指した。当時、アルツハイマー病はcommon diseaseであると認識されていたにもかかわらず、大学で研究対象として取り上げるところはほとんどなかった。

(2) 主な研究成果

2-2-8 に述べた成果の中で、特に、上記のモノクローナル抗体を用いた ELISA による



$A\beta$ 40 と 42 の定量結果は、疾患のメカニズム解明へのインパクトを与えた。すなわち、体内のあらゆる細胞が $A\beta$ を産出しそれを細胞外へ分泌しているが、そのうち 90% は $A\beta$ 40 であるのに対し、アルツハイマー病の特徴的な病変である、細胞外に形成される老人斑の成分は、マイナーな成分である、凝集しやすい $A\beta$ 42 が圧倒的に多いことが明確になった。

20歳から80歳までの（非認知症患者例の）剖検脳内の不溶性 $A\beta$ の定量的結果、 $A\beta$ は正常脳にも少量存在するが、図 44 に示すようにアミロイドが蓄積する場合には最も早い場合には 40歳代後半から急増して 70歳代でほぼ一定レベルとなること、そしてそのほとんどが低密度膜ドメインに蓄積し、しかも $\epsilon 4$ allele（アポリポ蛋白

図 44 $\epsilon 4$ allele の $A\beta$ 蓄積に対する影響（模式図）

質 E 遺伝子アリのひとつ) が存在すると、一般人の場合に比して 10 年早く Aβ42 の蓄積が起こることが明らかになった。

一方、1996-7 年の段階における Aβ 研究の最大の課題であった、「家族性アルツハイマー病に連鎖したプレセリン変異が、いかなる機序によりこの病気を発病させるか」という問題にも取り組み、この変異遺伝子を発現した培養細胞から分泌される Aβ のうち、蓄積性の高い Aβ42 の分子種の比率が顕著に上昇することを確認し、PS2 変異に関してはトランスジェニックマウスを作製して *in vivo* でもそうであることを示した。

これらの知見は、アルツハイマー病の診断や治療法の開発のための重要な観察であった。

(3) その他の特筆すべき事項

本研究で多数のヒト剖検脳を用いて脳内蓄積物質を蛋白質化学的に解析できたことは、共同研究者の山口グループ（群馬大学）や安原グループ（京都府立医大）が、貴重なヒト剖検脳を提供したためであり、このことが、研究の進展に大きな役割を果たした。

研究体制に関しては、研究費で優秀な人材が雇えたこと、実験室の改造のために設備投資ができたこと、また、CREST の事務局が研究者のために十分なサポート体制を持っていたことなど、CREST 制度の利点を十分に活用していた。

3-3-2 研究終了後の基礎研究としての継続・発展状況

| 研究資金 | 研究テーマ | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 |
|----------------|---|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| CREST | アルツハイマー病における神経細胞死の解明 | | 2期 | | | | | | | | | | | | | |
| 科学研究費補助金特定領域研究 | タウ蛋白の過剰リン酸化、凝集と神経細胞死の解明 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 科学研究費補助金特定領域研究 | 脳科学の先端的研究 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 科学研究費補助金特定領域研究 | γセクレターゼの酵素学的性質の解明 | | | | | | | | | | | | | | | |
| CREST | 「精神・神経疾患の分子病態理解に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」領域分子的理解に基づく抗アミロイドおよび抗タウ療法の開発 | | | | | | | | | | | | | | | 3期 |

図 45 本研究以降に獲得した主な研究助成金（井原）

井原が獲得した主な研究助成金は、図 45 の通りであり、本研究終了後の継続・発展に係るものは以下のとおりである。

(1) 科研費特定領域研究：「先端脳」プロジェクト（2000-2005 年度）

これはミレニアム予算で「脳の老化の問題と大脳高次機能の問題とを集中的に扱う研究グループ」として設けられたものであった⁹³。井原はプロジェクト全体の領域代表者を務めるとともに、「脳の老化および病態に関する研究」グループの班長として本研究での研究発展を統括した。成果としては、γセクレターゼ活性を発現するにはプレセニンなどの 4 つのコンポーネントが必要であることを証明したこと（東京大学：岩坪威）、脳内の領域特異的 Aβ 沈着にガングリオンドが重要な役割を果たすことを示唆したこと（国立長寿医療センター：柳澤勝彦）、Aβ42 分解酵素としてのネプリライシンの発見（理化学研究所：西

⁹³ <http://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/molneurobiol/brain/index.html>

道隆臣)、 β セクレターゼまたは α セクレターゼの活性を修飾することで、アルツハイマー病に対する創薬の可能性を探り β セクレターゼの強い阻害剤を開発し *in vivo* における効果を確認したこと (東京大学:石浦章一;京都薬科大学:木曾良明)、などが挙げられる。

(2) 科研費特定領域研究「先端脳」:「タウ蛋白の過剰リン酸化、凝集と神経細胞死の解明」プロジェクト (2000-2004 年度)

このプロジェクトでは、それまでに基礎的知見を得た τ 蛋白質の凝集と神経細胞死のメカニズムの解明を目指し⁹⁴、主にヒト P301L 変異、R406W 変異例の凍結脳を用いて蓄積した τ の蛋白化学的解析をおこなった。同時に変異 τ を細胞に発現させて、変異の異常リン酸化への影響を検討した。

(3) 科研費特定領域研究「統合脳」:「 γ セクレターゼの酵素学的性質の解明」プロジェクト (2005-2009 年度)

このプロジェクトでは、それまでに解明されなかった $A\beta$ の前駆体である APP からの γ セクレターゼによる $A\beta$ の切り出しの機序について、その膜・細胞質境界領域の ϵ 部位で APP を切断した後に、膜貫通領域の α ヘリックスに沿って 3 アミノ酸残基ずつ切断し、最終的に γ 部位で切断して $A\beta$ を産生するというトリペプチド仮説を立て、これを検証した。遊離されるトリペプチドについて同定・定量を行い、それらの数値を産生される $A\beta 40$ 、 $A\beta 42$ と対応させ、さらに遊離ペプチド量のタイムコースから切断の時系列を明らかにした⁹⁵。

(4) CREST:「精神・神経疾患の分子病態理解に基づく診断・治療に向けた新技術の創出」領域、課題名「分子的理解に基づく抗アミロイドおよび抗タウ療法の開発」(2009-2013 年度)

2009 年度に開始されたこのプロジェクトでは、本研究の中心課題であったアミロイド仮説にそってアルツハイマー病の分子的理解を進めるとともに、それに基づく治療法の開発を目的としている。また、線虫モデルを用いてチューブリンと τ のアンバランスが神経変性を引き起こすという仮説を検証し、抗 τ 療法開発の基盤とすることを目指している⁹⁶。

3-3-3 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用および波及効果

(1) 科学技術の進歩に貢献する成果について

本研究ではアルツハイマー病の発症原因の究明と診断・治療に向けた大きな進展があった。アミロイド蛋白質を $A\beta 40$ と $A\beta 42$ に分けて高感度で定量することにより、老人斑形

⁹⁴ <http://kaken.nii.ac.jp/ja/p/12210005/2004/6/ja>

⁹⁵ <http://kaken.nii.ac.jp/ja/p/17025008/2007/3/ja>

⁹⁶ <http://www.jst.go.jp/pr/info/info670/shiryoku2-11.html>

成に先行する変化を解明したことは、本研究の主要な成果であった。また、アルツハイマー病発症促進作用を持つアポリポ蛋白質 E (ApoE) が老人斑形成の最強の危険因子と確認されたことは、アルツハイマー病発症機序につながる重要な観察であった。本研究で得られたプレセニン、A β に関する知見は、いずれも基礎的なものであるが、アルツハイマー病発症に重要な役割を果たす A β の産生機序の解明に重要な情報を与えるもので、 γ ならびに β セクレターゼを標的とし A β 抑制を主眼とする治療法開発に有力な根拠をもたらした。アルツハイマー病の原因遺伝子の一つであるプレセニン(PS)2 のトランスジェニックマウスの作成に成功し、A β 42 が上昇することを実証した。このマウスは現在広く使用されつつある。

井原は、アルツハイマー病研究に貢献した研究者に授与される米国「MetLife 医学研究賞」を 1997 年度に受賞し、また、本研究でグループリーダーを務めその後も γ セクレターゼの機能と構造について研究を進めてきた岩坪 威が 2008 年度の同賞に選ばれたことは、本研究を含めた井原らの研究が世界的に高い評価を受けていること示している。

(2) 人材育成の面から見た参加研究者の活動状況

本研究に関わった研究者の動向を表 15 に示す。なお、現職は 2009 年 11 月時点におけるものである。プロジェクトに参加した 19 名の大学院生は全員学位を取得し、多くの若い研究者が本研究に参加し実力をつけて巣立って行った。

表 15 参加研究者の活動状況

| 氏名 | 本研究参加期間 | 参加時の職位 | 終了直後の職位 | 現職 |
|--------|-----------------|-----------|------------|-------------------------|
| 井原 康夫 | 1996.10-2001.11 | 研究代表者 | 東大医学系研究科教授 | 同志社大学教授 |
| 柳澤 勝彦 | 1996.10-2001.11 | グループリーダー | 長寿研 部長 | 長寿研 副所長 |
| 岩坪 威 | 1996.10-2001.11 | グループリーダー | 東大薬学系研究科教授 | 東大薬学系研究科教授 |
| 上山 義人 | 1996.10-2001.11 | グループリーダー | 実中研 室長 | 実中研 室長 |
| 山口 晴保 | 1999.4-2001.11 | グループリーダー | 群馬大医学部教授 | 群馬大医学部教授 |
| 安原 正博 | 1998.4-2001.11 | グループリーダー | 京都府立大法医学教授 | 京丹後市立弥栄病院院長 |
| 顧 擁軍 | 1997.6-2001.6 | CREST 研究員 | 東大 ポストドク | トロント大学 |
| 御園生 裕明 | 1998.4-2001.8 | CREST 研究員 | 東大 ポストドク | マリーランド・ボルチモア大学(UMB) 準教授 |
| 楠井 薫 | 1997.4-1999.3 | CREST 研究員 | 東大 ポストドク | 国立医薬品食品衛生研究所 代謝生化学部 |

3-3-4 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用および波及効果

(1) 医療・福祉に繋がる取り組み

井原はこれまで日本認知症学会の理事長を6年務め、2008年度より「認知症専門医」制度を導入した。また、応用研究としては経済産業省 NEDO および製薬企業10社から、また厚生労働省からの公的研究資金を得て健常高齢者、軽度認知障害、軽症アルツハイマー病の患者を定期的に検診し、評価基準作りを行う J-ADNI (Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative) プロジェクト開始に貢献した。これはとくに MRI によるサロゲートマーカーの確立を目指すものであり、現在精力的に開発が進められている根本治療薬の効果判定において有用になると期待されている。同時にこのプロジェクトはこれまでわが国で経験したことのなかった厳密な観察研究であり、神経心理バッテリーの使用、軽度認知機能障害診断において、わが国の認知症診療関係者に大きなインパクトを与えつつある。

(2) 新たな科学知識の汎用化、科学技術の振興に繋がる取り組み

2009年7月に厚生労働省の発表した日本人の平均寿命は、男性が79.29歳、女性が86.05歳と、いずれも過去最長記録を更新している。このような高齢社会が直面する問題として、認知症患者の急増があげられる。特に80歳以降に指数関数的に増大する認知症のほとんど(7割程度)はアルツハイマー病によるものと考えられていることから、その診断、予防、治療法の開発は国家的な急務と言っても過言でない。本研究は、上記のようにアルツハイマー病の発症原因の究明と診断・治療に向けた大きな進展をもたらす成果を挙げ、J-ADNI プロジェクトなどの様々な発展的な開発プロジェクトを生む礎を築いたことに貢献したと言える。

また、井原はアルツハイマー病のもたらす社会的影響を憂慮し、この病気に関する一般人の理解を深めることを重視し、「アルツハイマー病にならない！」(朝日選書)を執筆することや、市民講座などの講演を通しての啓蒙活動を活発に行っている。

(3) 企業等においてすでに始まっている応用・実用化の取り組み

本研究でその有効性が実証された特異性の高いモノクローナル抗体を用いる A β 40 と A β 42 の高感度定量法は、現在和光純薬工業と免疫生物研究所の2社から研究用 ELISA キットとして販売されているが、今後アルツハイマー病の診断や医薬品開発のための有望ツールとして利用価値が見込まれるものと思われる。

3-4 運動指令構築の脳内メカニズム（研究代表者：河野 憲二）

3-4-1 研究期間中における状況

(1) 本研究開始の頃の状況

1960年代に英国のデビッド・マーによって開拓された計算論的神経科学は、視覚や運動制御の部分である程度の成果を収めて、1970年代には、眼球運動の動特性とニューロン活動の関係について外眼筋レベルで成功した研究も見られた。一方、本研究開始の1996年当時、眼球運動に関する神経レベルの研究では、ニューロンの発火パターンを記載するにとどまっていた、脳の解明に計算論を使った研究は見られなかった。河野は本研究への応募以前に別件で(株)国際電気通信基盤技術研究所(ATR)と共同研究をして計算論に関心を持っており、計算論、情報工学と河野の専門の生理学とを組み合わせれば、生体のなめらかなで素早い眼球運動と脳内活動の関係を解明出来るのではないかとの着想を持った。

(2) 主な研究成果

追従眼球運動で、視野が動いた時に大脳MST野や橋核の一つ一つのニューロンがその情報をコードし、ニューロン活動が小脳のプルキニエ細胞で収束して眼球運動指令が構築され、プルキニエ細胞からの出力によって眼が動く際に複雑スパイクが重要な役割を果たしていることを明らかにした。

図46は、その実験の概念図と眼球運動のデータを示している。実験は訓練されたニホンザルにスクリーンで視覚刺激

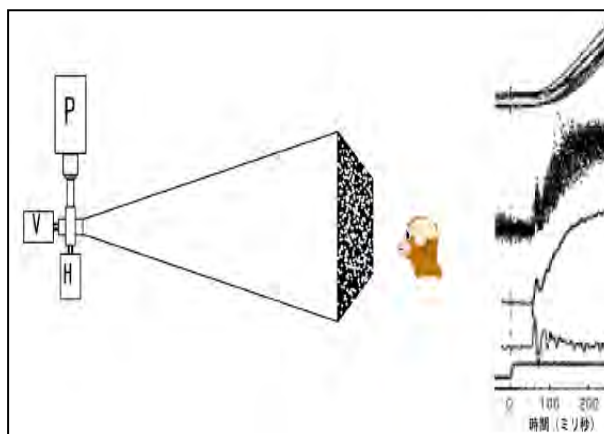


図 46 追従眼球運動の実験概念図と測定データ

(動く視標)を投影して、各瞬間の測定値を求めた。視覚刺激の動く速度は5段階で、図は下方40度/秒の場合である。測定データ部の横軸は視覚刺激を動かしている時間(ミリ秒)、縦軸は上から順に、眼球の位置(度)、眼球の動く速度の重ね書き(度/秒)、眼球の動く速度の平均値(度/秒)、眼球の加速度(度/秒²)、視覚刺激の動く速度(度/秒)である。

類似の手法で、輻輳開散運動では大脳MST野で視差の変化に対応するニューロンが集団として特性をコードしていることを明らかにした。上肢の運動制御では、小脳で複雑スパイクの発火が運動の開始のみならず終了のタイミングとも密接に関連して運動の誤差も表現しており、運動制御の信号であると考えられている単純スパイクは運動の行く先の情報を運動開始直前から運動の全期間にわたって保持していることを明らかにした。

意識的知覚に基づく運動制御が頭頂連合野と小脳を介する大脳・小脳関連回路で行われていることを明らかにしたのは画期的なことで、図48は追従眼球運動の場合の概念を図示

したものである。

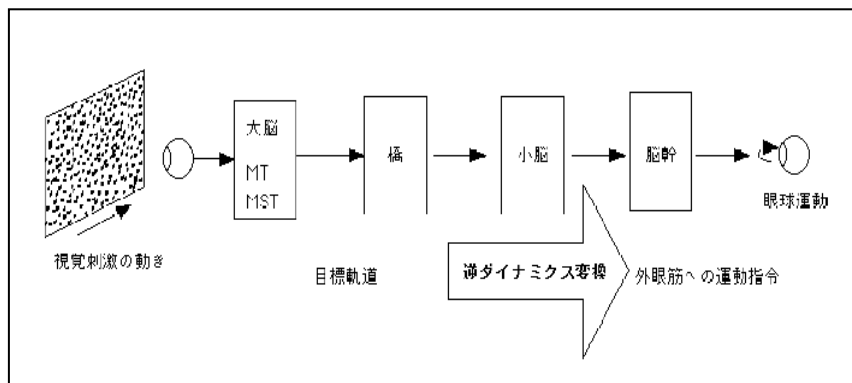


図 48 追従眼球運動のための運動指令の構築

(3) その他の特筆すべき事項

輻輳眼球運動の神経機構については、追従眼球運動の制御機構の解明が予想以上に進展したので新しくテーマとして取り上げたが、腕の運動の制御機構については不十分なうちに時間切れとなった。人事面で、優秀な研究者、事務員の採用が楽に行えて、河野が NIH に留学していたときの指導者であった Dr F. A. Miles を本研究で短期招聘したり、グループの若手研究者を NIH へ派遣するなどの海外交流も行えたことは研究の推進にプラスとなった。

3-4-2 研究終了後の基礎研究としての継続・発展状況

| 研究資金 | 研究テーマ | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 |
|-----------------------|----------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| CREST | 運動指令構築の脳内メカニズム | 2期 | | | | | | | | | | | | | |
| 科学技術振興調整費 目標達成型脳研究 | 選択的注意の神経機構の研究 | | | | | | | | | | | | | | |
| 科学研究費補助金学 術創成研究費 | 脳における運動制御のための情報処理機構 の解明 | | | | | | | | | | | | | | |
| 科学研究費補助金特 定領域研究 | 視覚的眼球運動の随意的選択機構の研究 | | | | | | | | | | | | | | |

図 49 本研究以降に獲得した主な研究助成金（河野）

河野が獲得した主な研究助成金は、図 49 の通りであり、研究助成金ごとの研究内容、成果のうち、本研究終了後の継続・発展に関係することは以下のとおりであった。

(1) 科学技術振興調整費目的達成型研究：「文脈主導型、認識・判断・行動機能実現のための動的記憶システムの研究」（1998-2002 年度）

このプロジェクトでは、運動している小さい視標に注意を向けて動きを眼で追いかける追跡眼球運動を研究し、注意行動が大脳皮質 MST 野や前頭眼野のニューロン活動を変化させた結果として眼球運動が起こることを推論した。

(2) 科研費学術創成研究費：「脳における運動制御のための情報処理機構の解明」
(2004-2008 年度)

このプロジェクトでは、追従眼球運動の初期眼球運動応答は単眼視運動強度に強く依存し、眼球運動方向が一致する場合は単眼と両眼での眼球運動応答の増幅を確認した。

(3) 科研費特定領域研究：「視覚的眼球運動の随意的選択機構の研究」(2005-2009 年度)

このプロジェクトでは、追跡眼球運動中に視覚刺激に対して反応するニューロンは、MT 野では視覚刺激の網膜上の動きに対応して反応し、MST 野では視覚刺激のスクリーン上の動きに対応した反応を示すことが明らかになった。また、MST ニューロンの反応特性が MT ニューロンから得られた情報をもとに構築されていることを示唆する結果も得た。

3-4-3 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用および波及効果

(1) 科学技術の進歩に貢献する成果

眼球運動に関する研究分野で、生理学と計算論を結びつけて解明することによって脳の構造との関係を明らかにするという手法の先鞭をつけた結果、生物科学系と工学系との交流が重要という認識を広めた。そして、大脳 MST 野、橋核、小脳 3 領域の入力感覚情報と出力運動情報の変化を比較することにより、眼球運動を脳の多領域にまたがって解析することが有用であるという新しい概念をもたらした。河野の留学先であった NIH の Dr. Miles との共同研究や招待講演への出席などを通して本研究に対する国際的な評価を得たが、研究終了後も連絡しあって研究を推進している。

また、河野は京都大学 COE プログラム「生命原理の解明を基とする医学研究教育拠点」において、脳・神経科学領域の運営・推進（研究）を担当し、基礎研究と臨床をつなぐ役割を果たしている。

(2) 人材育成からみた参加研究者の活動状況

本研究参加研究者の活動状況は表 16 の通りである。

河野は当時、筑波大学の連携大学院教授を務めていたため、筑波大学の大学院生の10名を本研究に参画させて、医学博士号の学位を取得させ、若手の研究教育にも貢献した。そのうちの何名かは産総研や国立身体障害者リハビリテーションセンターに職を得て、研究活動を続けている。

表 16 参加研究者の活動状況

| 氏名 | 本研究参加期間 | 参加時の職位 | 終了直後の職位 | 現職 |
|-------------|-----------------|---------------|--------------------------------|------------------------------------|
| 河野 憲二 | 1996.10-2001.11 | 研究代表者 | 電総研・産総研 部門長 | 京都大学医学研究科 教授 |
| 飯島 敏夫 | 1996.10-2001.11 | グループリーダー | 産総研 | 東北大学大学院 生命科学研究所 教授 |
| 五味 裕章 | 1996.10-2001.11 | グループリーダー | NTT 基礎研究所 | NTT コミュニケーション 科学基礎研究所 主 幹研究員 |
| 北澤 茂 | 1997.11-2000.9 | 電総研 主任研究 官 | 産総研 主任研究員 | 順天堂大学医学部大学 院医学研究科 教授 |
| 神作 憲司 | 2000.11-2001.9 | CREST 研究員 | 国立身体障害者リハビリ テーションセンター 室長 | 国立身体障害者リハビリ テーションセンター 室長 |
| 三浦 健一郎 | 1998.4-2000.9 | CREST 研究員 | 電総研 | 京都大学医学研究科 助教 |
| 高橋 俊光 | 1997.5-2001.3 | CREST 研究員 | 米国留学 | 順天堂大学医学部大学 院医学研究科 助教 |
| 地本 宗平 | 1999.4-2001.3 | CREST 研究員 | 山梨大学医学部 助教 | 山梨大学医学部 助教 |
| Yin-Ping-Bo | 1997.4-1998.2 | CREST 研究員 | 米国 NIH | 米国 NIH |
| 竹村 文 | 2000.4-2001.3 | CREST 研究員 | 電総研・産総研 | 電総研・産総研 |
| 長谷川 健 | 2000.8-2001.3 | CREST 研究員 | 九州工業大学 准教授 | 2007年12月退職 |

河野は本研究終了後の2003年に京都大学大学院教授(医学研究科認知行動脳科学分野)に就任し、CREST 研究員であった三浦健一郎を助教として迎えて本研究に関連した研究を継続している。また、小脳複雑スパイクと腕の動きの関係を報じた論文⁹⁷は高い評価を受け(被引用件数128件)、著者の一人である北澤はJSTの2000年度の「さきがけ」(領域「協調と制御」、課題「時間順序の脳内強調表現」、2001年度のSORST「時間順序の脳内強調表現」に採択され、2003年順天堂大学大学院教授(医学研究科)に就任し、若手のホープとして、活躍している。

3-4-4 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用および波及効果

(1) 医療・福祉に繋がる芽

本研究の究極の目標であった眼球と上肢のなめらかな連動の解明は、本研究では時間切れとなったが、手の動きから脳の障害を早期に見つけるという発想のもとに京大病院神経内科高次脳機能センターと新たに共同研究を行っている。これが成功すると、手の治療、脳の治療の双方に的確な判断をくだせるようになる。

(2) 新たな科学知識の汎用化に繋がる取り組み

⁹⁷ Nature, 392, 494-497, 1998

本研究期間中のデータも含むMST野を破壊した場合の眼球運動への影響に関する結果は、産総研から東大、NIHとの共同研究の成果としてプレスリリースされ、日経新聞（2007.4.23）に「動体視力の制御機能、産総研など視覚改善に効果も」と題して掲載された。人間が安定して詳細な視覚情報を得るためには健全なMST野が必要であるという内容で、運動選手の動体視力の強化訓練、脳内出血などによる視覚障害の改善、ロボットの眼の開発に役立つそうだと記載されている。

3-5 脳形成遺伝子と脳高次機能（研究代表者：三品 昌美）

3-5-1 研究期間中における状況

(1) 本研究開始の頃の状況

三品はクローニングにより NMDA 型グルタミン酸受容体および GluR δ 型グルタミン酸受容体の分子の実体を解明し、さらにノックアウトマウスの解析からグルタミン酸受容体が記憶・学習を制御することを明らかにして来た。同時に、グルタミン酸受容体が脳の発達過程における神経回路の形成・整備に重要であることを見だし、記憶・学習の分子機構とシナプス形成が密接に関連することを明らかにしていた。これらの研究を発展させ、脳科学の課題とされている脳神経回路網の形成と再編の機構と脳高次機能とのダイナミックな関係を解明するためには、脳の形成や神経回路網の整備に関与する分子を系統的に単離し、これらの分子を時期部位特異的にノックアウトするコンディショナルノックアウト技術により、記憶学習の分子機構の全体像に迫ることが考えられた。

しかし、本研究開始の 1996 年当時、マックス・プランク研究所の Christiane Nüsslein-Volhard らが、発生に関するゼブラフィッシュの変異株を大規模に単離していたが、神経回路網の系統的遺伝子解析は進んでおらず、一方、マウスに関しては部位時期特異的遺伝子ノックアウト法を脳科学に応用しようとする動きが始まった頃で、利根川らが海馬 CA1 特異的なノックアウトマウスを報告したばかりの状況であった⁹⁸。

そこで、三品は脊椎動物であるゼブラフィッシュによる神経回路形成遺伝子の系統的単離法の開発と、マウスの脳部位及び時期特異的な遺伝子ノックアウト法の開発を実施することにより、脳の神経回路網形成の鍵分子が脳高次機能に果たす役割を解明し、脳の構造と機能のダイナミックな関係を解明する課題に挑むこととした。

(2) 主な研究成果

学習能力に優れている C57BL/6 マウスの ES 細胞を樹立し、Cre リコンビナーゼ/変異プロゲステロン受容体融合蛋白質による標的遺伝子組換えを誘導する方法を確立し、線条体、海馬 CA3 顆粒細胞、小脳プルキンエ細胞、小脳顆粒細胞で特異的に遺伝子操作出来るマウスを作出したのは特筆すべきことであった。

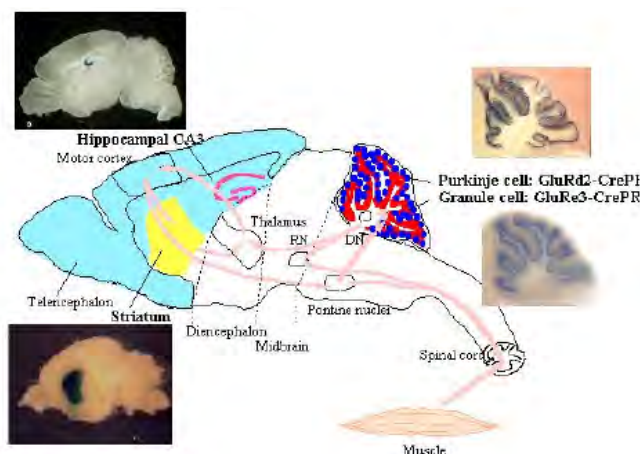


図 50 作出した遺伝子発現マウスの脳

図 50 は Cre リコンビナーゼが組み込まれた部位を示した図で、右上：小脳プルキンエ細胞、右下：小脳顆粒細胞、左上：海馬 CA3 顆粒細胞、左下：線条体である。

⁹⁸ 崎村健司, 細胞工学, 17(10), 1605-1607, 1998

NMDA 受容体サブタイプ特異的ノックアウトマウスを用いて NMDA 受容体 GluR ϵ 1 が海馬シナプス可塑性と文脈依存学習の閾値を決定していること、GluR ϵ 2 が驚愕反射の情動を制御していることを明らかにした。さらに、小脳顆粒細胞特異的に Cre リコンビナーゼと変異プロゲステロン受容体のホルモン結合部位との融合蛋白質 CrePR を発現させ、合成アンチプロゲステロンの投与時期に応じた遺伝子ノックアウトが出来るマウスも作出した。またグルタミン酸受容体 GluR δ 2 がシナプス形成を制御していることを明らかにし、デルフィリンなど GluR δ 2 と相互作用するシナプス蛋白質を単離した。

ゼブラフィッシュの研究では DNA 架橋剤トリメチルソラレンを用いたゼブラフィッシュ

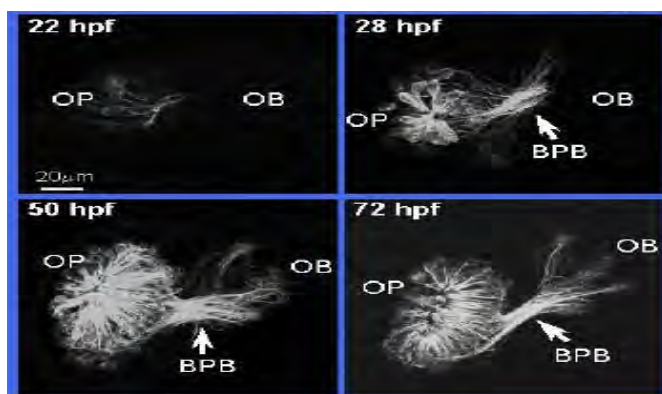


図 51 特異的に可視化した神経回路網

の高頻度変異法を開発して神経回路網特異的遺伝子操作法へ発展させ、GFP 発現ベクターを構築、導入することにより、神経回路網を特異的に可視化した。

図 51 は嗅神経が嗅上皮から軸索を伸展させて嗅球に投射する過程を生体で観察できることを示したものである。

図中の英略語は hpf : hours postfertilization (受精後の時間)、OP : Olfactory Placode (嗅板)、OB : Olfactory Bulb (嗅球)、BPB : Boundary between OP and OB (嗅板と嗅球の境界) である。また OP(嗅板)は臭いを感知する部位、OB(嗅球)は臭覚情報の処理に関わる組織である。

3-5-2 研究終了後の基礎研究としての継続・発展状況

| 研究資金 | 研究テーマ | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 |
|-----------------|-------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| CREST | 脳形成遺伝子と脳高次機能 | 2期 | | | | | | | | | | | | | |
| 科学研究費補助金基盤研究(A) | NMDA受容体チャネルの多様性と脳機能 | | | | | | | | | | | | | | |
| 科学研究費補助金特定領域研究 | 記憶・学習の分子基盤 | | | | | | | | | | | | | | |
| SORST | 脳ダイナミックスの分子機構 | | | | | | | | | | | | | | |
| 科学研究費補助金特定領域研究 | 分子レベルからの脳機能構築機構の解明 | | | | | | | | | | | | | | |
| 科学研究費補助金特定領域研究 | 純系ゲノム背景における脳システム制御の分子解析 | | | | | | | | | | | | | | |
| 科学研究費補助金基盤研究(A) | プロテオゲノミックスの創成 | | | | | | | | | | | | | | |
| 科学研究費補助金基盤研究(A) | 中枢シナプスの調節分子探索 | | | | | | | | | | | | | | |

図 52 本研究以降に獲得した主な研究助成金(三品)

三品が獲得した主な研究助成金は、図 52 の通りであり、研究助成金ごとの研究内容、成果のうち、本研究終了後の継続・発展に関係することは以下のとおりであった。脳の高次

機能とシナプス形成の研究は三品研究室で大筋継続している。

(1) 科研費特定領域研究：「脳科学の先端的研究」（2000-2004 年度）

このプロジェクトでは、小脳プルキニエ細胞の平行線維シナプスに局在するグルタミン酸受容体 GluR δ 2 の欠損は、登上線維シナプスの多重支配を引き起こし、プルキニエ細胞樹状突起の支配領域が拡大することから、プルキニエ細胞と登上線維とのシナプス形成は、登上線維同士の競合と平行線維との競合の 2 段階で整備されることなどを明らかにした。

(2) SORST：「脳ダイナミックスの分子機構プロジェクト」（2002-2007 年度）

このプロジェクトでは、本研研究期間中に得られた成果を深化させるとともに、グルタミン酸受容体の研究を推進し、GluR ϵ 1 および GluR δ 2 欠損マウスを用いて、音と瞬目反射の関係から、条件刺激と無条件刺激のタイミングに応じて脳内システムが使い分けられることを解明した。さらに、NMDA 受容体のシナプスへの移行と GluR ζ 1 の安定化には GluR ϵ の存在が必須であることを小脳顆粒細胞において明らかにした。

(3) 科研費特定領域研究：「純系ゲノム背景における脳システム制御の分子解析プロジェクト」（2005-2009 年度）

このプロジェクトでは、海馬 CA3 領域の NMDA 受容体は、反回性回路を形成する交連・連合線維シナプスに強く発現し、神経細胞の発火頻度を抑制することにより反回性回路の興奮性を負に調節している可能性が示唆されることを発見した。また、小脳プルキニエ細胞特異的グルタミン酸受容体 GluR δ 2 に結合する蛋白質として発見したデルフィリンの欠損マウスでは、小脳シナプスの可塑性（長期抑圧）が起き易くなり、運動学習が向上することを明らかにした。後者は、2003 年度 CREST 研究（領域名：「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」、課題名：「小脳による学習機構についての包括的研究」、2003 - 2008 年度）の代表研究者：平野丈夫京大教授との共同研究である。

なお、以上の獲得した研究助成金による研究に直接関係していないが、特筆すべき成果として、本研究で大学院生として参加し、現在三品研究室で講師を努める吉田知之がゼブラフィッシュのシナプスシグナルのメカニズム研究から精神遅滞原因遺伝子の一つを発見したことが挙げられる。

3-5-3 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用および波及効果

(1) 科学・技術の進歩に貢献する成果

海馬を含む脳の高次機能に関する部位時期特異的な遺伝子による研究を行っているのは MIT/理研の利根川グループなど少数であり、本研究の成果によって新たな理論・概念を提唱した。同じく本研究の成果である DNA サブトラクション法は架橋剤トリメチルソラレンを用いるゼブラフィッシュ変異体単離法は、ゼブラフィッシュにおけるトランスジェニッ

ク系統を作成する有効な手法として世界で広く使われるようになった。新規に発見した蛋白質デルフィリンは主として小脳プルキンエ細胞と視床に発現し、神経回路の一箇所にしかないので、小脳でも長期抑制が起こることを分子レベルで証明できたと考えられる。また恐怖記憶についての理解を深化させた。一方、研究体制について三品は、臨床の現場にいる医師と科学者との共同研究が重要であると感じ、欧米では両者が共存している施設が多いことから、医・工を結びつけた病院における基礎研究を発展させる目的で東京大学疾患生命工学センターの発足に参画し、新たな領域・潮流をつくった。現在そのセンター長を務めている。

(2) 人材育成からみた参加研究者の活動状況

プロジェクトに参加した大学院生のうち 11 名は学位を取得した。吉田知之は学位取得後、三品研究室の講師として、更なる研究の進展に貢献している。参加研究者の活動状況は表 17 の通りである。

表 17 参加研究者の活動状況

| 氏名 | 本研究参加期間 | 参加時の職位 | 終了直後の職位 | 現職 |
|-------|-----------------|-----------|-----------------------|-----------------------|
| 三品 昌美 | 1996.12-2001.11 | 代表研究者 | 東京大学大学院 医学系研究科 教授 | 東京大学大学院 医学系研究科 教授 |
| 崎村 建司 | 1996.12-2001.11 | グループリーダー | 新潟大学脳研究所 教授 | 新潟大学脳研究所 教授 |
| 森田 貴雄 | 1996.12-1998.11 | CREST 研究員 | 北海道医療大学 歯学部 歯学科 助教 | 北海道医療大学 歯学部 歯学科 助教 |
| 中村 和裕 | 1996.12-2000.3 | CREST 研究員 | 順天堂大学 助教 | 米国留学 |
| 佐藤 智美 | 1996.12-2001.11 | CREST 研究員 | 理研 研究員 | 京都大学 PD |
| 辻田 実加 | 1996.12-2001.11 | CREST 研究員 | 新潟大学脳研究所 助教 | 新潟大学脳研究所 助教 |
| 佐藤 泰司 | 1998.4-1999.3 | CREST 研究員 | 防衛医科大学校 | 不明 |

3-5-4 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用および波及効果

(1) 医療・福祉に繋がる芽

2009 年 12 月、Nature に二つの分子生物学的な医薬開発に関する記事が掲載された。一つは Notch 活性を制御するペプチドを T 細胞急性リンパ芽球性白血病の治療に適用するもの⁹⁹、他は医薬品の効果、副作用をリガンドとの関係で特異的に見直そうとするものであった¹⁰⁰。

このような世界の動向を踏まえて、三品は脳科学、神経科学研究の成果に基づく医薬品

⁹⁹ Nature,462,175-181,2009

¹⁰⁰ Nature,462,182-188,2009

の開発が活発になり、本研究やその発展研究によって、シナプスの再編成、可塑性、緻密化、形成がどう関わるかが解明されれば、精神遅滞、統合失調症、自閉症などの疾患の治療法、創薬のターゲットを見いだすことが可能になると考えている。

また、三品は東京大学 21 世紀 COE プログラム「生体シグナル伝達機構の領域横断的研究」において、遺伝子改変マウス、動物行動実験、受容体、記憶形成における回路規制機構の解明を担当し、学内での研究の進展にも貢献している。

(2) 新たな科学知識の汎用化

グルタミン酸受容体 (NMDA) について海馬、大脳皮質で働く $\epsilon 1$ が記憶、小脳にある $\epsilon 2$ が運動をつかさどり、デルフィリンが小脳の可塑性を制御していること (2006 年 9 月 24 日、読売新聞「神経細胞末端 記憶を左右、学習能力向上も可能?」)、デルフィリンが運動の学習効果に関与していることがデルフィリン欠損マウスで明らかになったこと (2008 年 6 月 27 日、朝日新聞「学習能力 たんぱく質が制御」) など、プレスリリースを行った。

(3) 技術の汎用化

共同研究者の崎村のグループは本研究、SORST ならびに特定領域研究で培ったノックアウトマウス作出技術が世界的に高く評価され、研究者への提供も行っている。その結果、若い研究者や規模の小さい研究室でもノックアウトマウスがこれまでより安価に入手できるようになり、海外も含めていろいろな研究グループに供給されて、本分野の研究の進展に貢献している。

3-6 まとめ

1. 本研究の成果

詳細調査対象として抽出した 5 課題の研究対象を概括すると、分子レベルの岡野らの研究、細胞レベルの金澤、井原らの研究、個体レベルの河野、三品らの研究に大別される。

岡野らはヒト成人脳内に神経幹細胞を発見した後、神経幹細胞の同定・分離方法を開発し、Musashi 蛋白質が神経前駆細胞の誘導していることを明らかにした。脊髄損傷、パーキンソン病の治療にも成功し、(財) 実験動物中央研究所との共同研究で、マーマセットにより霊長類で初めて遺伝子組み換え動物を作出した。

金澤らは極めて高いレベルのレーザーダイセクション法と超微量 RT-PCR を開発して、ハンチントン病など CAG リピート病を解明した。新規のナトリウムイオンチャネルの発見、RNA 干渉によるハンチントン病モデルマウスの治療成功などの成果も挙げた。

井原らはアルツハイマー病患者の脳内老人斑の形成は A β 42 アミロイドによるものであり、アポリポ蛋白 E が発症を促進することを明らかにした。また、A β 前駆体切断機構の解明、A β 42 上昇マウスの開発、抗 τ 療法の研究で治療法の根拠も示した。

河野らは追従眼球運動の知覚に基づく運動の頭頂連合野と大脳・小脳関連回路での制御機構、追跡眼球運動の視覚刺激に対応するニューロン反応性を明らかにした。

三品らはマウスの脳に標的遺伝子を組み入れ、プロゲステロン拮抗体の投与に応じた活性誘導を行えるようにした。ゼブラフィッシュの神経回路網を可視化し、平野 (京都大学) との共同研究によりデルフィリン欠損マウスでは長期抑圧が起りやすいこと明らかにし、自ら発見したデルフィリンが小脳の長期抑圧制御を担うことを示唆した。

2. 研究成果から生み出された科学技術的な効果・効用および波及効果

(1) 科学技術の進歩に貢献する成果

岡野らのヒト生体脳からの神経幹細胞の発見、脊髄損傷/パーキンソン病モデルラットの神経再生治療など、本研究に端を発した一連の研究は幹細胞生物学に明確な概念をもたらし、新たな研究領域を切り開いた。トランスジェニックマーマセットにより、継代飼育が出来る遺伝子導入霊長類モデル動物の作出に先鞭をつけた。発表した論文は NIH の Stem Cell Information のサイトでも採択されており、コーネル大学の脳医学者ゴールドマンとの共同研究も継続して高い研究レベルを維持している。

金澤らの研究成果は細胞レベルで治療を考える潮流をつくった。RNA 干渉によるハンチントン病モデルマウスの治療は、世界初の原因療法であった。

井原らは A β 42、アポリポ蛋白 E の研究でアルツハイマー病の早期発見に繋がる重要な発見をし、治療法開発にも有力な根拠をもたらした。共同研究者であった岩坪威と、本分野の功績に授与される「メトライフ医学研究賞」を各々受賞し、国際的評価を受けた。

河野らは生理学と計算論を結びつけて、眼球運動と脳の多領域解析が有用であるという新しい概念をもたらし、眼球運動の世界的権威である NIH の Dr. Miles を通して国際的な

評価を得たが、本研究終了後も連絡しあって研究を推進している。

三品らは脳の部位時期特異的な遺伝子発現の研究成果によって新たな理論・概念を提唱したが、この分野の研究は他には MIT/理研の利根川グループくらいしかない。共同研究者の崎村らはコンディショナルノックアウトマウスあるいはその作成技術を研究者に提供することにより、この分野の発展に貢献している。また、トリメチルソラレンによるゼブラフィッシュ変異体単離法は世界的に使われるようになった。

3. 研究成果から生み出された社会的、経済的な効果・効用および波及効果

(1) 医療・福祉に繋がる取り組み

岡野らのヒト成人脳における神経幹細胞の発見はニューロンの新生を示唆し、神経疾患の治療に新たな取り組みをもたらした。現在、iPS 細胞を発見した山中伸弥教授グループと連携した研究も推進しており、脊髄再生について慶応大学病院と共同研究している。また、神経疾患の前臨床試験では副作用の見極めをマウス等で行うのは限界があるので、霊長類であるトランスジェニックマーマウスは医薬品の研究開発に貢献すると期待されている。ハンチントン病は日本では症例が少ないものの、国際的には関心が高い難病であって、金澤らの RNA 干渉によるマウスの治療効果は、原因療法の可能性を示した点で意義が大きい。河野は、眼球運動と連動する上肢のなめらかな運動の関係を解明して手の動きから脳の障害を早期に見つけるという発想のもとに、京大病院と共同研究している。井原はアルツハイマー病の評価基準づくりを行うプロジェクトで、髄液中の A β や τ 蛋白質の測定に基づく簡便な診断方法による早期発見や治療法の実用化を目指している。

(2) 新たな科学知識の汎用化、科学技術の振興に繋がる取り組み

脊髄損傷サルモデルのヒト神経幹細胞移植による治療やトランスジェニックマーマウスの作出、眼球運動と運動能力の向上、グルタミン酸受容体やデルフィリンによる脳機能の制御、運動学習効果などについて新聞発表がされ、反響が大きいものもあった。

著作、市民講座、報道機関などを通して、岡野は幹細胞科学分野に関して、井原はアルツハイマー病に関する啓蒙活動を活発に行っている。金澤も「脳の世紀推進会議」副理事長として、脳科学の普及に積極的で、「日本ハンチントン病ネットワーク」の支援活動も行っている。

(3) 企業等においてすでにはじまっている応用・実用化の取り組み

岡野の神経幹細胞関係の研究で成立した特許の一部はバイオベンチャー企業や大手製薬企業に供与され、各社は独自に医薬品としての応用・実用化の取り組みを進めている。また、岡野は国内大手製薬企業と神経系疾患向けに再生医療用医薬品の製品化が促進されている。

アルツハイマー病との相関が明らかとなった A β 40 と A β 42 の高感度定量法を利用した ELISA キットは、和光純薬工業と免疫生物研究所の 2 社から研究用試薬として販売されている。