

戦略的創造研究推進事業
個人型研究(さきがけタイプ)
追跡調査報告書

「知と構成」領域(1994 年度発足)

2006 年 3 月



はじめに

戦略的創造研究推進事業の個人型研究（さきがけ）は、時代を先駆ける科学技術の芽を創ることを目的とする事業であり、1991年に「さきがけ研究21」として発足してから15年の歴史を持っています。今後もさきがけを、時代の変化に応じてより発展させていくためには、これまで培われてきた制度の運営方法のうち、目的を達するために有効であった部分と、改善すべき部分を正確に認識（評価）する必要があると考えられます。このため科学技術振興機構（以下、JSTと略記）では、事後評価を補完するとともにさきがけの事業運営に資することを目的として、研究終了後一定期間を経た後、研究成果の発展状況や活用状況、参加研究者の活動状況等について調査を行うこととしています。なぜなら、本追跡調査の調査対象である基礎研究の場合、その成果が目に見える形で実を結ぶまでに長い時間を要することが多く、研究終了直後の事後評価だけではその成果を知ることは困難だからです。

さきがけの追跡調査では、時代を先駆ける科学技術の芽が創られるきっかけを提供することができたかどうかを評価することが最も重要です。このため、今回は下記の3点に焦点を絞って調査を行いました。

「過去の研究実績にとらわれず、研究者個人のアイデアを重視した採択」

「領域会議を通じた研究者ネットワークの構築」

「所属組織から独立して研究を実施することを通じた、研究者の自立・成長の促進」

さきがけにおける追跡調査は平成14年度から開始しましたが、その方法論はまだ確立されておりません。そのため、本追跡調査においても、前回の手法にとらわれることなく制度の目的に合った調査方法を模索するというスタンスをとっています。

今回の調査では、研究者に対するアンケートによってさきがけ前後の研究の発展状況を調査するだけでなく、第三者の視点から客観的な調査を行う事を目的として、領域アドバイザーの方々にも意見を伺いました。また、外部調査機関の協力のもと、発表論文数や主要成果論文の被引用件数等の数値データを他の研究者の統計値と比較し、さきがけ終了後の状況を客観的に把握することに努めました。

今回の調査にあたりご協力いただいた関係各位に深く感謝いたします。

2006年3月

独立行政法人 科学技術振興機構

戦略的創造事業本部 研究推進部 研究第二課

目次

1. エグゼクティブサマリー.....	1
2. 調査目的.....	4
3. 調査対象.....	4
3.1. 研究領域の概要	4
3.2. 参加研究者と研究課題一覧	4
3.3. 研究総括・領域アドバイザー	8
4. 調査方法と経過.....	8
4.1. 基礎データの収集.....	11
4.2. 研究者に対するアンケート調査および研究サマリーの作成	11
4.2.1. アンケート調査.....	11
4.2.2. 研究サマリー	12
4.3. 研究総括・領域アドバイザーに対するアンケート調査.....	13
4.3.1. 調査項目	13
4.3.2. 調査対象および回答者数	14
4.3.3. 調査期間	14
4.4. データの整理・補完・集計・分析.....	14
4.4.1. データの整理・補完.....	14
4.4.2. 数値データの集計・分析	15
4.5. 領域アドバイザーの意見調査.....	16
4.6. 研究総括による総評	17
5. 調査結果.....	17
5.1. 各課題の成果および現状	17
5.1.1. 採択時の位置づけ	17
5.1.2. 現時点での評価.....	19
5.2. 研究者ネットワークの形成	21
5.3. 研究者の成長.....	21
5.3.1. 論文数の推移	21
5.3.2. 主要成果論文の被引用件数の年次推移	22
5.3.3. 論文被引用件数に関する評価	24
5.3.4. 特許出願件数の推移.....	25
5.3.5. グラント獲得金額の推移	26
5.3.6. 所属および職位の推移	27
5.3.7. 教授就任時の年齢	29
5.3.8. 受賞.....	30
5.4. 総括総評.....	33

6. 謝辞.....	36
参考資料（研究サマリー）.....	37

1. エグゼクティブサマリー

< 制度概要 >

さきがけ研究では研究総括のマネジメントのもと、研究総括・領域アドバイザーの助言を得て、同じ研究領域に集まった様々な機関やバックグラウンドの研究者と交流・触発しながら、個人が独立した研究を推進する。

< 追跡調査目的 >

本制度では下記の3点を特色として運用している。

過去の研究実績にとらわれず、提案内容を重視した採択 領域会議 ¹ を通じた研究者ネットワークの構築 所属組織から独立して研究を実施することを通じた、研究者の自立・成長の促進

本追跡調査では、各研究課題の事後評価を補完するとともにさきがけ研究の評価に資することを目的として、研究終了後一定期間を経た後、研究成果の発展状況や活用状況、参加研究者の活動状況等について調査を行い、本制度の特色が活かされたかどうかの検証を行うことを目的とする。なぜなら、本追跡調査の調査対象であるさきがけ研究の場合、その成果が目に見える形で実を結ぶまでに長い時間を要することが多く、研究終了直後の事後評価だけではその成果を知ることは困難だからである。

< 追跡調査結果 >

過去の研究実績にとらわれず、提案内容を重視した採択

研究総括及び領域アドバイザーへの意見調査から、採択当時、新たな領域開拓が期待された課題(以下、「萌芽的・挑戦的課題」)は19件、トップレベルの研究成果が期待された課題(以下、「トップレベル課題」)は11件に大別された。

さらに研究者が自身の研究活動をまとめた資料(以下、研究サマリー)を判断材料として、萌芽的・挑戦的課題のうち、現時点で成果が認められ、新しい領域を開拓したと見られる課題は19件中5件、トップレベル課題のうち、成果を上げて当該分野を牽引していると思われる課題は11件中6件であった。このことから、萌芽的・挑戦的課題が成功するのはトップレベル課題と比較してより難しいことが浮かび上がった。ただし、他の萌芽的・挑戦的課題についても、今後研究の認知度が上がっていくことが期待される。

領域会議を通じた研究者ネットワークの構築

さきがけ研究は個人で進める研究制度であるが、様々な分野の研究者との意見交換、議論を通して、研究に広がりを持たせることが可能となる。そのような交流を促進する上で

¹ 1年に2回、研究総括、領域アドバイザー、研究者が一堂に会し、各研究者が研究内容・進捗状況を報告する合宿形式の会議

研究者ネットワークが重要な役割を果たす。

表 5.1.1.に示すように、31 課題の研究分野は多岐に富んでおり学際的な研究領域が構築されたことは明白である。さきがけ研究者のアンケートの中で、自由記述のコメントを寄せた研究者(15名)のうち過半数の8名が、本制度を経験する中で役立ったと思うことに「領域会議を通じた研究者ネットワーク」を挙げている。その効果としては、同じ立場で研究に臨む研究者の存在により、研究上の困難を克服するモチベーションにつながったことや、自身の研究に対して異なる見方からの意見が寄せられた結果研究の進め方が変わったというものもあり、研究者自身の成長や研究テーマの進展にも大きく寄与していることが示された。また、さきがけ終了後に他のさきがけ研究者と共同プロジェクトを開始したケースや共著論文を発表したケースも複数あり、さきがけで形成されたネットワークによって研究者の研究活動の幅が広がっていることが示された。

所属組織から独立して研究を実施することを通じた、研究者の自立・成長の促進

さきがけ研究では、研究期間中は JST に所属し(所属機関との兼務も可能)、研究機器等の調達も所属機関ではなく JST が直接行う。これは研究者が所属機関・研究室のヒエラルキーから解放され、独立して研究を行えるようになることで、研究者に3年の間、さきがけ研究に集中して取り組んでもらうことを目的としている。

実際に、さきがけ研究開始前、さきがけ研究中、さきがけ研究終了後～現在までで、発表論文数、特許出願数、獲得ファンド額などを比較したところ、いずれの項目においてもさきがけ終了後のアクティビティが向上していることが認められた。更に、さきがけ研究者の論文平均被引用件数を調べたところ、同分野の論文の平均値と比較して高い被引用件数を示している。

また、研究者のアクティビティを計る別の指標として、職位の推移に着目した。さきがけ後に教授となった研究者は14名で、教授の就任年齢は平均すると40歳代前半である。

<まとめ・今後の制度のあり方>

本追跡調査の結果から、研究成果、研究者の研究活動の両方の観点で本制度の目標が達成されていることが示された。しかしながら、研究総括や領域アドバイザーの見解として、必ずしも採択当初のねらい通りにいかなかったと見られる課題もある。その要因としては、技術的な困難を解決できなかったということ以上に、研究者個人の置かれている研究環境の影響が大きく、研究テーマや研究手法の巧拙とは異なる要因が関わっていた。

さきがけでは様々な研究環境の研究者が集まっているにもかかわらず、大半の研究者は優れた研究成果を挙げており、若手研究者の独創的な個人研究を支援し、成果につなげるという意味では、研究資金の提供に留まらず、個人研究に専念できるような環境の整備が重要であることが改めて浮き彫りになった。さきがけ研究制度の仕組みはこの観点での支援が盛り込まれており、このことも研究成果につながっていると考えられる。

本制度の仕組みは海外の有識者からも高い評価を受けている²。スウェーデンでは、将来の研究リーダーとなる人材を育成することを目的に、若手研究者にまとまった研究資金と独立して研究を実施できる環境を与える“INGVAR Grants”制度³がSwedish Foundation for Strategic Researchによって2000年に設立された。2003年4月、この制度の対象となっている若手研究者と、さきがけ研究者を含む日本の若手研究者によるワークショップが開催され、活発な意見交換が行われた。また、アメリカ合衆国でも類似の制度が設立された。

本追跡調査時点で明確に成果を判断できるまでには至っていない課題もあるが、研究テーマごとに成果が判断できるまでに要する時間はそれぞれ異なっていると思われ、今後も継続して動向を注視していくことが重要と考えている。

² JST戦略的創造研究推進事業国際評価委員会報告書、平成18年8月公表予定、戦略的創造研究推進事業国際評価委員会

³ Individual Grant for the Advancement of Research Leaders

2. 調査目的

戦略的創造研究推進事業の個人型研究(さきがけタイプ)(以下、さきがけ研究)において、事後評価を補完するとともに事業に係わる評価に資することを目的として、研究終了後一定期間を経た後の研究成果の発展状況や活用状況、参加研究者の活動状況等を調査し、客観的事実について収集する。

3. 調査対象

本調査では 1994 年度に発足した「知と構成」領域を調査の対象とする。

3.1. 研究領域の概要

知覚、認識、学習、判断などの高度で柔軟な働きである「知」に着目し、その発現のメカニズム(構成)を神経科学、認知科学、数理科学など様々な視点から探求する。例えば、神経細胞、脳神経系さらには行動そのものを対象とし、「知」の発現につながる物質、構造、論理などの実証的あるいは理論的研究を含む。

3.2. 参加研究者と研究課題一覧

参加研究者と採択時の課題一覧を表 3.2-1、3.2-2、3.2-3 に示した。採択年度により 1 期生、2 期生、3 期生に分かれる。各研究期間は、1 期生：1994 年 10 月～1997 年 9 月、2 期生：1995 年 10 月～1998 年 9 月、3 期生：1996 年 10 月～1999 年 9 月である。

なお、2 期生、3 期生には、2 年間の期間延長が認められた研究者があり、その期間は 2 期生：1999 年 5 月～2001 年 4 月、3 期生：2000 年 3 月～2002 年 2 月である。

表 3.2-1 参加研究者と研究課題一覧(1期生)

氏名	応募時の所属・役職	現在の所属・役職	さきがけ研究課題名
内山 博之	鹿児島大学工学部 情報工学科 助教授	鹿児島大学 工学部情報工学科 教授	脳は眼に何を語るか? : 向網膜系の働き
大森 隆司	東京農工大学工学部 電子情報工学科 助教授	玉川大学 学術研究所 教授	脳に新しいモデル: 思考する記憶機械 PATON
加藤 伸郎	京都大学医学部 認知行動脳科学講座 助手	金沢医科大学 生理学 I 教授	知の起源: 脳細胞のひとつの知
北澤 茂	工業技術院電子技術総合研究所 情報科学部脳機能研究室 研究員	順天堂大学 医学部 教授	小脳の複雑スパイク~ たった一発の信号で伝える運動の誤差~
辰巳 仁史	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 神経疾患 助手	名古屋大学 大学院医学系研究科 助教授	脳神経細胞のつながる仕組み
谷藤 学	福井大学工学部 情報工学科 助教授	(独)理化学研究所 脳科学総合研究センター チームリーダー	光を使って情報の内部表現をイメージする~ 大脳皮質のカラム構造と視覚情報処理~
田森 佳秀	理化学研究所 フロンティア研究システム 基礎科学特別研究員	金沢工業大学 情報フロンティア学部 助教授	神経活動からクオリアの多様体を構築する
長尾 隆司	金沢工業大学 人間情報システム研究所 助教授	金沢工業大学 情報フロンティア学部 教授	本能行動の切り換えを調節する神経ホルモン
中村 浩幸	九州大学医学部 第一解剖 助手	岐阜大学 大学院医学研究科 助教授	空間内の立体を見る脳~ 後頭葉から頂頭葉への情報の流れ~
力丸 裕	理化学研究所 システム思考機能研究グループ アルゴリズムチーム フロンティア研究員	同志社大学 大学院工学研究科 教授	耳でなく脳で音楽を楽しむ仕組み

表 3.2-2 参加研究者と研究課題一覧(2期生)

氏名	応募時の所属・役職	現在の所属・役職	さきがけ研究課題名
安島 綾子	米国ブラウン大学 神経科学部 博士研究員	(独)理化学研究所 脳科学総合研究センター 専門職研究員	時間情報は脳でどのように表現されるのか?
入来 篤史	東邦大学医学部 生理学第一講座 講師	(独)理化学研究所 脳科学総合研究センター チームリーダー	“心の内”を計測する
岡村 康司	工業技術院 生命工学工業技術研究所 生体機能制御研究室 主任研究官	自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター 教授	やわらかい脳のための堅い分子的基盤:チャネル分子の動態を可視化する
片山 正純	豊橋技術科学大学 情報工学系 講師	福井大学 工学部 助教授	運動が上達するとは
金道 敏樹	松下技研株式会社 ヒューマンインタフェース研究所 主任技師	(株)トヨタ自動車 FP 部	忘れる...その大切さ ~ 脳の数理モデルの幾何学的研究 ~
坂口 博信	独協医科大学 第二生理学教室 講師	獨協医科大学 第二生理学教室 助教授	鳥の知を探る:歌を認識するニューロンと遺伝子
桜井 芳雄	富山医科薬科大学医学部 心理学研究室 助教授	京都大学 大学院文学研究科 教授	記憶を活かすための神経細胞ネットワーク
志沢 雅彦	日本電信電話(株)ヒューマンインタフェース研究所 主任研究員		多義性のある非線形逆問題を解く学習ネットワーク
中越 英樹	国立精神神経センター 科学技術特別研究員	岡山大学 大学院自然科学研究科 助教授	“ものを見分ける”ために必要な遺伝的プログラムの解析
開 一夫	電子技術総合研究所 情報科学部認知科学研究室 研究員	東京大学 大学院情報学環 / 総合文化研究科 助教授	認知発達をシミュレートする:乳児はどう空間を認知するのか

表 3.2-3 参加研究者と研究課題一覧(3 期生)

氏名	応募時の所属・役職	現在の所属・役職	さががけ研究課題名
青木 孝文	東北大学大学院情報科学研究科 システム情報科学専攻 助教授	東北大学 大学院情報科学研究科 教授	無配線コンピュータを創る
岡田 大助	理化学研究所 フロンティア研究システム フロンティア研究員	(株)三菱化学生命科学研究所 記憶・精神疾患研究グループ 主任研究員	脳内のガス状伝達物質を見る～運動上達の仕組みを見る～
岡ノ谷一夫	千葉大学 文学部 助教授	(独)理化学研究所 脳科学総合センター チームリーダー 兼 千葉大学 文学部 助教授	小鳥の歌から言語の起源へ～生成文法を表現する脳の仕組みと進化～
小畑 秀一	名古屋大学医学部 解剖学教室 助手	北里大学 一般教育部 専任講師	ひとつの細胞がみせる「かたちの記憶」
神崎 亮平	筑波大学生物科学系 講師	東京大学 先端科学技術研究センター 教授	昆虫の微小な脳にひそむ知を探る
小島 正己	(株)三菱化学生命科学研究所 プロジェクト 4 特別研究員	(独)産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研究部門 主任研究員	遺伝子をツールとして脳のはたらきを知る
笹川 浩美	農水省 蚕糸・昆虫農業技術研究所 科学技術特別研究員	(財)国際科学振興財団 専任研究員	ミツバチ類の仲間認識～個体間のコミュニケーションと社会性～
澤田 誠	藤田保健衛生大学 総合医科学研究所病態生化学 助教授	名古屋大学 環境医学研究所 教授	脳内での細胞間の協調による高次脳機能発現～ミクログロリアによる記憶・学習の制御～
杉田 陽一	豊橋技術科学大学 知識情報工学系 助教授	(独)産業技術総合研究所 脳神経情報研究部門 グループリーダー	見えないものを見る仕組み

船橋 新太郎	京都大学総合人間科学部 自然環境学科 助教授	京都大学 大学院人間・環境学 研究科 教授	ワーキングメモリから考える仕組みを探る
虫明 元	東北大学医学部 生理学第二講座 助手	東北大学 大学院医学系研究科 教授	手続的知識としての問題解決とその脳内機構～サルとヒトの知を探る～

3.3. 研究総括・領域アドバイザー

表 3.3 研究総括⁴・領域アドバイザー⁵一覧(敬称略)

氏名	現所属	現役職	さきがけ研究との関係
鈴木 良次	金沢工業大学 人間情報システム 研究所	所長	研究総括
安西 祐一郎	慶應義塾大学	塾長	領域アドバイザー
乾 敏郎	京都大学 大学院	教授	領域アドバイザー
臼井 支朗	(独)理化学研究所	チームリーダー	領域アドバイザー
曾我部 正博	名古屋大学	教授	領域アドバイザー
田中 啓治	(独)理化学研究所	グループディレクター	領域アドバイザー
淵 一博	東京工科大学	元 教授	領域アドバイザー
星宮 望	東北学院大学	学長	領域アドバイザー
三木 直正	岡波総合病院 健康管理センター	センター長	領域アドバイザー
三宅 なおみ	中京大学	教授	領域アドバイザー

4. 調査方法と経過

今回の調査では、A.採択されたテーマが、さきがけ研究終了後どの様に発展したか、B.さきがけを通じて研究者ネットワークが構築されたか、C.さきがけを通じて研究者がどのように成長したか、を知るために調査項目を設定した。

図 4 は調査方法をまとめたものである。まず(1)領域の概要や、研究者の最新の連絡先等の基礎データを調査した後、(2)研究者へのアンケート調査により発表論文、口頭発表

⁴ 研究総括：研究領域の責任者。研究課題・研究者の事前評価(選考)、事後評価、研究期間中の研究推進を行う。

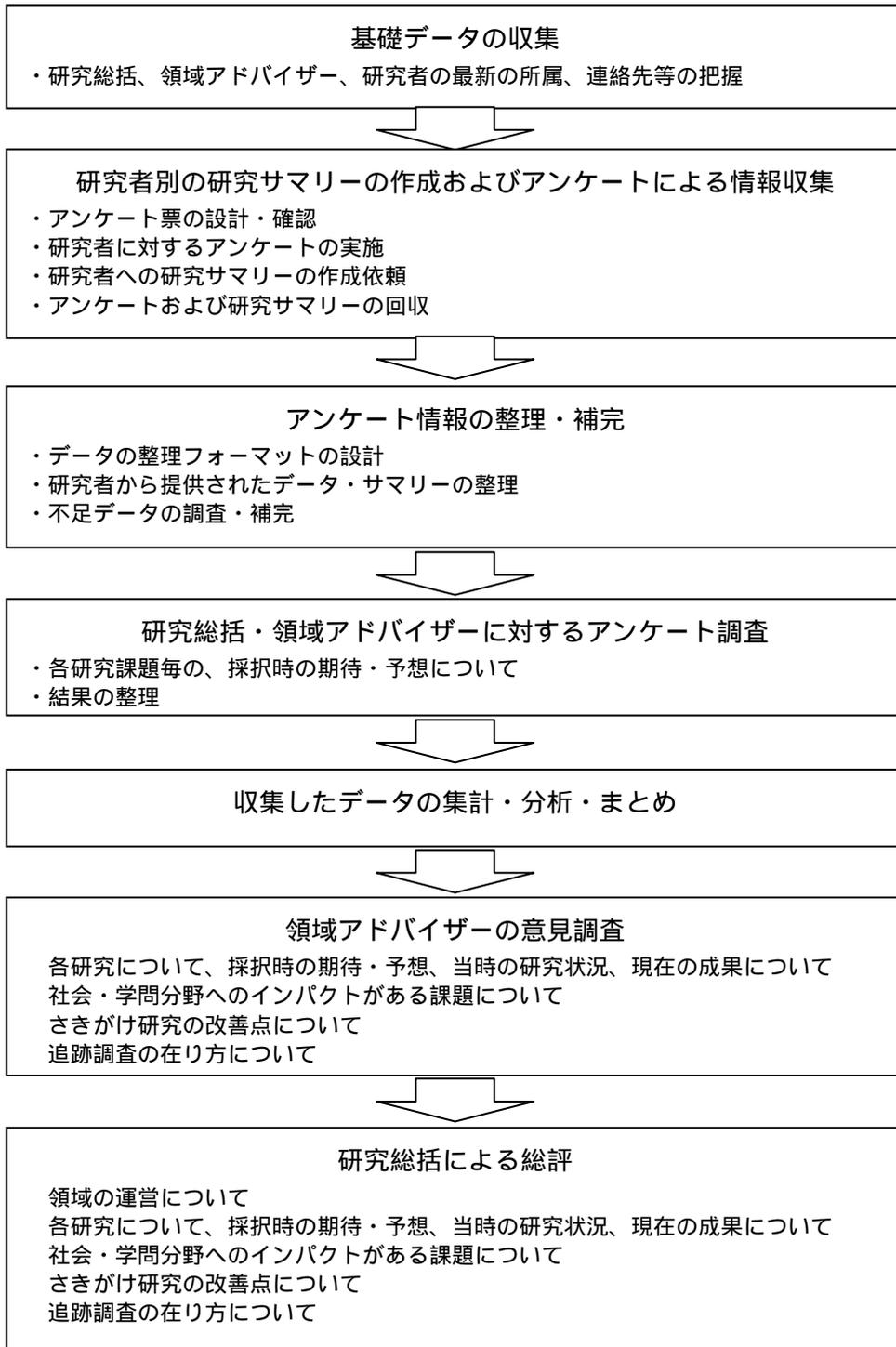
⁵ 領域アドバイザー：研究総括に協力し、研究課題・研究者の事前評価(選考)、事後評価、及び研究推進に関するアドバイスをを行う。

リストなどのデータ⁶を提供してもらうとともに、研究サマリー⁷の作成を依頼し、(3)JST側で提供されたデータの整理および検索等によるデータの補完を行った。さらに(4)各研究課題が採択時にどの様に評価されていたかについて、研究総括・領域アドバイザーを対象としてアンケート調査を行い、(5)得られた結果を整理、分析した。最後に(6)領域アドバイザーの意見調査を行い、(7)研究総括による総評、を受けて報告書を作成した。

⁶ データ：発表論文、特許、経歴書、受賞、取得研究助成金等

⁷ 研究サマリー：研究概要、さきがけ前・中・後の活動・成果、研究分野の発展状況についてまとめたもの

図 4 調査の流れ



4.1. 基礎データの収集

研究総括、領域アドバイザー、研究者の所属、連絡先等については、JST 所有の「さきがけ研究 21」終了時の名簿をベースとし、インターネット検索等により最新情報を入手した。研究総括、領域アドバイザー、研究者について全員の連絡先を確認した。

4.2. 研究者に対するアンケート調査および研究サマリーの作成

A.採択されたテーマが、さきがけ研究終了後どの様に発展したか、B.さきがけを通じて研究者ネットワークが構築されたか、C.さきがけを通じて研究者がどのように成長したか、という観点から、研究成果、研究活動、経歴に関する情報を調査した。

4.2.1. アンケート調査

(1)調査項目

調査項目を表 4.2.1 に示す。これらの情報は、さきがけ研究者自身も保有していると考えられたため、手元にある資料の提供を求めた。研究者の成長を調べるにはさきがけ研究以前からのデータを収集する必要があるため、さきがけ研究開始 5 年前から 2005 年 7 月現在までのデータの提供を求めた。また、発表論文リストからさきがけ研究に関する主要成果論文を抽出するといった、付加的な情報についても求めた。

研究者から得られなかった場合、もしくは、欠落があった場合は、JOIS のデータベースや研究者およびその所属機関のホームページなどから検索して補充した。

表 4.2.1 アンケート調査における調査項目

-
- 研究者情報
氏名、所属機関、部署、役職、勤務先住所、電話番号、ファックス番号、E-メールアドレス、所属学会、さきがけ研究課題に関するキーワード
 - 発表論文リスト
原著論文、主要成果論文 5 件の抽出
さきがけ研究課題との関連
 - 口頭発表リスト
招待 / 基調講演の抽出
国内学会 / 国外学会の区別
 - 職歴
所属機関、部署、役職、常勤 / 兼務の別
 - 学位
取得年月、学位名、学位論文名
 - 研究助成金リスト

研究助成金名、研究テーマ名、期間、金額、役割

- 受賞リスト
受賞名、受賞機関名、受賞年月
さきがけ研究課題との関連
 - 特許出願リスト
出願番号、発明の名称、登録年、登録番号、国内 / 外国出願の別、ライセンス実施の有無
 - 研究者ネットワーク構築状況(他のさきがけ研究者との共同研究等)
論文：共著論文、協力関係の明示された論文
共同プロジェクト：プロジェクト名、期間、他のさきがけ研究者名、研究助成金名、金額
その他のネットワーク形成例
 - その他の業績
シンポジウム、ワークショップ、分科会等の座長 / 総括
学会や研究グループの設立
マスコミ登場歴等
 - さきがけ研究に対する意見、感想等
研究経歴におけるさきがけ研究の意味
さきがけ研究制度に対する評価等
-

(2) 調査対象及び回答者数

4.1 で連絡先を確認できた研究者 31 名に対して、アンケート調査への協力依頼状の送付、電子メールや電話での協力依頼を実施した。最終的には 19 名(61%)の参加研究者から回答を得た。

(3) 調査期間

2005 年 7 月～2005 年 12 月

4.2.2. 研究サマリー

(1) 調査内容

A.採択されたテーマが、さきがけ研究終了後どの様に発展したか、という観点から、表 4.2.2 に示す整理項目に沿って、さきがけ前・中・後の研究活動の状況・成果等をまとめた研究サマリーを作成した。研究サマリーは研究者以外の人物が正確に作成することは困難であるため、研究者自身に作成を依頼した。なお研究サマリーは、4.6.領域アドバイザーの意見調査を実施する際に、領域アドバイザーの参考資料とした。また、本報告書の巻末

に掲載した。

表 4.2.2 研究サマリーにおける整理項目

-
- 研究者氏名
 - さきがけ研究課題名
 - さきがけ研究期間
 - さきがけ研究の目的・位置づけ
 - さきがけ研究前の状況・成果
 - さきがけ期間中の状況・成果
 - さきがけ期間後の状況・成果
 - 当該研究分野の発展状況
-

(2)調査対象及び回答者数

4.1 で連絡先を確認できた研究者 31 名に対して、研究サマリー作成への協力依頼状の送付、電子メールや電話での協力依頼を実施した。最終的には 14 名(45%)の参加研究者から回答を得た。

(3)調査期間

2005 年 7 月～2005 年 12 月

4.3. 研究総括・領域アドバイザーに対するアンケート調査

さきがけ制度の特色の一つである、「過去の研究実績にとらわれず、研究者個人のアイデアを重視した萌芽的・挑戦的な課題の採択」がどの程度行われたか、を検証する観点から、研究総括・領域アドバイザーを対象とするアンケート調査を実施した。その際、選考時の評価結果、および採択時の研究提案書を参考情報として提供した。

4.3.1. 調査項目

表 4.3.1 に示す項目についてのアンケート票を送付し回答を求めた。

表 4.3.1 調査項目

-
- 当該研究課題に対する、採択時の期待(以下の 3 者択一およびその理由に関する自由記述)
採択時には時代の本流ではないが、新たな領域開拓が期待される萌芽的・挑戦

的な課題であったか。

既に参画する研究者が多い研究分野であるが、その中でトップレベルの研究を進める課題であったか。

その他

- 当該研究課題に対する、難易度の評価(以下の3者択一およびその理由に関する自由記述)

困難

普通

容易

4.3.2. 調査対象および回答者数

表 3.3 に掲げた研究総括、領域アドバイザー全員に対して、調査への協力依頼状や調査票の送付、電子メールや電話での協力依頼を実施した。研究総括には全課題について、領域アドバイザーには、課題採択時に査読を担当した課題について回答を求めた。最終的には6名(60%)の方から回答を得た。

4.3.3. 調査期間

2005年9月～2005年11月

4.4. データの整理・補完・集計・分析

4.4.1. データの整理・補完

4.2.1. アンケート調査で得られたデータを予め定めたフォーマットに整理した。さきがけ研究者から得られなかったデータについては、可能な範囲で調査しデータを補完した。情報収集に用いた手段は以下のものである。

JOIS⁸による検索

DIALOG⁹中のSciSearchによる検索

特許庁のデータベース(国内出願特許)

欧州の特許データベース ESP@cenet(海外出願特許)

米国の特許データベース USPTO(海外出願特許)

PATOLIS(海外出願特許)

Google¹⁰による検索

政府プロジェクトの報告書、公的研究機関の年報等

総説、解説、参考書

辞典類

⁸ <http://pr.jst.go.jp/db/jois/index.html>

⁹ <http://www.dialog.com/>

¹⁰ <http://www.google.com/intl/ja/>

科学雑誌類

4.4.2. 数値データの集計・分析

4.2.1. アンケート調査によって得られたデータを基に、「さきがけ前」(5年間)、「さきがけ中」(3年間)、「さきがけ後」(終了後2005年まで)の期間毎に、さきがけ研究者全体でのデータを各種集計した。統計項目を表4.4.2-1に示す。主な調査項目は、C. さきがけを通じて研究者がどのように成長したか、の観点から、論文発表数等、研究活動の変化が分かるように設定した。ただし、主要成果の被引用件数の推移については、さきがけ研究によりどのような学術分野が拓かれたか、の観点から設定した。

また、調査者側で可能な範囲で特許・論文等の事前調査を行った。情報収集に用いた手段は以下のものである。

表 4.4.2-1 統計項目

-
- 論文数の推移
 - 主要成果論文の被引用件数の推移
 - 特許出願件数の推移
 - 特許成立の割合と特許の利用状況
 - グラント獲得金額の推移
 - 役職の年次推移
 - 受賞
 - その他研究活動
-

実際のさきがけ研究期間は、1期生(10名):1994年10月~1997年9月、2期生(10名):1995年10月~1998年9月、3期生(11名):1996年10月~1999年9月である(JST資料による)が、便宜上、暦年(1-12月)で集計した。

なお、2期生と3期生で、さきがけ期間を延長(2年間)した研究者については、延長期間もさきがけ期間に含んだ。

表 4.4.2-2 さきがけ研究の調査対象期間

	1 期生	2 期生	3 期生
さきがけ前(5 年間)	1990 - 1994 年	1991 - 1995 年	1992 - 1996 年
さきがけ中 (3 年間、延長者は 5 年間)	1995 - 1997 年	1996 - 1998 年 延長者：1996 - 2000 年	1997 - 1999 年 延長者：1997 - 2001 年
さきがけ後(2005 年まで)	1998 - 2005 年	1999 - 2005 年 延長者：2001 - 2005 年	2000 - 2005 年 延長者：2002 - 2005 年
対象者数	10 名	10 名 (うち延長 2 名)	11 名 (うち延長 2 名)

4.5. 領域アドバイザーの意見調査

前項までの追跡調査結果を基に、領域アドバイザーの意見調査を実施した。各研究分野において深い研究経験と見識を持つ領域アドバイザーから意見を伺うことで、研究成果に対する客観的・相対的な評価を得ることが目的である。また、領域アドバイザーはさきがけ研究者の採択時からの状況を把握しているため、研究者の成長についての意見を伺うことを第二の目的とした。

意見調査は、研究者毎に採択時および現時点における評価、研究サマリー、論文被引用件数等の数値データ等を取り纏めた資料を、事前に領域アドバイザーに送付した上で参集していただき、座談会形式にて実施した。意図した調査項目は、表 4.5-1 に示したとおりであるが、座談会形式ということもあり、各領域アドバイザーから自由に意見を述べて頂いた。

表 4.5-1 領域アドバイザーの意見調査における調査項目

-
- 各研究者・研究課題に対する意見
採択時の期待・予想、期間中の研究状況、現在の成果への感想、等
 - 特に、現時点に於いて客観的に見て各々の分野で優れた成果を挙げていると評価出来る研究者
 - さきがけ研究が果たした役割
 - さきがけ研究制度、研究助成制度、追跡調査等に対する意見・提言
-

座談会に出席頂いた領域アドバイザーを表 4.5-2 に示す。JST 職員 6 名、調査担当者 3 名が出席した他、内容に深く切り込んだ意見が得られるよう、研究総括にも参加して頂いた。

表 4.5-2 出席領域アドバイザー(敬称略)

乾 敏郎(京都大学大学院情報学研究科 教授)
曾我部 正博(名古屋大学大学院医学系研究科 教授)

4.6. 研究総括による総評

表 4.6 に示す追跡調査の資料を研究総括にお送りし、4.5 領域アドバイザーの意見調査等も踏まえた上で、領域を運営するに当たって配慮した点、各研究者・研究課題に対する意見、さきがけ研究制度、研究助成制度等に対する意見・提言などを中心に、総評を行っていただいた。

表 4.6 研究総括への送付資料

-
- 研究サマリー(4.2 参照)
 - 各研究者の統計資料(*)
 - 研究者全体の統計資料(5.3 参照)
 - 領域アドバイザーの意見調査(要旨)
-

(*)研究者の経歴等、個人情報も含まれるため、非公開情報として取り扱った。

5. 調査結果

5.1. 各課題の成果および現状

5.1.1. 採択時の位置づけ

「知と構成」領域では、細胞レベルの研究、昆虫や小鳥等の微小脳の研究、サルやヒトを対象とした研究、工学的応用を目指した研究等、広いレベルの研究が含まれており、その研究手法も、遺伝子解析・生化学的手法、行動と神経生理学的実験の組合せ、理論・モデルと行動実験の組合せ、純粋な理論的アプローチ、と様々である。その分類を表 5.1.1 に示した。

表 5.1.1 「知と構成」研究領域マップ

手法	細胞レベルの研究	微小脳の研究	サル・ヒトを対象とした研究	工学的応用を目指した研究
遺伝子解析・生化学的手法	<ul style="list-style-type: none"> ■ カルシウムとシナプス可塑性(加藤) ■ 神経細胞のつながる仕組み(辰巳) ■ ホヤ胚の Ca チャネルの可視化(岡村) ■ 小脳シナプスの長期抑制での NO の役割(岡田) ■ 細胞の形状記憶と調節のシグナル伝達機構(小畑) ■ 液性蛋白の神経細胞への蓄積と放出の可視化(小島) ■ 高次脳機能の発現とミクログリアの役割(澤田) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ウズラの向網膜系の働き(内山) ■ キンカチョウの歌学習の分子機構(坂口) ■ ショウジョウバエの視覚認識(中越) 		<ul style="list-style-type: none"> ■ 酵素トランジスタと無配線コンピュータ(青木)
行動と神経生理学的実験の組合せ		<ul style="list-style-type: none"> ■ コオロギの神経系ホルモンと行動調節(長尾) ■ ラットの髭の時間処理(安島) ■ ラットの記憶情報処理とセルアッセンプリ(桜井) ■ カイコのフェロモン適応行動(神崎) ■ ミツバチの社会性分業制御のメカニズム(笹川) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ サルの運動課題と信号(北澤) ■ サルの視覚情報処理(谷藤) ■ サルの立体に反応するニューロン(中村) ■ サルの聴覚野ニューロンの反応(力丸) ■ サルの道具と手の動作(入来) ■ サルの両眼視差で視覚補完細胞の役割(杉田) ■ サルの眼球運動で作業記憶機構(船橋) ■ サルの迷路実験で脳活動のダイナミクス(虫明) 	
理論・モデルと行動実験の組合せ		<ul style="list-style-type: none"> ■ ジュウシマツの歌学習と脳内機構解析(岡ノ谷) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 神経系の活動とクオリア(田森) ■ ヒト腕モデルで運動学習のシミュレーション(片山) ■ 乳幼児の空間認知能力をロボットでシミュレーション(関) 	
理論的アプローチ			<ul style="list-style-type: none"> ■ 脳の記憶モデル PATON(大森) ■ 連想記憶の数理モデル(金道) ■ 学習と評価の多価正則化ネットワーク(志沢) 	

さきがけ制度の特色である「萌芽的・挑戦的な研究課題」を採択しているかどうかについては、選考に当たった領域総括や複数のアドバイザーによって多少の意見の相違は見られるが、評価対象研究者 30 名の研究課題のうち、採択時に少なくとも 1 名が「萌芽的・挑戦的」と判断した課題は 19 件であった。2/3 はそのような研究課題であったというのが一致した意見であり、この傾向は、1 期生、2 期生、3 期生いずれにおいても同じである。

残りの 11 件については、必ずしも「萌芽的・挑戦的な研究課題」とはいえないかもしれないが、当該分野での研究実績からみて、今後優れた研究成果が期待できる研究課題が選ばれている。

この領域には、医学・生理学のバックグラウンドの上にシステム制御的センスを有する研究者や、電気生理・実験心理学・ロボット等の幅広い知識をもち、ユニークな発想をする研究者が多く採用されている。研究者のアンケートの意見から、上記のような研究者が領域会議などで研究内容を議論することによりこれまでとは違った見方で自分の研究を考えるよい機会を与えられていたことが読み取れる。

5.1.2. 現時点での評価

さきがけ研究終了時に事後評価を行っているが、直後ではまだ評価が定まっていないケースも多くあり、終了後 5 年(1 期生は 7 年、2 期生は 6 年)を経た現時点でその評価がどう変わったかを見た。なお、2 期生のうち 2 名(金道敏樹、坂口博信)、3 期生のうち 2 名(岡ノ谷一夫、澤田誠)は研究期間を 2 年間延長している。

ここで述べる評価は、領域総括、アドバイザーへの意見調査によるものであり、主として、高い成果をあげたと見られる研究者をピックアップしてコメントしたものである。

1 期生 10 名の中では、北澤茂(小脳の複雑スパイク~たった一発の信号で伝える運動の誤差~)、谷藤学(光を使って情報の内部表現をイメージングする~大脳皮質のカラム構造と視覚情報処理~)の 2 名の名前があげられた。

いずれもさきがけ終了後、世界で認められる業績をあげており、外部からも高い評価を受けている研究者と評された。

2 期生 9 名の中では、入来篤史、岡村康司、桜井芳雄、開一夫の 4 名があげられた。

入来篤史(“心の内”を計測する)は生理学の出身であるが、高次の認知科学の分野から、遺伝子、行動学の分野にいたる幅広い分野に結びつけた研究を展開している。その研究成果は海外でも高い評価を受けており、現在では文句なくトップクラスの研究者であると評された。

岡村康司(やわらかい脳のための堅い分子的基盤:チャンネル分子の動態を可視化する)はここ数年レベルの高い仕事をして世界の注目を集めていると評された。

桜井芳雄(記憶を活かすための神経細胞ネットワーク)は難しいテーマに取り組み、記

憶情報をコードするセルアセンブリの研究で高い成果を上げ、現在ではこの分野で日本の第一人者になっていると評された。

開一夫（認知発達をシミュレートする：乳児はどう空間を認知するのか）は最近乳幼児の実験研究で自己意識の芽生えについての研究成果が注目されており、当初以上に最近伸びた研究者であると評された。

3期生11名の中では、岡ノ谷一夫、神崎亮平、澤田誠、杉田陽一、船橋新太郎、虫明元の6名の成果が注目された。

岡ノ谷一夫（小鳥の歌から言語の起源へ～生成文法を表現する脳の仕組みと進化～）は、実験室の立ち上げに際してさきがけの研究費が役に立ち、それから成果が出てこの生物言語分野の第一人者になり、さきがけ資金の恩恵を受けて成長した研究者であると評された。現在では理化学研究所でチームリーダーを努めている。

神崎亮平（昆虫の微小な脳にひそむ知を探る）はテーマ発想がユニークで実力もあり、工学部の研究者と組んでロボットと結びつけた研究で成果をあげ、さきがけの後大きく成長した研究者であると評された。

澤田誠（脳内での細胞間の協調による高次脳機能発現～ミクログリアによる記憶・学習の制御～）はミクログリアの応用でユニークな研究をし、それをベースにしてベンチャー企業を起こすまでに発展させた。当初は研究費が十分でなく苦労したようであるが、さきがけの研究費をきっかけにここまで発展できたので、さきがけの効果は大きく、さきがけ研究期間を2年間延長したことも貢献したと評された。

杉田陽一（見えないものを見る仕組み）は発想がユニークで、産総研の脳神経研究部門の中で独自のポジションを築いており、認知研究ではリーダーといえる数少ない研究者であると評された。

船橋新太郎（ワーキングメモリから考える仕組みを探る）はさきがけ前に米国のゴールドマン教授の下で行った研究成果が有名で、さきがけ以降も競合する研究者が多い中で水準の高い研究をしており、ワーキングメモリの研究分野では日本の第一人者であると評された。

虫明元（手続的知識としての問題解決とその脳内機構～サルとヒトの知を探る～）はさきがけのアイデアからサルの迷路実験で花開いてレベルの高い研究に発展させ、この分野でトップレベルの成果を上げていると評された。

上記のうち、北澤茂、開一夫、岡ノ谷一夫、澤田誠、虫明元については、採択時の評価が「萌芽的・挑戦的課題」と位置づけられている。特に岡ノ谷一夫、澤田誠については、複数のアドバイザーが「萌芽的・挑戦的課題」と評価しており、両名ともその後大きな進展を見せていることから、さきがけで新しい領域を開拓した代表例といえよう。この2名は、さきがけ期間を2年間延長している点も共通しており、このことも成果につながる要

困であったと考えられる。

5.2. 研究者ネットワークの形成

今回のアンケートでは、領域内の研究者との間でのネットワークが形成されたかどうかを、共著論文の有無、共同研究の有無、その他ネットワーク形成の例をあげてもらうことで調査した。領域内研究者との共同プロジェクトの例を表 5.2 に示した。

表 5.2 領域内研究者との共同プロジェクトの例

研究者氏名	プロジェクト名	研究助成金名
力丸裕：岡ノ谷一夫	知能情報科学とその応用	学術フロンティア研究 (2001/4-2005/3)
小島正己：澤田誠	ヒト神経栄養因子 BDNF の 脳標的化への改良と脳特異 的導入の研究開発	中小企業支援型研究開発制度(中小 企業庁；2004 年度)
虫明元：桜井芳雄	脳 - 機械融合型学習体の作 成と神経行動システム科学 の創出	21 世紀型革新先端ライフサイエン ス技術開発プロジェクト (2001-2003)

力丸裕と岡ノ谷一夫は、共著論文「新社会性哺乳類ハダカデバネズミのコミュニケーション音声と聴覚情報処理」が報告されている。

また、力丸裕の研究グループで開発した近赤外レーザーを岡ノ谷一夫の研究しているジュウシマツに照射して神経活動不活化の実験をしたり、小島正己の研究で発展させたヒト神経栄養因子 BDNF を澤田誠の開発した脳移行性ミクログリアをキャリアにして脳に到達させる試みをしたり、いずれも、それぞれの研究者の得意技術を生かして研究開発を進めるといった形をとっている。

さらには、プラスミド DNA の提供、装置に関する研究協力や共同研究、蛋白質の性質・取り扱いに関する相談、シンポジウムの発表依頼、など領域内研究者間での個人的な交流が行われている。

このような具体的な研究協力でなくても、毎年開催される領域会議や OB 会での研究発表の機会を通じて、研究者間の討論やコミュニケーションが活発に行われ、研究の発展に非常に役立ったという研究者のコメントが多い。

5.3. 研究者の成長

5.3.1. 論文数の推移

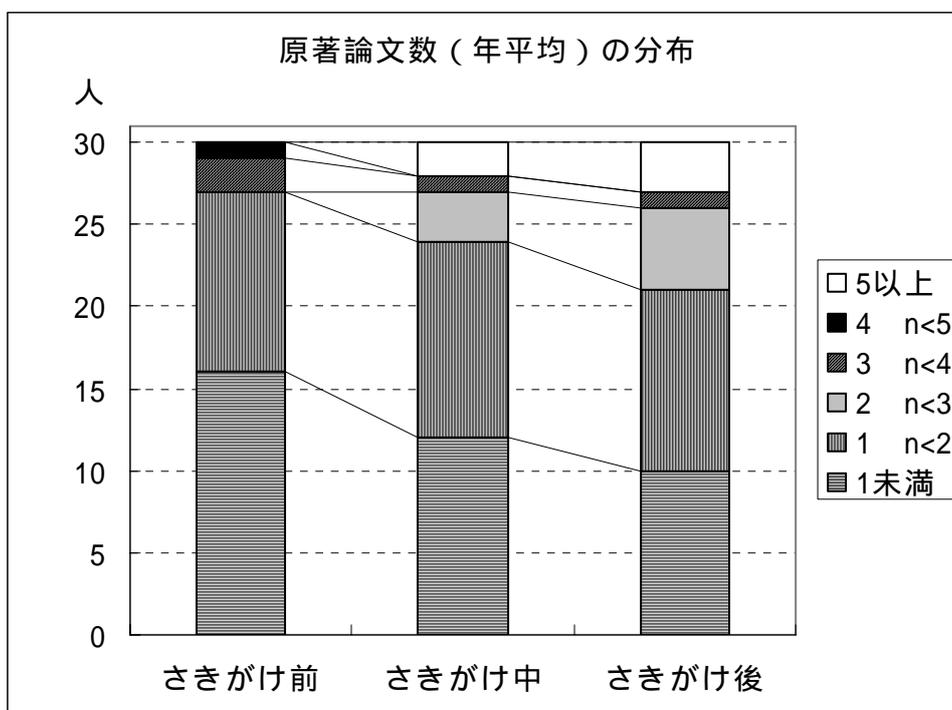
論文に関しては、評価対象者 30 名中 24 名(80.0%)の研究者から論文リストの提供を受

けた。残りの6名については、研究室のホームページ、PubMed、その他可能な情報をインターネットで検索したり、JSTの報告書等に記載されている文献、科研費のデータベースに記載されている文献、等を参考にして出来るだけ補充し、全員の論文リストをそろえた。

論文リストの中には、原著論文以外に、総説・レビュー、研究資料、学会発表のProceeding、書籍、等が混在しているものがあつた。研究者から原著論文の指定があつたものはその分類に従つたが、指定のないものについてはその内容を見て判断した。

今回追跡調査対象となつた「知と構成」領域の研究者30名の年平均原著論文数の分布を、さきがけ前5年間、さきがけ中、さきがけ後に区分して比較しその結果を図5.3.1に示した。さきがけ以降の平均発表論文数は増加傾向にあることがわかる。

図 5.3.1 原著論文数(年平均)の分布

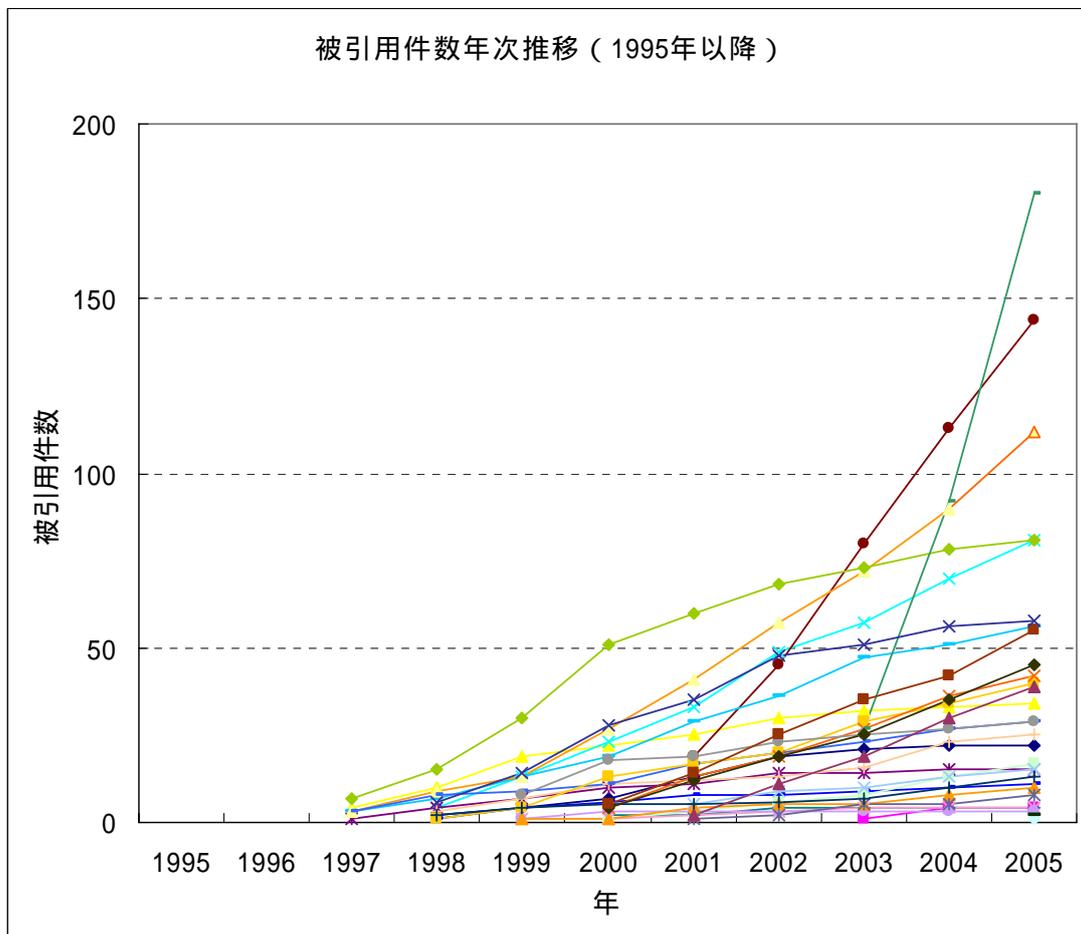


5.3.2. 主要成果論文の被引用件数の年次推移

論文の被引用件数はISIのデータベースを用いて英文の原著論文全件について検索し、各論文について2005年12月末時点での被引用件数を算出した。ただし、ISIのデータベースに登録されていない論文誌もあり、必ずしも全てについてデータがそろっているわけではない。

さきがけ採択以降に発表された原著論文の中から、各研究者のさきがけ研究関連の主要論文を1報選び出し、その累積被引用件数の年次推移を調べた結果を図5.3.2に示した。

図 5.3.2 被引用件数の年次推移(最多被引用論文の累積被引用件数)



2003年のCellに発表された小島らの論文は3年間で累積被引用件数179件と被引用件数が急速に伸びている¹¹。神経栄養因子BDNF分泌のダイナミクスをGFPによって可視化する実験系を確立し、SNPがBDNFの分泌を阻害することを世界ではじめて発見したこの論文は注目を集め、その研究成果は新聞雑誌などでも多く紹介されている。

また、2000年の谷藤らの論文¹²、1996年の入来らの論文¹³、1998年の北澤らの論文¹⁴、の被引用件数の伸びも注目される。その他に、澤田、杉田の論文が、最近年間10件以上の被引用件数を記録している。

この結果を、5.1.2で行った領域総括、アドバイザーの意見に基づく総合評価結果と比較してみると、北澤、谷藤、入来、澤田、杉田については、その総合評価と被引用件数によ

¹¹ Egan, M.F., Kojima, M., et.al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. Cell 112 257-269 (2003)

¹² Uchida N., Takahashi Y., Tanifuji M., Mori K. Odor maps in the mammalian olfactory bulb: Domain organization and odorant structural features. Nature Neurosci. 3 1035-1043 (2000)

¹³ Iriki, A., Tanaka, M. and Iwamura, Y. Coding of modified body schema during tool use by macaque postcentral neurons. Neuroreport, 7 2325-2330 (1996)

¹⁴ Kitazawa S., Kimura T., Yin P. B. Cerebellar complex spikes encode both destinations and errors in arm movements. Nature 392(6675) 494-497 (1998)

る数値評価の結果がよく一致している。また、開、船橋、虫明の被引用件数も着実に伸びており総合評価結果を裏付けている。

5.3.3. 論文被引用件数に関する評価

5.3.2.で算出した被引用件数の総計を英文原著論文数で割り、各研究者について1報あたりの平均被引用件数を算出し、その結果を Essential Science Indicator (ESI) を用いて、分類ごとの平均被引用件数を分析したデータと比較した。

今回比較に用いた ESI のデータは、研究内容ごとの分類に基づき、その分類に該当する論文の全被引用件数を、その分類の全論文数で割ったものであり、1996年1月1日から2006年2月28日までのデータが対象となっている。

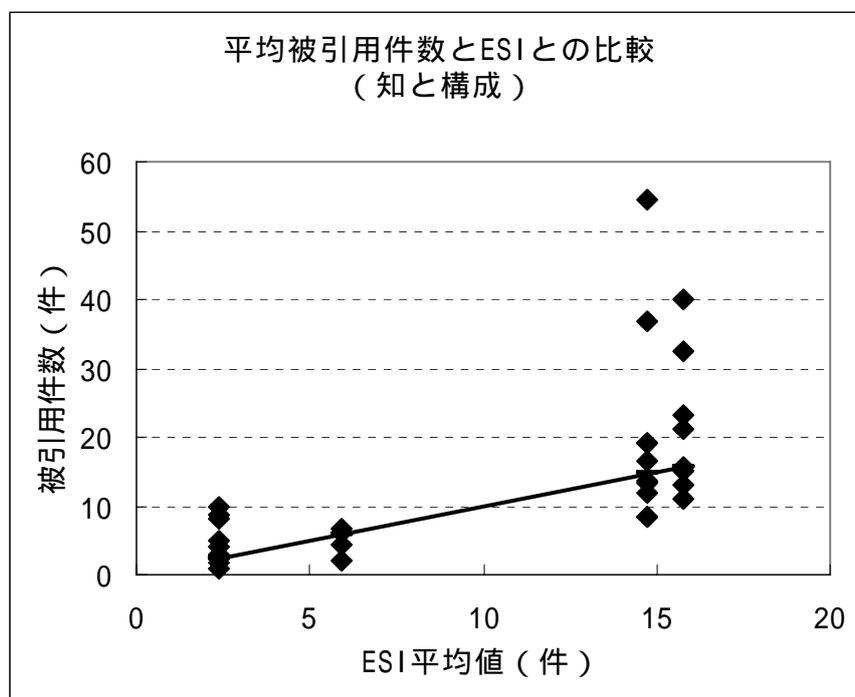
表 5.3.3.に、ESI のデータ分類の詳細を以下に示す。

表 5.3.3. ESI のデータ分類と平均被引用件数

分子生物学・遺伝学	23.46	環境科学	7.6
免疫学	18.67	物理学	6.98
神経科学・行動科学	15.79	動物学・植物学	5.9
生物学・生化学	14.73	農芸化学	4.84
微生物学	13.47	分子化学	4.27
臨床医学	10.18	工学	3.09
薬理学・毒性学	9.11	数学	2.54
化学	7.9	情報処理	2.4

このデータ分類と平均被引用件数との関係から基準線が作成される。次に各研究者の研究テーマがどのデータ分類に該当するかを判断した後、平均被引用件数データをプロットした。基準線よりデータが上にあれば、同分野の論文の平均よりも多く引用されていると考えることができる。その結果を図 5.3.3 に示した。

図 5.3.3 平均被引用件数と ESI データとの比較



評価対象研究者 30 名のうち、基準線より上に位置した研究者は 17 名、下に位置した研究者は 13 名であり、過半数の研究者について、論文の平均被引用件数は ESI 平均より高い結果となった。

ただし「知と構成」領域の研究者の研究内容は複数の分野にまたがる内容も多く、厳密に分類することは困難である。また、どの ESI 分類に該当するかは個人の主観により変わるものであり、分類によって結果は大きく変わることを考慮しなければならない。

5.3.4. 特許出願件数の推移

特許に関しては、30 名中 4 名の研究者から報告を受けた。これ以外に、特許庁のデータベースを参考にして補充した。特許件数は出願ベースで集計し、内容の同じ外国出願や PCT 出願等も独立した件数として数えた。出願件数の推移を図 5.3.4 に示した。

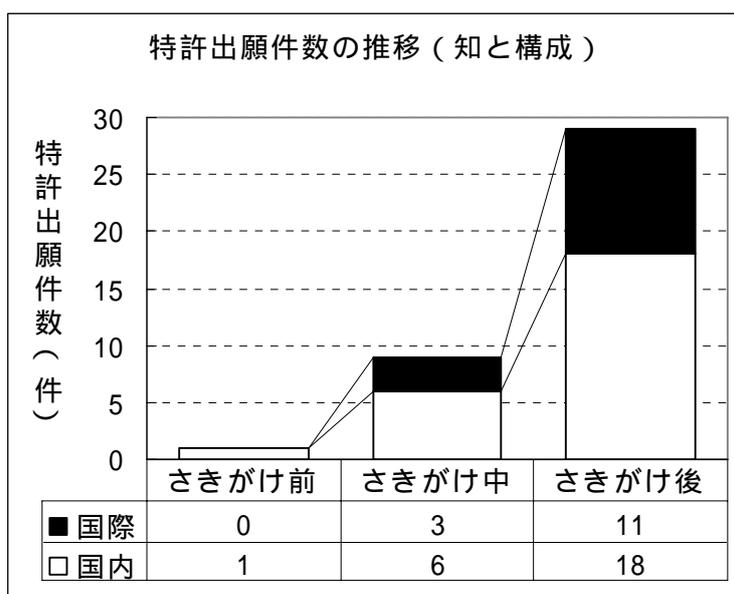
さきがけ期間前 5 年間の出願件数はわずか 1 件であるのに対し、さきがけ中に 9 件、さきがけ後は 29 件で、さきがけ期間以降の出願件数は 38 件と圧倒的に多くなっている。

特許出願が確認された研究者は、調査対象研究者 30 名中 8 名である。最も出願件数が多いのは澤田誠の 12 件で、大森隆司、力丸裕が各 7 件、谷藤学の 5 件が続いている。

このうち、谷藤学の「Living Body Function Measurement Method」(USP6577886 ; 2003)、田森佳秀の「計算機システム」(特許第 3299164 号 ; 2002)、青木孝文の「算術演算回路合成装置および方法」(特許第 3256686 号 ; 2001)、澤田誠の「マイクログリアからな

る医薬用キャリア」(PCT10/602234号；2003、特許第6673605B2号；2004)が成立特許となっている。成立特許のうち、谷藤学の1件を除いてJSTが出願人となっており、JSTの特許事務サポートも大きく影響していると考えられる。この中でも澤田誠は、これら成立特許を基にして、バイオベンチャー「株式会社ティッシュターゲティングジャパン」を設立し、研究成果の実用化を目指している。

図 5.3.4 特許出願件数の推移



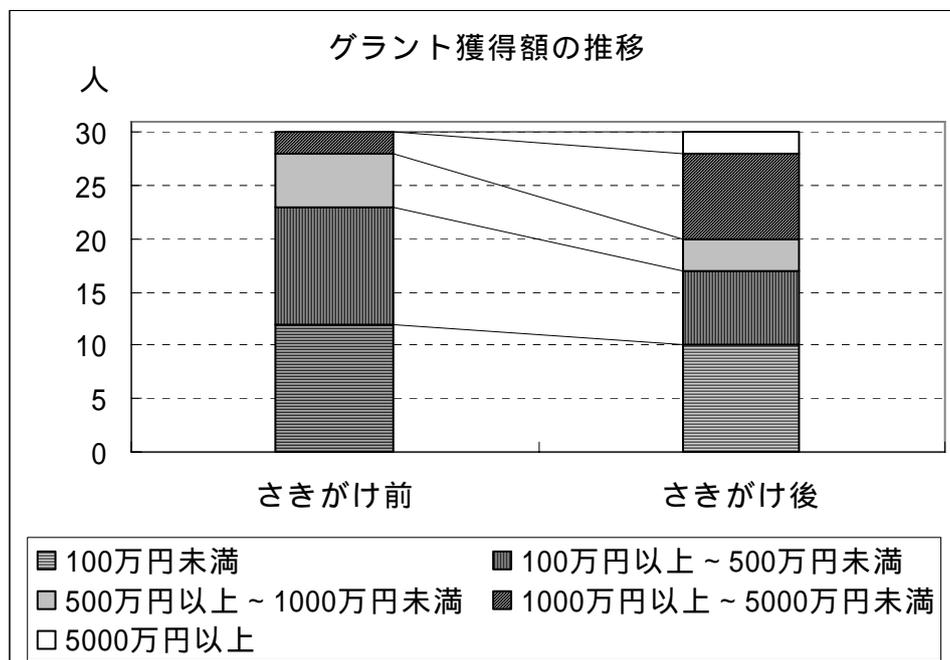
5.3.5. グラント獲得金額の推移

グラントについては、30名中21名(70.0%)の研究者から回答があった。中には金額が不明で記載されていないものもあり、必ずしも全ての金額を集計しているとはいえない。

回答の得られない研究者を含めて全ての研究者について、国立情報学研究所の科学研究費補助金データベースを用いて科研費の支給金額を補充した。

集計結果を図 5.3.5 に示した。

図 5.3.5 グラント獲得額の推移



さきがけ前に年平均 1000 万円以上のグラントを獲得していた研究者は 2 名であったが、さきがけ以降は 8 名と増加している。大型プロジェクトへの参画も多く、CREST の「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」(研究総括：津本忠治)の研究領域に北澤茂、桜井芳雄、杉田陽一の 3 名が採択されており、その他に、小島正己、澤田誠の 2 名が研究に参画している。

北澤茂はこの他に JST の戦略継続研究 SORST の「脳内時間順序」(2003 - 2005)の研究代表者として採択されているほか、経済産業省の HFSP 国際共同研究にも共同研究者として参画している。また、北澤茂、岡ノ谷一夫の 2 名はさきがけ研究「協調と制御」にも採択されている。

澤田誠は研究成果の実用化にあたり、経済産業省のバイオベンチャー支援資金(2000 - 2004)、NEDO の産業実用化資金、厚生労働省の高度化推進特別補助金(1998 - 1999)、ヒューマンサイエンス財団の資金(2004 - 2006)、厚生科学費(2004 - 2006)、医薬品副作用救済資金(1997 - 1999)の資金を受けている。

5.3.6. 所属および職位の推移

研究者の経歴については、21 名の研究者から回答が得られた。その他の研究者についてはインターネットで検索した情報に基づき補充した。さきがけ応募時、さきがけ採択時、さきがけ終了時の所属と職位は主として JST のデータベースに基づいた。現在の所属と職位は、研究者の回答、調査結果に加えて、領域総括、アドバイザー等の情報を参考にして作成した。所属の推移を図 5.3.6-1 に示した。

図 5.3.6-1 所属の推移

		さきがけ応募時所属				現在所属 合計
		大学	公的 研究機関	民間 研究機関	プロジェクト その他	
現 在 の 所 属	大学	15	5			20
	公的研究機関	5	1	1		7
	民間研究機関		1	1		2
	プロジェクト その他		1			1
応募時所属合計		20	8	2	0	

調査対象研究者 30 名の所属は、大学が、さきがけ応募時 20 名、さきがけ終了時 21 名、現在 20 名で、全体の 2/3 を占めている。このうち、さきがけ応募時と現在とも同じ大学に所属している人は 7 名、大学から他の大学に移った人が 8 名、公的研究機関その他から大学に異動した人が 5 名である。

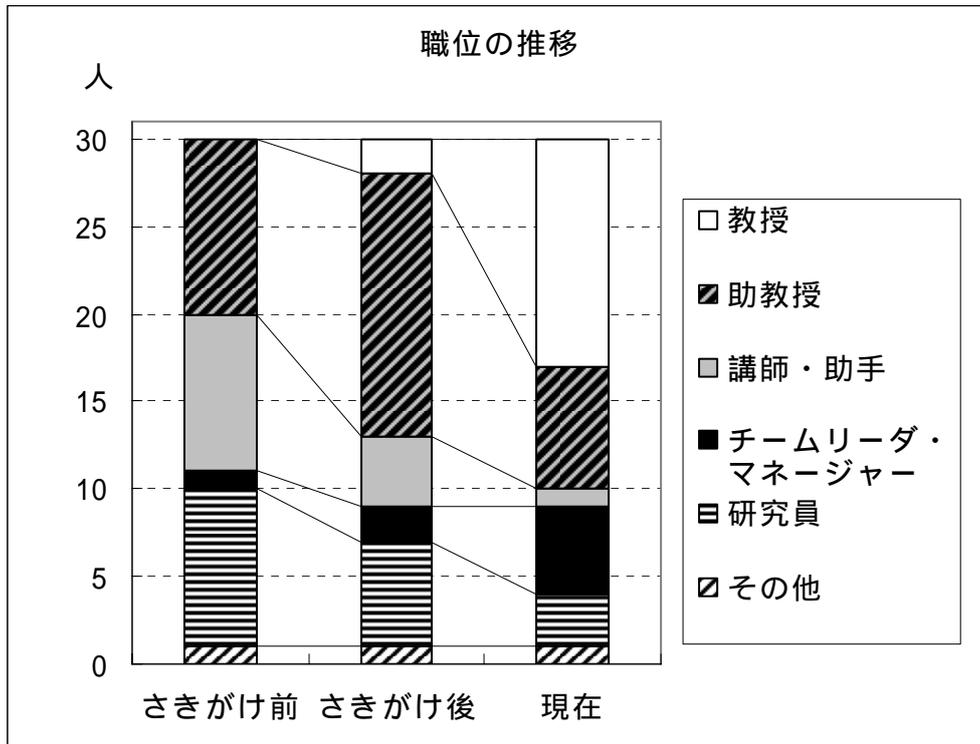
大学から公的研究機関に異動した人は 5 名で、そのうち 4 名は理化学研究所へ異動している。民間研究機関から公的研究機関への異動もしくは公的研究機関から民間研究機関への異動が各 1 名ある。

30 名の研究者のうち 22 名が応募時点と現在で所属が変わっており、この領域の研究者の流動性はかなり高いといえる。

さきがけ研究期間中、さきがけ専任の研究者は 8 名であり、残りは所属部署での兼任であった。

次に職位の推移を図 5.3.6-2 に示した。

図 5.3.6-2 職位の推移



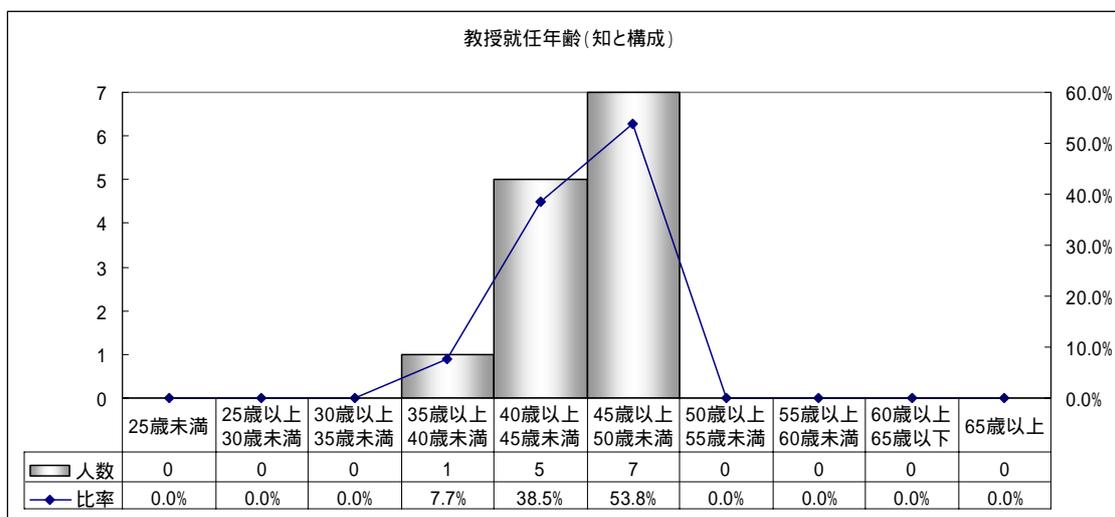
この領域では、さきがけ応募時に既に大学教授の職にある研究者は採択されていないが、現時点では13名が教授の職についている。その内訳は助教授から教授となった者が6名、助手・講師から教授となった者が3名、公的研究機関から大学教授になった者が4名である。

また、大学の助手・講師・助教授から公的研究機関のチームリーダーになっている者も4名いる。その他に、大学の助手・講師から助教授になった者(4名)、公的研究機関等の研究員から大学の助教授になった者(2名)もいる。

5.3.7. 教授就任時の年齢

「知と構成」領域では、さきがけ後13名の教授が誕生している。「知と構成」領域での教授就任時の年齢分布を図5.3.7に示した。

図 5.3.7 「知と構成」領域の教授就任時年齢の分布（平均 43.9 歳）



13名の教授就任時平均年齢は43.9歳である。「知と構成」領域における研究内容は複数の学問領域にまたがる境界分野であり、比較的新しい内容のものが多い。それゆえに、これから発展することが期待される領域である。教授就任時の平均年齢が40代前半であるのも、この新しい分野をトップランナーとして牽引することが期待されていることの表れと考えられる。

5.3.8. 受賞

30名の調査対象研究者のうち、5名の研究者から受賞歴のアンケート返送があった。その他、インターネット検索等による確認などから、7名の研究者で受賞歴が確認された。

さきがけ前、さきがけ中、さきがけ後の受賞リストをそれぞれ表 5.3.8-1、表 5.3.8-2、表 5.3.8-3 に示した。

表 5.3.8-1 受賞リスト(さきがけ研究前の受賞)

	受賞者	賞の名称	受賞年
1	大森 隆司	計測自動制御学会奨励賞	1981
2	大森 隆司	計測自動制御学会論文賞	1986
3	青木 孝文	IEEE 多値論理国際会議優秀論文賞	1990
4	青木 孝文	電子情報通信学会論文賞	1990
5	青木 孝文	電気通信普及財団賞	1993
6	青木 孝文	丹羽記念賞	1993
7	青木 孝文	IEEE(英国電気学会) フレミング賞	1994
8	開 一夫	日本認知科学会研究分科会研究奨励賞	1995
9	青木 孝文	青葉工学会振興会研究奨励賞、安藤博記念学術奨励賞	1995
10	青木 孝文	電子情報通信学会学術奨励賞	1996
11	青木 孝文	トーキン科学技術振興財団研究奨励賞	1996

表 5.3.8-2 受賞リスト(さきがけ研究中の受賞)

	受賞者	賞の名称	受賞年
1	大森 隆司	日本認知科学会賞	1995
2	田森 佳秀	日本神経回路学会奨励賞	1996
3	開 一夫	電子技術総合研究所研究奨励賞	1996
4	北澤 茂	計測自動制御学会第 12 回生体生理工学シンポジウム研究奨励賞	1997
5	青木 孝文	電子情報通信学会論文賞	1997
6	青木 孝文	電子情報通信学会猪瀬賞	1997
7	青木 孝文	IEEE マウントバッテン賞	1999
8	青木 孝文	IEEE 知的信号処理と通信システム国際シンポジウム最優秀論文賞	1999

表 5.3.8-3 受賞リスト(さきがけ研究後の受賞)

	受賞者	賞の名称	受賞年
1	北澤 茂	茨城県科学技術振興財団第 9 回つくば奨励賞	1999
2	北澤 茂	ブレインサイエンス振興財団第 13 回塚原伸晃記念賞	1999
3	北澤 茂	日本神経回路学会 1998 年度論文賞	1999
4	青木 孝文	IEEE 多値論理国際会議優秀論文賞	2000
5	青木 孝文	IEEE 多値論理国際会議優秀論文賞	2001
6	笹川 浩美	内藤記念財団 内藤コンファレンス 特定研究助成優秀賞	2001
7	入来 篤史	日本神経科学会 神経科学研究優秀論文賞	2002
8	開 一夫	日本基礎心理学会第 21 回大会優秀発表賞	2002
9	開 一夫	情報処理学会関西支部大会 大会奨励賞	2002
10	開 一夫	日本シミュレーション&ゲーミング学会優秀論文賞	2002
11	北澤 茂	Neuroscience Research Excellent Paper Award	2003
12	入来 篤史	The Minerva Foundation, The Golden Brain Award (Berkeley CA, U.S.A)	2004
13	大森 隆司	日本認知科学会論文奨励賞	2005

5.4. 総括総評

鈴木良次

領域の運営について特筆すべきことは、年数度開かれた領域会議であろう。1期生の10名から始まり最盛期は31名の研究者とアドバイザーが合宿して、時間をかけて各自の研究の進捗状況を話しあう。対象も手法も異なる研究者が「知と構成」というキーワードでつながって同じ領域に集まっているのであるから、最初はなかなか言葉も通じない。しかし、ここに集まった好奇心に満ち溢れた「さきがけ研究者」はこの壁を容易に突き破ってしまった。そこには「異質の知との議論が新しい発想を生み出す現象」が見られた。特に実験系の研究者にとって理論系の研究者の発想とアドバイスは大きな影響を与えたといえる。まさに「知の創造」である。おそらく他の領域でも同じことがあったと思う。これはこのような領域設定の方式を生み出したJSTの叡智の賜物と高く評価している。次に領域事務所の設置も、領域運営と研究者の支援にとって有効で優れた制度と評価している。技術参事、事務参事、事務職員の3名の常駐体制で、JSTと研究者の間にたって、研究が円滑に進むようサポートを行ってきた。この体制は研究者から大変好評であった。多額の予算を使うという経験は多くの研究者にとってはじめてのことであり、国の予算という性格上必要な手続きを、研究者に代わって行ってくれる、あるいは手助けしてくれる領域事務所の存在は大きかったといえよう。また、技術参事は、研究総括と一緒に、あるいは独自に、研究現場を訪問し、研究者から研究を進める上での問題を聞き取り、あるいは、研究現場を管理する大学・研究機関・企業の担当者との連携を深め、研究の円滑な進捗に尽力された。採択時の期待とその後の成果については、31名それぞれで事情が異なっている。期待通りのもの、期待以上のもの、期待以下のものがあるが、これは「さきがけ研究」という制度が研究者の「未知への挑戦」にかけるものである以上、当然のことといえよう。研究室の立ち上げから始めた場合、3年という期間で十分な成果を出すのは決して容易ではない。このことは承知していたが、期間中、研究者には、潤沢な予算を自由に使えるという立場を真剣に受け止めてほしいという気持ちから、「成果が出なければカンボジアに地雷掘りに行くように」と伝えていた。しかし、これは杞憂であった。彼らは研究者生命をかけてそれぞれの3年間を研究に真剣に取り組んだ。その結果、なかにはわずかの人数ではあるが、状況に恵まれず自分の力を十分に発揮できないでいるものもいたが、多くの研究者は、期間中に、あるいは、期間終了後さきがけの研究をベースに大きな飛躍を遂げている。

そのなかで、かなりのものがそれぞれの研究分野の本流の先頭に立って活躍している。たとえば、従来の学習研究の上位にあるメタ学習を対象とした計算論的研究、脳における信号の時間秩序表現という新しい領域を開拓した研究、光イメージング技術を駆

使しての大脳皮質カラム構造の実証的研究、新しい光学顕微鏡技術を用いての細胞接着過程のダイナミクスの研究、脳内情報伝達と脳内情報表現に関する研究、視覚系の研究、ワーキングメモリーの研究、神経細胞内カルシウムチャネル機構の研究、学習機構の研究、色覚認識機構の研究などがあげられる。しかし、当領域の成果はそれにとどまらない。当領域では、脳の構成要素である神経細胞をはじめとして、「知の階梯」を上にとどり、神経ネットワーク、個体、集団での情報の表現、伝達のメカニズムと、これらが形成されるプロセスなどが研究対象として取り上げられた。その手法は、神経生理学、遺伝子工学、分子生物学、認知行動科学、数学モデル、電子工学など多角的であった。このような異質の知のネットワークから新しい研究のスタイルが生まれ、学問分野へのインパクトを与えていることも特筆すべきことである。ここではすべてを網羅できないが、その一部を例示する。神経栄養因子の分泌のダイナミクスを可視化する実験系を完成し、分泌を阻害するメカニズムを見出すなど、脳機能と分子機能の関係を理解する研究手法を提案した研究、昆虫を対象に生物学的分析法と工学的構成法により脳システムを解明しロボットの設計に生かそうとする研究、同じく昆虫をモデルとして、環境が人間の情動の発達に及ぼす影響を解明する新たな切り口として、細胞内信号伝達系から集団の行動観察にいたる実験系を確立した研究、サルの道具使用によって引き起こされる身体像変化に対する神経基盤を発見し、実験心理学に新パラダイムを提供したのみでなく、言語・思考など人間の知的活動への自然科学的アプローチを可能にした研究、イオンチャネル発現に関するゲノムワイドの研究軸を確立し膜電位シグナル伝達に関する新しい概念を構築するにいたった研究、小鳥の歌学習のメカニズムや歌の文法構造の本質を分子・神経レベルで研究する新しい領域開拓に成功した研究、聴覚中枢の時間情報処理機構を心理学的・行動学的・生理学的方法を統合して解明する研究、ロボットを認知発達モデルとして用いる新しい分野の開拓につながった研究、ミクログリアが記憶や学習という脳の機能に重要な役割を担っていることと脳に特異的に取り込まれる性質を利用した脳疾患の治療の可能性を示した研究などがあげられる。これらはさきがけ研究に採用されたことではじめて可能になった研究といっても過言ではない。

さきがけ研究は、将来の可能性にかけてその芽を育てるという点で世界的にもユニークな制度であり、その継続、拡大はぜひお願いしたい。特に、新しい知の創造につながる領域設定の特徴は大切に守ってほしい。3年という期間と年間1000万円程度の予算は目途をつけるという意味では十分かもしれない。しかし、成果を求めるとすれば原則全員、中間評価を経ての2年の延長が望ましい。当領域の選考結果に関しては、惜しくも選考に洩れた研究者のなかにその後目覚ましい活躍をしている研究者が何人か居るのも事実であるが、書類と面接による現在の選考方法は太筋で問題ないと思う。選考の適否は、一つに総括とアドバイザーの力量にかかっているといえる。専任・兼任については、趣旨からいえば専任が望ましいが、研究者の流動性に乏しいわが国

の現状では、兼任も止むを得ないと思う。

追跡調査は、制度の改善を図る上で必要なことである。しかし、現在の方法だけでは必要十分のデータを集めるのが決して容易ではないと感じる。幸い、当領域では、JSTの援助を得て、毎年、OB/OG会を開催している。そこでは、その後の研究の進捗状況だけでなく、分野の話題や情報の交換、時には、個人的な悩みの相談も行われている。研究期間中に形成された人的ネットワークが彼らにとって如何に貴重なものであるかが伺える。この種の会合の継続こそ、さきがけ研究制度の追跡調査の重要な仕掛けの一つといえないであろうか。

6. 謝辞

本調査の実施に当たりましては、多くの方々に多大なるご協力をいただきました。

鈴木研究総括には調査の内容検討の段階から貴重なご助言をいただき、座談会の開催、報告書の取りまとめに当たりましてもご尽力いただきました。領域アドバイザーの先生方には、アンケートにご回答いただき、座談会でも様々な角度からご意見をいただきました。また、今回の調査では、研究者の皆様に、アンケートへの回答および研究サマリーの作成を通じて、さきがけ終了後の研究の発展状況の把握にご協力いただきました。

お忙しい中ご協力くださいました関係者の皆様に、改めて心よりお礼申し上げます。

参考資料（研究サマリー）

（１）加藤 伸郎 （１期生）

【さきがけ研究課題】

知の起源：脳細胞のひとつの知

- 脳内カルシウム複雑系によるシナプス可塑性調節 -

【さきがけ研究期間】

1994年10月～1997年9月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

シナプス可塑性の誘導に必要な細胞内情報伝達機構は、(i)細胞が外部信号を受容し、(ii)その受容部から他の部位へとメッセージが伝えられ、(iii)そのメッセージに応じて細胞が反応する、という一連の過程からなっている。(i)の受容機構については、LTPに関してNMDA受容体や電位感受性Ca²⁺チャネルの必要性が解きあかされ、また代謝型グルタミン酸受容体の不可欠性も主張されていた。細胞内カルシウム上昇へとつながるような受容機構が重要であるということが、繰り返し確認されていた。(iii)については、種々のリン酸化酵素や脱リン酸化酵素の重要性に言及されていた。ところが、(ii)のメッセージの実体とその仕組みは、研究上の盲点となっていて、Ca²⁺が媒体であること以外は不明確だったし、その事情は現在でも同じである。「Ca²⁺の時間的空間的分布が何らかの情報を媒介している」という仮説のもとに、この盲点に取り組むことを狙った。

【さきがけ研究前の状況・成果】

シナプス可塑性にはシナプス伝達効率が上昇する場合と下降する場合とがあり、それぞれシナプス伝達長期増強およびシナプス伝達長期抑圧と呼ばれる。増強・抑圧とも、その誘導に際して細胞内カルシウムの増加する必要があることが知られている。ところがいったんカルシウムが増加しても、ある時には増強がおり、また別な時には抑圧が起こる。すなわち、増強と抑圧とがうまく弁別して誘導されるよう仕組みられている。この弁別の仕組みを、脳細胞ひとつの知と比喩的によぶこともできるだろう。これが、どうも細胞内カルシウムがどこからやって場所（起源）と関連あることを報告した。

【さきがけ期間中の状況・成果】

視覚皮質スライスの中体細胞において細胞内カルシウムを増加させた時、その増加様式には時間的多相性のあることがわかった。増加相は少なくとも2相に区別することが出来て、早期に起こる緩徐な増加相とそれに遅れて起こる後期急峻増加相とに明白に別れた。その出現メカニズムを調べたところ、早期緩徐相は電位依存性カルシウムチャンネルに依存する細胞外カルシウムの細胞内への流入に起因し、後期急峻相は細胞内小包体からのカルシウム放出によっていることが明らかになった。また、ニュー

ロトロフィンのうち NT4 が後期急峻相に影響を与えることもわかった。ついで、細胞内カルシウムのこのような多相的増加パターンを人為的に作り出すことを試みた。後期急峻相は細胞内小胞体からの急激なカルシウム放出によると考えられるので、視覚皮質スライス中の錐体細胞においてケージ化化合物を利用して、これを人為的に起こさせた。その結果、こうしたカルシウム放出がシナプス伝達長期抑圧に促進的に作用することがわかった。これは、複雑な細胞内カルシウム変動とシナプス可塑性との関連を探るという究極目的にいたる過程における、比較的簡単な事例についての研究成果であった。

【さきがけ期間後の状況・成果】

カルシウムイメージングをさらに進めた。ラット視覚皮質の錐体細胞にて、ムスカリン受容体アゴニスト刺激にともなって細胞内 IP3 濃度が中等度に増加しているとき、活動電位の発火頻度が高い場合に限って神経細胞内で IP3-assisted CICR という細胞内カルシウム遊離が起こり、これがトリガ - となって興奮が抑制されることを見いだした。また、この IP3-assisted CICR には過興奮抑制の導入という機能的意義のあることを報告した。こうした過興奮抑制作用が起こるときのチャンネル機構をカレントクランプ法とボルテージクランプ法並びにカルシウムイメージング法とを用いて調べ、(1)カルシウム感受性の K チャンネルのうち、BK チャンネルは関与しないこと、(2)M チャンネルは関与しないばかりか、IP3-assisted CICR に先立って抑制を受け、この過興奮抑制にむしろ拮抗的に作用すること、(3)S K チャンネルが IP3-assisted CICR の主たる標的チャンネルであることを明らかにした。他方、IP3-assisted CICR の過興奮抑制作用が起こるためには、カルシウムチャンネルと IP3 受容体間の機能的カップリングが必須であり、このカップリングが生後 1 週には未熟であって生後 2 週までに完成することを見出した。さらに、このカップリングがアンカー分子によって担われている可能性を検討した。実験の結果、既知のある種のアンカー分子であって IP3 受容体との分子的結合が生化学的に証明されている分子の関与が示唆されつつある。そのようなアンカー分子のひとつである Homer1a について調べた。その結果、意外にも、Homer1a の過分極作用とカルシウム流入増強作用のあることが判明した。

【当該研究分野の発展状況】

神経細胞内でのより細かな分画におけるカルシウムイメージングが進展している。

(2) 北澤 茂 (1期生)

【さきがけ研究課題】

小脳の複雑スパイク～たった一発の信号で伝える運動の誤差～
- 新しい実験系を用いた小脳における上肢運動学習機構の解明 -

【さきがけ研究期間】

1994年10月～1997年9月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

小脳は滑らかで正確な運動制御の要である。1970年前後に伊藤正男らが登上線維信号が伝える運動の誤差信号に基づいて運動学習が進むという仮説を提唱した。この仮説は、不随意的反射の適応については支持するデータが報告されていたが、われわれの行う随意的な運動の学習にもあてはまるのかどうかは未解明の問題だった。最大の問題は、随意的な運動の学習を繰り返し行わせることが困難であることだった。本研究では、人工的に誤差信号を作り出すという全く新しい実験系を開発することで、繰り返し「偽の」運動学習を生じさせ、その過程で生じる小脳の信号の変化を調べることによって小脳の運動学習仮説を検証しようと試みた。

【さきがけ研究前の状況・成果】

哺乳類の皮膚反射経路の電気生理学的研究^{15 16 17}で学位を取得した。そのころ、物に手を伸ばす到達運動が、理論的に最も滑らかな運動に近いという報告^{18 19}に感銘を受け、脳の中で運動が最適化されるメカニズムの解明を志した。実際にネコの運動でも同様の最適化が成立すること、小脳の出力を阻止すると滑らかさが失われること、を実験で確かめた²⁰。そこで、小脳で運動の最適化の原理を探ろうと思い「さきがけ研究」に応募した。

【さきがけ期間中の状況・成果】

¹⁵ Kitazawa, S., Ohki, Y., Sasaki, M., Xi, M. & Hongo, T. Candidate premotor neurones of skin reflex pathways to T1 forelimb motoneurons of the cat. *Exp Brain Res* 95, 291-307 (1993)

¹⁶ Kitazawa, S. Application of principal component analysis for characterizing convergence patterns of inputs in interneurons of the cat forelimb segments. *Neurosci Lett* 117, 313-8 (1990)

¹⁷ Kitazawa, S., Ohki, Y. & Xi, M. C. Characterization of premotor interneurons by their input patterns--application of principal component analysis to cat cervical interneurons. *Neurosci Lett* 118, 96-8 (1990)

¹⁸ Flash, T. & Hogan, N. The coordination of arm movements: an experimentally confirmed mathematical model. *J Neurosci* 5, 1688-703 (1985)

¹⁹ Uno, Y., Kawato, M. & Suzuki, R. Formation and control of optimal trajectory in human multijoint arm movement. Minimum torque-change model. *Biol Cybern* 61, 89-101 (1989)

²⁰ Kitazawa, S., Goto, T. & Urushihara, Y. in *Role of the cerebellum and basal ganglia in voluntary movement*. (eds. Mano, N., Hamada, I. & DeLong, M. R.) 11-19 (Elsevier, Amsterdam, 1993)

到達運動の終点の誤差をコントロールするためにプリズムを用い、視覚フィードバックを与えるタイミングを液晶シャッターでコントロールする実験系を作った。ヒトの心理実験ではまず、「運動終了後 1/20 秒以内に誤差を見せないと学習速度が半減する」²¹ことを示した。さらに「速い運動と遅い運動の技能は脳の中に別々に蓄えられる」²²ことを示した。サルでは小脳運動学習説の本質である「登上線維信号が誤差を伝えるのかどうか」という問題に挑んだ。登上線維信号は 1 秒に 1 回程度しか生じないので、それまでの常識的な回数（30 試行程度）の信号の観察ではほとんど意味のある結果は得られない。そこで記録を数百から 2 千回行い、さらに情報理論を応用した解析を行うことによって「登上線維信号は運動の開始時には行く先、終了時には誤差を伝えている」ことを明らかにした。本成果はさきがけ期間終了後まもなく Nature に掲載された²³。

【さきがけ期間後の状況・成果】

さきがけの成果をきっかけとして、数件の賞をいただいた。その後、最適化の本質を考える過程で生じた疑問、「脳はどのように信号の時間順序を表現するのか」に答えを得るための研究を始めた。この研究でもさきがけ（協調と制御）のご支援をいただき、右手と左手に加えた刺激の順序を判断する脳内過程に関する研究を行った。この研究では、「手や手に持った棒を交差するだけで時間順序の判断が逆転する」という興味深い現象を発見し、Nature Neuroscience に 2 報掲載された^{24,25}。また、脳の機能分化が左右の半球の通信速度が遅いために生じるという仮説に興味を持ち、言語機能の側性を調べる過程で半球間機能分化に性差があることを発見した²⁶。

【当該研究分野の発展状況】

小脳の運動最適化のメカニズムについてはその後も考察を続け、2002 年に最適化にはノイズが重要であろうという「ランダムウォーク仮説」を提案した²⁷。これは Neuroscience Research Excellent Paper Award を受けた。現在はこの作業仮説を検証すべく、サルの電気生理学的研究を再開している。

登上線維信号には未だに謎が多い。例えば最近ではランダムか周期的かという伝統的な

²¹ Kitazawa, S., Kohno, T. & Uka, T. Effects of delayed visual information on the rate and amount of prism adaptation in the human. *J Neurosci* 15, 7644-52 (1995)

²² Kitazawa, S., Kimura, T. & Uka, T. Prism adaptation of reaching movements: specificity for the velocity of reaching. *J Neurosci* 17, 1481-92 (1997)

²³ Kitazawa, S., Kimura, T. & Yin, P. B. Cerebellar complex spikes encode both destinations and errors in arm movements. *Nature* 392, 494-7 (1998)

²⁴ Yamamoto, S. & Kitazawa, S. Sensation at the tips of invisible tools. *Nat Neurosci* 4, 979-80 (2001)

²⁵ Yamamoto, S. & Kitazawa, S. Reversal of subjective temporal order due to arm crossing. *Nat Neurosci* 4, 759-65 (2001)

²⁶ Kansaku, K., Yamaura, A. & Kitazawa, S. Sex differences in lateralization revealed in the posterior language areas. *Cereb Cortex* 10, 866-72 (2000)

²⁷ Kitazawa, S. Optimization of goal-directed movements in the cerebellum: a random walk hypothesis. *Neurosci Res* 43, 289-94 (2002)

論争に「カオスである」という説が加わってにぎやかな議論が繰り広げられている。研究を再開するにあたり、最近の進展を概観し、Trends in Neurosciencesに発表した²⁸。運動最適化の鍵はおそらく「ノイズ」が握っているものと思われる。HFSPからサポートを受けてWolpert教授らと共同で感覚運動制御における信号の統計的性質の影響を調べる研究を進めている。

²⁸ Kitazawa, S. & Wolpert, D. M. Rhythmicity, randomness and synchrony in climbing fiber signals. Trends Neurosci (2005)

(3) 辰巳仁史 (1期生)

【さきがけ研究課題】

脳神経細胞のつながる仕組み

- 先端的光学技術を複合し脳神経細胞のシナプス形成の過程を解明する研究 -

【さきがけ研究期間】

1994年10月～1997年9月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

目的: 「知」とは、シナプ스에蓄えられるものというのが神経科学の一つの大きな仮説である。それは、シナプスの伝達効率が簡単に修飾を受けることや幼若動物の脳シナプス数が時間とともに増加することなどから推測されている。シナプス形成の場所である神経細胞の突起先端に形成される神経成長円錐について、さきがけ研究で行った研究について述べる。具体的には、神経成長円錐の機能(伝達物質の放出、細胞間接着形成)について述べる。これらのプロセスはシナプス形成の準備過程と考えられる。

位置づけ: 神経成長円錐の機能では二種の研究が行われてきた。{Hartman, Poo, et al. 1990 4971 /id}たちによって、1990年代に脊髄運動神経の終末において、神経成長円錐部からの伝達物質の放出が研究されてきた。本研究は中枢神経や感覚系の末梢神経細胞を使って機能的解析を行っている点でPooたちの研究と比較してユニークである。また、神経成長円錐の細胞間接着形成については、われわれの研究{Tatsumi & Katayama 1999 4371 /id}が発表された後に{Kamiguchi & Lemmon 2000 5877 /id}らによる研究が発表されている。神経成長円錐の細胞間接着形成について研究がこれからますます盛んな領域に発展していくものと考えている。その例としてさきがけ終了後におこなった以下の研究などがあげられる{Hoshino, Tatsumi, et al. 2003 5577 /id}。

【さきがけ研究前の状況・成果】

細胞外からの刺激の受容に加えて、伝達物質の放出が神経成長円錐で起こっていることが近年の研究でわかってきた{Hartman, Poo, et al. 1990 4971 /id}。神経成長円錐は標的細胞に出会うとシナプスに変化することが知られている。神経成長円錐が標的に到達した後、シナプス形成がおこなわれ、その後にはじめてシナプスからの伝達物質の放出がおこるか、あるいは神経成長円錐に伝達物質の放出能力があるかどうかについては、長い間明らかではなかった。しかし近年の研究において、成長円錐からの伝達物質の放出がシナプス形成の前からおこることを示す研究が発表されてきている。これらの研究の流れの先駆をなすものは、{Nakai 1969 ID: 4072}たち{Kidokoro & Yeh 1982 ID: 3870}たちより行われた培養系における細胞間のシナプス(終板)の形成の研究である。

【さきがけ期間中の状況・成果】

われわれは{Hartman, Poo, et al. 1990 4971 /id}の方法を発展させて上頸神経節神経細胞をアセチルコリンのセンサーとして用い中枢神経系の一つであるブローカの対角帯核の神経細胞の成長円錐からアセチルコリンの放出が起きることをはじめて確認した{Tatsumi, Tsuji, et al. 1995 ID: 3856}。さらに海馬神経細胞をグルタミン酸のセンサーとして用いて、感覚神経系である後根神経節細胞の成長円錐において、グルタミン酸の放出を確認した{Soeda, Tatsumi, et al. 1997 ID: 3857}。一方で、辻らが考案した特殊な染色をほどこしたコリン作動性の中枢神経の成長円錐部の電子顕微鏡観察では、アセチルコリンを含むと考えられる小胞が観察されている{Tatsumi, Tsuji, et al. 1995 ID: 3856}。

さらにこのカルシウムイオン濃度の上昇と伝達物質の放出の時間関係を明らかにするために、カルシウムイオン濃度の上昇と伝達物質の放出の同時観察を行なった{Tatsumi & Katayama 1999 ID: 4371}。その結果、通常のシナプスで見られるように、細胞内カルシウムイオン濃度の上昇にひきつづいて、神経成長円錐から伝達物質の放出が起こること、しかし、その濃度の上昇から伝達物質の放出には通常のシナプスにくらべて時間がかかることが明らかになった。神経成長円錐と筋細胞が接触すると、その接着力が数分のオーダーで増加していくことが報告されている{Evers, Laser, et al. 1989 ID: 2931}。われわれも、中枢神経ブローカの対角帯核の神経細胞の成長円錐部とセンサーとして用いた細胞の間で接着形成が起こることを見出している。

【さきがけ期間後の状況・成果】

細胞の接着は神経細胞以外のさまざまな細胞で細胞の形態や細胞の運動にとって重要な機能を持っている。細胞と細胞をのせている基質(培養皿の上面)の間の接着形成について、血管内皮細胞について近接場光を中心としたマルチ計測光学顕微鏡で行った我々の研究{Kawakami, Tatsumi, et al. 2001 4728 /id}を紹介する。この研究から、細胞の接着初期の接着分子の集合過程に関わる分子とそのダイナミクスを明らかにすることができた。研究はさらに、細胞における力の受容と細胞反応の研究に発展している{Hirata, Tatsumi, et al. 2004 6324 /id}。また神経成長円錐と有毛細胞の間の情報伝達についても研究が発展した{Hoshino, Tatsumi, et al. 2003 5577 /id}。成長円錐部の接着形成の分子機構については、論文の準備中である。

【当該研究分野の発展状況】

神経成長円錐からの伝達物質の放出は2つの意味で興味深い研究対象である。第一に成長円錐は極めて偏平な細胞構造ゆえに、そこで働く分子の集団の振る舞いをイメージングすることに適している。神経成長円錐からシナプスに変化していく分子の仕組みを調べることは大変魅力的な研究テーマである。第2に神経成長円錐が神経回路網形成において、周辺の物質環境を判断し、標的細胞に何らかの働き掛けをおこなっていると推測されるが、

現実の脳神経回路の形成における、神経成長円錐部の働きについては不明な点が多い。培養神経細胞を用いておこなわれた研究成果を現実の脳回路形成の場で検討することが必要になるであろう。これら神経成長円錐の研究は脳の構築原理の解明につながるだけでなく、臨床的に重要な脳の損傷からの回復過程を理解しコントロールする研究にとっても有用になるだろう。われわれは脳スライスカルチャーの細胞の形態変化を二光子顕微鏡で観察している。われわれはてんかん誘発薬と神経成長円錐の形成に関連があることを見出しつつある。この観察法は広く使われつつあり、生きた脳での接着形成と突起伸展とシナプス形成などの問題について新しい視点を与えるものと期待されている。この分野は大変活発な研究がなされている。

(4) 中村 浩幸 (1期生)

【さきがけ研究課題】

空間内の立体を見る脳～後頭葉から頂頭葉への情報の流れ～
- 三次元物体の空間的視覚認識機構の神経回路ネットワーク -

【さきがけ研究期間】

1994年10月～1997年9月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

両眼視差は立体視の重要な視覚情報で、Poggioら(1977; 1988)はV1、V2、V3/V3A野から視差に反応する神経細胞活動を記録している^{29,30}。この両眼視差情報が立体の認識と運動制御の情報として用いられる神経回路を明らかにした。

【さきがけ研究前の状況・成果】

ネコの視覚系とくに膝状体外視覚系の線維連絡について研究し、外側膝状体腹側核の区分し、5つ以上の新しい線維連絡を発見した³¹。この論文は、ネコの外側膝状体腹側核の線維連絡で他の追従を許さない業績となっている。また、大脳皮質交連線維の脳梁通過部位局在を明らかにした³²。その後、一酸化窒素合成回路の脳内局在について研究し、それぞれの酵素が異なる神経細胞に局在することを明らかにした³³。NIH留学中に、マカクザルのV4野とTEO野の線維連絡を比較し、V1とV2のチトクローム酵素のモジュールとの関係を報告した³⁴。

【さきがけ期間中の状況・成果】

両眼視差に基づく三次元画像に反応する神経細胞をLIP野から記録した³⁵。さらに、記録部位に両方向性の神経トレーサーを微量注入し、V3A野からLIP野へ、さらにLIP野からAIP野への投射を発見した。V3A野から記録を行い、順行性トレーサーの微量注入によってV3A野からLIP野への投射を確認した。

しかし、他所の研究室での研究であったため、自分のアイデアを追求することが難しく、テクスチャーによる立体視の記録についてのアイデアは、できなかつただけでなく盗用さ

²⁹ Poggio GF, Fischer B (1977) J Neurophysiol 40:1392-1405.

³⁰ Poggio GF, Gonzalez F, Krause F (1988) J Neurosci 8:4531-4550.

³¹ Nakamura H, Kawamura S (1988) J Comp Neurol 277:509-528.

³² Nakamura H, Kanaseki T (1989) Brain Res 485:171-175.

³³ Nakamura H, Saheki T, Nakagawa S (1990) Brain Res 530:108-112; Nakamura H, Yada T, Saheki T, Noda T, Nakagawa S (1991) Brain Res 539:312-315; Nakamura H, Saheki T, Ichiki H, Nakata K, Nakagawa S (1991) J Comp Neurol 312:652-679; Nakamura H (1997) J Comp Neurol 385:616-626.

³⁴ Nakamura H, Gattass R, Desimone R, Ungerleider LG (1993) J Neurosci 13:3681-3691.

³⁵ Shikata E, Tanaka Y, Nakamura H, Taira M, Sakata H (1996) Neuroreport 7:2389-2394.

れてしまった。

【さきがけ期間後の状況・成果】

霊長類研究所との共同研究で、AIP野に逆行性のトレーサーを、V3A野に順行性のトレーサーを同時に微量注入してLIP野で細胞体と軸索終末が同じ部位に出現することを証明した³⁶。さらに、両者に異なる種類の逆行性のトレーサーを微量注入して、LIP野で二つのトレーサーで標識されている細胞を発見した。したがって、LIP野がV3A野からの両眼視差情報をAIP野に中継していること、AIP野に視覚情報を送っている神経細胞が、V3A野にフィードバック投射をしていることが証明された。その過程で、V3野の構築そのものについて疑問が出てきたので、様々な手法を用いて検討している³⁷。

これ以外に、ネコの外側膝状体腹側核と上丘の異なる層との線維連絡のデータをまとめて発表した³⁸。この核の区分と線維連絡は、以前に発表した論文³⁹と合わせてほぼ網羅されている。さらに、外側膝状体背側核C3層へ外側膝状体腹側核の外側部から投射していることを発表した⁴⁰。

また、電位感受性色素を用いて視覚皮質の反応を調べる研究を行い論文投稿している。フェレットを用いるこの研究は、ネコ・サルを用いる研究が困難になっている現状から、将来性にとんでおり、さらに発展させる努力を行っている。

【当該研究分野の発展状況】

サルとヒトで、fMRI記録によって上述の発見は確認されている⁴¹。しかし、V3を始めとする後頭葉・頭頂葉移行部のエリアに関する現在の知見は十分でなく、エリアの名称やホモロジーの理解などに混乱をきたしている⁴²。組織化学や髄鞘構築のデータも蓄積されてきており、オリジナルの三次元刺激による細胞活動記録部位を髄鞘構築などのデータと合わせて出版し、三次元画像に反応する記録部位はV3A野に加えてLIP野の後半であって、LOP野からの記録はないこと、したがってLIP野の後半に見られる反応は空間再現のトポグラフィーを反映していることを明らかにするべきかと考慮している。

³⁶ Nakamura H, Kuroda T, Wakita M, Kusunoki M, Kato A, Mikami A, Sakata H, Itoh K (2001) *J Neurosci* 21:8174-8187.

³⁷ Nakamura H, Le WR, Wakita M, Mikami A, Itoh K (2004) *Exp Brain Res* 155:102-110.

³⁸ Nakamura H, Itoh K (2004) *J comp Neurol* 473:439-462.

³⁹ Nakamura H, Kawamura S (1988) *J Comp Neurol* 277:509-528.

⁴⁰ Nakamura H, Wu R, Onozuka M, Itoh K (2005) *Neuroreport* (in press).

⁴¹ Tsao DY, Vanduffel W, Sasaki Y et al. (2003) *Neuron* 39:555-568.

⁴² Lewis JW, Van Essen DC (2000) *J Comp Neurol* 428:79-111; Tsao DY, Vanduffel W, Sasaki Y et al. (2003) *Neuron* 39:555-568; Rosa MGP, Tweendale R (2005) *Phil Trans R Soc B* 360:665-691.

(5) 力丸 裕 (1期生)

【さきがけ研究課題】

耳でなく脳で音楽を楽しむ仕組み

- 中枢における聴覚時間情報処理機構の解明 -

【さきがけ研究期間】

1994年10月～1997年9月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

聴覚系末梢では、単純なニューロンの位相同期放電によって時間情報処理機能が説明される。しかし、実験心理学や行動学的なデータから推察すると聴覚中枢には神経系の収斂や放散によって時間情報そのもの(例えば、ピッチ知覚に関連した周期性や音声知覚に関連した音の順番や音と音との間隔)をコードする機構があると考えられる。コウモリの生物ソナー機構研究などの特殊な分野を除いて、従来の聴覚や音声知覚の研究では、周波数情報のコード化を解明する目的のものばかりで、時間情報処理機構への注目が殆どなかった。さきがけ研究の目的は、この時間情報処理機構を解明することであった。

【さきがけ研究前の状況・成果】

ヒトにおける騒音のうるささに関する研究を聴性誘発電位を用いて行い、立ち上がり速度が重要であることを見いだした(1, 2)。また、騒音の受傷性に関する研究も実施し、低レベルの騒音でも長時間の暴露により、難聴となる可能性を指摘した(3)。さらに Northwestern 大に留学し、聴性脳幹反応とラウドネス知覚を比較する研究を行った(4, 5, 6)。その後、研究対象を動物に移行し、Washington 大にてコウモリの生物ソナー機構の神経行動学的研究を抑制性神経伝達物質 GABA-A アゴニストを利用して行った。その結果、コウモリ聴覚野の機能地図と行動の対応関係が初めて明確となった(7, 8, 9)。1991年に帰国し理化学研究所フロンティア研究システムにおいて、時間情報処理機構解明に着目したニホンザルの聴覚野からの記録を開始し、聴覚野ニューロンが単純はトノトピーではなく異なった時間応答パターンで異なった周波数に反応することを示した(10)。

参考文献

- 1) 力丸 裕, 平松幸三, 高木興一, 山本 剛夫 (1981) *日本音響学会誌* **37**: 55-64.
- 2) 力丸 裕, 平松幸三, 高木興一, 山本 剛夫 (1982) *日本音響学会誌* **38**: 91-99.
- 3) 伊藤昭好, 力丸 裕, 平松幸三, 高木興一, 山本 剛夫 (1983) *日本音響学会誌* **39**: 814-824.
- 4) Riquimaroux, H. and Dallos, P. (1987a) *J. Acoust. Soc. Am.* **82** (Suppl. 1): S58.
- 5) Riquimaroux, H. and Dallos, P. (1987b) *J. Acoust. Soc. Am.* **82** (Suppl. 1): S58.
- 6) Riquimaroux, H. (1987) University Microfilms International Dissertation Publishing, Ann Arbor, 333pp.
- 7) Gaioni, S. J., Riquimaroux, H. and Suga, N. (1990) *J. Neurophysiol.* **64**: 1801-1817.
- 8) Riquimaroux, H., Gaioni, S. J. and Suga, N. (1991) *Science* **251**: 565-568.
- 9) Riquimaroux, H., Gaioni, S. J. and Suga, N. (1992) *J. Neurophysiol.* **68**: 1613-1623.
- 10) Riquimaroux, H., Takahashi, T. and Hashikawa, T. (1994) *J. Acoust. Soc. Jpn. (E)* **15**: 171-177.

【さきがけ期間中の状況・成果】

さきがけ研究の途中で、理化学研究所から同志社大学へ転職した。おもにサルを用いて、時系列的音信号と複数の信号が同時に入力される場合の聴覚野の応答様式を計測した。この研究により、音声コミュニケーションや音楽知覚の脳内機構を解明することが可能となる。音信号が時系列的に並んで入力される場合でも(1)、複数の信号が同時に入力される場合でも(2, 3)、神経系の情報処理では、遅延線や抑制を用いた一致検出機構が主要な役割を果たしている傾向が見られた。さらに、時間変化分をいかにコード化するかが聴覚系情報処理のカギとなるようである(4)。

参考文献

- 1) Riquimaroux, H. (1996): in: *Proc. of the ESCA Workshop on the Auditory Basis of Speech Perception*, Ainsworth, W. and Greenberg, S. (eds.), Keele Univ., Keele, U. K., pp57-60.
- 2) Riquimaroux, H. (1995): *RIKEN Review*. **9**: 13-14.
- 3) 力丸 裕 (1996): *音声言語医学* **37**(4): 455-461.
- 4) 力丸 裕 (1996): 大脳皮質と時間コード. *生体の科学* **47**(1): 54-60.

【さきがけ期間後の状況・成果】

さきがけ研究を受け継ぎ、同志社大学工学部において、ヒト、サル、スナネズミ、コウモリを用いて、心理学的、行動学的、生理学的方法で、聴覚系中枢の時間情報処理機構の解明を行っている。ヒトでは、聴覚によって視覚が変わるというマルチモーダル研究(1)、時間構造のみで音声知覚が可能となる劣化雑音音声知覚の研究とその障害者への応用研究(2, 3)、サルでは二ホンザルがヒトと同様なピッチ知覚を有することを明らかにした(4)。スナネズミでは、サル聴覚野で発見したシーケンス検出ニューロンが中脳の下丘においても存在することを示し(5)、両耳間位相差による音源定位に関して下丘におけるコード化様式を明らかにした(6)。さらに、サルやスナネズミのコミュニケーション音声に関して、研究している(7, 8)。また、研究当研究グループが開発している近赤外レーザー照射による局所的可逆的不活性化技術を用いた多くの研究を遂行している(8)。コウモリ研究では、頭上搭載可能な超小型軽量テレメトリマイクを開発し、飛行中のパルスとエコーの計測を可能にした(10)。コウモリが使用している超低速演算による実時間時分割情報処理が、次第に明らかになりつつある(11,12)。

参考文献

- 1) Manabe, K. and Riquimaroux, H. (2000) *J. Acoust. Soc. Jpn. (E)* **21**: 171-174.
- 2) 力丸 裕 (2004) *BME* **18**(3): 10-13.
- 3) 力丸 裕 (2005) *日本音響学会誌* **61**: 273-278.
- 4) Riquimaroux, H., Toriyama, S. and Manabe, K. (2000) in: *Recent Development in Auditory Mechanics*, Wada, H. et al., (Eds.), World Scientific, pp. 450-456.
- 5) Maki, K. and Riquimaroux, H. (2002) *Neurosci. Lett.* **331**: 1-4.
- 6) Furukawa, S., Maki, K., Kashino, M. and Riquimaroux, H. (2005) *J. Neurophysiol.* **93**: 3313-3326.
- 7) 佐々木 康成, 力丸 裕 (2005) *音響学会聴覚研資料* **35**: 49-54.
- 8) 鍋谷有美, 力丸 裕 (2005) *音響学会聴覚研資料* **35**: 55-60.
- 9) Riquimaroux, H. and Kataoka, Y. (2005) in: *Plasticity of the central auditory system and processing of complex acoustic signals*, Syka, J. and Merzenich, M. M. (eds.), Springer-Verlag, New York, pp. 167-172.
- 10) Riquimaroux, H. and Watanabe, Y. (2000) *Proc. WESTPRAC VII*, pp. 233-238.
- 11) 力丸 裕 (2003) *動物心理学研究* **53**: 23-36.
- 12) 飛龍志津子, 桂幸司, 萩野智生, 力丸 裕, 渡辺好章, Liang-Kong Lin (2005) *音響学会聴覚研資料* **35**: 317-322.

【当該研究分野の発展状況】

私が北米 Neuroscience Meeting で、「音のシーケンス（並び方）が一致検出機構で知覚可能」というデータを発表して以来，同種のアプローチが多くのグループから発表されるようになり，本研究が世界の研究者のさきがけとなる重要な研究であったことが確認された．当研究グループでは，神経系が「極めて遅い処理能力でいかに効率よく情報処理をするか」を解明すべく研究を続けている．より速く，より細かくというパソコン的常識ではなく，「より遅く，より荒く」という神経系の仕組みは，今後多くの研究者を引きつけるはずである．

(6) 入来篤史 (2期生)

【さきがけ研究課題】

注意による体性感覚連合野ニューロン活動

【さきがけ研究期間】

1995年10月～1998年9月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

従来の脳科学で神経回路の働きを調べるときには、物理的に計測できる外界の現象とニューロン活動との相関関係を記述・解析する方法が一般的だった。したがって、ヒトの内的な知的精神活動の神経回路網の働きは自然科学的研究の範疇外だと考えられていた。この点のブレークスルーを目ざし、サルを訓練して身体の延長として道具を使うというヒトに近い知的な行為を行わせ、このとき自在に自己の身体イメージを変化させることに対応する神経活動の変化を観測することを企図した。

【さきがけ研究前の状況・成果】

研究活動開始時点ではヒトの言語機能の神経機構に興味を持ち、まずラットの口腔感覚、ついでモルモットの顎顔面運動の神経機構を解析し、脳幹に咀嚼リズムジェネレータが存在することをつきとめた。さらに、顎口腔運動の生後発達において、吸啜から咀嚼への摂食行動の転換には、皮質延髄投射の再構成が起こることによって学習性運動の習得が可能になることを示唆する知見を得た。そこで次に、ネコを用いて大脳皮質性の運動学習には体性感覚皮質から運動皮質への投射におけるシナプス伝達の長期増強が関与することを明らかにし、次いでその情報源であるサルの体性感覚皮質の階層的情報処理について研究をすすめ、その後方の連合皮質で注意などのトップダウン情報処理の存在を示唆する知見を得ていた。

【さきがけ期間中の状況・成果】

まず、注意によるトップダウン情報処理が体性感覚連合野で行われていることを、瞳孔径を注意の指標として定量的に神経活動強度と関連づけた。ついで、それまで不可能だと信じられていた、ニホンザルに熊手状の道具を使わせる訓練に成功し、身体像の変調という心的過程を実験的に制御する術を得ると同時に、人類進化の過程で道具と平行して発達して来たとも想定されている言語機能の神経機構という研究活動開始時点での興味の源に迫る手掛かりを得た。

体性感覚野の後方に隣接する頭頂葉後方下部領域で、体性感覚と視覚を統合して身体像をコードする bimodal ニューロンを記録した。道具使用前には手の周囲に限局して手のイ

メージをコードしていたと想定されるニューロンの視覚受容野が、道具使用時には手から延長して道具を含む領域を含むようになった。これは、道具が身体に同化するという内観に対応した変化だと解釈された。

さらに、サルにビデオモニタを使ってエサをとる様に訓練すると、上記の視覚受容野は画面上の手の映像の周囲に形成された。これは、サルがモニタ内に映る手を自己の手が投影されたものと解釈している内観に対応する神経現象であると解釈された。

【さきがけ期間後の状況・成果】

さきがけ期間中の、モニタ内身体イメージに対応する神経活動に関する研究を公表した論文に対して、平成14年に日本神経科学会より Neuroscience Research Excellent Paper Award を受賞した。その後、道具使用訓練によって引き起こされる頭頂葉皮質ニューロンの反応様式の変化には、訓練期間中の遺伝子発現を伴う神経回路の再構成が関与することを見出した。また、複数の道具を組み合わせる様な洞察的思考を含む行為発現には前頭-頭頂連関が関与することを示唆する脳機能画像研究を行った。また、意味のある行為の発現や理解を担う脳内神経情報表現に関する研究などを通して、身体行為に立脚した心的象徴機能に迫る神経科学的研究を行っている。さらに、道具使用と発声行動を組み合わせた複合課題の訓練によって、参照発声行為を引き起こすことを報告し、言語進化における意味単語の起源に対する新しい視点を提供した。平成16年には、これら一連の研究成果に対して、The Minerva Foundation (Berkeley CA, U.S.A.) より The Golden Brain Award を受賞した。

道具使用の根底には、物事を象徴化して自在に操作する能力が想定されるので、この研究を発展延長した先には、言語活動を通じた形而上学的な思考などのさらに行動的知性を、自然科学的実験の対象にし得る可能性が開けてくることを期待して研究を継続している。

【当該研究分野の発展状況】

サルの道具使用によって引き起こされる身体像変化に対応する頭頂葉ニューロン活動の発見は、ヒトの頭頂葉損傷患者における各種の身体部位無視症状の神経メカニズムの解釈に関する臨床研究とともにその基礎となる実験心理研究に新パラダイムを提供し、世界各国におけるこの分野の研究を盛んにした。また、ロボットの制御や設計などの分野の工学的研究にも影響を与えている。

一方、その後のニホンザルの訓練による各種行為の獲得の報告によって、霊長類行動における音声コミュニケーションや行為模倣などの高次認知機能発現の様式について、議論を引き起こしてきた。これらは、ヒトに至る霊長類の脳機能進化のメカニズムや、生後の教育や文化および社会的要因が高次認知機能の獲得や発現に及ぼす影響についての新視点を提供するものである。

(7) 坂口博信 (2期生)

【さきがけ研究課題】

鳥の知を探る：歌を認識するニューロンと遺伝子
- 鳥の歌学習時のシナプス可塑性の分子機構 -

【さきがけ研究期間】

1995年10月～1998年9月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

人間の言語学習のモデルとしての小鳥の歌学習には、歌の産生と学習に関与している歌制御系と呼ばれる脳内神経回路が明瞭であり、学習に関わる脳のはたらきを分子レベルまで掘り下げて調べることができるという利点がある。歌学習の基礎的過程には歌学習臨界期における歌制御系の神経回路のシナプス可塑性が関わっていると考えられる。そこで、他の学習系で知られている既知の分子に注目し、それを分子マーカーにして歌学習時の小鳥の脳を調べ、歌学習の脳内機構を明らかにしたいと考えた。

【さきがけ研究前の状況・成果】

小鳥の歌学習行動を細胞・分子レベルで研究したいと思い、脳切片を作製し、神経伝達物質の同定、酵素活性の測定などの、電気生理学的、生化学的、薬理的な実験を行った。私の最初の戦略は、歌学習臨界期に小鳥脳に発現している分子を探すことであった。その結果、歌制御中枢 RA において、アセチルコリン(ACh), Ach 合成酵素 ChAT の量、Ach レセプターと共役したイノシトール代謝回轉、GABA ニューロンの数が、歌の臨界期に一過性に増大していることをみつけた。

【さきがけ期間中の状況・成果】

、キンカチョウ歌制御中枢 RA において、シナプス可塑性に重要なはたらきをもつプロテインキナーゼC(PKC)酵素量が、歌学習臨界期に、一過性に増大することを見つけた。この増大は、歌学習を阻害する聴覚隔離によって抑制され、歌を聞くという経験に依存した(NeuroReport, 1997)。

、キンカチョウに同種の歌を聞かせた時に、歌制御中枢の特定のニューロンに転写因子 CREB のリン酸化が起こることを見つけた。歌によって、遺伝子の転写が始まるニューロンの存在は、歌学習行動と脳、分子を結びつけるのに重要である(J. Neurosci., 1999)。

、キンカチョウの歌制御中枢は、哺乳類のマイネルト基底核と相同な神経核 VP から、コリナジック入力を受け、VP は哺乳類の内側膝状体と相同な聴覚路の中継核 Ov からの入力を受けていることを明らかにした。この小鳥脳の聴覚制御のコリナジック入力は、学習におけるアセチルコリンの役割を研究するモデルとして貴重である(NeuroReport, 1997, 1999)。

、キンカチョウ脳スライス切片を用いた膜電位感受性色素による電気活動のイメージングを行い、歌制御中枢 HVC に隣接する HVC-shelf 領域が、聴覚系と発声系の相互作用に重要であることを示唆した(NeuroReport,2001)。

【さきがけ期間後の状況・成果】

さきがけ研究後も、一貫して「小鳥の歌学習臨界期のシナプス可塑性の分子機構」に関する研究を続けている。以下がその成果である。

- 、 ジュウシマツ成鳥雄の安定した歌は、蝸牛管摘出による聴覚フィードバック阻害後 1 週間間位から変化し始め、1 ヶ月間の不安定期を経て、安定した。この時の脳内変化を、シナプス可塑性の分子マーカーである PKC のサブタイプ PKC δ の抗体を用い、免疫組織化学的に調べた。その結果、聴覚入力遮断個体の RA では、手術後 2 週間で PKC 発現による染色濃度が一過性に上昇し、その後しだいに減少していった。この PKC 発現の上昇・下降の過程は、手術後の歌の経時的変化とほぼ平行していた (NeuroReport, 2002)。
- 、 RA を含む脳スライス標本を作製し、カルシウム・イメージング法により、RA における IMAN からの入力（誤差信号）の神経伝達物質であるグルタミン酸刺激による細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇を確認した。次に、グルタミン酸刺激後、PKC δ の免疫組織化学を行ったところ、膜への移動による PKC の活性化が、観察された。この結果は、RA に可塑性が誘導される初期過程に、NMDA レセプターを介した細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇による PKC の活性化が関与していることを示唆している (NeuroReport, 2003)。
- 、 RA での聴覚フィードバック阻害によって誘導される PKC 上昇のしくみを明らかにするために、歌学習回路からの誤差信号を RA に出力する発声中枢 IMAN の片側破壊後、聴覚入力を遮断したジュウシマツで、PKC δ の免疫組織化学を行い、破壊側と非破壊側を比較した。その結果、破壊側で PKC 発現が抑制された。この実験から、PKC 発現は、歌学習回路からの誤差信号によって誘導されることがわかった（論文投稿中）。
- 、 PKC の免疫組織化学を用いて、PKC レベル（可塑性）の維持に、臨界期初期での、兄弟姉妹とのコミュニケーションが重要であることがわかった (NeuroReport, 2004)
- 、 .キンカチョウ脳から 21 のグルタミン酸受容体遺伝子をクローニングし、鳥類での発現パターンを *in-situ hybridization* で、調べた。その結果、音声の産生と学習を制御する神経回路に、脳の聴覚領域やその他の部位と比較して、グルタミン酸受容体の遺伝子レベルでの種特異的な発現が見られた。(J Com Neurol, 2004).

【当該研究分野の発展状況】

5 年前に、行動学に始まり神経行動学でさらに基礎固めした小鳥の歌学習の研究は、分子神経行動学へと、さらなる発展をとげるだろうと、予想した。現在、この感は、さらに深まりつつある。さきがけ時代、大学院生でいっしょに仕事をやっていた和多が中心にな

って、アメリカの Jarvis 研究室のポスドクとなり、理研と共同で、キンカチョウの cDNA のライブラリーから、DNA チップを作製した。このチップは遺伝子発現の網羅的解析を可能にし、ニワトリの全遺伝子が解読されたこととあわせて、分子レベルでの、小鳥の歌学習の研究に有力な手段を提供すると思われる。従来、小鳥の研究の最大の欠点は遺伝子操作ができないことといわれていたが、最近は脳の細胞に効率よく進入するベクターウイルスも開発され、遺伝子操作もこの 2・3 年で可能になる見込みである。さきがけ時代に無理であった数々の実験が現実に可能な時代になってきた。

(8) 桜井 芳雄 (2 期生)

【さきがけ研究課題】

記憶を活かすための神経細胞ネットワーク

- 記憶情報処理の基本コードとしての動的神経回路の解明 -

【さきがけ研究期間】

1995 年 10 月 ~ 1998 年 9 月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

「記憶」とは新しい情報を覚える働きであると同時に、新たな情報をすでに覚えている情報と結びつけたり、これまで覚えた膨大な情報をさまざまに組み替える働きでもある。そのためには脳内の記憶情報が、神経細胞（ニューロン）がいくつもつながった機能的な回路として存在し、そのような回路が随時作られかつ変化することが必要である。本研究は、そのような動的神経回路（セル・アセンブリ）を、実際に記憶情報処理を行っている動物の脳内から検出し、どのようなセル・アセンブリがどのような情報を表現（コード）しているのか、実験的に解明することを目指した。

【さきがけ研究前の状況・成果】

記憶に関わる海馬のニューロン活動を個々に解析した結果から、セル・アセンブリによる情報コーディングが持つ2つの特徴、すなわち、異なる情報を表現するセル・アセンブリ間でニューロンが重複していること（neurons overlap）及び、セル・アセンブリを作るニューロン間の機能的シナプス結合が情報に合わせて変化すること（connection dynamics）を、作業仮説として明確化した。そして、複数の記憶情報処理つまり記憶課題を動物（ラット）に行わせ、その際の複数ニューロン活動を同時記録し解析する計画を立てた。

【さきがけ期間中の状況・成果】

それまでの実験計画を実行した。すなわち、視覚刺激、聴覚刺激、視聴覚複合刺激という異なる性質の刺激それぞれに対する記憶情報処理を比較する3種類の記憶課題を設定し、ラットがそれら全てを行っている時の複数ニューロン活動を海馬体と側頭皮質から同時記録し解析した。その結果、セル・アセンブリが記憶情報をコードするという仮説を支持する結果が得られた。また、刺激の種類とその提示時間、つまり刺激情報と時間情報それぞれの記憶情報処理を比較する2種類の記憶課題を設定し、先と同様の方法で、それら課題遂行中の複数ニューロン活動をラットの海馬体から同時記録し解析した。その結果、やはりセル・アセンブリが記憶情報をコードしていることが示され、同時に、刺激情報をコードするセル・アセンブリが時間情報をコードするセル・アセンブリを内包している可能性も示された。これらの結果から、記憶情報処理を担うセル・アセンブリのモデルを提出した。

【さきがけ期間後の状況・成果】

ラットの海馬以外にも研究対象を広げた。その結果、記憶情報をコードするセル・アセンブリが、サルの前頭連合野にも存在することを示した。また、ニューロン活動の記録以外の方法も採用した。その結果、記憶情報をコードするセル・アセンブリの活性が、感覚皮質の遺伝子発現を生起させ、神経回路網の構造的変化をもたらすことを示した。

【当該研究分野の発展状況】

さきがけの3年間以降、複数ニューロンの同時記録法は飛躍的に改善されてきており、同時に、光計測など新しい測定技術の開発や、遺伝子工学等の技術の導入も盛んとなっている。また、セル・アセンブリに関する理論的な研究も進んでおり、そのような新理論と新しい実験技術の協調させることにより、セル・アセンブリの実態がより明確になりつつある。

(9) 中越英樹 (2 期生)

【さきがけ研究課題】

“ ものを見分ける ” ために必要な遺伝的プログラムの解析
- 視覚認識に関わる分子機構の解析 -

【さきがけ研究期間】

1995 年 10 月 ~ 1998 年 9 月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

優れた遺伝学的な解析手法が確立されているショウジョウバエを用いて、視覚認識行動異常を示す突然変異体の原因遺伝子の機能解析を通じて、脳内高次機能を制御する分子機構を明らかにすることを目指した。

【さきがけ研究前の状況・成果】

視覚認識行動を簡便に調べるアッセイ系として H 型迷路装置を考案し、ショウジョウバエのエンハンサートラップ系統の中から、行動異常を示す系統を探索した。スクリーニングの過程においては、標識遺伝子発現パターンから成虫中心脳で発現のある遺伝子に挿入変異が起きていると思われる系統を絞り込み、視覚認識行動異常を示す突然変異系統を同定した。突然変異体の原因遺伝子として、新規ホメオボックス遺伝子のクローニングに成功した。

【さきがけ期間中の状況・成果】

クローニングした遺伝子を用い、まず遺伝子産物に対する抗体を作成した。予想通り、成虫中心脳の一部の細胞群で発現が確認された。ところが、遺伝子発現パターンは神経系特異的というわけではなく、腸管、表皮、翅や脚の原基など非常に幅広い発現を示すことが明らかとなった。当初同定した突然変異体は、遺伝子機能の完全欠損ではなかったため、遺伝子機能を理解するために、ほぼ完全機能欠損の変異体の単離を行ったところ、変異体は幼虫期に致死となり、消化管の前胃 (proventriculus) の形成に異常をきたすことから、この遺伝子を *defective proventriculus (dve)* と命名した。*dve* 遺伝子は腸管の吸収機能獲得に重要な役割を果たすことを明らかにした⁽¹⁾。脳における解析としては、*dve* 遺伝子の上流発現制御領域を用い、Dve 発現細胞に任意の遺伝子発現を誘導できるトランスジェニック個体を作成し、これらの神経細胞における神経活動を阻害すると、明暗認識は正常であるが、対象物認識能が低下することを示した。

【さきがけ期間後の状況・成果】

dve 遺伝子の上流発現制御領域によって標識される神経細胞 (Dve Enhancer-responsive cell ; DE 細胞) は Dve 抗体で認識されないため、何らかの翻訳後制御を受けている可能性が考えられた。予備的な実験結果によれば、DE 細胞で産生された Dve タンパク質はプロテアソーム分解システムによってすみやかに分解されているものと考えられ、神経機能制御における複雑な機構が予想される。また、神経細胞以外の解析結果からも、*dve* 遺伝子の厳密な発現制御が細胞機能と密接に関連していることを明らかにしている⁽²⁾。DE 細胞の解剖学的記述を行うため、一部の細胞を遺伝的に標識して軸索投射パターンを追跡することを試みている。

Dve 抗体で認識される Dve-positive cell (DP 細胞) は、個眼内の光受容ニューロンであった。*dve* 変異モザイク解析の結果、DP 細胞の機能は、色覚認識に関わるロドプシンパターンを正確に誘導することで視覚認識の機能制御に関わっているという興味深い知見を得た。

【当該研究分野の発展状況】

色覚認識特性の獲得機構に関しては、アメリカの研究グループがここ数年間でめざましい進展を見せている⁽³⁾⁻⁽⁷⁾。DP 細胞の機能解析結果は、この研究分野において依然として明らかになっていないロドプシンパターンの誘導機構に明確なモデルを提供するものである⁽⁸⁾。また、当初の目的である DE 細胞の機能としては、視覚認識に必要であるだけでなく、性行動の制御にも関与しているという知見を得ている。DE 細胞と DP 細胞は、それぞれ異なる制御システムで、さまざまな神経機能制御に関与していると考えられ、未だその全体像を捉えるには至っていないが、さきがけ研究の成果は着実に実を結びつつある。

(1) Nakagoshi et al. **Genes Dev.** 12, 2724-2734 (1998)

(2) Nakagoshi et al. **Dev. Biol.** 249, 44-56 (2002)

(3) Mollereau et al **Nature** 412, 911-913 (2001)

(4) Cook et al. **Dev. Cell** 4, 853-864 (2003)

(5) Tahayato et al. **Dev. Cell** 5, 391-402 (2003)

(6) Wernet et al. **Cell** 115, 267-279 (2003)

(7) Mikelandze-Dvali et al. **Cell** 122, 775-787 (2005)

(8) Nakagoshi et al. **Drosophila Conference** 2005 (San Diego, USA)

(10) 開 一夫 (2期生)

【さきがけ研究課題】

認知発達をシミュレートする：乳児はどう空間を認知するのか
- 認知発達モデルとしてのロボット学習機構 -

【さきがけ研究期間】

1995年10月～1998年9月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

乳児から幼児期までの空間に関する認知発達過程を計算機/ロボットを用いてモデル化し、行動実験の結果を対応づけることによってモデルの妥当性を検証することを目的とした。

【さきがけ研究前の状況・成果】

機械学習システムの開発の一環として、移動ロボットに文脈依存的(言語的)なコマンドを学習させるシステム、マルチロボット環境における通信コストを減少させるための学習システムなどを実装し、それらの有効性を検証してきた。

【さきがけ期間中の状況・成果】

移動ロボットを認知発達モデルのツールとして用いるというアイデアは、近年(2000年以降)では盛んに行われているが、さきがけ採択当時では世界的にみても画期的なものであった。さきがけ研究では、モデル開発だけではなく、実証科学的な方法論に基づく乳幼児実験にも着手し、乳児実験中の眼球運動を計測するシステムを構築した。当時の日本では乳児研究はほとんどが観察に基づくものばかりで、さきがけ研究によって実験室実験が行える環境を整備することができたことも画期的な成果の1つとしてあげられる。

【さきがけ期間後の状況・成果】

研究の重点をモデル開発から乳児から成人まで発達の観点からカバーする行動実験、脳活動計測実験にシフトし、馴化/脱馴化法や期待違反法を用いた行動実験、NIRS(近赤外分光法)やEEGを用いた実験を行っている。研究成果は、CognitionやNeuroImageなどの学術雑誌に計20編程度採択されている。これらの基盤になったのは、さきがけ期間中に構築した乳児実験のノウハウの蓄積であることはいうまでもない。幸い2000年から沢田康次総括のさきがけ研究「協調と制御」にも採択していただき、乳児がTVやロボットをどのように認知しているについての研究に発展することができた。

【当該研究分野の発展状況】

認知モデル／認知発達モデルとしてロボットを用いるというアイデアは日本だけでなく世界的にも広く活用されはじめている．関連する国際会議も毎年開かれており，ますます発展する兆しが見える．

(1 1) 岡田 大助 (3 期生)

【さきがけ研究課題】

脳内のガス状伝達物質を見る～運動上達の仕組みを見る～

【さきがけ研究期間】

1996 年 10 月～1999 年 9 月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

記憶は一定の刺激入力（経験）時に強い神経伝達入力を受けたシナプスで特異的かつ持続的に伝達効率が変化することで特定の神経回路が活動しやすくなることと考えられ、この入力特異的シナプス可塑性は経験特異的記憶の細胞レベルでの基礎過程とされている。この考え方は経験毎に独立した神経回路が確立されるという印象を与えるが、我々の記憶はそれほど独立しておらず互いに影響しあうし、個々の記憶も不安定であって確立するのに繰り返し練習（経験）が必要な場合もある。思考のデータベースとして記憶を捉える時、不安定で影響を受けやすい性質をもつ記憶は柔軟な思考に寄与するとも考えられる。実際の脳は物質的に相互作用の強い細胞の集団だから、一つのシナプスで起きた変化は周囲にも影響を及ぼすと考えてよい。この集団的变化が我々の記憶のファジーさの源であって、柔軟な思考を可能にしているのかもしれない。シナプス可塑性におけるシナプス間相互作用の例として連合性が挙げられる。これは弱い入力しか受けていないシナプスにも別シナプスへの強い入力と組み合わせれば可塑的变化が及ぶことであり、連合記憶、連想、創発、勘違い等の記憶現象に関係すると思われる。連合性シナプス可塑性は強入力シナプスでの入力特異的可塑性の影響が脱分極や拡散性シグナルにより伝播し、当該シナプスに留まらないことを示唆する。特に拡散性シグナルによる伝達は異なる細胞も巻き込む局所的なものだろう。これらの影響は可塑的变化自体の場合もあれば、可塑的变化を起こす確率を変え *metaplasticity* に関係する場合もあるだろう。

長期増強、長期抑圧のようなシナプス可塑性にはガス状伝達物質、一酸化窒素（NO）の関与が必須である。活動依存的に発生した NO は細胞膜を透過・拡散し、活動していない神経細胞やシナプス部にも到達し作用する。従って、NO は入力特異的 *homosynaptic* 可塑性のみならず、弱入力シナプスでの連合性 *heterosynaptic* 可塑性にも、更に可塑的变化を起こしていないシナプス部にも影響しうる。本研究では NO が周囲のシナプスの可塑的性質を変え局所回路網に影響を及ぼすという仮説をバイオイメージングの諸法を用いて検討することで、シナプス集団の可塑性が記憶に関わる神経回路総体の特性をどう変えるかを知ること、即ち可塑的性質の伝播による記憶の理解を目的とする。主に単一シナプス内の分子的現象を扱う従前のシナプス可塑性研究とは一線を画する試みであり、可塑的性質が狭義の記憶に留まらない影響を持つという可能性を追求したい。

【さきがけ研究前の状況・成果】

中枢神経系でNMDA受容体活性により毒性のある高濃度のNOが発生することが知られており、このNOは数 100 μ m拡散すると推定されていた。私はAMPA 受容体やmGluR1 受容体の活性化でもNOが発生することを示した⁴³。更にShibukiとの共同研究により小脳皮質で活動依存的にNOが発生し、そのNOが小脳運動学習に関わる可塑的变化（長期抑圧）に必須であることを示した⁴⁴。NOは海馬でも可塑性（長期増強）に必須であると報告されたが、その役割は全くわかっていなかった。

【さきがけ期間中の状況・成果】

さきがけ研究では小脳運動学習の系をモデルに、まずNOの発生量と拡散範囲の関係を調べ、次にNOの影響の及ぶ範囲内外の複数シナプスでの可塑性を調べることを試みた。NOの回路への作用は拡散距離に依存し、拡散距離は発生量に、発生量は発生に関わる受容体の種類で制御されるという仮説を、NO感受性色素により小脳切片でNO発生を可視化する方法を用いて証明した。特に長期抑圧の起きるシナプスではAMPA受容体によりNOが低濃度発生し、拡散は半径 5 μ m以内に限定されることを見出し、NOの拡散で決定される領域内の一群のシナプスで可塑的变化が起きる可能性を示した⁴⁵。NOはブルキンエ細胞内でcGMP増加を起こすことを、細胞内在性cGMP特異的分解酵素PDE5 で蛍光cGMPアナログが分解され消光することを用いた可視化法を考案し初めて証明した⁴⁶。cGMPによるPDE5活性化を生化学的に発見した⁴⁷。neutral redという色素が、電位感受性色素より高応答性の可視化法プローブとして、小脳でシナプス集団の可塑性を調べるのに使えることを示した⁴⁸。

【さきがけ期間後の状況・成果】

さきがけ期間中の研究でNOの発生機序と拡散距離の関係を明らかにできたので、次にNOが可塑性で果たす役割（NOが何をやるから可塑的变化の何が起きるのか）を調べようと考えた。拡散による効果を考え、heterosynapticな現象に注目した。シナプスタグ仮説⁴⁹は新規蛋白合成依存的な後期長期増強が非入力シナプスでも起きるというheterosynaptic 連合性可塑性を説明する重要な仮説だが、実体、実例、シグナル等の詳細は不明である。後期長期増強でシナプス部に輸送される蛋白の移動を可視化することにより、シナプスタグにNOが関与することを見出した⁵⁰。NOが到達した非入力シナプスで可塑性の閾値が変化する（連合性metaplasticity）ことで回路の挙動が変わると考え実験を進めている。

⁴³ Okada D (1992) J. Neurochem. 59, 1203-1210

⁴⁴ Shibuki K, Okada D (1991) Nature 349, 326-328

⁴⁵ Okada D et al. (2004) Neuroscience 125, 461-472

⁴⁶ Hartell NA, Furuya S, Jacoby S, Okada D. (2001) NeuroReport 12, 25-28

⁴⁷ Okada D, Asakawa S (2002) Biochemistry 41, 9672-9679

⁴⁸ Okada D (2000) J. Neuroscience Methods 101, 85-92

⁴⁹ Frey U and Morris RGM (1997) Nature 385, 533- 536

⁵⁰ 岡田大助、小澤史子、井ノ口馨：第 28 回日本神経科学大会シンポジウム 2005 横浜

【当該研究分野の発展状況】

可塑性における NO の作用機序が世界中で検討され始めた。海馬後期長期増強のシナプスタグ仮説への NO の関与という我々の発見は、新しい NO 作用を示すだけでなくシナプスタグの実体やシグナル系の理解への手がかりであり、神経回路の挙動自体の理解やその操作に重要なものとなるだろう。更に、NO による連合性 metaplasticity は、一度習得したものに近いものは覚えやすいということ、即ち概念、抽象化につながると考えられ、生体での回路挙動を理解する上で新しい観点からの重要な仮説である。

(1 2) 神崎 亮平 (3 期 生)

【さきがけ研究課題】

昆虫の微小な脳にひそむ知を探る

- 原始的記憶機能による行動発現メカニズムの研究 -

【さきがけ研究期間】

1996 年 10 月 ~ 1999 年 9 月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

昆虫は飛行、歩行、遊泳などの多様な行動様式を示し、時々刻々と変化する環境情報を適切に捉え、餌や交尾のパートナー・産卵場所の探索・帰巢・逃避、さらには高度な記憶・学習行動、社会行動を発現する。このような行動は、わずか 10^4 ~ 10^6 程度のニューロンから成る脳（微小脳）と、体長数センチメートルの体腔内の筋運動系の活動によって生じる。微小脳をもつ生物の、常に変化する環境に適応した行動を発現するための「知」を、神経機構から解明することが「さきがけ」における研究目的である。

【さきがけ研究前の状況・成果】

昆虫、とくに鱗翅目昆虫の雄は、雌の放出するフェロモンの匂いに対して、数キロにわたる定位行動を示す。この行動は、カイコガではフェロモンを構成する単一の化学物質（ボンピコール）により確実に発現する。匂い情報は自然環境下では、時々刻々とその分布のパターンを変化させるが、このような常に変化する匂い環境下での匂い源探索がきわめて困難な問題であることは容易に想像できる。

カイコガは、脳内にプログラム化させた行動パターンをもち、この行動パターンは、匂いに遭遇するたびに誘起される。すなわち、空中での匂いの分布に依存して、定型化した中枢プログラムのセットとリセットを繰り返すことにより、複雑に変化する匂い環境下で定位に成功することを明らかにした。また、この定型的な行動は、脳から胸部運動系に下降する、電子回路の記憶素子であるフリップフロップと類似の神経応答により指令されることを示し、多様に変化する匂い環境下において、環境に適応するための1つの行動戦略とその制御信号をはじめて明らかにした¹。

【さきがけ期間中の状況・成果】

上記のように、電子回路では記憶素子として機能するフリップフロップ応答が、匂い源定位の行動制御に関わることを明らかにしたので、「さきがけ」ではこのきわめてユニークな応答パターン、すなわち、原始的な記憶ともいえるフリップフロップ応答が、脳内のどのような神経回路によりいかにして形成されるのかを単一神経のレベルから解明すること

を目指し、その回路の全容を「さきがけ」期間中に明らかにした²⁻⁴。このような少数ニューロン系による行動制御法は、多様に変化する環境に適応するために、少数ニューロン系の生物が獲得した設計デザインであり、環境との相互作用により、少数ニューロン系でも多様な行動様式を発現させ、行動に柔軟性を持たせるための、すなわち環境適応のうえで重要な脳機能であると考えられる。

-
1. Kanzaki R J Comp Physiol A 182 267-276 (1998)
 2. Mishima T and Kanzaki R J Comp Physiol A 183 273-282 (1998)
 3. Ai H, Okada K, Hill ES, and Kanzaki R Neurosci Lett 258 135-138 (1998)
 4. Mishima T and Kanzaki R J Comp Physiol A 184 143-160 (1999)

【さきがけ期間後の状況・成果】

「さきがけ」により、匂いの情報がカイコガの脳内においてどのような情報経路を経て処理され、行動発現にいたるかが、神経レベルで解明されてきた²⁻⁴。これらの知見をベースとし、昆虫のような微小な脳を構成する全ニューロンの3次元構造や、生理機能などの集約したニューロンデータベースを構築し、ニューロンレベルから、生物学的分析法と工学的構成法により脳システムを再構成するための研究を開始した。分子遺伝学的手法による特定ニューロンのマーキング、特定ニューロンの神経応答や3次元形状の計測（視認下プローブ刺入法）^{8,11,12}、膜電位やCaイメージングによる複数ニューロンの機能解析^{5,7,9}、脳内アミンの分析^{6,10,13}、行動分析と、分子から神経、神経回路、行動に至るマルチスケール計測法の確立と網羅的なデータの取得、そしてそれらの情報のデータベース化、データベースから脳機能解析¹⁴をととした昆虫の脳システムの理解をすすめることができるようになった。

【当該研究分野の発展状況】

脳というとヒトあるいは高等脊椎動物の脳をイメージするが、環境情報を処理して行動を発現し、環境に適応するための情報処理装置という意味では、昆虫のような微小な生物の持つ神経システムももちろん脳である。当該研究分野の研究により、分子からニューロン、神経回路、行動にいたるマルチスケール計測と解析が昆虫の脳において可能となった。脳というひとつの複雑なシステムをシステムとして理解し、またそれを再構成する手立てが確立されつつある。さらにはこのような脳システムの機能そのものを神経レベルで書き換えることも技術的に可能となってきた。最新の遺伝子工学技術、計測技術を駆使できる対象として昆虫の脳システムはきわめて優れたモデル脳としての役割を果たしている。また、このような神経レベルでの理解が可能な脳システム自体を用いて、機械システムを制御する「生体-機械融合システム」という新しい切り口による脳システムのさらなる理解やその機構の工学的応用研究が始まっている。

-
5. Okada K and Kanzaki R *Neurosci Lett* 316 133-136 (2001)
 6. Hill ES, Iwano M, Gattellier L and Kanzaki R *Chemical Senses* 27 475-483 (2002)
 7. Hill ES, Okada K and Kanzaki R *J Exp Biol* 206 345-352 (2003)
 8. Kanzaki R, Soo K, Seki Y and Wada S *Chem Senses* 28 113-130 (2003)
 9. Ai H and Kanzaki R *J Exp Biol* 207 633-644 (2004)
 10. Gattellier L, Nagao T and Kanzaki R *J Exp Biol* 207 2487-2496 (2004)
 11. Seki Y, Aonuma H and Kanzaki R *J Comp Neurol* 481 340-351 (2004)
 12. Wada S and Kanzaki R *J Comp Neurol* 484 168-182 (2005)
 13. Iwano M and Kanzaki R *Zool Sci* 22 199-211 (2005)
 14. Yamasaki T, Isokawa T, Matsui M, Ikeno H and Kanzaki R *Neurocomputing* (accepted) (2005)

(1 3) 小島 正己 (3 期生)

【さきがけ研究課題】

遺伝子をツールとして脳のはたらきを知る
- 遺伝子をツールとして神経機能を知る -

【さきがけ研究期間】

1996 年 10 月 ~ 1999 年 9 月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

私のさきがけ研究の目的は、神経機能を外的に調節する、あるいは可視化できる遺伝子を開発し、これをツールとして脳機能を理解することであった。さきがけ研究を開始した平成 8 年当時は、このような神経研究はまだ存在せず、私の研究はとてもチャレンジングな研究であった。しかし、私が目指した遺伝子調節領域を神経機能ツールとしようとする研究や緑色蛍光蛋白質 GFP を用いた神経機能蛋白質の可視化の研究は今では日常的な実験手法となった。さきがけ研究に没頭していた若き自分にはこのような時代の到来は全く読めなかった。

【さきがけ研究前の状況・成果】

海馬という重要な脳領域で強くマーカー遺伝子を発現する遺伝子調節領域をトラップしたマウスが存在しているという状況であった。

【さきがけ期間中の状況・成果】

上記の海馬特異的遺伝子発現調節領域を含むと思われる遺伝子領域約 300 k b を単離し、その中から海馬特異的な遺伝子発現を行う領域を絞りこむ実験を緑色蛍光蛋白質 GFP をマーカーにしてトランスジェニックマウスの作成によって進めた。待ち時間の多い研究であったため、緑色蛍光蛋白質 GFP に神経栄養因子 BDNF (脳の神経細胞の生存・成長・神経伝達を調節する必須の蛋白質) をつないだ遺伝子を作製しその融合蛋白質の動態を生きた神経細胞の中で可視化する研究も同時に進めた。その結果、神経栄養因子 BDNF の分泌を顕微鏡下で可視化する実験系の構築に成功した。

【さきがけ期間後の状況・成果】

数多くのトランスジェニックマウスを作成したが、海馬特異的に GFP を発現するマウスは得られなかった。つまりツールとなる遺伝子断片の単離には至らなかった。理由としては、そのような遺伝子断片カセットの機能だけでは海馬特異的遺伝子発現が得られない可能性が考えられる。現在は発想を変えて、海馬領域で強くマーカー遺伝子を発現するマウ

スから ES 細胞の単離しそのマーカー遺伝子領域に他の遺伝子をノックインしたいと考えて研究している。

一方、神経栄養因子 BDNF の分泌のダイナミクスを GFP によって可視化するというプロジェクトは実験系が完成し最初の論文発表を行った (Journal of Neuroscience Research, 2001)。しかし、この研究は予期せぬ方向に発展していった。この論文を発表したころ、ヒトゲノムプロジェクトは各人の遺伝子配列の差異 (SNP) を発見したが、その分子機能の解析は進んでいなかった。神経栄養因子 BDNF の SNP も同様であり脳機能への影響は全く理解されていなかった。この問題に答えるため、私は SNP をもった BDNF に GFP をつないで海馬神経細胞に導入した。その結果、SNP が BDNF の分泌を阻害することを我々は世界で初めて見出した。この時、ヒトの海馬依存的なエピソード記憶も阻害されることから、GFP によって可視化された BDNF の SNP による機能低下は我々の脳機能に影響する可能性が示唆された (Cell, 2003)。この論文は脳機能と分子機能の関係を理解する研究手法を提案した画期的論文として今も数多くの論文によって引用されている。

【当該研究分野の発展状況】

遺伝子をツールとして脳機能を探る研究は昨今数多く発表されるようになった。特に、GFP をもちいた分子動態の研究は、神経細胞全体の構造変化、微細構造変化 (例えばスパイン)、神経細胞内における分子間相互作用などの可視化研究に顕微鏡技術の進歩が加わり年々進歩を続けている。しかし、神経系遺伝子の SNP を可視化したのは我々が初めてである。このような可視化研究が神経細胞機能をリアルタイムに観察することを可能にするだけでなく、神経疾患に対する創薬研究といった今後期待されるトランスレーショナルにも応用される可能性は高い。神経系遺伝子の SNP の可視化研究に関しては我々がパイオニアである。世界をリードできるように可視化だけでなくより多くの手法をもちいて SNP の可視化・機能解析に努めたい。例えば、神経系遺伝子の SNP モデルマウスを作製すること、神経系遺伝子の SNP マウスライブラリーを構築すること、これらのマウスを用いた脳の認知機能と SNP の関係を分子生物学的に理解していくこと、精神神経疾患と SNP の関係を理解していくことである。すでにプロトフォームとなる SNP モデルマウスの作製に成功しているので、これらの研究分野の今後の発展に貢献していきたい。

(14) 澤田 誠 (3期生)

【さきがけ研究課題】

脳内での細胞間の協調による高次脳機能発現～ミクログリアによる記憶・学習の制御～

1. 脳内での細胞間の協調による高次脳機能発現 ミクログリアによる記憶・学習の制御
2. 細胞間の協調による脳機能発現の制御

【さきがけ研究期間】

1996年10月～1999年9月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

記憶や学習といった高次脳機能の研究において神経細胞を調べるだけで本当に理解できるのだろうか。現在 LTP や LTD に見られる神経伝達の効率の変化が記憶学習の基本メカニズムと考えられているため、神経細胞でのイオンチャンネルや細胞内伝達系の変化が多く調べられている。しかしこのような神経伝達の効率の変化はシナプスの形態変化を伴うことも報告されており、分解再構築にかかわるプロテアーゼの役割も重要であると考えられている。脳内でのプロテアーゼ活性の多くはミクログリアやアストロサイトによって産生されるため、LTP や LTD の形成に大きく関わっていると考えられるが、これまでの電気生理学的手法ではアプローチがむずかしくほとんど調べられてこなかった。そこで本研究は脳内での細胞間の協調による高次脳機能発現を調べるために LTP 形成におけるミクログリアの役割を検討することを目的として行った。

【さきがけ研究前の状況・成果】

脳のミクログリアについてはあまり注目されておらず、その性質や役割などほとんどわかっていなかった。特に、神経の高次機能に関しては全く研究されていなかった。

【さきがけ期間中の状況・成果】

新生ラット大脳皮質スライスを7-10日ほど培養すると電気刺激に応答して EPSP を生じ、さらにテタヌス刺激を加えることによって LTP が観察される。このとき、テタヌス刺激に換えて単離ミクログリアを添加すると一部の細胞はスライス内部に速やかに侵入し分岐状態をとり、同時に LTP 様の EPSP の増大が生じることを発見した。この現象はアストロサイトやマクローファージではみられず、ミクログリア特有のものであることがわかった。神経可塑性の原理と考えられている LTP や LTD を生じるテタヌス刺激は生理的にはほとんどあり得ないと考えられており、実際に脳内ではテタヌス刺激に代わる何らかのメカニズムが神経可塑性を発現させていると考えられている。今回の結果からミクログリアの機能亢進がそのメカニズムに何らかの役割を果たしている可能性が明らかになった。本研究に

よって記憶や学習といった高次脳機能のメカニズムを理解する上で脳内での細胞間の協調という観点からとらえる必要があることを指摘できた点は重要であると考えている。

一方、本研究機関に開発した脳標的化技術はこれまでに無い方法でこの技術の応用によって脳疾患の新規な治療法などを確立できる可能性がでてきた。そこで、3年間の研究で構築することができたシステムの特性を生かしてミクログリアによる細胞間の協調による脳機能発現の制御について分子生物学的、細胞生物学的に解析するために以下のような研究を行った。

- 1 ミクログリアの神経可塑性調節のメカニズム
- 2 脳疾患の細胞治療への応用

脳特異的細胞移入技術およびドラッグデリバリーシステム担体として有用な株化ミクログリアを用いることによって脳疾患に対する細胞治療の有用性を判定するシステムとして利用価値がある。しかし実際に治療法として応用するにはマウスミクログリアを用いることは現実的でない。そこで、マウス株化ミクログリアを用いてこのシステムが実際の疾患に有用であるかを検討すると同時に、脳特異的細胞移入を規定する分子を同定し、また、ヒト治療に利用できる骨髄細胞中にミクログリアと同等の性質を持った細胞が存在するか否かを検討した。

【さきがけ期間後の状況・成果】

これまでに、脳内に存在するグリア細胞の一種であるミクログリアが脳障害において活性化され、障害部位に集積する能力があり、さらに実験動物の末梢血管から注入されると血液脳関門 (Blood Brain Barrier) を透過して非常に特異的に脳内に侵入する性質があることを見いだした。さらに脳移行性を規定する複数の脳標的化ペプチドを分離することに成功した。さらに、以下の技術を確立して特許を申請した。

- ・ ビオチン-アビジン高分子複合体上に結合した脳移行性ペプチドにより、タンパク質 (抗体分子、GFP など) や人工担体 (金属ナノ粒子) を脳移行型に変換できた
- ・ 脳移行配列を組み込んだ発現ベクターを作成して EGFP, アザミグリーンなどのリコンビナントタンパクを作成したところ、脳移行活性を再現できた

これらの新規技術を実用化するために 2002 年 3 月にバイオベンチャー企業の株式会社ティッシュターゲティングジャパンを設立し、代表取締役就任した。現在独立した研究施設を開設し専任研究員を 10 名雇用して実用化研究を行っている。これらの技術について実用化を目指したアライアンス契約を締結し、早ければ 2007 年をめどに株式公開を目指している。

【当該研究分野の発展状況】

最近 Science 誌などにコメントが表されるようになり、ようやくグリア細胞の多機能性について注目されるようになってきた。今後大いに発展する分野であると期待している。

(1 5) 虫明 元 (3 期生)

【さきがけ研究課題】

手続き的知識としての問題解決とその脳内機構～サルとヒトの知を探る～

【さきがけ研究期間】

1996年10月～1999年9月

【さきがけ研究の目的・位置づけ】

問題解決には、それまでの学習や経験して得た知識から、新たなゴールへ、その知識を融通性をもって動員する必要がある。このような能力の存在は、行動学的には知られていても、実際にどのような新神経機構が関与するのかわかりませんでした。このプロジェクトでは、特に手続き的知識の融通性のある運用とという点から問題解決行動を調べる事とした。特に前頭葉、中でも前頭前野と高次運動野に焦点をおき、霊長類サルからは神経細胞活動を記録して、またヒトでは、fMRIをもちいて神経メカニズムを解明する事を目標とした。

【さきがけ研究前の状況・成果】

高次運動野、特に補足運動野、運動前野と一次運動野を比較してその機能的な差異を明らかにした。連続的な手の運動課題を用いて、それを視覚手がかり、記憶手がかりに基づいて行なわせて、補足運動野は、記憶誘導性の連続運動課題で選択性があり、運動前野は、視覚誘導性の連続運動課題に選択性が認められた。一次運動野にはそのような選択性がなかった。さらに小脳、基底核に関しても、課題選択性を解析したところ、それぞれの核に、特有の選択性を示す細胞が見出された。高次運動野に関しては、さらに補足視野の機能解明も行なった。

【さきがけ期間中の状況・成果】

問題解決課題として、迷路課題をサルに訓練して、その行動解析を行なった。かなり困難な課題で、訓練には時間を要した。しかしその結果、サルは、単純な刺激反応課題としてではなく、迷路経路を視覚座標をベースに解決している事が解明できた。また、そのようなときに障害物を導入しても、迂回できる事が判明した。このような行動解析からサルでも、融通性のある行動選択をできる事がわかった。またヒトで同様の課題を行ってfMRIで調べると、前頭前野、運動前野、一次運動野と順順に活動部位が変化する事が判明した。その中で運動前野に関しては、前後に異なる部位に分かれる事が判明した。迷路課題を行なっている動物の前頭前野より細胞活動を記録して、前頭前野の関与を調べた。

【さきがけ期間後の状況・成果】

迷路課題を訓練した動物からの記録は、期間後も続いて行なっている。前頭前野のみならず、運動前野、一次運動野と記録部位を広げている。問題解決のどの側面に関与するかを、よりはっきりと解明するために、課題を変えて再訓練して、記録しなおしている。高次機能を調べているために、行動もこれまで以上に複雑であり、その解明には目の動きなどのデータ、また細胞活動の示す情報量の解析、さらに同期性の解析を行なっている。成果の一部は、cerebral cortex に掲載された。記録、データ解析は、現在も 進行中であり、興味深い所見が次々出てきている。手順の先読みに関して得られた新しい知見は Neuron に掲載された。また朝日新聞、読売新聞等でも取り上げられた。

【当該研究分野の発展状況】

問題解決とその脳内機構は、大きなテーマとして継続して研究しており、動物実験で行なうのはかなり困難なテーマではあるが、次第に外国でも、一部は central executive function として研究がされるようになってきている。しかし、まだ脳の高次機能に関しては、科学的にアプローチしていくには、まだまだ困難な点が多い。脳の各領域の機能の理解から、ネットワークとして、問題解決行動を理解するには、脳の機能モデルや、脳の微細回路の理解などと組み合わせて、今後統合的に研究を進める必要がある。他分野との連携をどのようにするかが今後のこの研究分野の発展に重要だと思われる。