

戦略的創造研究推進事業
—個人型研究(さきがけ)—

研究領域
「脳神経回路の形成・動作と制御」

研究領域事後評価用資料

研究総括: 村上富士夫

2017年2月

目 次

1. 研究領域の概要	1
(1) 戦略目標	1
(2) 研究領域	2
(3) 研究総括	3
(4) 採択研究課題・研究費.....	4
2. 研究領域および研究総括の設定について.....	9
3. 研究総括のねらい	10
4. 研究課題の選考について	11
5. 領域アドバイザーについて	12
6. 研究領域の運営の状況について.....	13
7. 研究領域のねらいに対する成果の達成状況.....	14
8. 総合所見	20

1. 研究領域の概要

(1) 戦略目標

「神経細胞ネットワークの形成・動作の制御機構の解明」

① 具体的な達成目標

分子細胞レベルから行動レベルの最新の研究手法を用いて研究することにより、脳の神経回路(標的認識制御、シナプス制御、ネットワーク制御)のみに留まらず、領域・領野の形成や細胞死制御なども含め、機能分化した機能素子間の高度な相互依存・相互作用によって極めて全体性の高いシステムを形成する脳の統合的理解を目指すものである。

具体的には、病態脳に特化した他研究との相乗効果を通じて、精神・神経障害の早期診断・治療、加齢による認知症対策につながる機構の解明や、システム神経科学的アプローチによる他研究との相乗効果を通じて、脳機能の改善・補助技術の展開につながる機構の解明、さらには人文・社会科学とも融合した社会性脳科学(認知学)的アプローチによる他研究との相乗効果を通じて、ヒトの社会的行動異常(社会性障害)や発達障害の原因究明や、言語習得、豊かな対人コミュニケーションの実現につながる脳機能の解明に貢献することが期待される。

② 目標設定の背景・社会経済上の要請

本戦略目標の想定する研究は、ヒトの社会的行動及び社会環境と脳機能の双方向的関係を明らかにすることにより豊かな社会の実現に資する基礎研究であるとともに、ネットワーク制御技術の開発を通じて脳内情報解読技術の高度化等をもたらす革新的要素技術の創出に資する基礎研究である。さらには、神経ネットワークの異常が原因と考えられる精神・神経疾患のメカニズム解明によって健やかな人生を支える研究開発にも資する基礎研究である。また、社会からの脳科学研究に対する期待や関心が高まりつつある一方で、脳科学研究の有効性が発揮できている部分はいまだ萌芽的な段階であるため、基礎研究を一層強化する必要性も提言されている。こうした背景を踏まえ、ハードウェアとしての脳組織の形成とソフトウェアとしての神経回路制御機能の解明を目指す本戦略目標は、政策的な要望の高い内容であると言える。さらには、その研究成果は、脳神経科学のみならず多くの関連領域と臨床応用にも寄与するものであり、本戦略目標に基づく基礎研究を推進することは、現代が抱える様々な社会的問題を解決するための科学的基盤を与え、脳科学研究全体の発展につながるものである。

より具体的には以下が期待される。

(i) 神経回路の働きはシステムとしての脳機能の源であり、神経回路の形成と機能の基本原理の解明により、脳そのものの理解に直結することが期待される。

(ii) 本研究の推進・進展により、標的認識制御やシナプス制御の異常等が原因と考えられる発達障害、精神・神経障害の早期診断・治療につながることを期待される。

(iii) 本研究の推進・進展により、記憶・学習の機構や成熟脳におけるシナプス機能維持機構が解明され、加齢による認知症対策への貢献が期待される。

(iv) 本研究の推進・進展により、環境や経験に依存する臨界期(感受性期)の機構が明らかになり、将来的には教育への応用が期待される。

③目標設定の科学的裏付け

脳科学研究は、過去10年間で、脳の記憶・学習メカニズムの解明、精神神経疾患の病因解明、脳とコンピュータのコミュニケーション技術の開発、脳の発達とその感受性期(臨界期)の分子過程の分析等が飛躍的に進んだ。さらに、ヒトゲノムの全解読を皮切りに、ゲノム、遺伝子、RNA、タンパク質等に関する研究プロジェクトが実施され、分子生物学の新しい成果が次々と生み出されてきた。また、神経細胞、ネットワーク、領域・領野の活動をイメージング等により計測する技術も格段に進歩した。脳科学研究は、まさに今、これらの分子生物学、イメージング技術という強力な手段を有効に活用することにより未曾有の発展が期待される段階にある。

また、記憶や学習等の神経回路の機能研究では、運動学習の基礎過程である小脳長期抑圧とその機構解明や計算論、大脳皮質や小脳における神経回路発達の臨界期の機構解明、記憶機構に中核的役割を果たす伝達物質グルタミン酸受容体の構造と機能の解明等、電気生理学と分子生物学を中心に、我が国発の独創性の高い研究が行われてきている。本研究は、こうした我が国の高いポテンシャルを活かすことで、加齢等による脳機能低下といった現代社会が直面する諸問題に対して、真に科学的な観点から応えていこうとするものである。

(2) 研究領域

「脳神経回路の形成・動作と制御」(平成 21 年度発足)

本研究領域は、脳の統合的理解を目指し、新たな視点に立って脳を構成する神経回路の形成やその動作原理ならびにその制御機構の解明に挑戦する研究を対象とした。

具体的には、神経回路や脳の機能単位である神経核・層構造の形成、領域や神経細胞の特異性の獲得、単一神経細胞における情報処理、神経細胞間の情報伝達やその可変性、神経細胞のネットワークとしての機能発現や可変性、さらには複雑なネットワークの集合体である領域・領野等の形成機構および動作原理、ネットワークの制御機構の研究を対象とした。また、グリア細胞など神経細胞以外の神経系の細胞の役割や、神経細胞数の維持の機構に関わる研究も含めた。さらに、神経回路形成や動作原理の解明の飛躍的発展につながるような、革新的な基盤技術の創出も対象とした。

(3) 研究総括

村上富士夫 (大阪大学 名誉教授)

(4)採択研究課題・研究費

採択 年度	研究者	所属・役職 上段：研究終了時 下段：応募時	研究課題	研究費※ 百万円
平成 21 年度	今井 猛	理化学研究所発生再生総合研究センター チームリーダー	末梢入力に依存した神経回路形成のロジック	100
		東京大学理学系研究科 特任助教		
	今吉 格	京都大学次世代研究者育成センター 白眉研究者	成体脳ニューロン新生の機能的意義	45
		京都大学ウイルス研究所 特定研究員		
	川内 健史	科学技術振興機構 さきがけ研究者	細胞内機能ドメインが大脳皮質形成に果たす役割の解明	100
		慶應義塾大学医学部 特別研究講師		
	小早川 高	大阪バイオサイエンス研究所 研究員	匂いに対する特異的な行動や情動を制御する神経ネットワーク*大挑戦型課題で2年延長のため平成27年度3月終了見込	117
		同上		
	小林 康	大阪大学生命機能研究科 准教授	中脳神経回路網による価値情報の形成機構の解明	39
		同上		
惣谷 和広	理化学研究所脳科学総合研究センター 研究員	抑制系による大脳皮質神経回路網の動作制御機構の解明ー機能イメージングと光刺激法の併用による解析ー	40	
	同上			
田淵 克彦	信州大学医学部 教授	精神発達障害原因解明のための Neuroigin/Neurexin モデルの確立	100	
	生理学研究所 准教授			
千原 崇裕	東京大学薬学系研究科 准教授	脳神経地図の形成と認識を司る分子基盤解明	41	
	東京大学薬学系研究科 助教			

平成 21 年度	筒井 秀和	北陸先端科学技術大学マテリアルサイエンス研究科 准教授	膜電位の時空間計測における、次世代技術開発	76
		大阪大学医学系研究科 助教		
	橋本 浩一	広島大学医歯薬学総合研究科 教授	小脳のシナプス刈り込みと機能的神経回路形成の機構解明	39
		東京大学医学系研究科 准教授		
	疋田 貴俊	京都大学医学研究科 特定准教授	運動・精神機能を司る大脳基底核神経回路の制御機構	37
		大阪バイオサイエンス研究所 研究員		
	松田 孝彦	京都大学物質細胞融合システム拠点研究員	成体網膜におけるニューロン新生・新規回路形成の可視化と制御	38
		ハーバード大学遺伝学部門 研究員		
	宮本 浩行	理化学研究所脳科学総合研究センター 研究員	脳回路網の再編成における睡眠の役割	33
同上				
山口 瞬	岐阜大学医学研究科 教授	脳内分子変化と電気生理学的・行動学的変化の統合解析	95	
	神戸大学医学研究科 准教授			
山中 章弘	名古屋大学環境医学研究所 教授	本能機能を司る視床下部神経回路操作と行動制御	42	
	自然科学研究機構生理学研究所 准教授			
和田 浩則	情報・システム研究機構遺伝学研究所 特任研究員	機械刺激受容体と神経軸索組織の構築基盤	40	
	新潟大学超域研究機構 准教授			
平成 22 年度	安部 健太郎	京都大学医学研究科 講師	後天的な音声コミュニケーションの神経機構とその発達メカニズムの解明 *大挑戦型課題で2年延長のため平成28年度3月終了見込	59
		京都大学生命科学研究科 助教		
	大森 義裕	大阪大学蛋白質研究所 准教授	繊毛が神経回路形成・維持・機能発現に果たす役割とその分子メカニズム	40
大阪バイオサイエンス研究所 副部長				

平成 22 年度	久場 博司	名古屋大学医学系研究科 教授	聴覚神経回路での入力依 存的な神経活動制御	103
		京都大学医学系研究科 准教授	*5 年型課題のため平成 28 年度 3 月終了見込	
	小宮山 尚樹	カルフォルニア大学サンディエゴ校 Assistant Professor	大脳皮質の微小回路の学 習に関連した可塑性	100
		同上	*5 年型課題のため平成 28 年度 3 月終了見込	
	佐藤 純	金沢大学医薬保健研究域脳肝インタ ーフェースメディシン研究センター 教授	ショウジョウバエ視覚系 における機能的な神経回 路形成機構の解明	40
		金沢大学フロンティアサイエンス機 構 特任准教授		
	山東 信介	東京大学工学部 教授	神経伝達物質の動的分子 挙動解析を実現する革新 的技術の開発	14
		九州大学稲盛フロンティア研究セン ター 教授	*「最先端・次世代研究開 発支援プログラム」採択に より第 1 年度で終了	
	杉山 清佳	新潟大学医歯学系 准教授	臨界期を制御するホメオ 蛋白質の新しい役割	14
		同上	*「最先端・次世代研究開 発支援プログラム」採択に より第 1 年度で終了	
竹林 浩秀	新潟大学医歯学総合研究科 教授	脳の左右非対称性形成機 構とその生理学的意義の 解析	47	
	熊本大学生命科学研究部 准教授			
竹本(木村) さ やか	東京大学医学系研究科 助教	リン酸化による大脳辺縁 系情動回路修飾機構の解 明	44	
	同上			
田中 暢明	北海道大学創成研究機構 特任助教	脳の内的環境を制御する 神経伝達機構	43	
	京都大学医学系研究科 研究員			
戸島 拓郎	理化学研究所脳科学総合研究センタ ー 研究員	神経軸索ガイダンスを制 御する普遍的シグナル伝 達の時空間解析	40	
	同上			

平成 22 年度	中村 渉	大阪大学歯学研究科 准教授	自発行動リズムを制御する体内時計神経回路基盤の解明	40
		大阪大学歯学研究科 特任准教授		
	名越 絵美	ジュネーブ大学遺伝進化学科 アシスタントプロフェッサー	行動の概日リズムを制御する神経回路構築の分子基盤 *5 年型課題のため平成 28 年度 3 月終了見込	100
		ベルン大学細胞生物学研究所 グループリーダー		
	林(高木) 朗子	東京大学医学系研究科 助教	光遺伝学を用いた前頭前野シナプスと個体レベル行動との関連解析	40
ジョンズホプキンス大学精神行動科学 リサーチアソシエイト				
水谷 健一	同志社大学脳科学研究科 准教授	大脳皮質細胞構築における血管発生制御機構の意義	47	
	同志社大学高等研究教育機構 特任准教授			
平成 23 年度	阿部 洋	北海道大学薬学研究院 准教授	シナプス可塑性に関わる RNA 群の革新的イメージング法の開発	40
		理化学研究所基幹研究所 専任研究員		
	宇賀 貴紀	順天堂大学医学部 前任准教授	柔軟な判断を可能にする神経回路の動作原理の解明と制御	40
		順天堂大学医学部 准教授		
	生沼 泉	京都大学生命科学研究科 助教	ガイドランス因子シグナルで普遍的に駆動されるシグナル伝達経路の解明	43
		同上		
	佐藤 明子	広島大学総合科学研究科 准教授	神経細胞における膜タンパク質選別輸送システムの順遺伝学による解明	40
		名古屋大学理学研究科 GCOE 特任研究員		
	佐藤 隆	チュービンゲン大学 ジュニアグループリーダー	霊長類の高次脳機能を担う大脳皮質神経回路の可視化と制御	40
		同上		
谷口 弘樹	マックスプランクフロリダ研究所 グループリーダー	局所コネクティクス:抑制性局所神経回路発達の細胞種特異的解析	40	
	コールドハーバースプリング研究所 ポストドクトラルフェロー			

平成 23 年度	行川(濱田) 文 香	シンシナティ小児病院小児眼科部門 准教授	体温の概日リズムを制御 する分子機構と神経回路 ネットワークの解明 *ライフイベントによる 期間延長により平成 27 年 10 月終了見込	40
		同上		
	早坂 直人	山口大学医学系研究科 准教授	神経グリア相互作用とし ての概日リズム制御系の 新たな理解	40
		近畿大学医学部 講師		
	平田 普三	遺伝学研究所 准教授	グリシン作動性シナプス の活動依存的形成と臨 界期の分子基盤	35
		遺伝学研究所新分野創造センター 准教授		
	堀江 健生	筑波大学生命環境科学研究科 助教	遊泳運動を規定する神経 回路の発生と動作原理の 解明	40
		筑波大学下田臨海実験センター 日 本学術振興会特別研究員		
	松尾 直毅	大阪大学医学研究科 准教授	個々の記憶情報をコード する神経回路の解析と制 御	40
		京都大学次世代研究者育成センター 特定准教授		
松田 信爾	電気通信大学情報理工学研究科 准 教授	光による細胞内輸送とシ ナプス可塑性の制御 *5 年型課題のため平成 29 年度 3 月終了見込	89	
	慶應義塾大学医学部 講師			
村越 秀治	生理学研究所 准教授	シグナル分子の活性化観 察と操作によるシナプス 可塑性機構の解明	40	
	Duke 大学神経科学科 研究員			
吉田 知之	富山大学医学薬学研究部 准教授	中枢シナプスオーガナイ ザーによる標的認識と特 異的シナプス形成の調節 機構の解明	40	
	東京大学医学系研究科 講師			
		総研究費	2320	

※ 各研究課題とも研究終了時の見込みの総額

2. 研究領域および研究総括の設定について

(文責 JST)

JSTは、国が1.(1)のとおり定めた戦略目標の下、研究領域及び研究総括について研究主監会議にて事前評価し、以下のとおり選定した。

① 研究領域

- 1 「脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創出」(CREST)
- 2 「脳神経回路の形成・動作と制御」(さきがけ)

本研究領域は世界的にも高い水準にある日本の脳科学研究をさらに発展させ、次世代における国際的競争力を強化することを目的に、脳神経科学における神経回路の発生・発達・再生の分子・細胞メカニズムを中心とした基盤的かつ統合的な理解を目指す研究を対象としている。

研究領域1においては、将来的には脳神経の障害・機能不全を原因とする疾患に対する革新的な治療技術・予防技術・回復技術・診断技術等が開発されることも視野に入れ、脳神経回路の形成・動作を解析する研究を幅広く推進する。単なるしくみの理解に止まらず、脳神経回路の形成・動作の制御技術を創出する端緒を得ることも必要であり、場合によっては臨床や工学などを含めた、異分野の多様な研究グループがチームを構成して研究推進することが有効と考えられ、CRESTで実施することが適当である。

研究領域2においては、既存の概念にとらわれない新しい切り口で脳の統合的理解を目指し、脳の構成要素やシステムからのアプローチも包括した脳神経回路の形成・動作および制御機構の研究を中心に、次世代における国際競争力の強化につながる創造的研究を実施する。また、これらの研究の飛躍的發展に資する革新的な研究手法の開発も視野に入れ推進する。そのため、斬新な発想でチャレンジングなテーマに取り組むことのできる若手を主体とした、さきがけで実施することが適切と考えられる。

以上の通り、CREST・さきがけのいずれの研究領域も広く脳科学研究の発展を通じた将来的な技術シーズ創出に資する様に考慮されており、目指す戦略目標の達成に向けて適切に選定されている。また、上記の通り様々なアプローチ、分野からの革新的提案が期待できるべく考慮されており、いずれの研究領域においても幅広い分野から多様で優れた研究提案が多数見込まれる。

② 研究総括

村上富士夫氏は、神経科学、特に神経回路形成や神経細胞移動の専門家として広く知られている研究者である。同氏は神経回路形成の機構と細胞移動の機構との関係を明らかにし、それらの統合的理解を目指して研究を進めてきた。主な業績としては「脳の構築と神経回路形成における細胞移動の役割」(文部科学省科学研究費補助金 特定領域研究「統合脳」)等において、大脳皮質における神経細胞の移動のダイナミクス解析を通して、それまでの神経

細胞の移動の概念を変える研究結果を生み出した。また、細胞動態の可視化技術開発においても最先端の成果を上げており、国際的に大きく貢献した実績を有する。これらの基礎研究において十分な実績、見識があり、本研究領域において必要な、高い先見性・洞察力を有していると思われる。

現在（注・設定当時）大阪大学大学院生命機能研究科長を務め、教育や若手研究者の育成にも熱心に取り組んでいる。また、日本神経科学会理事や日本神経化学会評議員等の要職を務めていることから明らかなように、当該分野の研究者からの信頼も厚く、公平な評価を行っていると見られる。

これらを総合すると、本研究領域について、先見性および洞察力を有すると同時に、適切なマネジメントを行う経験・能力を有し、あわせて関連分野の研究者から信頼され、公平な評価を行いうる人物と見られる。また、若手研究者の応募が見込まれるさきがけ研究領域の研究総括として適任と考えられる。

3. 研究総括のねらい

ヒトの精神活動は脳の働きによる。脳の働きはヒトでは1000億個とも言われる神経細胞と神経細胞が伝える電気信号が基本となり、脳の中では無数の神経細胞がシナプスを介してネットワークを形成して信号のやり取りをしている。したがって精神活動の仕組みを解明するには神経細胞によって形成される神経回路とその働きを知れば良いわけであるが、それは神経細胞の数の多さ、多様性、構造の複雑さなどからそれほど容易なことではない。単一の神経細胞レベルでもその形態、神経回路、神経伝達物質と受容体、イオンチャネルの機能などどれをとっても複雑で多様性に富んでいる。そのため以前はその複雑さゆえ、脳にアプローチするため闇雲に神経細胞からその活動を記録してデータを解析するという手段が取られた時期もあったが、近年の脳研究の進展や電気活動測定技術の向上、分子生物学的手法の導入、顕微鏡を用いた測定技術の発展、またそれらを組み合わせたライブイメージング技術の応用等、様々な研究技術や関連研究分野の発展により、神経回路研究の精度は向上し、新しい局面を迎えた。例えば発生神経科学の発展は、脳の構築原理から神経回路の本質へのアプローチに道を拓き、個体での遺伝子操作、改変遺伝子の導入とライブイメージングは、神経ネットワークの活動を細胞レベルで4次元的に捉えることを可能にしつつある。様々なコンディショナル遺伝子改変動物作製技術の発展は、神経細胞や神経回路の構築に必要な分子と精神活動との関係の解明を着実に進展させつつある。これらの神経回路の働きに関する研究の爆発的発展は脳の仕組みの解明に留まらず、脳の疾患の病因解明や治療法の開発にも新たな可能性を拓いてくれるものと考えられる。本研究領域では神経回路の形成・動作と制御の研究を新たな視点、技術を持って強力に推進することにより、脳の仕組みの解明に弾みをつける事を目指している。そのための方法論はまだ確立されたものがあるわけではないため、研究課題としては、上記研究項目に関連するもので

あれば、特に限定せず、意欲のある若手研究者からの斬新で独創的な方法やアイデアに基づく研究課題の提案の採択をはかった。

4. 研究課題の選考について

(1) 募集方針

脳の統合的理解を目指し、新たな視点に立って脳を構成する神経回路の形成やその動作原理ならびにその制御機構の解明に挑戦する研究を対象とし、具体的には、神経回路や脳の機能単位である神経核・層構造の形成、領域や神経細胞の特異性の獲得、単一神経細胞における情報処理、神経細胞間の情報伝達やその可変性、神経細胞のネットワークとしての機能発現や可変性、さらには複雑なネットワークの集合体である領域・領野などの形成機構および動作原理、ネットワークの制御機構の研究、またグリア細胞などに関わる研究、さらにこれらの分野の飛躍的發展につながるような革新的技術の創出を目指した研究を含めて募集を行った。

(2) 選考方針

審査に当たっては、応募者と利害関係にある評価者の関与を避け、他制度による助成とその対象課題にも留意し、公平な判断を期した。書類・面接選考では、研究構想の意義、研究計画の妥当性、準備状況と提案課題の実現性を考慮し、またさきがけの趣旨に照らして、研究課題とその実施体制の独立性、ならびに新課題への挑戦性を重視した。

(3) 選考過程と結果

平成 21 年度に 208 件、平成 22 年度に 210 件、平成 23 年度に 228 件、総数 646 件の応募があった。

これらの研究提案について、それぞれの提案につき 3 名の領域アドバイザー・外部査読者の意見を求めた。(第 2 期研究提案書の査読において、東京大学医学系研究科の森憲作教授に外部査読者を委嘱した。) 査読結果に基づく書類選考会での検討を経て、特に優れ、研究領域の趣旨に合致した研究提案 96 件(平成 21 年度に 34 件、平成 22 年度 33 件、平成 23 年度 29 件)を選びだし、これらの提案者に対して面接選考を行った。面接選考に当たってはプレゼンテーションと質疑応答を行い、これらの内容に対する領域アドバイザーのコメントを参考とし、多様な分野と方法論、また多様な研究者を糾合することによる相乗効果も目指して、最終的に 45 件(平成 21 年度に 16 件、平成 22 年度に 15 件、平成 23 年度に 14 件)を採択した。(ただし、平成 22 年に「最先端・次世代研究開発支援プログラム」に採択された 2 期生の 2 名は初年度末で終了した。) 応募数に対する採択率は、平成 21 年度 7.7%、平成 22 年度 7.1%、平成 23 年度 6.2%であった。

5 年型として採択した研究提案は計 9 研究課題であるが、これらに加えて 3 年型大挑戦課

題として採択し、審査を受けて2年間の延長が認められたもの2研究課題(1期小早川、2期安部)がある。また、大挑戦課題として平成21年度と平成22年度にそれぞれ2研究課題を採択したが、うち1研究課題は最先端・次世代研究開発支援プログラムに移行して終了した。

採択に際して提案者の性別を考慮しない方針で臨んだ。平成21年度は採択した研究者に女性は含まれなかったが、平成22年度には4名、平成23年度に3名の計7名の女性研究者を採択した。これは採択研究者数45名に対して15.5%に当たり、三ヵ年における研究提案者総数中の女性の割合15.7%に近い割合であった。採択者の平均年齢は36.4歳であった。

採択者の研究実施場所は、国内では熊本から新潟にわたり、その後異動により札幌にも及んでいる。また、国外を研究実施場所とした採択者は5件に及んだ(うち1名は研究開始時に国内へ異動)。

採択者の出身学部は医歯学系11、薬学系4、理学系20、農学系2、工学系8であった。

採択課題の研究内容は、方法論的には有機化学・遺伝子・分子・細胞から組織・生理・行動にわたり、扱う脳の部位も嗅球・網膜から大脳皮質、大脳基底核、間脳、中脳、小脳、脊髄に至り、技術的には従来の各種方法論に加え光刺激法、イメージング、遺伝子改変マウスなどを含み、実験動物としてはサル、マウス、魚類、ショウジョウバエなどを用いるものが含まれている。

このように、研究領域方針として企図したとおり、多様な課題、多様な背景経歴、多様な方法論・アプローチ、多様な専門性を持つ研究者集団を構成することができた。

5. 領域アドバイザーについて

領域アドバイザー名	所属(※)	役職	任期
上村 匡	京都大学生命科学研究科	教授	平成21年4月～平成29年3月
岡本 仁	理化学研究所脳科学総合研究センター	副センター長	同上
貝淵 弘三	名古屋大学医学系研究科	教授	同上
影山 龍一郎	京都大学ウイルス研究所・物質-細胞統合システム拠点	教授・副拠点長	同上
狩野 方伸	東京大学医学系研究科	教授	同上
川口 泰雄	自然科学研究機構生理学研究所	教授	同上
小坂 俊夫	九州大学医学研究院	教授	平成21年4月～平成28年3月
立花 政夫	東京大学人文社会系研究科	教授	平成21年4月～平成28年3月

能瀬 聡直	東京大学新領域創成科学研究科	教授	平成 21 年 4 月～平成 29 年 3 月
平田 たつみ	情報・システム研究機構遺伝学研究所	教授	同上
藤田 一郎	大阪大学生命機能研究科	教授	同上
虫明 元	東北大学医学系研究科	教授	同上
袖崎 通介	慶應義塾大学医学研究科	教授	同上

※平成 28 年 12 月時点

上記戦略目標の説明にも述べたように脳神経回路の研究は遺伝学的、分子科学的、生理学的、薬理的、細胞生物学的、解剖・組織学的、システム神経科学的等多岐にわたるアプローチを包含し統合して推進する必要がある。このため領域アドバイザーとしても、広範な専門分野から偏らずに人選を行い、それぞれの分野・方法論で第一線の研究を活発に展開しておられる研究者に委嘱した。上記の 13 名にお願いすることができたが、うち 4 名が特に意図することなくさきがけ卒業者であった(上村、平田、藤田、虫明の各領域アドバイザー)。各領域アドバイザーにはそれぞれに非常に多忙な日程のなか、選考会議、領域会議、成果報告会に積極的に参加していただき、有益な討論・助言・コメント等をいただけたのは幸いであった。平田領域アドバイザーは研究領域の女性研究者の研究生活のアドバイス役としてもご尽力をいただいた。

6. 研究領域の運営の状況について

さきがけは個人研究であることを鑑み、サイトビジットでは組織の上司やメンターにその趣旨の説明を丁寧に行い、理解を求めた。また、万が一問題が発生した際には再度研究室に赴き、問題の解決をはかった。一方で本研究領域は神経科学の広範な分野の研究者からなることから、さきがけ研究者間の交流・融合が重要である。そこで採択の際には研究課題は限られた研究分野に限定することなく、さらに所属、地域、性別の区別なくこれを進めた。

領域会議は、議論に集中できるように都会から離れた場所を選び、各研究者が他の研究者の研究内容を正しく理解できるように、事前に要旨集とスライドのファイルの配布を行った。同時に研究者が最新の研究成果を安心して発表できるように、スライドファイルは領域会議終了と共に不可視となるように設定した。プログラム構成上の工夫として、各発表の質疑時間やセッション間の休憩時間を長く確保することにより、さきがけ研究者間の議論や研究総括や領域アドバイザーによる指導、助言を適切に充分行えるようにした。さらに毎回、研究発表とは別に気の張らない雰囲気での交流の機会を設け、研究者間の交流を図った。

研究テーマの進め方に関しては、申請時のテーマから大きくぶれることの内容、助言をお

こなったが、予期せぬ新展開があった場合、これを柔軟にサポートした。

各研究者の支援に関しては、各研究者の研究の進展の状況、異動、研究の急展開などを把握することで、必要な対策を講じ、各研究者の能力を最大限発揮できるような環境作りに努めた。たとえば、多光子レーザー顕微鏡(5500万円)を購入する年次に京都大学から名古屋大学に異動した研究者の場合、大学事務では手続的困難があったため JST 直執行として実施し、迅速に納入・研究実施ができたケース、あるいは研究提案当初想定し得なかった既存の研究設備の著しい老朽化による更新、研究の新展開に伴って新たなマウスシステムの作成が必要となったために増額を行ったケースなどである。また、異動着任した大学で国際シンポジウムを企画した研究者にさきがけの国際強化支援制度を適用し、技術参事が現地でサポートを行った。3年型大挑戦課題として採択された2研究課題は中間評価により大きい発展が予測されたためそれぞれ2年間の研究期間延長を申請し承認された。

各研究者の研究成果を国民にひろく知って貰うために、研究領域としてのウェブサイトの他に個々の研究者に独自のウェブサイトの立ち上げを促し、得られた研究成果の迅速な開示と一般国民にとって分かり易い表現での、研究成果の説明を求めた。

さらに、本研究領域の先駆者でもある領域アドバイザーの経験を研究者に生かしてもらうため、領域会議では領域アドバイザーと研究者の交流を図るとともに、領域アドバイザーによる特別講演を実施した。また、領域アドバイザーは論文投稿や研究室運営においても経験が豊富であるため、「論文の通し方」「研究室の運営法」などに関するパネルディスカッションも実施した。領域会議開催場所の近隣に研究領域のテーマと関連が深い分野で研究を行っている卓越した研究者がいた場合は、研究者の教育に配慮した特別講演の依頼をし、これを実施した。

研究者の成長に関しては目を見張るものがある。43名中26名が期間中に何らかの昇進をし、21名が研究グループの長となった。また、採択時は教授は1名であったが、現在は教授又はそれに相当する職についている研究者は8名となった。さらに、それに留まらず、多くの研究者がそれぞれの研究分野をリードする研究者に育ちつつあるのはこの上ない喜びである。

7. 研究領域のねらいに対する成果の達成状況

本研究領域ではねらいどおりの、しかし期待を大きく上まわる成果が得られつつある。特に個体レベルで遺伝子操作技術やライブイメージングを応用することによる、神経回路の解

析、高次機能を担う神経機構の解明に関わる研究には目覚ましい進展が認められる。大部分の研究者は目覚ましい成果を挙げたが、特筆すべきものとして以下の研究が挙げられる。

山中

光遺伝学の手法を覚醒マウスに適用し、視床下部に発現する神経ペプチドであるオレキシンを産生する神経の活動を抑制するとノンレム睡眠が開始することを見いだした。また、オレキシン神経細胞特異的に橙色の光を感知して神経活動を抑制するハロロドプシンを発現する遺伝子改変マウスを新たに作成し、その活動を光で抑制したところ、覚醒して行動していたマウスがノンレム睡眠を開始した。本研究はオレキシン神経の活動が覚醒の維持に重要であることを個体レベルで示すのに成功したものである。

小宮山

運動学習中の大脳皮質にある「運動野」の多数の神経細胞の活動を同時かつ経時的に可視化することにマウスの実験で成功した。運動野の神経活動は、運動行動の制御に重要な役割を果たすと考えられ、運動野の神経活動と実際の運動行動は、密接で安定した関係があるとされてきた。しかし、運動学習によって、この関係がどう影響を受けているのか詳細は不明であった。小宮山は、2週間にわたる運動学習中に起こるマウスの神経回路変化を可視化する手法を開発した。その結果、学習が進むにつれて神経活動と運動の関係が固定され、学習した運動に特化した神経活動パターンが徐々に形成されることを見いだした。さらに、同じ学習中に神経同士のシナプス結合を観察し、学習中の神経活動パターンの変化が、運動野内での神経回路のつながり方自体の変化によるものであることを直接示すことに成功した。

正田

大脳基底核神経回路の直接路と間接路を薬物投与によりそれぞれ特異的にかつ可逆的に遮断する方法を開発した。正田はこの方法を用いて、乱用薬物による急性行動賦活作用には直接路と間接路の両方が必要であるのに対して、直接路は薬物依存形成と報酬行動に、間接路は忌避行動にそれぞれ重要であることを見出し、報酬・忌避学習という動物の適応行動には異なる大脳基底核回路を用いること明らかにした。

今吉

齧歯類の脳の海馬や嗅球では成体において神経細胞の新生が起こることが知られていたが、その意義に関しては明らかではなかった。今吉は遺伝子改変マウス技術を駆使する事で、生後脳及び成体脳において新生する神経細胞のみを特異的に蛍光標識、あるいは機能阻害することに成功した。それにより新生神経細胞がどのように嗅覚神経回路の形成・可塑性に寄与するのかを明らかにするとともに、嗅球における生後脳・成体脳神経細胞新生が

嗅覚関連学習に寄与している事を明らかにした。

谷口

大脳皮質抑制性神経細胞は、皮質における情報処理において極めて重要である。しかし、多様なサブタイプの存在が機能や発生に関する研究の障害となっていた。谷口は様々なサブタイプ特異的に標識・操作可能なマウスラインを作出し、抑制性神経細胞の発生機序を明らかにしたことは大きな成果である。また、大脳抑制性神経細胞をサブタイプ特異的に操作することが可能になったことにより、これまで解析不能であった発生現象、回路機能が解析可能になりつつある。さらに、光遺伝学を始めとする各種遺伝学的ツールとの組み合わせにより、今後さらなる応用範囲の拡大が期待される。

戸島

神経回路形成のメカニズムの解明にとって、軸索突起にある成長円錐の伸長方向決定の機構の理解は最も基本的な課題である。戸島は極めて高感度な軸索成長円錐ターニングアッセイ法を確立し、これを制御する細胞内メカニズムの解明を進めた。中でも、膜輸送系の役割を明らかにしたことは注目に値する。これまでの研究から、軸索成長円錐での非対称性 Ca^{2+} 上昇が成長円錐の方向転換を引き起こすことが知られていたが、戸島は、成長円錐の片側において Ca^{2+} 依存的にエクソサイトーシスとエンドサイトーシスが調節され、この両者のバランスが崩れることで方向転換が誘発されることを明らかにした。

千原

神経細胞は情報を受け取る側である「樹状突起」と、情報を出力する側である「軸索」を持っており、これら両方の神経突起が適切な標的へ投射することで神経回路を構成する。よって生体内で神経回路が形成される基本原理を理解するには、発生過程の神経細胞の軸索、樹状突起を「脳の中」で可視化し、操作する技術が必要となる。千原は、ショウジョウバエの遺伝学的手法を活用することにより、脳内の単一細胞レベルで遺伝子機能を検証し、世界に先駆けて樹状突起の投射あるいは軸索の伸長に必要な新奇因子を同定することに成功した。生物種を越えた、進化的に保存された神経回路形成の基本原理理解へ繋がる事が期待できる大きな成果である。

林

統合失調症モデルマウスである前頭野特異的 DISC1 ノックダウンマウスにおいて樹状突起スパインの *in vivo* イメージングを行ったところ、マウスの思春期に相当する時期にスパインが過度に除去され、シナプス密度が大きく減少することを見出した。スパイン減少を予防する薬剤は、統合失調症の関連症状の一つである感覚運動情報制御機能の障害に対してもこのマウスで治療効果を示した。このことは樹状突起スパインが如何に異常行動に

相関するかを示す事に成功したことを意味する重要な発見である。または林はスパイン形態を人為的に消去する新しい技術：Synaptic optogenetics (AS-PaRac1) を確立した。AS-PaRac1 は長期増強が誘導されたシナプスだけを青色光で消去する性質がある。学習後に青色光を照射すると既得学習を消去することも明らかになった。このプローブは記憶学習などの高次機能や病態の理解への大きな推進力になると考えられる。

今井

神経回路の解明には 3 次元的なつながりを知る必要があるが、そのためにこれまでは主に連続切片の解析が用いられてきた。脳組織の深部までイメージング出来ればその効率は飛躍的に高まるが、これまでは光散乱のために表面から数 100 μ が限界であった。近年、脳組織透明化の手法がいくつか報告されているが、今井は短時間で簡便に脳組織を透明化する新しい方法を開発し、それまでの問題点を克服することに成功した。さらにこの透明化法を用いて、嗅球の特定の糸球体に接続する全ての僧帽細胞の樹状突起の形態を 3 次元的に明らかにすることに成功した。今井の開発した技術は世界の研究者に認められ、広く使われはじめている。

安部

鳴禽類ジュウシマツのコミュニケーションに使用される音声シーケンス中に含まれる音素順序の識別能力と、人工的な新規音素順序法則の学習・識別能力について解析し、鳴禽類がヒトの言語能力に類する能力をもつことを明らかにして、それを可能にする神経基盤に迫った。また、そのような音素順序識別能力は生後に社会相互作用により獲得されるものであり、その獲得には先天的な要因と後天的な要因が関わることを明らかにした。安部は独自の「環境制御鳴禽類隔離育成システム」や遺伝子改変技術の開発にも成功しており、極めて独創性・先進性が高い研究である。

将来性の見込まれる研究

小早川

恐怖は身に差し迫った危険によって誘発される情動であり、危険から身を守るために必要となる行動や生理応答を誘発する。齧歯類では天敵の存在を嗅覚入力によって感知して恐怖情動が誘発される。小早川は嗅覚刺激で誘発される行動・情動に着目し、嗅覚一次中枢である嗅球の限局された機能を阻害したマウスを作出することにより、匂い分子の情報が処理される経路の解明に挑んでいる。齧歯類において恐怖情動は freezing 行動の継続時間を指標にして定量的に計測することができる。電気ショックと匂いと関連学習によって後天的な freezing が誘発できる。天敵に由来する匂いは危機回避行動などを誘発するが、freezing 行動の誘発活性は低い。小早川らは、天敵に由来する匂い分子の化学構造を最適化することで、後天的恐怖に匹敵する freezing 行動を先天的に誘発する匂い分子の開発に成功した。そしてこれを用いて嗅覚入力による先天的 freezing 行動と後天的な freezing 行動の制御メカニズムを c-fos と arcRNA の発現レベルを指標として恐怖行動に深く関与していることが知られている扁桃体に着目して比較した。その結果扁桃体は先天的と後天的な恐怖の特異性は表現するが、先天的な恐怖のレベルは表現しないのたいして、中脳水道周囲灰白の神経細胞は先天的な恐怖のレベルを表現するとの証拠を得た。また、扁桃体中心核のセロトニン 2A 受容体発現細胞の神経活動の先天的恐怖と後天的恐怖の階層性における役割も明らかにしつつある。このように小早川は齧歯類を用い、嗅覚刺激を巧みに使うことで、先天的恐怖、後天的恐怖を司る神経機構に迫りつつある。

松尾

細胞集成体(セルアセンブリ、cell assembly)仮説によると、記憶は脳内にある特定の神経細胞集団(セルアセンブリ)として符号化されて蓄えられると考えられている。松尾らは先に開発した“任意の時期に活動した神経細胞集団に選択的に任意の遺伝子操作を行うことが可能なトランスジェニックマウス”を用いて記憶の獲得時に活動した神経細胞集団の標識可視化や、活動操作を試みている。松尾が最初に取り組んだ課題は、「消去訓練による恐怖記憶の表出の消失に伴い、元の記憶情報(痕跡)も消失するのか?」というものであり、そのために恐怖条件付け学習課題遂行時に活動した神経細胞集団を標識し、翌日、マウスに条件付けを行った箱に繰り返し暴露することにより、文脈恐怖条件付け記憶の消去を行い、その後学習時に活動した細胞群を活性化させるという手法を用い、記憶消去訓練に耐性な恐怖記憶の痕跡が存在することを示した。また、記憶が時間と共に一般化されることに着目し、記憶情報を担う細胞集団の活動がどの脳の領域で、どのような変化を生じるのかという問題にも取り組んでいる。このように松尾は従来アプローチが困難であった脳内に散在する神経細胞集団の活動と記憶との関係の解明に挑戦しており、今後大きな成果が期待される。

新技術・手法の開発

研究は既存の技術を用いることでも進めることが出来る。しかし、独創的な研究をすすめるには独創的な方法を用いる必要があり、その為には自ら技術開発をする必要がある。しかしながら、それには時間を要するため、多くの研究者は既存の技術に依存しがちである。本研究領域には果敢にも新技術の開発に取り組み、成功している研究者が多く見受けられるので、ここにその一部を紹介する。言うまでもなくこのような取り組みは自らの研究の推進につながるだけではなく、科学コミュニティー全体への貢献も大きく、高く評価出来る。

トランスジェニックマウスの作製 谷口、今吉、山中

トランスジェニックジュウシマツの開発 阿部

行動遂行中の神経活動の in vivo 観察系の開発 小宮山

組織の透明化技術の開発 今井

樹状突起棘における分子活性化を可視化する FRET プローブの作製 村越

シナプス増強を可視化するプローブ 林

高感度な細胞内 RNA 検出プローブの開発 阿部

特定の神経回路のみを可逆的に遮断する方法の開発 疋田

高速・高感度な膜電位プローブの開発 筒井

学会発表および招待講演

ほぼすべての研究者は活発な学会発表を行い、これまでに国際学会研究会等での発表 241 件、国内学会研究会等での発表 498 件、計 739 件に上っている。これらのうち国際、国内それぞれ 138, 244 件は招待によるもので、学界で注目される研究が多いことが分かる。(添付資料参照)

受賞

日本神経科学学会、日本生理学会、日本生化学会、日本神経化学会、日本細胞生物学会、日本生物物理学会などの学会賞をはじめ、研究機関や民間財団の賞を受けた研究者は、この間に 21 名、32 件に上る。

特許出願

本研究領域の研究課題は基本的には基礎研究的なものが多いにも関わらず、その成果に基づき特許出願を至ったものが、これまでに 7 名の研究者(今井、今吉、小早川、疋田、山中、林、阿部)が出願し、その件数は 14 件に及んだ。

プレス発表、マスコミ報道等

大きな研究成果はプレス発表を行い、これまでに 15 件になる。すべてが朝日新聞、科学新聞、日経新聞、日経産業新聞を始めとする印刷媒体に紹介され、鳥類の歌文法（安部研究者）、脳の光のスイッチ（山中研究者）、睡眠（宮本研究者）など一般に関心の特に高いものはネット媒体も含めて反響を呼んだ。平成 22 年 6 月には NHK 教育テレビのサイエンス ZERO 「こころを動かす嗅覚」に小早川、今吉両研究者が登場した。

8. 総合所見

研究領域全体として大きな成果が挙げられていることを鑑みると、課題選考は概ね適切であったと考えられる。課題選考にあたっては、特定の分野に偏ることのないように留意した。

いっぽう、本研究領域では外国で研究を行っている研究者を複数名（5 名）採択することになった。彼らの参加は国内で活動する他の研究者の視野を広げるとともに、良い意味での刺激を与えるという成果をもたらした。一方、国外から参加した研究者にとっても母国との絆を深め、将来帰国して活動する意志を高める効果も認められた。さらに国外研究者同志の交流を深める機会を与えることにもつながった。また、女性研究者を 5 名採択することが出来たことも恵まれたことであった。これにより研究室では孤立しがちな女性研究者同士の交流、相互扶助の機会を創出することができたことも大きな収穫の一つである。領域アドバイザーとして女性研究者の参加を得ることができたことも、彼女達にとって大きな励みとなった。また、結果として領域アドバイザーの中に 4 名のさきがけ研究者が居たことも研究者にとって大きな励みになったように思われる。

研究領域内での研究者間の交流を促進した結果、研究者同士の共同研究が進んだ。また、それは交流を促進するといった好循環が生じた。その多くは現時点ではまだ成果として顕れてはいないが、今後の発展が期待される。

上にも述べたとおり、本研究領域の研究者は新技術の開発に積極的であり、実際に多くの新技術、実験材料が産み出された。これらは科学コミュニティーの発展に多大な貢献をしつつある。例えば、谷口の作出したマウスラインは世界中の研究者によって利用され、すでに多くの論文が発表されている。組織透明化技術は世界の研究者の多くが注目を寄せている技術の一つであるが、今井の開発した組織透明化技術は他の同様な技術に比べて利点が多く、多くの研究者が使い始めている。これらの新技術によって近い将来、予想出来ない研究の発展や科学技術のイノベーションがもたらされる可能性が高い。

本研究領域では小宮山、林、山中、疋田、今吉、松尾ら多くの研究者が in vivo 標本を用いて神経細胞の操作に成功しており、それにイメージングや行動の観察を組み合わせることで、脳機能解明に向かって突き進んでいる。本研究領域発足時には絵に描いた餅であった研究が実際に進行していることは素晴らしいことである。高次機能や精神疾患などの神経機構の解明もこれらの研究の延長線上にあることは疑いがなく、さらなる発展を願うばかりである。

本研究領域の特徴の一つとして、神経科学の比較的広い領域をカバーしたことが挙げられる。その結果として多くの応募者を得ることができ、真に優れた研究者の選考につながった。また、このことは研究材料、研究手法、研究環境などに多様性のある研究者の採択という結果を生んだが、その結果として異なる考えを持つ研究者の交流の機会を作出することができ、広い意味での異分野交流を促進した。本研究領域から創出された独創的成果の少なくとも一部はこの異分野交流の成果であると考えられることができる。

「さきがけ」は我が国が世界に誇るべき優れた制度である。海外からも高く評価されている。優れた研究者が早い段階から独創的な発想によって研究を進めることは多くのノーベル賞受賞者の若い頃の研究環境にも重なる。昨今の我が国の科学研究情勢を踏まえると、その重要性は高まる一方である。今後本制度がその利点を維持した形で発展していくことを期待したい。

(以下、文責 JST)

本研究領域において、村上研究総括のマネジメントによる適切かつ緊密な支援のもと、国際的に優れた創造的な研究成果が多数得られた。また、研究領域内外、国内外の研究者間の対話や相互連携が活発に行われ、ネットワークの形成・熟成が進んだ。その結果として、研究室を主宰し、それぞれの研究分野をリードする多くの研究者が輩出されている。以上より、研究領域及び研究総括を設定した際の期待は充分果たされたものと考えられる。

以上