



## 4. 事後評価結果

### 4-1. 研究の達成状況及び得られた研究成果(論文・口頭発表等の外部発表、特許の取得状況等を含む)

大脳皮質視覚野錐体細胞のシナプス入力部である樹状突起スパインが「臨界期」のマウスの片目遮蔽によって減少すること(スパイン剪定)、このスパイン剪定にはタンパク質分解酵素の一種である組織型プラスミノゲンアクチベータ (tPA) が関与していること、さらに、この錐体細胞の形態的可塑性は、抑制性機構の発達が引き金となり起こることを示した。

また、大脳皮質神経細胞の樹状突起に特異的に発現する膜タンパク質「テレンセファリン」は、発達期のニューロンにおいて樹状突起フィロポディアの形成・維持に重要な役割を果たし、柔らかなシナプス構造・機能を保つことに関与する分子であることを明らかにした。

視覚野の GABA ニューロンは約半数の PV 陽性細胞とそれ以外の数種の細胞に分けられるが、眼優位可塑性には、特に PV 細胞が重要であることがこのチームによって以前に報告されていた。本研究では、細胞の同定が難しい細胞外記録に代わり、詳細な発火パターンから同定が可能な細胞内記録法を生体内で確立し、PV 細胞自身が入力遮断に対して錐体細胞とは大きく異なる可塑的变化を示すことを明らかにした。

また、キンカチョウの歌学習、音域学習の「臨界期」には、GABA 抑制が重要であることを発見するとともに、その脳内メカニズムの一端を解明した。この結果は、異なる動物種や異なるシステム間において臨界期の形成機構には普遍的なメカニズムが存在し、臨界期の形成に GABA 抑制が重要な働きをしていることを示した。

さらに、当初の研究計画にはない新たな展開として自閉症と臨界期との関連性を示唆したことは基礎的研究から応用に至る明確な道筋を示したもので、今後の研究の発展が期待できる。

本研究では研究代表者のリーダーシップのもと、吉原グループが樹状突起スパイン形成過程におけるテレンセファリンの役割の解明、橋本グループがアデノウィルスベクターを用いたマウス胎仔脳への局所的遺伝子導入技術の開発、ヘスラーグループがキンカチョウを用いて歌学習における GABA 抑制の役割の解明研究を分担し、各グループが本研究の目標を良く理解し、学際的・有機的に融合し、インパクトのある成果をあげたことは高く評価できる。

これらの研究成果は、原著論文(国内 0 件、国際 16 件)、招待講演(国内 20 件、国際 19 件)、口頭発表(国内 5 件、国際 2 件)、ポスター発表(国内 24 件、国際 23 件)で公表された。論文発表は Nature はじめトップレベルの学術雑誌に着実に発表しており高く評価できる。特許出願は国内、海外とも 0 件であったが、基礎的研究に重点をおいた研究であるため、やむを得ないと判断する。また、本研究成果の一部はマスメディア(新聞・テレビ)にも紹介された。(16 件)

下記に主要な成果論文と要約を示す。

マウスを用いて、臨界期に片目を閉じると、10 種類以上あるとされる抑制性細胞の中の 1 つ Fast-Spiking 細胞が、錐体細胞とは逆に、2~3 日後では閉じた目の方により強く反応し、14 日後には開いている目の方により強く反応するというダイナミックな眼優位性の逆転的变化が起きることを明らかにした。また、この Fast-Spiking 細胞の視覚反応の変化が、Fast-Spiking 細胞から情報を受け取る錐体細胞の視覚反応に影響をもたらす、神経回路全体の可塑性を制御していることを明らかにした(Sugiyama Y et al., Nature 2009)。

### 4-2. 研究成果の科学技術や社会へのインパクト、戦略目標への貢献

臨界期におけるシナプスの微細構造変化を明らかにしたこと、その変化に関与する機能分子(テレンセファリン、tPA など)を特定したこと、さらに臨界期に生物種を超えた共通のメカニズムが存在する可能性を独創的な方法で示唆したことなど当初の研究計画に沿って、数々の優れた成果が得られており高く評価できる。

また、10 種類以上ある抑制性細胞の中でも PV 陽性細胞の成熟が、臨界期の開始に必要なことを発見し、さらにマウス視覚野の神経回路を構成する抑制性細胞のうち PV 陽性細胞の視覚反応の変化が、神経回路全体の働きを制御し、従来知られている眼優位性の可塑性に関与していることを明らかにしたことは、画期的な成果である。

さらに、自閉症と臨界期との関連性を示唆したことは、今後、特定の抑制性細胞の臨界期における役割、そのメカニズムを解明することで、弱視だけでなく、精神疾患や発達異常の治療などにも新しい知見をもたらすことが期待できる。

また、本領域の趣旨に合致した方向で研究が進捗しており、学習の基盤をなす脳の可塑性メカニズムのさらなる解明が期待でき、本領域の戦略目標達成に大きく貢献した。

#### 4-3. 総合的評価

本成果は、これまで謎とされてきた臨界期形成の分子メカニズムの研究に扉を開いたもので、国際的に見ても独創性の高い優れた研究成果で高く評価できる。また、当初の研究計画にない新たな展開として臨界期と自閉症との関連を示唆した本成果は、自閉症発症メカニズムの研究に手がかりを与えるもので、脳発達障害研究への展開が期待できるなど、社会への貢献度は極めて大きいと思われる。

以上