

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

「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」  
(2003 年度～2010 年度)

研究総括：津本 忠治

2017 年 3 月



## 目次

|  |    |
|--|----|
| 要旨                                     | 1  |
| 第1章 追跡調査概要                             | 3  |
| 1.1 研究領域概要                             | 3  |
| 1.1.1 戦略目標                             | 3  |
| 1.1.2 研究領域概要                           | 3  |
| 1.1.3 研究総括                             | 4  |
| 1.1.4 領域アドバイザー                         | 4  |
| 1.1.5 研究課題及び研究代表者                      | 4  |
| 1.2 研究領域終了後の発展と波及効果                    | 6  |
| 1.2.1 研究成果の発展状況や活用状況                   | 6  |
| 1.2.2 研究成果から生み出された科学技術や社会・経済への波及効果     | 9  |
| 1.3 研究領域の展開状況(系譜図)                     | 12 |
| 1.3.1 脳機能の発達、学習及び言語機能の獲得               | 12 |
| 1.3.2 障害からの機能回復                        | 12 |
| 1.3.3 神経回路の発達期可塑性のメカニズム                | 13 |
| 1.3.4 神経科学の発展に貢献する研究基礎技術               | 13 |
| 第2章 追跡調査(研究領域全体動向)                     | 17 |
| 2.1 追跡調査について                           | 17 |
| 2.1.1 調査の目的                            | 17 |
| 2.1.2 調査の対象                            | 17 |
| 2.1.3 調査方法                             | 17 |
| 2.2 研究成果概要                             | 19 |
| 2.2.1 研究助成金                            | 19 |
| 2.2.2 論文                               | 23 |
| 2.2.3 特許                               | 24 |
| 2.3 科学技術や社会・経済への波及効果                   | 25 |
| 2.3.1 科学技術への波及効果                       | 25 |
| 2.3.2 社会・経済への波及効果                      | 27 |
| 第3章 各研究課題の主な研究成果及び波及効果                 | 30 |
| 3.1 2003年度採択研究課題                       | 30 |
| 3.1.1 言語の脳機能に基づく獲得メカニズムの解明(酒井邦嘉)       | 30 |
| 3.1.2 高齢脳の学習能力と可塑性のBMI法による解明(櫻井芳雄)     | 35 |
| 3.1.3 幼児脳の発達過程における学習の性質とその重要性の解明(杉田陽一) | 39 |
| 3.1.4 乳児における発達脳科学研究(多賀巖太郎)             | 44 |
| 3.1.5 コミュニケーション機能の発達における「身体性」の役割(中村克樹) | 49 |
| 3.1.6 小脳による学習機構についての包括的研究(平野丈夫)        | 54 |

|       |  |     |
|-------|--|-----|
| 3.2   | 2004 年度採択研究課題.....                     | 58  |
| 3.2.1 | 神経回路網における損傷後の機能代償機構(伊佐正) .....         | 58  |
| 3.2.2 | ニューロン新生の分子基盤と精神機能への影響の解明(大隅典子) .....   | 64  |
| 3.2.3 | 発達期および障害回復期における神経回路の再編成機構(鍋倉淳一) .....  | 69  |
| 3.2.4 | 情動発達とその障害発症機構の解明(西条寿夫) .....           | 73  |
| 3.2.5 | 臨界期機構の脳内イメージングによる解析と統合的解明(ヘンシュ貴雄)..... | 79  |
| 3.3   | 2005 年度採択研究課題.....                     | 84  |
| 3.3.1 | 応用行動分析による発達促進メカニズムの解明(北澤茂) .....       | 84  |
| 3.3.2 | ドーパミンによる行動の発達と発現の制御機構(小林和人) .....      | 89  |
| 3.3.3 | 大脳皮質視覚連合野の機能構築とその生後発達(藤田一郎) .....      | 93  |
| 3.3.4 | 脳発達を支える母子間バイオコミュニケーション(和田圭司) .....     | 98  |
| 第4章   | 科学技術イノベーションの創出に資する研究成果 .....           | 103 |
| 4.1   | 研究課題 言語の脳機能に基づく獲得メカニズムの解明(酒井邦嘉) .....  | 103 |
| 4.1.1 | 研究の概要 .....                            | 103 |
| 4.1.2 | 研究成果の波及と展望 .....                       | 104 |
| 4.2   | 研究課題 乳児における発達脳科学研究(多賀巖太郎) .....        | 113 |
| 4.2.1 | 研究の概要 .....                            | 113 |
| 4.2.2 | 研究成果の波及と展望 .....                       | 114 |
| 4.3   | 研究課題 神経回路網における損傷後の機能代償機構(伊佐正) .....    | 121 |
| 4.3.1 | 研究の概要 .....                            | 121 |
| 4.3.2 | 研究成果の波及と展望 .....                       | 122 |

## 要旨

本資料は、戦略的創造研究推進事業のチーム型研究 CREST の研究領域「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」(2003～2011年)において、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、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)事業及び事業運営の改善等に資するために、追跡調査実施した結果をまとめたものである。

第1章は、研究領域の追跡調査の概要について概説した。まず1.1項では本研究領域全体の戦略目標と研究の概要を示した。次いで研究総括及び領域アドバイザー、また、研究課題の各採択年度、研究課題名、研究代表者とその所属について記載した。1.2項では各研究課題について、本研究領域終了後、研究代表者を中心にどのように研究が発展したかについて調査した結果を示した。またこれらの研究からどのような新たな科学技術上の成果が生み出されたか、あるいは得られた成果が社会や経済に及ぼした影響についてまとめた。

第2章は、本研究領域全体の研究概要について、本研究領域期間中及び終了後の成果、成果物について調査の結果をまとめた。2.1項では本追跡調査の目的と方法について記載した。2.2項ではそれぞれの研究代表者が本研究開始後に獲得した研究助成金の種類、期間中及び終了後に発表した原著論文の数、出願あるいは登録した特許数を表にまとめた。2.3項では科学技術への波及効果として各代表者の受賞、学会・研究会等への貢献、その他の活動状況について、調査した結果を記載した。

第3章は、本研究領域の各研究課題について、まず、本研究領域期間中の研究成果と関連論文をまとめ、次に本研究領域終了後の発展状況を記載した。本研究領域終了後の調査については、研究代表者の研究の全体像を記述した後に、科学技術の発展に寄与した代表的成果を取り上げ、さらに社会的、経済的な波及効果の展望についてまとめた。

第4章では本研究領域終了後、科学技術イノベーションの観点から進展のあった研究代表者のうち、3名の研究者にインタビューを行いその研究成果をまとめた。ここでは特に本研究領域終了後、「脳機能に関する新知見の蓄積」という観点から、各研究者が世界の脳科学の発展の中でどのような展開を図り、成果を上げたかについて聴取し、事前調査の結果と併せ、科学技術上の発展及び社会的波及効果の観点から調査結果をまとめた。

本研究領域では、本研究領域期間中に脳科学の四つの重要な分野(下記)について研究が進められ、科学技術の観点から、人の胎児期及び乳幼児期からの脳の発達過程、ならびに子供から高齢者までの学習のメカニズムや脳の障害から機能回復するメカニズムに対して、解明の基盤となるような知見や解析技術が得られた。

- (1)脳機能の発達、学習及び言語機能の獲得に関する研究
- (2)障害から機能回復機序に関する研究
- (3)神経回路の発達期可塑性のメカニズムに関する研究
- (4)神経科学の発展に貢献する研究基礎技術

研究期間後も、4つの分野で大型の研究資金が獲得され本研究領域の研究が引き継がれ発展している。科学技術の進歩への貢献では、人に特有な脳の文法中枢の部位と機能を直接的に証明し、言語の文法処理を支える三つの神経回路が世界で初めて明らかにされた。また、脳の複雑な神経回路の高次機能や運動機能疾患等の病態を実験的に検証するための技術として、神経経路を選択

的に操作することが可能な画期的な遺伝子導入技術が開発された。この手法により、手指の巧みな動きを作り出す間接経路の存在が発見され、間接経路の機能に関する長年の世界的論争に決着がつけられた。サルの運動系を損傷した脊髄損傷モデルや一次視覚野損傷モデル等の作出も行われ、脊髄損傷後のサルの運動機能回復リハビリテーションにおいてモチベーションをつかさどる脳の部位と運動機能回復をつかさどる脳の部位の活動の間に強い関連性が見出されたことから、機能回復過程における「やる気」やモチベーションが重要であることが実証された。

応用に向けた発展状況では、文法中枢における神経回路の発見を基に、脳腫瘍等の脳障害者の診断やリハビリ、手話等臨床分野への応用展開が進んでいる。また、下肢の運動・感覚麻痺を持つ完全脊髄損傷患者に対しては、世界で初めてブレイン・マシン・インターフェース(BMI)で随意歩行機能を再建することに成功した。血症由来神経成長因子ノックアウトマウスを用いた研究では、新規合成薬がダイオキシン暴露等による統合失調症の陰性症状や自閉症の治療薬となる可能性を示した。さらに、乳幼児の生後初期発達に関する研究成果は、乳幼児を取り巻く環境の在り方、睡眠等の生活習慣、発達障害、育児、保育、早期教育の問題に関して科学的な示唆を与え、東京大学教育学部に発達保育実践政策学センターが開設されて、少子高齢化の社会問題への対応という側面からも専門家人材の育成や社会システムの構築、制度政策デザインを学際的に取り組む研究が進められている。

これらの研究を推進し成果を上げる過程で多くの研究人材が育成され、脳科学研究分野で活躍している。例えば、伊佐正及び小林和人は霊長類の神経回路を選択的に制御する手法を開発したことにより文部科学大臣表彰 科学技術賞を受賞(2013)して広く認められた。酒井邦嘉はCREST研究領域「脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創出」の研究課題「言語の脳機能に基づく神経回路の動作原理の解明」(2010-2015)にて研究資金を獲得して更に成果を積んで活躍している。大隅は女性研究者育成支援態勢整備の促進に貢献したとして「ナイスステップな研究者2006」に選定され、期間終了後は発展途上国で科学とエンジニアリングの発展に取り組んでいる世界的科学アカデミーTWAS から Associate Fellow (2012)に選出された。

以上より、本研究領域が脳科学の進展に果たした意義は明らかである。

## 第1章 追跡調査概要

### 1.1 研究領域概要

#### 1.1.1 戦略目標

教育における課題を踏まえた人の生涯に亘る学習メカニズムの脳科学等による解明(2003年設定)

#### 1.1.2 研究領域概要

本研究領域は、脳を育み、ヒトの一生を通しての学習を促進するという視点に、社会的な見方も融合した新たな観点から、健康で活力にあふれた脳を発達、成長させ、さらに維持するメカニズムの解明を目指す研究を対象とした。

具体的には、以下の成果を目指して研究が進められた。

- ・感覚・運動・認知・行動系を含めた学習に関与する脳機能や言語などヒトに特有な高次脳機能の発達メカニズムの解明、及びそれらの臨界期(感受性期)の有無や時期の解明
- ・発達脳における神経回路網可塑性に関する研究
- ・高次脳機能発達における遺伝因子と環境因子の相互作用の解明
- ・健やかな脳機能の保持を目指した研究
- ・精神・神経の障害の機序解明と機能回復方法の研究

### 1.1.3 研究総括

津本忠治（採択時：大阪大学医学研究科・医学系研究科・医学部大学院 教授

現：理化学研究所脳科学総合研究センター サイエンスコーディネーター）

### 1.1.4 領域アドバイザー

本研究領域の研究課題に理論的・実践的基盤を与えているのは、分子、細胞、神経回路、システム、計算論、脳の病態、さらに認知科学や心理学等の諸分野である。各分野で日本を代表する研究者の方 11 人を領域アドバイザーに定め、研究者の指導に当たった。表 1-1 に領域アドバイザーを示す。

表 1-1 領域アドバイザー

| 領域アドバイザー | 所属                        | 役職          | 任期                    |
|----------|---------------------------|-------------|-----------------------|
| 渥美 義賢    | 国立特別支援教育総合研究所発達障害教育情報センター | センター長       | 2003 年 4 月～2011 年 3 月 |
| 乾 敏郎     | 京都大学大学院情報学研究所             | 教授          | 2003 年 4 月～2005 年 3 月 |
| 岡野 栄之    | 慶応義塾大学医学部生理学教室            | 教授          | 2005 年 4 月～2011 年 3 月 |
| 川人 光男    | 国際電気通信基礎技術研究所脳情報研究所       | 所長・ATR フェロー | 2003 年 4 月～2009 年 3 月 |
| 小泉 英明    | 日立製作所                     | 役員待遇・フェロー   | 2003 年 4 月～2011 年 3 月 |
| 田中 啓治    | 理化学研究所脳科学総合研究センター         | 副センター長      | 2003 年 4 月～2011 年 3 月 |
| 丹治 順     | 玉川大学脳科学研究所                | 所長          | 2003 年 4 月～2011 年 3 月 |
| 塚田 稔     | 玉川大学脳科学研究所                | 副所長         | 2005 年 4 月～2011 年 3 月 |
| 村上 富士夫   | 大阪大学大学院生命機能研究科            | 教授          | 2003 年 4 月～2005 年 3 月 |
| 宮下 保司    | 東京大学大学院医学系研究科             | 教授          | 2003 年 4 月～2011 年 3 月 |
| 山鳥 重     | 神戸学院大学人文学部人間心理学科          | 教授          | 2003 年 4 月～2011 年 3 月 |

(註)所属と役職は CREST 終了時点に記載

### 1.1.5 研究課題及び研究代表者

研究課題の公募は 2003 年度から 3 年間にわたり、計 15 件の研究課題が採択された。表 1-2 に各採択年度の研究課題、研究代表者、採択時の所属と役職、終了時の所属・役職及び追跡調査時の所属・役職を示した。

表 1-2 研究課題と研究代表者(第 1 期、第 2 期、第 3 期)

| 期<br>(採択年度)     | 研究課題                       | 研究代表者  | 採択時の<br>所属・役職              | 終了時の<br>所属・役職               | 追跡調査時の<br>所属・役職               |
|-----------------|----------------------------|--------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| 第 1 期<br>(2003) | 言語の脳機能に基づく獲得メカニズムの解明       | 酒井 邦嘉  | 東京大学大学院総合文化研究科<br>准教授      | 東京大学大学院総合文化研究科<br>准教授       | 東京大学大学院総合文化研究科 教授・物理学専攻<br>教授 |
| 第 1 期<br>(2003) | 高齢脳の学習能力と可塑性の BMI 法による解明   | 櫻井 芳雄  | 京都大学大学院文学研究科 教授            | 京都大学大学院文学研究科 教授             | 同志社大学神経回路情報伝達機構部門 教授          |
| 第 1 期<br>(2003) | 幼児脳の発達過程における学習の性質とその重要性の解明 | 杉田 陽一  | 産業技術総合研究所脳神経情報研究部門 研究グループ長 | 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 | 早稲田大学文学学術院 教授                 |
| 第 1 期<br>(2003) | 乳児における発達脳科学研究              | 多賀 巖太郎 | 東京大学大学院教育学研究科<br>講師        | 東京大学大学院教育学研究科<br>教授         | 東京大学大学院教育学研究科 教授              |

| 期<br>(採択年度)   | 研究課題                       | 研究代表者   | 採択時の<br>所属・役職             | 終了時の<br>所属・役職             | 追跡調査時の<br>所属・役職   |
|---------------|----------------------------|---------|---------------------------|---------------------------|---|
| 第1期<br>(2003) | コミュニケーション機能の発達における「身体性」の役割 | 中村 克樹   | 国立精神・神経センター神経研究所 部長       | 国立精神・神経センター神経研究所 部長       | 京都大学霊長類研究所 教授・人類進化モデル研究センター長  |
| 第1期<br>(2003) | 小脳による学習機構についての包括的研究        | 平野 丈夫   | 京都大学大学院理学研究科 教授           | 京都大学大学院理学研究科 教授           | 京都大学大学院理学研究科 教授   |
| 第2期<br>(2004) | 神経回路回路網における損傷後の機能代償機構      | 伊佐 正    | 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 教授         | 京都大学大学院医学研究科 教授   |
| 第2期<br>(2004) | ニューロン新生の分子基盤と精神機能への影響の解明   | 大隅 典子   | 東北大学大学院医学研究科 教授           | 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・脳神経科学コアセンター長   |
| 第2期<br>(2004) | 発達期および障害回復期における神経回路の再編成機構  | 鍋倉 淳一   | 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 教授         | 自然科学研究機構生理学研究所 教授   |
| 第2期<br>(2004) | 情動発達とその障害発症機構の解明           | 西条 寿夫   | 富山大学大学院医学薬学研究部システム情動科学 教授 | 富山大学大学院医学薬学研究部システム情動科学 教授 | 富山大学大学院医学薬学研究部システム情動科学 教授   |
| 第2期<br>(2004) | 臨界期機構の脳内イメージングによる解析と統合的解明  | ヘンシュ 貴雄 | 理化学研究所脳科学総合研究センター チームリーダー | 理化学研究所脳科学総合研究センター チームリーダー | Director of Conte Center at Harvard<br>Professor of Molecular and Cellular Biology / Harvard University<br>Professor of Neurology / Boston Children's Hospital and Harvard Medical School |
| 第3期<br>(2005) | 応用行動分析による発達促進メカニズムの解明      | 北澤 茂    | 順天堂大学医学部 教授               | 順天堂大学医学部 教授               | 大阪大学大学院生命機能研究科・医学系研究科 教授  |
| 第3期<br>(2005) | ドーパミンによる行動の発達と発現の制御機構      | 小林 和人   | 福島県立医科大学医学部附属生体情報伝達研究所 教授 | 福島県立医科大学医学部附属生体情報伝達研究所 教授 | 福島県立医科大学医学部附属生体情報伝達研究所 教授   |
| 第3期<br>(2005) | 大脳皮質視覚連合野の機能構築とその生後発達      | 藤田 一郎   | 大阪大学大学院生命機能研究科 教授         | 大阪大学大学院生命機能研究科 教授         | 大阪大学大学院生命機能研究科 教授   |
| 第3期<br>(2005) | 脳発達を支える母子間パイオコミュニケーション     | 和田 圭司   | 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 部長  | 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 部長  | 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 部長  |

## 1.2 研究領域終了後の発展と波及効果

### 1.2.1 研究成果の発展状況や活用状況

脳の高次機能の解明は現在も基礎的な段階にあるが、本研究領域は研究期間終了後も学術的に世界をリードする成果が継続して上げられ、世界的な進歩に貢献してきた。以下の(1)～(4)に本研究領域の終了後の発展状況や活用状況についてまとめた。

- (1) 脳機能の発達、学習及び言語機能の獲得に関する研究
- (2) 障害からの機能回復機序に関する研究
- (3) 神経回路の発達期可塑性のメカニズムに関する研究
- (4) 神経科学の発展に貢献する研究基礎技術

#### (1) 脳機能の発達、学習及び言語機能の獲得に関する研究

酒井は、本研究領域期間中に左前頭葉の一部「文法中枢」に脳腫瘍がある患者で、臨床的には失語症と診断されていないにもかかわらず文法障害が生じることを実証した。その後、機能的磁気共鳴撮像法(fMRI)を用いた計測で、脳腫瘍の部位ごとの解析により言語の文法処理を支える三つの神経回路が存在し、大脳の左右半球と小脳を含む広範なネットワークを形成することを初めて明らかにした。また、聴覚障害児の言語発達における研究から、手話の言語の処理レベルが単語・文・文脈と変わる時、脳活動が左前頭皮質の背側から腹側にかけて段階的に拡大し、三つの神経回路は単語課題と文脈課題を解く能力と対応することを明らかにした。これらの知見から、広い範囲の神経回路レベルにおける言語処理の基本メカニズムの解明へとつながることが期待されている。

櫻井は、独自に開発したラット用ブレインマシンインターフェイス(BMI)システムを用いて、BMI惹起性の神経回路網の可塑的变化を機能と構造の両面から明らかにし、さらに、サル大脳運動野のマルチニューロン活動による高精度なリアルタイム BMI を開発した。また、独自の電気生理学的記録法とデータ解析法を開発し、動物が長期記憶を形成し活用する際に海馬と前頭前野内で局所的な神経回路が活動することを見いだした。さらに動物が報酬を強く期待して行動を素早く正確に行う時、報酬の情報を表す扁桃体と行動の調節を担う海馬の間で、高速でリズムカルな活動が同調して現れることを見いだした。これらの成果は、うつ病患者の増加などの社会的問題を背景として一般の社会でも関心が高い「やる気」や「意欲」の脳内メカニズムに迫るものであり、注目を集めていることが報告されている。

杉田は、サルの色知覚、運動視、顔や表情認知の発達に及ぼす生後初期体験の重要性を示した。顔と表情の認識が形成されるメカニズムの解明は、人の乳幼児の顔認識の発達に必要な要件を科学的に明らかにすることにもつながることが報告されている。

多賀は、本研究領域期間中に開発した近赤外光トポグラフィなどの新たな脳機能計測法を応用して、乳児期までの脳の基本機能の発現及び機能的ネットワーク機構の発達に関する研究を更に発展させた。言語や音楽に関わる脳の機能の発達過程、乳児の行動学習の発達、自発運動の生後発達と長期的発達予後との関係性等の乳児を中心とした包括的な研究を進め、人間の脳機能がどのように形成されていくのかという根本的な問題への理解を深めていることが報告されている。

中村は、fMRI 測定により、健常者が短期再認記憶課題を受けている時の脳の活性化部位は、右前頭極皮質であり、記憶した聴覚や視覚リズムを再生している時の脳の活性化部位は運動制御をつかさどる部位と同様に、下頭頂小葉、下前頭回、補足運動野及び小脳であることを明らかにした。また、サルを用いて、学習に対する一定の家族効果や鼻の皮膚温度の低下が情動状態の指標として利用できることを突き止めた。これらの成果は今後の脳と学習の関係性への基礎的研究に役立つと報告されている。

大隅は、脳の発生・発達と栄養の研究において、特に脂肪酸が神経形成・脳機能に及ぼす影響を、マウスやラットなどの齧歯類を用いて解析し、脳に豊富に存在する高度不飽和脂肪酸であるアラキドン酸とドコサヘキサエン酸が胎仔期の神経幹細胞の増殖・分化を制御することや、生後脳における神経幹細胞の増殖を制御し、一部の精神疾患の指標であるプレパルス抑制を改善させることを明らかにした。また、生後脳の神経発生に関わる神経幹細胞における脂肪酸結合タンパク質 Fabp7 を中心としたニューロン新生の分子機構も解析し、マウスにおいては父親の高齢化が仔における自閉症様症状の発症率を増大させることを明らかにした。得られた知見は、統合失調症等の病因解明及び予防につながり、脳の発達に必要な遺伝的・環境的因子の解明に貢献することが報告されている。

西条は、扁桃体と海馬の発達における性差と左右差や胎児期のダイオキシン曝露の毒性影響など、情動中枢発達のメカニズムを解明した。この結果は、現在増加傾向にある情動障害を中心とする精神障害の理解や治療法の開発、学習意欲の脳内機構の解明などにつながる可能性を報告している。

和田は、母子間のコミュニケーションに関わる食品中の生理活性物質の機能とメカニズム解析を中心に研究を継続している。高脂肪食摂取をした母体からの産仔は脳のスパイン形態に非可逆的な異常を引き起こすことなど、母子間物質コミュニケーションに関わる物質や食事の影響についてその作用の機構を更に明らかにし、生活に関わる高脂肪食の生理的影響、漢方薬やダイオキシンの胎児に対する影響など、実際の出産や育児に直接関連する結果を提供した。これらの成果は母子間の物質的コミュニケーションの実体を明らかにするとともに、ヒト脳の健全な発達に関連する新規の医学的根拠を提供すると報告している。

## (2) 障害からの機能回復機序に関する研究

伊佐は、脊髄損傷後のサルの運動機能回復リハビリテーションの研究において、運動機能回復が進めば進むほど、モチベーションをつかさどる脳の部位と運動機能回復をつかさどる脳の部位の活動の間に強い関連性が生まれることを明らかにした。損傷前は大脳辺縁系(側坐核、眼窩前頭皮質、帯状回など)の活動が高まっても大脳皮質運動野の活動とは関連しないが、脊髄損傷による運動機能障害がリハビリテーションで回復した後には、運動機能をつかさどる神経回路である大脳皮質運動野の活動が高まるとともに、大脳辺縁系など、“元気・やる気”といったモチベーションや情動を担う脳部位の活動が高まることが分かった。これらの知見は、モチベーションがリハビリテーションに重要である科学的根拠を明らかにし、その開始時期や手法に関して貴重な示唆を与えていると報告されている。

また、伊佐は脳梗塞などで視覚野が損傷を受けた時に現れる盲視現象では、脳の視覚野を經由

しない中脳の上丘を通る神経回路によって、脳の中に目で見た情報が無意識にバイパスされることを示した。さらに、記憶の機能を持たないと考えられていた上丘が、単なるバイパスだけでなく、目で見たモノの場所の“記憶”に役立っていることを明らかにした。これらの知見から、損傷後の機能回復をいかに促進するかに関して重要な方向性が与えられたと報告されている。

鍋倉は、新しいイメージング技術である多光子励起顕微鏡を利用し、生きている病態モデル動物において神経回路の再編成の観察を可能にした。その後、さらに非線形光学系多光子励起レーザー顕微鏡による *in vivo* 2光子励起観察の技術改良を行い、マウス大脳皮質において脳表面から 1mm 深部(皮質全層)の微細構造をサブミクロンレベルで観察する技術を構築した。また、同じ動物で同一微細構造を 2 か月以上長期繰り返しイメージングを行う技術も構築した。この 2光子顕微鏡の生体応用により、中枢シナプス結合の可塑的長期変化観察が可能となった。

北澤は、コミュニケーションと社会性の発達障害などを継続し、運動制御、特に手や目を効率良く動かすための神経メカニズムの解明、脳は二つの信号の時間的な順序をどのように決めるのかという「When」の脳科学、コミュニケーションの発達障害を特徴とする自閉症の治療研究、「目を動かしても世界が揺れないのはなぜか」という問題に関する研究を進めた。

### (3) 神経回路の発達期可塑性のメカニズムに関する研究

ヘンシュは、両眼視機能発達の臨界期(感受性期)におけるシナプスの微細構造変化を明らかにし、その変化に寄与する機能分子(テレンセファリン、組織型プラスミノゲンアクチベータなど)を特定した。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示唆するなど、今まで謎とされてきた臨界期形成の分子メカニズムの理解を深めた。また、自閉症モデルマウスでは、Parvalbumin(PV)陽性細胞の成熟の遅れにより A 型 GABA( $\gamma$ -アミノ酪酸)受容体を介した抑制の低下が起き、これにより眼優位可塑性の臨界期のタイミング異常が起きていることを発見した。また、神経回路内の Fast Spiking 細胞(主に 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を作り出していることを示唆した。統合失調症、自閉症といった精神疾患には PV 陽性細胞に異常のあることが知られており、これらの知見は、弱視だけでなく、自閉症や精神疾患の治療などにも貴重な示唆をもたらす可能性が期待されている。

### (4) 神経科学の発展に貢献する研究基礎技術

平野は、コンピューターシミュレーションによるシステムバイオロジー研究で得られた理論予測を実験で検証した。また、分子生物学的手法で作成した蛍光分子融合タンパク質を利用した FRET イメージングと電気生理学実験を組み合わせるなど、分子・細胞神経科学分野の研究を進展させる手法を確立した。

小林は、本研究領域期間中に開発した、行動制御に関与する脳神経回路の解明に活用可能な、独自の選択的遺伝子改変技術をいかし、サル等を用いたモデル動物を作成した。この技術は単に自らの研究室のみならず、多くの遺伝子改変動物の作製を通じた共同研究において非常に高い成果を上げた。今後、脊髄損傷後の機能回復戦略の開発や脳疾患の回路の機能調節による治療法やリハビリテーションの方法の開発、さらにはヒトの遺伝子治療にも応用できる技術として、幅広

く研究を進めている。

藤田は、視覚対象の知覚に不可欠な側頭葉視覚連合野における、形・色・模様・両眼視差などの視覚属性の処理と物体像の知覚や認識などを解明するため、電気生理学を主体に、神経解剖学、心理物理学、動物行動学、分子細胞生物学など様々な研究分野の技術・論理・概念を駆使した実験的研究を展開した。

## 1.2.2 研究成果から生み出された科学技術や社会・経済への波及効果

### (1) 研究成果の科学技術の進歩への貢献

本研究領域では、将来的に育児や教育における科学的指針の提供、精神・神経疾患の新しい治療法や予防法の開発につながる可能性のある基礎的研究を展開し、脳機能の発達・学習のメカニズムや障害からの機能回復メカニズムの理解の基盤となる技術を積み上げてきた。特に神経科学の発展に貢献する研究基礎技術として、以下が挙げられる。

伊佐及び小林は、逆行性及び順行性の二種類のウイルスベクターを用いることにより、特定の神経回路に選択的に遺伝子を発現させ、さらに、別の遺伝子を導入して選択的・可逆的に回路を遮断する二重遺伝子導入法を開発した。この技術は世界に通じる高次脳機能の優れた操作技術であり、今後、脳神経疾患の患者へのより副作用が少ない、効果的な遺伝子治療法の開発につながる可能性がある。

櫻井は、独立成分分析法を応用して、異なる記憶・学習課題を遂行している動物から多数のニューロン活動を同時記録することが可能なマルチニューロン活動解析方法を開発した。これらの成果を基礎技術として、高度のBMIなどを開発している。

多賀は、近赤外分光法を発展させて、覚醒及び睡眠中の乳児の脳機能計測法を確立し、これまで行動計測に頼らざるを得なかった乳児脳発達研究分野において新たな領域を開き、世界的に高く評価されている。

鍋倉は、げっ歯類において大脳皮質深部を可視化でき、かつ同一個体で同一部位を数か月にわたり繰り返し観察できる多光子励起顕微鏡イメージングシステムを構築した。神経微細構造変化を解析する研究領域において、本装置の科学的貢献度は極めて大きい。

### (2) 研究成果の応用に向けた発展状況

本研究領域終了後、脳科学分野における基礎的な研究成果を基にして、教育や育児、発達障害や障害後の機能回復を目的とした応用可能性の高い貴重な知見が得られ、一般社会にとっても極めて有意義であると思われる研究成果が上げられた。

酒井は、脳腫瘍の場所によって言語障害や脳活動のパターンが大きく異なることを明らかにし、文法機能に障害が見られる患者の治療やリハビリテーションでは、一人一人の脳活動の変化をモニターしながら、集中的に文法機能をトレーニングする必要性を示した。これは、失語症を患う患者のQOL(生活の質)を向上するために、客観的な評価結果に基づく各個人に適した医療として、脳領域における「テーラーメイド医療」という新しいコンセプトを提唱するものである。

さらに、酒井は、日本では聴覚障害児にとって手話が唯一の自然な母語になり得ることがまだ

十分に認識されていないため、言語力を保障するためにも人為的に介入して手話を身につけるようにすることが必要であるという考えの下に研究を進めた。聴覚障害児の言語発達においては、統語・意味・音韻処理のプロセスやメカニズムを明らかにして、各個人の学習能力との関係を解明した。また、書記についての日本語能力の育成に関する研究では、その測定プログラムとして利用できるソフトウェア「日本語ゲーム」を開発するなど、社会へ直接的に貢献する研究も行っている。

杉田は、音と同期した光の運動が連動した形で3分という短時間で学習されることや、随伴残光はバイアスなど高次中枢からのフィードバックによるものではなく、感覚情報処理の極めて早期の段階で生起していることを初めて示した。これらは学習プロセスに関する新しい発見であり、ワンセグやiPadなど比較的小さい画面や、モノラルや少ないチャンネル数のステレオ設備で音を呈示する自宅テレビのようなデバイスで映像を流す技術に、この異種感覚統合を利用することで、高臨場感マルチメディア技術や感覚代行技術の開発を大幅に加速する技術の開発に貢献している。また、高齢者で、緑内障や白内障によって視野の一部の情報が感じにくくなり視認性が落ちてしまった場合のリハビリテーションでも、短期間に対象者に対して負荷が少ない学習を行うことで大きな効果が生じる可能性が示されたことから、福祉分野への応用可能な技術として利用することも考えられている。

多賀は、乳児の脳の発達を中心とした研究を進めているが、多数の乳児と保護者のボランティアを研究室に迎えて社会との密接な連携を図った研究を進め、ヒトの乳児期初期の脳と行動の発達を包括的に捉えることを目指したユニークな研究成果を、公開講座等やナショナルジオグラフィック日本版公式サイト等のWEBで、一般に向けて発信している。

大隅は東北大学脳科学グローバルCOE「脳神経科学を社会へ還流する教育研究拠点」の拠点長として2007年から2012年までの5年間にわたり教育・研究支援を行い、日本の脳科学者の活躍についてインターネットを通じて発信するなど、日本の脳科学教育に貢献している。

伊佐らは、脊髄損傷や脳梗塞の患者に対するBMIの研究において、麻痺した体性感覚を再建するために手指の位置・運動情報から末梢神経群の活動パターンに変換するアルゴリズムを確立した。作製した運動情報から神経活動パターンを推定する変換アルゴリズムは、体性感覚を代替するインターフェースのデザインに有用とされている。

伊佐と西村幸男は、下肢の運動・感覚麻痺を持つ2名の完全脊髄損傷患者に対して人工神経接続により随意歩行の機能再建の実験を行い、上肢の筋活動で腰髄への磁気刺激することにより、損傷した大脳皮質と腰髄間の神経結合を代替し、世界で初めてBMIで随意歩行機能を再建することに成功した。

小林は、サルの脳で特定の神経回路を選択的に除去する遺伝子導入法を用いて、パーキンソン病などの様々な運動疾患に関わる脳部位である大脳基底核の神経細胞に適用し、その神経回路の働きを明らかにした。また、標的神経細胞の神経伝達を一過性に抑制するイムノテタヌストキシン伝達抑制法を開発した。さらにヒト免疫不全ウイルスI型(HIV-1)ベクターの糖たんぱく質を狂犬病ウイルスに由来する糖たんぱく質に置換し、サルの脳内において逆行性輸送を介して高頻度に遺伝子導入を可能とする逆行性輸送レンチウイルスベクターを開発した。このような標的神経細胞に効率よく遺伝子を導入する本技術は、基礎研究や遺伝子治療などの臨床研究において有

益なアプローチを提供するものである。

西条は、血漿板由来神経成長因子ノックアウトマウスを作製し、この分子が認知及び社会情動的機能において重要であり、その受容体の欠損は統合失調症及び自閉症患者における認知及び社会情動の欠如の原因となり得ることを明らかにした。また、このマウスを用いて新規合成薬がダイオキシン暴露等による統合失調症の陰性症状や自閉症の治療薬となり得ることが判明した。

また藤田は、第一次視覚野の方位選択性に関する研究で、画像データや動画データを目的に合った容量に効率的に圧縮する方法を開発した。この成果は情報通信の分野で有用であり、微小奥行き視に関して、脳情報処理の特徴をいかしたより自然な立体映像の作成や眼精疲労の軽減などを実現する3Dビジョン技術を開発・改良することに役立つとしている。また、大きさ恒常性の神経メカニズムの解明は3D画像などのコンピュータビジョンによる画像認識技術の改良といった実際の生活に密着した映像技術開発に役立つとしている。

### 1.3 研究領域の展開状況(系譜図)

脳の研究は、1980年代の各種神経細胞(ニューロン)の機能や構造の同定後、脳波測定法や脳の画像化及び分子生物学的手法等の検出技術の発展に伴って基礎研究が進んでいる。また、基礎研究で蓄積された知見は医療やロボット開発にも大いに貢献してきた。JST では主に基礎研究の分野について、CREST、ERATO、さきがけ、RISTEX の各事業で脳科学研究が推進されてきた。この脳科学研究領域は、近年日本がライフサイエンス分野で世界トップレベルにある数少ない分野の一つともいわれており、2008年以降の文部科学省の脳科学研究戦略推進プログラムが大型研究事業として展開されており2020年まで継続される予定である。また、内閣府を中心としたFIRST事業「再生医療産業化に向けたシステムインテグレーションー臓器ファクトリーの創生ー」において脳科学領域も組み入れられており、脳科学に関する基礎研究とともに実用化に向けた研究にも力が入れている。厚生労働省では疾病に関する研究事業が進められており、脳科学領域の研究はこれらの大型予算にも支えられている。これら文部科学省や厚生労働省の研究事業の多くは2015年に発足した国立研究開発法人日本医療研究開発機構に引き継がれている。本研究領域において成果が得られた以下の1.3.1から1.3.4の項目について、研究領域終了後における日本の基礎研究を中心とした脳科学の展開状況を図1-1に示した。また、脳科学領域における国内の主要な研究事業の概要を表1-3に示した。

#### 1.3.1 脳機能の発達、学習及び言語機能の獲得

CRESTでは、本研究領域開始以前の1995年度から1999年度にかけて、脳機能の解明のうち、人間たるゆえんの根元である脳の働きの理解の研究を目的として研究領域「脳を知る(脳の機能)」、脳の老化、疾病のメカニズムの理解と制御を目標として研究領域「脳を守る」、脳型情報処理システムの構築を目標とする研究を対象として研究領域「脳を創る」が実施された。

CREST研究領域「脳神経回路の形成・動作原理の解明と動作技術の創出」(小澤滯司、2009年度～2014年度)では言語脳機能に基づく神経回路の動作原理が研究され、ERATO「川人学習動態脳プロジェクト」(1996年度～2001年度)では脳の情報処理の仕組みに理論主導の下で挑み、総合的に機能する脳を総合的に捉える研究が行われた。ERATO「下條潜在脳機能プロジェクト」(2004年度～2009年度)では、行動や心理過程の背景にある無意識過程の脳機能(潜在脳機能)を認知神経科学的観点から理解することを目指した。その後のERATO「浅田共創知能システムプロジェクト」(2005年度～2011年度)では、構成的手法による人間の認知発達過程の理解を目的として、身体的、対人的、社会的、共創知能機構の四つの面から基礎研究にアプローチし、さらに幅広い分野の研究者が使用可能な各種ロボットプラットフォームを開発した。さきがけ研究領域「脳情報の解読と制御」(川人光男、2008年度～2015年度)では、社会ダイナミクスの多様性を脳活動から読む進化型強化学習について現在取り組まれている。

#### 1.3.2 障害からの機能回復

CREST研究領域「脳を知る」領域では、脳の老化、疾患のメカニズムの理解と制御を目指し、アルツハイマー病等脳・神経系の困難な病気の克服について研究が進められた。CREST研究領域

「精神・神経疾患の分子病態理解に基づく診断・治療に向けた新技術の創出」（樋口輝彦、2007年度～2009年度）では、高次機能障害の予防・診断治療法等の新規術開発を目指し、脊椎外傷、自閉症、うつ病、抗アミロイド療法をターゲットとした。また、現在実施されている、前記さきがけ研究領域の脳情報では脊椎損傷の基礎的データのBMIへの応用が行われている。

### 1.3.3 神経回路の発達期可塑性のメカニズム

前記CREST研究領域の脳神経回路において、脳神経回路の発生・発達・再生の分子・細胞メカニズムの解明、脳神経回路の形成過程と動作を制御する技術の創出についての基礎研究が進められている。さきがけでは、前記さきがけ研究領域の脳情報で神経回路網が示す自発的可塑性のルール抽出と制御や感覚情報をコードする局所神経回路の機能構築について取り組まれ、さきがけ研究領域「脳神経回路の形成・動作と制御」（村上富士夫、2009年度～2016年度）では、光による細胞内輸送とシナプス可塑性の制御、ショウジョウバエ視覚系による機能的な神経回路形成機構の解明、及び脳回路網の再編成における睡眠の役割について解析が進められている。

### 1.3.4 神経科学の発展に貢献する研究基礎技術

脳神経の研究を支える技術的基盤の開発については、いずれの事業においても研究開発が重視されてきたが、特に、CREST研究領域「精神・神経疾患の分子病態理解に基づく診断・治療に向けた新技術の創出」、「脳神経回路の形成・動作原理の解明と動作技術の創出」、「共生社会に向けた人間調和型情報技術の構築」や、ERATO「川人学習動態脳プロジェクト」などで、応用や実用化も視野に入れた研究基礎技術の発展が取り組まれてきた。その他、社会科学領域では、RISTEX研究開発領域・プログラム「脳科学と社会」（小泉英明、2001年度～2009年度）に関する研究が取り組まれた。

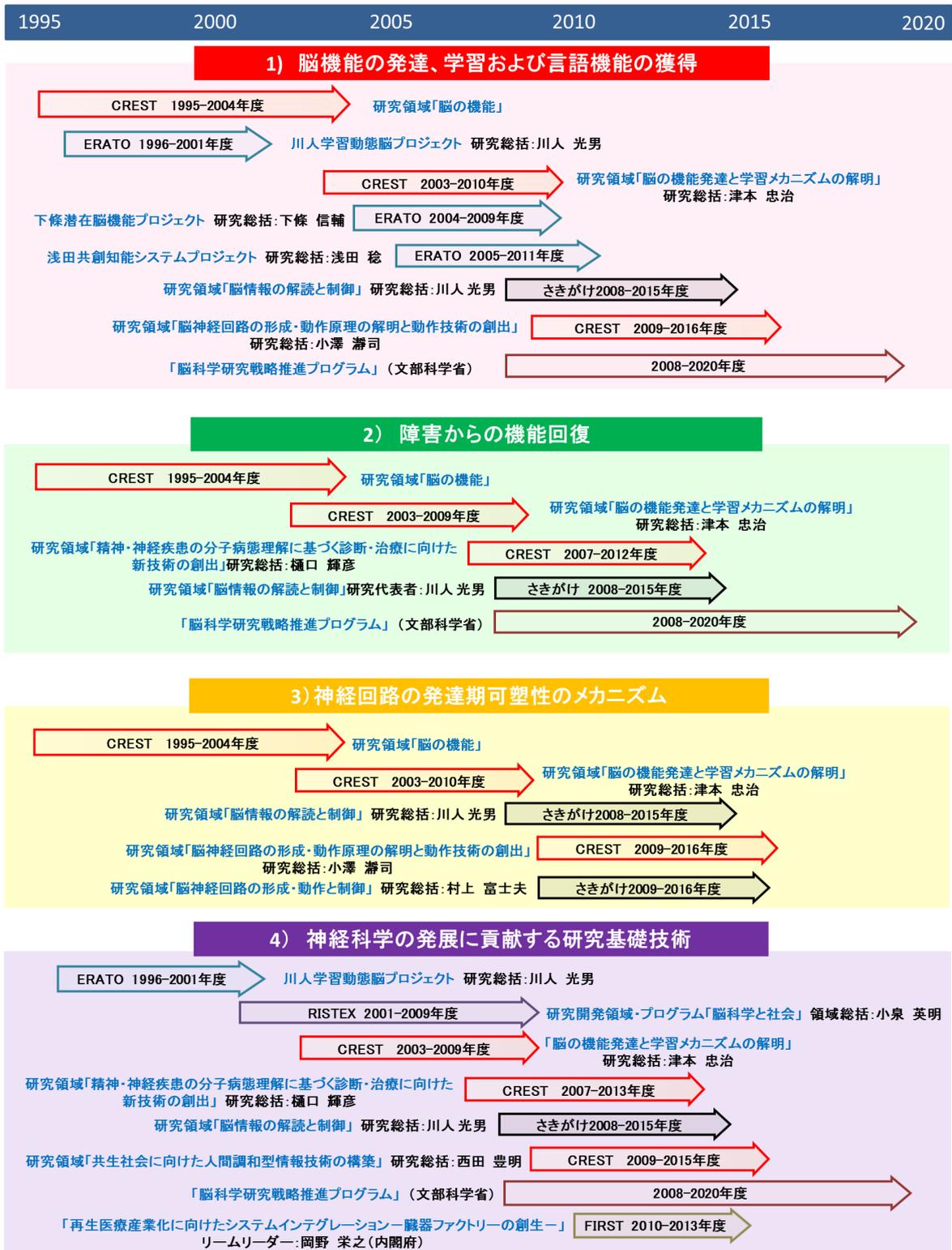
表 1-3 国内の主要な脳科学研究事業の概要

| 研究総括、領域総括等                      | 助成事業  | 研究領域名、研究プロジェクト名、研究開発領域・プログラム名     | 採択年度（西暦）      | 戦略目標（領域概要）  |
|---------------------------------|-------|-----------------------------------|---------------|---|
| 大塚 正徳<br>甘利 俊一<br>杉田 秀夫<br>久野 宗 | CREST | 脳を知る<br>脳を創る<br>脳を守る<br>脳を知る      | 1995-<br>1999 | 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・新産業の創出にもつながることを念頭に置いた「脳機能の解明」とする。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。 |
| 樋口 輝彦                           | 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 | 2007-<br>2009 | 少子化・高齢化・ストレス社会を迎えた我が国において社会的要請の強い認知・情動などを始めとする高次脳機能の障害による精神・神経疾患に対して、脳科学の基礎的な知見を活用し予防・診断・治療法等における新技術の創出を目指す。具体的には、高次脳機能障害を呈する精神・神経疾患の分子病態理解を基盤として、その知見に基づく客観的な診断及び根本治療に向けた研究を対象とする。       |
| 小澤 滯司                           | CREST | 脳神経回路の形成・動作原理の解明と動作技術の創出          | 2009-<br>2011 | 脳神経回路の発生・発達・再生の分子・細胞メカニズムを解明し、さらに個々の脳領域で多様な構成要素により組み立てられた神経回路がどのように動作してそれぞれに特有な機能を発現するのか、それらの局所神経回路の活動の統合により、脳が極めて全体性の高いシステムをどのようにして実現するのかを追  |

| 研究総括、領域総括等 | 助成事業  | 研究領域名、研究プロジェクト名、研究開発領域・プログラム名 | 採択年度(西暦)  | 戦略目標(領域概要)   |
|------------|-------|-------------------------------|-----------|--|
|            |       |                               |           | 究する。また同時に、これらの研究を基盤として、脳神経回路の形成過程と動作を制御する技術の創出を目指す。  |
| 西田 豊明      | CREST | 共生社会に向けた人間調和型情報技術の構築          | 2009-2011 | 実空間コミュニケーション、ヒューマンインターフェース、メディア処理などの要素技術を融合・統合し、「人間と情報環境の調和」を実現するための基盤技術の構築を目指す。具体的には、人間行動・実空間状況の取得・理解を行うセンサーネットワークやユビキタスコンピューティングによる実空間適応型認識技術、ロボットやユビキタスネットワークによる人間-機械コミュニケーションの円滑化技術、及び、テキスト、音声、音楽、画像などの多様なメディアの解析、検索、集積、構造化などに関わるコンテンツ技術を連携・融合・統合した「人間調和型情報環境」を構築するための研究を推進する。   |
| 川人 光男      | ERATO | 川人学習動態脳プロジェクト                 | 1996-2001 | 計算論的アプローチ、心理学・非侵襲脳活動計測、神経生理学モデリング、ロボティクスの四つの手法を有機的に組み合わせ、学習、思考、コミュニケーションなどのヒト脳の高次機構を計算論的に解明することを目指す。   |
| 下條 信輔      | ERATO | 下條潜在脳機能プロジェクト                 | 2004-2009 | 神経科学の最後の謎である「意識」、「情動」、「意思」は、近年PETやfMRIを始めとする脳機能イメージング法の急速な発達により、心理認知機能の主観的/機能的な側面、神経生理メカニズム、計算アルゴリズムの三者を直接対応付ける学際的アプローチが可能となりつつある。目標を潜在的あるいは無意識下における脳機能を認知心理学的観点から理解し、「意識」、「情動」、「意思」との関係性を明らかにする。また意思決定研究、潜在聴覚研究、潜在感覚運動研究、嗜癖行動研究の四つの面から、脳の広範囲な機能を多角的に潜在脳機能の関連で見直し、高次脳機能に及ぼす役割、メカニズムを明らかにする。  |
| 浅田 稔       | ERATO | 浅田共創知能システムプロジェクト              | 2005-2011 | 「共創知能システム」は、以下の四つのグループから構成される。1)身体と環境のカップリングによる運動知能の創発、2)身体的行動から対人コミュニケーションまでを発達のつながり認知モデルによるヒトの認知発達過程(他者との共創過程)の構成的理解を目指す、3)アンドロイドを用いたロボットのコミュニケーション能力の実現や複数エージェントの社会発生メカニズムの解明を通じて、コミュニケーション創発過程の機構を解明する、4)脳機能画像計測や臨床検査による構成モデルの検証を通じたヒューマノイドの運動創発、認知モデルの構築並びに設計へのフィードバックを目指す。これら四つのグループの有機的結合により、新たな領域創出を目指す。                         |
| 川人 光男      | さきがけ  | 脳情報の解読と制御                     | 2008-2015 | 運動・判断の脳内情報を利用するための革新的要素技術の創出を目的とし、脳科学の基礎的研究と社会に大きな貢献をすることが期待される応用分野をつなぐ、探索的研究や革新的技術開発を対象とする。具体的には、BMI、ニューロリハビリテーション、ニューロマーケティング、ニューロエコノミクス、ニューロゲノミクス、ニューロエシックスなどの応用分野に資する研究と一体的に、脳の活動から情報を読み出し、操作するための脳情報解読制御技術等の基礎的な研究を期待する。  |
| 村上 富士夫     | さきがけ  | 脳神経回路の形成・動作と制御                | 2009-2016 | 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並びにその制御機構の解明に挑戦する研究を対象とする。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・領野等の形成機構及び動作原理、ネットワークの制御機構の研究を対象とする。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む。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する。 |

| 研究総括、領域総括等                     | 助成事業        | 研究領域名、研究プロジェクト名、研究開発領域・プログラム名 | 採択年度(西暦)  | 戦略目標(領域概要)   |
|--------------------------------|-------------|-------------------------------|-----------|--|
| 小泉 英明                          | RISTEX      | 脳科学と社会                        | 2001-2009 | 発達関連の多様な課題を対象とし、先端技術・自然科学と人文科学・社会科学を架橋・融合した Trans-disciplinary(環学的)な視点から取り組むことで、教育関連問題の根幹に迫ることを目指す。  |
| 津本 忠治、三品 昌美<br>(プログラムディレクター)   | (文部科学省)     | 脳科学研究戦略推進プログラム                | 2008-2020 | 高齢化、多様化、複雑化が進み、様々な課題に直面している現代社会において、その克服に向けて、科学的・社会的意義の高い脳科学に対する社会的な関心と期待が急速に高まっている。このような社会的状況を鑑み、文部科学省では、『社会に貢献する脳科学』の実現を目指し、社会への応用を見据えた脳科学研究を戦略的に推進するため、本プログラムを開始している。研究内容として、課題 A(情報能)、課題 B(情報能)、課題 C(基盤技術開発)、課題 D(社会能)、課題 E(生涯健康能)、課題 F(健康能)、課題 G(神経情報基盤)、BMI 技術、霊長類モデル、生命倫理、脳基盤(FS)が設定されている。                |
| 金沢 一郎、岡部 繁男<br>(プログラムスーパーバイザー) | (文部科学省)     | 革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト  | 2014-     | 神経細胞がどのように神経回路を形成し、どのように情報処理を行うことによって、全体性の高い脳の機能を実現しているかについて、我が国が強みを持つ技術をいかして、その全容を明らかにし、精神・神経疾患の克服につながるヒトの高次脳機能の解明のための基盤を構築することを目的とする。  |
| 岡野 栄之<br>(中心研究者)               | (内閣府) FIRST | 心を生み出す脳の仕組みを解明する              | 2010-2013 | 世界に先駆けて成功したトランスジェニックコモンマーマウセットの作出技術を駆使して、進化段階の異なる複数の実験動物系による比較解析を行うことにより、ヒトの心を生み出す神経回路の作動原理とその分子機構の解明に挑戦する。ノックイン・ノックアウト法による遺伝子改変マーマウセット作成技術を開発し、マーマウセット脳解析のための認知課題の開発、革新的 MRI 画像技術及びマーマウセット遺伝子解析ツールを有機的に組み合わせることにより、マーマウセットをヒトの疾患、神経生理学、認知科学、高次脳機能研究の適切なモデル系へと進化させ、ヒトの知的機能の生物学的基盤の解明及び精神疾患病態解明に革新的な貢献をすることを旨とする。 |
| 鷺見 幸彦<br>(プログラムスーパーバイザー)       | (厚生労働省)     | 認知症研究開発事業                     | 2014-     | 高齢化の進行とともに認知症患者数は増加の一途をたどっており、根本的な治療法、予防法、医療・福祉の両分野が連携した総合的な対策が求められている。そこで本事業は、「実態把握」、「予防」、「診断」、「治療」、「ケア」等につき、それぞれの観点あるいはそれらの連携といった視点に立って、それぞれ重点的な研究を推進する。達成目標は、「脳とこころの健康大国実現プロジェクト」において日本発の認知症根本治療薬候補の治験開始を目指す。   |
| 中村 耕三<br>(プログラムスーパーバイザー)       | (厚生労働省)     | 障害者対策総合研究開発事業                 | 2010-     | 障害保健福祉施策においては、障害者とその障害種別を問わず、地域社会で自立して生活できることを目的として、総合的な支援が推進されている。本事業では、1) 身体・知的等障害、2) 感覚器障害、3) 精神障害、4) 神経・筋疾患の分野において、障害全般に関するリハビリテーション等の適切な支援を提供するための研究開発、障害を招く疾病等についての病因・病態の解明、予防、診断、治療法、リハビリテーション等の先進的・実践的な研究に取り組む。  |

図 1-1 研究領域 (CREST、さきがけ等) との系譜図



## 第2章 追跡調査(研究領域全体動向)

### 2.1 追跡調査について

#### 2.1.1 調査の目的

追跡調査は本研究領域修了後、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を明らかにし、JST(科学技術振興機構)の事業及び事業運営の改善に資するために行うもので、研究領域終了後の研究者の研究課題の発展状況等を調査した。

#### 2.1.2 調査の対象

本追跡調査はCREST研究領域「脳の機能発達と学習メカニズムの解明(2003年度～2010年度)」の研究代表者全員を対象とする。表2-1に調査対象と調査対象期間を示す。

表2-1 調査対象と調査対象期間

|     | CREST 期間         | CREST 終了後調査対象期間 | 研究課題数 |
|-----|------------------|-----------------|-------|
| 第1期 | 2003年10月～2009年3月 | 2009年4月～2015年9月 | 6     |
| 第2期 | 2004年10月～2010年3月 | 2010年4月～2015年9月 | 5     |
| 第3期 | 2005年10月～2011年3月 | 2011年4月～2015年9月 | 4     |

#### 2.1.3 調査方法

##### (1) 研究助成金

本研究領域の研究者が研究代表者となっているプロジェクトを中心に調査した。その中から、助成金総額が1千万円/件以上のものを表2-3に示した。研究助成金の獲得状況の調査については、主に下記のウェブサイトを利用した。

- ・研究者の研究室、若しくは所属している研究室のウェブサイト
- ・競争的研究資金の担当機関のウェブサイト
- ・競争的研究資金の担当機関データベース検索(科学研究費助成事業データベース、NEDOライブラリ成果報告書データベースなど)

##### (2) 論文

論文の抽出は、文献データベースScopus(エルゼビア社)を用い、研究代表者の著者名検索により論文リストを出力し、articleとreviewに絞り込み、さらに本研究課題に直接関係しないと思われる論文を除いて行った。得られた論文の発行年で分類し、本研究領域期間中及び研究領域終了後の論文の数を求めた。研究領域終了後については、責任著者(筆頭著者若しくは最終著者)の論文数を求めた。

本研究領域期間中及び本研究領域終了後の期間の定義は表2-2のとおりである。

表 2-2 実際の研究期間と調査対象期間

| 採択年度    | 実際の研究期間                | 調査対象期間                 |                       |
|---------|------------------------|------------------------|-----------------------|
|         |                        | CREST 研究領域期間中          | CREST 研究領域終了後         |
| 2003 年度 | 2003 年 10 月～2009 年 3 月 | 2003 年 1 月～2008 年 12 月 | 2009 年 1 月～2015 年 9 月 |
| 2004 年度 | 2004 年 10 月～2010 年 3 月 | 2004 年 1 月～2009 年 12 月 | 2010 年 1 月～2015 年 9 月 |
| 2005 年度 | 2005 年 10 月～2011 年 3 月 | 2005 年 1 月～2010 年 12 月 | 2011 年 1 月～2015 年 9 月 |

### (3) 特許

特許出願及び登録状況は、特許データベース Shareresearch(株式会社日立製作所)を用い、本研究代表者が発明者となっているもので、その発明の名称からそれぞれの研究課題と関連していないと思われるものを上記と同様にして除いた。

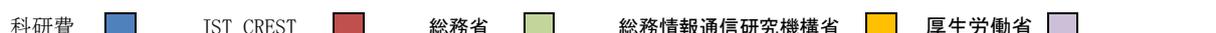
## 2.2 研究成果概要

### 2.2.1 研究助成金

本研究領域の開始以降に、各代表研究者が獲得した助成金のリストを表2-3に示した。ここでは助成金総額が1000万円/件以上で代表者のものを示しているが、各代表者とも更に多くの課題で研究を行っている。

表2-3 研究者の研究助成金獲得状況

本研究領域開始以降に開始されたプロジェクトで助成金総額が1,000万円/件以上のもののみを抽出した。

| 研究代表者  | 研究期間(年度)  | 研究種目   | 研究課題   |  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|--------|-----------|--|--|--|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|        |           |  |  | 2003   | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
| 酒井邦嘉   | 2003~2008 | CREST  | 言語の脳機能に基づく獲得メカニズムの解明                           |  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2005~2009 | 特定領域研究                                       | 文法処理を中心とする言語の脳内メカニズムの解明                        |  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2008~2013 | 科研費 基盤研究(S)                                  | 言語の脳機能に基づく手話の獲得メカニズムの解明                        |  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2010~2015 | CREST  | 言語の脳機能に基づく神経回路の動作原理の解明                         |  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| 櫻井芳雄   | 2003~2008 | CREST  | 高齢脳の学習能力と可塑性のBMI法による解明                         |  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2004~2007 | 科研費 基盤研究(B)                                  | 多様な長期記憶の形成を担う機能的神経回路の活動について                    |  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2008~2010 | 脳科学研究戦略推進プログラム 課題B ブレイン・マシン・インターフェース(BMI)の開発 | BMI用マルチニューロン記録解析法の開発と神経可塑性の解析                  |  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2008~2012 | 科研費 基盤研究(A)                                  | 長期記憶の多様性と再構成を担う機能的神経回路の解析                      |  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| 杉田陽一   | 2012~2016 | 科研費 基盤研究(A)                                  | 多様な記憶情報の活用を担う機能的神経回路の解析                        |  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2003~2008 | CREST  | 幼児脳の発達過程における学習の性質とその重要性の解明                     |  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2013~2015 | 科研費 基盤研究(A)                                  | 運動知覚における視聴覚情報統合のメカニズムの解明                       |  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2003~2008 | CREST  | 乳児における発達脳科学研究                                  |  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| 多賀 徹太郎 | 2008~2012 | 科研費 若手研究(S)                                  | 知の起源に関する発達脳科学                                  |  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2014~2016 | 科研費 基盤研究(A)                                  | 乳児の睡眠と学習における脳の機能的ネットワークの発達                     |  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2014~2018 | 科研費 基盤研究(S)                                  | ヒト脳の形態形成から行動生成に至る発達のダイナミクス                     |  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2003~2008 | CREST  | コミュニケーション機能の発達における「身体性」の役割                     |  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| 中村克樹   | 2009~2013 | 新学術領域研究(研究領域提案型)                             | 他者との相互作用を介した情報獲得メカニズムの解明                       |  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2012~2015 | 科研費 基盤研究(A)                                  | 情動行動制御における扁桃核—前帯状回ループの役割の解明                    |  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2014~2018 | 革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト                 | マーモセットの高次脳機能マップの作成とその基盤となる神経回路の解明及び参画研究者に対する支援 |  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |

| 研究代表者 | 研究期間(年度)  | 研究種目                             | 研究課題   | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |  |
|-------|-----------|----------------------------------|--|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--|
|       |           |                                  |  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
| 平野 丈夫 | 2003～2008 | CREST                            | 小脳による学習機構についての包括的研究                          |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
|       | 2006～2008 | 科研費 基盤研究(A)                      | 単一中枢シナプスにおける伝達制御機構の解析                        |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
|       | 2011～2012 | 新学術領域研究(研究領域提案型)                 | シナプス関連分子の機能解析を促進する新手法の開発                     |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
|       | 2013～2014 | 新学術領域研究(研究領域提案型)                 | 小脳抑制性シナプス可塑性の役割                              |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
| 伊佐 正  | 2004～2009 | CREST                            | 神経回路網における損傷後の機能代償機構                          |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
|       | 2005～2009 | 特定領域研究                           | 統合的研究手法による眼球・上肢運動制御における大脳運動関連連野の機能解明         |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
|       | 2006～2008 | 科研費 基盤研究(A)                      | 眼球サックード運動制御と注意に関わる神経回路機能の多次的理解               |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
|       | 2007～2011 | ナショナルバイオリソースプロジェクト 中核的拠点整備プログラム  | ニホンザル  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
|       | 2008～2012 | 脳科学研究戦略推進プログラム                   | 先端的遺伝子導入・改変技術による脳科学研究のための独自の霊長類モデルの開発と応用     |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
|       | 2010      | ナショナルバイオリソースプロジェクト ゲノム情報等整備プログラム | ニホンザルゲノム解析                                   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
|       | 2010～2014 | 科研費 基盤研究(S)                      | 「無意識の視覚-運動系」によるサリエンス検出機構の全貌                  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
|       | 2012～2016 | ナショナルバイオリソースプロジェクト 中核的拠点整備プログラム  | ニホンザル  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
|       | 2013～2014 | 新学術領域研究(研究領域提案型)                 | 経路選択的光遺伝学機能操作法による行動制御                        |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
|       | 2014～2018 | 科研費 基盤研究(S)                      | 霊長類の大規模神経回路活動記録・操作法による部分的意識の生成機構の解明          |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
|       | 2014～2018 | 新学術領域研究(研究領域提案型)                 | 脳・脊髄損傷後の機能回復過程における神経回路の動的変容                  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
| 大隅 典子 | 2004～2009 | CREST                            | ニューロン新生の分子基盤と精神機能への影響の解明                     |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
|       | 2005～2009 | 特定領域研究                           | 脳の発生発達過程における神経幹細胞の増殖と分化を制御する分子メカニズムの解明       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
|       | 2009～2011 | 科研費 基盤研究(B)                      | 神経幹細胞の増殖と分化を制御する脂肪酸および脂肪酸結合タンパク質の機能解析        |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
|       | 2010～2014 | 新学術領域研究(研究領域提案型)                 | 神経細胞分化制御と層特異的投射の分子機構                         |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
|       | 2014～2016 | 科研費 基盤研究(B)                      | 胎生期神経前駆細胞内 mRNA 長距離輸送に関わる RNA 結合タンパクの探索と機能解析 |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |

| 研究代表者  | 研究期間(年度)  | 研究種目                         | 研究課題  | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
|--------|-----------|------------------------------|---|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|        |           |                              |   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| 鍋倉淳一   | 2004～2009 | CREST                        | 発達期および障害回復期における神経回路の再編成機構                   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2005～2006 | 科研費 基盤研究(B)                  | 抑制性伝達物質の発達期スイッチングの制御機構の解明                   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2006～2010 | 特定領域研究                       | セルセンサーの分子連関とモーダルシフト                         |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2006～2010 | 特定領域研究                       | 発達/障害による K-C1 共役担体機能制御と GABA 応答のモーダルシフト     |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2007～2008 | 科研費 基盤研究(B)                  | 抑制性伝達物質スイッチングの機能的意義の解明                      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2010～2013 | 科研費 基盤研究(A)                  | シナプス再編の in vivo 長期観察                        |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2011～2016 | CREST                        | 生体内シナプス長期再編におけるグリア-シナプス機能連関                 |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2013～2015 | 科研費 基盤研究(A)                  | 抑制性神経回路の発達スイッチングの制御機構                       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| 西条寿夫   | 2004～2009 | CREST                        | 情動発達とその障害発症機構の解明                            |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2010～2012 | 科研費 基盤研究(A)                  | 皮質下領域が支える高次脳機能発達                            |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2013～2015 | 科研費 基盤研究(B)                  | 霊長類における本能的認知機構の解明                           |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| ハンシユ貴雄 | 2004～2009 | CREST                        | 臨界期機構の脳内イメージングによる解析と統合的解明                   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2005～2009 | 特定領域研究                       | 総合的研究手法による大脳視覚野形成機構の解明                      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| 北澤茂    | 2005～2010 | CREST                        | 応用行動分析による発達促進のメカニズムの解明                      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2005～2009 | 特定領域研究                       | 小脳型運動制御に関する研究                               |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2006～2008 | 科研費 基盤研究(A)                  | 脳における時間表現の研究                                |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2009～2011 | 科研費 基盤研究(A)                  | 脳における時間表現の研究                                |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2013～2017 | 科研費 基盤研究(A)                  | 視覚世界安定化の神経機構の解明                             |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2013～2017 | 新学術領域研究(研究領域提案型)             | 時間順序を作り出す神経メカニズムの解明                         |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2013～2017 | 新学術領域研究(研究領域提案型)             | こころの時間学 ―現在・過去・未来の起源を求めて―                   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2008～2010 | 脳科学研究戦略推進プログラム               | 脳情報の解読と制御に関する統合的研究                          |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| 小林和人   | 2005～2010 | CREST                        | ドーパミンによる行動の発達と発現の制御機構                       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2006～2007 | 特定領域研究                       | 細胞タイプ特異的な神経活動抑制のための新技術開発                    |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2007～2009 | 科研費 基盤研究(B)                  | 線条体投射経路を介する行動制御の神経回路メカニズム                   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2011～2014 | 科研費 基盤研究(B)                  | 新規神経回路操作技術による大脳皮質-基底核ネットワーク制御機構の解明          |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2012～2013 | 新学術領域研究(研究領域提案型)             | 前頭前野皮質-線条体を介する行動柔軟性の制御機構                    |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2014～2018 | 新学術領域研究(研究領域提案型)             | 経路選択的な神経回路の操作・制御技術                          |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2014～2018 | 新学術領域研究(研究領域提案型)             | 行動適応を担う脳神経回路の機能シフト機構                        |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|        | 2014～2016 | 革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト | マーモセット脳機能研究に最適化した経路選択的操作とその基盤となる回路構造解析技術の開発 |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |

| 研究代表者 | 研究期間(年度)  | 研究種目                   | 研究課題                                     | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
|-------|-----------|------------------------|--|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|       |           |                        |  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| 藤田一郎  | 2005～2010 | CREST                  | 大脳皮質視覚連合野の機能構築とその生後発達                    |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|       | 2005～2009 | 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                     |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|       | 2011～2012 | 新学術領域研究(研究領域提案型)       | 大きさの知覚:恒常性、錯視、質感情報との相互作用                 |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|       | 2011～2013 | 科研費 基盤研究(A)            | 両眼立体視における相関計算と対応計算の適応的制御                 |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| 和田圭司  | 2005～2010 | CREST                  | 脳発達を支える母子間バイオコミュニケーション                   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|       | 2005～2007 | 創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラメード研究) | コピキチンシステムの多機能性を活用した脳神経系加齢性病態の克服          |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|       | 2005～2009 | 保健医療分野における基礎研究推進事業     | アルツハイマー病など神経変性疾患関連遺伝子の機能解析と戦略的創薬・診断技術の確立 |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|       | 2007～2010 | 科研費 基盤研究(A)            | 脱コピキチン化酵素による神経細胞機能発現の統合的制御               |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|       | 2011～2014 | 新学術領域研究(研究領域提案型)       | 母体の食変化と子の脳機能発達に関する病態神経科学研究               |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|       | 2013～2015 | 科研費 基盤研究(B)            | 脂質代謝の選択的制御による高次脳機能発現調節                   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |

2015年9月14日調査

## 2.2.2 論文

研究分野により多少傾向は異なるが、一般的に研究者は研究成果が得られると、学会誌などへ論文を投稿し、それを公表する。そこで、論文数は研究者の研究活動状況を示す一つの指標と考えられる。

本研究領域の研究代表者が本研究領域期間中及び本研究領域期間終了後に発表した本研究領域に関連する原著論文の数を表 2-4 にまとめた。また、その中で本研究領域終了後については責任著者となった論文数も示している。

論文数は、15名の研究者のうち11名で増加しており、本研究領域に関連した研究が研究期間終了後に更に発展して多くの知見や成果が得られている。本研究領域終了後の成果論文のうち研究代表者が責任著者となっている論文数は、ほとんどの研究者について半分以上を占めており、本研究領域の研究者が研究の中心となって発展的な成果が蓄積されていることがうかがわれる。

表 2-4 研究者の論文(原著論文)数

| 期(採択年度)   | 研究課題                       | 研究代表者   | ①研究期間中の論文数 | ②研究終了後の論文数 | ③研究終了後の責任著者論文数 |
|-----------|----------------------------|---------|------------|------------|----------------|
| 第1期(2003) | 言語の脳機能に基づく獲得メカニズムの解明       | 酒井 邦嘉   | 13         | 18         | 15             |
| 第1期(2003) | 高齢脳の学習能力と可塑性のBMI法による解明     | 櫻井 芳雄   | 11         | 14         | 10             |
| 第1期(2003) | 幼児脳の発達過程における学習の性質とその重要性の解明 | 杉田 陽一   | 7          | 14         | 8              |
| 第1期(2003) | 乳児における発達脳科学研究              | 多賀 源太郎  | 14         | 27         | 24             |
| 第1期(2003) | コミュニケーション機能の発達における「身体性」の役割 | 中村 克樹   | 11         | 27         | 18             |
| 第1期(2003) | 小脳による学習機構についての包括的研究        | 平野 丈夫   | 28         | 21         | 14             |
| 第2期(2004) | 神経回路網における損傷後の機能代償機構        | 伊佐 正    | 44         | 48         | 32             |
| 第2期(2004) | ニューロン新生の分子基盤と精神機能への影響の解明   | 大隅 典子   | 45         | 51         | 32             |
| 第2期(2004) | 発達期および障害回復期における神経回路の再編成機構  | 鍋倉 淳一   | 23         | 36         | 18             |
| 第2期(2004) | 情動発達とその障害発症機構の解明           | 西条 寿夫   | 39         | 68         | 46             |
| 第2期(2004) | 臨界期機構の脳内イメージングによる解析と統合的解明  | ヘンシュ 貴雄 | 19         | 30         | 13             |
| 第3期(2005) | 応用行動分析による発達促進のメカニズムの解明     | 北澤 茂    | 26         | 19         | 19             |
| 第3期(2005) | ドーパミンによる行動の発達と発現の制御機構      | 小林 和人   | 34         | 40         | 17             |
| 第3期(2005) | 大脳皮質視覚連合野の機能構築とその生後発達      | 藤田 一郎   | 18         | 14         | 10             |
| 第3期(2005) | 脳発達を支える母子間バイオコミュニケーション     | 和田 圭司   | 94         | 51         | 9              |

2015年8月18日調査

### 2.2.3 特許

特許出願及び登録は、研究目的と段階によりその数は異なるが、当該研究が最終的に一定の成果を収め、実用化による社会貢献につながる段階に達したことを示す重要な指標でもある。

本研究領域の研究代表者による特許出願件数及び登録件数の調査結果を表 2-5 に示す。脳科学研究分野は基礎的機能研究から得られた知見を、教育などの社会科学的分野やロボットなどの工学分野に応用する試みが進んでいるが途上である。本研究領域においても期間中の出願件数は研究領域全体で国内 16 件、海外 7 件であり、そのうち登録された件数は国内 7 件、海外 5 件である。研究領域終了後は更に基礎的な研究に注力された傾向にあり、出願件数は国内 1 件、海外 2 件である。主な特許出願としては、小林らの本研究領域期間中に申請した国内特許 4 件のうち登録に至った 2 件は、出願内容は逆行性輸送能を有するウイルスベクター系及びイムノトキシンに関連するものである。いずれも特定の神経回路を遮断する方法に関するもので、本研究領域期間中から現在に至るまで科学的にも高い成果を上げてきた中心的課題に関する技術である。また、鍋倉が本研究領域期間中に企業と共同で申請した多光子励起による酵素活性の算出ステップを有する酵素活性測定方法に関する国内特許「酵素活性測定方法、酵素活性測定装置及び酵素活性測定プログラム」が登録に至った。さらに、ヘンシュが本研究領域期間中に申請した「神経細胞の三次元形態解析方法」に関する特許出願は、神経細胞の共焦点レーザー顕微鏡等の三次元画像に基づいて神経細胞におけるスパインの三次元形態の解析を行う方法に関するものであり、理化学研究所が特許権利者となって登録されている。

表 2-5 研究領域期間中・終了後の特許の出願と成立状況

| 採択年度    | 研究代表者   | 研究領域期間中 |            |      |            | 研究領域終了後 |            |      |            |
|---------|---------|---------|------------|------|------------|---------|------------|------|------------|
|         |         | 出願件数    |            | 登録件数 |            | 出願件数    |            | 登録件数 |            |
|         |         | 国内      | 海外<br>(国際) | 国内   | 海外<br>(国際) | 国内      | 海外<br>(国際) | 国内   | 海外<br>(国際) |
| 2003 年度 | 酒井 邦嘉   | 1       | 0          | 1    | 1          | 0       | 0          | 0    | 0          |
| 2003 年度 | 櫻井 芳雄   | 2       | 0          | 0    | 0          | 0       | 0          | 0    | 0          |
| 2003 年度 | 杉田 陽一   | 0       | 0          | 0    | 0          | 0       | 0          | 0    | 0          |
| 2003 年度 | 多賀 厳太郎  | 0       | 0          | 0    | 0          | 0       | 0          | 0    | 0          |
| 2003 年度 | 中村 克樹   | 1       | 0          | 0    | 0          | 0       | 0          | 0    | 0          |
| 2003 年度 | 平野 丈夫   | 0       | 0          | 0    | 0          | 0       | 0          | 0    | 0          |
| 2004 年度 | 伊佐 正    | 0       | 0          | 0    | 0          | 0       | 0          | 0    | 0          |
| 2004 年度 | 大隅 典子   | 1       | 1          | 0    | 3          | 2       | 1          | 0    | 0          |
| 2004 年度 | 鍋倉 淳一   | 1       | 0          | 1    | 0          | 0       | 0          | 0    | 0          |
| 2004 年度 | 西条 寿夫   | 0       | 0          | 0    | 0          | 0       | 0          | 0    | 0          |
| 2004 年度 | ヘンシュ 貴雄 | 1       | 0          | 1    | 0          | 0       | 0          | 0    | 0          |
| 2005 年度 | 北澤 茂    | 3       | 1          | 2    | 0          | 0       | 0          | 0    | 0          |
| 2005 年度 | 小林 和人   | 4       | 2          | 2    | 1          | 0       | 0          | 0    | 0          |
| 2005 年度 | 藤田 一郎   | 0       | 0          | 0    | 0          | 0       | 0          | 0    | 0          |
| 2005 年度 | 和田 圭司   | 3       | 2          | 0    | 0          | 1       | 1          | 0    | 0          |
| 領域全体    |         | 17      | 6          | 7    | 5          | 3       | 2          | 0    | 0          |

2015 年 8 月 19 日調査

(注) 研究領域期間中あるいは終了後において PCT 出願された特許は、出願件数は PCT 出願の 1 件のみを計上し、各国展開分は含めていない。登録件数は各国展開された後の国ごとの登録件数を計上した。

## 2.3 科学技術や社会・経済への波及効果

### 2.3.1 科学技術への波及効果

受賞、学会・研究会等への貢献、研究人材の広がり、共同研究、技術指導等について、調査結果をそれぞれまとめて記述する。

#### (1) 受賞

科学技術の進歩への貢献や研究成果に関する評価を示す指標の一つとして、受賞歴が挙げられる。表 2-6 に、研究領域終了後の研究代表者の受賞歴を示す。

本研究領域終了後、伊佐及び小林は 2013 年に「霊長類の神経回路を選択的に制御する手法に関する研究」により文部科学大臣表彰 科学技術賞(研究部門)という顕著な賞を受賞し、本研究領域を継続して新たに開発した神経回路の制御手法に関する研究成果が大いに認められた。また、2012 年に大隅は、発展途上国で持続可能な繁栄のために科学とエンジニアリングの発展に取り組んでいる、世界的な科学アカデミー TWAS から、Associate Fellow に選出された。藤田は、大学における脳科学領域での教育にも本研究領域期間中から尽力し、その後も 2011 年度に「第一回大阪大学功績賞社会・国際貢献部門」を受賞しその成果が認められた。

表 2-6 受賞リスト

| No. | 受賞者     | 賞名   | 授賞機関  | 受賞年  | 受賞理由  |
|-----|---------|--|---|------|---|
| 1.  | 酒井 邦嘉   | 塚原仲晃記念賞  | ブレインサイエンス振興財団                                 | 2005 | 脳機能マッピングによる言語処理機構の解明  |
| 2.  | 多賀 巖太郎  | 第 1 回日本学術振興会賞  | 日本学術振興会                                       | 2005 | 人間の運動・知覚のメカニズムに関する発達脳科学的研究  |
| 3.  | 伊佐 正    | 塚原仲晃記念賞  | ブレインサイエンス振興財団                                 | 2005 | 運動制御回路の構造・機能と損傷後機能代償  |
| 4.  | 伊佐 正    | 文部科学大臣表彰 科学技術賞(研究部門)   | 文部科学省   | 2013 | 霊長類の神経回路を選択的に制御する手法に関する研究   |
| 5.  | 大隅 典子   | 第 20 期会員任命   | 日本学術会議  | 2005 | 基礎生物学   |
| 6.  | 大隅 典子   | ナイスステップな研究者 2006   | 科学技術・学術政策研究所                                  | 2006 | 研究者自らが行う理解増進活動・女性研究者育成支援態勢整備の促進   |
| 7.  | 大隅 典子   | 第 21 期会員任命   | 日本学術会議  | 2008 | 基礎生物学   |
| 8.  | 大隅 典子   | TWAS(The World Academy of Science for the advancement of science in developing countries) Associate Fellow | 国際科学会議(The International Council for Science) | 2012 | -   |
| 9.  | ヘンシュ 貴雄 | ナイスステップな研究者 2005   | 科学技術・学術政策研究所                                  | 2005 | 生後発達期の脳の発達の仕組みの解明と脳神経倫理学の先導   |
| 10. | ヘンシュ 貴雄 | The Society for Neuroscience Young Investigator Award  | The Society for Neuroscience                  | 2005 | Outstanding contribution to our understanding of critical period mechanisms   |
| 11. | ヘンシュ 貴雄 | 文部科学大臣表彰 科学技術賞(研究部門)   | 文部科学省   | 2006 | 神経科学分野における脳可塑性の臨界期機構の総合的研究  |
| 12. | ヘンシュ 貴雄 | NIH Director's Pioneer Award   | National Institutes of Health                 | 2007 | To explore the role of noncoding RNAs in brain development and as a potential treatment for devastating brain disorders in adulthood. |
| 13. | 小林 和人   | 文部科学大臣表彰 科学技術賞(研究部門)   | 文部科学省   | 2013 | 霊長類の神経回路を選択的に制御する手法に関する研究   |
| 14. | 小林 和人   | 医学会賞   | 福島医学会   | 2015 | 遺伝子改変技術による脳機能と病態に関する神経ネットワークの解明   |

| No. | 受賞者   | 賞名                    | 授賞機関         | 受賞年  | 受賞理由                                    |
|-----|-------|-----------------------|--------------|------|---|
| 15. | 藤田 一郎 | 大阪大学功績賞 社会・国際<br>貢献部門 | 大阪大学         | 2011 | -                                       |
| 16. | 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 | -                                       |
| 17. | 藤田 一郎 | 日本神経回路学会研究賞           | 日本神経回路学会     | 2007 | サル V4 野皮質局所における色選択性細胞の空間配置 JNNS200602-4 |
| 18. | 藤田 一郎 | 時実利彦記念賞               | 日本神経科学学会     | 2008 | 両眼立体視の脳内機構の解明                           |
| 19. | 藤田 一郎 | 大阪大学教育・研究功績賞          | 大阪大学         | 2008 | -                                       |
| 20. | 藤田 一郎 | 大阪大学教育・研究功績賞          | 大阪大学         | 2009 | -                                       |
| 21. | 藤田 一郎 | 日本神経回路学会論文賞           | 日本神経回路学会     | 2010 | -                                       |

注：表中のNo.4 及びNo.13 は、伊佐・小林両名の共同受賞。

2015 年 10 月 1 日調査

## (2) 学会・研究会等への貢献

多賀は、本研究課題において世界に先駆けて近赤外脳機能計測法 (fNIRS) による脳機能イメージング手法を確立し、この研究手法が広がって世界で研究が進んだことから、その後 2014 年に設立のメンバーの一人となって国際学会「The Society for functional Near Infrared Spectroscopy」が創設された。この国際的な学会の設立に大いに貢献した。

中村は、ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」(2012 年度～2016 年度)の分担研究として、病原微生物学的に安全で、馴化の進んだ実験用モデル動物として国内の研究者へ安定的に供給する体制を構築するため、課題管理者として貢献している。また、文部科学省研究事業の革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト「マーモセットの高次脳機能マップの作成とその基盤となる神経回路の解明及び参画研究者に対する支援」(2014 年度～2018 年度)では、コモンマーモセットの神経回路の解明、神経ネットワークの網羅的解析及び各種ウイルスベクターを用いた脳内遺伝子導入技術による疾患/病態モデルの作出において、業務主任を務めるなど、日本の霊長類を使った動物モデルの作出に貢献している。

大隅は、研究活動を広く市民に伝える目的で、研究期間を通じてニュースレター「Brain&Mind」を年 2 回刊行した。この冊子は市民向けに分かりやすく編集されており、領域主催の公開シンポジウム、研究代表者が主催する市民講座などの機会を捉え多数の市民に配布した。配布した冊子は大変好評で、配布数は延べ 5 万部に達した。本冊子は、当初、大隅チームの研究活動の紹介を目的にスタートしたが、研究総括の意向で 2007 年度からは対象を領域全体に広げ、領域の活動状況の社会への発信に貢献した。

## (3) 研究人材の広がり

伊佐は、京都大学と共同で、脊髄損傷によって指先が動かなくなったニホンザルに訓練を行うと、1～3 か月後には指先が元どおりに動きだすこと、その時、指先を動かすために本来働いている脳の部位とは別の部位の活動が高まり失われた機能が補われることを明らかにした。さらに、この機能回復に損傷直後の訓練が重要であることを示した。また、回復時に一次運動野の興奮性ニューロンにおいて遺伝子の発現が変化することを見いだした。これらの知見を基に、同グループの博士課程研究者とともに米国の研究グループと共同研究を行い、神経疾患患者への実用化研究を進めている。

大隅は 2006 年より東北大学女性研究者育成支援推進室副室長として振興調整費による「杜の都女性科学者ハードリング支援事業」を推進し、同年、女性研究者育成支援態勢整備の促進に貢献

したとして、「ナイスステップな研究者 2006」に選定された。また文部科学省が実施する大学院教育の支援事業である東北大学脳科学グローバル COE「脳神経科学を社会へ還流する教育研究拠点」の拠点長として教育・研究支援を行っており、大きく日本の科学教育に貢献している。

西条は、本研究領域終了後にアジア研究教育拠点事業「脳科学と疫学の連携によるこころの教育・研究拠点」(2009年度～2013年度)のコーディネーターを務めた。本事業では、ダイオキシンによる脳発達障害を研究調査課題として、日本とベトナムの若手研究者の交流、研究者の育成及び現地での疫学的調査研究を実施し、学術的側面、若手研究者の養成、研究教育拠点のいずれでも大きな成果を収めた。若手研究者の交流・養成という面でも、疫学部門で現地の若手研究者によるコホート研究の体制が徐々に整備されるなど、国際的に貢献している。

#### (4) 共同研究

本研究領域期間中に開始した共同研究を拡大した例や、期間中の成果論文で公開した技術を利用したいという問合せが共同研究に結び付いた例などが見られ、多くの研究者で国内外での共同研究先の広がりが見受けられた。

伊佐は本研究領域期間中に京都大学医学部と共同研究を行い、終了後も継続して特定の経路に選択的に遺伝子を導入する新たな方法(二重遺伝子導入法)を開発した。また、期間終了後には海外との共同研究が増加し、ベルギー、スウェーデン、英国、米国、カナダ、タイの研究チームとともに研究を進めている。

また、酒井はスウェーデンの世界的な語学教育機関との共同研究を2015年に開始し、効果的な語学教育を作る目的で語学教育における個人差や留学における脳の活動の変化等を解析している。

小林は、モデル動物の作製や遺伝子改変技術を通じて共同研究を行い、開発した新規方法はヒトの遺伝子治療にも応用できる技術として幅広く研究されている。

ヘンシュは、本研究領域終了後に米国ボストンに研究拠点を移したが、日本の研究者との共同研究も引き続き継続し、国際的な共同研究の推進に貢献している。

### 2.3.2 社会・経済への波及効果

本研究領域終了後の各課題の継続により得られた成果は、現代社会で問題視されているうつ病を始めとする精神・神経関連の疾病の予防や治療、子供から高齢者に至るまでの学習能力の向上等に役立つことが期待されるものとして、各種の新聞や雑誌で取り上げられ、社会の反響を呼んでいる。また、脳科学の最新の知見について新聞や雑誌をとおして分かりやすく紹介して、社会に貢献している例もある。以下に主な報道内容を記載する。

酒井は、脳腫瘍がある患者で純粋な文法障害が生じることを実証して、健常者を対象とした研究では知られていなかった新たな脳機能・ネットワークを明らかにすることに成功した。言語リハビリの改善や人に固有な脳機能の解明へとつながるものとして、朝日新聞(2009年7月24日)等で報道された。

櫻井が行った、ラットを用いた報酬と行動に関する研究は、報酬による意欲の向上がどのように学習や行動に影響を与えるかという、人の社会でも関心が大きい課題である。うつ病患者の増加などの社会的問題を背景として、近年、「やる気」や「意欲」の脳内メカニズムへの関心が高ま

っている中、櫻井らの研究成果は注目を集め、新聞等でも報道された(中日新聞(2013年12月4日)等)。また、高齢脳の運動出力系の劣化機能がBMIで代替可能という発見から、「高齢脳の学習能力は衰えない」ということが導き出されたことも新聞で取り上げられた(朝日新聞(2008年3月31日))。

杉田は、脳がいったん光の左右の動きと音の高低の対応関係を学習すると、音を聞くだけで止まっている物が動いて見え、この効果は半年以上続くということを発見した。この、音に随伴する運動残効は化学日報(2010年8月23日)に掲載された。

平野の「シナプス後膜でのAMPA受容体の動態を可視化する新実験手法」に関する成果は、京都新聞(2011年3月23日)及び産経新聞(2011年3月29日)で掲載された。また、抑制性シナプスの持続的増強を特異的に阻害した遺伝子改変マウスを用いた抑制性シナプス可塑性が興奮性シナプス制御異常を補償するメカニズムとして働き得るという研究結果は、将来、小脳のシナプスの制御異常を伴う病変への対応の向上にも寄与する研究へと展開できるとして、日刊工業新聞等(2013年10月24日)で紹介された。

鍋倉による脳梗塞障害後の神経ネットワーク再編成が盛んに起こるといふ観察は、適切なりハビリテーションの方法や時期を検討する上で重要であるとして日経産業新聞(2009年8月13日)に報道された。

北澤は、瞬きの新たな機能として、瞬きが映像のストーリーの流れに区切りをつけ注意を解除し、新たな展開のために脳を開放するという役割を果たしていることを発見し、その論文が神経科学の領域における非常に重要な論文としてFaculty 1000 Primeに選定されたほか、米国NBC news、英国Guardian紙、Smithsonian誌、朝日新聞、日経新聞、毎日新聞、CBCラジオ、日本テレビなど国内外の多数のメディアで紹介された(2013年1月)。また、ヒトが目標に手を伸ばす運動における「背景座標系」の研究は、日経サイエンスで紹介された(2015年3月)。

伊佐及び小林が高効率で神経回路に遺伝子導入ができる技術を開発して新たに間接経路の機能を検証した成果は、日刊工業新聞(2012年6月18日)などで、効果的な遺伝子治療法の開発につながる可能性があるとして紹介された。

小林らの特定の神経回路だけを除去する方法の開発は、日本経済新聞(2012年6月26日)などに掲載され、脳内の行動切り替えに関与する物質については、朝日新聞(2014年5月24日)などで報道された。

大隅は脳の発生発達と栄養の研究で、母乳にも含まれるアラキドン酸は脳に豊富に存在する高度不飽和脂肪酸で、胎生期の神経幹細胞の増殖・分化を進めるということを示し、この成果は産経新聞(2013年3月7日)で紹介された。

藤田は、両眼立体視(3Dビジョン)の脳内メカニズムの解明に力を注いでおり、毎日新聞(2012年03月)をはじめとする新聞数紙で報道された。週刊ダイヤモンド誌には、「大人のための最先端理科」の欄に「[脳]脳科学」という記事を2015年1月よりほぼ毎月連載し、一般の脳科学の理解・普及に貢献している。

多賀は、乳児の脳の発達を中心とした研究を進めるに当たり、研究スタッフや大学院生らと協力し、また多数の乳児と保護者のボランティアを研究室に迎え、社会との密接な連携を図った研究を進めている。また、ヒトの乳児期初期の脳と行動の発達を包括的に捉えることを目指すユニ

ークな研究成果を公開講座等やWEBで一般に向け発信している。一例として、ナショナルジオグラフィック日本版公式サイトに研究成果を紹介し、広く世に知見を広めている(2014年12月～2015年1月、6回)。

中村は、毎日新聞で2012年から「中村克樹のDo・you・脳？」というコラムを執筆し、霊長類などについて科学に関する知見も交えながら一般的な読みやすい記事を社会に提供している。

ヘンシュは、教育、健康や疾患・医療に直結した研究も勢力的に行い、新聞記事等も多い。本研究領域終了後もインタビュー記事や紹介記事を通して脳の臨界期や可塑性について子供の教育や学習と関連付けて分かりやすい形で紹介する活動を活発に行っており、英国放送協会(BBC)やその他の雑誌、報道機関による毎年数回のインタビュー記事にその成果と意義が解説されている。

また北澤は、領域代表者を務める新学術領域研究「こころの時間学」でニュースレターの発行や一般向けの講演会などのアウトリーチ活動を企画しており、一般向けの書籍である「芸術と脳、近藤寿人(編)他、大阪大学出版会」の分担執筆、毎日小学生新聞の記事「疑問氷解」での解説などの活動も行っている。

## 第3章 各研究課題の主な研究成果及び波及効果

### 3.1 2003年度採択研究課題

#### 3.1.1 言語の脳機能に基づく獲得メカニズムの解明(酒井邦嘉)

##### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

###### ① 研究のねらい

言語の脳機能に焦点を当て、fMRI や脳磁計測法(MEG)などの非侵襲的な脳機能計測手法を用いて、言語獲得のメカニズムを解明することを目的とした。第一に母語と第二言語の獲得メカニズムの解明、第二に脳機能に基づく言語獲得の感受性期と、獲得過程における遺伝因子と環境因子の相互作用の解明、第三に言語教育による脳の可塑性の可視化を行うこととした。これにより、精神疾患の発症機構の解明と、脳機能に基づく適切な教育方法の提案を行い、脳科学研究の成果を広く教育へ応用することを目指した<sup>1)</sup>。

###### ② 期間中の研究成果

###### (i) 英語教育における脳活動の変化

英語の習得過程を脳活動の変化として捉えた結果、英語の成績の向上に比例して、左前頭葉の一部(ブローカ野)に活動の増加が見られた。また、この活動変化は中学1年生の双生児で高い相関を示した。この脳活動の場所は「文法中枢」の一部であり、日本語による同様の課題で見られた活動の部位と一致した<sup>[1]</sup>。

日本語を母語とする大学生等に対して、ハングル文字と音の組合せのトレーニングを行い、トレーニング中の脳活動を fMRI で測定した。読字の成績の向上に比例して、左脳の下側頭回後部に活動の上昇が見られ、この活動変化は新たに習得したハングル文字と音声を組み合わせた時のみ見られた。既習の仮名文字よりもハングル文字の方に強い活動を示した部位は、ハングル文字よりも仮名文字の方に強い活動を示した領域と隣接していた。したがって、文字が読めるようになると、新しく習得した文字に特化した「文字中枢」の一部が活性化すると考えられた<sup>[2]</sup>。

###### (ii) 脳における言語処理の普遍性

ろう者・日本手話と日本語のバイリンガル(コーダ)・聴者の3グループを対象として、文章理解における脳活動を fMRI で測定した。日本手話の場合も日本語と同様に左脳の言語野が活性化することが明らかになり、脳における言語処理の普遍性が示唆された<sup>[3]</sup>。

###### (iii) 英語の熟達度による脳活動の違い

---

<sup>1)</sup> 研究終了報告書 [http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh\\_heisei15/gakusyu/sakai.pdf](http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh_heisei15/gakusyu/sakai.pdf)

第2言語の学習初期は文法中枢の活動が文法課題の成績と正の相関を示すが、6年ほど経過すると負の相関に転じ、英語の「熟達度」が高くなるほど文法中枢の活動が節約されていることが明らかになった<sup>2</sup>。これは一般に学習に伴って脳活動が活性化するという常識を覆す結果であり、熟達によって脳が「省エネ型」に変化することを初めて実証した。小学生、あるいは中学性に英語の学習開始した群について fMRI で文法中枢の活動度を検討した結果、外国語としての英語力の定着は習得開始の年齢だけでは説明できず、6年以上にわたる英語接触量の重要性が強く示唆された<sup>3</sup>。

#### (iv) 言語をつかさどる脳部位を特定

上記の成果から、人間の言語は様々な要素から成り、言語をつかさどる左脳の領域は文法・文章理解・単語・音韻の四つの中枢から成ることが示され、「言語地図」を作成した<sup>4</sup>(図3-1)。言語の脳機能に関する研究成果に関する知見をまとめた見解は、米科学誌「サイエンス」に発表された。失語症や失読症からの回復の過程でこのような脳機能の変化を観察することにより、疾患の改善やリハビリテーションが促進するとしている<sup>4</sup>。

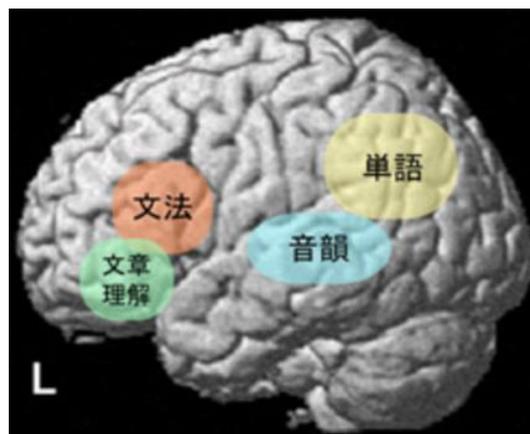


図3-1 脳の言語地図<sup>6</sup>

### ③研究成果に関連した主な成果論文リスト3報以内

- [1] Sakai K.L., Miura K., Narafu N., Muraishi Y., Correlated functional changes of the prefrontal cortex in twins induced by classroom education of second language (2004) *Cerebral Cortex*, 14 (11), pp. 1233-1239.
- [2] Hashimoto R., Sakai K.L., Learning letters in adulthood: Direct visualization of cortical plasticity for forming a new link between orthography and phonology (2004) *Neuron*, 42 (2), pp. 311-322.

<sup>2</sup> Tatsuno Y., Sakai K.L., Language-related activations in the left prefrontal regions are differentially modulated by age, proficiency, and task demands (2005) *Journal of Neuroscience*, 25 (7), pp. 1637-1644.

<sup>3</sup> Sakai K.L., Nauchi A., Tatsuno Y., Hirano K., Muraishi Y., Kimura M., Bostwick M., Yusa N., Distinct roles of left inferior frontal regions that explain individual differences in second language acquisition (2009) *Human Brain Mapping*, 30, pp. 2440-2452.

<sup>4</sup> Sakai, K.L., Language acquisition and brain development (2005) *Science*, 310 (5749), pp. 815-819.

- [3] Sakai K.L., Tatsuno Y., Suzuki K., Kimura H., Ichida Y., Sign and speech: Amodal commonality in left hemisphere dominance for comprehension of sentences (2005) *Brain*, 128 (6), pp. 1407-1417.

## (2) 研究領域終了後の継続と発展状況

本研究領域期間中から科研費特定領域研究「文法処理を中心とする言語の脳内メカニズムの解明」(2005年度～2009年度)などの助成金を得て、脳における言語の文法処理で研究を続けた。本研究領域終了後も、科研費基盤研究(S)「言語の脳機能に基づく手話の獲得メカニズムの解明」(2008年度～2013年度)、CREST研究領域「脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創出」の研究課題「言語の脳機能に基づく神経回路の動作原理の解明」(2010年度～2015年度)等の助成金を獲得し、言語を中心とした高次脳機能のメカニズムの解明を継続して進めている。自然言語の文法性や普遍性・生得性といった高次脳機能、普遍文法の機能分化と機能局在を明らかにすることを目的とし、研究手法として磁気共鳴映像法(MRI)やMEGなど無侵襲的の物理計測技術を用いて脳機能を計測し、解析を進めている。中でもfMRIは最も有力な脳機能イメージング技術の一つであり、言語を中心とした高次脳機能のメカニズムの解明に中心的に利用されている。

### ① 科学技術の進歩への貢献

#### (i) 語学の適性に関連する脳部位の特定

本研究領域において文法処理に特化した「文法中枢」がブローカ野に存在することを発見し、さらに、文章理解に選択的に関わる領域が左脳の下前頭回腹側部であることを見いだした。また、その活動が日本語と日本語手話に共通して見られることを明らかにした。一方、同部位の損傷で文法に選択的な障害が生じるかどうかについては明らかではなかった。成人の脳腫瘍患者を対象として、絵と文を用いた文法判断テストと腫瘍部位のMRI測定を組み合わせるというアプローチにより、左脳の「下前頭回」又は「運動前野外側部」の損傷が文法判断に伴う成績低下を選択的に引き起こすという因果関係を初めて実証した。また、この脳の部位は、本研究領域等において語学の習得期間や適性に関連した脳部位として明らかになった文法中枢と完全に一致し、文法中枢の部位と機能を直接的に証明した<sup>[1]</sup>。

#### (ii) 文法障害研究を基にした文法処理ネットワークの解析

左前頭葉の脳腫瘍患者について、日本語の文法能力テストを詳細に行った結果、患者群は正常な知能検査結果を示し、失語症検査の対象とならないにもかかわらず、これらの課題に対する「誤答率」は高く、脳の損傷が原因で文法障害が起こっていることを示した。また、fMRIの計測の結果より、明確な文法障害と対応して、脳腫瘍の場所によって全く異なる脳活動が見られ、脳腫瘍の部位により異なるタイプの言語障害(特に文法障害)が生じることを明らかにした。また、言語の文法処理を支える三つの神経回路が存在し、大脳の左右半球と小脳を含む広範なネットワーク

を形成することを初めて明らかにした<sup>[2],5,6</sup>(図 3-2)。

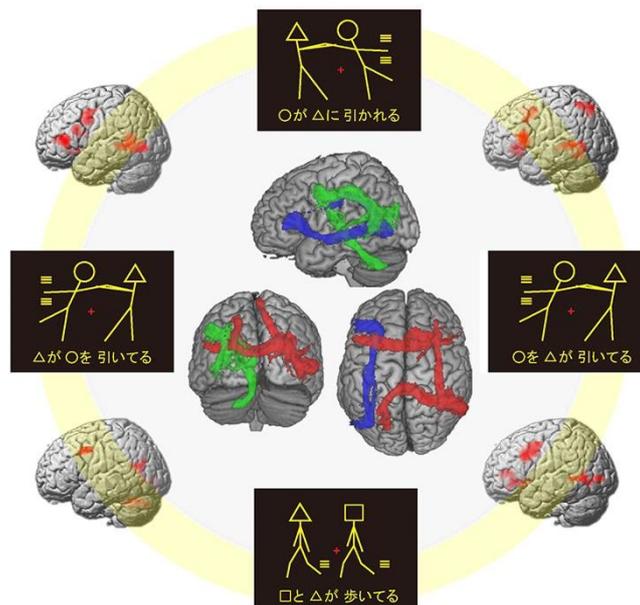


図 3-2 言語の文法処理を支える 3 つの神経回路(東京大学 酒井邦嘉より提供)  
絵と文のマッチング課題に使用した視覚刺激(4つの例)、絵と文のマッチング課題  
を実施した健常者対照群と 3 つの患者群の異なる脳活動パターン(左脳)と脳内の  
3 つの文法関連ネットワーク(赤・緑・青の神経線維束)の投影図を示している。

### (iii) 手話獲得の脳機能メカニズムの解明

日本手話に関しては、本研究領域期間中、酒井は日本手話が日本語同様、左脳の言語野を活性化するという言語処理の普遍性を明らかにした。期間後は更に研究を進め、聴覚障害児の言語発達における、統語・意味・音韻処理のプロセスやメカニズムを明らかにし、学習能力との関係を確立することを目指した<sup>7</sup>。単語レベルの判断課題、文法の誤りを判断する文レベルの判断課題、会話における意味の誤りを判断する文脈レベルの判断課題を用い、これらの課題実施時の脳活動を測定し比較した。その結果、手話の言語の処理レベルが単語・文・文脈と変わる時、脳活動が左前頭皮質の背側から腹側にかけて段階的に拡大することが、手話を使うろう者で初めて見いだされた。また、3領域の活動を課題間で比較した結果、全て単語課題と文脈課題間に差が見られた。さらに、脳活動の左右差を解析した結果、Sent 課題<sup>8</sup>と Disc 課題<sup>9</sup>において、前頭皮質の活動は左優位であり、音声言語と手話の処理基盤の相同性が示唆された<sup>[3]</sup>。

<sup>5</sup> JST プレスリリース [http://mind.c.u-tokyo.ac.jp/Sakai\\_Lab\\_files/NewsJ2/JST\\_Press\\_Report2009b.mht](http://mind.c.u-tokyo.ac.jp/Sakai_Lab_files/NewsJ2/JST_Press_Report2009b.mht)

<sup>6</sup> 東京大学 Research News  
<http://www.u-tokyo.ac.jp/ja/utokyo-research/research-news/discovery-of-three-neural-networks-that-support-syntax/>

<sup>7</sup> 科学研究費助成事業データベース  
[https://kaken.nii.ac.jp/pdf/2013/seika/CFZ19\\_11/12601/20220005seika.pdf](https://kaken.nii.ac.jp/pdf/2013/seika/CFZ19_11/12601/20220005seika.pdf)

<sup>8</sup> 手話文における文法の誤りを判断する文レベルの判断課題

<sup>9</sup> 会話における意味的誤りを判断する文脈レベルの判断課題

## ②社会・経済への波及効果

本研究領域期間終了後の研究では脳腫瘍患者を対象とした脳機能の研究を行い、健常者だけではできなかった脳機能・ネットワークを明らかにすることに成功した。脳腫瘍がある患者で純粋な文法障害が生じることを実証したことは言語リハビリの改善や、人間に固有な脳機能の解明へとつながるものとして、有力新聞でも報道された(朝日新聞、2009年7月24日、等4紙)。

また、科研費基盤研究(S)「言語の脳機能に基づく手話の獲得メカニズムの解明」の研究目的で「日本では、手話が聴覚障害児にとって唯一の自然な母語になり得ることがまだ十分に認識されていないため、言語権を保障するためにも人為的に介入して手話を身につけさせることが必要である」としており、「聴覚障害児の言語発達において、統語・意味・音韻処理のプロセスやメカニズムを明らかにし、各個人の学習能力との関係を解明することが本研究の最大の目的である」と述べている。実際、その研究課題の中で書記日本語能力の育成について検討しており、書記日本語能力の測定プログラムとして利用できるソフトウェア「日本語ゲーム」を開発するなど社会へ直接的貢献する研究をも行っている<sup>[4]</sup>。

本研究領域期間中、国内特許を1件出願し、登録している。発明の名称は「神経線維束計測システム及び画像処理システム」であり、MRIによる神経線維側の計測とその画像処理に関するものである<sup>10</sup>。また、酒井は2005年にブレインサイエンス振興財団より第19回塚原伸晃記念賞を「脳機能マッピングによる言語処理機構の解明」により受賞し、その成果が広く認められている。

## ③上記、継続と発展の状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト4報以内

- [1] Kinno R., Muragaki Y., Hori T., Maruyama T., Kawamura M., Sakai K.L., Agrammatic comprehension caused by a glioma in the left frontal cortex (2009) *Brain and Language*, 110 (2), pp. 71-80.
- [2] Kinno R., Ohta S., Muragaki Y., Maruyama T., Sakai K.L., Differential reorganization of three syntax-related networks induced by a left frontal glioma (2014) *Brain*, 137 (4), pp. 1193-1212.
- [3] Inubushi T., Iijima K., Koizumi M., Sakai K.L., Left inferior frontal activations depending on the canonicity determined by the argument structures of ditransitive sentences: An MEG study (2012) *PLoS ONE*, 7 (5), e37192.
- [4] 佐々木 倫子、白頭 宏美、古石 篤子、酒井 邦嘉、ろう児のための日本語ゲーム開発と試行 (2011) *桜美林言語教育論叢*, 7, pp. 115-131.

---

<sup>10</sup> 特願 2006-318981(特許 4972751、出願人：株式会社日立製作所、国立大学法人東京大学)

### 3.1.2 高齢脳の学習能力と可塑性の BMI 法による解明(櫻井芳雄)

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

##### ①研究のねらい

脳は身体を制御するが、逆に身体も脳機能に影響する。したがって、高齢に伴う身体能力の劣化が脳機能を低下させている可能性がある。一方、脳の機能発達と学習に関する多くの研究は幼若脳を中心に行われ、情報を処理し行動を制御する高齢脳の学習能力と可塑性の実態は不明であった。そこで本研究領域では、高齢により運動出力系が劣化するという制約を取り除けば、高齢脳が本来備えている学習能力と神経回路網の可塑性を発揮することが可能になるという考えから、脳の神経活動により直接機械を操作する BMI を構築し、高齢脳の学習能力と可塑性を神経回路網の機能と構造の両面から明らかにすることを計画した。さらに、国内で全く構築されていなかった高精度な BMI システムを、ラットとサルそれぞれについて開発することも目指した<sup>11</sup>。

##### ②期間中の研究成果

###### (i) ラットの BMI 研究

ラットの BMI 研究では、多数のマルチニューロン活動を長期間記録できる特殊電極とマイクロドライブ、及び独立成分分析(ICA)によるマルチニューロン活動の分離解析法を開発し、高精度の BMI システムを完成させた<sup>11</sup>。

また、このシステムを使用することにより、報酬獲得学習に合わせてニューロンの発火頻度と同期発火が共に短時間で変化することを見いだした<sup>12</sup>。さらに2歳以上の高齢ラットでも通常ラットと同様に学習時にニューロン活動に変化が生じ、高齢では筋肉骨格系の衰えにより行動が衰えるが、ニューロン活動の可塑性は非高齢動物と同じように備えていることを初めて示した<sup>11</sup>。

###### (ii) サルの BMI 研究

サルの BMI 研究では、筋電位信号を介在させることにより、サルの腕の動きについてニューロン活動のみから運動開始位置と力加減も含めて予測することに成功した。この方法により、サルの上肢運動をリアルタイムで予測してロボットアームを動作させる BMI システムを国内で初めて開発した<sup>13</sup>。

本研究領域期間中に、神経回路網の動態を解明するために重要な技術として、多数の神経細胞の活動を同時かつリアルタイムに計測するマルチニューロン活動の記録媒体に関して国内特許2件<sup>12,13</sup>を出願した。

<sup>11</sup> 研究終了報告書 [http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh\\_heisei15/gakusy/sakurai.pdf](http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh_heisei15/gakusy/sakurai.pdf)

<sup>12</sup> スパイクソーティング装置、スパイクソーティング方法、スパイクソーティングプログラムおよび記録媒体(特願 2005-118969、出願人：国立大学法人京都大学)

<sup>13</sup> スパイクソーティング装置、スパイクソーティング方法、スパイクソーティングプログラムおよび記録媒体(特願 2005-99496、出願人：国立大学法人京都大学)

### ③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

- [1] Takahashi S., Sakurai Y., Real-time and automatic sorting of multi-neuronal activity for sub-millisecond interactions *in vivo* (2005) *Neuroscience*, 134 (1), pp. 301-315.
- [2] Sakurai Y., Takahashi S., Dynamic synchrony of firing in the monkey prefrontal cortex during working-memory tasks (2006) *Journal of Neuroscience*, 26 (40), pp. 10141-10153.
- [3] Koike Y., Hirose H., Sakurai Y., Iijima T., Prediction of arm trajectory from a small number of neuron activities in the primary motor cortex (2006) *Neuroscience Research*, 55 (2), pp. 146-153.

### (2) 研究領域終了後の継続と発展状況

本研究領域期間中から終了後に、以下のような助成金を研究代表者として獲得し、BMI を中心とした研究を継続し展開している。科研費基盤研究(B)「多様な長期記憶の形成を担う機能的神経回路の活動について」(2004 年度～2007 年度)、脳科学研究戦略推進プログラム(脳プロ)課題 B「BMI 用マルチニューロン記録解析法の開発と神経可塑性の解析」(2008 年度～2010 年度)、科研費基盤研究(A)「長期記憶の多様性と再構成を担う機能的神経回路の解析」(2008 年度～2012 年度)、科研費新学術領域研究(記憶ダイナミズム)「記憶の多様な形成と再形成を実現するセル・アセンブリの解析」(2014 年度～2015 年度)、科研費基盤研究(A)「多様な記憶情報の活用を担う機能的神経回路の解析」(2012 年度～2016 年度)。

現在は BMI により神経回路網の可塑性を解明し、BMI の基礎となるマルチニューロン活動の測定、解析の新技术の開発等、BMI に関する研究を進めるとともに、記憶形成のプロセスを通じたニューロン活動の変化と機能的回路網の変化の解明、時間と順序のコーディングに関わるニューロンと神経回路網の活動の解明、脳損傷による記憶障害からの復元を生む神経回路網の再活性について研究を進めている。

### ①科学技術の進歩への貢献

脳が情報を表現する際に、どのニューロンが、どこでどのような回路網で働いているかを実験的に解析し、明らかにすることを目的として、様々に異なる記憶・学習課題を遂行している動物から多数のニューロン活動(マルチニューロン活動)を同時記録する方法を開発した。また、それを用いて情報に応じた個々のニューロンの機能的な変化と、ニューロン間の機能的結合の変化について解析している。さらに情報処理を行う神経細胞集団、「セル・アセンブリ」について解明することを目的とし、そのようなセル・アセンブリの実態と可塑性を解明するために、BMI を構築した<sup>14</sup>。

#### (i) 神経リハビリテーションに関する BMI

BMI に関する本研究領域の成果は、脳プロ課題 B の研究課題「BMI 用マルチニューロン記録解析

<sup>14</sup> 京都大学脳神経ダイナミクス研究室 <http://www.bun.kyoto-u.ac.jp/~ysakurai/study.html>

法の開発と神経可塑性の解析」(2008年度～2010年度)に受け継がれ、高性能の運動出力型BMIを構築するためにラットのマルチニューロン活動の記録解析法を開発した<sup>15</sup>(図3-3)。また、BMIを活用したニューラルオペラント<sup>16</sup>課題を用いることにより、BMI惹起性の神経回路網の可塑的变化を機能と構造の両面から明らかにし<sup>[1],[2]</sup>、さらに、サル運動野のマルチニューロン活動による高精度リアルタイムBMIを開発している<sup>17</sup>。

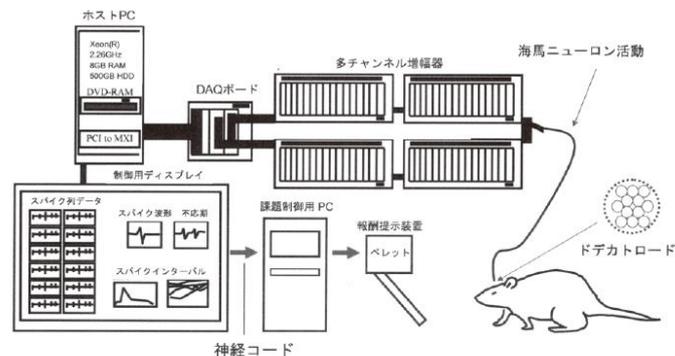


図3-3 BMIシステムによるニューラルオペラント課題<sup>14</sup>

#### (ii) 長期記憶が脳内で形成されるメカニズム

研究課題「長期記憶の多様性と再構成を担う機能的神経回路の解析」では、長期記憶が脳内で形成され変化するメカニズムについて、実験的に調べることを目的とした。独自の電気生理学的記録法とデータ解析法を開発し、動物が長期記憶を形成し活用する際の神経細胞集団の活動を解析した<sup>18</sup>。その結果、記憶が形成されて働く時に海馬と前頭前野内で局所的な神経回路が活動すること、また、さらに記憶の内容が変化した時には海馬と前頭前野を結ぶマクロな神経回路が働き出すことが分かった<sup>[3]</sup>。

#### (iii) 報酬予測における神経メカニズム

研究課題「多様な記憶情報の活用を担う機能的神経回路の解析」では、それまでに確立した数種類の記憶課題、改良マルチニューロン活動記録法、及びデータ解析法を用い、実際にラットが多種の記憶課題を次々と遂行する際のマルチニューロン活動を記録して解析した<sup>19</sup>。課題は難易度を考慮して、視覚記憶課題と時間記憶課題に絞ることにより、ラットが安定して記憶課題を実行し、マルチニューロン活動を長時間にわたり安定して記録することができた。ここでは行動する動物の脳内から多数の神経細胞の活動を記録することにより、予測される報酬の大小は扁桃体の活動が表し、それに基づく行動の調節は海馬が関わることを確認した。さらに動物が報酬を強く期待して行動を素早く正確に行う時、報酬の情報を表す扁桃体と行動の調節を担う海馬の間で、

<sup>15</sup> 文部科学省脳科学研究戦略推進プログラム 課題B 研究内容

[http://www.nips.ac.jp/srpbs/media/researchB/b7\\_sakurai\\_101004.pdf](http://www.nips.ac.jp/srpbs/media/researchB/b7_sakurai_101004.pdf)

<sup>16</sup> ニューロンの活動をオペラント条件付け(報酬や嫌悪刺激(罰)に適應して、自発的にある行動を行うように、学習すること)したもの

<sup>17</sup> 文部科学省脳科学研究戦略推進プログラム 課題B <http://www.nips.ac.jp/srpbs/missionB/index.html>

<sup>18</sup> 科学研究費助成事業データベース [https://kaken.nii.ac.jp/d/p/20243035\\_ja.html](https://kaken.nii.ac.jp/d/p/20243035_ja.html)

<sup>19</sup> 科学研究費助成事業データベース [https://kaken.nii.ac.jp/d/p/16330140\\_ja.html](https://kaken.nii.ac.jp/d/p/16330140_ja.html)

高速でリズムカルな活動が同調して現れることを見いだした。また、その同調の強さと行動の素早さに関連性があることも初めて明らかにした<sup>[4]</sup>。

## ②社会・経済への波及効果

うつ病患者の増加などの社会的問題を背景として、近年、「やる気」や「意欲」の脳内メカニズムへの関心が高まっている。ラットを用いた報酬の大きさと行動に関する研究の成果は、報酬が意欲をどのように向上させるか、またその意欲の向上がどのように学習や行動に影響を与えるかという、人の社会でも関心が高い課題であることから、注目を集め、中日新聞(2013年12月4日)ほか3紙で報道された。また、本研究領域で見いだされた高齢脳の運動出力系の劣化機能をBMIで代替できるという発見による、「高齢脳の学習能力は衰えない」という結果も朝日新聞(2008年3月31日)で取り上げられた。

## ③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト4報以内

- [1] Sakurai Y., Song K., Tachibana S., Takahashi S., Volitional enhancement of firing synchrony and oscillation by neuronal operant conditioning: Interaction with neurorehabilitation and brain-machine interface (2014) *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8, 11.
- [2] Sakurai Y., Takahashi S., Conditioned enhancement of firing rates and synchrony of hippocampal neurons and firing rates of motor cortical neurons in rats (2013) *European Journal of Neuroscience*, 37 (4), pp. 623-639.
- [3] Sakurai Y., Nakazono T., Ishino S., Terada S., Yamaguchi K., Takahashi S., Diverse synchrony of firing reflects diverse cell-assembly coding in the prefrontal cortex (2013) *Journal of Physiology Paris*, 107 (6), pp. 459-470.
- [4] Terada S., Takahashi S., Sakurai Y., Oscillatory interaction between amygdala and hippocampus coordinates behavioral modulation based on reward expectation (2013) *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 7, 177.

### 3.1.3 幼児脳の発達過程における学習の性質とその重要性の解明(杉田陽一)

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

##### ① 研究のねらい

本研究は、サルに対して、特殊な視覚刺激を脳機能が最も劇的に変化する生後発達初期に与えて(図3-4)「色」、「動き」及び「顔などの複雑図形」の知覚に対する初期視覚体験の効果を明らかにし、さらに単一細胞活動記録及び組織学的手法により線維投射様式を解析して、視覚体験の顔認識に対する効果を生理心理学的に解明することを目指した<sup>20, [3]</sup>。



図3-4 特殊な視覚刺激<sup>20</sup>

1・3段目：目と口の形状の相違、2・4段目：目と口の配置(間隔)の相違

##### ② 期間中の研究成果

###### (i) 色彩を見た経験がない動物の「色」の認識

生後数年間、単色光だけで照明された環境で、網膜に入射する光が網膜の全ての光受容細胞を賦活するように配慮して、ニホンザルを育てた。この後に様々な視覚刺激に対する見本合わせ課題や類似性判断といった心理学的方法を用いて、「色」の認識について検討したところ、単色光サルは光の波長成分の違いを弁別することはできたが「色の恒常性」<sup>21</sup>に重篤な障害を持っていた。また、サルを麻酔非動化して第1次視覚野から単一細胞活動記録を行った結果、正常サルでは方位選択性細胞の多くがマンセル表色系<sup>22</sup>に対して選択性を持ち、照明光の波長成分を大きく変えても選択性が変わらない細胞が数多く存在していた。これに対して、単色光サルでは、マンセル表色系に対して選択性を持つ細胞が極めて少なく、さらに照明光の波長成分を変えると選択性も変

<sup>20</sup> 研究終了報告書 [http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh\\_heisei15/gakusyu/sugita.pdf](http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh_heisei15/gakusyu/sugita.pdf)

<sup>21</sup> 照明光の色味が変わると実際には、見ている物体からの反射光の物理的性質は大きく変動している。それにもかかわらず、色の判断がほぼ安定して得られるこのような色知覚の特徴を色の恒常性と呼ぶ。

<sup>22</sup> 色を定量的に表す体系である表色系の1つ。色彩を色の三属性(色相、明度、彩度)によって表現する。

化した。以上の結果は、「色の恒常性」にも感受性期が存在していること、第一次視覚野の方位選択性細胞も「色の恒常性」に深く関わっていることが明らかになった<sup>[1]</sup>。

(ii) 「動き」を検出する神経回路の発達

生まれて間もないサルを、ストロボ光の照明だけで1年間飼育し、滑らかな動きを知覚できないようにして育てた。これらのサルの視覚を検査したところ、点滅光の知覚は正常サルと変わらない成績が得られたが、運動視に障害があった。また、静止しているものと動いているものの区別は可能だったが、動きの速度あるいは方向の判断をさせると、正常サルと比べて極めて劣った成績であった。このとき脳活動は、fMRIを用いた測定により、グレーティングやランダムドットを動かしてもMT野<sup>23</sup>の応答が全く見られなかった<sup>[2]</sup>。

(iii) 顔など複雑な図形知覚の発達

幼児期のサルを隔離して6~24か月の間、顔を見せずに育てた。サルは正常に育てたサルと同様に、写真中のヒト及びサルの表情の違いを見分けることができた。さらに、ヒトの顔に対する成績は、正常サルよりも正確に判断できた。隔離期間後1か月間、サルにヒト又はサルの顔のいずれかを見せたところ、その直後に、サルは見せられた種の顔の相違を選択的に識別できるが、他の見ていない種の顔を識別することが困難であった。これらの結果から、複雑図形としての「顔」と「表情」の知覚には初期経験が不要であること、さらに顔の知覚にも明瞭な感受性期が存在していることが示された<sup>[3]</sup>。

### ③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3報以内

- [1] Sugita Y., Experience in early infancy is indispensable for color perception (2004) *Current Biology*, 14 (14), pp. 1267-1271.
- [2] Sugita Y., Contextual modulation in the V1 real motion cells (2004) *NeuroReport*, 15, pp. 2219-2222.
- [3] Sugita Y., Face perception in monkeys reared with no exposure to faces (2008) *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105 (1), pp. 394-398.

### (2) 研究領域終了後の継続と発展状況

本研究領域終了後に、科研費基盤研究(A)「運動知覚における視聴覚情報統合のメカニズムの解明」(2013年度~2015年度)等を獲得し、受容器官の活動(感覚情報)が神経回路網で処理されて鮮明な知覚が形成されていく経過を明らかにする目的で研究を進めている。特に、視覚と聴覚では、見たいものや聞きたい音が離れた場所にあることが多いため、受容器官に届く情報には必要な情報の劣化や雑音の混入が避けられない。このような不十分な感覚情報から意識に上る明瞭な知覚

---

<sup>23</sup>後頭葉と頭頂葉の間にある上側頭溝という溝の後壁にある大きき数ミリ平方の小さな視覚野。一部の機能を停止させると動きのみが見えなくなる。

を得るために脳はどのように活動しているのかを明らかにするために、自覚的(心理物理的)測定法と他覚的(客観的)測定法を併用して研究を進めている。

## ①科学技術の進歩への貢献

### (i) 顔の認知プロセスの解明

顔プロセッシングは特別な認知プロセスであり、それ自体が誕生時に体系化されるのかあるいはさらに経験とともに特殊化される一般的なシステムにその起源を持っているかどうかは未解決の問題である。マカクザル(macaque monkey)は、顔又は顔様対象を見る前では顔でない対象よりもむしろ顔に対する選択性を示した。さらに、ヒト及びサル両方に対する顕著な顔プロセッシング能力を示した。また、サル新生児は、ヒトの顔の身振りのまねができることが示された。これらの結果から、新生児は自分自身の顔についての基本的な構造についての知識を、自己受容性感覚を介して獲得できると考えられた<sup>[1]</sup>。

### (ii) 音色で覚える物体の動きに関する解析

左右に動く光に合わせて高い音と低い音が交互に聞こえる場面を3分間呈示し、その後、一定の位置で点滅するだけの光と音を同時に呈示した場合、事前に聴いた音色と動きのパターンの組合せを再現する形で、静止した光点があたかも動いて見えるようになることを発見した。それまでに報告されていた随伴残効は、15分から1時間という長時間の順応時間を必要としているのと比べて、この残効は3分間という極めて短い順応時間で形成され、効果が極めて長時間持続した。また、音に随伴する「運動残効」が順応した網膜位置に強く依存し、この効果は、少なくとも数日にわたって持続することを世界に先駆けて見いだした<sup>[2],24</sup>。

音に随伴する運動残効は、順応した網膜位置に強く依存し、順応位置とは異なった網膜位置でテストしても効果が全く観察されないことを明らかにした。これらの結果から、視聴覚情報の間で生起する随伴残効がバイアスなど高次中枢からのフィードバックによるものではなく、感覚情報処理の極めて早期の段階で生起していることが示唆された<sup>[3],25</sup>(図3-5)。

---

<sup>24</sup> Hidaka S, Teramoto W, Kobayashi M, Sugita Y, Sound-contingent visual motion aftereffect (2011) BMC Neuroscience, 12 (44), pp. 1-6.

<sup>25</sup> 東北大学プレスリリース <http://www.tohoku.ac.jp/japanese/2010/08/press20100820-01.html>

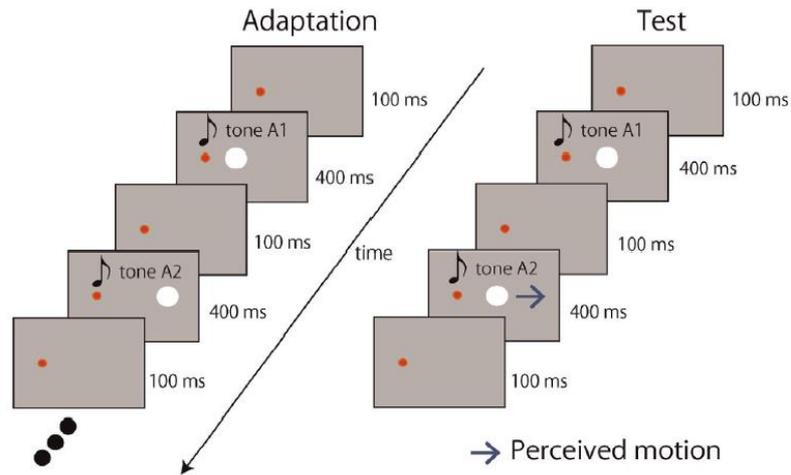


図 3-5 学習セッション(左)とテストセッション(右)の刺激呈示方法<sup>25</sup>

(iii) 識別不可能な音が視覚的な動きの方向性を決定する

聴覚と視覚のような異種感覚間の相互作用を最適化するには、注意のようなトップダウン的な制御あるいは異種感覚の入力に対する明確な認識が、極めて重要であると考えられてきた。本研究では、そのようなトップダウン的な制御がなくとも異種感覚刺激間の対連合が確立されることを、動きの知覚を生じさせる二つの円に合わせて、識別不能な二つの複合音を出す実験から示した。各複合音と円の動きの組合せに順応すると、各音は円の動きの錯覚を生じさせる効果を持つようになった。また、順応後には、それぞれの音に固有な周波数の純音を呈示した場合においても同じ作用が生じたことから、識別不能な音の差異を無意識のうちに符号化することが示された。さらに、その残効は両眼間で転移しないことも確認された。これらの結果は、異種感覚入力の本質及び特定の関係性を明確に認識しなくても、知覚情報処理の極めて早期の段階で音の周波数と視覚的な動きとの新たな神経情報表現を脳が確立することを示した<sup>[4]</sup>。

②社会・経済への波及効果

サル顔の識別に関する神経回路網の形成に必要な要件の研究では、ヒトの乳幼児の顔認識の発達に必要な要件を科学的に明らかにすることにもつながる。顔と表情の認識は円滑な社会生活を送る上で必要不可欠であり、顔と表情の認識が形成されるメカニズムの解明は、生物学的生存の見地から見た現代社会の在り方に極めて大きな一石を投じるとしている<sup>[1]</sup>。

また、視覚と聴覚のような異なる感覚器官の情報を脳が統合するメカニズム(異種感覚間統合メカニズム)に関する発見は学習プロセスに関する新しい発見であり、ワンセグや iPad など比較的小さい画面や、モノラルや少ないチャンネル数のステレオ設備で音を呈示する自宅テレビのようなデバイスで映像を流す技術にこの異種感覚間統合を利用して、高臨場感マルチメディア技術や感覚代行技術の開発を大幅に加速する技術の開発に貢献する。高齢者で、緑内障や白内障によって視野の一部の情報を感じにくくなり、視認性が落ちてしまった場合のリハビリテーションについても、本研究の知見を活用してほんの短期間に対象者に対して負荷が少ない学習を行うことで大きな効果が生じる可能性が示され、福祉分野への応用可能な技術として期待される<sup>25</sup>。

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト 4 報以内

- [1] Sugita Y., Innate face processing (2009) *Current Opinion in Neurobiology*, 19, pp. 39-44.
- [2] Teramoto W, Hidaka S, Sugita Y, Sounds Move a Static Visual Object (2010) *PLoS ONE*, 5, art. e12255.
- [3] Kobayashi M., Teramoto W., Hidaka S., Sugita Y., Sound Frequency and Aural Selectivity in Sound-Contingent Visual Motion Aftereffect (2012) *PLoS ONE*, 7(5), art. e36803.
- [4] Kobayashi M., Teramoto W., Hidaka S., Sugita Y., Indiscriminable sounds determine the direction of visual motion, *Scientific Reports*, 2 : 365, pp. 1-6.

### 3.1.4 乳児における発達脳科学研究(多賀巖太郎)

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

##### ①研究のねらい

近年の乳児の行動学的研究により、乳児が初期から高い能力を持つことが明らかになってきた。しかし、ヒトの乳児期における行動の初期発達過程に、脳の発達がどのように関わっているかという脳内機構については、方法論の制約からほとんど分かっていなかった。本研究課題は(1)覚醒時及び睡眠時の乳児に適用可能な機能的脳イメージングの手法を確立し、生後約1年間の大脳皮質の機能的発達の原理を解明し、(2)乳児の記憶と学習の発達の機構を行動計測や機能的脳イメージングの手法により明らかにすることを旨とした<sup>26</sup>。

##### ②期間中の研究成果

###### (i) 近赤外光トポグラフィによる乳児の脳機能計測手法の確立

この手法は大脳皮質の表面の神経活動に伴う酸素化及び脱酸素化ヘモグロビンの変動の時空間パターンを、近赤外分光法(NIRS)を利用して捉えることで、脳の局所的な機能的活動を推定するものである。fMRI などでも同様の機能計測が行われるが、ここではより乳児に特化した計測装置を開発することにより、乳児の脳機能イメージング手法を確立した<sup>[1]</sup>。

###### (ii) 知覚に関連する大脳皮質の機能分化の解明

近赤外光トポグラフィを用いることにより、大脳皮質の各領域で乳児期初期から知覚・認知に関連した機能的活動が生じていること、月齢に応じて活動パターンが変化し、3か月児では、初期視覚野と連合野とが機能分化した活動を示し、高次連合野も活動することが明らかになった<sup>[2]</sup>。また、視覚刺激と聴覚刺激とが非同期的に呈示された時、視覚野と聴覚野とはそれぞれ独立に刺激の処理を行うことが示唆された<sup>27</sup>。一方、自然映像に伴う音については、視覚映像のみの条件では、視覚刺激により聴覚野の活動の抑制が見られるほか、後頭葉及び側頭葉の異種感覚連合野での活動が見られなかった。このように生後3か月の時点で、初期感覚野、感覚連合野、異種感覚連合野、前頭連合野の間で機能分化及び各領域間の相互作用が見られることが明らかになった。

###### (iii) 言語発達の脳内機構

母語である日本語と外国語である英語とを呈示した時、新生児が母語の声に対して選択的な処理を行っていること、また3か月児の右半球側頭から頭頂領域が韻律情報の処理に関わっていることを明らかにした<sup>[3]</sup>。この領域が平板な声より抑揚のある普通の声に対してより強い反応を示す傾向は新生児にも認められたが、10か月児では逆転現象が明らかになった。

<sup>26</sup> 研究終了報告書 [http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh\\_heisei15/gakusyu/taga.pdf](http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh_heisei15/gakusyu/taga.pdf)

<sup>27</sup> Taga G., Asakawa K., Selectivity and localization of cortical response to auditory and visual stimulation in awake infants aged 2 to 4 months (2007) *NeuroImage*, 36 (4), pp. 1246-1252.

#### (iv) 乳児における知覚学習

近赤外光トポグラフィを用いた乳児の睡眠中の研究では大脳皮質の機能活動計測により、3か月児の前頭葉の反応が、繰り返しの音声刺激に馴化し、新奇な音声刺激に脱馴化することを見いだした。また、3か月児で、手掛かり音と、遅延時間において呈示される音声との連合を学習し、手掛かり音だけで前頭前野や側頭-頭頂領域が予期的活動を増加させた。このことから、乳児では睡眠中に潜在的な学習が生じていることが示唆された。

#### (v) 環境との身体的相互作用を通じた学習

乳児の認知発達には、行為を通じた学習が重要な役割を果たしていると考えられる。モバイル課題中の乳児の運動を詳細に分析することで、学習に伴う行動の動的パターンの変化、環境変化への適応性、発達過程での学習行動の質的な変化等を明らかにした。

#### (vi) 乳児における睡眠時の脳活動

脳波と近赤外光トポグラフィの同時計測をするための乳児用のプローブを試作し、新生児で睡眠中での計測を行った。その結果、脳波の特定の周波数成分の変動とヘモダイナミクス<sup>28</sup>の変動との間に相関があることを見いだした。

#### (vii) 発達障害への応用

脳機能計測の応用として、聴覚障害児における大脳皮質の活動を調べた。特に、伝音性難聴<sup>29</sup>で、骨伝導刺激によって大脳皮質の応答が検出され、その有効性が示された。新生児期に見られる発達に伴う様々な行動の消失現象では、重度の脳障害により脳性麻痺となった患者で、口の開閉運動の模倣が見られた。また、レット症候群の患者に見られる体幹の常動的運動が、音楽のリズムに誘発されることを見いだした。

本研究では、近赤外光トポグラフィによる新生児から1歳までの乳児の脳機能計測法を確立し、1,000名を超える乳児の協力を得て、視覚、聴覚、音声言語刺激、さらには馴化・脱馴化等に関わる大脳皮質活動の時空間パターンの計測により、生後3か月頃には、知覚、言語、記憶など様々な機能に関連して、大脳皮質の機能分化が起きることを世界で初めて実証した。

### ③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3報以内

- [1] Taga G., Asakawa K., Maki A., Konishi Y., Koizumi H., Brain imaging in awake infants by near-infrared optical topography (2003) Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 100 (19), pp. 10722-10727.
- [2] Watanabe H., Homae F., Nakano T., Taga G., Functional activation in diverse regions of the developing brain of human infants (2008) NeuroImage, 43 (2), pp. 346-357.
- [3] Homae F., Watanabe H., Nakano T., Asakawa K., Taga G., The right hemisphere of sleeping infant perceives sentential prosody (2006) Neuroscience Research, 54 (4), pp. 276-280.

<sup>28</sup> 全身の血管における血液の流れ、血管と細胞の間における酸素・養分・老廃物のやりとり。

<sup>29</sup> 音が伝わっていく過程の伝音機構に障害が生じたための難聴で、外耳（がいじ）、中耳（ちゅうじ）に問題がある。

## (2) 研究領域終了後の継続と発展状況

本研究領域終了後に、科研費若手研究(S)「知の起源に関する発達脳科学」(2008年度～2012年度)、科研費基盤研究(A)「乳児の睡眠と学習における脳の機能的ネットワークの発達」(2014年度、基盤S採択のため終了)、科研費基盤研究(S)「ヒト脳の形態形成から行動生成に至る発達のダイナミクス」(2014年度～2018年度)等の助成金を活用し、本研究領域期間中に開発した近赤外光トポグラフィなどの新たな脳機能計測法を応用して、研究領域終了後には乳児期までの脳の基本機能の発現及び機能的ネットワーク機構の発達に関する研究を更に発展させている。「知の起源に関する発達脳科学」等の研究において多数の論文を発表し、言語や音楽に関わる脳の機能の発達過程、乳児の行動学習の発達、自発運動の生後発達と長期的発達予後との関係性等の乳児を中心とした包括的な研究を進めている。

### ①科学技術の進歩への貢献

#### (i) 大脳皮質の機能的ネットワークの発達

大脳皮質における感覚野や連合野等の発達機構を解明するため、NIRSを用いて刺激に応答する大脳皮質の領域を特定するとともに、睡眠時の自発活動を計測し、機能的ネットワークを詳細に調べた。

新生児、3か月児、6か月児の睡眠脳を94チャンネルのNIRSで計測し、自発活動の領域間の時間相関を計算した。相関の強さは月齢に伴って変化し、その変化は脳の領域ごとに異なった。図3-6に示したように、相関のネットワークの変化は新生児と3か月児で劇的に変化した<sup>[1],30</sup>。

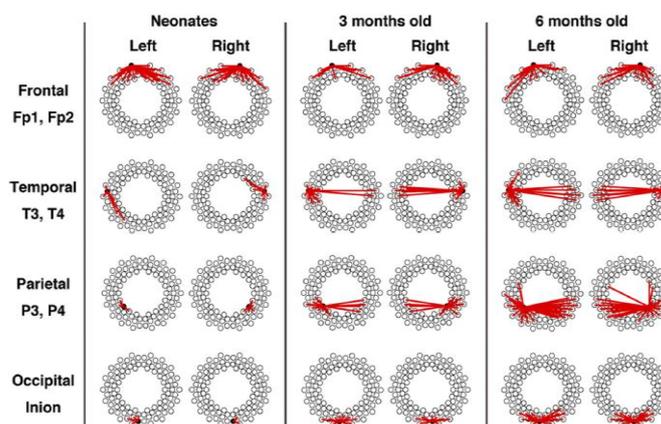


図3-6 乳児の脳の機能的ネットワーク構造<sup>30</sup>

上より前頭葉・側頭葉・頭頂・後頭葉、左より新生児、3か月児、6か月児の脳におけるネットワークの結合を示している。

睡眠中の3か月児において、無音、日本語の音声呈示、無音条件を3分間ずつ呈示し、脳の活動をNIRSで計測して領域間の活動の相関を調べたところ、音声呈示後の自発活動には、音声呈

<sup>30</sup> JST プレスリリース <http://www.jst.go.jp/pr/info/info723/>

示によって高まった活動の相関の一部が、特に前頭領域と側頭領域との間で維持されていた。機能的ネットワークが音声学習に関わっている可能性を示唆した<sup>[2]</sup>。

NICU(新生児集中治療管理室)に入院している早産児を対象として、生後40週の前夜で睡眠時自発活動をNIRSを用いて計測した。機能的ネットワークを分析した結果、短距離及び左右半球相同部位間においてより強いネットワークの結合が認められた。この結果から、ダウン症児においては全般的にネットワーク結合強度が小さいことが分かった。これにより新生児期の脳の機能的発達と非定型的な発達の様相が明らかになった<sup>31</sup>。

本研究領域期間中の研究では視聴覚刺激に対する大脳皮質の応答は、生後3か月の時点では、かなり機能分化が進んでいることが示された。ここではさらに同一の視聴覚刺激に対して、2か月児と3か月児との応答の違いを調べた結果、生後2か月から3か月にかけて、視覚刺激に反応する視覚野・視覚連合野・前頭連合野の脳活動が、刺激の違いによらない大域的な応答から、刺激の特徴に応じた局所的な応答へと発達的に変化することを見いだした。これは、大脳皮質の機能的発達が、領域一般から領域固有の方向へと進むことを示唆している<sup>[3]</sup>。

#### (ii) 成人における大脳皮質の機能的ネットワーク

近年、fMRIを用いた成人の安静時の機能的ネットワークに関する研究が注目され、多くの知見がもたらされている。そこで、脳の自発活動のNIRS計測を安静時の成人について、コヒーレント解析を行った結果、自発活動のゆらぎの周波数帯に依存したネットワーク構造があることを見いだした。脳梁などの神経系の解剖学的な結合を反映して生成されると考えられるが、今回、自発活動の相関のネットワークでは、直接結合のない領域間にも動的な結合が生成されることが示唆された<sup>[4]</sup>。

#### (iii) 異種感覚統合の発達

発達過程における視覚と聴覚、あるいは、視覚と運動のような異なるモダリティ<sup>32</sup>間で情報の統合をNIRSで検討した。3か月児が、視聴覚刺激に注意を向けている時、脳の広い領域が活動を示したが、音のない視覚刺激に対して、聴覚野で活動の抑制が生じ、視覚野・側頭頭頂連合野・前頭連合野等では活動の大きさが減少した。音刺激の影響は、脳の広汎な領域にわたり、領域固有な変化があることが分かった<sup>33</sup>。視聴覚の統合行動計測からも研究が行われた。

現在、さらにイメージング技術を展開し、乳児期における動睡眠・静睡眠・覚醒行動の分化、外界との相互作用と学習の機構を明らかにすることを目的として、ヒトの胚子・胎児期の脳の形態形成から、新生児・乳児期の行動生成に至る脳の発達、特に、脳の自発活動の時空間秩序生成とネットワークの構造変化、睡眠状態に応じた外界の刺激の処理と学習の機構に焦点を当てた研究

<sup>31</sup> Imai M., Watanabe H., Yasui K., Kimura Y., Shitara Y., Tsuchida S., Takahashi N., Taga G., Functional connectivity of the cortex of term and preterm infants and infants with Down's syndrome (2014) *NeuroImage*, 85, pp. 272-278.

<sup>32</sup> 視覚、聴覚、触覚などの五感や感覚。」

<sup>33</sup> Watanabe H., Taga G., Initial-state dependency of learning in young infants (2011) *Human Movement Science*, 30 (1), pp. 125-142.

を進めている<sup>34</sup>。

多賀は本研究を含む業績に対し、日本学術振興会より「人間の運動・知覚のメカニズムに関する発達脳科学的研究」という内容で第1回日本学術振興会賞(2005年)を受賞した。

## ②社会・経済への波及効果

乳児の脳の発達を中心とした研究を進めているが、研究スタッフや大学院生らと協力し、多数の乳児と保護者のボランティアを研究室に迎え、社会との密接な連携を図った研究を進めるとともに、ヒトの乳児期初期の脳と行動の発達を包括的に捉えることを目指す研究室として、ユニークな研究成果を公開講座等やWEBで一般に向け発信している<sup>35</sup>。一例として、研究成果の一部をナショナルジオグラフィック日本版公式サイトにて紹介している(2014年12月～2015年1月、6回)<sup>36</sup>。

## ③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト

- [1] Homae F., Watanabe H., Otobe T., Nakano T., Go T., Konishi Y., Taga G., Development of global cortical networks in early infancy (2010) *Journal of Neuroscience*, 30 (14), pp. 4877-4882.
- [2] Homae F., Watanabe H., Nakano T., Taga G., Large-scale brain networks underlying language acquisition in early infancy (2011) *Frontiers in Psychology*, 2, 93.
- [3] Watanabe H., Homae F., Taga G., General to specific development of functional activation in the cerebral cortexes of 2- to 3-month-old infants (2010) *NeuroImage*, 50 (4), pp. 1536-1544.
- [4] Sasai S., Homae F., Watanabe H., Taga G., Frequency-specific functional connectivity in the brain during resting state revealed by NIRS (2011) *NeuroImage*, 56 (1), pp. 252-257.

---

<sup>34</sup> 科学研究費助成事業データベース

[http://www.jsps.go.jp/j-grantsinaid/12\\_kiban/ichiran\\_26/j-data/h26\\_j1104\\_taga.pdf](http://www.jsps.go.jp/j-grantsinaid/12_kiban/ichiran_26/j-data/h26_j1104_taga.pdf)

<sup>35</sup> 多賀徹太郎「脳と身体の動的発達とロボット」-公開講座「ロボット新世紀」2006

<https://itunes.apple.com/jp/itunes-u/duo-he-yan-tai-lang-naoto/id388106667?mt=10>

<sup>36</sup> 東京大学大学院教育学研究科身体教育学コース <http://dbs1.p.u-tokyo.ac.jp/~taga/wordpress/>

### 3.1.5 コミュニケーション機能の発達における「身体性」の役割(中村克樹)

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

##### ①研究のねらい

コミュニケーション機能は動作と密接に関連した機能であり、乳幼児がコミュニケーション機能を獲得する際は、表情やジェスチャーなどの動作を介して行われる。本研究領域は、コミュニケーション機能の発達における「身体性」の役割に焦点を当て、脳機能画像研究、神経生理学的研究、神経心理学的研究、認知心理学的研究、及び行動学的研究を組み合わせ、発達メカニズムを探ることを目指した<sup>37</sup>。

##### ②期間中の研究成果

###### (i) 乳幼児は養育者の動作に注目して多くの情報を受け取る

乳児は自分の母親の笑顔に対して前頭葉における強い応答を示すこと、逆に母親も自分の子の笑顔に強く反応し、それが可愛らしさの評定と相関することが分かった。このことから、子と養育者と興味ある対象物の三項関係の基盤となる親子の愛着を築くために必要不可欠な動作であることが示された。また、まだ発語が頻繁になる前の乳幼児の注目対象を眼球運動を計測して調べた結果、顔、特に目に、次いで、動作を示す手や足に注意を向けていることが分かった。

###### (ii) コミュニケーションと動作理解の関係についての解析

コミュニケーションに障害のある自閉性障害児を無発語であるか否かの2群に分けた場合、動作模倣能力と発語能力の間には強い相関があることが分かった。この結果から、コミュニケーションに障害のある子は動作の理解に問題があることが示唆された<sup>[1]</sup>。

また、自閉性障害児の介入方法として効率的な方法を模索する目的で、非言語コミュニケーションに有用な動作理解や動作模倣に焦点を絞った応用行動分析法を試みた。その結果、指さしや視線を手掛かりとした共同注意行動も訓練が可能であることが分かった<sup>[1]</sup>。

###### (iii) 親子の共同作業の子育てへの影響

親子で調理をすることが前頭葉を活性化させるとともに、親の子育てストレスを軽減し、自分を親としてポジティブに捉えるような変化をもたらした。またこのとき子どもには問題行動が減少し、子どもの情緒にポジティブな影響をもたらす可能性が示された<sup>37</sup>。

###### (iv) 情動コミュニケーションにおける扁桃核と前頭葉の関与

ニホンザルを用いてニューロン活動の神経生理学的研究及びパーキンソン病患者を対象とした神経心理学的研究、さらに母子を対象としたNIRS研究などを実施した。その結果、サルは、情動に関して「どのような種類か」という情報だけでなく「誰が表出したか」という情報も

<sup>37</sup> 研究終了報告書 [http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh\\_heisei15/gakusyu/nakamura.pdf](http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh_heisei15/gakusyu/nakamura.pdf)

担っていること、視覚的情報だけでなく聴覚的情報も担っていることを明らかにした。また、情動情報によって扁桃核と前頭前野の多くのニューロンが応答性を変化させることが分かった。パーキンソン病患者は扁桃核の応答が健常者と異なっていることから、この応答が表情認知障害に関与していることが示唆された。また、母親も子ども、相手の笑顔に対して右の前頭前野が強く応答することが分かった。これらの結果は、表情を中心とした情動コミュニケーションには扁桃核と前頭前野が特に重要であることを示した<sup>[3]</sup>。

(v) 社会性やコミュニケーション研究に用いる実験動物マーマセットの利用

社会性やコミュニケーション機能、及びそれらの機能の発達を研究する上で非常に有用なマーマセットのコロニーを立ち上げた<sup>37</sup>。

(vi) ニホンザルにおける指さしのニューロンの研究

応用行動分析に類似した手法でニホンザルを訓練し、アイコンタクトやものを要求する指さし行動が行えるようにした<sup>[1]</sup>。

また、本研究の重要な手法である赤外線サーモグラフィシステムを用いたアカゲザルの鼻部における情動関連温度変化の例を示し、鼻部の温度は、威嚇的なヒトと向き合った情動状態で低下することを、赤外線サーモグラフィシステムを用いて明らかにした<sup>[2]</sup>(図 3-7)。動物の頭部全体の画像を得てその頭部や躯体の大きさに応じて動物の頭部及び信号検出コイルの位置を調整できる動物用 fMRI 装置に関して国内特許<sup>38</sup>を出願した。

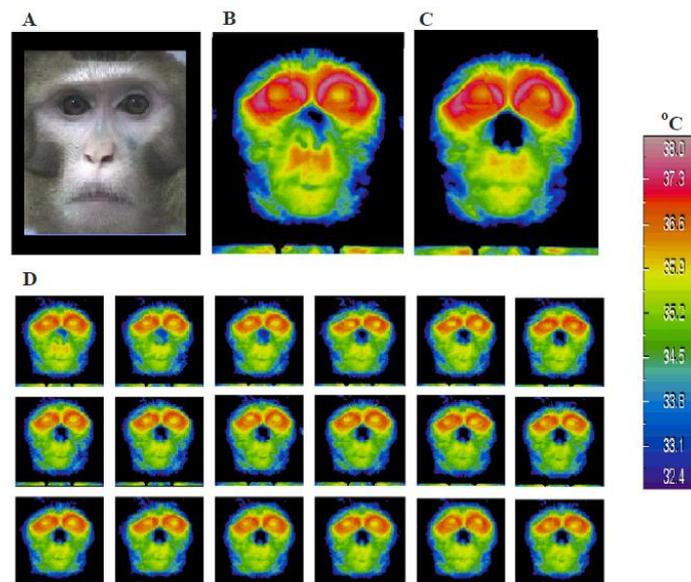


図 3-7 サルの顔面皮膚温度(10 秒間隔)<sup>37</sup>

A. サルの一例の写真。B. 刺激前のサルのサーモグラム。C. 刺激時間終了時のサルのサーモグラム。D. 刺激中の顔面皮膚温度の変化。  
(色彩バー：色彩と温度との関係を示す)

<sup>38</sup> 獣用機能的 MRI 装置(特願 2006-329299、出願人：高島製作所株式会社、国立精神・神経センター総長)

### ③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

- [1] Naoi N., Tsuchiya R., Yamamoto J., Nakamura K., Functional training for initiating joint attention in children with autism (2008) *Research in Developmental Disabilities*, 29 (6), pp. 595-609.
- [2] Nakayama K., Goto S., Kuraoka K., Nakamura K., Decrease in nasal temperature of rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) in negative emotional state (2005) *Physiology and Behavior*, 84 (5), pp. 783-790.
- [3] Kuraoka K., Nakamura K., Responses of single neurons in monkey amygdala to facial and vocal emotions (2007) *Journal of Neurophysiology*, 97(2), pp. 1379-1387.

### (2) 研究領域終了後の継続と発展状況

本研究領域終了後、以下の助成金を獲得してヒト及びその他の霊長類の高次脳機能、とりわけ脳と心の関係について研究を継続し発展させている。科研費新学術領域研究(研究領域提案型)「他者との相互作用を介した情報獲得メカニズムの解明」(2009年度～2013年度)、科研費基盤研究(A)「情動行動制御における扁桃核-前帯状回ループの役割の解明」(2012年度～2015年度)、文部科学省研究事業革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト「マーモセットの高次脳機能マップの作成とその基盤となる神経回路の解明及び参画研究者に対する支援」(2014年度～2018年度)。

現在霊長類研究所において、1)マカクザル(ニホンザルやアカゲザル)を対象とし、情動や運動制御の研究を、2)マーモセットを対象とし、神経伝達物質の認知、行動の研究、遺伝子改変技術による脳機能と行動の関係、発達障害モデル動物の作製などの研究を、3)ヒトを対象とし、リズム、短期記憶、睡眠、視覚に関する研究を行っている<sup>39</sup>。

### ①科学技術の進歩への貢献

#### (i) 短期再認記憶の確信度への脳の関与

ヒトの記憶システムは、進捗を評価する自己監視メカニズムを有している。ヒトはその時点での成績の確信度に基づいて、学習戦略を変更する。しかし、過去の再認識記憶の確信度について脳がどのように関与しているかは十分に解明されていない。そこでfMRIを用い、健常者が短期再認記憶課題を受けている時の脳活性を測定し、回答の確信度の高、中、又は低というランク付けを行った。対照の非メタ記憶課題(単語の輝度弁別)と比較して、脳領域で右前頭極皮質の後部-背側部のみがより高い活性を示し、信頼度レベルは、実際の認識記憶と良い相関性を示した(図3-8)。この結果から、右前頭極皮質における活性化は、短期再認記憶において、信頼性のある確信度評価の鍵であることが示された<sup>[1]</sup>。

<sup>39</sup> 京都大学霊長類研究所高次脳機能分野

[http://www.pri.kyoto-u.ac.jp/sections/cognitive\\_neuroscience/research\\_c.html](http://www.pri.kyoto-u.ac.jp/sections/cognitive_neuroscience/research_c.html)

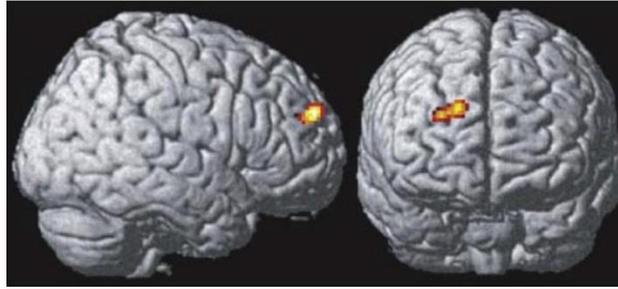


図 3-8 答えの確信度評価と関連する脳領域

(ii) サルの同種の情動行動及び表出の測定

サルの同種の情動行動における鼻部の皮膚温度測定の有用性を検討するため、激怒している個々の顔、3種類の情動表現及び威嚇を表している顔のビデオクリップ又は威嚇の声のみに反応する際のアカゲサルの鼻部の皮膚温度を測定した。その結果、鼻の皮膚温度は、デジタル化音を伴う2D画像の刺激に対しても、威嚇刺激に反応して有意に低下した。さらに、種特異的な攻撃的威嚇により、鼻部の皮膚温度及び皮膚コンダクタンス応答性の低下が引き起こされた。しかしある種の発声はこの種の応答を誘発せず、顔面表出及び発声の両方を同時に認識することにより、単独の時に比べ鼻の皮膚温度には更に顕著な低下が見られた。これらの結果から、鼻の皮膚温度の低下が動物の情動状態の指標として利用できることが示唆された<sup>[2]</sup>。

(iii) リズム作業記憶に関与する神経系及び非聴覚入力からのリズム情報処理

リズムは、特に言語及び音楽において、人類の文化の基本的な要素である。ヒトは言語又は音楽を獲得する時、心の中でリズムを順序付けて整理して記憶し、リズムを再現あるいはまねる時にはその情報を利用する。これまで、リズムの認識と生成に関係した脳領域が解明されてきたが、リズムの作業記憶に関与する神経系や非聴覚入力(視覚又は触覚)からのリズム情報の処理についてはほとんど知られていなかった。そこで人が聴覚や視覚リズムを記憶し再生している間、fMRIを用いて脳活性度を測定した。その結果、下頭頂小葉、下前頭回、補足運動野及び小脳は、リズム情報を取得しコード化する間、有意に活性化した。さらに、リズム情報の維持の間にもこの領域の多くは有意な活性化を示し、これらの領域、聴覚及び視覚リズムの処理において機能した。両側下頭頂小葉、下前頭回、補足運動野及び小脳は、運動制御に必須であると考えられている。人はリズムを聞く時、刺激を受けて体を動かすことがあるが、これはリズム処理と運動系の間に強力な相互作用の存在があることを示唆している<sup>[3]</sup>。

(iv) コモン・マーモセットによる学習効果の解析

マーモセットを用いて視覚弁別及び逆転学習の訓練を行い、学習行動での詳細情報の取得について調べた。「学習開始までのトライアル数」及び「最終正答率に達するまでのトライアル数」を数値化したところ、双方の測定値は弁別学習の結果、劇的に低下した。逆転学習では測定値は悪化したが、学習開始までのトライアル数への効果ははるかに大きかった。年齢及び性別の影響は、成獣又は若い成獣マーモセットについて有意ではなかった。実験環境(コロニー又はアイソレータ)は成績に対してほとんど影響しなかった。しかし、異なる家族では異なる学習プロセスの特徴

を示し、学習に対する一定の家族効果が認められた<sup>[4]</sup>。

## ②社会・経済への波及効果

京都大学霊長類研究所は文部科学省補助事業ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」(2012年度～2016年度)の分担機関であり、中村はその課題管理者を務めている。この事業の目的は、優れた認知能力、穏やかな気質など、高次脳機能研究に適した特性を有するニホンザルを飼育下で繁殖し、病原微生物学的に安全で、馴化の進んだ実験用モデル動物として国内の研究者へ安定的に供給する体制を構築することである。また、文部科学省研究事業革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト「マーモセットの高次脳機能マップの作成とその基盤となる神経回路の解明及び参画研究者に対する支援」(2014年度～2018年度)の参画機関であり、京都大学霊長類研究所はコモンマーモセットの認知機能や種特異的社会行動等の基礎となる神経回路の解明、狂犬病ウイルスベクター等を用いたマーモセットの神経ネットワークの網羅的解析、及び各種ウイルスベクターを用いた脳内遺伝子導入技術による疾患/病態モデルの作出を担当しており、中村はその業務主任を務めるなど日本の霊長類を使った動物モデルの作製に貢献している。

また、中村は2012年以来、毎日新聞の地方版で「中村克樹のDo・you・脳？」というコラムを執筆し、霊長類などについて科学に関する知見も交えながら一般的な読みやすい記事の連載を行っている。

## ③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト4報以内

- [1] Yokoyama O., Miura N., Watanabe J., Takemoto A., Uchida S., Sugiura M., Horie K., Sato S., Kawashima R., Nakamura K., Right frontopolar cortex activity correlates with reliability of retrospective rating of confidence in short-term recognition memory performance (2010) *Neuroscience Research*, 68 (3), pp. 199-206.
- [2] Kuraoka K., Nakamura K., The use of nasal skin temperature measurements in studying emotion in macaque monkeys (2011) *Physiology and Behavior*, 102 (3-4), pp. 347-355.
- [3] Konoike N., Kotozaki Y., Miyachi S., Miyauchi C.M., Yomogida Y., Akimoto Y., Kuraoka K., Sugiura M., Kawashima R., Nakamura K., Rhythm information represented in the fronto-parieto-cerebellar motor system (2012) *NeuroImage*, 63 (1), pp. 328-338.
- [4] Takemoto A., Miwa M., Koba R., Yamaguchi C., Suzuki H., Nakamura K., Individual variability in visual discrimination and reversal learning performance in common marmosets (2015) *Neuroscience Research*, 93, pp. 136-143. .

### 3.1.6 小脳による学習機構についての包括的研究(平野丈夫)

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

##### ①研究のねらい

小脳は運動制御・学習に関わる中枢神経系領域である。小脳皮質内の興奮性及び抑制性のシナプスでは、神経活動依存的な情報伝達効率変化(シナプス可塑性)が起こり、それは運動学習の基盤になる現象と考えられている。本研究では、小脳のシナプス可塑性について、発現・維持・制御の分子機構、また、各シナプス可塑性の神経回路活動への作用、個体の学習・行動に与える影響を解明するために分子、細胞、組織、個体レベルで研究を進め、包括的な理解を得ることを目指した<sup>40</sup>。

##### ②期間中の研究成果

本研究領域は、(A)学習の基盤であるシナプス可塑性の発現・維持・制御の分子機構解明と、(B)シナプス可塑性が小脳神経回路の情報処理及び個体の運動制御・学習において果たしている役割を明らかにすることを目標とした。そのために電気生理学・分子生物学・細胞生物学・生化学・生細胞でのイメージング・行動解析・コンピューターシミュレーションなど多様な研究手法を組み合わせた解析を実施し、小脳プルキンエ細胞上のシナプスで起こる可塑性の精緻な制御機構を明らかにした。

(i) 平行線維・プルキンエ細胞間シナプスに局在するグルタミン酸受容体 $\delta 2$ サブユニットが PICK1(Protein Interacting with C Kinase 1)タンパクとの結合を介して長期抑圧に関与すること<sup>[1]</sup>、平行線維と登上線維入力の統合を担う分子と推定されてきたCキナーゼの長期抑圧誘導時の細胞内動態を明らかにした<sup>41</sup>。また、 $\delta 2$ の細胞外領域は顆粒細胞シナプス前終末の分化を誘導し、シナプス形成に寄与することも示した。

(ii) 動物個体レベルの実験では、 $\delta 2$ サブユニットと結合する分子として同定されたデルフィリンを欠失させたマウスで、小脳長期抑圧が起こりやすくなり、ある種の運動学習が亢進することを明らかにした<sup>[2]</sup>。

(iii) プルキンエ細胞上の抑制性シナプスでの可塑性制御に関する研究では、伝達物質GABAの受容体に結合するタンパク質、GABARAPが可塑性発現に関わることを明らかにした<sup>[3]</sup>。また、抑制性シナプス可塑性に関わるリン酸化酵素等多数の分子群の相互作用を表した理論モデルを構築し、それを用いたコンピューターシミュレーションにより、生理学実験結果を再現した。さらに、理論

<sup>40</sup> 研究終了報告書 [http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh\\_heisei15/gakusyuu/hirano.pdf](http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh_heisei15/gakusyuu/hirano.pdf)

<sup>41</sup> Tsuruno S., Hirano T., Persistent activation of protein kinase C $\alpha$  is not necessary for expression of cerebellar long-term depression (2007) Molecular and Cellular Neuroscience, 35 (1), pp. 38-48.

モデルを用いたシミュレーション解析により、可塑性の起こりやすさを決定する重要分子を予測し、それを生理学実験で確認することにも成功した<sup>42</sup>。

### ③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

- [1] Yawata S., Tsuchida H., Kengaku M., Hirano T., Membrane-proximal region of glutamate receptor  $\delta$  2 subunit is critical for long-term depression and interaction with protein interacting with C kinase 1 in a cerebellar Purkinje neuron (2006) Journal of Neuroscience, 26 (14), pp. 3626-3633.
- [2] Takeuchi T., Ohtsuki G., Yoshida T., Fukaya M., Wainai T., Yamashita M., Yamazaki Y., Mori H., Sakimura K., Kawamoto S., Watanabe M., Hirano T., Mishina M., Enhancement of both long-term depression induction and optokinetic response adaptation in mice lacking delphilin (2008) PLoS ONE, 3 (5), art. e2297.
- [3] Kawaguchi S.-Y., Hirano T., Sustained structural change of GABAA receptor-associated protein underlies long-term potentiation at inhibitory synapses on a cerebellar purkinje neuron (2007) Journal of Neuroscience, 27 (25), pp. 6788-6799.

### (2) 研究領域終了後の継続と発展状況

本研究領域終了後も、小脳における運動学習・運動制御機構の研究とシナプス制御の分子機構の研究を中心的課題としている。

科研費基盤研究(A)「単一中枢シナプスにおける伝達制御機構の解析」(2006年度～2008年度)、科研費特定領域研究「グルタミン酸受容体デルタ2によるシナプス形成誘導」(2008年度～2009年度)、科研費新学術領域研究(研究領域提案型)「シナプス関連分子の機能解析を促進する新手法の開発」(2011年度～2012年度)、科研費新学術領域研究(研究領域提案型)「小脳抑制性シナプス可塑性の役割」(2013年度～2014年度)、科研費基盤研究(B)「シナプス可塑性時のグルタミン酸受容体動態解析」(2015年度～2017年度)などの研究助成を獲得し<sup>43</sup>、次の三つの主要テーマを中心に研究を継続・展開している<sup>44</sup>。

- ・シナプス形成と可塑性の分子機構
- ・小脳における運動学習・運動制御機構
- ・大脳皮質視覚野における神経回路形成の分子機構

### ①科学技術の進歩への貢献

#### (i) シナプス形成の分子メカニズムの解明

本研究領域期間中に、グルタミン酸受容体関連タンパク質がシナプス形成を引き起こすことを

---

<sup>42</sup> Kitagawa Y., Hirano T., Kawaguchi S., Prediction and validation of a mechanism to control the threshold for inhibitory synaptic plasticity (2009) Molecular Systems Biology, 5, Article number 280, 1-16.

<sup>43</sup> 京都大学プレスリリース

[http://www.kyoto-u.ac.jp/static/ja/news\\_data/h/h1/news6/2013\\_1/131023\\_1.htm](http://www.kyoto-u.ac.jp/static/ja/news_data/h/h1/news6/2013_1/131023_1.htm)

<sup>44</sup> 京都大学プレスリリース [http://www.kyoto-u.ac.jp/static/ja/news\\_data/h/h1/news6/2011/120323\\_1.htm](http://www.kyoto-u.ac.jp/static/ja/news_data/h/h1/news6/2011/120323_1.htm)

示した。本研究領域終了後、通常は神経細胞とシナプスを形成しない HEK 細胞にグルタミン酸受容体  $\delta 1$  又は  $\delta 2$  遺伝子を導入し、小脳の顆粒神経細胞とともに培養したところ、HEK 細胞上に顆粒神経細胞のシナプス前部構造が集積することを見いだした。また、シナプス後部での電気的な応答の検出に必要な他の受容体分子を  $\delta 1$  又は  $\delta 2$  サブユニットとともに HEK 細胞で発現させると、機能的なシナプス情報伝達が行われていることが分かった。一方、顆粒細胞とは別の、GABA を放出する神経細胞は、これら細胞とシナプスを形成しないことも分かった。これらの結果から  $\delta 1$  又は  $\delta 2$  サブユニットに神経細胞種特異的なシナプス前部形成誘導作用があること、伝達物質受容体関連タンパク質が選択的なシナプス形成とその機能発現に直接関わることを明らかにした<sup>[1]</sup>。

#### (ii) シナプス関連分子の機能解析を促進する新手法の開発

シナプス関連分子の機能解析について、シナプス後膜内外での AMPA 受容体の動態を可視化できる新実験手法を開発した。神経伝達の「長期増強」とはシナプスで伝達効率が亢進される状態で、シナプス後膜においてグルタミン酸受容体である AMPA 受容体の数が増加する必要がある。平野らはシナプス形成誘導能を有するニューレキシン分子でガラスをコートするという手法を開発した<sup>[2], [3]</sup>。すなわち、シナプスの細胞膜をガラス面上に形成させ、その受容体の分動態を高分解能の全反射蛍光顕微鏡で観察した。記憶の基盤となる神経活動依存性のシナプス伝達効率増強が起こる時のグルタミン酸受容体動態を記録・解析し、異なるサブタイプの受容体が別の経路でシナプスの情報受容部位に集積することを明らかにした。具体的には、3 種類の蛍光標識した AMPA 型グルタミン酸受容体サブユニットの動態を記録し、長期増強誘導刺激により誘導される各 AMPA 受容体サブユニットの数の変化と、エキソサイトシス及び側方移動を解析した。その結果、異なるサブユニット構成の AMPA 受容体が、長期増強発現に際して異なるタイミングで別の場所でエキソサイトシスされ、シナプス後膜に集積することが明らかになった<sup>[3], 45</sup>。

#### (iii) 運動学習に関与するメカニズムの解析

運動学習は小脳皮質で、顆粒細胞・プルキンエ細胞間の興奮性シナプス伝達が持続的に抑えられる長期抑圧 (LTD) と呼ばれるシナプス可塑性によって成立すると考えられてきたが、LTD が起こらない状況でも運動学習ができる例も報告され、他のメカニズムの関与も推定されていた。抑制性シナプスを持続的に増強する脱分極依存性増強 (RP) によるシナプス可塑性が LTD とともに運動学習に寄与すると考え、本研究領域期間中に見いだした知見に基づき、RP を特異的に阻害した遺伝子改変マウスを作製した。その運動学習能力を、前庭動眼反射 (VOR) の適応能力で評価したところ (図 3-9)、RP が障害された遺伝子改変マウスではこの適応が減少し運動学習が障害されていることが判明した<sup>[4]</sup>。このことから、抑制性シナプス可塑性が興奮性シナプス制御異常を補償するメカニズムとして働く可能性を示唆しているとしており、これまで考えられていた興奮性抑制性シナプスによる可塑性のみでなく、抑制性シナプスが運動学習に関与することが分かった<sup>42</sup>。

<sup>45</sup> 科学研究費助成事業データベース <https://kaken.nii.ac.jp/d/p/23110509.en.html>

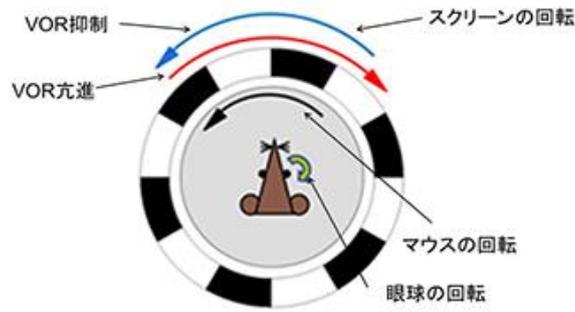


図 3-9 前庭動眼反射 (VOR) の適応訓練<sup>44, [4]</sup>

## ②社会・経済への波及効果

「シナプス後膜での AMPA 受容体の動態を可視化する新実験手法」に関する成果は京都新聞 (2011 年 3 月 23 日) 及び産経新聞 (2011 年 3 月 29 日) に取り上げられ、掲載された<sup>43</sup>。また、抑制性シナプスの持続的増強を特異的に阻害した遺伝子改変マウスを用い、前庭動眼反射 (VOR) の適応能力を評価したところ、運動学習が障害していることが示された。この成果は、抑制性シナプス可塑性が興奮性シナプス制御異常を補償するメカニズムとして働き得ることを示している。平野らは、今回の結果は将来的に小脳のシナプスの制御異常を伴う病変への対応の向上にも寄与する研究へと展開できると考えている (京都大学 News)<sup>44</sup>。この成果は京都新聞 (2013 年 10 月 24 日) 及び日刊工業新聞 (2013 年 10 月 24 日) に掲載された。

## ③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト 4 報以内

- [1] Kuroyanagi T., Yokoyama M., Hirano T., Postsynaptic glutamate receptor 8 family contributes to presynaptic terminal differentiation and establishment of synaptic transmission (2009) Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 106 (12), pp. 4912-4916.
- [2] Tanaka H., Fujii S., Hirano T., Live-cell imaging of receptors around postsynaptic membranes (2014) Nature Protocols, 9 (1), pp. 76-89.
- [3] Tanaka H., Hirano T., Visualization of Subunit-Specific Delivery of Glutamate Receptors to Postsynaptic Membrane during Hippocampal Long-Term Potentiation (2012) Cell Reports, 1 (4), pp. 291-298.
- [4] Tanaka S., Kawaguchi S.-Y., Shioi G., Hirano T., Long-term potentiation of inhibitory synaptic transmission onto cerebellar Purkinje neurons contributes to adaptation of vestibulo-ocular reflex (2013) Journal of Neuroscience, 33 (43), pp. 17209-17220.

### 3.2 2004 年度採択研究課題

#### 3.2.1 神経回路網における損傷後の機能代償機構(伊佐正)

##### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

###### ①研究のねらい

神経回路が損傷を受けた場合、残存する回路により機能代償が行われることは経験的に知られているが、そのメカニズムは不明であった。本研究では、霊長類をモデルとして、脊髄における錐体路の損傷後に生ずる手指の運動機能回復、及び大脳一次視覚野の破壊後の視覚機能の回復について、電気生理、陽電子断層撮影法(PET)による脳機能イメージング、行動解析、*in situ* ハイブリダイゼーション法による遺伝子発現解析(大脳皮質と脊髄)、免疫組織化学による成長関連タンパク質等の発現解析(主に脊髄)、マイクロアレイによる遺伝子発現の網羅的解析などの多様な手段を用いて研究し、「中枢神経系の損傷後の機能代償機構」を統合的に理解することを目指した<sup>46, 47</sup>(図 3-10)。

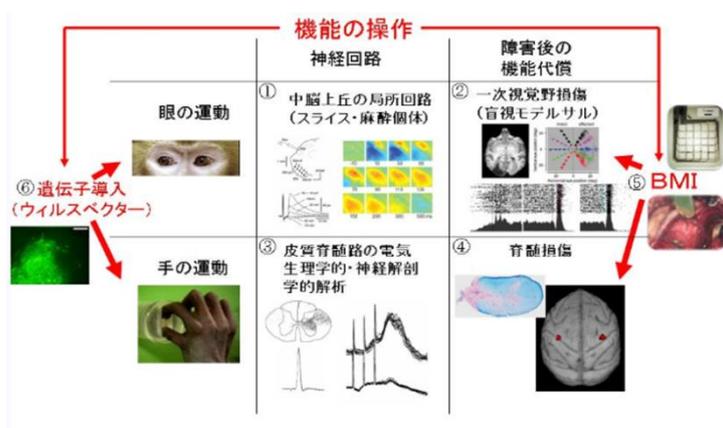


図 3-10 神経回路網における損傷後の機能代償機構研究<sup>47</sup>

###### ②期間中の研究成果

###### (i) 運動出力系：皮質脊髄路 (CST) 損傷及び一次運動野 (M1) 損傷の機能回復過程の解明

C4/C5 レベルでの CST 損傷及び M1 損傷において、手指の精密把持運動は一時的に障害を受けるが、訓練により 2~3 週から 2~3 か月を経て回復が見られる。その際の大脳皮質レベルでの機能回復機構について、サルを用いた頸髄損傷の場合、回復初期(1 か月)では両側の大脳皮質一次運動野 (M1)、回復安定期(3~4 か月)では傷害反対側の M1 の拡大した領域と両側の運動前野腹側部 (PMv) が機能回復に関わることを見いだした。さらに、薬物(ムシモル)の注入による可逆的な局所機能ブロック法を用いて、これら領域の機能代償への関与を実証した<sup>[1]</sup>。また、損傷直後より訓

<sup>46</sup> 研究終了報告書 [http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh\\_heisei16/gakusyu/01isa.pdf](http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh_heisei16/gakusyu/01isa.pdf)

<sup>47</sup> 自然科学研究機構生理学研究所発達生理学系認知行動発達機構研究部門 <http://www.nips.ac.jp/hbfp/>

練を開始したサルと訓練しない期間をおいたサルの訓練開始後 3 か月の精密把持運動の回復を比較し、機能回復には損傷直後の訓練が重要であることを明らかにした。

機能代償過程における神経回路の再組織化を機能的に評価するため、大脳皮質 M1 及び PMv の局所フィールド電位と手指や腕の多数の筋電図の活動との間の皮質-筋間コヒーレンス (CMC) を解析した。その結果、CST からの回復過程では、大脳皮質より下位のレベルの共通のオシレーターによって腕から手にかけての多数の筋が制御を受けるようになって神経回路の再組織化が起きていることを見いだした<sup>[2]</sup>。

また、頸髄損傷後の回復時に M1 及び PMv の興奮性ニューロンにおいて、神経回路再編のマーカである発達関連タンパク質 GAP-43 の発現が変化することを確認し、神経突起の伸長を伴う可塑的变化がこれらの領域で起こっていることを見いだした<sup>48</sup>。

#### (ii) 感覚入力系：一次視覚野損傷モデルによる機能回復過程の解明

一次視覚野損傷後の障害視野への急速眼球運動 (サッケード運動) は 2 か月程度で機能回復する<sup>[3]</sup>。感覚入力系の損傷モデルでは、回復後に中脳上丘を機能障害するとサッケードは遂行不能になることから、サッケード機能の回復には上丘が不可欠であることが明らかになった<sup>49</sup>。また、PET によりサッケード遂行に関わる部位を解析し、上丘に加えて頭頂連合野の外側頭頂間野領域が重要であると推定された。これらの結果から、一次視覚野の損傷後、上丘が重要な役割を果たすが、一方で前頭連合野や頭頂連合野も使われていることが示唆された。

### ③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

- [1] Nishimura Y., Onoe H., Morichika Y., Perfiliev S., Tsukada H., Isa T., Time-dependent central compensatory mechanisms of finger dexterity after spinal cord injury (2007) *Science*, 318 (5853), pp. 1150-1155.
- [2] Nishimura Y., Morichika Y., Isa T., A subcortical oscillatory network contributes to recovery of hand dexterity after spinal cord injury (2009) *Brain*, 132 (3), pp. 709-721.
- [3] Yoshida M., Takaura K., Kato R., Ikeda T., Isa T., Striate cortical lesions affect deliberate decision and control of saccade: Implication for blindsight (2008) *Journal of Neuroscience*, 28 (42), pp. 10517-10530.

#### (2) 研究領域終了後の継続と発展状況

本研究領域終了後も脳神経回路の部分損傷後の機能回復に関する研究を継続し発展させている。科研費特定領域研究「統合的研究手法による眼球・上肢運動制御における大脳運動関連領域の機

---

<sup>48</sup> Higo N., Nishimura Y., Murata Y., Oishi T., Yoshino-Saito K., Takahashi M., Tsuboi F., Isa T., Increased expression of the growth-associated protein 43 gene in the sensorimotor cortex of the macaque monkey after lesioning the lateral corticospinal tract (2009) *Journal of Comparative Neurology*, 516 (6), pp. 493-506.

<sup>49</sup> Kato R., Takaura K., Ikeda T., Yoshida M., Isa T., Contribution of the retino-tectal pathway to saccade control after lesion of the primary visual cortex in monkeys (2011) *European Journal of Neuroscience*, 33, pp. 1952-1960.

能解明」(2005年度～2009年度)、科研費基盤研究(S)「「無意識の視覚 - 運動系」によるサリエンシー検出機構の全貌」(2010年度～2014年度(5年目途中で基盤研究(S)新規課題に更新))、科研費新学術領域研究(研究領域提案型)「経路選択的光遺伝学機能操作法による行動制御」(2013年度～2014年度)、科研費基盤研究(S)「霊長類の大規模神経回路活動記録・操作法による部分的意識の生成機構の解明」(2014年度～2018年度)では、電気生理学的研究手法を用い、眼球運動を指標とする注意・意識などの認知機構の研究、手指の巧緻運動を制御する神経機構とその損傷後の機能代償機構の研究を進めた。また、科研費新学術領域研究(研究領域提案型)「脳・脊髄損傷後の機能回復過程における神経回路の動的変容」(2014年度～2018年度)では、「運動制御」、特に「精緻な運動の制御機構」の解明を目的として、そこに関与する「神経回路の基本構造と機能」「回路の損傷後の機能代償機構」をテーマとして、本研究領域の研究を継続・発展させた。

最近では電気生理学的研究手法やイメージング手法に加え、ウイルスベクターを用いた遺伝子導入による回路機能の選択的操作遺伝子改変やモデル動物の開発に向けた研究を積極的に進めており、脳科学研究戦略推進プログラム課題C「先端的遺伝子導入・改変技術による脳科学研究のための独創的霊長類モデルの開発と応用」(2008年度～2012年度)では、霊長類の脳への遺伝子導入及び霊長類個体での遺伝子改変技術を用いて脳科学研究に有用なモデル動物の開発を行い、脳研究の新しい方向への展開を図ることを目的として開発を行った<sup>50</sup>。また、将来、医療・介護・福祉分野への貢献が期待されるBMIの研究も開始し、脳波から神経活動を読み取り、義手指先の正確な感覚フィードバックを目指した脳機能の研究を行っている。さらに、「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト(革新脳)」(2014年度～2019年度(予定))でも臨床研究グループの分担研究者として脳血管障害からの機能回復に関わる神経回路研究を行っている。

その他、ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザルゲノム解析」(2010年度)及び「ニホンザル」(2007年度～2011年度、2012年度～2015年度(京都大学大学院医学研究科への異動に伴い、課題管理者を交代))では、研究用ニホンザルの繁殖・提供事業とゲノム解析研究に貢献している。

## ①科学技術の進歩への貢献

### (i) 盲視(一次視覚野損傷)の神経経路の解明

脳梗塞などで視覚野が損傷を受けた時に、視野狭窄や視野障害といった症状が現れるが、そのような患者で「見えていると意識できないのに(脳は)見えている」という盲視という現象があることが知られている。この盲視現象が脳の視覚野を経由しない中脳(上丘)を通る神経回路によって、脳の中に目で見た情報が無意識にバイパスされることによることを示した。さらに、記憶の機能を持たないと考えられていた中脳(上丘)が、単なるバイパスでだけでなく、目で見たモノの場所の「記憶」に役立つように機能を変化させることを明らかにした<sup>[1]</sup>。

### (ii) 二重遺伝子導入法の開発と脳から筋肉に至る間接経路の実証

<sup>50</sup> 文部科学省脳科学研究戦略推進プログラム <http://www.nips.ac.jp/srpbs/missionC/index.html>

逆行性及び順行性の二種類のウイルスベクターを用いることにより、霊長類において特定の神経回路に選択的に遺伝子を導入し(二重遺伝子導入法)、神経回路を選択的・可逆的に遮断し、行動を制御する技術の開発に、福島県立医科大学及び京都大学と共同で成功した。その過程で、脳から直接手指の筋に電気信号を伝える脊髄の直接経路と、並行する「間接経路」(脊髄固有ニューロン)にこの方法を適用し、この「間接経路」の神経伝達を特異的に抑えることに成功した。これにより、それまで意義がはっきりしなかった脊髄の「間接経路」も指先の精巧な動きの制御に関与していることを明らかにした<sup>[2]</sup>。また、本成果は、霊長類での経路選択的機能遮断法という、今後の高次脳機能研究に有力な世界的に優れた技術を提供した<sup>51</sup>(図 3-11)。

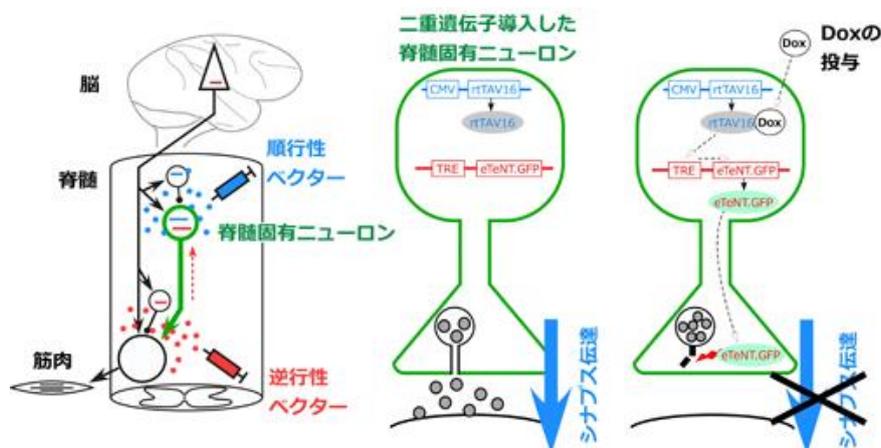


図 3-11 神経回路を選択的・可逆的に遮断する技術<sup>51</sup>

### (iii) 経路選択的な光遺伝学的操作手法の開発と利用

従来は神経回路の働きを調べるには薬物の局所投与のような非特異的手法が採られていたが、実際に特定の経路がどのように脳機能と関係するかは難しい課題であった。特定のシナプスのつなぎ目を狙い、非侵襲的に光を使いオン・オフする技術を開発した。この技術は、光感受性タンパク質の一種ハロロドプシン(NpHR)をAAV2ウイルスベクターによって、マウスの目の網膜から中脳・上丘に至る神経回路に遺伝子発現させるものである。中脳・上丘を光で刺激したところ、ハロロドプシンを発現した網膜からの神経経路の働きだけを選択的に抑制することに成功した<sup>[3]</sup>。

### (iv) 高性能 BMI の研究開発

脊髄損傷や脳梗塞の患者の多くは、四肢の運動麻痺だけでなく、体性感覚麻痺の併発もしばしば見られる。BMIの研究では、体性感覚を患者の脳に戻すことが重要な課題であることから、麻痺した体性感覚を再建するために手指の位置・運動情報から末梢神経群の活動パターンに変換するアルゴリズムを確立した。具体的には、サルの上肢後根神経節に電極を埋め込み、腕に受容野を持つ上肢の到達把持運動を行っている時の末梢神経の神経活動を記録することに成功した。また同時に上肢の運動軌跡も記録した。まず、複数の末梢神経群活動からスパース線形回帰分析を

<sup>51</sup> 自然科学研究機構 生理学研究所 <http://www.nips.ac.jp/contents/release/entry/2012/06/post-214.html>

用い上肢の運動軌跡を推定し、末梢神経が自発運動における上肢の運動情報を正確にコードしていることが示された。次いでスパース線形回帰分析と神経発火モデルを用いて上肢の運動情報から末梢神経の発火頻度を推定し、さらに発火パターンを高精度に推定することにも成功した<sup>[4]</sup>。作製した運動情報から神経活動パターンを推定する変換アルゴリズムは、体性感覚を代替するインターフェースのデザインに有用とされている。

## ②社会・経済への波及効果

### (i) 特定の神経回路を標的にした遺伝子治療法開発へ期待

研究領域終了後に開発した二重遺伝子導入法は、マウスのように遺伝子改変動物を作製することが困難な霊長類や高等哺乳類の特定の神経回路に遺伝子導入することができる技術である。人間の脳神経系の疾患では、特定の神経回路の異常によって引き起こされる疾患も多い。今回の研究によって、特定の神経回路に対して高い効率で遺伝子導入できる技術を開発して間接経路の機能を検証した成果は日刊工業新聞(2012年6月18日)などで紹介された。今後、脳神経疾患の患者へのより副作用が少なく、効果的な遺伝子治療法の開発につながる可能性がある<sup>51</sup>。

なお、伊佐は、京都大学大学院・生命科学研究科の渡邊大及び福島県立医科大学・医学部附属生体情報伝達研究所の小林和人と共同で、平成25年度科学技術分野の文部科学大臣表彰 科学技術賞を受賞した。この受賞は「霊長類の神経回路を選択的に制御する手法に関する研究」であり、世界で初めてマカクザルにおいて経路選択的・可逆的に神経伝達の阻害に成功したことに対するものである。

### (ii) 脊髄損傷後のリハビリテーションに理論的基礎を与える成果

従来、脊髄損傷が起き、運動野から脊髄に至る直接経路が切れると運動能力の回復は困難とされていた。しかし、今回の結果から、これまでその意義が明らかでなかった間接経路を活用することで、脊髄損傷の患者でも手指の巧みな運動の機能回復を促進できる可能性があり、新たなリハビリテーション法の開発や再生医療研究の発展などにつながる可能性が示された。また、本研究で明らかになった「間接経路」の機能に関する知見は脊髄損傷後の機能回復戦略の開発に寄与する可能性がある。

## ③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト4報以内

- [1] Takaura K., Yoshida M., Isa T., Neural substrate of spatial memory in the superior colliculus after damage to the primary visual cortex (2011) Journal of Neuroscience, 31 (11), pp. 4233-4241.
- [2] Kinoshita M., Matsui R., Kato S., Hasegawa T., Kasahara H., Isa K., Watakabe A., Yamamori T., Nishimura Y., Alstermark B., Watanabe D., Kobayashi K., Isa T., Genetic dissection of the circuit for hand dexterity in primates (2012) Nature, 487 (7406), pp. 235-238.
- [3] Kaneda K., Kasahara H., Matsui R., Katoh T., Mizukami H., Ozawa K., Watanabe D., Isa T., Selective optical control of synaptic transmission in the subcortical visual

pathway by activation of viral vector-expressed halorhodopsin (2011) PLoS ONE, 6 (4), art. e18452.

- [4] Umeda T., Watanabe H., Sato M.-A., Kawato M., Isa T., Nishimura Y., Decoding of the spike timing of primary afferents during voluntary arm movements in monkeys (2014) Frontiers in Neuroscience, 8, art. 97.

### 3.2.2 ニューロン新生の分子基盤と精神機能への影響の解明(大隅典子)

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

##### ①研究のねらい

成体脳では胎生脳と同様にニューロンが新生され、記憶や学習に関わることが分かってきたが、その分子基盤は明らかになっていなかった。また、統合失調症、自閉症、気分障害などの精神疾患は社会的にも大きな問題であるが、それに対するモデル動物を用いた研究システムの確立は遅れていた。本研究領域では、遺伝子レベルの研究に最適な齧歯類をモデル動物として用い、ヒト遺伝学から得られた知見と併せることにより、胎児期から成人に至る脳の発生・発達過程においてニューロン新生に影響を与える遺伝的因子及び環境因子を、分子・細胞レベルから個体レベルまで階層的に解明することを目指した。また、その成果を統合失調症などの精神疾患の遺伝学的情報と統合し、ニューロン新生と精神疾患との関連の可能性について解析した<sup>52</sup>。

##### ②期間中の研究成果

(i) 転写制御因子 Pax6 及びその下流因子である脂肪酸結合タンパク質<sup>[1]</sup>Fabp7 が、遺伝的因子として生後海馬のニューロン新生に必須であることを明らかにした<sup>[2]</sup>。

(ii) ヒトの統合失調症の発症に Fabp7 が関わることを見いだした。環境因子として、幼若期に細胞増殖阻害剤投与を行ってニューロン新生を低下させたラットにおいては、統合失調症様の行動異常が誘導されることを見いだした<sup>[2], 53</sup>。また、Fabp7 に結合すると考えられる高度不飽和脂肪酸であるアラキドン酸を含む餌を授乳期から離乳期の幼若ラットに与えることにより、ニューロン新生を向上させることができた。別に、統合失調症様行動異常を示すラットを用い、この異常を部分的に改善することができた<sup>[3]</sup>。

(iii) 遺伝的、環境的制御によりニューロン新生を低下させたマウスにおいて、海馬における恐怖の記憶が延長することを見だし、このことはニューロン新生の低下が心的外傷後ストレス障害の発症に関わる可能性が示唆された<sup>54</sup>。

---

<sup>52</sup> 研究終了報告書 [http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh\\_heisei16/gakusyu/02osumi.pdf](http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh_heisei16/gakusyu/02osumi.pdf)

<sup>53</sup> Watanabe A., Toyota T., Owada Y., Hayashi T., Iwayama Y., Matsumata M., Ishitsuka Y., Nakaya A., Maekawa M., Ohnishi T., Arai R., Sakurai K., Yamada K., Kondo H., Hashimoto K., Osumi N., Yoshikawa T., Fabp7 maps to a quantitative trait locus for a schizophrenia endophenotype (2007) PLoS biology, 5 (11), art. e297.

<sup>54</sup> Kitamura, T., Saitoh, Y., Takashima, N., Murayama, A., Niibori, Y., Ageta, H., Sekiguchi, M., Sugiyama, H., Inokuchi, K. Adult Neurogenesis Modulates the Hippocampus-Dependent Period of Associative Fear Memory (2009) Cell, 139 (4), pp. 814-827.

(iv) Pax6 の別の下流因子である ephrinA5 は、アストロサイトというグリア系の細胞において働き、脳の微小血管の血流制御に関わることを発見した。この結果から、脳血流の低下がニューロン新生の低下を招く可能性が考えられた<sup>55</sup>。

### ③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

- [1] Maekawa, M., Takashima, N., Arai, Y., Nomura, T., Inokuchi, K., Yuasi, S., Osumi, N. Pax6 is required for production and maintenance of progenitor cells in postnatal hippocampal neurogenesis (2005) *Genes to Cells*, 10 (10), pp. 1001-1014.
- [2] Arai, Y., Funatsu, N., Numayama-Tsuruta, K., Nomura, T., Nakamura, S., Osumi, N. Role of Fabp7, a downstream gene of Pax6, in the maintenance of neuroepithelial cells during early embryonic development of the rat cortex (2005) *Journal of Neuroscience*, 25 (42), pp. 9752-9761.
- [3] Maekawa, M., Takashima, N., Matsumata, M., Ikegami, S., Kontani, M., Hara, Y., Kawashima, H., Owada, Y., Kiso, Y., Yoshikawa, T., Inokuchi, K., Osumi, N. Arachidonic acid drives postnatal neurogenesis and elicits a beneficial effect on prepulse inhibition, a biological trait of psychiatric illnesses (2009) *PLoS ONE*, 4 (4), art. e5085.

## (2) 研究領域終了後の継続と発展状況

本研究領域終了後も以下のような助成金を獲得し、主に齧歯類をモデルとして、胎児期から成人に至る脳の発生・発達の分子メカニズムと、その破綻によって生じる精神疾患発症メカニズムについて解明することを目的とし、遺伝的、及び環境的側面から分子細胞生物学的アプローチにより研究を進めている<sup>56</sup>。科研費特定領域研究「脳の発生発達過程における神経幹細胞の増殖と分化を制御する分子メカニズムの解明」(2005年度～2009年度)、科研費基盤研究(B)「神経幹細胞の増殖と分化を制御する脂肪酸および脂肪酸結合タンパク質の機能解析」(2009年度～2011年度)、科研費新学術領域研究(研究領域提案型)「神経細胞分化制御と層特異的投射の分子機構」(2010年度～2014年度)、挑戦的萌芽研究「マウス音声コミュニケーションの神経生物学的基盤の解析」(2013年度～2014年度)、科研費基盤研究(B)「胎生期神経前駆細胞内 mRNA 長距離輸送に関わる RNA 結合タンパクの探索と機能解析」(2014年度～2016年度)、挑戦的萌芽研究「仔マウスの行動に対する雄生殖細胞の次世代継承エピゲノム変化に関する研究」(2015年度～2016年度)。

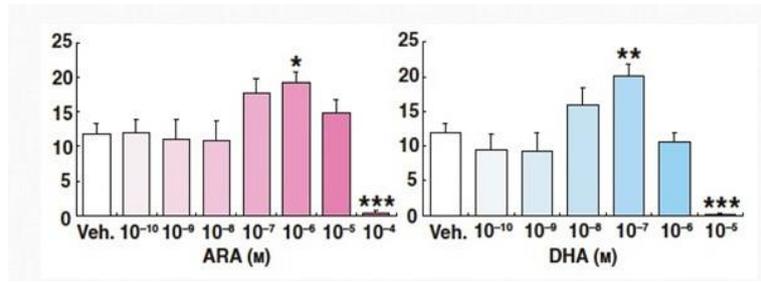
### ①科学技術の進歩への貢献

本研究領域終了後は、本研究領域期間中に続き転写制御因子 Pax6 を起点とした神経発生過程における様々な分子メカニズムの研究において、Pax6 下流遺伝子 Fabp7 の機能を明らかにし、新たに Pax6 の下で働く遺伝子として Dmrt1 を同定して、神経細胞への分化を担うプロニューラル遺

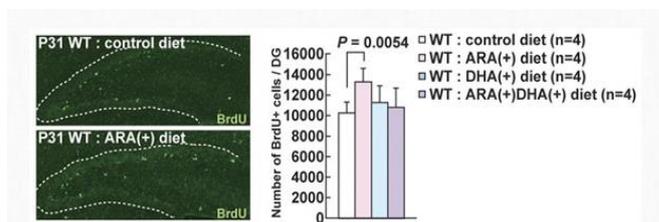
<sup>55</sup> Nomura T., Holmberg J., Frisen J., Osumi N., Pax6-dependent boundary defines alignment of migrating olfactory cortex neurons via the repulsive activity of ephrin A5 (2006) *Development*, 133 (7), pp. 1335-1345.

<sup>56</sup> 東北大学大学院医学系研究科 発生発達神経科学分野 <http://www.dev-neurobio.med.tohoku.ac.jp/>

伝子を制御することを明らかにした<sup>[1]</sup>。また、神経幹細胞の増殖・分化に重要な「エレベーター運動」と呼ばれる現象に、Pax6 自然突然変異体で発現が減少する Ninein が関与することも報告した<sup>57</sup>。



A. アラキドン酸とドコサヘキサエン酸が培養した胎生期神経幹細胞の増殖を亢進



B. アラキドン酸を含む飼料を摂取することで海馬における神経幹細胞の増殖が亢進

図 3-12 アラキドン酸とドコサヘキサエン酸による脳の神経幹細胞の増殖亢進<sup>56</sup>

脳の発生発達と栄養の研究では、特に脂肪酸が神経形成・脳機能に及ぼす影響を、マウスやラットなどの齧歯類を用いて解析している。脂肪酸は細胞膜の主要な構成要素であるだけでなく、種々の代謝物の前駆体としても機能する重要な栄養素である。脳に豊富に存在する高度不飽和脂肪酸であるアラキドン酸とドコサヘキサエン酸が胎生期の神経幹細胞の増殖・分化を制御することや(図 3-12)<sup>56</sup>、生後脳における神経幹細胞の増殖を制御し、一部の精神疾患の指標であるプレパルス抑制を改善させることを報告した<sup>58, [2]</sup>。また、脂肪酸の細胞内キャリアである脂肪酸結合タンパク質 (Fabp7、Fabp5、Fabp3) の機能解析も行い、これまでに生後脳の神経発生に関わる神経幹細胞における Fabp7 と Fabp5 の増殖と生存に対する役割<sup>[3]</sup>及び聴力における Fabp3<sup>[4]</sup>及び Fabp7 (投稿準備中) の役割について明らかにした。興味深いことに、Fabp7 のノックアウトマウスでは、予想に反して加齢性難聴に関してアンチエイジングな表現型を示し、生活環の段階によっても Fabp7 の生理的な意義が異なる可能性を見いだしつつある。

中枢神経系におけるグリア細胞の分化と機能に関しては、近年注目されているグリア細胞が担うニューロン活性やシナプス形成の制御について、初代培養系やノックアウトマウスを使用した

<sup>57</sup> Shinohara H., Sakayori N., Takahashi M., Osumi N., Ninein is essential for the maintenance of the cortical progenitor character by anchoring the centrosome to microtubules (2013) *Biology Open*, 2 (7), pp. 739-749.

<sup>58</sup> Maekawa M., Iwayama Y., Nakamura K., Sato M., Toyota T., Ohnishi T., Yamada K., Miyachi T., Tsujii M., Hattori E., Maekawa N., Osumi N., Mori N., Yoshikawa T., A novel missense mutation (Leu46Val) of PAX6 found in an autistic patient (2009) *Neuroscience Letters*, 462 (3), pp. 267-271.

研究を行っている<sup>56</sup>。

また、マウスにおいて自閉症様症状の指標とされる超音波発声 (USV) コミュニケーションに着目し、父親の高齢化が仔における自閉症様症状の発症率を増大させることを明らかにした。脳の発生や発達に重要な因子として知られる Pax6 は自閉症の発症にも関わる可能性が指摘されており、転写制御因子である Pax6 の変異マウスを使用して検討を行っている<sup>59,60</sup>。

これらの研究成果を対象として、2012年には TWAS Associate Fellow(第三世界科学アカデミアソシエイトフェロー)を受賞した。

## ②社会・経済への波及効果

大隅は2006年より東北大学女性研究者育成支援推進室副室長として振興調整費による「杜の都女性科学者ハードリング支援事業」を推進し、同年、女性研究者育成支援態勢整備の促進に貢献したとして、「ナイスステップな研究者2006」に選定された。また文部科学省が実施する大学院教育の支援事業、グローバルCOEプログラム、東北大学脳科学グローバルCOE「脳神経科学を社会へ還流する教育研究拠点」の拠点長として2007年から2012年までの5年間にわたり教育・研究支援を行っており、日本の科学教育に貢献している。

本研究領域期間終了後に、本研究領域期間中の成果を含めた脂肪酸結合タンパク質7型遺伝子のノックアウトをした難聴が生じにくいモデル動物の提供について国際特許を1件<sup>61</sup>、アラキドン酸を有効成分とする神経再生剤に関する国内特許を企業と共同で1件<sup>62</sup>出願した。また、更にスピントアウトした成果として、父加齢による仔マウスの超音波発声減少について、予測マーカーとしての精子ヒストン修飾を見だし、特許出願<sup>63</sup>を行った。いずれも本研究領域の成果と直接関連する技術である。

## ③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト4報以内

- [1] Kikkawa T., Obayashi T., Takahashi M., Fukuzaki-Dohi U., Numayama-Tsuruta K., Osumi N., Dmrtal regulates proneural gene expression downstream of Pax6 in the mammalian telencephalon (2013) *Genes to Cells*, 18 (8), pp. 636-649.
- [2] Maekawa M., Iwayama Y., Nakamura K., Sato M., Toyota T., Ohnishi T., Yamada K., Miyachi T., Tsujii M., Hattori E., Maekawa N., Osumi N., Mori N., Yoshikawa T., A novel missense mutation (Leu46Val) of PAX6 found in an autistic patient (2009) *Neuroscience Letters*, 462 (3), pp. 267-271.
- [3] Matsumata M., Sakayori N., Maekawa M., Owada Y., Yoshikawa T., Osumi N., The effects of Fabp7 and Fabp5 on postnatal hippocampal neurogenesis in the mouse (2012) *Stem Cells*, 30 (7), pp. 1532-1543.
- [4] Suzuki J., Oshima T., Yoshida N., Kimura R., Takata Y., Owada Y., Kobayashi T., Katori

<sup>59</sup> 東北大学プレスリリース <http://www.tohoku.ac.jp/japanese/2013/06/press20130619-03.html>

<sup>60</sup> 科学研究費助成事業データベース <https://kaken.nii.ac.jp/d/p/25640002/2013/11/ja.ja.html>

<sup>61</sup> 難聴が生じにくいモデル動物(WO2014042262A、出願人：国立大学法人東北大学、国立大学法人山口大学)

<sup>62</sup> 神経再生剤(特願2014-141、出願人：サントリーホールディングス株式会社、国立大学法人東北大学)

<sup>63</sup> 特願2014-233823

Y., Osumi N., Preservation of cochlear function in Fabp3 (H-Fabp) knockout mice (2014)  
Neuroscience Research, 81-82, pp. 64-68.

### 3.2.3 発達期および障害回復期における神経回路の再編成機構(鍋倉淳一)

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

##### ① 研究のねらい

ヒトやサルが発達期及び障害後の回復期には脳機能にダイナミックな変化が起こる。この変化は機能的神経回路の再編によって引き起こされる。本研究は、ヒト及びモデル動物について発達期における神経回路の再編成のメカニズムを解明するとともに、急性脳障害後の機能回復期に起こる回路再編成の機構を明らかにすることを目指した。さらに、成熟脳の損傷後の回復過程に、その時期を過ぎると回復が不可能になるという臨界期があるかどうかをモデル動物とヒトについて検証した<sup>64</sup>。

##### ② 期間中の研究成果

###### (i) 多光子励起顕微鏡による生体イメージング法の構築

神経回路の再編機構を生体で観察するために、生体2光子励起顕微鏡の生体応用及び技術改良を行い、組織表面から1mmの大脳皮質深部レベルまでサブミクロンレベルでの解像度により微細構造を観察することが可能な生体イメージング法を構築した。このイメージング技術を大脳虚血障害モデルマウスに適用した結果、障害回復期には脳梗塞周辺部位でシナプスの再編成が亢進していることが判明した。このシナプス再編機構については、脳障害時に活性化するミクログリアのシナプス監視機構が存在することを見だし、障害後にはミクログリアによりシナプス除去が誘発されることが判明した。また、片側体性感覚野梗塞障害後には、対側の感覚野においてシナプス再編が限られた期間に起こり、その後、障害によって失われた機能を代償する神経回路活動が対側半球の相同領域に生じることを見いだした<sup>[1]</sup>。

###### (ii) サルを用いた脳機能回復の解析

脳虚血障害サルを対象として、脳活動とリハビリテーションによる機能回復の効果についてPETを用いて定量画像とした計測法により検討した結果、リハビリテーション群では運動機能の回復及び脳障害エリアの縮小が認められた。さらに回復に向けたリハビリテーションには「臨界期」の存在が示唆され、有効な運動機能回復のためにはある適切な「臨界期」までにリハビリテーションを開始しなければならないことを示した<sup>[2]</sup>。

###### (iii) 障害によるγ-アミノ酪酸(GABA)の興奮-抑制スイッチのメカニズムの解明

神経回路の機能発達及び障害後変化をもたらす基盤として、シナプス除去とGABA機能の脱分極-過分極スイッチを制御する細胞内機序について検討した。GABA作用は細胞内塩素イオン( $Cl^-$ )濃度に依存する。主要細胞内 $Cl^-$ 汲み出し分子 $K^+-Cl^-$ 共役担体(KCC2)は、障害時には脱リン酸化によ

<sup>64</sup> 研究終了報告書 [http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh\\_heisei16/gakusyu/03nabekura.pdf](http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh_heisei16/gakusyu/03nabekura.pdf)

る機能喪失、細胞膜における発現低下、さらにタンパク質自体の発現消失が起こり、GABA 作用は抑制性から興奮性に変化するという機序を明らかにした<sup>[3]</sup>。

### ③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

- [1] Wake H., Moorhouse A. J., Jinno S., Kohsaka S., Nabekura J., Resting microglia directly monitor the functional state of synapses in vivo and determine the fate of ischemic terminals (2009) *Journal of Neuroscience*, 29 (13), pp. 3974-3980.
- [2] Takatsuru Y., Fukumoto D., Yoshitomo M., Nemoto T., Tsukada H., Nabekura J., Neuronal circuit remodeling in the contralateral cortical hemisphere during functional recovery from cerebral infarction (2009) *Journal of Neuroscience*, 29 (32), pp. 10081-10086.
- [3] Wake H., Watanabe M., Moorhouse A. J., Kanematsu T., Horibe S., Matsukawa N., Asai K., Ojika K., Hirata M., Nabekura J., Early changes in KCC2 phosphorylation in response to neuronal stress result in functional downregulation (2007) *Journal of Neuroscience*, 27 (7), pp. 1642-1650.

### (2) 研究領域終了後の継続と発展状況

本研究領域終了後も、2光子顕微鏡を用いた *in vivo* イメージング及びパッチクランプ法を用いた機能解析法の改良を進め、発達や再生期に起こる神経回路機能の長期可塑性と神経回路活動の研究に利用して、神経回路再編機構、リハビリテーションによる機能回復やシナプス除去と GABA 機能の脱分極-過分極スイッチを制御する細胞内機序等の研究を継続、発展させている。これらの研究には、科研費特定領域研究「セルセンサーの分子連関とモーダルシフト」(2006 年度～2010 年度)、科研費特定領域研究「発達/障害による K-C1 共役担体機能制御と GABA 応答のモーダルシフト」(2006 年度～2010 年度)、科研費基盤研究(B)「抑制性伝達物質スイッチングの機能的意義の解明」(2007 年度～2008 年度)、科研費基盤研究(A)「シナプス再編の *in vivo* 長期観察」(2010 年度～2013 年度)、CREST 研究領域「脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創出」の研究課題「生体内シナプス長期再編におけるグリア-シナプス機能連関」(2011 年度～2016 年度)、科研費基盤研究(A)「抑制性神経回路の発達スイッチングの制御機構」(2013 年度～2015 年度)等の研究助成金を獲得して実施している。研究手法としては、とりわけ2光子顕微鏡を用いた *in vivo* イメージングによる生体観察を神経回路再編機構に活用する技術を発展させている。多光子励起顕微鏡は長波長の光を使うことができるため、低侵襲性で組織深部(マウスでは大脳皮質全層)の深部微細構造をサブミクロンレベルの解像度で観察できるという利点がある<sup>65</sup>。

### ①科学技術の進歩への貢献

脳障害後は、一旦失われた脳機能の回復など再び大きな脳機能変化が観察される。本研究領域では新しいイメージング技術である多光子励起顕微鏡を利用することにより、生きている病態モデル動物において神経回路の再編成の観察を可能にした。その後、さらに非線形光学系多光子励

<sup>65</sup> 「新世紀のリハビリテーション」講演要旨 <http://plaza.umin.ac.jp/~rehaT/seminer20141026.pdf>

起レーザー顕微鏡による *in vivo* 2光子励起観察の技術改良を行い、マウス大脳皮質において脳表面から 1mm 深部(皮質全層)の微細構造をサブマイクロレベルで観察する技術を構築した。また、同じ動物で同一微細構造を 2 か月以上長期繰り返しイメージングを行う技術も構築した。この 2光子顕微鏡の生体応用により、中枢シナプス結合の可塑的長期変化観察が可能となった<sup>[1]</sup>。

(i) シナプス再編の *in vivo* 長期観察

中枢神経における長期シナプス再編とその制御機構について検討を行った結果、障害神経細胞において、ミクログリアは直接接触により過剰興奮による細胞傷害死を抑制していること、幼若期においてミクログリアは直接接触によりシナプス形成に寄与していることが判明した<sup>[2]</sup>。また、慢性疼痛モデル動物を用いて検討した結果、大脳皮質においては長期固定シナプスと可変シナプスが存在し、痛覚入力持続などの環境が変化する場合、可変シナプスがより高効率に再編されることが判明した<sup>[3]</sup>。グリア細胞は発達期や脳障害後の回復時など脳機能が大きく変化する時期の神経回路の変化に重要な役割を持っていることを明らかにした<sup>65</sup>(図 3-13)。

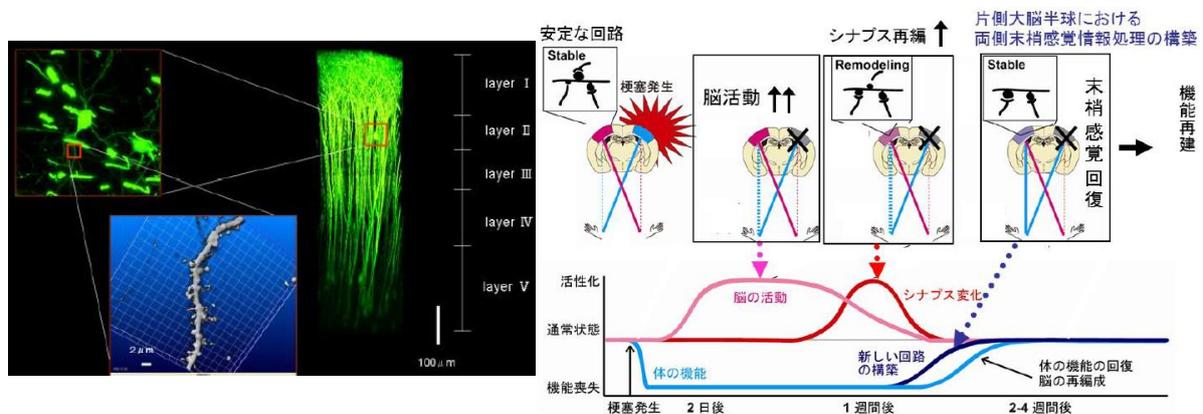


図 3-13 *In vivo* imaging による生体観察と脳の機能回復過程<sup>64</sup>

図左:*In vivo* imaging による大脳新皮質の長期観察、  
図右:脳障害後の代償機能による脳の回復

(ii) 発達/障害による K-C1 共役担体機能制御と GABA 応答のモーダルシフト

KCC2 は神経細胞に特異的に発現し、神経細胞内 Cl<sup>-</sup> 濃度の決定に最も重要な分子である。1) KCC2 の機能発現調節に関わる因子とその細胞内動態について明らかにすること、2) 障害後の KCC2 発現消失に関わる細胞内メカニズム、3) KCC2 消失による GABA の脱抑制/興奮作用が障害細胞の生存と死に関わるメカニズムの解明を目指した。その結果、KCC2 のチロシン脱リン酸化を促進すると、リポッドラフトへの集積が消失するとともに細胞内 Cl<sup>-</sup> 濃度が上昇した。KCC2 は正常ではリポッドラフトにオリゴマーとして集積し、細胞内 Cl<sup>-</sup> をくみ出し、濃度を低く保っていた。GABA による Cl<sup>-</sup> チャネルの開閉により陰イオンの細胞内流入が起こり、神経細胞は過分極応用(抑制作用)を示した。その後、KCC2 蛋白質自体の発現低下が起こり、細胞内の Cl<sup>-</sup> 濃度が更に上昇することにより GABA は興奮性を獲得することが判明した。その結果、障害細胞において GABA は細胞死を促進することが示唆された<sup>66</sup>。

<sup>66</sup> 科学研究費助成事業データベース [https://kaken.nii.ac.jp/d/p/18077009\\_ja.html](https://kaken.nii.ac.jp/d/p/18077009_ja.html)

### (iii) 生体内シナプス長期再編におけるグリア-シナプス機能

脳機能は内外環境の長期変化に応じて変化するが、そこには神経回路の再編成過程が存在する。生きた個体で神経回路の変化を観察することは従来技術的に困難であったが、CREST 研究領域「脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創出」研究課題「生体内シナプス長期再編におけるグリア-シナプス機能連関」において、2光子励起顕微鏡を利用し、生体内でのシナプスの形態を長期間観察し、その変化を調べる研究を行っている。また、シナプス再編に対するミクログリアとアストロサイトの関与についても、グリア-シナプス機能連関という視点から脳の環境適応の仕組みを明らかにすることを検討している<sup>[4], 67</sup>。

## ②社会・経済への波及効果

本研究領域における脳梗塞障害後に神経ネットワークの再編性が盛んに起こるという観察結果は回復期にどのようなリハビリがどの時期に最適かを検討する方法として利用でき、左右の一方で脳梗塞を起こして一部の機能を失っても神経回路組み替えで反対側の脳機能を肩代わりする例があるという本研究領域の成果について、鍋倉は「脳梗塞後のリハビリテーションなどに応用できる」と述べており、報道もされている(日経産業新聞、2009年8月13日)。

本研究領域期間中に企業と共同で出願した多光子励起による酵素活性の算出ステップを有する酵素活性測定方法に関する国内特許「酵素活性測定方法、酵素活性測定装置及び酵素活性測定プログラム」が登録に至った<sup>68</sup>。

## ③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト 4 報以内

- [1] Kim S.K., Eto K., Nabekura J., Synaptic structure and function in the mouse somatosensory cortex during chronic pain: In vivo two-photon imaging (2012) *Neural Plasticity*, 2012, art. 640259.
- [2] Wake H., Moorhouse A.J., Miyamoto A., Nabekura J., Microglia: Actively surveying and shaping neuronal circuit structure and function (2013) *Trends in Neurosciences*, 36 (4), pp. 209-217.
- [3] Eto K., Wake H., Watanabe M., Ishibashi H., Noda M., Yanagawa Y., Nabekura J., Inter-regional contribution of enhanced activity of the primary somatosensory cortex to the anterior cingulate cortex accelerates chronic pain behavior (2011) *Journal of Neuroscience*, 31 (21), pp. 7631-7636.
- [4] Takatsuru Y., Eto K., Kaneko R., Masuda H., Shimokawa N., Koibuchi N., Nabekura J., Critical role of the astrocyte for functional remodeling in contralateral hemisphere of somatosensory cortex after stroke (2013) *Journal of Neuroscience*, 33 (11), pp. 4683-4692.

<sup>67</sup> 科学研究費助成事業データベース <https://kaken.nii.ac.jp/d/p/22240042.ja.html>

<sup>68</sup> 特願 2009-286695(特許 5599184、出願人：ソニー株式会社、大学共同利用機関法人自然科学研究機構)

### 3.2.4 情動発達とその障害発症機構の解明(西条寿夫)

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

##### ① 研究のねらい

情動には二つの側面があり、一つは条件刺激(中性)と非条件刺激(罰又は報酬など)との連合を学習する機能側面であり、その亢進は注意欠陥多動性障害(PTSD)や不安やうつ病に関連している可能性が示唆されている。二つ目は特に霊長類で発達している、他者の表情など、社会的刺激を検出する能力(社会的認知機能)であり、ヒトでは思春期まで発達することが示唆されている。この機能の発達障害が自閉症であり、その喪失は統合失調症であるとの仮説がある。本研究では、社会的認知能力及び連合学習という切り口で、情動発達とその障害発症機構を、ヒトと動物を用いて遺伝子、分子、細胞、及び行動レベルで総合的に解明することを目指した<sup>69</sup>(図3-14)。

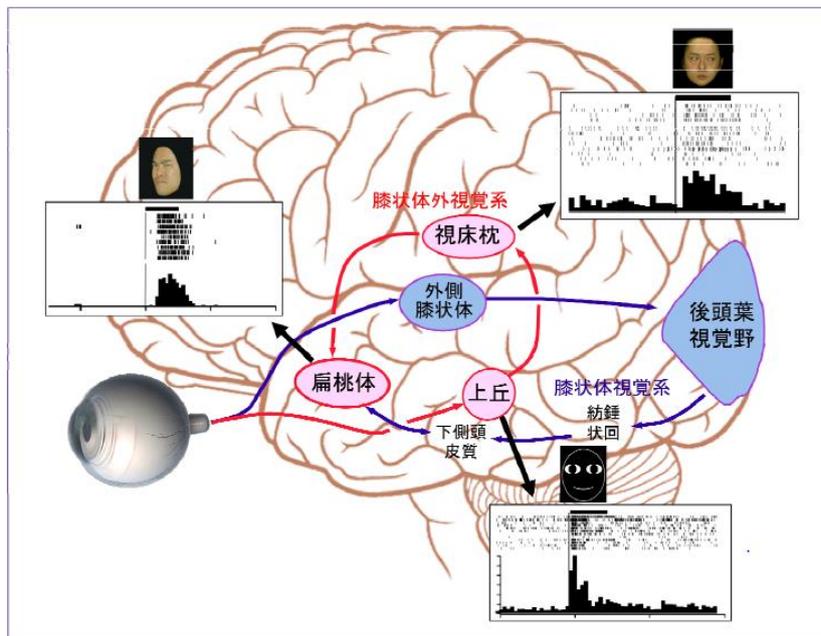


図3-14 二つの視覚経路<sup>69</sup>

##### ② 期間中の研究成果

###### (i) 社会的認知機能の発達とその障害

サルを用いて視線方向及び表情の識別に関する膝状体外視覚系及び扁桃体のニューロンの応答性を解析した結果、扁桃体はアイコンタクトの検出に重要な役割を果たしていること、また顔表情の識別は、体験に基づく学習により促進されることが明らかになった。さらにアイコンタクトの情報は、膝状体外視覚系を介する皮質下のルートにより、扁桃体に直接伝達されることが示唆された<sup>[1]</sup>。

<sup>69</sup> 研究終了報告書 [http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh\\_heisei16/gakusyu/04saijo.pdf](http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh_heisei16/gakusyu/04saijo.pdf)

ラット視床では、扁桃体と密接な線維連絡を有する視床の聴覚副経路中継核(視床後外側核, 内側膝状体帯部領域)が過去の報酬体験と将来の報酬予測を符号化していることなどが判明し、従来大脳で処理されていると考えられていた記憶や報酬予測などの認知機能が、視床レベルでも行われていることが明らかになった<sup>[2]</sup>。

大脳皮質下領域の役割を明らかにするため、幼若期のオマキザルを用いて上丘を破壊し、社会的認知機能発達に及ぼす効果を解析している。これまでに、社会行動の低下、他の幼若サルに対する社会的ランクの低下、及びヘビなどの嫌悪動物に対する嫌悪反応の低下などの特徴を呈することが明らかにされつつある<sup>[3]</sup>。

3~9 か月齢の乳児を用いて、NIRSにより脳表の脳血行状態を記録し解析した結果、乳児は他者の目の領域を長く固視し、前頭極を中心とした領域の活動が増大することが明らかになった。さらに乳幼児では、情動機能と認知機能発達には正の相関があり、特に身体的ストレス下に置かれている乳児において相関が強いことが明らかになった。一方、社会行動が障害される統合失調症では、これらの領域を含む前頭葉領域の体積が減少しており、獲得した社会的知識の喪失が示唆された<sup>69</sup>。

#### (ii) 情動学習(連合学習)とその異常

報酬刺激を用いた神経生理学的研究では、サル、ラット及びマウスの扁桃体、海馬体、島皮質等に報酬予測的応答が認められ、これらの予測応答にはドーパミン D1 及び D2 受容体が重要であることが明らかになった<sup>70</sup>。

また、麻酔下マウスを用いた罰刺激の研究で、聴覚刺激と連合して電気ショックを与えると、扁桃体における聴覚誘発電位の振幅が増大し、ジアゼパムの腹腔内投与により、その振幅増大が抑制されることを明らかにした。さらに扁桃体内の連合学習の神経ネットワークを解析するために、扁桃体スライス標本を作製し、光学的計測法で解析した。また、画像データの定量的処理解析法を開発した<sup>69</sup>。

### ③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

- [1] Tazumi T., Hori E., Maior R.S., Ono T., Nishijo H., Neural correlates to seen gaze-direction and head orientation in the macaque monkey amygdala (2010) *Neuroscience*, 169 (1), pp. 287-301.
- [2] Komura Y., Tamura R., Uwano T., Nishijo H., Ono T., Auditory thalamus integrates visual inputs into behavioral gains (2005) *Nature Neuroscience*, 8 (9), pp. 1203-1209.
- [3] Maior R.S., Hori E., Barros M., Teixeira D.S., Tavares M.C.H., Ono T., Nishijo H., Tomaz C., Superior colliculus lesions impair threat responsiveness in infant capuchin monkeys (2011) *Neuroscience Letters*, 504 (3), pp. 257-260.

---

<sup>70</sup> Tran A.H., Uwano T., Kimura T., Hori E., Katsuki M., Nishijo H., Ono T., Dopamine D1 receptor modulates hippocampal representation plasticity to spatial novelty (2008) *Journal of Neuroscience*, 28 (50), pp. 13390-13400.

## (2) 研究領域終了後の継続と発展状況

本研究領域終了後、科研費基盤研究(A)「皮質下領域が支える高次脳機能発達」(2010年度～2012年度)、科研費基盤研究(B)「霊長類における本能的認知機構の解明」(2013年度～2015年度)などの助成金を獲得して、本研究課題の情動発達と関連する障害発症機構に関する研究を継続、発展させている。現在進めている主なテーマは次のとおりである。1) 大脳辺縁系ニューロンネットワークによる情報処理機構、2) 空間認知とエピソード記憶形成の脳内メカニズム、3) 非言語的コミュニケーションの神経機構、4) 順列の学習・認知に関する神経機構、5) 後部帯状回における感覚、運動、感情及び学習に対するニューロン応答特性、6) 空間移動連想課題における脳波シータ波の変動。また、アジア研究教育拠点事業「脳科学と疫学の連携によるこころの教育・研究拠点」(2009年度～2013年度)においてベトナム軍医大学を拠点機関として交流し、研究成果を上げている。

以下に、具体的成果を示す。

### ① 科学技術の進歩への貢献

#### (i) 血小板由来成長因子(PDGF)の認知・社会的情動機能における役割

PDGF及びPDGFレセプターβサブユニット(PDGFR-β)は胚形成及び中枢神経系の発生において、統合失調症及び自閉症に関係していることが知られている。しかし、マウスの行動におけるPDGF欠損の影響に関する報告はなかった。この研究では部位特異的組換え反応を利用したCre/loxP系を用い、PDGFR-βノックアウトマウスを作製した。このマウスを用いて、空間記憶、社会的相互作用、条件付け、プレパルスインヒビション及び強制水泳に関する行動試験を行った結果、全ての試験において欠損が認められた。さらに、脳における免疫組織学的研究から、扁桃体、海馬及び内側前頭前皮質のプルブアルブミン陽性ニューロンが減少していることが分かった。また、プルブアルブミン陽性ニューロン数の減少とともに、感覚誘発性ガンマ振動が低下していることも示された。これらの結果から、PDGFR-βは認知及び社会情動的機能において重要であり、その受容体の欠損は、統合失調症及び自閉症患者における認知及び社会情動の欠如の原因となることが示唆された。さらに、本モデルマウスを用いて、新規合成薬(T-817MA)をテストした結果、プルブアルブミン陽性ニューロン数を増大させてガンマ振動の障害を改善させるとともに、上記行動障害も改善させることが明らかになった<sup>[1]</sup>。以上から、T-817MAが統合失調症の陰性症状や自閉症の治療薬となり得ることが示唆された。

#### (ii) 扁桃体と海馬の発達における性差と側性

扁桃体及び海馬の発達における性差及び側性の発達、特に幼児期についてはほとんど研究がなされていなかった。幼児期から成人早期の扁桃体及び海馬の容積の性差及び側性を調べるため、生後1か月から25歳までの健常人(109例)における扁桃体及び海馬の成長について、MRIを用いて形態計測試験を実施した。その結果、生後初期の数年間、性と無関係に扁桃体と海馬で非線形で年齢に関連した容積変化が認められた。扁桃体及び海馬容積のピーク年齢は思春期前であった(9～11歳)。また、女子の扁桃体は、男子と比較すると、約1年半早くピーク年齢に達した。さらに、その成長の変化の速度は、女子において早く低下し、男女共に海馬において右側性を示し

たが、扁桃体では男子のみ右側性であった。幼児期における扁桃体及び海馬の大幅な成長は、神経及び機能発生に関するこの時期の重要性を示している。これら2領域の発生における性差と特性から、性ホルモンや機能的側性のような性に関連した因子が脳発生に影響することが示唆された。

(iii) 霊長類におけるヘビの本能的認知機構

ヒトや霊長類が無害なものよりヘビを早く見付けることが報告されたが、神経科学の見地からは注目されていなかった。本研究では、ヘビの知覚イメージに応答する霊長類の内側及び背外側視床枕におけるニューロンの存在を明らかにした。サルに3種類の無害な刺激(サルの顔、サルの手及び幾何学模様)又はヘビを見せると、ヘビには強力で迅速に応答し、軽度の空間フィルタリングによって低下しなかった。この結果から、霊長類のヘビに対する高い感受性が示された<sup>[2]</sup>。ヘビ、サルの顔とその他の幾何学模様に対する視床枕の反応について、サル視床枕ニューロンのヘビ、サルの顔、手、及び単純図形に対する応答性を図3-15に示した<sup>[3]</sup>。ここでは視床枕ニューロンの応答の例であり(上図A、a~p)、ヘビ画像に強い応答を示している。下図Bは各種視覚刺激に対するニューロンの反応の大きさを示しており、ヘビに最も強く反応した<sup>71</sup>。

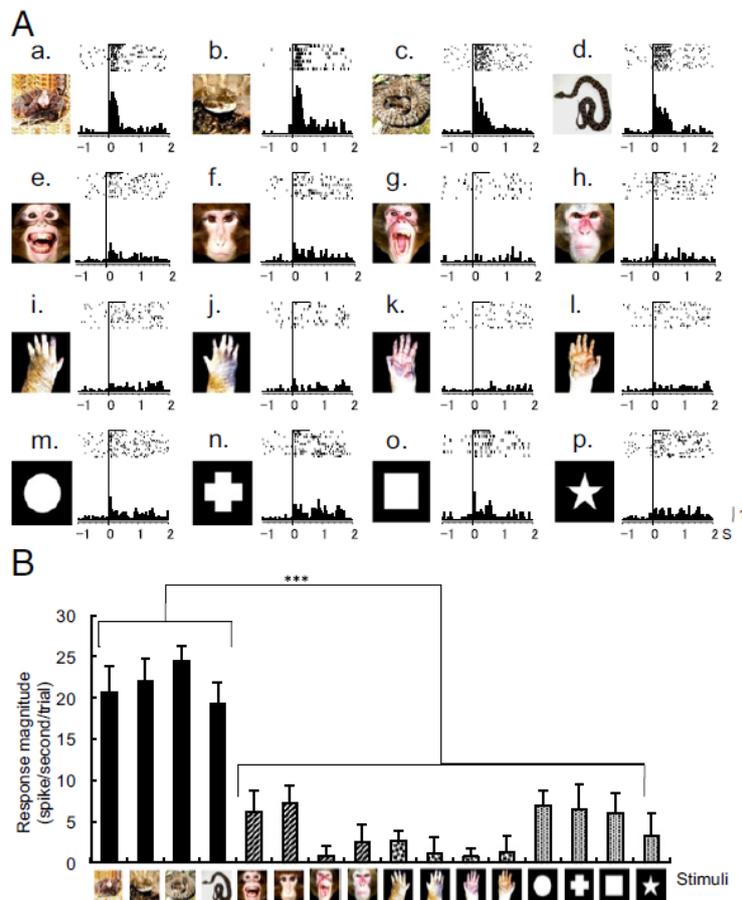


図3-15 ヘビに最も強く反応する視床枕ニューロン<sup>71</sup>

<sup>71</sup> 富山大学大学院生命融合科学教育部

<http://www.ils.u-toyama.ac.jp/content/text/ninti/Nishijo/Nishijo.html>

#### (iv) ダイオキシンの脳発達への影響

南ベトナムのダイオキシン汚染地域近くに居住する母親の母乳中のダイオキシン類濃度は、未噴霧領域よりもはるかに高く、胎児や乳児は高レベルのダイオキシンにさらされる可能性がある。本研究では、周産期及び早期乳児期における乳児のダイオキシン暴露と神経発達に関連を調べた。ベトナムのダイオキシン汚染地域、ダナン空軍基地近くに住む母子 216 組について、生後から 4 か月までの母乳中のダイオキシンを測定した。また、生後約 4 か月の時点で認知、言語、運動を含む幼児の神経発達のパラメータを評価した。その結果、母乳中の 2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-p-ダイオキシン (TCDD) やポリ塩化ジベンゾパラダイオキシン/フラン毒性同等物のレベルと乳児の一日ダイオキシン摂取量 (DDI) は、神経発達スコアと有意な逆相関を示した。母乳中のダイオキシンレベルが中程度及び高 DDI グループは有意に低い認知、複合運動、微細運動スコアを示し、高暴露群は低暴露群よりも有意に低い微細運動スコアを示した。神経発達スコアは TCDD のレベルの増加とともに減少した。これらの結果から、ベトナムの汚染地域に住む 4 か月齢の乳児では周産期ダイオキシン暴露が神経発達に大きく影響していることが示された<sup>[4]</sup>。さらに、動物実験では、胎生期のダイオキシン投与により、成長後上丘、扁桃体、及び海馬体等において、アルブミン陽性ニューロン数が減少し、自閉症様の病態を示すことが明らかになった。このため、ベトナムにおいて 3 歳児を対象に追跡調査した結果、特に TCDD 高値群では男女児共に一般的脳機能発達 (Bayley III スコア) には障害が見られないにもかかわらず、ASRS (自閉症スペクトラム調査尺度) スコアが高くアスペルガー症候群様の発達障害を示すことが明らかになった<sup>[3]</sup>。本研究は、ヒトでダイオキシン類が自閉症様症状を誘発し得ることを示した最初の研究である。

#### ②社会・経済への波及効果

本研究領域終了後に西条はアジア研究教育拠点事業「脳科学と疫学の連携によるこころの教育・研究拠点」(2009 年度～2013 年度)のコーディネーターを務めた。本事業では、ダイオキシンによる脳発達障害を研究調査課題として、日本とベトナムの若手研究者の交流、研究者の育成及び現地での疫学的調査研究を実施し、学術的側面、若手研究者の養成、研究教育拠点のいずれでも大きな成果を収めてきた。具体的には、国内とベトナムのダイオキシン汚染地をフィールドとした環境(生体)試料中のダイオキシン毒性に関する動態解析手法の開発、技術の共有化、研究者養成を含めてベトナムの研究環境の整備を進めた。若手研究者の交流・養成という面においても、先に示したダイオキシンのヒトの発達に関する影響について多くの学術論文を発表し、疫学部門でも現地の若手研究者によるコホート研究の体制が徐々に整備されてきている<sup>[3]</sup>。また、上記新規合成薬 T-817MA は、ダイオキシン暴露等による発達障害児の治療に有効である可能性がある。

#### ③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト 4 報以内

[1] Nakamura T, Matsumoto J, Takamura Y, Ishii Y, Sasahara M, Ono T, Nishijo H., Relationships among parvalbumin-immunoreactive neuron density, phase-locked gamma oscillations, and autistic/schizophrenic symptoms in PDGFR- $\beta$  knock-out and control mice (2015) PLoS ONE 10 (3), art. e0119258.

[2] Quan Van Le, Lynne A. Isbell, Jumpei Matsumoto, Minh Nguyen, Etsuro Hori, Rafael S.

- Maior, Carlos Tomaz, Anh Hai Tran, Taketoshi Ono, and Hisao Nishijo, Pulvinar neurons reveal neurobiological evidence of past selection for rapid detection of snakes (2013) *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110, pp. 19000-19005.
- [3] Nishijo M., Tai P.H., Ahn T.N.T., Nghi T.N., Nakagawa H., Luong H.V., Anh T.H., Morikawa Y., Manh H.D., Kido T., Nguyen M.N., Nguyen H.M., Nishijo H., 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in breast milk increases autistic traits of 3-year-old children in Vietnam (2014) *Molecular Psychiatry*, 19, pp. 1220-1226.
- [4] Nguyen M.N., Hori E., Matsumoto J., Tran A.H., Ono T., Nishijo H., Neuronal responses to face-like stimuli in the monkey pulvinar (2013) *European Journal of Neuroscience*, 37, pp. 35-51.

### 3.2.5 臨界期機構の脳内イメージングによる解析と統合的解明(ヘンシュ貴雄)

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

##### ① 研究のねらい

発達脳における学習のメカニズムを理解するためには、発達期神経回路網の可塑性に関する理解と知識が重要である。哺乳類の中枢神経系は生後発達初期の「臨界期(感受性期)」に自己の経験を通じて急速に機能を発達させ、その後臨界期が終了する<sup>[1]</sup>。本研究は、マウスを用いて臨界期における可塑性の分子メカニズムを解明し、可塑的变化に誘導される形態的变化を可視化することを目標とした。さらに、その結果を異なる動物種であるキンカチョウの発生行動発達における臨界期に当てはめることで動物種を超えた普遍的メカニズムを明らかにすることを目指した<sup>72</sup>。

##### ② 期間中の研究成果

###### (i) 錐体細胞における形態学的可塑性の解明

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、すなわち、スパインの剪定が起こることを明らかにした。また、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って起こることを示した<sup>73, [1]</sup>。

###### (ii) テレンセファリンのスパイン形成に関する役割の解明

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、ERMファミリーアクチン結合蛋白質群と相互作用し、樹状突起フィロポディア形成・維持に重要な役割を果たすことを証明し、シナプス構造・機能の維持に関与する分子であることを明らかにした<sup>[1]</sup>。

###### (iii) 抑制性神経回路の視覚野可塑性における役割の解明

視覚野のGABAニューロンは約半数のParvalbumin(PV)陽性細胞(臨界期の形成に関わる特定の抑制性細胞)とそれ以外の数種の細胞に分けられる。眼優位可塑性には、PV陽性細胞自身が入力遮断に対して従来の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。すなわち、マウスを用い、臨界期に片目を閉じると、抑制性細胞の一つ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

<sup>72</sup> 研究終了報告書 [http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh\\_heisei16/gakusyu/05henshu.pdf](http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh_heisei16/gakusyu/05henshu.pdf)

<sup>73</sup> Mataga N., Mizuguchi Y., Hensch T. K., Experience-dependent pruning of dendritic spines in visual cortex by tissue plasminogen activator (2004) *Neuron*, 44 (6), pp. 1031-1041.

応に影響をもたらし、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<sup>[2]</sup>。

#### (iv) キンカチョウの歌学習の臨界期における抑制性機構の役割の解明

キンカチョウの歌学習は、ベンゾジアゼピン投与による GABA 抑制の時期を早めることにより「臨界期」の時期が制御されることを見いだすとともに、その脳内メカニズムの一端を解明し、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 抑制が重要であることを示した<sup>72</sup>。

#### (v) PV 細胞の病理学的機能の解明

自閉症モデルマウスでは、PV 陽性細胞の成熟の遅れにより GABA 受容体を介した抑制の低下が起き、これにより眼優位可塑性の臨界期のタイミング異常が起きていることを発見した<sup>74</sup>。

本研究領域期間中に生後初期の神経回路の発達期における「臨界期」の開始と終了、また、その後の再開に関する総説は英国紙 Nature にまとめられ、多数引用されている<sup>[3]</sup>。

### ③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

- [1] Yazaki-Sugiyama Y., Kang S., Cteau H., Fukai T., Hensch T.K., Bidirectional plasticity in fast-spiking GABA circuits by visual experience (2009) Nature, 462 (7270), pp. 218-221.
- [2] Matsuno H., Okabe S., Mishina M., Yanagida T., Mori K., Yoshihara Y., Telencephalin slows spine maturation (2006) Journal of Neuroscience, 26 (6), pp. 1776 - 1786.
- [3] Hensch T.K., Critical period plasticity in local cortical circuits (2005) Nature Reviews Neuroscience, 6 (11), pp. 877-888.

### (2) 研究領域終了後の継続と発展状況

本研究領域終了後も、本研究課題と並行して獲得した科研費特定領域研究「総合的研究手法による大脳視覚野形成機構の解明」(2005 年度～2009 年度)を継続し、大脳視覚野形成機構についての研究を展開している。その後、米国のハーバード大学コンテセンターの分子・細胞生物学及びハーバード大学神経学の教授／ボストン小児病院ハーバードメディカルスクールの教授として研究を継続し、さらに脳の可塑性と臨界期の形成メカニズムを中心に科学技術上、及び社会的影響の大きい発展的研究を幅広く行っている。

#### ①科学技術の進歩への貢献

本研究領域期間中は、脳の発達期の可塑性と臨界期の開始と終了など、遺伝子組み換え技術と細胞生物学の技術を利用した基礎的なメカニズム研究を中心に行ってきた。その結果、視覚野を

---

<sup>74</sup> Gogolla N., LeBlanc J.J., Quast K.B., Sudhof T.C., Fagiolini M., Hensch T.K., Common circuit defect of excitatory-inhibitory balance in mouse models of autism (2009) Journal of Neurodevelopmental Disorders, 1 (2), pp. 172-181.

中心とした脳の発達における臨界期と可塑性を示すメカニズムを見いだした。さらに本研究期間の後半には自閉症が眼優位可塑性の臨界期のタイミング異常によって引き起こされる可能性を示し、疾患メカニズムの理解における臨界期の研究の重要性について本研究領域終了後の新しい方向性を示した。

本研究領域期間終了後は、更に臨界期の脳の可塑性に関する基礎的なメカニズム研究を進めるとともに、それと関連する様々な疾患や動物の学習と教育に関し、示唆を与える研究を行ってきた。中でも、自閉症、うつ、統合失調症、絶対音感を含む音響、概日リズムなど、これまで明らかでなかった様々な側面から、知覚の発達、学習やそれに関連した疾患について示唆に富む知見を示した。以下に代表的成果についてその概要を示す。

#### (i) 成人における可塑性の「ブレーキ」、Lynx1 の解析

脳の可塑性は発達初期に開始し、その後、経験に依存して回路が形成される臨界期を過ぎると低下し、成体においては機能の改善が制限される。本研究ではマウスの生後の臨界期終了の後に、Lynx1 タンパク質の発現が増加することにより一次視覚野の可塑性が妨げられることを発見した(図 3-16)。また、この「分子ブレーキ」Lynx1 を除くことにより、ニコチン性アセチルコリン受容体シグナル伝達が増強されたことから、Lynx1 の発現は、コリン作動性神経支配下で成熟皮質ネットワークの安定性の維持に重要であることが示された。このことは、興奮性及び抑制回路間のバランスを調節することにより視覚的可塑性を再活性化して、治療につながる可能性を示唆している<sup>[1],75</sup>。

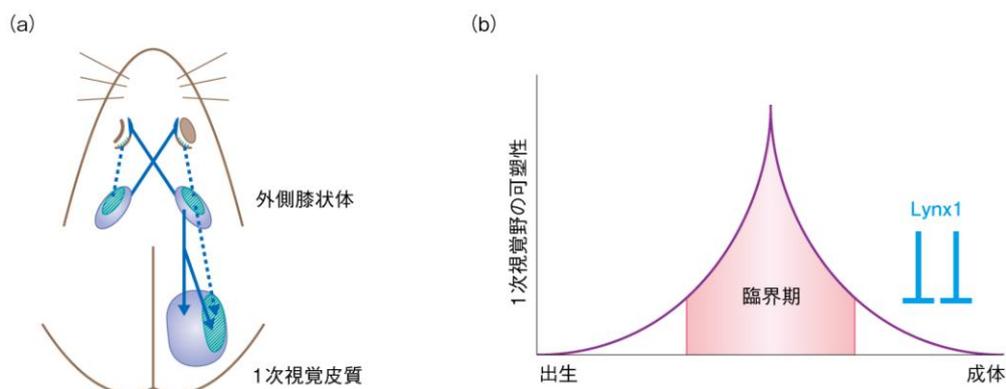


図 3-16 マウス大脳皮質の 1 次視覚皮質における可塑性の臨界期<sup>76</sup>

(a) マウスの片目を発達期に閉じると 1 次視覚皮質の神経回路の形成が異常となり弱視となる。(b) この可塑性はマウスでは生後 30 日前後の 2 週間に限局しており、成体では可塑性が制限される。

#### (ii) 音響選択の臨界期の解明

行動の嗜好は一般に若年期に確立されるが、その神経回路メカニズムは理解されていない。この研究では、独自の行動アッセイを用いてマウスの発達期での音楽選択の臨界期を実験的に確認した。生後 15 日～24 日にマウスに音楽を聞かせると、静かなシェルターへ移動するという生来の成熟マウスでは起こらない嗜好の逆転が起こった。また、バルプロ酸で処理するかあるいは Nogo

<sup>75</sup> FIRST ライフサイエンス新着論文レビュー <http://first.lifesciencedb.jp/archives/1758>

受容体を欠失して臨界期を再開した成熟マウス ( $\text{NgR}^{-/-}$ ) は、強い嗜好の可塑性を示した。ニューロン活動を示す cFos 発現のイメージングでは、暴露された音楽に対応した顕著な神経活動が、縁前方及び下辺縁内側前頭前皮質において可塑性条件でのみ示された。音楽以外への音への暴露では、行動変化や内側前頭前皮質の選択的活性化のいずれについても応答が見られなかったことから、音楽固有の効果であることが示された。不安様行動を調べるオープンフィールドテストから、音楽の嗜好が抗不安作用を持つ可能性が示唆された。このことから、音楽はマウスの感情状況を示し、また感覚や高次脳領域に共通の臨界期可塑性の分子「ブレーキ」を効果的に評価する方法となる可能性があることが示された<sup>[2]</sup>。

### (iii) 概日リズムと睡眠

概日リズムは種々の生理学的プロセスを制御しており、視交叉上核 (SCN) がその主時計の機能を持つことが分かっているが、SCN からの信号が睡眠・覚醒の概日リズムを形成する機構は分かっていなかった。本研究では脳内のセロトニンを可逆的に減少させる物質を投与した結果、睡眠・覚醒の概日リズムがなくなっているにもかかわらず、SCN の概日リズムや睡眠・覚醒機能が維持されていることを見いだした。しかし、睡眠・覚醒に直接的に関わる前脳基底部・視索前野 (BF/POA) の神経活動では概日リズムが消失しており、さらに、この部位のセロトニン受容体を阻害すると、睡眠の多くを占める徐波睡眠の概日リズムが消失した。これらにより、SCN からの概日リズムは、セロトニンが作用する BF/POA 領域に伝えられ、そこで睡眠・覚醒機能を統合し、24 時間周期の睡眠・覚醒リズムを生み出すと結論された<sup>[3]</sup>。

### (iv) 概日リズムと精神障害

本研究では時計タンパク質が脳の新皮質において臨界期の可塑性の開始を制御することを示した。時計タンパク質の一つである CLOCK の欠損マウスでは大脳皮質の 1 次視覚野において臨界期が遅延し、これは抑制性パルブアルブミン (PV) 神経回路が未成熟であったことに起因した。単眼部分除去による視力喪失は遅延したが、GABA 作動性伝達の増強によって解消した。PV 細胞内の CLOCK あるいはそのパートナータンパク質である Bmal1 のみの除去により、PV 神経回路の形成及び臨界期の決定に関して全 CLOCK 欠損マウスの結果が再現された。また、PV 細胞の CLOCK 欠失により、シナプスを制御する下流遺伝子セット群と成熟維持のための細胞の恒常性は誤調節されていた。この結果は、視交叉上核以外の発達における概日時計遺伝子が、精神障害による誤ったタイミングでの脳の可塑性に関連することを初めて示した。PV 陽性ニューロンに起因する抑制性の神経伝達は自閉症や統合失調症といった精神疾患において変調しており、この研究において同定された CLOCK ノックアウトマウスの PV 陽性ニューロンにおいて発現が変化していた遺伝子の多くもまたこれらの精神疾患において変異が確認され、その関連の解明が今後の課題としている<sup>76</sup>。

本研究のほかにも脳の臨界期や可塑性の異常について、統合失調症と酸化ストレスとの関連性について発見し<sup>77</sup>、疾患やその治療法に関する新しい観点からの研究を進めている。これらの研究

<sup>76</sup> FIRST ライフサイエンス 新着論文レビュー <http://first.lifesciencedb.jp/archives/9980>

<sup>77</sup> Morishita H., Cabungcal J.H., Chen Y., Do K.Q., Hensch T.K., Prolonged Period of Cortical Plasticity upon Redox Dysregulation in Fast-Spiking Interneurons (2015) Biological Psychiatry, 78 (6), pp. 396-402.

の科学技術の進歩への貢献に対して、ヘンシュは2005年北米神経科学会 Young Investigator 賞及び平成2006年度文部科学大臣表彰等を受賞し、また2007年にはNIH Director's Pioneer Awardを受賞するなど、脳の臨界期に関する一貫した研究成果は世界レベルで評価されている。

## ②社会・経済への波及効果

本研究領域終了後、米国ボストンのハーバード大学に研究拠点を移したが、日本の研究者との共同研究も引き続き行うとともに、先に示した代表的な研究の幾つかは国内研究者を第1著者として発表している<sup>[1], [4], 76</sup>。また、ハーバード大学研究室の学生の理化学研究所への留学を積極的に実施し、国際的な研究交流を推進している<sup>78</sup>。

終了後の研究は「可塑性」や「臨界期」等の基礎的な課題を中心としながら、教育、健康や疾患・医療に直結した研究を進めており、新聞記事等も多い。本研究領域期間中にはインタビュー記事や紹介記事を通して、脳の臨界期や可塑性について子供の教育や学習と関連付けてより分かりやすい形で紹介した。本研究領域終了後もそのような活動を活発に行っており、BBCや日経サイエンス<sup>79</sup>等の雑誌や報道機関による毎年数回のインタビュー記事に、その成果と意義が解説されている<sup>80</sup>。そこでは、脳の臨界期と可塑性や、臨界期における学習の重要性について、絶対音感の獲得などの身近な例により解説した。また同時に、薬物等による脳の可塑性の再開について示し、この研究を通した脳の障害に対する治療の可能性についても展望を示している<sup>81</sup>。

本研究領域期間中に依頼した「神経細胞の三次元形態解析方法」の特許出願は、神経細胞の共焦点レーザ顕微鏡等の三次元画像に基づいて、神経細胞におけるスパインの三次元形態の解析を行う方法に関するものであり、理化学研究所が特許権利者となって登録に至っている<sup>82</sup>。

## ③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト4報以内

- [1] Morishita H., Miwa J.M., Heintz N., Hensch T.K., Lynx1, a cholinergic brake, limits plasticity in adult visual cortex (2010) *Science*, 330 (6008), pp. 1238-1240.
- [2] Yang E.-J., Lin E.W., Hensch T.K., Critical period for acoustic preference in mice (2012) *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109 (2), pp. 17213-17220.
- [3] Miyamoto H., Nakamaru-Ogiso E., Hamada K., Hensch T.K., Serotonergic integration of circadian clock and ultradian sleep-wake cycles (2012) *Journal of Neuroscience*, 32 (42), pp. 14794-14803.
- [4] Kobayashi Y., Ye Z., Hensch T.K., Clock genes control cortical critical period timing (2015) *Neuron*, 86 (1), pp. 264-275.

<sup>78</sup> ハーバード大学分子細胞生物学部ニュース

<https://www.mcb.harvard.edu/mcb/news/news-detail/3836/think-globally-research-internationally-undergraduate-scientists-study-abroad-in-japan/>

<sup>79</sup> ヘンシュ 貴雄、集中学習の窓 臨界期のパワー (2016) *日経サイエンス*, 46 (3), pp. 50-55.

<sup>80</sup> ハーバード大学プレスリリース <http://henschlab.mcb.harvard.edu/press/>

<sup>81</sup> BBC World News Service <http://www.bbc.co.uk/programmes/p02r3rgb>

<sup>82</sup> 特願 2005-167240 (特許 4734631)

### 3.3 2005 年度採択研究課題

#### 3.3.1 応用行動分析による発達促進メカニズムの解明(北澤茂)

##### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

###### ①研究のねらい

コミュニケーションと社会性の発達障害である自閉症については、その予後は不良とされてきたが、応用行動分析(ABA)を用いて早期(5歳以前)に高密度治療を2~3年行った場合、通常の社会生活ができるまでに回復する例が約半数あると報告されており、注目を集めてきた。本研究では、ABAによる自閉症治療法を脳科学的に検証する一方、同じ手法を適用したサルの上肢的行動研究を行い、応用行動分析による発達促進の脳内メカニズムの解明と、それに基づく治療法の改良を目指した<sup>83</sup>。

###### ②期間中の研究成果

###### (i) 自閉症患者を対象とした ABA 手法の有効性の検証

ABA に基づく週 20~40 時間の高密度治療を 2 年間行う群、ABA に基づく治療訓練を受けた親が専門家のコンサルテーションを受けながら ABA を実施するという治療モデル群と、非 ABA 治療群との比較を行った。その結果、高密度治療群は非治療群に対して有効性を示したが、同時にコンサルテーションを受けた親による治療モデルも有効性を示した。このことは訓練を受けた親による ABA 治療も有効であるということを示唆している。

###### (ii) ABA 治療効果を客観的に評価する指標の開発

約 80 秒のビデオ画像を見る際の視線位置の時系列データから正常群と自閉症群を分離する定量指標を導くことに成功した<sup>[1]</sup>。この指標は成人にも有効で、知能指数とは相関せず、自閉症指数と相関した。しかし、ABA 治療群に対しこの指標を適用したところ、有意な改善は見られなかった。また、自閉症成人は部分的な情報を総合して全体像をつかむ能力に障害があることを発見した<sup>[2]</sup>。

###### (iii) ABA のサルへの適用による発達促進動物モデルの開発と脳内メカニズムの解明

予後と関連することが知られている模倣獲得に注目し、模倣しないことが定説であったニホンザル 3 頭に 20 種類以上の模倣課題を習得させることに成功した。本研究からサルの模倣獲得速度は自閉症児の初期における模倣の学習速度に比べ圧倒的に遅いこと、サルは事物を使った模倣の獲得に比べ、粗大運動の模倣の獲得に大きな困難を示すことを明らかにした。

<sup>83</sup> 研究終了報告書 [http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh\\_heisei17/gakusyu/01kitazawa.pdf](http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh_heisei17/gakusyu/01kitazawa.pdf)

#### (iv) ABAによる治療効果のメカニズムの解析

ABAによる治療効果がドーパミン放出を原因とするという仮説を立て、ドーパミン放出を計測するボルタメトリ法を利用した特殊な電極の開発を行い、それにより線条体から報酬応答を検出することに成功した<sup>84</sup>。

#### (v) NIRS信号を用いた計測手法の分析

自閉症幼児に対してNIRSを用いた非侵襲脳活動計測を行うための基礎研究を成人を対象にして行い、従来前頭葉の脳活動を反映すると信じられていた信号の95%以上が皮膚血流に由来することを明らかにした<sup>[3],85</sup>。本論文はThomson Reutersのhighly cited paper (top 1%)に選定されている。

### ③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3報以内

- [1] Nakano T., Tanaka K., Endo Y., Yamane Y., Yamamoto T., Nakano Y., Ohta H., Kato N., Kitazawa S., Atypical gaze patterns in children and adults with autism spectrum disorders dissociated from developmental changes in gaze behaviour (2010) Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences, 277 (1696), pp. 2935-43.
- [2] Nakano T., Ota H., Kato N., Kitazawa S., Deficit in visual temporal integration in autism spectrum disorders (2010) Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences, 277 (1684), pp. 1027-1030.
- [3] Takahashi T., Takikawa Y., Kawagoe R., Shibuya S., Iwano T., Kitazawa S., Influence of skin blood flow on near-infrared spectroscopy signals measured on the forehead during a verbal fluency task (2011) NeuroImage, 57 (3), pp. 991-1002.

### (2) 研究領域終了後の継続と発展状況

本研究領域終了後、科研費特定領域研究「小脳型運動制御に関する研究」(2005年度～2009年度)、科研費基盤研究(A)「脳における時間表現の研究」(2009年度～2011年度)、科研費基盤研究(A)「視覚世界安定化の神経機構の解明」(2013年度～2017年度)、科研費新学術領域研究(研究領域提案型)「こころの時間学 ―現在・過去・未来の起源を求めて―」(2013年度～2017年年度)、科研費新学術領域研究(研究領域提案型)「時間順序を作り出す神経メカニズムの解明」(2013年度～2017年度)等の研究助成金を獲得し、「コミュニケーションと社会性の発達障害」などこれまで取り組んできた研究を継続している。現在は大阪大学に研究拠点を移すとともに、多くの助成金を獲得し、運動制御、特に手や目を効率良く動かすための神経メカニズムの解明、脳は二つの信号の時間的な順序をどのように決めるのかという「When」の脳科学、コミュニケーションの発達障害を特徴とする自閉症の治療研究、「目を動かしても世界が揺れないのはなぜか」という問題

<sup>84</sup> Yoshimi K., Naya Y., Mitani N., Kato T., Inoue M., Natori S., Takahashi T., Weitemier A., Nishikawa N., McHugh T., Einaga Y., Kitazawa S., Phasic reward responses in the monkey striatum as detected by voltammetry with diamond microelectrodes (2011) Neuroscience Research, 71(1), pp. 49-62.

<sup>85</sup> 科学研究費助成事業データベース

[https://kaken.nii.ac.jp/pdf/2013/seika/CFZ19\\_4/14401/23650220seika.pdf](https://kaken.nii.ac.jp/pdf/2013/seika/CFZ19_4/14401/23650220seika.pdf)

に関する研究のような新たなテーマにも取り組んでいる。

現在、脳機能に関する脳のネットワークとその動作原理を解明について以下のような視点から研究を進めている。

### ①科学技術の進歩への貢献

#### (i) 時間順序を作り出す神経メカニズムの解明

時間順序に関する研究として、心理的物的手法と非侵襲脳活動計測法である fMRI を用いて出来事が起きた順番を判断する「時間順序判断」の脳内メカニズムを検討した。また、素早い眼球運動(サッカド)の直前に視覚刺激の順序判断が逆転するという現象がなぜ生じるのかを明らかにするために、サルの脳の神経活動を記録した。その結果は「何が」「どこに」起きたかという頭頂葉と前頭葉の情報と、二つの刺激間の「動き」を表現する側頭葉の情報を統合して、脳が時間順序を構成しているという「動き投影仮説」を支持していた<sup>[1],86</sup>。

#### (ii) 瞬きの新たな機能に関する解析

「ヒトはなぜそんなに頻繁に瞬きをしているのか」という課題に対し、瞬きをする時に脳が活動をしている場所を fMRI 法で検討した。その結果、瞬きに伴って、安静時や内省をしている時に活動するデフォルト・モード・ネットワークの活動が一過性に上昇し、一方、外界に目を向ける「注意」のネットワークの活動が減少していた(図 3-17)。したがって、何かに集中して取り組んでいる時でも、瞬きの間に二つのネットワークで活動の交替が生じていることが分かった。すなわち、瞬きは映像のストーリーの流れに区切りをつけ注意を解除し、新たな展開のために脳を開放するという重要な役割を果たしていると推定された<sup>[2],87</sup>。この瞬きの fMRI に関する論文は、神経科学の領域における非常に重要な論文として、Faculty 1000 Prime に選ばれた<sup>88</sup>。

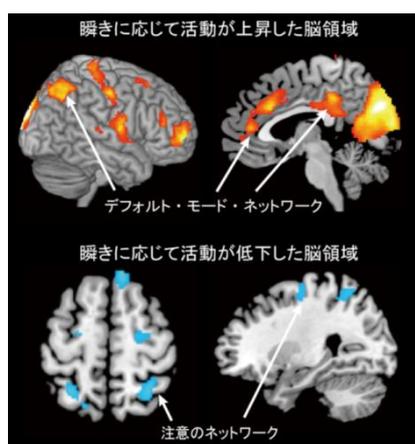


図 3-17 瞬きに応じて脳活動が変化した脳領域<sup>87</sup>

<sup>86</sup> 科学研究費助成事業データベース [https://kaken.nii.ac.jp/d/p/25119002/2013/3/ja\\_ja.html](https://kaken.nii.ac.jp/d/p/25119002/2013/3/ja_ja.html)

<sup>87</sup> 大阪大学大学院生命機能研究科 最新研究成果  
<http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/jpn/events/achievement/blink/>

<sup>88</sup> Faculty 1000 Prime <http://ec2-176-34-150-24.eu-west-1.compute.amazonaws.com/prime/717995192>

### (iii) 運動の最適化メカニズムの解明

ヒトが標的となる物体に手を伸ばす時、脳は目標とする「物体」を見るか、あるいは「背景」を基準とした情報も活用して物体の位置を判断しているのかという問題について、背景(四角い枠)を動かす程度(運動誤差)を変えることによる運動学習の違いを比較するという新たな方法で検討した。その結果、背景を動かさない場合に比べて、運動誤差を小さくする方向に枠を動かした時は学習が進みにくくなり、運動誤差を大きくする方向に枠を動かした時は学習が促進されることが分かった。すなわち、ヒトが目標に手を伸ばす運動を学習する時には「背景」を活用し、運動の誤差を計算していることが明らかになった<sup>[3],[4],89</sup>。さらに、非侵襲脳活動計測を行うことにより、「背景座標系」が存在する可能性のある脳領域を特定することに成功した<sup>90</sup>。

最近さらに、ヒトの時間の意識に関する新しい複合的領域のプロジェクト「こころの時間学—現在・過去・未来の起源を求めて—」を立ち上げており、六つの研究項目を設け、神経科学的な手法によるこころの「現在」、「過去」、「未来」の神経基盤の解明、また、こころの時間の病態・病理の研究、言語学・哲学、及び比較認知科学から「こころの時間」にアプローチするといった新たな方向性でも展開している<sup>91</sup>。

## ②社会・経済への波及効果

先に述べた「瞬きの新たな機能の発見」に関する研究成果は米国 NBC news、英国 Guardian 紙、Smithsonian 誌、朝日新聞、日経新聞、毎日新聞、CBC ラジオ、日本テレビ等など国内外の多数のメディアで紹介された(2013年1月)。また、ヒトが目標に手を伸ばす運動における「背景座標系」の研究は日経サイエンスで紹介された(2015年3月)<sup>92</sup>。

北澤が領域代表者を務める新学術領域研究「こころの時間学」ではニュースレターの発行や一般向けの講演会などのアウトリーチ活動が企画されている<sup>93</sup>。また、一般向けの書籍である「芸術と脳、近藤寿人(編)他、大阪大学出版会」の分担執筆、毎日小学生新聞の記事「疑問氷解」での解説などの活動も行っている。

## ③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト 4 報以内

- [1] Takahashi T., Kansaku K., Wada M., Shibuya S., Kitazawa S., Neural correlates of tactile temporal-order judgment in humans: An fMRI study (2013) *Cerebral Cortex*, 23 (8), pp. 1952-1964.
- [2] Nakano T., Kato M., Morito Y., Itoi S., Kitazawa S., Blink-related momentary activation of the default mode network while viewing videos (2013) *Proceedings of the National*

---

<sup>89</sup> 大阪大学大学院生命機能研究科 最新研究成果

<http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/jpn/events/achievement/cancelling-prism/>

<sup>90</sup> 科学研究費助成事業データベース <https://kaken.nii.ac.jp/d/p/25240022/2013/3/ja.ja.html>

<sup>91</sup> 文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究 心の時間学-現在・過去・未来の起源を求めて-  
[http://mental\\_time.umin.jp/page02.html](http://mental_time.umin.jp/page02.html)

<sup>92</sup> 大阪大学大学院生命機能研究科ダイナミックブレインネットワーク研究室  
<http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/jpn/general/lab/181/>

<sup>93</sup> 文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究 心の時間学-現在・過去・未来の起源を求めて-アウトリーチ  
[http://mental\\_time.umin.jp/page08.html](http://mental_time.umin.jp/page08.html)

Academy of Sciences of the United States of America, 110 (2), pp. 702-706.

- [3] Uchimura M., Kitazawa S., Cancelling prism adaptation by a shift of background: A novel utility of allocentric coordinates for extracting motor errors (2013) *Journal of Neuroscience*, 33 (17), pp. 7595-7602.
- [4] Uchimura M., Nakano T., Morito Y., Ando H., Kitazawa S., Automatic representation of a visual stimulus relative to a background in the right precuneus (2015) *European Journal of Neuroscience*, 42 (1), pp. 1651-1659.

### 3.3.2 ドーパミンによる行動の発達と発現の制御機構(小林和人)

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

##### ①研究のねらい

脳のドーパミン神経系は、発育期の行動の学習や発達に極めて重要な役割を果たし、その回路異常は統合失調症や注意欠陥多動性障害(ADHD)などの発達障害につながることが知られている。本研究領域では、ドーパミンによる行動の発達・制御の神経機構、及び認知、報酬、オペラント条件付けなど、ドーパミン神経と関連する神経回路の形成・発達の分子機構を解明すること、さらに統合失調症や ADHD などのドーパミン関連発達障害の病態に対する生物学的な評価法を確立し治療薬効果の評価へ応用することを目的とした<sup>94</sup>。

##### ②期間中の研究成果

本研究領域期間中は、ドーパミン神経系解析システムの開発に取り組み、新規な標的神経細胞機能制御法及びモデル動物の開発に成功した。さらにその技術を用いてドーパミン及び関係する神経回路による行動の発達・制御の分子機構の解明を進めた。主な成果を以下に示した。

##### (i) 新しい遺伝子改変技術

特定ニューロンタイプの神経伝達を一過性に抑制する新しい遺伝子改変技術であるイムノテタヌトキシン伝達抑制法を開発し、それを線条体投射路の機能解析に応用した<sup>94</sup>。経路選択的な遺伝子操作技術をサルの脳内に適用するために、高頻度に遺伝子導入を可能とする融合糖タンパク質を用いた新規逆行性輸送レンチウイルスベクター系を開発し、これを応用した特定神経回路の機能解析技術へ発展させ、このベクター系はげっ歯類及び霊長類においてドーパミン系が関連する行動制御に重要な神経ネットワークの解明に有用であることを示した<sup>[1],94</sup>。また、サルの脳内に正確に遺伝子を導入するための MRI ナビゲーションシステムを利用したベクター注入技術を確立した。この技術を利用して中脳から大脳基底核や前頭前野に投射するドーパミン神経路を選択的に除去したサルを作製した<sup>94</sup>。

##### (ii) ドーパミン伝達に関係する行動制御の神経回路機構の解明

上記で開発した遺伝子改変技術を用い、げっ歯類モデルを作製して、ドーパミン伝達に関係する行動制御の神経回路機構の解明に取り組んだ。1) 薬物誘導性の運動亢進作用における視床下核の役割<sup>[2]</sup>、2) 弁別学習における線条体黒質路・淡蒼球路の役割、3) 逆転学習における線条体コリン作動性介在ニューロンの役割など<sup>[3]</sup>、ドーパミン神経系に依存する学習や経験に基づく行動の獲得、発現、制御の基盤となる神経機構について多くの知見を得た<sup>94</sup>。

##### ③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

---

<sup>94</sup> 研究終了報告書 [http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh\\_heisei17/gakusyu/02kobayashi.pdf](http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh_heisei17/gakusyu/02kobayashi.pdf)

- [1] Kato S., Inoue K.I., Kobayashi K., Yasoshima Y., Miyachi S., Inoue S., Hanawa H., Shimada T., Takada M., Kobayashi K., Efficient gene transfer via retrograde transport in rodent and primate brains using a human immunodeficiency virus type 1-based vector pseudotyped with rabies virus glycoprotein (2007) *Human Gene Therapy*, 18 (11), pp. 1141-1151.
- [2] Yasoshima Y., Kai N., Yoshida S., Shiosaka S., Koyama Y., Kayama Y., Kobayashi K., Subthalamic neurons coordinate basal ganglia function through differential neural pathways (2005) *Journal of Neuroscience*, 25 (34), pp. 7743-7753.
- [3] Sawada M., Kaneko N., Inada H., Wake H., Kato Y., Yanagawa Y., Kobayashi K., Nemoto T., Nabekura J., Sawamoto K., Sensory input regulates spatial and subtype-specific patterns of neuronal turnover in the adult olfactory bulb (2011) *Journal of Neuroscience*, 31 (32), pp. 11587-11596.

## (2) 研究領域終了後の継続と発展状況

本研究領域期間終了後、科研費基盤研究(B)「線条体投射経路を介する行動制御の神経回路メカニズム」(2007年度～2009年度)、科研費基盤研究(B)「新規神経回路操作技術による大脳皮質—基底核ネットワーク制御機構の解明」(2011年度～2014年度)、科研費新学術領域研究(研究領域提案型)「前頭前野皮質—線条体を介する行動柔軟性の制御機構」(2012年度～2013年度)、科研費新学術領域研究(研究領域提案型)「経路選択的な神経回路の操作・制御技術」(2014年度～2018年度)、科研費新学術領域研究(研究領域提案型)「行動適応を担う脳神経回路の機能シフト機構」(2014年度～2018年度)、革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト「マーマセツト脳機能研究に最適化した経路選択的操作とその基盤となる回路構造解析技術の開発」(2014年度～2016年度)等の研究助成金を獲得し、研究を継続、発展させている。現在の研究目標は以下のとおりである。1) 遺伝子改変技術による高次脳機能を媒介する神経回路機構の解明、2) 神経難病モデルを用いた医療技術の開発、3) 霊長類脳機能研究への基盤技術開発。とりわけ、本研究領域期間中に開発を進め、高頻度逆行性遺伝子導入ベクターを用いた、経路選択的な回路操作技術による脳神経メカニズムに関する研究は更に幅広い展開を見せている<sup>[1]-[3]</sup>。

### ① 科学技術の進歩への貢献

本研究領域期間中から、行動制御に関与する脳神経回路の解明のため独自の選択的遺伝子改変技術をいかし、モデル動物を作成した<sup>[1]-[4]</sup>。この技術は単に自らの研究室のみならず、多くの共同研究により、特に遺伝子改変動物の作製を通じた共同研究は非常に高い成果を上げ、受賞対象にもなっている。以下、そのような共同研究を含め、成果をまとめた。

#### (i) 高頻度逆行性遺伝子導入ベクターとこれを応用した経路選択的な神経回路操作技術の開発

本研究領域期間中に開発に取り組んでいた、融合糖タンパク質を利用する高頻度な逆行性遺伝子導入ベクターを完成し、げっ歯類や霊長類の特定神経回路へ遺伝子を導入する技術を確立した<sup>[1]</sup>。このベクターを基に、神経細胞特異的な逆行性遺伝子導入ベクターや更にその導入効率を向上させた新規のベクターの開発を続けている。これらのベクターの応用の一つとして、マウスの視床線条体路を選択的に除去し、これまで分かっていなかった、この経路が学習の獲得や実行の

際に重要な役割を担うことを発見した。

### (ii) 経路選択的回路操作技術の霊長類脳研究への応用

ヒトやサルは、神経細胞が複雑に絡み合った神経回路をつくり、高次脳機能を生み出している。例えば、パーキンソン病などの神経疾患の遺伝子治療を行うには、この中から特定の神経回路のみを標的にする必要がある。霊長類研究所の高田昌彦ら及び自然科学研究機構生理学研究所の南部篤らと共同で、サルの脳で特定の神経回路だけを「除去」する遺伝子導入法をパーキンソン病などの様々な運動疾患に関わる脳部位である大脳基底核の神経細胞に適用して、特定の神経回路の除去に成功し、その神経回路の働きを明らかにした<sup>[2],95</sup>(図 3-18)。また、自然科学研究機構生理学研究所の伊佐及び京都大学の渡邊とともに、霊長類での経路選択的機能遮断法という、今後の高次脳機能研究に有力な技術を提供するとともに、脊髄の間接経路の機能に関する重要な発見に貢献した<sup>[3]</sup>。

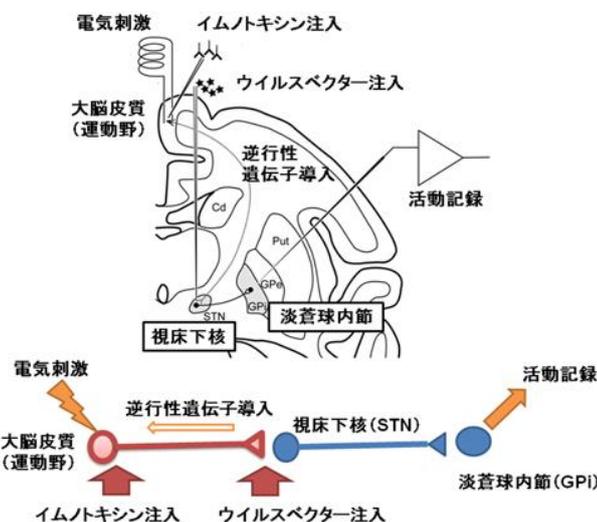


図 3-18 パーキンソン病などに関わる脳部位である大脳基底核への遺伝子導入<sup>95</sup>

### (iii) 線条体特定神経細胞タイプの学習行動における役割の解明

線条体という脳領域には、2種類の投射細胞(直接路と間接路を構成する)と種々の介在細胞(アセチルコリン及びGABAを含有する)が存在し、大脳皮質・視床に由来するグルタミン酸神経系及び中脳に由来するドーパミン神経系の機能を媒介していると考えられているが、それぞれの神経細胞タイプの役割は不明なままだった。小林と広島大学の坂田省吾の共同研究チームは、イムノトキシン細胞標的法を利用して、アセチルコリン介在神経細胞を除去した動物の行動の解析から、アセチルコリン伝達は環境変化に依存して行動を切替える機能を抑制し、さらに、この行動切替えの抑制は、線条体のムスカリン性M4受容体によって媒介されることを発見した<sup>[4]</sup>。線条体アセチルコリン伝達を調整する薬剤の探索は、認知機能の切り替えに重篤な障害を持つことが知られている統合失調症などの病態の改善につながる治療薬の開発に結び付くことが示唆された。また、線条体直接路や間接路の神経細胞タイプが、弁別学習の正確性や反応時間の制御に重要な役割を持つことを見いだした。

<sup>95</sup> 京都大学プレスリリース [http://www.kyoto-u.ac.jp/static/ja/news\\_data/h/h1/news6/2012/120626\\_1.htm](http://www.kyoto-u.ac.jp/static/ja/news_data/h/h1/news6/2012/120626_1.htm)

「霊長類の神経回路を選択的に制御する手法に関する研究」に対して、平成 25 年度文部科学大臣表彰 科学技術賞を受賞した<sup>96</sup>。また、「遺伝子改変技術による脳機能と病態に関する神経ネットワークの解明」に対して、福島医学会から「医学会賞」を 2015 年に受賞した。

## ②社会・経済への波及効果

上記の文部科学大臣表彰 科学技術賞の対象になるなど、小林らはモデル動物の作製や遺伝子改変技術を通じて共同研究を行い、脳科学における数多くの発見に寄与してきた。これらの方法は単に科学技術上の発見に寄与するのみならず、脊髄損傷後の機能回復戦略の開発や脳疾患の回路の機能調節による治療法やリハビリテーションの方法の開発、さらには今後、ヒトの遺伝子治療にも応用できる技術であるとして幅広く研究を展開している<sup>97</sup>。小林らの特定の神経回路だけを除去する方法<sup>[2]</sup>の開発は、日本経済新聞(2012年6月26日)のほか、産経新聞、中日新聞、京都新聞及び科学新聞に掲載された<sup>95</sup>。また、脳内の行動切り替えに関与する物質<sup>[4]</sup>については、朝日新聞(2014年5月24日)などにより報道された。

また、本研究領域期間中に国内特許 4 件を出願しており、そのうち 2 件は登録に至っている。登録特許の内容はいずれも逆行性輸送能を有するウイルスベクター系及びイムノトキシンに関連するもので、発明の名称は「融合糖タンパク質から成るエンベロープを有する逆行性輸送ウイルスベクター系」<sup>98</sup>及び「神経細胞特異的な逆行性輸送ベクター」<sup>99</sup>である。いずれも特定の神経回路を遮断する方法に関連したもので、本研究領域期間中から現在に至るまで科学的にも高い成果を上げてきた中心的課題に関する技術である。

## ③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト 4 報以内

- [1] Kato S., Kobayashi K., Inoue K.-I., Kuramochi M., Okada T., Yaginuma H., Morimoto K., Shimada T., Takada M., Kobayashi K., A lentiviral strategy for highly efficient retrograde gene transfer by pseudotyping with fusion envelope glycoprotein (2011) *Human Gene Therapy*, 22 (2), pp. 197-206.
- [2] Inoue K.-i., Koketsu D., Kato S., Kobayashi K., Nambu A., Takada M., Immunotoxin-mediated tract targeting in the primate brain: Selective elimination of the cortico-subthalamic "hyperdirect" pathway (2012) *PLoS ONE*, 7 (6), art. e39149.
- [3] Kinoshita M., Matsui R., Kato S., Hasegawa T., Kasahara H., Isa K., Watakabe A., Yamamori T., Nishimura Y., Alstermark B., Watanabe D., Kobayashi K., Isa T., Genetic dissection of the circuit for hand dexterity in primates (2012) *Nature*, 487 (7406), pp. 235-238.
- [4] Okada K., Nishizawa K., Fukabori R., Kai N., Shiota A., Ueda S., Tsutsui Y., Sakata S., Matsushita N., Kobayashi K., Enhanced flexibility of place discrimination learning by targeting of striatal cholinergic interneurons (2014) *Nature Communications*, 5, art. 3778.

<sup>96</sup> 福島県立医科大学 <http://www.fmu.ac.jp/univ/chiiki/kenkyuseika/1301.html>

<sup>97</sup> JST プレスリリース <http://www.jst.go.jp/pr/info/info434/>

<sup>98</sup> 特願 2009-274156 (出願人：独立行政法人科学技術振興機構)

<sup>99</sup> 特願 2010-263148 (出願人：独立行政法人科学技術振興機構)

### 3.3.3 大脳皮質視覚連合野の機能構築とその生後発達(藤田一郎)

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

##### ①研究のねらい

ヒトを含む霊長類の大脳皮質連合野は、種々の高次脳機能において重要な役割を果たしているが、生後の発達過程はほとんど解明されておらず、非ヒト霊長類に関する知見を得る意義は極めて大きい。本研究では、霊長類の視覚連合野において、高次情報処理機能がどのような神経回路によって担われているのか、またこれらの神経回路機能が、生後どのように発達するのかを解明することにより、高次脳機能の発達や学習に伴う変化のメカニズム解明に貢献することを目指した<sup>100</sup>。

##### ②期間中の研究成果

本研究課題では、サルの大脳皮質視覚野とその関連領域に焦点を当て、神経細胞の生理学的性質(視覚反応性と細胞膜の電気生理学的性質)と形態、局所神経回路、機能構築、及びこれらの生後発達過程の解明を目指した。

##### (i) 視覚反応性の生後発達

ニホンザル視覚連合野(TE)の神経細胞の視覚反応性は、生後長期間で徐々に成熟し、7か月齢でもまだ成体型の反応には達しない。一方、一次視覚野(V1)の発達はこれに比べて早いことが明らかになった<sup>[1]</sup>。

##### (ii) 電気生理学的性質の領野間比較と生後発達

ニホンザルの大脳皮質の構造と個々のニューロンの持つ電気生理学的性質は、脳全体で一様ではなく、領野によって著しく異なることを見いだした。例えば、V1のニューロンは入力的时间的变化に追従できる高い時間精度を持つが、視覚連合野であるV4のニューロンは入力的时间積分に適した電気生理学的性質を持っている。この差異は出生直後に既に存在するが、その後一年以上の長期間にわたる発達過程を経て成体型へと成熟していく<sup>[1]</sup>。

##### (iii) 細胞形態の領野間比較と生後発達

V1やV4のニューロンの成熟は、樹状突起やスパインの形成と刈り込みを伴っているが、スパイン密度と総数は全て生後3~4か月の時に最大となり、その後減少に向かう。しかし、スパインの形成、刈り込みや密度、あるいは樹状突起の広がり、分枝は領野によって大きく異なることが判明した<sup>[2],[3]</sup>。

##### (iv) 局所神経回路の領野間比較と生後発達

---

<sup>100</sup> 研究終了報告書 [http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh\\_heisei17/gakusyu/04wada.pdf](http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh_heisei17/gakusyu/04wada.pdf)

3層錐体細胞に生じるシナプス電流の時間経過はV1の方がTEに比べて速い。また、シナプス入力分布にも違いがあるが、シナプス電流の時間経過は顕著な生後変化を示さないことを見いだした<sup>101</sup>。

#### (v)2光子イメージング法の霊長類大脳皮質への適用

霊長類の大脳皮質の2光子イメージングを導入する技術開発を行い、V1とV4への適用に成功した。またカルシウムシグナルに逆相関法を適用して、V1細胞の受容野構造を決定した<sup>100</sup>。

大脳皮質視覚経路を構成する様々な領野は特有の視覚反応特性と入出力系を持っている。本プロジェクトは、大脳皮質視覚経路の様々な領野がその構成単位である個々の細胞、あるいは樹状突起スパインレベルでも特化しており、情報処理に対して最適化されている可能性を示した。その違いは特に誕生後の領野特異的な発達過程を経て、領野特異的な成体型形質を獲得し、これまで考えられてきた以上に機能的、構造的に多様であることを明らかにした<sup>100</sup>。

### ③研究成果に関連した主な成果論文リスト3報以内

- [1] Shinomoto S., Kim H., Shimokawa T., Matsuno N., Funahashi S., Shima K., Fujita I., Tamura H., Doi T., Kawano K., Inaba N., Fukushima K., Kurkin S., Kurata K., Taira M., Tsutsui K.-I., Komatsu H., Ogawa T., Koida K., Tanji J., Toyama K., Relating neuronal firing patterns to functional differentiation of cerebral cortex (2009) PLoS Computational Biology, 5 (7), art. e1000433.
- [2] Elston G.N., Oga T., Fujita I., Spinogenesis and pruning scales across functional hierarchies (2009) Journal of Neuroscience, 29 (10), pp. 3271-3275.
- [3] Elston G.N., Oga T., Okamoto T., Fujita I., Spinogenesis and pruning from early visual onset to adulthood: An intracellular injection study of layer III pyramidal cells in the ventral visual cortical pathway of the macaque monkey (2010) Cerebral Cortex, 20 (6), pp. 1398-1408.

### (2) 研究領域終了後の継続と発展状況

本研究期間終了後は、研究助成として、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年度～2009年度)、科研費新学術領域研究(研究領域提案型)「大きさの知覚：恒常性、錯視、質感情報との相互作用」(2011年度～2012年度)、科研費基盤研究(A)「両眼立体視における相関計算と対応計算の適応的制御」(2011年度～2013年度)、「両眼立体視における腹側経路・背側経路の適応的機能制御」(2015年度～2016年度)を獲得し、視知覚・視覚認識を担う脳内情報処理とそれを支える構造的基盤の解明を目標として研究を推進している。特に、「視覚対象の知覚に不可欠な側頭葉視覚連合野で、形・色・模様・両眼視差などの視覚属性がどう処理され、物体像の知覚や認識が可能になるのか」、「その処理過程を支える解剖学的基盤はどうなっているか」、「どのような神経活動が知覚意識の形成に関係するのか」を解明するため、電気生

<sup>101</sup> Kaneko H., Tamura H., Kawashima T., Suzuki S.S., Fujita I., Efficient signal processing of multineuronal activities for neural interface and prosthesis (2007) Methods of Information in Medicine, 46 (2), pp. 147-150.

理学を主体に、神経解剖学、心理物理学、動物行動学、分子細胞生物学など様々な研究分野の技術・論理・概念を駆使した実験的研究を行っている<sup>102</sup>。

### ①科学技術の進歩への貢献

#### (i) 2光子カルシウムイメージング法による第一次視覚野の方位選択性形成の解明

視覚入力処理される第一次視覚野の神経細胞は、受容野にある線分の傾きを変化させると応答の強度を変化させる方位選択性を示す。サル<sup>102</sup>の第一次視覚野に2光子カルシウムイメージング法を適用し、方位選択性細胞が方位選択性の強さに基づいて規則的に配列し、細胞の最適方位に基づく配列の不均一性と関係していることを明らかにした<sup>[1]</sup>。すなわち、近接する細胞が異なる最適方位を持つ場合、それらの方位選択性が弱いという結果は、近接細胞同士が最適方位にもかかわらず相互作用し、方位選択性の形成に関与していることを示唆した<sup>103</sup>。

#### (ii) 顔の特徴を伝える側頭葉皮質細胞と扁桃体細胞

顔や物体の認識に重要な大脳の側頭葉皮質と、情動に関与する扁桃体に着目し、これらの領域の顔反応性細胞が伝える情報の特徴を調べた。その結果、側頭葉皮質細胞は、「顔自体」が持つ「像の粗さーきめ細かさ」(空間周波数)の情報を伝えているのに対して、扁桃体細胞は、「網膜に映った像」の空間周波数情報を伝えるものが多いことが分かった<sup>[2]</sup>。すなわち、側頭葉皮質細胞は距離によらず顔を認識するのに役立つ、扁桃体細胞は顔画像から相手との距離の算出に役立つとしている<sup>104</sup>。本研究では大脳の側頭葉皮質(特に前方部)と扁桃体から神経細胞の活動を記録した(図3-19)。

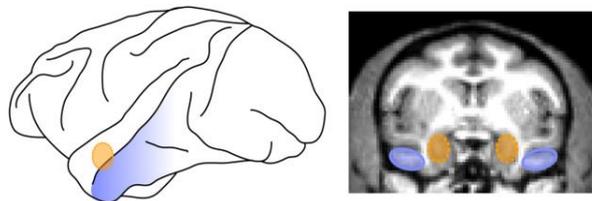


図 3-19 顔の特徴を伝える側頭葉皮質細胞と扁桃体細胞<sup>104</sup>

左側は大脳を左側面からスケッチした図、右側はMRIの冠状断面図である。側頭葉皮質は青色、扁桃体は橙色で示した。扁桃体は側頭葉皮質の内側部に位置している。

#### (iii) 微小奥行き視を担う脳部位の同定

正面に目がある動物では、右目と左目に映る像が僅かにずれている。脳はこのずれに基づいて、視覚対象の奥行きを計算し、世界を立体的に知覚する。しかし、「微小奥行き視」を担う脳領域についての詳細な知見は得られていなかった。本研究ではモニター呈示画像を立体的に見るための

<sup>102</sup> 大阪大学大学院認知脳科学研究室 <http://www2.bpe.es.osaka-u.ac.jp/>

<sup>103</sup> 大阪大学大学院生命機能研究科 最新研究成果  
<http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/jpn/events/achievement/ikezoe-fujita-20131016/>

<sup>104</sup> 大阪大学大学院生命機能研究科 最新研究成果  
<http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/jpn/events/achievement/reference/>

メガネをかけた動物について、V4野の電気活動を解析し、ヒトやサルでは大脳皮質のV4野が微小奥行き視を担うことを同定した<sup>105, [3]</sup>。

#### (iv) 「大きさ恒常性」の神経メカニズムの解明

物体までの距離によらず大きさが一定に見えるという知覚現象の神経メカニズムはこれまで不明であった。本研究では新たにサルのV4野の神経細胞が、物体の網膜投影像の大きさと物体までの距離の情報に基づいて「物体の大きさ」を算出していることを見いだした。この領域の細胞は、物体網膜像の大きさと物体までの距離の情報を統合することにより、物体の大きさを計算することを明らかにした<sup>106, [4]</sup>。

## ②社会・経済への波及効果

本研究領域終了後の研究結果はいずれも科学技術のみならず、社会・経済に直接間接に影響を持つ成果として次のような波及効果を持つと言及されている。(i)の第一次視覚野の方位選択性に関する研究は、画像データや動画データの効率的で目的に合った容量圧縮方法の開発など、情報通信の分野で有用であり、(iii)の「微小奥行き視」に関する研究は脳情報処理の特徴をいかしたより自然な立体映像の作成や眼精疲労の軽減などを実現する3Dビジョン技術の開発・改良に役立つと考えられる。また、(iv)の「大きさ恒常性」の神経メカニズムの解明は3D画像などのコンピュータビジョンによる画像認識技術の改良といった実際の人の生活に密着した映像技術開発に役立つとしている<sup>107</sup>。

藤田はこれまでの研究及び教育の経過に対し、2011年に大阪大学第一回大阪大学功績賞、2010年には日本神経回路学会論文賞、2009年には大阪大学教育・研究功績賞、2008年には日本神経科学学会時実利彦記念賞及び大阪大学教育・研究功績賞、2007年には日本神経回路学会研究賞を受賞し、その成果が認められた。

また、最近では両眼立体視(3Dビジョン)の脳内メカニズムの解明にも力を注いでおり、毎日新聞(2012年3月)をはじめとして数紙で新聞報道された。また、週刊ダイヤモンド誌の「大人のための最先端理科」において、「[脳]脳科学」という記事を2015年1月よりほぼ毎月連載し、一般の脳科学の理解・普及に貢献している<sup>108</sup>。

## ③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト4報以内

- [1] Ikezoe K., Mori Y., Kitamura K., Tamura H., Fujita I., Relationship between the local structure of orientation map and the strength of orientation tuning of neurons in monkey V1: A 2-photon calcium imaging study (2013) *Journal of Neuroscience*, 33 (42), pp. 16818-16827.

<sup>105</sup> 大阪大学大学院生命機能研究科 最新研究成果  
<http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/jpn/events/achievement/v4/>

<sup>106</sup> 大阪大学大学院生命機能研究科 最新研究成果  
<http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/jpn/events/achievement/tanaka-fujita-20150827/>

<sup>107</sup> 大阪大学大学院生命機能研究科 <http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/jpn/events/achievement/>

<sup>108</sup> 週刊ダイヤモンド <http://dw.diamond.ne.jp/category/saisentanrika>

- [2] Inagaki M., Fujita I., Reference frames for spatial frequency in face representation differ in the temporal visual cortex and amygdala (2011) *Journal of Neuroscience*, 31 (28), pp. 10371-10379
- [3] Shiozaki H.M., Tanabe S., Doi T., Fujita I., Neural activity in cortical area V4 underlies fine disparity discrimination (2012) *Journal of Neuroscience*, 32 (11), pp. 3830-3841.
- [4] Tanaka, S., Fujita, I., Computation of object size in visual cortical area v4 as a neural basis for size constancy (2015) *Journal of Neuroscience*, 35 (34), pp. 12033-12046.

### 3.3.4 脳発達を支える母子間バイオコミュニケーション(和田圭司)

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

##### ①研究のねらい

胎児・乳児脳の健やかな発達には母子間のふれあいが重要であるという認識は一般に広く受け入れられているが、科学的に見た場合、その物質的な実体は明らかではなく科学的根拠が十分ではない。本研究では、母体由来の生理活性物質が胎児・乳児脳に作用してその健やかな発達に寄与することを動物・ヒトにおいて実証し、母子間に存在する物質的コミュニケーションの実体を明らかにするとともに、ヒト脳の健全な発達に関連する新規の医学的根拠を提供することを目指した<sup>109, 110</sup>。

##### ②期間中の研究成果

###### (i) 母体から胎児にする物質

母子間の物質的コミュニケーションを担う分子として、グレリン及び脳由来神経栄養因子(BDNF)が妊娠中のマウスの母体から胎仔に移行することを見いだした<sup>[1], 111</sup>。また、グレリンは、産仔の生後のストレス反応性に影響を及ぼすことを妊娠時の連続投与実験により発見した<sup>[2]</sup>。

###### (ii) 母乳・牛乳から乳児へ伝達される物質

ヒト母乳及び牛乳に含まれる4物質が乳児に伝達されることを同定した。そのうち、母乳中には、抗不安様作用のある物質として Tyr-Val-Leu-Ser-Arg (YVLSR) とラク トトメジン1が含まれることを発見した。両物質ともマウスを用いた経口投与試験において、不安様行動を軽減した。牛乳中には抗不安様物質としてベータラク トテンシンを見いだした<sup>112</sup>。さらに、牛乳中から記憶学習の増強作用のある物質としてベータラク トテンシンとラク トプリルを発見した。

###### (iii) 母体の生活習慣、食環境の子の脳機能発達への影響

母体の食環境として、1)高脂肪食、2)食事制限、3)Enriched 環境<sup>113</sup>について検討した。妊娠前から離乳まで高脂肪食で飼育した雌マウスの産仔は、幼若期に海馬における過酸化脂質の蓄積、BDNFの発現低下、神経新生の低下を示すことを見いだした<sup>[3], [4]</sup>。この時、新生神経細胞の樹状突起の形状も変化しており、幼若期には空間学習能の獲得過程に遅延が認められた。授乳中の雌マウスを70%のカロリー制限で飼育した場合、産仔は幼若期から成体期にかけて不安様行動の可逆

<sup>109</sup> 研究終了報告書 [http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh\\_heisei17/gakusyu/04wada.pdf](http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh_heisei17/gakusyu/04wada.pdf)

<sup>110</sup> Tozuka Y., Wada E., Wada K., "Bio-communication" between mother and offspring: Lessons from animals and new perspectives for brain science (2009) Journal of Pharmacological Sciences, 110 (2), pp. 127-132.

<sup>111</sup> Kodomari I., Wada E., Nakamura S., Wada K., Maternal supply of BDNF to mouse fetal brain through the placenta (2009) Neurochemistry International, 54 (2), pp. 95-98.

<sup>112</sup> Yamauchi R., Wada E., Yamada D., Yoshikawa M., Wada K., Effect of  $\beta$ -lactotensin on acute stress and fear memory (2006) Peptides, 27 (12), pp. 3176-3182.

<sup>113</sup> 遊戯具がある大きなケージを用いた生育環境。

的な増加を示した<sup>[3]</sup>。また、妊娠前から母体を Enriched 環境下で飼育すると胎仔の海馬における神経新生が特に雌では影響を受けることを明らかにした。

### ③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

- [1] Tozuka Y., Kumon M., Wada E., Onodera M., Mochizuki H., Wada K., Maternal obesity impairs hippocampal BDNF production and spatial learning performance in young mouse offspring (2010) *Neurochemistry International*, 57 (3), pp. 235-247.
- [2] Tozuka Y., Wada E., Wada K., Diet-induced obesity in female mice leads to peroxidized lipid accumulations and impairment of hippocampal neurogenesis during the early life of their offspring (2009) *FASEB Journal*, 23 (6), pp. 1920-1934.
- [3] Kodomari I., Maruoka T., Yamauchi R., Wada E., Wada K., Ghrelin alters postnatal endocrine secretion and behavior in mouse offspring (2009) *Neurochemistry International*, 54 (3-4), pp. 222-228.

### (2) 研究領域終了後の継続と発展状況

本研究領域期間中に同定した母子間の物質的コミュニケーションを担う分子、グレリン及び BDNF 等の発見に続き、終了後は科研費新学術領域研究(研究領域提案型)「母体の食変化と子の脳機能発達に関する病態神経科学研究」(2011 年度～2014 年度)、及び科研費基盤研究(B)「脂質代謝の選択的制御による高次脳機能発現調節」(2013 年年度～2015 年度)の研究資金を獲得して、精神・神経疾患を中心に母子間の物質的コミュニケーションから神経変性疾患まで、脳機能における物質的側面からの研究を幅広く進めている<sup>114</sup>。その他、厚生労働省の保健医療分野における基礎研究推進事業「アルツハイマー病など神経変性疾患関連遺伝子の機能解析と戦略的創薬・診断技術の確立」(2005 年度～2009 年度)、科研費基盤研究(A)「脱ユビキチン化酵素による神経細胞機能発現の統合的制御」(2007 年度～2010 年度)等の助成金も獲得し、脳とこころの健康に関する生命科学研究、臨床研究、精神・神経疾患の病態解明と予防・治療法開発に関する病態神経科学研究<sup>[1]</sup>、モデル動物を用いた神経回路学研究・行動科学研究へも発展させている。これらの精神・神経疾患研究では、従来の末梢神経系が伝える五感や自律神経系が伝える情報に加えて、脳に伝わる全ての生体情報、例えばグリア細胞を介した代謝・内分泌、免疫系などとの相互作用を考慮して、研究が発展している(図 3-20)。

---

<sup>114</sup> 国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター  
[http://www.ncnp.go.jp/tmc/member\\_09.html](http://www.ncnp.go.jp/tmc/member_09.html)

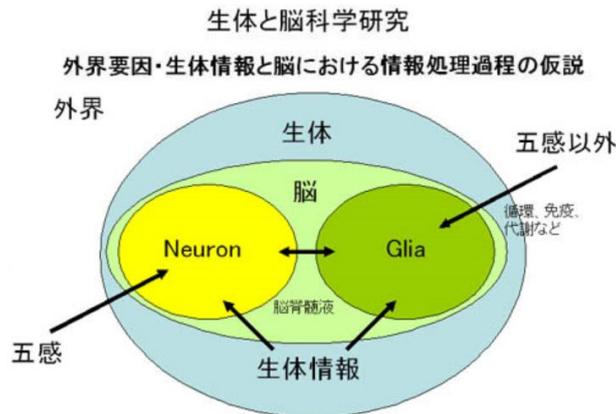


図 3-20 生体と脳科学研究<sup>115</sup>

### ①科学技術の進歩への貢献

本研究課題である母子間のコミュニケーションに関わる食品中の生理活性物質の機能とメカニズムを中心に研究領域終了後の成果をまとめた。

#### (i) 母体の食変化と子の脳機能発達

母体の高脂肪食の影響が産仔のシナプス後部構造である樹状突起スパインを中心とした脳の微細形態とその動態に及ぼす影響を検討した。

高脂肪食摂取母体の産仔の脳に蓄積する酸化脂質であるマロンジアルデヒド(MDA)を、成熟した海馬初代培養細胞に作用させたところ、濃度依存的にスパイン数と頭部直径が減少した。また、成熟後の樹状突起スパインを解析し、発達期の酸化ストレスの可逆性を検討した結果、神経初代培養細胞の発達過程における一過性の酸化ストレスの作用は持続的であり、スパイン形態に非可逆的な異常を引き起こすことが明らかになった<sup>116</sup>。

さらに、産仔で高脂肪食摂取を継続した場合のスパインへの影響を *in vivo* 2光子イメージング等による機能形態学的解析により検討した。その結果、離乳後も高脂肪食摂取を継続したマウスのみならず、離乳後通常食を摂取した産仔マウスにおいても、週齢を重ねても、前頭皮質において樹状突起スパインの成熟遅延が見られることが分かった。この結果は、母体の高脂肪食摂取による影響が、病状(表現型)の検出には至らないまでも、スパインにおいて継続し、潜在的な神経機能異常が残存していることを示唆している<sup>117</sup>。

#### (ii) TSS の胎児、及び胎盤の成長への影響

漢方薬ハーブ製剤である当帰芍薬散(TSS)は、古くから貧血や生理不順、更年期障害など、主に女性で一般的に使用されている。正常な妊娠マウスに TSS を投与し、胎盤と胎児における遺伝子発現の変化を調べた。その結果、胎児成長の最も重要な調節因子の一つであるインスリン様増殖

<sup>115</sup> 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第四部

<http://www.ncnp.go.jp/nin/guide/r4/research/theme0.html>

<sup>116</sup> 科学研究費助成事業データベース <https://kaken.nii.ac.jp/d/p/23110527/2011/3/ja.ja.html>

<sup>117</sup> 科学研究費助成事業データベース <https://kaken.nii.ac.jp/d/p/25110739/2013/3/ja.ja.html>

因子 2 (IGF2) の遺伝子の発現が、TSS 処理された母体の胎盤と胎児で増加することが見いだされた<sup>[2]</sup>。

### (iii) 脂肪酸の摂取バランスの恐怖記憶への影響

食事により脳内の多価不飽和脂肪酸(PUFA)の量比に比例して恐怖記憶の強さが変化することを発見し、その脳内メカニズムをマウスで明らかにした。不安障害の病因は恐怖の高まりで、不安障害を持つ患者の n-3 系 PUFA の血中濃度は健常者に比べて低く、n-6 系 PUFA は高いと報告されていたがそのメカニズムは不明であった。様々な n-3:n-6 比(n-3 鎖長脂肪酸 : n-6 鎖長脂肪酸)の PUFA をマウスに食餌投与し、n-3 系 PUFA の豊富な食餌摂取により脳内の n-3 系 PUFA 量が増加し、恐怖記憶が低下することを見いだした。しかし、n-3 系 PUFA を豊富に摂取しても n-6 系 PUFA を同時に多量に摂取したマウスでは恐怖記憶は低下しなかったことから、恐怖記憶の低下には同自治 n-6 系 PUFA の摂取量を抑える必要があることが示された。また、この PUFA の効果のメカニズムについては、n-3:n-6 比が高い PUFA の摂取がカンナビノイド CB1 受容体の活性を高めて扁桃体の過剰な活動を抑えることにより、恐怖記憶が軽減したことを突き止めた<sup>[3], 118</sup>。

### (iv) 牛乳由来ペプチド、 $\beta$ ラクトグロブリンの抗不安作用

$\beta$ -lactotensin(His-Ile-Arg-Leu)は、ニューロテンシン受容体に対する天然アゴニストとして作用する牛乳の $\beta$ ラクトグロブリン由来の生理活性ペプチドである。 $\beta$ -lactotensinはマウスでの腹腔内投与後に高架式十字迷路試験における抗不安薬様活性を示すことを見いだした。 $\beta$ -lactotensinは経口的にも活性であった。腹腔内投与による $\beta$ -lactotensinの抗不安薬様活性投与はレボカバチン、ニューロテンシン NTS 2 受容体の拮抗薬によってブロックされた。 $\beta$ -lactotensinは、野生型で抗不安薬様活性を有したが、Ntsr2 ノックアウトマウスでは活性は検出されなかった。 $\beta$ -lactotensinはグリア野生型マウス由来の細胞ではなく Ntsr2 ノックアウトマウスにおいて細胞内  $Ca^{2+}$ フラックスを増加させた。これらの結果は、 $\beta$ -lactotensinは抗不安薬様活性を有する NTS 2 受容体アゴニストとして作用することを示唆していた。また、 $\beta$ -lactotensinのドーパミン D1 受容体アンタゴニストによりブロックされたが、抗不安薬様活性を持たないラクロプライド、D2 受容体拮抗薬によってはブロックされなかった。 $\beta$ -lactotensinは、NTS 2 受容体に続く D1 受容体を介して抗不安薬様活性を示した<sup>[4]</sup>。

## ②社会・経済への波及効果

本研究領域終了後には、本研究領域期間中に見いだされた母子間物質コミュニケーションに関わる物質や食事の影響について、その作用のメカニズムを更に明らかにし、実際の生活に関わる、高脂肪食の生理的影響、漢方薬の胎児に対する影響などの、出産、育児に直接関連する結果を提供した。何らかの不安障害を有するものの数は生涯有病率で 9.2%で現在も増加傾向にあるといわれているが、脂肪酸の摂取バランスの研究成果は、今後の臨床検討が進めば、将来的に、恐怖症・社交不安障害等の精神疾患の総称である「不安症」の予防に向けた食事療法への応用が可能とさ

<sup>118</sup> 国立精神・神経医療研究センタープレスリリース [http://www.ncnp.go.jp/press/press\\_release140313.html](http://www.ncnp.go.jp/press/press_release140313.html)

れている。

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト 4 報以内

- [1] Kabuta T., Mitsui T., Takahashi M., Fujiwara Y., Kabuta C., Konya C., Tsuchiya Y., Hatanaka Y., Uchida K., Hohjoh H., Wada K., Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) acts as a novel potentiator of cyclin-dependent kinases to enhance cell proliferation independently of its hydrolase activity (2013) *Journal of Biological Chemistry*, 288 (18), pp. 12615-12626.
- [2] Li H., Wada E., Wada K., Maternal administration of the herbal medicine toki-shakuyaku-san promotes fetal growth and placental gene expression in normal mice (2013) *American Journal of Chinese Medicine*, 41 (3), pp. 515-529.
- [3] Yamada D., Takeo J., Koppensteiner P., Wada K., Sekiguchi M., Modulation of fear memory by dietary polyunsaturated fatty acids via cannabinoid receptors (2014) *Neuropsychopharmacology*, 39 (8), pp. 1852-1860.
- [4] Hou I. C., Suzuki C., Kanegawa N., Oda A., Yamada A., Yoshikawa M., Yamada D., Sekiguchi M., Wada E., Wada K., Ohinata K.,  $\beta$ -Lactotensin derived from bovine  $\beta$ -lactoglobulin exhibits anxiolytic-like activity as an agonist for neurotensin NTS 2 receptor via activation of dopamine D1 receptor in mice (2011) *Journal of Neurochemistry*, 119 (4), pp. 785-790.

## 第4章 科学技術イノベーションの創出に資する研究成果

### 4.1 研究課題 言語の脳機能に基づく獲得メカニズムの解明(酒井邦嘉)

#### 4.1.1 研究の概要

##### (1) 研究テーマの状況(国内)

言語は、人に固有の高次脳機能である。言語学では、言語獲得の生得的なメカニズムは一般的な認知学習のメカニズムとは全く異なるものであるとしたが、こうした言語に特異的な問題は、脳科学において実験的に実証されていなかった。そこで、本研究領域期間中は、言語機能の中心として文法を位置付け、一般的な認知機能の代表として短期記憶に焦点を当てて、文法判断課題と単語の記憶課題で脳の活動を fMRI や MEG などの脳機能計測手法により対比させた。その結果、ブローカ野<sup>119</sup>のみに強い活動が観察され(図 4-1)、文法処理に基づく言語理解を担っている言語能力の座であることが特定された。この知見は世界で初めてのものであり、基本的な脳の機能が人間とサルで同じであると考えられる常識を覆すことになり、この文法処理に特化した領域を、「文法中枢」と呼ぶことにした<sup>[1]</sup>。文法中枢は、日本語・英語<sup>[1]</sup>に加え、日本手話<sup>[2]</sup>のように異なる言語間でも特異的に機能しており、言語処理に普遍的な部位であることを確認した。また、第二言語の習得過程で脳活動がどのように変化していくかも明らかにし<sup>[3]</sup>、さらに文法により文章を理解する時と、単語の意味を理解して音韻(アクセントなど)を聞き分ける時の活動パターンの違いを左脳の「言語地図」にまとめ、文法・文章理解・単語・音韻の四つの中枢に分けて言語地図を作成した<sup>[4]</sup>。また、ハングル文字を用いた実験により、「文字中枢」の同定にも成功している<sup>[5]</sup>。

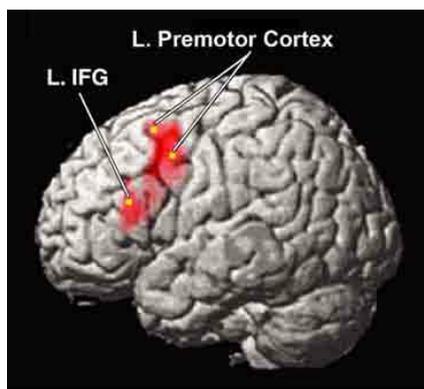


図 4-1 文法を使う言語理解の座「文法中枢」<sup>120</sup>

左下前頭回(L. IFG)から左運動前野(L. Premotor Cortex)にかけての活動領域が文法中枢に当たる。図の左が脳の前側。

<sup>119</sup> 人間の言語機能が局在すると考えられてきた、左脳の前頭葉下部の一領域を指す用語。ブロードマン 44・45 野に対応。この領域を損傷すると発話時の失語(言語障害)が起こるため、長らく「発話の中枢」と考えられてきた。

<sup>120</sup> 研究終了報告書 [http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh\\_heisei15/gakusyu/sakai.pdf](http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh_heisei15/gakusyu/sakai.pdf)

本研究領域終了後は、文法処理のうち文章理解に選択的に関わる領域が左脳の下前頭回腹側部であること、及びその損傷は文法判断を低下させるという因果関係を発見し、文法中枢の部位と機能を直接的に証明した<sup>[6]</sup>。また脳腫瘍患者に対する日本語の文法能力テストを開発し、失語症を伴わない文法障害者が存在すること、言語の文法処理を支える三つの神経回路が存在することを初めて明らかにした<sup>[7]</sup>。さらに、その後手話に関する研究などへと研究を展開した<sup>[8]</sup>。これらの脳科学に関する基礎研究では、脳腫瘍等の脳障害者の診断やリハビリ、手話等臨床分野への応用展開<sup>[9]</sup>が進んでいる。

## (2) 海外での共同研究の状況

本研究領域及びその後の研究成果に EF Education First<sup>121</sup>(本社スウェーデン)が興味を持ったことが発端となり、現在共同研究を行っている。EF Education First は、留学を通じて語学能力を高めることをミッションとする世界的な教育機関であり、ケンブリッジ大学、ハーバード大学、北京大学、モスクワ州立大学とも研究ネットワークを組んでいる。酒井らはこの共同研究において、語学教育における個人差の問題や留学前後での語学能力の習得成果に伴う脳の活動の変化等を研究し、効果的な語学教育プログラムを構築することを目的としている。具体的には、第一言語を使うことと第二言語を使うことや、海外で言語を学ぶことと国内で言語を学ぶことに関係する脳メカニズムを MRI の技術を用いて特定し、第二言語の理解と習得中の脳の構造と機能について研究を行うことにより、言語学習者の海外での言語理解や言語表出の経験の役割を調査している<sup>122</sup>。

## 4.1.2 研究成果の波及と展望

### (1) 科学技術への波及と展望

#### ① 語学の適性に関する脳部位の特定

本研究領域期間中に、fMRI による文法中枢の活動度計測により、外国語としての英語力の定着は習得開始の年齢に加え、英語接触量が6年以上にわたることが重要であることが示唆された<sup>[10]</sup>。この語学の適性に関する文法中枢が、年齢や習得期間と独立した要因であるかどうかを調べるため、英語を外国語として習得している合計95名の中高校生及び成人(海外からの留学生)を対象として、英語の文法性の判断能力を適性テストによって調査した。また、英語の文法能力と高い相関を示す脳の局所体積の個人差を、fMRI により測定した。

その結果、「文法中枢」と一致する脳の下前頭回の局所において、右脳の対応部位より左脳の対応部位の方が大きいという「非対称性」の程度が大きいほど、文法課題の成績が高いことが明らかになった(図4-2、4-3)。具体的には、左脳の下前頭回(前頭葉下部)にある脳部位(ブローカ野)のブロードマン45野の非対称性指数が大きいほど、文法課題の成績が高いという「左脳優位性」

<sup>121</sup> EF Education First <http://www.efjapan.co.jp/>

<sup>122</sup> 東京大学プレスリリース <http://www.c.u-tokyo.ac.jp/info/news/topics/20151112135313.html>

を示した(図 4-2 の赤色)。左脳のこの場所は、同様の課題を用いた脳機能イメージング研究<sup>[10]</sup>において脳活動が観察された場所(図 4-2 の緑色)のすぐ内側で、いずれも「文法中枢」に含まれていた<sup>[11]</sup>。また、このような左脳優位性を示したのは、全脳の中でこの「文法中枢」のみであった。詳しい解析結果では、この非対称性指数は年齢とは負の相関を示し(図 4-3 左)、年齢に付随する思春期以降の成長や英語の習得経験が左脳優位性を促進するわけではないことが明らかになった。また、綴り課題の成績や性別、利き手指数については、左脳の下前頭回の非対称性指数と有意な相関は見られなかった。正規化<sup>123</sup>した非対称性指数は、正規化した文法課題の成績と有意な正の相関を示したが(図 4-3 中)、綴り課題の成績とは全く相関を示さなかった(図 4-3 右)。

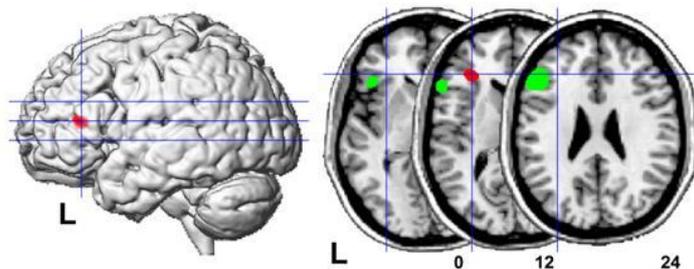


図 4-2 文法課題の成績と相関する下前頭回の左側方化(左脳優位性)<sup>124</sup>

全脳の中で「文法中枢」(左下前頭回・ブロードマン 45 野)のみが文法課題の成績と相関を示し(赤色)、脳機能イメージングで示された脳活動の場所(緑色)と前後及び高さの位置が一致した。左図は左脳(L)の外側面(左が前側)であり、青の水平線で切断した三つの断面を右図に示す。左図の垂直線と右図の水平線が対応する。

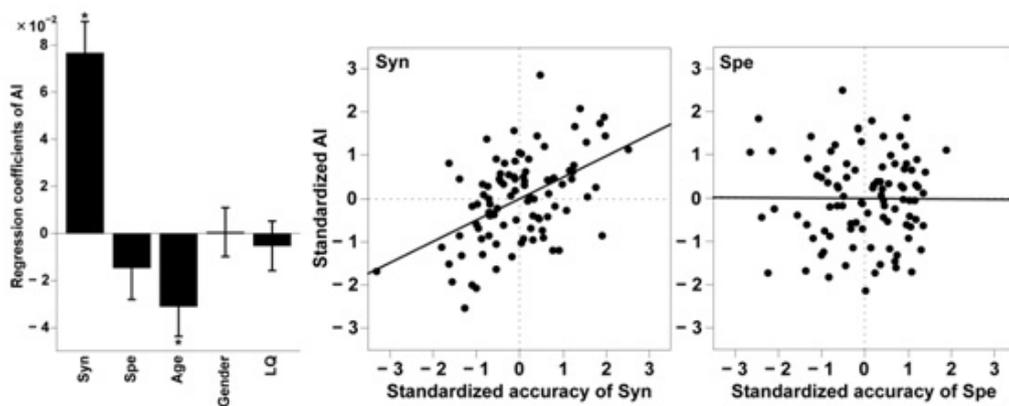


図 4-3 下前頭回の左脳優位性が示す文法課題の成績との選択的な相関<sup>124</sup>

(左図)下前頭回の非対称性指数(AI)は文法課題の成績(Syn)と正の相関を示し、年齢(Age)とは負の相関を示したが、綴り課題の成績(Spe)や性別(Gender)、利き手指数(LQ)とは相関を示さなかった。縦軸は各要因に対する重回帰分析の回帰係数を示す。(中図)偏相関を調べたところ、正規化した非対称性指数は、正規化した文法課題の成績と有意な相関を示した。(右図)非対称性指数は綴り課題の成績と全く相関を示さなかった。

<sup>123</sup> 他の要因を全て除いて平均を 0 とし、標準偏差を 1 とすること。

<sup>124</sup> JST プレスリリース [http://mind.c.u-tokyo.ac.jp/Sakai\\_Lab\\_files/NewsJ2/JST\\_Press\\_Report2009a.mht](http://mind.c.u-tokyo.ac.jp/Sakai_Lab_files/NewsJ2/JST_Press_Report2009a.mht)

さらに同様の結果が中高生のみデータ解析でも得られ、中等教育という限られた期間に英語を習得しただけでも、下前頭回の左脳優位性には文法能力と選択的に相関した明瞭な個人差が見られた<sup>[11]</sup>。

以上の結果は、下前頭回の左脳優位性という脳の構造的な基盤が、年齢や英語の習得期間と独立して、語学の文法獲得の適性に関係することを世界で初めて示した画期的な発見である。この研究により語学の習得に必須である文法能力の個人差には、習得時の年齢や脳活動に対する習得期間だけでなく、脳の構造も関与することが明らかになった。これは、各個人の語学の適性を知る最初の脳科学データである。また、本成果は、英語力の個人差の要因を脳科学の手法で定量的に計測できることも示しており、このような方法により言語獲得のメカニズムの解明が更に進むものと期待されている<sup>[11], 124</sup>。

また、脳科学における未解決の謎の一つとして、脳の左右差の問題がある。人間には固有の言語機能に対して「左脳優位性」があるが、人間以外の霊長類でこのような脳機能の非対称性は知られていない。本研究は、言語の文法習得において脳の構造的な非対称性が重要な役割を担っていることを示すものであり、人間の左脳優位性が言語機能の個人差と関わることを明らかにした初めての知見である<sup>124</sup>。

## ②文法中枢の損傷による文法障害の実証

言語の文法処理では普遍的に左前頭葉の文法中枢が活動することを明らかにしたが、文法中枢の損傷で実際に文法に選択的な障害が生じるという、脳の構造と機能の間の最も直接的な因果関係は明らかになっていなかった。

成人の左前頭葉に脳腫瘍を持つ患者を対象として、絵と文を同時に見ながら内容が合っているか否かを答える「絵と文のマッチング課題」(図 4-4)を用いた文法判断テストを実施した。

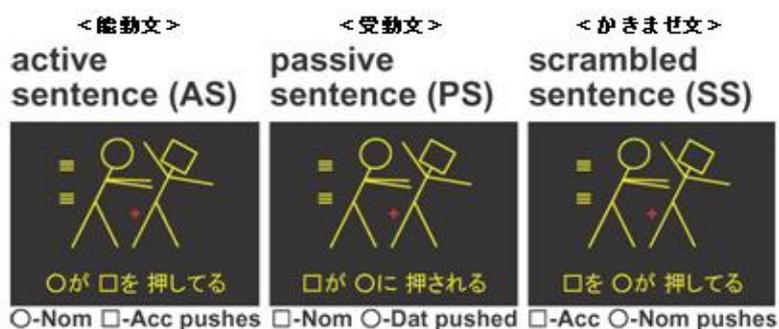


図 4-4 意味処理を完全に統制した「絵と文のマッチング課題」<sup>125</sup>

参加者は絵と文の内容が合っているか否かを判断し、二つのボタンの一方を押す。人の頭部を○□△のいずれかで表した絵のセット(48枚)に対して、能動文(AS)・受動文(PS)・かきませ文(SS)のいずれか(文字数は一定)を組み合わせた。左右を反転させた絵を半数含めて、絵の表す動作の方向を統制した上で、3条件をランダムな順序でテストした。

<sup>125</sup> 東京大学 [http://mind.c.u-tokyo.ac.jp/Sakai\\_Lab\\_files/NewsJ2/JST\\_Press\\_Report2009b.mht](http://mind.c.u-tokyo.ac.jp/Sakai_Lab_files/NewsJ2/JST_Press_Report2009b.mht)

また、各人の腫瘍部位を高精細 MRI 画像で正確に同定するとともに形状を標準化し、誤答の原因となる腫瘍部位(責任病巣)を同定して、相関関係を詳細に分析した。その結果、課題の各3条件の誤答率の高い責任病巣は、文法中枢である左下前頭回と左運動前野外側部(図 4-5 赤色～オレンジ色)であることが分かった<sup>[6]</sup>。

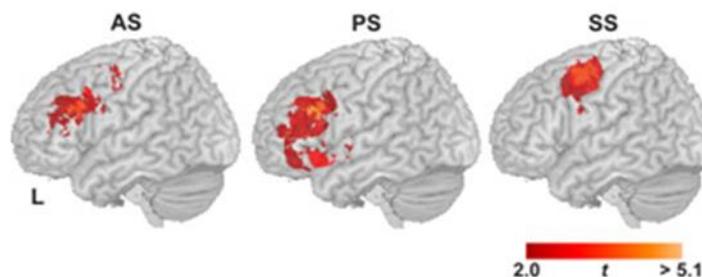


図 4-5 各条件の成績に対する責任病巣

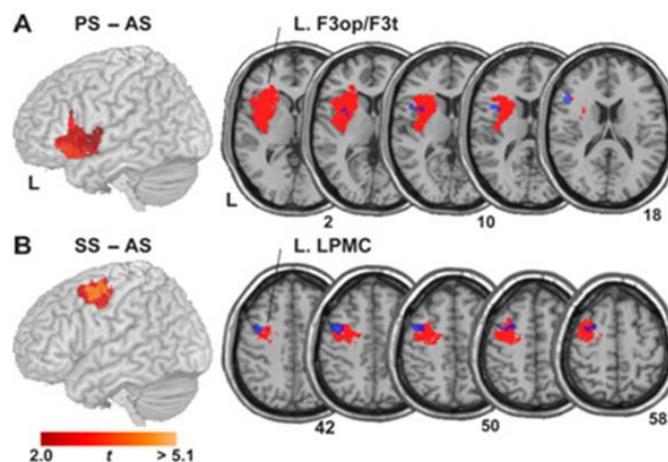


図 4-6 2条件間の「誤答率の差」に対する責任病巣

(A)左:受動文(PS)条件と能動文(AS)条件の「誤答率の差」に対する責任病巣は、「左下前頭回」(L. F3op/F3t)の一部(赤色～オレンジ色)。右:その水平断面(数字は前交連と後交連(左右脳の連絡線維)を結ぶ水平面からの高さ。単位 mm)。(B)左:かきまぜ文(SS)条件と AS 条件の「誤答率の差」に対する責任病巣は、「左運動前野外側部」(L. LPMC)の一部(赤色～オレンジ色)。右:その水平断面。

受動文(PS)と能動文(AS)の誤答率の差に対する責任病巣は左下前頭回の一部で(図 4-6A)、かきまぜ文(SS)条件と AS 条件の誤答率の差に対する責任病巣は左運動前野外側部で(図 4-6B)あった。この誤答率の差は文型に対する文法処理の能力差を反映しており、責任病巣の場所は同様の課題を用いた脳機能イメージング研究<sup>[12]</sup>で脳活動が観察された場所(図 4-6 青色)と完全に一致した。

さらに詳しい解析で、左下前頭回と左運動前野外側部の損傷がそれぞれ特定の文法判断に伴う成績低下を選択的に引き起こし、これら二つの文法中枢が正常に働く限り、それ以外の左前頭葉の損傷では文法障害が起こらないことが分かった。また、各条件での誤答率は、年齢や知能指数、腫瘍の大きさとは無関係であった。

以上のとおり、左前頭葉の一部である「文法中枢」に腫瘍がある患者では、失語症と診断されていないにもかかわらず、顕著な文法障害(「失文法」)が特定された。本成果は、言語の核心となる文法機能が脳皮質の一部に局在するという説を実証するもので、150 年来の失語症の研究に関する論争に決着をつけ得るものである<sup>[6], [7]</sup>。

### ③言語の文法処理を支える三つの神経回路の発見

本研究領域期間中に言語の文法処理を支える言語中枢として、左脳の前頭葉の「文法中枢」と「読解中枢」、及び側頭葉から頭頂葉にかけての「音韻 (アクセントなど) 中枢」と「単語中枢」を発見した。また、脳腫瘍患者の脳観察研究から、左前頭葉の左運動前野外側部と左下前頭回弁蓋部/三角部に局在する二つの文法中枢を明らかにした(図 4-7)。しかし、複雑な言語処理を支える脳のシステムは、広い範囲の神経回路の全貌からは捉えられていなかった。

脳腫瘍の部位により異なるタイプの言語障害(特に文法障害)が生じることを明らかにした。また、言語の文法処理を支える神経回路が三つ存在し、大脳の左右半球と小脳を含む広範なネットワークを形成するということが初めて明らかにした<sup>[7], 126</sup>。

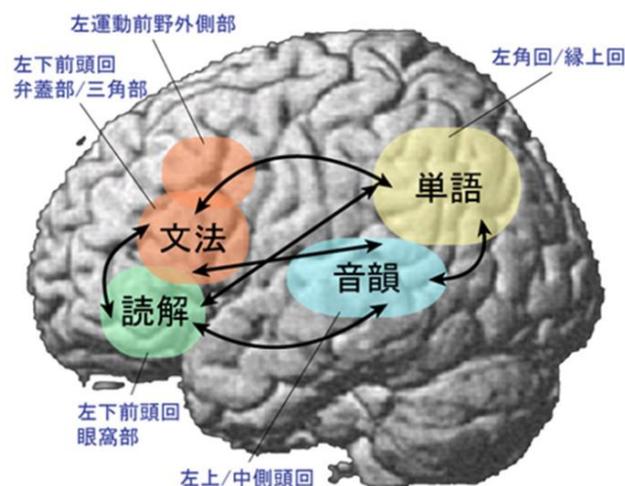


図 4-7 二つの文法中枢<sup>126</sup>(左脳の外側面、左が前側)

左前頭葉の脳腫瘍患者 21 名(内訳:腫瘍位置が左運動前野外側部、左下前頭回弁蓋部/三角部、それ以外の左下前頭葉である患者、各 7 名)と健常者のべ 49 名に、日本語の文法能力を調査した(図 4-4 と同じ課題)。課題に対する「誤答率」から、左運動前野外側部と左下前頭回弁蓋部/三角部のどちらに脳腫瘍があるかで、異なるタイプの文法障害が生じた。この結果から、特定の脳領域の損傷が原因で文法障害という結果が生ずるという因果関係が証明された。

次に、「主語と目的語を含む文」に対する「主語のみを含む文」の課題を行っている時の脳活動の fMRI を比較して、より文法負荷が加わった時に活動が上昇した脳の領域を調べた。課題の条件により患者群及び健常者対照群で 14 の領域で活動が上昇した。また、日本語として意味をなさない文字列を対照課題とし、これを用いた健常者対照群でも 14 の領域全てで活動が上昇した。

<sup>126</sup> JST プレスリリース [http://mind.c.u-tokyo.ac.jp/Sakai\\_Lab\\_files/NewsJ2/JST\\_Press\\_Report\\_2014.mht](http://mind.c.u-tokyo.ac.jp/Sakai_Lab_files/NewsJ2/JST_Press_Report_2014.mht)



脳の活動領域を検討する有用性が明らかになったことで、従来の臨床研究と基礎研究の溝が埋まり、今後そうした共同研究が加速すると期待される<sup>126</sup>。

なお、数学でも言語と同じ部位が使われるが、それに加えて左右の頭頂間溝が使われていることを発見し、研究論文として発表した<sup>[13]</sup>。

#### ④言語の脳機能に基づく手話獲得のメカニズムの解明

現在日本では、聴覚障害者は母語の獲得が遅れており、人為的に介入して手話を身につけるよう推進することが必要である。全ての学習と教育を成立させる基礎にある言語能力の確立に役立つため、学童期以降の手話の獲得メカニズムを脳機能イメージング法により明らかにすることを目的として研究を行った。本研究領域期間中に、日本語の手話に関して文章理解に選択的に関わる脳領域は、日本語と同様に左脳の下前頭回副側部に見られることを明らかにし<sup>[2]</sup>、期間終了後には、手話を利用するろう者について言語の処理レベルが単語、文、文脈へと変わるときの脳活動を解析し、学習能力との関係を検討した。

本研究では、単語レベルの判断課題(Word 課題)、文法の誤りを判断する文レベルの判断課題(Sent 課題)、会話における意味的な誤りを判断する文脈レベルの判断課題(Disc 課題)を使用し、これらの課題実施時の脳活動を測定した。また、脳の3領域の活動を課題間で比較した。

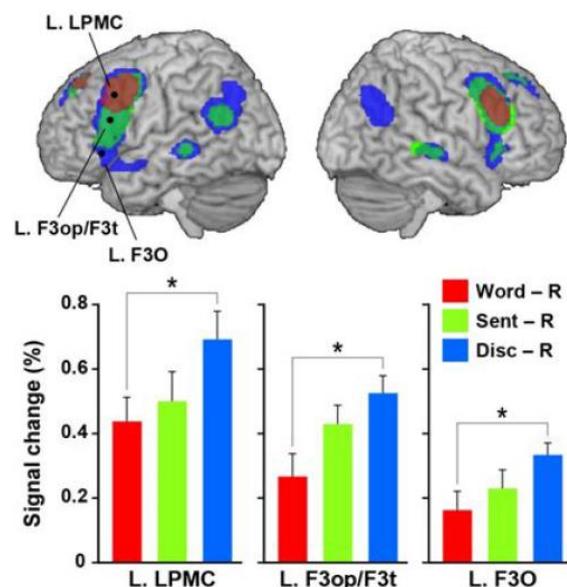


図 4-10 階層的な言語情報を統合する神経基盤(東京大学 酒井邦嘉より提供)

その結果、Word、Sent、Disc 課題という言語処理に従って、左前頭皮質背側の左外側運動全皮質(LPMC)から腹側の左下前頭回眼窩部(F30)にかけて、段階的な活動パターンが認められた。また、脳活動の左右差については、Sent 課題と Disc 課題で前頭皮質の活動が左優位であり、音声言語と同様の結果を示した。左外側運動全皮質と左下前頭回弁蓋部/三角部(F3op/F3t)は文法中枢と一致した(図 4-10)。さらに、各個人の課題成績と局所灰白質体積との相関は、課題ごとに異なる皮質領域で有意であったことから、階層的な言語情報を統合する機能的・解剖的な神経基盤につ

いて、脳活動の普遍性と手話獲得の個人差の両面から明らかになった<sup>127, [8]</sup>。

## (2) 社会・経済への波及と展望

### ① 語学教育

語学教育に必須の文法能力は、脳の構造も関与することが分かり、個人の適性を客観的かつ直接的に評価することが役立つと考えられ、これからの教育の評価の方法や在り方に大きな影響を与える可能性がある。客観的な評価結果に基づいた各個人に適した教育、すなわち「テーラーメイド教育」という新しいコンセプトが今後重要になっていくと予期される。

ろう教育についても多くの課題で取り組んでおり、その結果を著書<sup>[14], 128, 129</sup>等で紹介するなど、社会に貢献している。ろう者の日本手話に関する脳活動の知見についてはDVDにまとめ、日本全国のろう学校(109校)に送付希望を募って無料配布を行うことにより、広く国内関係者に紹介した。書記日本語能力の育成についても検討しており、その能力の測定プログラムとして利用できるソフトウェア「日本語ゲーム」を開発している<sup>[9]</sup>。また、フランスにおけるバイリンガルろう教育の実情を調査して、ろう児だけを集めてフランス語で授業を行うタイプと聴者とうろう者を手話通訳付きで一緒に授業を行うタイプがあり、大学でのろう教育専門課程や手話通訳養成過程を充実させているという現状を学会等で紹介している<sup>127</sup>。

### ② 脳腫瘍の手術における患者の QOL 向上

本研究領域期間中及びそれ以後に発展した言語野の同定の技術をいかして、脳腫瘍の手術においてできるだけ後遺症の少ない手術を行うため、事前にMRIで切除部位を確認する方法が臨床現場で既に取り入れられている。従来は覚醒下手術といって手術中に患者に言語反応を確かめていた。文法に関する言語野の位置や大きさを事前にMRIで正確に決めた上で、そこを避けるように手術で除去することができるようになった。脳腫瘍手術に伴う患者のQOL向上に大きく寄与する<sup>130</sup>。

### ③ 言語障害の治療やリハビリテーションの改善

本研究によって、失語症を伴わない失文法障害が初めて特定されたことにより、これまで見過ごされてきた文法障害が文法能力を精査することにより発見できることが分かった。また脳腫瘍の場所によって言語障害や脳活動のパターンが大きく異なることが分かった。この結果は、文法能力を精査することの重要性とともに、各患者一人一人で脳活動の変化をモニターしながら、障害の見られる文法機能を集中的にトレーニングするといった治療やリハビリテーションの必要性を示している。このような客観的な評価結果に基づく、各個人に適した医療、すなわち「テーラーメイド医療」という新しいコンセプトが今後更に重要になっていくと考えられる。

<sup>127</sup> 科学研究費助成事業データベース

[https://kaken.nii.ac.jp/pdf/2013/seika/CFZ19\\_11/12601/20220005seika.pdf](https://kaken.nii.ac.jp/pdf/2013/seika/CFZ19_11/12601/20220005seika.pdf)

<sup>128</sup> 酒井邦嘉、言語を生み出す人間の脳 (2013) 第14回日本言語聴覚学会、さっぽろ芸術文化の館

<sup>129</sup> 酒井邦嘉、脳科学から見た日本手話 (2011) 第3回バイリンガル・バイカルチュラルろう教育シンポジウム、六行会ホール(東京都品川区)

<sup>130</sup> JST 実績報告書

[http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/research/nenpou/h25/JST\\_1111073\\_10101650\\_2013\\_YR.pdf](http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/research/nenpou/h25/JST_1111073_10101650_2013_YR.pdf)

## 引用文献

- [1] Sakai K.L., Miura K., Narafu N., Muraishi Y., Correlated functional changes of the prefrontal cortex in twins induced by classroom education of second language (2004) *Cerebral Cortex*, 14 (11), pp. 1233-1239.
- [2] Sakai K.L., Tatsuno Y., Suzuki K., Kimura H., Ichida Y., Sign and speech: Amodal commonality in left hemisphere dominance for comprehension of sentences (2005) *Brain*, 128 (6), pp. 1407-1417.
- [3] Tatsuno Y., Sakai K.L., Language-related activations in the left prefrontal regions are differentially modulated by age, proficiency, and task demands (2005) *Journal of Neuroscience*, 25 (7), pp. 1637-1644.
- [4] Sakai, K.L., Language acquisition and brain development (2005) *Science*, 310 (5749), pp. 815-819.
- [5] Hashimoto R., Sakai K.L., Learning letters in adulthood: Direct visualization of cortical plasticity for forming a new link between orthography and phonology (2004) *Neuron*, 42 (2), pp. 311-322.
- [6] Kinno R., Muragaki Y., Hori T., Maruyama T., Kawamura M., Sakai K. L., Agrammatic comprehension caused by a glioma in the left frontal cortex (2009) *Brain Language* 110, pp. 71-80.
- [7] Kinno R., Ohta S., Muragaki Y., Maruyama T., Sakai K. L., Differential reorganization of three syntax-related networks induced by a left frontal glioma (2014) *Brain* 137, pp. 1193-1212.
- [8] Inubushi T., Sakai K.L., Functional and anatomical correlates of word-, sentence-, and discourse-level integration in sign language (2013) *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 681, pp. 1-13.
- [9] 佐々木倫子、白頭宏美、古石篤子、酒井邦嘉、ろう児のための日本語ゲーム開発と試行、桜美林言語教育論叢 (2011)、7、115-131.
- [10] Sakai K.L., Nauchi A., Tatsuno Y., Hirano K., Muraishi Y., Kimura M., Bostwick M., Yusa N., Distinct roles of left inferior frontal regions that explain individual differences in second language acquisition (2009) *Human Brain Mapping*, 30, pp. 2440-2452.
- [11] Nauchi A., Sakai K.L., Greater leftward lateralization of the inferior frontal gyrus in second language learners with higher syntactic abilities (2009) *Human Brain Mapping*, 30, pp. 3625-3635.
- [12] Kinno R., Kawamura M., Shioda S., Sakai K.L., Neural correlates of noncanonical syntactic processing revealed by a picture-sentence matching task (2008) *Human Brain Mapping*, 29 (9), pp. 1015-1027.
- [13] Nakai T., Sakai K. L., Neural mechanisms underlying the computation of hierarchical tree structures in mathematics (2014) *PLoS ONE*, 9, art. e111439.
- [14] 酒井邦嘉、ろう者から見た「多文化共生」-もうひとつの言語的マイノリティ (2012) ココ出版、94-117.

## 4.2 研究課題 乳児における発達脳科学研究(多賀徹太郎)

### 4.2.1 研究の概要

#### (1) 研究テーマの状況(国内)

ヒトの発達過程は、自らの境界条件を拡張しながら、環境と相互作用しつつ、新しい情報を作り出す、という生命の基本的な原理を具現化するものと捉えることができる。本研究領域期間中から、fNIRS や MRI による脳機能イメージング、四肢の運動計測などの手法を世界に先駆けて確立した。これらの手法を用いて、覚醒した乳児の脳の活動を可視化することに成功し、生後3か月頃までに、乳児の知覚、認知、言語等に関わる脳の基本的な機能が発現していることを明らかにした。また、3次元動作解析装置等を用いた行動計測を用いて、乳児期に観察される自発運動の特徴や環境との相互作用を通じた学習機構等を明らかにしてきた<sup>131</sup>。その後も実証的な計測と理論研究を、脳の形態形成を観察する形態イメージング、脳機能ネットワークの出現と発達を解析する脳機能イメージング、睡眠・覚醒の分化や学習の機構を分析するための行動計測による多角的なアプローチで行っている(図4-11)。知の起源に関する発達脳科学等の研究において、脳の発達やそれに関連した運動、感覚、認知、言語などの発達について総合的に研究を展開している。その範囲は大脳皮質の機能ネットワークの発達、異種感覚統合の発達、言語や音楽に関わる機能、乳児の行動学習、成人における大脳皮質の機能ネットワーク、等の広範囲に及んでいる。さらにヒト脳の形態形成から行動生成に至る発達のダイナミクスに関連する研究において、ヒトの胚子・胎児期の脳の形態形成から新生児・乳児期の行動生成に至る脳の発達を扱っている<sup>132</sup>。また得られた知見を乳幼児の発達障害の予測や乳幼児教育などに利用すべく、医学や教育分野との共同研究にも着手している。

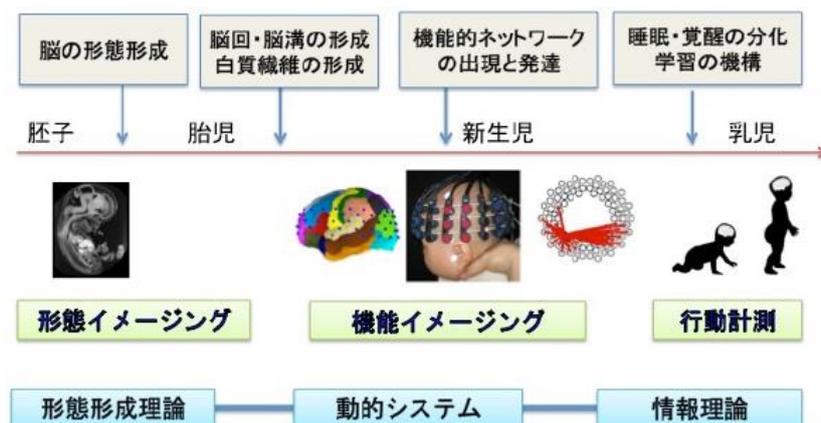


図4-11 脳と行動の発達に関する研究<sup>132</sup>

<sup>131</sup> 東京大学大学院教育学研究科身体教育学コース発達脳科学研究室ホームページ  
<http://dbsl.p.u-tokyo.ac.jp/~taga/wordpress/>

<sup>132</sup> 科学研究費助成事業 [http://kaken.nii.ac.jp/pdf/2014/saitaku/26220004saitaku\\_gaiyo\\_ja.pdf](http://kaken.nii.ac.jp/pdf/2014/saitaku/26220004saitaku_gaiyo_ja.pdf)

## (2) 海外での共同研究の状況

本研究領域開始当初は乳児を対象とした脳機能イメージング手法はほとんど確立していなかったが、2008年頃には、本研究領域において企業との共同研究で世界に先駆けてfNIRSの基本的な方法を確立した。この測定法は、測定が容易で身体的な負担が少なく、MRIを使うことができないような乳児やペースメーカー使用者等の被験者に広く適用が可能である。測定による悪影響もなく、健常者だけでなく精神疾患領域でも利用が進んでいる。本研究領域の研究が起点となって世界で研究が進み、2014年にはThe Society for functional Near Infrared Spectroscopy<sup>133</sup>という国際学会が創設され、多賀も設立のメンバーの一人になった。2014年には初めての会議がカナダで開かれた<sup>134</sup>。

また、NeuroImage 85においてfNIRSについての特集号で巻頭言を執筆するなど、国際誌の編集においても協力関係にあり、世界的な脳計測技術の発展に貢献している<sup>[1]</sup>。

### 4.2.2 研究成果の波及と展望

#### (1) 科学技術への波及効果と展望

##### ① 乳児の脳を対象とするfNIRS測定技術

fNIRS技術は、大脳皮質表面の神経活動にともなう酸素化及び脱酸素化ヘモグロビンの変動の時空間パターンをNIRSを利用して捉えて脳の局所的な機能的活動を推定するイメージング法である。従来、fMRIによる乳児の計測が報告されていたが、乳児研究の手法としては制約が大きく測定が困難であった。そこで多賀らは、成人向けの計測法として日立基礎研究所の牧・小泉らのグループが開発していたfNIRSを乳児に応用し、乳児に対するfNIRSのパイロット研究<sup>[2]</sup>を行った。さらに、本研究領域で乳児に特化した計測装置を新たに開発し、乳児用及び成人用の脳機能イメージング手法を確立した(図4-12、4-13)。



図4-12 近赤外光を用いた乳児用のfNIRS<sup>135</sup>

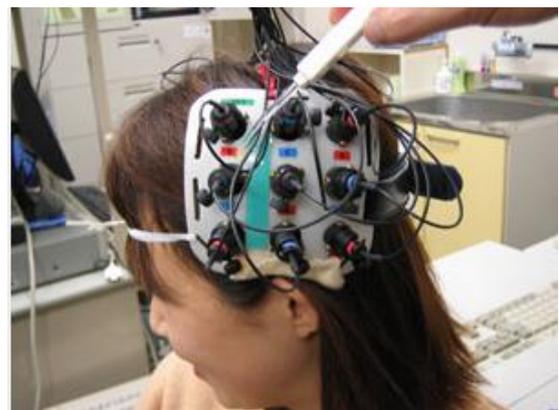


図4-13 近赤外光を用いた成人用のfNIRS<sup>135</sup>

<sup>133</sup> The Society for functional Near Infrared Spectroscopy <http://fnirs.org/>

<sup>134</sup> fNIRS 2014 <http://fnirs2014.org/>

<sup>135</sup> 東京大学大学院教育学研究科身体教育学コース <http://www.p.u-tokyo.ac.jp/~tkweb/equipment.html>

新たに開発した fNIRS を用いて、成人の安静時の自発活動に関して fNIRS 及び fMRI による同時計測を行い、それぞれの方法の特徴を比較した。その結果、脳の同じ領域から得た fNIRS 信号と fMRI の血中酸素濃度依存的 (BOLD) 信号の間に基本的な対応関係があることが分かった。さらに、前頭領域や後頭領域で計測された fNIRS 信号は、fMRI の信号の全脳の相関解析で得られた注意、視覚、デフォルトモードのネットワークなどの機能的ネットワークと高い相関を持つことが明らかになった<sup>[3]</sup>。運動を計測すると生後の行動が 2~3 か月後に大きく変わることが分かっており、さらに生物学的にこの時期はシナプスが急激に形成されると考えられている。行動変化と同時に fNIRS により脳内ネットワークを観察した結果、1~2 か月と 3 か月では大きく異なることが明らかになった。ヒトの場合には生きた脳でシナプスが増えていることを検証する手段はないため、fNIRS により間接的に捉えられた脳の局所間の結合が高まった状況は、シナプスが急激に増加しているに伴う変化であると考えられ、有効な脳機能変化の計測法として世界中で認められるようになった<sup>[3]</sup>。

## ②乳児における睡眠中の脳活動

乳児は成人と比較して長い時間睡眠をしていることから、覚醒時に外界から受けた情報を脳の発達につなげる脳のネットワーク形成の過程で睡眠が関与しているという考えの基に、睡眠中の脳の活動を継続的に追究している。乳児の睡眠時の聴覚について fNIRS を用いて調べることにより、本研究領域期間中には乳児は睡眠中でも音を聞いていて学習することを突き止め<sup>[4]</sup>、その後も脳のネットワークの形成や脳の発達の基本的なメカニズムを研究してきた。

大脳皮質における感覚野や連合野等の発達機構を解明するため、刺激に応答する大脳皮質の領域を特定するとともに、睡眠時の自発活動を計測し、機能的ネットワークを詳細に調べた。新生児、3 か月児、6 か月児の睡眠脳を独自に作製した 94 チャンネル fNIRS で計測し、自発活動の領域間の時間相関を計算した。相関の強さは月齢に伴って多様に変化し、その変化は脳の領域ごとに異なっていた。特に、相関のネットワークの変化は新生児と 3 か月児で劇的に変化したことが明らかになった<sup>[5]</sup>。

睡眠中の 3 か月児に、無音、日本語の音声を呈示、無音条件を 3 分間ずつ呈示し、脳の活動を fNIRS で計測して領域間の活動の相関を調べた。その結果、音声呈示後の自発活動には、音声呈示によって高まった活動の相関の一部が、特に前頭領域と側頭領域との間で維持されていたことが判明した。このことから、機能的ネットワークが音声学習に関わっている可能性が示唆された<sup>[6]</sup>。

また、従来あまり注目されていなかった刺激応答に対する時間情報に関する研究も行った。3 か月児の睡眠中に複数の純音をランダムに音列刺激として与え、その時の脳活動を fNIRS で計測した。その結果、繰り返し与えられた刺激への応答は、側頭葉だけではなく前頭葉や後頭葉でも見られることを新たに明らかにした。また信号の位相の変化については、刺激への位相同期より領域間相互の位相同期の方が強いこと、側頭から後頭及び前頭へと位相勾配が生じることを明らかにし、皮質ネットワークにおける信号の流れを可視化した<sup>[7]</sup>。

### ③異種感覚の統合の発達

視覚と聴覚、あるいは視覚と運動のような異なる感覚の間での情報が、発達過程でどのように統合されるかという課題に注目した。生後3か月の乳児について、視聴覚刺激に注意を向けているときに音刺激の有無が脳活動に与える影響をfNIRSを用いて調べた。視聴覚刺激に対して脳の広い領域が活動を示した。特に音のない視覚刺激に対しては聴覚野で活動の抑制が生じ、視覚野・側頭頭頂連合野・前頭連合野などでは活動の大きさが減少した。この結果から、音刺激の影響は、脳の広範な領域にわたっており、脳の領域に固有な変化があることが明らかになった<sup>[8]</sup>。

### ④言語や音楽に関わる機能の発達経過

言語のネットワークは左半球の前頭葉と側頭葉と右半球の側頭葉など、成人では言語野があるが、生後3か月程度の乳児ではその脳領域で音声に対し特別な応答をすることが分かった。

言語の発達過程には知覚と生成の二つの側面がある。乳児の言語音の知覚は初期から発達していることが知られていたが、その脳内機構は明らかではなかった。一方、発話に関する脳機能についても多くは分かっていなかったことから、音楽にも着目しながら、言語発達の音知覚と言語知覚の両側面について研究した。生後3か月では、言語音の知覚には、韻律の処理に右半球の側頭頭頂領域が関わっていることが知られている。乳児の生後3か月から6か月の間にピアノ音の音列を聞かせ、右半球の側頭頭頂領域が、ランダムなピッチの音列に強く応答する状態から、短いまとまりを持ったピッチの音列に強く応答するように活動の大きさが変化することを見いだした。この結果は、韻律の処理を担う脳領域が、発達の初期においては言語音と音楽刺激として共通の働きをしていることを示唆していた<sup>[9]</sup>。また、生後3~4か月の乳児の四肢運動や発声が、音楽に含まれるリズムと相互作用することも分かった<sup>[10]</sup>。

乳児の言語知覚の神経的な基礎を調べるため、fNIRSを使って大脳皮質の活性化を測定した。3か月児が無声映画を見ている間に1)通常の語音、2)人工的に抑揚をなくした言葉として、第一、第二、第三の語音のフォルマント<sup>136</sup>から成るサインカーブの語音(SWS)、3)三つの純音からなる合成音、の三つの聴覚刺激を与えた。fNIRSによりオキシヘモグロビン(oxy-Hb)のシグナルを統計的に解析した結果、全ての条件で左右の聴覚野に有意な活性化が認められた。SWSと合成音の場合を比較すると、左前葉と左側頭葉(側頭部)皮質において有意な差があった。さらに語音とSWSの場合は後側頭に有意な差があった。これらの結果から、乳児が異なる聴覚情報を受けると左側頭葉皮質に機能分化が起こることが示された。言語による左側頭部と前頭部の共活性化から、乳児の言語処理に関連する左側頭部ネットワークが最初に形成されることが示唆された<sup>[11]</sup>。

### ⑤乳児における行動学習の発達

乳児期初期は睡眠と覚醒のサイクルが頻繁に繰り返されており、それらの動的な変化と覚醒時の学習との関連性を明らかにするため、身体の自発的な運動とその学習による変化を詳細に解析し、睡眠と学習に関して学習機構の動的な特徴を捉えた。この研究では、乳児期において長期記

<sup>136</sup> 音声のスペクトルの共振成分のピーク。周波数の低い順に、第一フォルマント、第二フォルマントとされている。

憶が成立する課題として知られるモビール課題<sup>137</sup>(図 4-14)に着目し、乳児の両手両足にボールを付けておいてモーションキャプチャーにより手足の動きを計測する独自の3次元動作解析装置(図 4-15)により解析した。生後3か月の乳児は自分でものを取りることができる前の状態であるが、特別な環境を与えると、右にひもをつけておくと右の手を多く動かして、おもちゃを動かすようになるという学習過程を詳細に調べた。乳児が腕に取り付けられたひもを引いてモビールを自分で動かすことのできる条件と、実験者がモビールを動かす条件とを設定し、それぞれの条件における乳児の運動を3次元動作解析装置により計測して、行動の詳細な変化を解析した。約400名の乳児について解析した結果、生後2か月から3か月の間では、自分でモビールを動かせる条件においては運動を増加させる行動が分化し、他者が動かす条件においては運動を抑制する行動が分化することが明らかになった。この結果から、発達と環境との相互作用においては、行為者又は観察者としての行動の違いが乳児期初期に出現することが明らかとなった<sup>[12]</sup>。



図 4-14 モビール課題<sup>138</sup>



図 4-15 乳児用の3次元動作解析装置<sup>135</sup>

また、乳児の個人差については、3か月児のモビール課題を行う前に自発運動の頻度が高く活発であったか、あるいは頻度が低くおとなしかったかどうかの違いが、その後の学習、記憶、予測過程にどのような影響を与えるかについて検討した。モビール課題前に身体を活発に動かしていた乳児と比較して、おとなしい状態にあった乳児は、その後のモビール課題における四肢運動の量が増加することが判明した(図 4-16)。このことは学習においてその前の状態が強く関わることを示しており、発達における個性についての知見と考えられている<sup>[13]</sup>。これらの結果から、乳児期に身体を用いて外界との相互作用を持つことが、認知発達と深く関わっていることが示唆され、身体動作の物理的な振る舞いの中に論理的な思考の起源があると考えられた<sup>139</sup>。

<sup>137</sup> 仰臥位の乳児の上に玩具(モビール)を配置した状況で四肢運動を計測(ベースライン、玩具は静止)し、引き続き、乳児の四肢の一部と玩具をひもで連結して乳児と玩具の動きが連動するようにした状況で、四肢運動の変化を観察する。続いて、四肢部位と玩具の連結を外した際の四肢運動を計測する。この状況では乳児の身体運動が玩具の動きをもたらすことはないにもかかわらず、ベースラインに比較した四肢運動の増加が観察された場合、乳児が先行学習を記憶していたと解釈することができる。

<sup>138</sup> 研究終了報告書 [http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh\\_heisei15/gakusyu/taga.pdf](http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh_heisei15/gakusyu/taga.pdf)

<sup>139</sup> 科学研究費助成事業データベース

[https://kaken.nii.ac.jp/pdf/2012/seika/C-19\\_1/12601/20670001seika.pdf](https://kaken.nii.ac.jp/pdf/2012/seika/C-19_1/12601/20670001seika.pdf)

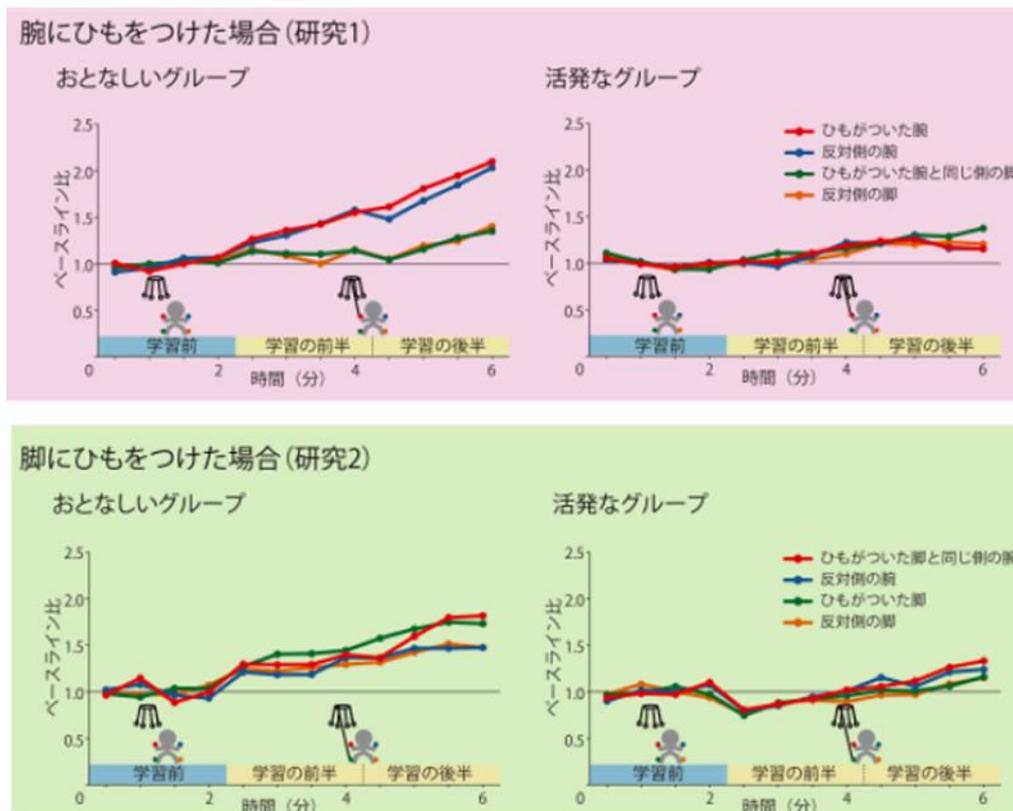


図 4-16 乳児の経験の記憶にもとづいた身体運動の変化

### ⑥自発運動の生後発達と長期的発達予後との関係性

臨床研究においては、自発運動において運動の複雑さや流暢さが失われている場合には、長期的な発達障害を予測すると報告されている。自発運動の特徴をより詳しく明らかにするとともに、長期的な発達の予後との関連を調べた。3次元動作解析装置を用い、生後2か月～4か月の乳児6人を対象として1週間ごとに自発運動を計測した。運動の速度や頻度のような量的側面については月齢に対応した違いは見られなかったが、足どうし、及び手どうしの協調については月齢に対応した変化があった<sup>[14]</sup>。

また、出産予定日より極めて早く、小さく生まれた乳児は将来発達の障害を伴うことが多いことが知られているが、そのような乳児を2000年から長期にわたって追跡した。新生児期の自発運動に関するビデオデータと6か月から9歳までの行動・認知に関する発達検査データを用いて、新生児の自発運動の特徴と行動・認知の発達との関連を分析した。数分間の自発運動のビデオデータから四肢の運動軌跡を抽出して、運動の量的及び質的特徴を表す様々な指標を計算し、それらと発達との関係を解析した。定形発達児と3歳時点での発達遅滞の児の間では、新生児期の自発運動の量的特徴に有意の違いがあることを見いだした<sup>[15]</sup>。

また、ダウン症の子供についての睡眠時の脳機能計測の研究では、短距離及び左右半球相同部位間の機能的ネットワークの強度が全般的に弱いことが明らかになった<sup>[16]</sup>。現在、医学的に長期的な発達障害を予測することは難しいと言われており、これらの研究は、出産後の早い時期に発達障害に関する情報を出すことに寄与すると考えられている。このように子供の脳障害のメカニズムを明らかにすることにより、発達障害への対応につなげていくことが期待されている。

## (2) 社会・経済への波及と展望

乳幼児の生後初期発達に関する本研究領域中及び終了後の研究成果は、乳幼児を取り巻く環境の在り方、睡眠等の生活習慣、発達障害、育児、保育、早期教育の問題に関して科学的な示唆を与えてきた。人の発達の問題は日本学術会議の中の重点領域として取り上げられ、これに基づいて2015年7月1日に、東大教育学部に「発達保育実践政策学センター」が開設された<sup>140</sup>。日本は先進諸国で最も早く少子高齢化に直面する国といわれている。このセンターは、子育て・保育研究部門、発達・基礎研究部門、政策研究部門、人材育成部門の四つの部門から成り、ヒトの最初期の発達メカニズムの解明を更に進めることを目的としている。そのための、専門家人材の育成や社会システムの構築、制度政策デザインを行い、学際的な研究に取り組みながら、これからの社会を担う子供たちの育成にどのような生活環境や養育、保育、教育が求められるのかを明らかにしていく。

教育の問題は日本の将来の根幹に関わる問題であり、子育て政策が政府の一つの重点項目になり、制度の上でも大きな変化がみられる。子供の発達の基本的メカニズムをある程度明らかにした上で、その乳幼児教育や制度設計や法律を含めて社会的側面においても改善していく必要があるが、このような基礎研究はその際の学術的なエビデンスを構築するために貢献するものと重要視されている。また、脳のモデルや発達過程のシミュレーションの重要性はますます増してきており、科研費基盤S「ヒト脳の形態形成から行動生成に至る発達のダイナミクス」(平成26年～平成30年)では胎児期の脳構造の研究と同時に数理的モデルの研究も行っている。その成果は、生物学的な原理に沿って脳の仕組みを見ることにより、人工知能の構築にもつなげていくことが期待されている。

## 引用文献

- [1] Boas D. A., Elwell C. E., Ferrari M., Taga G., Twenty years of functional near-infrared spectroscopy: introduction for the special issue (2014) *NeuroImage*, 85(1), pp. 1-5.
- [2] Taga G., Asakawa K., Maki A., Konishi Y., Koizumi H., Brain Imaging in Awake Infants by Near Infrared Optical Topography (2003) *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100, pp. 10722-10727.
- [3] Sasai S., Homae F., Watanabe H., Sasaki A. T., Tanabe H. C., Sadato N., Taga G., A NIRS-fMRI study of resting state network (2012) *NeuroImage*, 63 (1), pp. 179 - 193.
- [4] Nakano T., Homae F., Watanabe H., Taga G., Anticipatory cortical activation precedes auditory events in sleeping infants (2008) *PLoS ONE*, 3, art. e3912.
- [5] Homae F., Watanabe H., Otobe T., Nakano T., Go T., Konishi Y., Taga G., Development of global cortical networks in early infancy (2010) *Journal of Neuroscience*, 30 (14), pp. 4877-4882.
- [6] Homae F., Watanabe H., Nakano T., Taga G., Large-scale brain networks underlying

---

<sup>140</sup> 東京大学 <http://www.cedep.p.u-tokyo.ac.jp/>

- language acquisition in early infancy (2011) *Frontiers in Psychology*, 2, 93, pp. 1-14.
- [7] Taga G., Watanabe H., Homae F., Spatiotemporal properties of cortical haemodynamic response to auditory stimuli in sleeping infants revealed by multi-channel near-infrared spectroscopy (2011) *Philosophical Transactions of the Royal Society A*, 369, pp. 4495-4511.
- [8] Watanabe H., Homae F., Nakano T., Tsuzuki D., Enkhtur L., Nemoto K., Dan I., Taga G., Effect of auditory input on activations in infant diverse cortical regions during audiovisual processing (2013) *Human Brain Mapping*, 34 (3), pp. 543-565.
- [9] Homae F., Watanabe H., Nakano T., Taga G., Functional development in the infant brain for auditory pitch processing (2012) *Human Brain Mapping*, 33 (3), pp. 596-608.
- [10] Fujii S., Watanabe H., Oohashi H., Hirashima M., Nozaki D., Taga G. Precursors of dancing and singing to music in three- to four-months-old infants (2014) *PLoS ONE*, 9(5), art. e97680.
- [11] Homae F., Watanabe H., Taga G., The neural substrates of infant speech perception (2014) *Language Learning*, 64 (2), pp.6 - 26.
- [12] Watanabe H., Homae F., Taga G., Developmental Emergence of Self-Referential and Inhibition Mechanisms of Body Movements Underling Felicitous Behaviors (2011) *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 37 (4), pp. 1157 - 1173.
- [13] Watanabe H., Taga G., Initial-state dependency of learning in young infants (2011) *Human Movement Science*, 30, pp. 125-142.
- [14] Kanemaru N., Watanabe H., Taga G., Increasing selectivity of interlimb coordination during spontaneous movements in 2- to 4-month-old infants (2012) *Experimental Brain Research*, 218 (1), pp. 49-61.
- [15] Kanemaru N., Watanabe H., Kihara H., Nakano H., Takaya R., Nakamura T., Nakano J., Taga G., Konishi Y., Specific characteristics of spontaneous movements in preterm infants at term age are associated with developmental delays at age 3 years (2013) *Developmental Medicine and Child Neurology*, 55 (8), pp. 713-721.
- [16] Imai M., Watanabe H., Yasui K., Kimura Y., Shitara Y., Tsuchida S., Takahashi N., Taga G., Functional connectivity of the cortex of term and preterm infants and infants with Down's syndrome (2014) *Neuroimage*, 85, pp. 272-278.

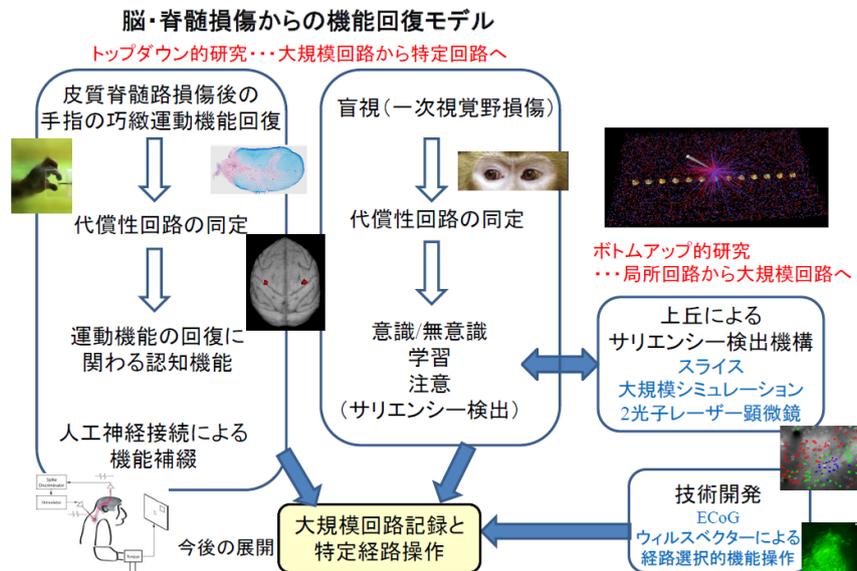
## 4.3 研究課題 神経回路網における損傷後の機能代償機構(伊佐正)

### 4.3.1 研究の概要

#### (1) 研究テーマの状況(国内)

「運動制御」、特に「精緻な運動の制御機構」の解明を研究テーマとし、「手指の精密把持運動」と「眼球のサッケード運動」を対象として、それぞれの「関与する神経回路の基本構造と機能」及び「回路の損傷後の機能代償機構」を明らかにすることを研究目的としている。

ヒトの脳の複雑な神経回路の高次機能や運動機能疾患等の病態を実験的に検証するためには、個々の神経経路を選択的に操作することが必須である。そのため、従来は遺伝的に均一化されたマウスやラット等のげっ歯類系統を用いて、特定部位への遺伝子導入や遺伝子改変実験が行われてきた。しかし、遺伝子改変動物の作製は困難であり、更に巨大な脳を持つヒトではげっ歯類と神経系の構造や機能において異なる点も多いことから、ヒトと近縁である霊長類を用いた検証が必要である。そのため本研究では、手術やウイルスベクターを用いた遺伝子導入技術等によりサル運動系を損傷した、脊髄損傷モデル、一次運動野損傷モデル及び一次視覚野損傷モデルを作成した。これらのモデル系を用いて、行動実験、覚醒行動下あるいは麻酔下での電気生理実験、PETによる脳機能イメージング、*in situ* ハイブリダイゼーション法による遺伝子発現解析、免疫組織化学による成長関連タンパク質等の発現解析、マイクロアレイによる遺伝子発現の網羅的解析を行い、中枢神経系損傷後の機能回復における回路再編過程を種々の角度から解析することにより、脳の高次機能を明らかにした(図4-17)<sup>141</sup>。



<sup>141</sup> 自然科学研究機構生理学研究所発達生理学研究所認知行動発達機構研究部門 <http://www.nips.ac.jp/hbfp/>

## (2) 海外での共同研究の状況

一次視覚野の損傷後の研究等に関して、数多くの国内外の研究チームとの共同研究を展開している<sup>141</sup>。南カリフォルニア大学の Laurent Itti との共同研究では、サルが長時間のビデオクリップを見て自由に視野を探索している時に、「無意識」の視覚系は眼球運動に関与しているのか、すなわち自発サッケードも強制的に強制選択条件下で目を向けることを要求された場合と同じように、いわゆるサリエントな(目立つ)対象を向いているのかについて解析している。またこのサリエンシーを上丘ニューロンが検出する際の視覚受容野の神経回路構造を、Itti らの計算論モデルを用いて分析した<sup>142</sup>。英国シェフィールド大学の Peter Redgrave とは、「見えない刺激で条件付けが起きるか」、すなわち盲視で連合学習が起きるかどうかを検討している。

主な国際的な共同研究として以下があげられる。

- Wim Vanduffel (ベルギー・リューベン・カトリック大、サル腹側被蓋野 (VTA) から側坐核 (NAc) へのドーパミン経路を遮断)
- Bror Alstermark (スウェーデン・ウメオ大、脊髄を介する間接経路)
- Laurent Itti (米国・南カリフォルニア大、サリエンシーの検出)
- Thongchai Sooksawat (タイ・チュラロンコン大、経路選択的光遺伝学的操作)
- Lars-Gunnar Pettersson, Sergei Perfiliev (スウェーデン・イエテボリ大)
- Douglas Munoz, Brian White, Robert Marino (カナダ・クイーンズ大)
- Peter Redgrave, Abdelhafid Zeghib (英国・シェフィールド大)
- William C. Hall, Psyche Lee (米国・デューク大)

これらの海外共同研究の多くは、2回の Human Frontier Science Program (HFSP) の国際共同研究グラントへの採択 (2000年～2003年、2005年～2008年) が発端となった。2000年の研究は「下行性経路群の介在ニューロンにおける情報統合機構：C3-C4 脊髄固有ニューロン系と上肢到達運動制御」について、Bror Alstermark (スウェーデン王国ウメオ大学)、佐々木成人 (東京都神経科学総合研究所)、Lars-Gunnar Pettersson (スウェーデン王国イエテボリ大学) との4名で実施した<sup>143</sup>。また、2005年の研究は、トップダウン・ボトムアップ型の注意の神経機構について、saliency map をキーワードとして、ヒト及びサルの心理物理と脳機能イメージング、脳損傷実験やマウスの局所神経回路解析等を組み合わせて計算論的モデルを検証したもので、メンバーは専門分野の異なる Douglas Munoz, Jan Theeuwes, Itti との4名で<sup>141</sup>、いずれも30～40歳代の若手研究者であった。

### 4.3.2 研究成果の波及と展望

#### (1) 科学技術への波及と展望

<sup>142</sup> 科学研究費助成事業データベース

[https://www.jsps.go.jp/j-grantsinaid/12\\_kiban/hyouka25/shinchoku\\_gaiyo/04/h25\\_gaiyou403\\_22220006.pdf](https://www.jsps.go.jp/j-grantsinaid/12_kiban/hyouka25/shinchoku_gaiyo/04/h25_gaiyou403_22220006.pdf)

<sup>143</sup> Human Frontier Science Program <http://jhfsp.jsf.or.jp/frontier-science/newsletter/014/nl-01.html>

## ①脊髄損傷後の手指の巧緻運動回復過程における大規模回路再編

### (i) 経路選択的・可逆的な神経ブロック手法の開発と脊髄損傷の回復メカニズムの実証

ヒトを含めた高等な霊長類は、手指を一本ずつ器用に動かす能力を持つが、この運動は、大脳皮質の運動野が筋肉を支配している脊髄の運動神経細胞に直接接続した「直接経路」によるものと考えられてきた。一方、下等で手先が不器用な動物では、大脳皮質からの指令は脊髄の介在ニューロンを介して間接的に運動神経細胞につながる「間接経路」を持つことが知られていた。この間接経路は霊長類にも残っているがその役割は不明であり、間接経路は機能していないという説が有力であった。

本研究領域終了後に、新しい二種類のウイルスベクターを組み合わせることにより特定の経路に選択的に遺伝子を導入する方法(二重遺伝子導入法)を、福島県立医科大学及び京都大学と共同で新たに開発し、この方法によって間接経路を中継する脊髄介在ニューロン系(脊髄固有ニューロン)の神経伝達を選択的かつ可逆的に阻害することに世界で初めて成功した<sup>[1]</sup>。この技術は、高効率に逆行性輸送される改変レンチウイルスベクターに、新規に開発した増強型破傷風毒素を組み込んで、狙った経路の投射先に注入し、さらに細胞体の位置に第2のウイルスベクターを注入することにより神経伝達を抑制するものである。

本研究では、逆行性レンチウイルスベクターを前肢の筋肉を支配する脊髄運動ニューロンが存在するC6からTh1に注入し、次いで順行性ベクターを、脊髄固有ニューロン(PN)の細胞体が存在する領域(C3-C5)の中間帯に注入した。すると二重感染は、細胞体がC3-C5に存在し軸索をC6-Th1に投射しているPNでのみ起こった(図4-18, A)。次にドキシサイクリン(Dox)を投与すると、二重感染したPNでのみ破傷風毒素が発現し、その作用でPNの伝達物質放出が阻害されてシナプス伝達が遮断された(図4-18, B)。正常なサルが皮質脊髄路を損傷した場合、通常損傷後132日程度で手指の巧緻運動が回復するが、この手法を用いて脊髄固有ニューロンを遮断したサルが皮質脊髄路を損傷した場合には、手指の巧緻運動は十分に回復しなかった。具体的には、Doxの経口投与によるPN遮断開始の2~5日後には、前肢の巧緻な到達把持運動の失敗率が上昇し、同時に運動が遅くなった(図4-18, C)。これらの結果から、脊髄固有ニューロン系が手指の巧緻運動を制御する脊髄損傷からの機能回復に貢献することが初めて明らかになった。

以上の研究により、「間接経路」が手指の巧みな動きを作り出すことに重要であることが明らかになり、間接経路の機能に関する長年の論争に決着がついた。この研究で鍵となったのは、特定の神経回路を選択的・可逆的に遮断する二重遺伝子導入法の開発に霊長類で成功したことである。将来、この方法を用いることにより、特定の神経回路を標的とした脳神経の遺伝子治療の可能性も大きく進むことが期待されている<sup>[2], 144, 145, 146</sup>。

<sup>144</sup> 脳科学研究戦略推進プログラム成果報告書

[http://www.amed.go.jp/content/files/jp/program/0104012\\_cpro-houkoku.pdf](http://www.amed.go.jp/content/files/jp/program/0104012_cpro-houkoku.pdf)

<sup>145</sup> 自然科学研究機構生理学研究所プレスリリース

<http://www.nips.ac.jp/contents/release/entry/2012/06/post-214.html>

<sup>146</sup> FIRST ライフサイエンス論文レビュー <http://first.lifesciencedb.jp/archives/5259>

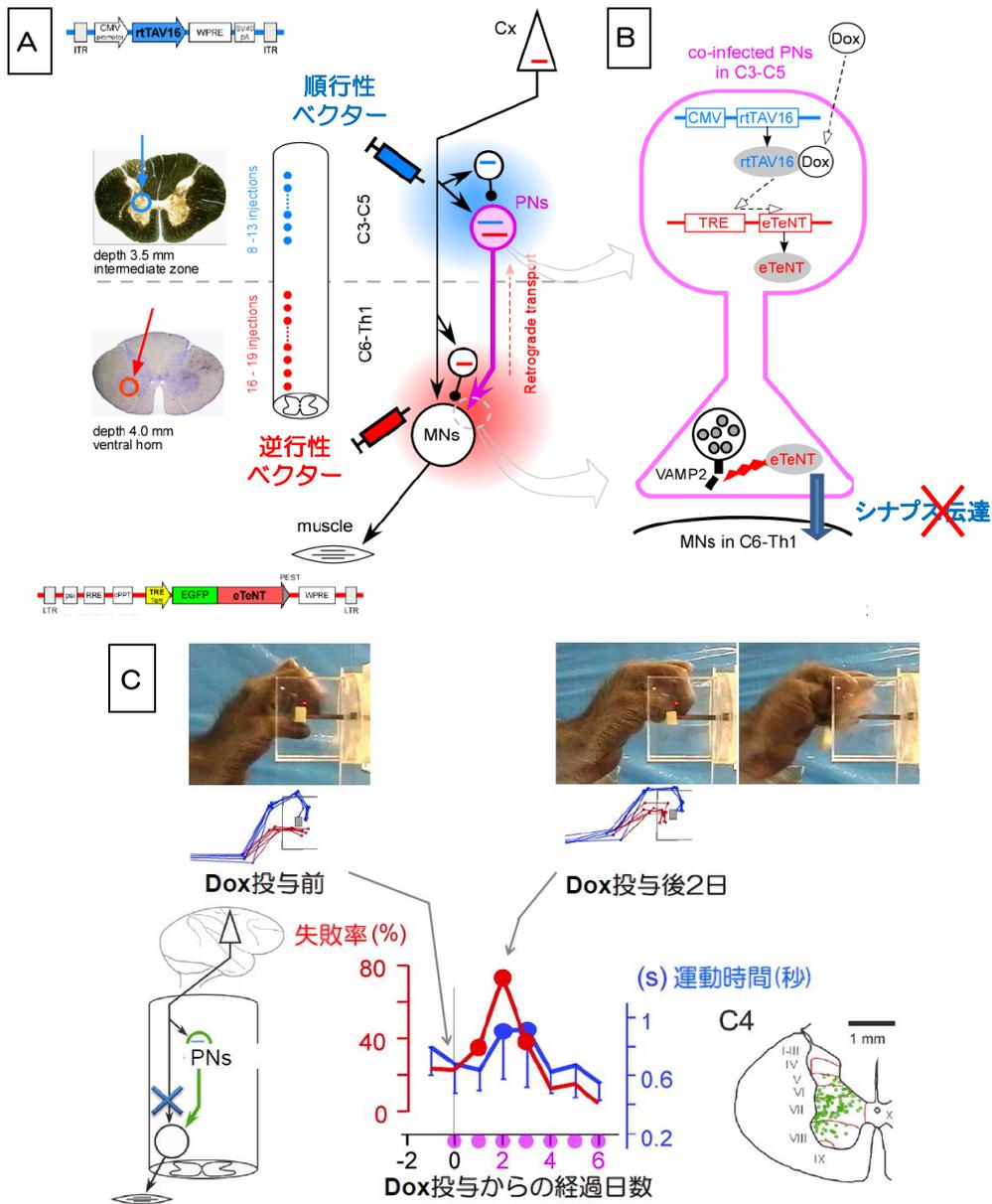


図 4-18 脊髄の間接経路の神経伝達の遮断とその影響(京都大学 伊佐正より提供)

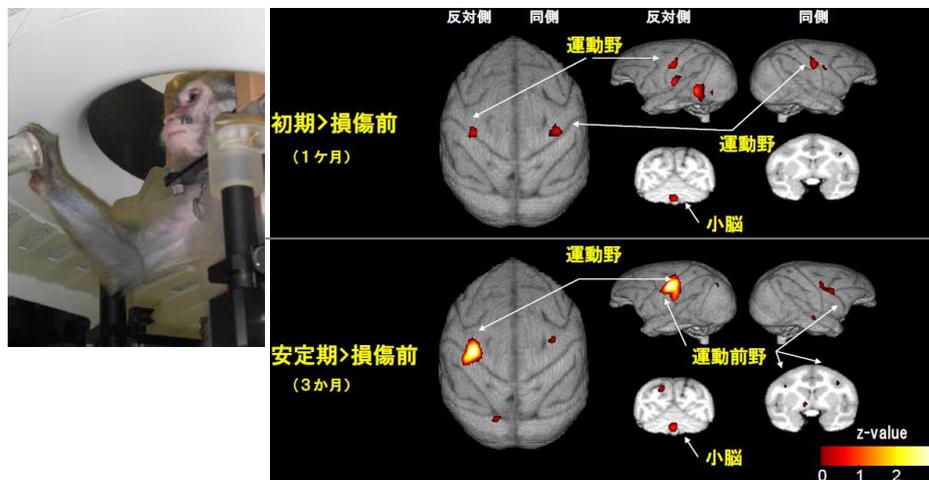


図 4-19 大脳皮質脊髄路の損傷後の機能回復への貢献領域(京都大学 伊佐正より提供)

## (ii) 大脳皮質の回復メカニズムの実証

機能回復過程における大脳皮質レベルの解析を、皮質脊髄路損傷(CST)したサル PET の脳血流測定法による脳機能イメージング及びムシモルの局所注入による可逆的機能ブロックにより行った。その結果、機能回復の初期において両側一次運動野の活動、回復期においては反対側一次運動野の活動と同側の運動前野の活動の増加が機能回復に寄与しているという知見が得られた<sup>[3]</sup>、<sup>[4]</sup>(図 4-19)。

## (iii) 機能回復過程におけるモチベーションの重要性の解明

脊髄損傷や脳梗塞の患者のリハビリテーションでは、意欲を高く持つと回復効果が高く、逆に、脳卒中や脊髄損傷後にうつ症状を発症するとリハビリテーションに支障が出て運動機能回復を遅らせるということがこれまで臨床の現場で経験的に知られていた。しかし、実際にやる気や頑張りといった心の状態が運動機能回復に関係しているかは、脳科学的には解明されていなかった。伊佐らは脊髄損傷後のサルの運動機能回復リハビリテーションにおいては、運動機能回復が進むほど、モチベーションをつかさどる脳の部位と運動機能回復をつかさどる脳の部位の活動の間に強い関連性が生まれることを明らかにした。

この研究ではリハビリテーション後の指の運動機能の回復期のサルについて、脳の PET 断層像を損傷前と比較した。損傷前は側坐核、眼窩前頭皮質、帯状回などの大脳辺縁系の活動が高まっても大脳皮質運動野の活動とは関連しないが、脊髄損傷による運動機能障害が回復した後は、運動機能をつかさどる大脳皮質運動野の活動が高まるとともに、大脳辺縁系などのやる気・頑張りといったモチベーションや情動を担う脳の部位の活動が高まることが分かった<sup>[2]</sup>、<sup>[147]</sup>。この研究結果から、リハビリテーションでは運動機能に着目するだけでなく、心のケアやサポートで精神状態を良くすることにより二次的に運動機能回復につながることを示唆された<sup>[5]</sup>。

## (iv) 側坐核の大脳皮質活性化による運動機能回復メカニズムの発見

脊髄損傷後のサルの運動機能回復の早期において、やる気や頑張りをつかさどる脳領域の側坐核が、運動機能をつかさどる大脳皮質運動野の活動を活性化して運動機能の回復を支えることを、京都大学、理化学研究所と共同で脳科学的に明らかにした。

脊髄損傷後約 1 か月のサルでは、側坐核の働きが高まるとともに大脳皮質運動野の働きも高まり、手の巧緻性運動が機能回復した(図 4-20、右図の○)が、側坐核を不活性化させると大脳皮質運動野の神経活動が低下して、再び手の巧緻性運動に障害が見られるようになった(図 4-18、右図の●)<sup>[6]</sup>。また、健常時には側坐核などの辺縁系と運動野の関係性は低いですが、脊髄損傷後の運動機能回復初期では側坐核の活動が増大し、さらに大脳皮質運動野の活動が活性化され、手の運動機能回復に至った。これらのことから、脊髄損傷からの機能回復過程では、側坐核から運動野に送られる信号が機能回復に必要であることが明らかになった。脊髄損傷患者のリハビリテーションでは、やる気や頑張りをつかさどる側坐核の働きを活発にすることによって効果的に進めることができると考えられた<sup>[6]</sup>、<sup>[148]</sup>。

<sup>147</sup> JST プレスリリース <http://www.jst.go.jp/pr/announce/20110929/>

<sup>148</sup> 自然科学研究機構生理学研究所プレスリリース [http://www.nips.ac.jp/release/2015/10/post\\_306.html](http://www.nips.ac.jp/release/2015/10/post_306.html)

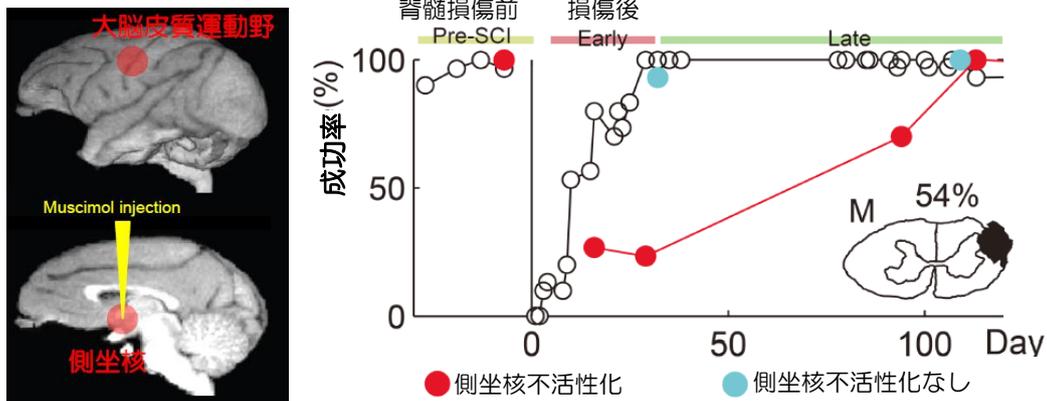


図 4-20 側坐核の不活性化により回復した精密把持が再度障害された(京都大学 伊佐正より提供)

脳卒中後のリハビリテーションに関する研究では、進化的に古い脳幹部に存在して運動に関わる赤核と運動野の関連性に着目し、脳出血を生じさせたラットに集中的なリハビリテーションを行った。その結果、運動機能をつかさどる大脳皮質の運動野から赤核へと伸びる軸索が増加した。また、ウィルスベクター二重感染法による運動野-赤核路のブロックにより、回復した前肢機能が再度悪化したことから、この神経回路の強化が運動機能の回復に必要であることを証明した。従来は、リハビリテーションによる運動機能の回復には運動野と脊髄間の進化的に新しい経路が主に重要であると考えられていたが、この結果により運動野と赤核路を利用することで機能代償している可能性が示唆され、脳卒中後のリハビリテーションの作用機序の一端が解明された<sup>[7], 149</sup>。

リハビリテーション実施の時期についての研究では、損傷したサルを1か月間訓練せず、その後訓練した場合には回復が少なかったことから、損傷直後の訓練が重要であることが明らかになった。また、最初の訓練で回復している時期に使われている脳の領域と、回復の安定期に使われている脳の領域とは異なることも分かった<sup>[8]</sup>。

#### (v) 人工神経代替装置による BMI の開発

従来の多重電極アレイを用いた神経活動記録法では長期間安定的に記録するには問題があるとされている。より侵襲度の低い硬膜下皮質脳波電極 (ECoG) から大脳皮質のより深い層の神経活動を推定し、それから筋活動を推定して運動の軌道を推定することにより、精度の高い高機能 BMI の構築を行った<sup>[9-11]</sup> (図 4-21)。一方、義手指先の感覚を適切にフィードバックすることによる正確な BMI の制御も目指し、感覚フィードバックを適切に返すための基礎的な実験をサルを用いて行った<sup>150</sup>。

また、本研究領域の研究者であった西村幸男(現生理学研究所准教授)を中心として、脊髄損傷の患者に対し、人工神経接続による随意歩行の機能を再健するための歩行リハビリについて研究した<sup>151</sup>。脊髄刺激の安全性を検討する目的で、脊髄刺激による自律神経応答に関し、健常人 20 名及び脊髄損傷患者 2 名により検討した。脳の活動信号を取り出してコンピューター変換を行い、

<sup>149</sup> 自然科学研究機構生理学研究所プレスリリース [http://www.nips.ac.jp/release/2016/01/post\\_311.html](http://www.nips.ac.jp/release/2016/01/post_311.html)

<sup>150</sup> 自然科学研究機構生理学研究所 <https://www.nips.ac.jp/hbfp/theme/theme05.html>

<sup>151</sup> Sasada S., Kato K., Kadowaki S., Groiss S. J., Ugawa Y., Komiyama T., Nishimura Y., Volitional walking via upper limb muscle-controlled stimulation of the lumbar locomotor center in man (2014) Journal of Neuroscience, 34, pp. 11131-11142.

脊髄に刺激を入れて脳と筋肉をつないで動かした。脊髄損傷で歩行困難な患者には、上肢の筋活動で腰髄へ磁気刺激を行うことにより、損傷した大脳皮質と腰髄間の神経結合を代替した。健常人では脊髄刺激による循環器系応答に影響が観察されなかった。また、下肢の運動・感覚麻痺を呈する完全脊髄損傷患者では、自在に下肢の歩行運動を開始することが可能になり、歩行サイクルを随意に制御できるようになった。本成果は、世界で初めて完全脊髄損傷患者に対して、失った神経経路をBMIで代替し、随意歩行機能を再建することに成功したものである<sup>152</sup>。尚、これらの業績により、西村幸男は2013年に経済産業省のInnovative Technologies 2013特別賞、2015年には第12回日本学術振興会賞を受賞している。

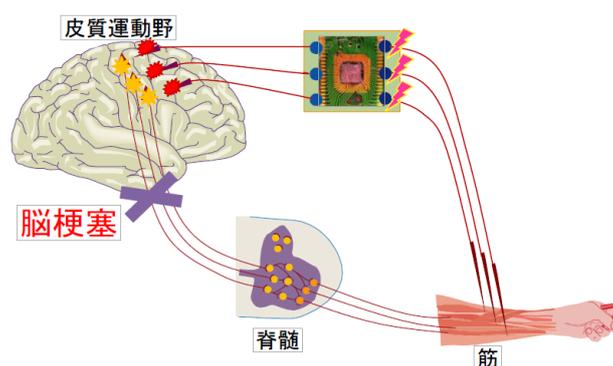


図 4-21 人工神経接続(京都大学 伊佐正より提供)

## ②一次視覚野損傷後の視覚誘導性眼球運動と認知機能の回復過程における大規模回路再編

### (i)一次視覚損傷後のサッケード活動の解析

研究テーマの緻密運動としてもう一つの対象としている「眼球のサッケード運動(眼球が速く動く運動)」については、一次視野損傷後のサッケード関連活動の損傷前と損傷後とでは脳の賦活部位が大きく変わることを、PETを用いた脳機能イメージングにより明らかにした。

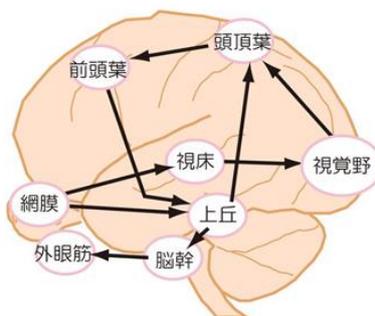


図 4-22 視覚神経回路に関する概念図(京都大学 伊佐正より提供)

<sup>152</sup> 科学研究費助成事業データベース <https://kaken.nii.ac.jp/d/p/23680061.ja.html>



ることが分かった。一方で、「傾き」については、盲視のサルでは注視できなかった(図 4-25)。この結果から、視覚障害のサルは日常生活の中で見えないはずの視野の中で、「動き」「明るさ」「色」のいずれかが目立つ部分には目を向けることができ、見えていないのに無意識に見えている(図 4-26)ことが分かった。このことから、盲視現象は研究室の特定の条件下で示されるだけでなく、日常生活でも生じることが検証された<sup>[13], 154</sup>。

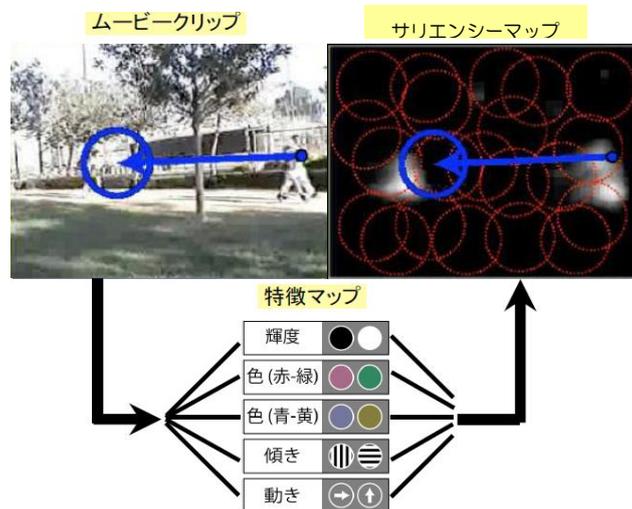


図 4-24 日常生活シーンの映像からの盲視の検証(京都大学 伊佐正より提供)

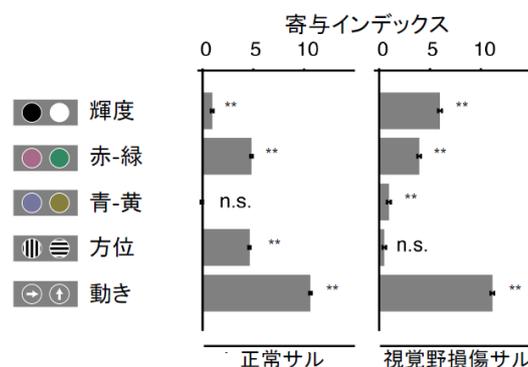


図 4-25 目を向けるときに利用している画像特徴の割合(京都大学 伊佐正より提供)

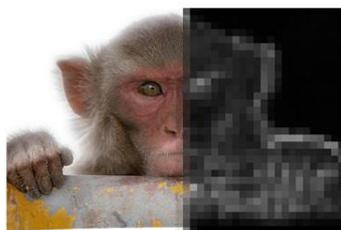


図 4-26 盲視のサルの見え方(イメージ図)(京都大学 伊佐正より提供)

<sup>154</sup> 自然科学研究機構生理学研究所プレスリリース  
<http://www.nips.ac.jp/contents/release/entry/2012/06/post-217.html>

また一次視覚野損傷後のサルは、障害視野における視覚刺激の検出感度が低下しており、ヒトの盲視患者と同様に視覚的意識が損なわれていることを明らかにした<sup>[14]</sup>。

## (2) 社会・経済への波及と展望

### ①特定の神経回路を標的にした遺伝子治療法開発

二重遺伝子導入法は、霊長類や高等哺乳類の特定の神経回路に遺伝子導入することができる技術である。脳の複雑な神経回路の中でも特定の神経回路に対して、行動に影響を与えることができるほどにまで高い効率で遺伝子導入できる技術が開発されたことから、今後、こうした脳神経疾患の患者へのより副作用が少なく、効果的な遺伝子治療法の開発につながる研究成果である。

### ②脊髄損傷後のリハビリテーションに理論的基礎を与える成果

従来より、脊髄損傷で運動野から脊髄に至る直接経路が切れてしまうと運動能力の回復は困難とされていた。しかし、間接経路をうまく活用することで、脊髄損傷の患者でも手指の器用な運動の機能回復を促進できる可能性があることが分かった。このような新たなリハビリテーション法の開発や再生医療研究の発展が期待できる。

### ③側坐核の「大脳皮質運動野」の活動を活性化することが運動機能回復に効果

この研究結果から、“やる気や頑張り”をつかさどる脳の働きが活発になることで、脳神経障害からの運動機能回復を効果的に進めることができるものと考えられる。実際、運動機能回復のためのリハビリテーションにおいては、脊髄損傷や中枢神経障害後のうつ症状は運動機能回復の妨げになっていた。リハビリテーションにおいては、運動機能を回復させるばかりでなく、脳科学や心理学などに基づく心理的サポートが重要であるといえる。精神状態を良くすることが、運動機能回復につながることを示している。

### ④盲視の実証

脳血管障害による視覚障害患者の視覚回復とそのリハビリテーション法開発へ道梗塞などの脳血管障害による視覚野の損傷で視野障害となった患者が多くいる。これまでも研究チームが明らかにしてきたように、実際には、意識していなくても目で見た情報は損傷を受けた視覚野をバイパスされ、脳に伝わるのが今回の実験でも改めて証明された。特に、「動き」「色」「明るさ」といった情報は、脳に無意識に伝わり、目の動きを促すことが分かった。こうした無意識の視覚を代償的なものとして利用して、目を動かすリハビリテーションの訓練を行うこともできると考えられる。たとえば、意識には上らない視覚機能を、「動き」「色」「明るさ」に対する目の動きを使って評価することで、リハビリテーションの効果判定を行うことができる可能性がある。

## 引用文献

- [1] Kinoshita M., Matsui R., Kato S., Hasegawa T., Kasahara H., Isa K., Watakabe A., Yamamori T., Nishimura Y., Alstermark B., Watanabe D., Kobayashi K., Isa T., Genetic

- dissection of the circuit for hand dexterity in primates (2012) *Nature*, 487, pp. 235-238.
- [2] Alstermark B., Isa T., Circuits for skilled reaching and grasping (2012) *Annual Review of Neuroscience*, 35, pp. 559-578.
- [3] Nishimura Y., Onoe H., Morichika Y., Perfiliev S., Tsukada H., Isa T., Time-dependent central compensatory mechanisms of finger dexterity after spinal cord injury (2007) *Science*, 318, pp. 1150-1155.
- [4] Isa T., Nishimura Y., Plasticity after partial spinal cord injury-Hierarchical organization- (2014) *Neuroscience Research*, 78, pp. 3-8.
- [5] Nishimura Y., Onoe H., Onoe K., Morichika Y., Tsukada H., Isa T., Neural substrates for the motivational regulation of motor recovery after spinal-cord injury (2011) *PLoS ONE*, 6(9), art. e24854.
- [6] Sawada M., Kato K., Kunieda T., Mikuni N., Miyamoto S., Onoe H., Isa T., Nishimura Y., Function of the nucleus accumbens in motor control during recovery after spinal cord injury (2015) *Science*, 350 (6256), pp. 98-101.
- [7] Ishida A., Isa K., Umeda T., Kobayashi K., Kobayashi K., Hida H., Isa T., Causal link between the cortico-rubral pathway and functional recovery through forced impaired limb use in rats with stroke (2016) *Journal of Neuroscience*, 36, pp. 455-467.
- [8] Sugiyama Y., Higo N., Yoshino-Saito K., Murata Y., Nishimura Y., Oishi T., Isa T., Effects of early versus late rehabilitative training on manual dexterity after corticospinal tract lesion in macaque monkeys (2013) *Journal of Neurophysiology*, 109, pp. 2853-2865.
- [9] Watanabe H., Sato M., Suzuki T., Nambu A., Nishimura Y., Kawato M., Isa T., Reconstruction of movement-related intracortical activity from micro-electrocorticogram array signals in monkey primary motor cortex (2012) *Journal of Neural Engineering*, 9 (3), art. 036006.
- [10] Umeda T., Seki K., Sato M., Nishimura Y., Kawato M., Isa T., Population coding of forelimb joint kinematics by peripheral afferents in monkeys (2012) *PLoS ONE*, 7 (10), art. e47749.
- [11] Shin D, Watanabe H, Kambara H, Nambu A, Isa T, Nishimura Y, Koike Y. Prediction of Muscle Activities from Electrocorticograms in Primary Motor Cortex of Primate (2012) *PLoS ONE*, 7 (10), art. e47992
- [12] Kato R., Takaura K., Ikeda T., Yoshida M., Isa T., Contribution of the retino-tectal pathway to visually guided saccades after lesion of the primary visual cortex in monkeys (2011) *European Journal of Neuroscience*, 33, pp. 1952-1960.
- [13] Yoshida M., Itti L., Berg D. J., Ikeda T., Kato R., Takaura K., White B. J., Munoz D. P., Isa T., Residual attention guidance in blindsight monkeys watching complex natural scenes (2012) *Current Biology*, 22 (15), pp. 1429-1434.
- [14] Yoshida M., Isa T., Signal detection analysis of blindsight in monkeys (2015) *Scientific Reports*, 5, art. 10755 .