

戦略的創造研究推進事業  
－CREST タイプ－

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」

研究領域中間評価用資料

平成 26 年 4 月 18 日



## 目次

1. 研究領域の概要 .....	1
(1) 戦略目標 .....	1
(2) 研究領域 .....	2
(3) 研究総括 .....	3
(4) 採択課題・研究費.....	4
2. 研究総括のねらい.....	5
3. 研究課題の選考について.....	6
4. 領域アドバイザーについて.....	7
5. 研究領域の運営について.....	8
6. 研究の経過と所見.....	10
7. 総合所見 .....	16



## 1. 研究領域の概要

### (1) 戦略目標

「神経細胞ネットワークの形成・動作の制御機構の解明」

#### 1) 具体的内容

「脳」の最大の特徴は、それを構成する個々の細胞が単独で働くのではなく、多くの神経細胞が連絡したネットワーク(神経回路)として機能することである。

神経回路は、その構成素子である神経細胞がシナプスによって可塑的に結合して形成されており、動物の外部環境や経験に柔軟に適応する可変性を持っており、さらに動物の発達段階に応じて、可変性の度合いと質が異なる。

そのため、神経細胞が適切な相手を認識して結合する機構(標的認識制御)、神経細胞間の情報伝達の強弱を調節する機構(シナプス制御)、さらに、ネットワークとしての動作を制御する機構(ネットワーク制御)が、脳の機能にとって決定的に重要な役割を果たす。さらに神経回路に留まらず、大規模な集合体としての領域・領野の形成機構(領域・領野制御)、神経細胞の適正な数を保証する機構(細胞死制御)が全体システムとしての脳の正常な機能発現に不可欠である。

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

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

#### 2) 本研究事業の位置付け、他の関連施策との切り分け、政策効果の違い(一部抜粋)

平成19年10月に、渡海文部科学大臣(当時)より科学技術・学術審議会に対して、「長期的展望に立つ脳科学研究の基本的構想及び推進方策について」諮問が行われたことを受け、同審議会の下に新たに脳科学委員会が設置され、現在、答申に向けた審議を行っている。

脳科学委員会においては、平成20年8月に「審議経過報告」を取りまとめ、現在、平成21年6月の第1次答申(中間取りまとめ)の審議を行っているが、その中では、脳科学研究に対する社会からの期待に応えるため、「社会に貢献する脳科学」の実現を目指し、社会へ

の貢献を見据えた研究として重点的に推進すべき研究領域として、(1)脳と社会・教育、(2)脳と心身の健康、(3)脳と情報・産業の3つを設定するとともに、社会への貢献を明確に見据えた研究に取り組むためには、基礎研究を一層強化する必要があると指摘されている。また、政策として重要な研究領域に焦点を当てた、戦略的な基礎研究への取組の重要性が指摘されており、ロードマップにおいては、政策に基づき将来の応用を目指す基礎研究の戦略目標の一つとして、「神経回路の形成・動作の制御機構解明」が挙げられている。

また、第1次答申案の中では、「社会からの脳科学研究に対する期待や関心が高まりつつある一方で、脳科学研究の有効性が発揮できている部分は、いまだ萌芽的な段階」であり、「自然科学としての基盤がぜい弱なまま、社会への貢献を見据えた研究を拙速に行うことのないよう、基礎研究を一層強化」する必要性が提言されている。こうした政策的背景を踏まえて、ハードウェアとしての脳がどのように形成され、ソフトウェアとしての機能をどのように発現するかを解明するといったすべての研究領域に深く関わる基礎研究である本戦略目標は、様々な脳科学に関する研究の根幹をなす融合的・基礎的な性格を有したものであるとして、政策的な要望の高い内容であると言える。さらには、その研究成果は、脳科学のみならず多くの関連領域の発展に寄与するものでもあり、その波及効果は医学、生物学にとどまらず、薬学、工学、化学、物理学等の物質・生命科学から、心理学、教育学、社会学、倫理学、経済学等の人文・社会科学の諸分野にまで及ぶ。そのため、本戦略目標に基づく基礎研究を推進することは、現代が抱える様々な社会的問題を解決するための科学的基盤を与え、脳科学研究全体の発展につながるものである。

### 3) 将来実現しうる成果等のイメージ(一部抜粋)

本研究を通じて、以下のような成果が得られることが期待される。

- ①神経回路の働きはシステムとしての脳機能の源であり、本研究の進展により、神経回路の形成と機能の理解は脳の理解に直結することが期待される。
- ②本研究の進展により、標的認識制御やシナプス制御の異常等が原因と考えられる発達障害、精神・神経障害の早期診断・治療につながることを期待される。
- ③本研究の進展により、記憶・学習の機構理解や成熟脳におけるシナプス機能維持機構が解明され、加齢による認知症対策への貢献が期待される。
- ④本研究の進展により、環境や経験に依存する臨界期(感受性期)の機構が明らかになり、将来的には教育への応用が期待される。

### (2) 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」研究領域(平成21年度発足)

本研究領域は、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求する。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。

具体的には、神経回路の構成素子である神経細胞及び神経回路の形成・動作に大きな影響を与えるグリア細胞の発生・分化・再生・標的認識・移動に関する分子機構の解明、特異的発現分子や蛍光タンパク質を用いた特定神経細胞の可視化／多数の神経細胞の活動の同時記録／ケージド化合物による局所刺激法等の新技术の結集による神経回路の動作様式の解明、モデル動物を用いたネットワークレベル／システムレベルの研究と分子・細胞レベルでのシナプス伝達の調節機構との研究の組み合わせにより脳の高次機能とシナプスの機能変化との関連を明確にする研究、臨界期や障害後の神経回路再編成のメカニズムの解明とそれらの制御法に関する研究などが含まれる。

### (3) 研究総括

小澤澗司(高崎健康福祉大学健康福祉学部 教授)

## (4) 採択課題・研究費

(百万円)

採択年度	研究代表者	中間評価時 所属・役職	研究課題	研究費*
平成 21 年度	岡本 仁	理化学研究所脳科学 総合研究センター・ 副センター長	手綱核による行動・学習の選択 機構の解明	395
	川口 泰雄	自然科学研究機構生 理学研究所・教授	大脳領域間結合と局所回路網 の統合的解析	200
	後藤由季子	東京大学大学院薬学 系研究科・教授	神経幹細胞の分化ポテンシャル 制御による神経回路構成素 子の形成メカニズム	279
	高橋智幸	同志社大学生命医科 学部・教授	シナプス前性神経回路制御メ カニズムの生後発達	188
	古川貴久	大阪大学蛋白質研究 所・教授	網膜神経回路のシナプス形成 と生理機能発現の解析	204
	松崎政紀	自然科学研究機構基 礎生物学研究所・教 授	最先鋭技術で探る運動皮質回 路の時空間表現と光制御	246
	虫明 元	東北大学大学院医学 系研究科・教授	中枢神経系局所回路の状態遷 移としての動的情報変換の解 明	227
	森 憲作	東京大学大学院医学 系研究科・教授	匂いで誘起される意欲・情動行 動の神経回路機構	196
柚崎通介	慶應義塾大学医学 部・教授	成熟脳におけるシナプス形成 機構の解明と制御	410	
平成 22 年度	伊藤 啓	東京大学分子細胞生 物学研究所・准教授	感覚情報を統合する高次神経 の回路構造と機能のシステム 解析	236
	大木研一	九州大学大学院医学 研究院・教授	大脳皮質の機能的神経回路の 構築原理の解明	297
	酒井邦嘉	東京大学大学院総合 文化研究科・教授	言語の脳機能に基づく神経回 路の動作原理の解明	227
	高井義美	神戸大学大学院医学 研究科・教授	海馬神経回路形成における細 胞接着分子と関連分子の機能 と作用機構	256

平成 22 年度	尾藤晴彦	東京大学大学院医学 系研究科・教授	可塑的神経回路を支えるシグ ナル伝達の分子基盤解明と制 御	243
	山下俊英	大阪大学大学院医学 系研究科・教授	中枢神経障害後の神経回路再 編成と機能回復のメカニズム の解明	231
平成 23 年度	鍋倉淳一	自然科学研究機構生 理学研究所・教授	生体内シナプス長期再編にお けるグリアーシナプス機能連 関	221
	星 英司	東京都医学総合研究 所 認知症・高次脳機 能研究分野・副参事 研究員	霊長類の脳—小脳—基底核 ネットワークにおける運動情 報処理の分散と統合	248
	宮下保司	東京大学大学院医学 系研究科・教授	サル大脳認知記憶神経回路の 電気生理学的研究	312
	八木 健	大阪大学大学院生命 機能研究科・教授	神経細胞の個性がつくる神経 回路とセルアセンブリ	344
			総研究費	4,960

\*研究費：平成 25 年度上期までの実績額に平成 25 年度下期以降の計画額を加算した金額

## 2. 研究総括のねらい

戦略目標に基づき、本研究領域の目標を、脳神経回路の形成・動作の制御機構の解明を通じて、脳の構造・機能・病態を統合的に理解すること、および、脳神経回路の形成過程と動作を制御する技術を創出することとした。

脳は、多数の神経細胞からなる情報処理装置であるが、個々の細胞が単独に働くのではなく、神経細胞がシナプスを介して連結し、脳の様々な領野・領域に局所的ネットワーク(神経回路)を形成し、局所的な情報処理を行い、さらにそれらの神経回路の大規模な集合体として、脳が高次の情報処理を行うという特徴がある。従って、脳の構造・機能・病態の理解には、「分子-細胞(ニューロン・グリア)-神経回路(局所神経回路・広域神経ネットワーク)-複合システムとしての脳」という複数の階層を包含した総合的なアプローチが必要となる。この階層の中で要の位置にあるのが神経回路であり、神経回路の研究を中心に据えることにより、階層を下向してその形成・再編の分子・細胞機構を解明すること、また上向してシステムレベルでの脳機能の理解に至ることを目指した。

上記のごとく、本領域の研究は脳科学に関する研究の根幹をなす基礎的な性格が強いものであるが、一方で、近年、分子生物学、細胞生物学、情報科学等の進歩により、脳科学研究は飛躍的に発展し、「脳と社会・教育」、「脳と心身の健康」、「脳と情報・産業」の3領

域において、社会からの脳科学研究に対する期待と関心が急速に高まっている。本研究領域で神経回路を中心に据えた研究を推進することにより、上記の3分野の応用的研究の基盤を一段と強固にすることも本研究領域の重要な課題となる。平成20年度からは、文部科学省で、「脳科学研究戦略推進プログラム」が開始され、「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が戦略的に推進されていることから、このような社会への貢献に向かった出口に近い部分に焦点を当てた事業に対し、本研究領域から基盤となる知見や技術を提供することにより、上位の応用・開発研究に貢献することも念頭に置いた。

以上の観点から、本研究領域では次のことを具体的な実現目標とした。

- ①大脳皮質、大脳基底核などの局所におけるニューロンネットワーク(局所神経回路)の構造と領野間の神経連絡(広域神経ネットワーク)の解明
- ②局所神経回路の発生、形成、損傷後の再編、シナプス可塑性変化などの分子・細胞メカニズムの解明とそれらを制御する技術の開発
- ③感覚情報処理、運動制御、および記憶・学習・言語などの高次脳機能発現を担う局所神経回路と広域神経ネットワークにおける情報処理機構の解明
- ④神経回路機能の変調による中枢神経系疾患の病態の解明と介入技術の創出への展開

### 3. 研究課題の選考について

本研究領域では、平成21年度から3年度に渡り3回の研究提案募集を実施し、神経回路の形成・動作原理の解明を目指す分子生物学、細胞生物学、形態学、生理学、生化学、薬理学、行動科学分野の研究、特にこれらの学問分野の研究手法を組み合わせ、神経回路研究を中心に分子からシステムまでの脳機能の理解を志向する提案を募集した。また、基礎的色彩の強い研究領域であるとはいえ、神経回路の形成と動作原理の解明に留まらず、戦略的創造研究として、脳神経回路の発生・発達・再生・動作を制御する革新的な技術を創出し、神経回路研究にブレークスルーをもたらす実験方法の開発や、将来的には脳神経疾患の予防技術・治療技術・障害回復技術・欠損機能の補助技術等の脳科学の社会貢献を実現するための応用的な研究の展開へのポテンシャルをもつ提案を求めた。

選考は研究総括が次項に挙げる10名の領域アドバイザーの協力のもとに行った。まず書類選考では、各提案課題についてその課題内容に近い研究分野を専攻する領域アドバイザー3名ずつが査読を行い、さらに注目すべき提案課題については、第1次査読で抽出された問題点を踏まえて全員が査読し、それらの書面評価に基づき討議を行い、面接選考対象課題を選定した。選考にあたっては、各回とも次の3点を重視した。

- ①神経回路形成の分子メカニズム、または神経回路の動作原理の解明を中核に据えた研究であり、学術性に秀でていること
- ②研究が独自の実験手法・技術の開発・新しい機能分子の発見のいずれかに基づいて行われること

③戦略的創造研究として、神経回路研究にブレークスルーをもたらす革新的技術を創出し、将来的には、脳と社会・教育(社会脳)・脳と心身の健康(健康脳)・脳と情報・産業(情報脳)の3分野における応用・開発研究の発展に貢献するポテンシャルをもつこと

また、ヒトを対象とする研究が含まれる場合は、世界医師会「ヘルシンキ宣言」(ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則)や関係法令・指針等に加え、機関内規定等を遵守して行う研究計画であるかを確認した。

本研究領域への募集に対して、平成21年度は93件、平成22年度は74件、平成23年度は54件の応募があった。平成21年度は21件、平成22年度は14件、平成23年度は13件の面接対象者を選出し、最終的に平成21年度は9件、平成22年度は6件、平成23年度は4件の研究課題を採択した。応募総数は221件、採択課題数19件であり、平均採択率は8.6%であった。

採択した研究課題がカバーする分野は、下記の通りとなった。

- ・神経回路形成の分子・細胞メカニズムの解明
- ・シナプス伝達と可塑性発現の分子機構の解明と可塑性制御技術の開発
- ・感覚情報処理を担う局所・広域神経回路の動作原理の解明
- ・運動制御(特に随意運動発現における)の神経機構の解明
- ・記憶・学習、行動選択の神経機構の解明
- ・ヒトの言語活動を担う神経回路の動作原理の解明
- ・中枢神経系損傷後の神経回路再編機構の解明と治療戦略の構築

#### 4. 領域アドバイザーについて

領域 アドバイザー名	現在の所属・役職	任期
伊佐 正	自然科学研究機構生理学研究所・教授	平成21年5月～現在
大森治紀	京都大学大学院医学研究科・教授	平成21年5月～現在
岡部繁男	東京大学大学院医学系研究科・教授	平成21年5月～現在
木村 實	玉川大学脳科学研究所・所長	平成21年5月～現在
工藤佳久	東京薬科大学・名誉教授／東京医科大学八王子医療センター・客員教授	平成21年5月～現在
久場健司	名古屋大学・名誉教授	平成21年5月～現在
西澤正豊	新潟大学脳研究所・教授	平成21年5月～現在
藤澤 肇	名古屋大学・名誉教授	平成21年5月～現在
本間さと	北海道大学大学院医学研究科・特任教授	平成21年5月～現在
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	平成21年5月～現在

領域アドバイザーの人選にあたっては、脳研究のさまざまな階層にまたがる提案課題に対する選考が行われることを想定し、脳の高次機能、神経回路の機能、シナプス機能、神経回路の形成機構、臨床神経学の領域で、優れた実績をもつ研究者の中から人選した。また、研究方法を評価する必要性が高いことから、研究手法において、システム神経科学、神経生理学、形態学、神経薬理学、細胞生物学、分子生物学などの専門家が含まれるように配慮した。

## 5. 研究領域の運営について

### (1) 研究代表者との面談、サイトビジットなど

本研究領域は平成 21 年度から 3 年度にわたり、合計 19 研究課題を採択した。

研究領域の運営にあたっては、すべての研究課題について、研究開始当初に研究総括が研究実施場所を訪問し、研究代表者との面談の場を設けた。このサイトビジットでは、研究計画とその準備状況、研究施設や設備、研究体制の把握および確認と、研究の具体的な進め方や方向性について意見交換を行い、研究代表者と認識の共有を図った。研究開始 2 年目以降においても、適宜、研究総括と研究代表者との面談の場を設け、研究進捗状況、体制整備の状況の把握および確認を行い、研究をさらに加速するために必要な事項などについて意見交換を行っている。研究課題によっては、領域アドバイザーにも同席してもらい、有意義な意見交換ができるように工夫した。また、JST 領域担当も必ず同行し、予算や研究員の雇用など研究代表者からの質問に対応した。これまでに実施された研究代表者との面談の回数は 53 回に及んでいる。

また、研究総括と研究代表者との意見交換とともに、研究総括と領域アドバイザーとの意見交換や認識合わせも重要であると考え、領域ミーティングや評価会などの機会を利用して、研究総括と領域アドバイザーとが研究領域の運営・指導のありかたについて議論する、総括・領域アドバイザー会議を開催している。

### (2) 領域ミーティング、領域内ワークショップ

研究領域に参加する研究参加者が一堂に会する領域ミーティングを毎年度 1 回開催している。領域ミーティングの開催目的は、研究の進捗状況を把握するとともに、研究チーム間の相互理解を促進し、連携を密にすることである。領域ミーティングでは、研究代表者からの詳細な研究進捗状況および成果の口頭発表に基づき、領域アドバイザーを交えて議論を行っている。平成 22 年度からは研究参加者によるポスター発表も取り入れ、より活発な情報交換が行えるよう工夫している。研究代表者からの発表に対しては、領域ミーティング内での質疑応答や意見交換に加えて、領域ミーティング後に、研究総括からのコメントとして、領域アドバイザーからのコメントや意見も含めて、書面にまとめ、各研究代表者にフィードバックし、研究チームの今後の研究を進める上での参考にしてもらっている。

領域ミーティングの課題として、もう一段踏み込んだ研究チーム間の討論と意見交換を

行うための時間と場所をどのように確保していくかという点で工夫が必要と感じていた。例えば、中枢性運動制御に関する研究については、実験動物として、げっ歯類とサルを使用している研究者の間で交流の機会が少なく、それぞれが独自に随意運動発現の神経機構の研究を実施している実情があった。そこで、平成 25 年度は、この分野の研究を実施している川口チーム、松崎チーム、山下チーム、星チームが集まり、運動系関連研究チーム合同ワークショップを開催し、各チームの研究代表者と主たる共同研究者が最新の研究結果を発表し、十分な討論の時間を設けて議論を行う、いわばブレイン・ストーミングの機会とした。ワークショップでは、げっ歯類とサルを用いる研究の得失と連携のあり方、および動物実験による研究成果を臨床神経学につなげるためには何が必要かについて討論した。後者については、脳神経外科医の自治医科大学渡辺英寿先生、中嶋剛先生に、定位脳手術の現状と展望に関する講演を依頼し、その後の討論で、本領域の研究成果を中枢性運動障害の治療(神経内科学的治療、脳外科的治療、リハビリテーション、BMI の活用)へ展開するための方向性を提起するということを議論の集約点として、闊達な意見交換を行うことができた。

### (3) 研究課題の中間評価

平成 24 年度には平成 21 年度採択課題の中間評価を、平成 25 年度には平成 22 年度の採択課題の中間評価を行った。中間評価結果については、公開の中間評価結果報告書および研究総括からの領域アドバイザーのコメントも含んだ非公開のコメントを書面にまとめて、各研究代表者にフィードバックしている。評価の結果、研究計画の改善が必要と判断された研究課題については研究計画の修正を指導・助言した。平成 26 年度には平成 23 年度採択課題の中間評価を行う予定である。

### (4) 研究成果の公開

研究成果を脳科学コミュニティーの研究者に公開するために、新学術領域研究「包括型脳科学研究推進支援ネットワーク」が主催する「夏のワークショップ」で、同じ戦略目標下に設定された、さきがけ「脳神経回路の形成・動作と制御」研究領域(研究総括：村上富士夫大阪大学大学院生命機能研究科教授)および平成 20 年度に発足したさきがけ「脳情報の解読と制御」(研究総括：川人光男(株)国際電気通信基礎技術研究所脳情報通信総合研究所所長/ATR フェロー)と共同で、平成 23 年度から 3 回にわたりシンポジウムを開催し、研究領域での成果を関連する分野の研究者にアピールしてきた。また、一般向けには平成 24 年度に「脳神経回路の形成と機能/脳はどのように作られ、どのように働いているのか/」のタイトルで公開シンポジウムを行った。

また、成果を社会に向けて情報発信することに留意し、平成 25 年 12 月末までに 43 回のプレスリリースを行い、それらは新聞などのメディアに数多く取り上げられた。

## (5) 研究費の配分

各研究課題の研究費は採択時に査定を行い、適切な配分を行った。研究開始後は、研究進捗を年次研究報告書や領域ミーティング、研究代表者との面談を通じて把握することで、研究加速が必要と判断された課題や特に研究が進んでいる課題については総括裁量経費あるいは JST の研究加速経費等により研究経費の補充を行った。また、研究領域内で他の研究チームとの共同研究課題が設定された研究チームについては、その実施のため、研究費を追加配賦している。この他、国際強化支援策に対応した共同研究、研究代表者の異動に伴う研究環境の整備、東日本大震災への緊急対応のためにも研究費を追加配賦している。

<これまでに本研究領域の追加した予算配賦>

1. 研究加速(古川チーム、森チーム、柚崎チーム、山下チーム、星チーム)
2. 中間評価で高評価を得た研究課題への増額(後藤チーム、古川チーム、柚崎チーム)
3. 領域内共同研究への支援(川口チームと松崎チーム)
4. 国際強化支援策による海外研究機関との共同研究支援(柚崎チーム)および NIH との研究協力支援(後藤チーム、尾藤チーム)
5. 国際強化支援策によるシンポジウム開催支援(川口チーム)
6. 異動時のスタートアップ支援(松崎チーム、古川チーム、後藤チーム)
7. JST 男女共同参画計画に基づく、CREST 研究費で雇用している研究員のライフイベント(出産・育児・介護等)からの研究開発への復帰支援(松崎チーム、後藤チーム)
8. 東日本大震災への緊急対応(虫明チーム)

## 6. 研究の経過と所見

研究は計画に沿って概ね順調に進められている。海外誌への論文発表は、平成 25 年 12 月末までに、359 報であり、これには Nature、その姉妹誌および Science 誌に合わせて 27 報、神経科学領域のトップジャーナルである Neuron 誌 14 報が含まれ、学術的に優れた研究成果が得られている。また、科学技術イノベーション創出への貢献という点でも、経験依存的に活動するニューロン群のライブイメージングの実現などの革新的実験技術の開発や中枢神経損傷後の神経回路再編に関与する分子群の発見と治療応用への展開などで成果が得られている。なお、8 名の研究代表者および主たる共同研究者がその業績に対して賞を受けている。

研究課題の中間評価は平成 21 年度、22 年度に採択した 15 研究課題分が終了しているが、いくつかのチームに対しては、今後重点をおくべき研究課題を指定し、そこに焦点を絞ること、チームの編成を再考することなどの指導・助言を行った。

以下、これまでに特に優れた研究成果を挙げた研究課題について、成果の具体的な内容と今後の見通しを記載する。

## (1)平成 21 年度採択

### 1)川口チーム

本研究課題の目的は、大脳皮質を構成する多様なニューロン(基本的タイプだけでも 30 種類以上)の間の神経結合の法則を見出し、その機能的意義を明らかにすることである。これまでの研究で、5 層錐体細胞の 3 種類を同定し、それらの入出力結合を解析して、同種間結合優先性、異種間結合階層性などの結合原理を見出し(Journal of Neuroscience, 2011)、それらの機能的意義を提唱した(Trends in Neurosciences, 2012)。また、GABA 性抑制ニューロンの多様なマーカー発現と形態学的特性との関係を調べ、GABA ニューロンには基本的クラスがあり、その内部がさらに組織化されており、化学的サブタイプは形態学のおよび生理学的に固有の分化を示していることを明らかにした(Cerebral Cortex, 2011)。

これらの研究は、多様な大脳皮質ニューロンの同定とそれらの間の神経結合による神経回路の構築原理を明らかにするための網羅的な研究の一部であり、今後さらに研究を進めることにより、大脳皮質の生理的機能と病態に関するニューロン・神経回路網レベルでの理解の促進に貢献することが期待される。

### 2)後藤チーム

本研究課題の目的は、胎生期の脳皮質の形成過程で神経幹細胞が 6 層→5 層→4 層→2/3 層ニューロン→グリアに運命転換する過程をエピジェネティックなクロマチン制御に注目して解析することにより、この運命転換の分子メカニズムを解明し、大脳皮質の構築原理を明らかにすることである。これまでの研究で、大脳皮質神経幹細胞のポリコム群タンパク質(PcG)ターゲットを網羅的に検索し、ニューロン分化に必須の分子として High Mobility Group AT-hook タンパク質(HMGA)を同定し、これを過剰発現させるとニューロン産生能を失った発生後期の脳皮質神経幹細胞がニューロン分化能を再獲得する(「若返り」する)ことを明らかにした(Nature Neuroscience, 2012)。また、大脳皮質のニューロン分化とその直後に起こるニューロン移動の開始をつなぐメカニズムとして、ニューロン運命決定因子の下流で発現される Scratch タンパク質が、分化したニューロンを脳室表面から離脱させ、脳表面への移動を促進することを示し、大脳皮質の構築の分子メカニズムの一端を明らかにした(Nature Neuroscience, 2013)。

これらの成果は基礎研究として大脳皮質の構築メカニズムの解明に貢献するとともに、ニューロン分化能を失った神経幹細胞を任意にニューロンに分化させる手法の開発につながるものであり、今後、神経再生医療における活用が期待される。

### 3)松崎チーム

本研究課題の目的は、げっ歯類を対象として、随意運動が発動される際の脳皮質運動野と小脳皮質ニューロン群の活動が、脳内神経回路において、どのように形成・維持・実行されるかを、最新のニューロン活動イメージングや光遺伝学的実験法を導入して明らか

にすることである。これまでの研究で、マウス前肢レバー引き自発性運動課題を開発し、課題遂行中に2光子カルシウムイメージング法により、大脳皮質運動野の2/3層で、課題関連ニューロン群を同定し、レバー引き期間中にこれらのニューロン群のポピュレーション活動が空間的にクラスター化すること、およびクラスター内細胞集団はより多くのレバー引き運動情報をもつことを示した。この結果は、運動課題実行中に運動野回路内で機能クラスターが動的に形成されることを示唆する(Journal of Neuroscience, 2013)。さらに、レバー引き運動課題学習過程にある動物の2/3層および5a層ニューロンの活動の2週間にわたる連続記録法を開発し、学習中の神経回路再編において、2/3層ニューロンと5a層ニューロンが異なる活動変化を示すことを明らかにした。

これらの成果は、自発性運動課題を実行する動物から *in vivo* で特定のニューロン群の活動を長期的に記録することを可能にしたユニークな研究であり、今後、随意運動学習の基盤となる神経回路の再編過程の全体像を分子-細胞-神経回路レベルで解明することが期待される。

#### 4) 森チーム

本研究課題の目的は、嗅覚情報処理の神経回路機構の解明であり、具体的にはげっ歯類を対象として、(1)嗅覚情報を意欲・情動行動に結びつける神経回路の解析、および(2)食後の睡眠時など感覚入力のオフライン時の嗅覚中枢ニューロン活動の機能的意義の解明を目指している。これまでの研究で、(1)に関しては、嗅覚系神経回路の解析で、嗅球→嗅皮質への軸索投射が機能および投射標的部位の異なる二つの並列する系(速いが識別能力の低い房飾細胞経路と遅いが識別能力の高い僧帽細胞経路)からなること(Journal of Neuroscience, 2012)、および嗅球と嗅皮質から入力を受ける嗅結節の特定の部位に「摂食モチベーションモジュール」と「警戒モチベーションモジュール」が配置されていることなどを明らかにした。また、(2)に関しては、嗅球では成体においても新生顆粒細胞の約半数が神経回路に組み込まれることが匂い記憶の形成などの可塑性発現に寄与しているが、嗅皮質で食事後の徐波睡眠時に特定のニューロン群が同期して発火することによる鋭波(Olfactory Cortex Sharp Wave; OC-PW)が、トップダウンシグナルとなって嗅球に到達し、残りの半数の新生顆粒細胞にアポトーシスを引き起こして除去することを明らかにした(Neuron, 2011)。

これらは、嗅覚情報処理神経回路機構に関する画期的な発見であり、(1)の研究をさらに進めることにより、嗅覚入力を意欲・情動行動反応に翻訳する神経回路の実体が明らかになること、(2)の研究では、成体新生細胞の神経回路への組み込みの分子メカニズムの解明、およびトップダウンシグナルによる選別に基づく神経回路の再編と嗅覚記憶の固定との具体的な関係が明らかになることが期待される。嗅覚機能の低下はアルツハイマー病などの中枢性変性疾患の初期段階で起こることが知られており、本研究の成果は嗅覚機能低下がもたらす意欲・情動行動の変容の理解に重要な示唆を与えることになる。

## 5) 柚崎チーム

本研究課題の目的は、自然免疫における補体系分子群である、C1q ファミリー分子群のシナプス形成・維持への関与を明らかにすることである。C1q ファミリー分子群は、Cbln 群と C1QL 群に分けられるが、研究代表者らはこれまでに Cbln 群に属する Cbln1 が小脳平行線維/プルキンエ細胞間の平行線維シナプスの形成・維持に必須の役割を果たすことを明らかにしてきた。今回の研究では、Cbln1 のシナプス前部および後部の受容体を探索し、シナプス前部の受容体としてニューレキシン(neurexin)、またシナプス後部の受容体としてグルタミン酸受容体 GluD2 を同定し、平行線維末端から放出される Cbln1 はこれらの受容体に結合し、neurexin/Cbln1/GluD2 三者複合体を作ることによってシナプス形成に至ることを明らかにし(Science, 2010; European Journal of Neuroscience, 2010)、さらにライブイメージングにより、Cbln1 がシナプスの形態形成を誘導する状況を可視化した(Neuron, 2012)。また、GluD2 のアミノ末端部に結合する Cbln1 とリガンド結合部位に結合するグリア由来の D-セリンが協調して働き、C-末端部を介して AMPA 受容体のエンドサイトーシスを促進することにより、平行線維シナプス伝達における可塑性変化としての長期抑圧が誘発されることを明らかにした(Nature Neuroscience, 2011)。

これら一連の研究成果は、シナプス形成因子によるシナプス形成機構の解明に関する画期的な業績である。現在、C1q ファミリー分子群の Cbln1 以外の複数の分子の平行線維シナプス以外の海馬、小脳等のシナプス部位における機能解明が進んでおり、この分子群によるシナプスの形成・維持機構に関して包括的概念の生まれること、さらには、それらの知見に基づく精神・神経疾患の病態生理の解明と新しい治療法の開発が期待される。

## (2) 平成 22 年度採択

### 1) 伊藤チーム

本研究課題の目的は、光・匂い・味・音・触覚などの五感の情報を統合して行動制御に結びつける脳神経回路機能を、単一細胞レベルで効率よく解析できるショウジョウバエの脳をモデルとして解明することである。この目的を達成するためには、ショウジョウバエ脳の網羅的なコネクトミクス解析が重要となる。研究代表者らは、これまでに、一つの神経幹細胞に由来する子孫細胞群の投射パターンを解析する作業を体系的に行い、脳の 90% 近い神経細胞の投射パターンを解明した。これにより、脳の様々な構造が細胞系譜依存的に形成されることを見出すとともに、網羅的な昆虫脳領域間のコネクトミクス解析を実現した(Current Biology, 2013)。これは線虫以外では、最も網羅的なコネクトーム解析の例として、国際的にも他の研究グループの追従を許さない優れた業績である。また、これらの成果を含めて、15 研究室(米国 7、ドイツ 6、イギリス 1、日本 1)からなる国際チームを組織し、昆虫脳の神経投射に関する既知の情報を総合して、急激に展開しつつある昆虫脳コネクトミクス研究の基盤的フレームワークを作った(Neuron, in press)。

現在までのところ、異種感覚の統合情報が特定の行動発現をもたらす神経メカニズムの

解明には至っていないが、すでに感覚情報と体内情報を統合して摂食行動を起動するコマンドニューロンを発見しており (Nature, 2013)、今後コネクトミクス解析の成果を活用することにより、感覚情報の統合から行動制御をもたらす情報処理装置としての脳の作動原理に迫る研究成果が期待される。

## 2) 尾藤チーム

本研究課題の目的は、経験に依存してニューロン間の連結性が変化する可塑的神経回路を支えるシグナル伝達の分子基盤を解明し、さらに連結強度を操作することにより、行動変容をもたらす制御技術を開発することである。これまでに、神経可塑性刺激に鋭敏に反応する前初期遺伝子 Arc の遠隔エンハンサーである SARE (Synaptic Activity Responsive Element) から、強力な改変人工プロモーター E-SARE (Enhanced SARE) を作出し、大脳皮質と海馬で経験依存的に活動するニューロン群のライブイメージングを実現し、さらに活性化細胞群をダイナミックに操作する実験手法を開発した (Nature Methods, 2013)。また、今まで謎であった Arc 自身の機能に関して、Arc タンパクの核からシナプスへの移動を可視化することにより、これが活性の低いシナプスへ強く集積し、活性の弱いシナプスの活動をさらに弱め、シナプス間の活性の強弱比を長期的に制御するという「逆シナプスタギングルール」を発見した (Cell, 2012)。さらに、シナプスにおける複雑なシグナルの入出力応答を計測するために、二重蛍光共鳴エネルギー移動 (Dual Fluorescence Resonance Energy Transfer; dual FRET) 法を開発し、単一シナプス光刺激法と組み合わせることにより、可塑性誘発刺激によって起こる 2 種類のカルシウム依存性酵素の活性変化の同時記録に成功した (Cell Reports, 2013)。

今後、これらの成果を活用することにより、可塑的神経回路において活動依存的に起こる神経回路再編の実態とその分子メカニズムの解明、および記憶・学習行動の変容をもたらす可塑的回路の選択的制御法の開発が行われ、統合的な可塑的神経回路の研究が進展することになる。この研究の応用範囲は極めて広く、例えば、恐怖記憶の形成・固定・再固定・消去の分子機構を解明しそれらを制御する技術を開発することにより、心的外傷後ストレス障害 (PTSD; Post-Traumatic Stress Disorder) に対する新たな治療法の創出などへの貢献が期待できる。

## 3) 山下チーム

本研究課題の目的は、脳損傷後の部分的な自然回復の際に代償性に起こる神経回路再編の分子メカニズムを解明するとともに、この回路再編過程を促進することによって、失われた神経機能の回復をもたらすための治療法を開発することである。これまでに、マウスの脳障害後の運動機能の部分的回復の際に皮質脊髄路の頸髄レベルでの再編が起こり、このとき神経栄養因子 BDNF が新生される軸索の標的部位への誘導を促進することを明らかにした (Brain, 2012)。また、中枢神経障害部位の新生血管から分泌されるプロスタサイクリ

ン(プロスタグランジン I<sub>2</sub>)が軸索伸展を促進すること(Nature Medicine, 2012)、およびミクログリアから分泌されるインスリン様成長因子 IGF(Insulin-like Growth Factor)が発達期の皮質脊髄路の生存維持に寄与すること(Nature Neuroscience, 2013)を明らかにした。これらの発見は脳損傷後の神経回路修復促進のための分子標的治療法の開発につながるものである。

上記の研究の他にも、軸索再生阻害因子 RGM(Repulsive Guidance Molecule)のヒト化中和抗体を脊髄損傷アカゲザルに投与することにより顕著な機能回復をもたらされることを見出し、さらにマウス、サルで皮質脊髄路損傷後のリハビリテーションが神経回路再編を促進することも観察している。今後これらの研究を推進することにより、脳卒中や脊髄損傷後の治療法の開発が期待できる。

### (3) 平成 23 年度採択

#### 1) 星チーム

大脳皮質運動関連領野、大脳基底核、小脳が協調的に機能することによって滑らかな随意運動の発現が可能となる。本研究課題の目的は、サルを対象として、これらの領域の局所および領域間の神経結合とその機能的意義を明らかにすることにより、複数の脳領域の機能連関によって実現される運動情報処理メカニズムとそれらの変調による病態を解明することである。これまでの研究で、「行動ゴールの決定」とそれを達成するための「動作の特定」という行動制御の中核となる情報処理過程での大脳皮質前頭前野腹側部、前頭前野背側部、および運動前野の役割分担を明らかにした(Journal of Neuroscience, 2012)。また、大脳基底核背側淡蒼球ニューロンが運動実行時に行動選択に直結してゴール情報を反映する活動を示すことを見出し、前頭葉-大脳基底核回路が行動のモニタリングに関与することを明らかにした(Journal of Neuroscience, 2013)。

今後、上記の運動関連領域の神経活動の同時記録、ウイルスベクターを用いた遺伝子操作による特定神経結合の選択的遮断等の技術開発を進めることにより、大脳皮質運動関連領野、大脳基底核、小脳の連携により、最終的に大脳皮質一次運動野で合目的な運動コマンドが形成されるメカニズムの解明、パーキンソン病などの中枢性運動障害の病態の理解の深化が行われ、これらの知見が新規定位脳手術などの治療技術の開発につながるものが期待される。

#### 2) 宮下チーム

本研究課題の目的は、霊長類の大脳における記憶形成・想起のメカニズムをサル大脳側頭葉における局所回路および大脳皮質記憶関連領野間の相互作用を担う神経回路の解析によって明らかにすることである。これまでに記憶想起の局所回路メカニズムの研究で、対連合記憶課題遂行中のサルの内側側頭葉 36 野(傍嗅皮質)で対連合記憶ニューロンから対連合想起ニューロンへ特異的に神経信号が伝達され、次いでそれがさらに他の対連合想起ニ

ニューロンへ伝播することにより記憶想起信号が増幅されることを明らかにした (Neuron, 2013)。また、TE 野と 36 野のそれぞれにおいて複数のニューロンから同時に活動を記録し、記憶想起に際して両領野間にまたがって進行する情報処理過程を解析し、低次領野 (TE 野) において神経表象の「前駆コード」が少数生成され、それが高次領野 (36 野) において「増殖」するという「前駆コード生成→増殖仮説」を支持する結果を得た (Science, 2013)。

今後、TE 野と 36 野の間の記憶形成・想起ニューロン回路、および前頭葉・頭頂葉を含む領野間広域神経回路についての電気生理学的解析をさらに進めるとともに、光遺伝学的手法を中心とする回路解析技術を開発・適用することにより、分子・細胞・神経回路レベルでの知見に基づく、世界最先端の認知記憶の神経メカニズム研究の成果が次々と生まれることが期待される。

## 7. 総合所見

### (1) 研究成果の見通し

研究総括が設定した具体的な実現目標に向けて着実に研究が進行している。すでに、大脳皮質形成の分子機構の解明、シナプス形成因子の同定と機能の探索、感覚情報処理および中枢運動制御神経回路の構造と機能の解明、中枢神経障害後の神経回路再編に關与する分子群の発見と治療応用への展開などで世界をリードする顕著な成果が産出されており、そのことは、多数の、トップジャーナルへの原著論文掲載、プレスリリース、学術貢献に対する受賞からも知ることができる。今後も一層の発展が期待できる。

一方で、一部の研究課題では、遺伝子変異動物の作出や測定装置の稼働準備が予定通りに進行しなかったため研究の進展が遅れているが、それらについては厳正な中間評価、領域ミーティングにおける忌憚のない論議、研究総括による重点的なサイトビジットによる指導・助言により研究加速が促されており、年限内での研究目標の達成は十分可能であると考えられる。

### (2) 研究領域のマネジメントについて

研究の進展状況を把握し、さらに研究を加速するための助言を与えるために、①年度毎の年次研究報告書と次年度年次研究計画書の提出、②サイトビジット、③年 1 回の領域ミーティングを実施している。③では、研究総括とアドバイザー全員が、研究の進捗状況の評価、今後の研究の方向性についての助言を文書で研究代表者にフィードバックしている。時には、研究の進行中に予想外の新知見に遭遇して、当初の研究目標からズレが生じるケースが見られたが、③でのフィードバックにより、適切なアドバイスが与えられ、軌道修正が行われている。

これまでの経過で特に感じたことは、特定の行動を制御する脳機能を、分子-細胞-神経回路-脳システムのすべてのレベルを通してシームレスに理解し、これらのいずれかあるいは複数のレベルの変調による病態を明らかにし、さらに治療戦略を構築することは、一つ

の研究チームだけの努力では困難であるということである。平成25年度には、この課題へ挑戦するために、中枢性運動制御に関連する4チーム(大脳皮質および大脳基底核の局所回路とそれらの神経結合の解剖学的および生理学的研究を行うチーム、光遺伝学技術を駆使してげっ歯類の随意運動発現機序の研究を行うチーム、サルの運動指令コマンド形成に至る大脳皮質-大脳基底核-小脳ループの研究を行うチーム、げっ歯類とサルの運動関連領域損傷後の神経回路再編に関する研究を行うチーム)がそれぞれの最新のデータを持ち寄り、脳神経外科と神経内科医師を含めて、2日間にわたり発表と議論を行う領域内ワークショップを実施した。この企画は、各チームの研究方向を再検討し、さらに共同研究を促進するために極めて有効であった。今後、神経回路形成やシナプス可塑性の分子・細胞メカニズムに関連する研究チーム、高次脳機能発現の神経回路メカニズムに関連する研究チームの間でも、このような領域内ワークショップを実施していきたい。

### (3) 本研究領域を設定したことの意義と今後の展望

本研究領域は、平成21年に発足したが、4年後の平成25年にヨーロッパと米国から2つの巨大脳科学プロジェクトが発表された。前者は、ヨーロッパ連合の予算12億ユーロを使って、ヨーロッパを中心とする80以上の研究機関が連携して行われる、Human Brain Projectである。その目標は、「多階層(遺伝子、タンパク質、シナプス、細胞、回路、領野、全脳)を結びつけて脳全体の機能を解明し、最終的には、それらの知見を一つのスーパーコンピュータに結集して、ヒトの脳の機能を忠実にシミュレートすること」であるとされている。後者は、平成25年4月に米国のオバマ大統領によって発表された、BRAIN Initiativeで、ヒトゲノム計画に続く巨大科学研究の対象として脳科学を取り上げ、「個々の脳細胞や複雑な神経回路の瞬時の相互作用で脳が活発に機能する様を理解するための新技術の開発を進め、それらを活用して複雑な脳機能の全体像を解明する計画」を今後長期にわたり、国家プロジェクトとして推進するというものである。後者の具体的な内容は現段階では確定しておらず、これを担う中枢的機関であるNIHのワーキンググループで検討中であるが、平成25年9月に発表された中間報告によれば、「相互作用をもつ神経細胞の構成する神経回路の解析」が脳機能研究の革新的進歩のための中核であり、「神経回路を構成する個々の細胞を同定し、その特徴を抽出し、それらのシナプス結合の実態を明らかにし、行動中の動物で神経回路中の細胞のダイナミックな活動状態を観察し、さらにそれらの活動に介入することにより行動を人工的に制御する」研究の重要性を強調している。

本研究領域は、脳の構造・機能・病態の理解には、「分子-細胞(ニューロン・グリア)-神経回路(局所神経回路・広域神経ネットワーク)-複合システムとしての脳」という複数の階層を包含した総合的なアプローチが必要であるとして、この階層の中で要の位置にある神経回路の形成・動作の制御機構の解明と制御技術の開発を通じて、脳の統合的理解と科学技術イノベーション創出への寄与を目指したものであり、脳科学研究の世界的潮流に先駆けて発進したものである。上記の巨大プロジェクトが本格的に稼働した場合、本研究領域

の活動は規模と体系性において劣ることになるが、その質と密度においては勝るものとなることを目指している。すでに BRAIN Initiative のワーキンググループで検討中の研究課題に先行する成果が数多く得られており、今後も世界をリードする神経回路研究の成果を産出し続けていきたい。

以上