

戦略的創造研究推進事業
- C R E S T プログラム -

研究領域「脳を知る」

研究領域評価用資料

平成 15 年 3 月 17 日

1．戦略目標

「脳機能の解明」

脳は多くの画期的な発見が行われる可能性を秘めている研究対象であり、21世紀に残された数少ない巨大フロンティアのひとつである。また、脳科学の進歩は、人間たる所以の根元である脳を知ることにつながり、脳を知るとは即ち人間を理解することにつながる。また、脳科学研究の成果は、脳の老化の防止、アルツハイマー病等脳・神経系の困難な病気の克服、脳の原理を生かしたコンピュータやロボットの開発による新技術・新産業の創出につながる。このような意味で脳科学の推進を図り、脳機能の解明を行うことは、正に人類課題となってきた。

したがって、戦略目標を、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・新産業の創出にも繋がることを念頭においた「脳機能の解明」とする。

なお、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、計画的に取り組む必要がある。

2．研究領域

「脳を知る」(平成7年度発足)

脳機能の解明のうち、人間たる所以の根元である脳の働きの理解を目標とする研究を対象とするものである。

具体的には、「脳の発生分化機構」「神経回路網の構造、機能と形成機構」「脳の高次機能(記憶、学習、意識、情動、認識と生体リズムなど)」「コミュニケーションの脳機能」の解明を目標とする。

3．研究総括

氏名 大塚 正徳 (日本臓器製薬(株) 生物活性科学研究所 顧問)

4. 採択課題・研究費

総研究費 (百万円)				
採択年度	研究代表者	終了時 所属・役職	研究課題	研究費
平成 7年度	岡野栄之	大阪大学大学院医学系研究科・教授	脳神経系を構成する細胞の多様性の形成機構	753
	勝木元也	東京大学医科学研究所・教授	遺伝子変換マウスによる脳研究	757
	金澤一郎	東京大学大学院医学系研究科・教授	ヒト脳の単一神経細胞の発現遺伝子	760
	篠田義一	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・教授	感覚から運動への情報変換の分散階層処理神経機構	542
	深田吉孝	東京大学大学院理学系研究科・教授	脳内光受容とサーカディアンリズム	609
	藤田一郎	大阪大学大学院基礎工学研究科・教授	視覚認識の脳内過程	645
	堀田凱樹	国立遺伝学研究所・所長/教授	神経系構築における Glial cells missing 遺伝子の機能	621
平成 8年度	井原康夫	東京大学大学院医学系研究科・教授	アルツハイマー病における神経細胞死の研究	654
	河野憲二	産業技術総合研究所・部門長	運動指令構築の脳内メカニズム：運動制御から認識へ	579
	田中啓治	理研・脳科学総合研究センター・ディレクター	人間の高度精神過程に関わるコラム構造・配列の研究	517
	野田昌晴	岡崎・基礎生物学研究所・教授	神経ネットワーク形成の遺伝子プログラム	696
	藤澤 肇	名古屋大学大学院理学研究科・教授	神経結合の形成・維持・再編成を制御する分子機構の解明	601
	三品昌美	東京大学大学院医学系研究科・教授	脳形成遺伝子と脳高次機能	708
平成 9年度	市川眞澄	東京都神経科学総合研究所・主任研究員	フェロモンの記憶に関わるシナプスメカニズムの解明	540
	裏出良博	大阪バイオサイエンス研究所・部長	脳膜神経関連の分子機構	652
	小澤静司	群馬大学医学部・教授	シナプス可塑性の分子機構と脳の制御機能	713
	芳賀達也	学習院大学生命分子科学研究所・所長/教授	G 蛋白質共役受容体の高次機能	591
	松崎文雄	理研 発生再生科学総合研究センター グループディレクター	神経系の遺伝的プログラムと可塑的メカニズム	700
	村上富士夫	大阪大学大学院生命機能研究科・教授	脳の神経回路形成と可塑性の分子機構	676

5．研究総括のねらい

これまでの脳研究は、脳機能を担う諸要素（ニューロン、伝達物質、受容体など）を解明することを主眼としてきた。今後は、これら諸要素をシステムとして捉えて、脳機能そのものを解明していくことが、脳研究の潮流となろう。そこで、本領域では、“ヒトの行動発現の源である思考や記憶、総合的な判断力といった脳の機能について、生理的、化学的、分子生物学的、さらには臨床的な見地から研究を行い、脳機能のさらなる解明を目指す”ことを目標とした。

6．選考方針

CREST の基本的考え方として、我が国の広い領域に亘る研究分野の基盤整備は文部省科学研究費補助金にまかせて、CREST は重点領域における画期的研究成果を生み出すことを目標とすることが当時の専務理事川崎雅弘氏らによって強調されたので、この考え方に沿って出来るだけ若い研究者を採択するように努めた。過去の経験から我々は重要な発見は多くの場合、若いしばしば無名の研究者によってなされることを知っているからである。しかし高額の研究費を5年に亘って保障する CREST の制度を考えると、「全く無名」の研究者に賭けることは困難であった。この点は、さきがけ研究などで多人数の若い研究者に中程度の研究費を助成し、その中から重要な発展の見通しのついた研究に CREST によって厚い助成を与え、加速するという現在の制度はある程度理に適ったものと云えよう。今後制度の運用によってさらなる成果が挙げられることを望んでいる。

7．領域アドバイザーについて

領域アドバイザー名	所属	役職	任期
杉田 秀夫	国立精神神経センター	名誉総長	平成8年4月～9年1月
甘利 俊一	理研・脳科学総合研究センター	グループディレクター	平成8年4月～9年1月
川合 述史	自治医科大学 湘南リハビリテーション病院	客員・名誉教授 センター長	平成9年2月～15年3月
酒田 英夫	聖徳栄養短期大学	教授	平成9年2月～15年3月
永津 俊治	藤田保健衛生大学	教授	平成8年4月～15年3月
二木 宏明	理研・脳科学総合研究センター	チームリーダー	平成8年4月～15年3月
濱 清	岡崎・生理学研究所	名誉教授	平成8年4月～15年3月

アドバイザーを選・依頼するに当たっては 1) 脳研究の将来について見識を持っていること、および 2) 脳研究の広い分野を数人のアドバイザーでバランスよくカバーできるよう配慮した。

8．研究領域の運営について

年一回のサイトビジットでできるだけ詳しく研究の進捗状況を聴取した上で、総括のコメントを文書で研究代表に伝えた。但し、研究代表は確立したエキスパートであるので、総括の考えを押し付けるようなことは避けた。

9. 研究を実施した結果と所見

研究領域全体としての特筆すべき研究成果としては下記の研究グループが挙げられる：

岡野栄之教授のグループはヒト神経幹細胞を分離・調整する技術を確立し、パーキンソン病、脊髄損傷などの移植治療に道を開いた。

井原康夫教授のグループはアルツハイマー病の病因解明に取り組み、老人斑の主成分である β タンパクの沈着に γ -secretase と脂質、とくにコレステロールが重要な鍵を握ることを明らかにした。これらの成果は今後アルツハイマー病の早期発見および発症予防に生かされるであろう。

三品昌美教授のグループはマウスにおいて「部位および時期特異的標的遺伝子組み換え法」という困難な技術を開発した。これを用いて近い将来脳の特定の部位で例えば、特定のグルタミン酸受容体を消去した時に動物に起る学習の変化などが明らかにされるだろう。

藤澤肇教授のグループはすでに発見していたニューロピリンおよびプレキシンの生理機能解明を目ざして CREST 研究を開始したが、その直後にニューロピリン1がセマフォリン3Aの受容体であるという重要な発見をした。これに引き続き神経回路形成に関わる新分子の発見、その機能解析などについて多くの成果を挙げた。

野田昌晴教授のグループはニワトリの視覚のために使われる神経回路の形成の分子メカニズムを研究し、特異的神経結合に導く多くの新しい分子を発見した。また新しいナトリウムイオンチャンネル Na_x の塩分摂取調節における役割、およびピロリ菌毒素による胃潰瘍形成の分子機構につき予期しなかった新発見をした。

小澤瀨司教授のグループはウイルスベクターを用いてニューロンあるいはグリアに発現する AMPA 型グルタミン酸受容体の性質を変換させる技術を確立した。この技術を用いて AMPA 受容体のシナプス可塑性やグリア - シナプス間の動的機能連関における役割を明らかにし、さらに AMPA 受容体が脳腫瘍治療の分子標的となる可能性を示唆した。小澤研究代表の共同研究者である平野丈夫教授のグループは電気生理学と分子生物学の技術を併用し、小脳におけるシナプス可塑性の分子機構を解明した。

芳賀達也教授のグループは G タンパク質共役受容体の代表であるムスカリン性アセチルコリン受容体の結晶化と X 線構造解析に取り組み、分解能 9 Å までの回析点を観察し、最終ゴールまであと一歩と迫った。また長年不明であった高親和性コリントランス

ポーターのクローニングに成功し、さらに、リガンドが未知のいわゆるオーファン受容体に対する内在性のリガンドを探索する方法を考案した。

今後の展望としては；

- 1．現在急速に進展しつつある研究（分子生物学的、電気生理学的、臨床医学的など）の延長線上の発展、
- 2．中枢神経系疾患（統合失調症、変性疾患、てんかん、そううつ病、麻薬およびそれに類する薬物の慢性中毒など）の治療、
- 3．教育、学習、言語、犯罪、運動能力など人間の活動を改善するために脳研究の成果が役立つこと、等が挙げられる。

10．総合所見

- 1．若い研究者が高いレベルのグループの中で育った。次世代の育成は最も重要である。
- 2．脳研究の革命的進歩が近い将来「人間の行動・活動の改善」に実質的效果を実現するであろう。
- 3．若い研究者に、最も必要な時期に、それを発見して、必要な額だけサポートすることが重要である。

領域評価用資料 添付資料（CRESTプログラム）
研究領域「脳を知る」

1. 応募件数・採択件数

応募件数・採択件数一覧表

採択年度	(A)応募件数	(B)採択件数	(C)倍率
7 年度	1 3 2 件	7 件	1 8 . 9 倍
8 年度	1 3 5 件	6 件	2 2 . 5 倍
9 年度	1 1 0 件	6 件	1 8 . 3 倍

2. 主要業績

研究代表者が CREST の代表的成果と認める論文

岡野 栄之

「脳神経系を構成する細胞の多様性の形成機構」

1) Roy, N. S., Wang, S., Jiang, L., Kang, J., Restelli, C., Fraser, R. A. R., Couldwell, W. T., Kawaguchi, A., Okano, H., Nedergaard, M. and Goldman, S. A. ; In vitro neurogenesis by neural progenitor cells isolated from the adult human hippocampus . *Nature Medicine*, **6** , 271-278 (2000)

成人脳の海馬・歯状回においてはニューロン新生が起ることが知られており、神経系前駆細胞が存在することが示唆されてきた。我々は、成人の海馬からこの神経系前駆細胞を同定・分離する方法を確立した。神経系前駆細胞に選択的に発現する遺伝子の制御領域の支配下に、緑色蛍光タンパク質を発現させるレポーターDNAを海馬の細胞に導入し、神経系前駆細胞を蛍光により同定し、これをセルソーターを用いて分離することができた。ここで分離した細胞が培養下で成熟したニューロンへ分化することが、細胞の形態やマーカー分子の発現、さらに生理学的な解析から明らかとなった。

2) Kawaguchi, A., Miyata, T., Sawamoto, K., Takashita, N., Murayama, A., Akamatsu, W., Ogawa, M., Okabe, M., Tano, Y., Goldman, S. A. and Okano, H. ; Nestin-EGFP transgenic mice : visualization of self-renewal and multipotency of the CNS stem cells. *Mol. Cell. Neurosci.*, **17**, 259-273 (2001)

神経幹細胞を可視化し、生け捕りにすることは、中枢神経系の再生を目指した上で重要な研究戦略となる。この点を可能にするために、生きた神経幹細胞を生け捕りにするためのレポーター遺伝子(nestin-EGFP)を構築した。同レポーター遺伝子を有するトランスジェニックマウスでは、脳内の未分化な細胞がGFPを発現しており、セルソーターを用いてGFP強陽性細胞を分画したところ、同分画中には、マウスE14の脳内の約95%もの神経幹細胞が含まれることが明らかとなった。

3) Okabe, M., Imai, T., Kurusu, M., Hiromi, Y. and Okano, H.: Translational repression determines a neuronal potential in *Drosophila* asymmetric cell division. *Nature*, **411** , 94-98, 2001

動物の発生過程において非対称性分裂は、細胞の多様性を生むための基本的な仕組みである。今回、我々はショウジョウバエ神経系の細胞系譜における非対称性分裂が、RNA結合性蛋白質Musashiを介する転写抑制因子Tramtrack 69 (TTK 69) 蛋白質の翻訳の抑制によって担われていることを明らかにした。

勝木元也

「遺伝子変換マウスによる脳研究」

1) Manabe, T., Aiba, A., Yamada, A., Ichise, T. and Katsuki, M. ; Regulation of long-term potentiation by H-Ras through NMDA receptor phosphorylation. *J. Neuroscience*, **20** , 2504-2511 (2000)

H-Rasは、脳の神経細胞で高い発現が認められるG結合タンパク質である。その遺伝子破壊マウスは、記憶と学習とに関連する長期増強(LTP)が、正常マウスより亢進し、グルタミン酸受容体のNMDA受容体のうち、NR2A, NR2Bのチロシンリン酸化が上昇していた。LTPの大きさを制御する分子としては最初の発見である。

2) Ichise, T., Kano, M., Hashimoto, K., Yanaguhara, D., Nakao, K., Shigemoto, R., Katsuki, M. and Aiba, A. ; mGluR1 in cerebellar Purkinje cells essential for Long-term depression, climbing fiber synapse elimination and motor coordination. *Science*, **288** , 1832-1835 (2000)

代謝型グルタミン酸受容体mGluR1は、小脳のプルキンエ細胞および脳の全域で発現している。この分子を欠損したマウスは、長期抑圧(LTD)が欠損し、運動失調を起こすことが知られている。そこで、この欠損マウスに、プルキンエ細胞に特異的に発現するL7プロモータ支配下にmGluR1遺伝子を構築したトランスジェニックマウスを作製した。その結果、LTDおよび運動失調が回復し、mGluR1の、プルキンエ細胞での回路形成の役割を明らかにした。

金澤一郎

「ヒト脳の単一神経細胞の発現遺伝子」

1) Jeong, S-Y., Goto J., Hashida, H., Suzuki T., Ogata, K., Masuda, N., Hirai, M., Isahara, K., Uchiyama, Y. and Kanazawa, I. ; Identification of a novel human voltage-gated sodium channel α subunit gene, SCN12A. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 267, 262-270 (2000)

ヒト脳に発現している機能分子の内、脳活動に直結するナトリウムイオンチャンネルのカatalogを作成する第一歩として、新規のナトリウムイオンチャンネルの探索を行った。その結果、テトロドトキシン非感受性の新しいチャンネルを発見してその全塩基配列を決定し、ユニークな脳内の発現パターンを見いだした。

2) Nakamura, K., Jeong, S-Y., Uchiyama, T., Anno, M., Nagashima, K., Nagashima, T., Ikeda, S., Tsuji, S. and Kanazawa, I. ; SCA17, a novel autosomal dominant cerebellar ataxia caused by an expanded polyglutamine in TATA-binding protein. *Human Mol. Genet.*, 10, 1441-1448 (2001)

CAGリピート病はこれまで十数種類知られているが、他にもあり得る。そこで異常に伸長したポリグルタミン鎖のみを検出する特異抗体を用いて常染色体優性遺伝する家系をスクリーニングした。その結果、転写因子であるTATA結合蛋白遺伝子内のCAGリピートに異常伸長を示す新規の疾患を世界で初めて発見した。

3) Hashida, H., Goto, J., Suzuki, T., Jeong, S-Y., Masuda, N., Ooie, T., Tachiki, Y., Tsuchiya, H. and Kanazawa, I. ; Single cell analysis of CAG repeat in brains of dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA). *J. Neurol. Sci.*, 190, 87-93 (2001)

CAGリピート病の中には、組織ごとに伸長したリピートの長さが異なるものがある。これをモザイクと言う。しかし、単一神経細胞ごとに検討した研究はない。そこで我々が開発したレザ-ダイセクターを用いて、組織間のモザイクが最も明らかなDRPLA小脳で単一細胞でのリピートの検索を行った。その結果、驚くべきことにプルキンエ細胞には著しいモザイクを見いだしたが顆粒細胞にはほとんどモザイクがないという、同じ神経細胞でも違いがあることを単一神経細胞レベルでは世界で初めて発見した。

篠田 義一

「感覚から運動への情報変換の分散階層処理神経機構」

1) Izawa, Y., Sugiuchi, Y. and Shinoda, Y. ; Neural organization from the superior colliculus to motoneurons in the horizontal oculomotor system of the cat. *J. Neurophysiology*, 81, 2597-2611 (1999)

サッケード眼球運動を引き起こす信号は、大脳前頭眼野から上丘を介して眼運動細胞に伝えられるが、そのうち上丘からの水平系眼球運動の神経機構に関して、神経生理学的・解剖学的方法を用いたシナプス性の興奮性及び抑制性の経路とその介在細胞を明らかにした。

2) Wu, H.-S., Sugihara, I. and Shinoda, Y. ; Projection patterns of single mossy fibers originating from the lateral reticular nucleus in the rat cerebellar cortex and nuclei. *J. Comparative Neurology*, 411, 97-118 (1999)

眼球運動制御に重要な役割を果たす小脳は、入力として苔状線維と登上線維の2種類がある。この2種類の小脳における運動制御様式を理解するために連続切片を用いた再構築を行い単一苔状線維の全貌を明らかにした。中枢神経系内で単一投射細胞の全貌が明らかにされたのは、この細胞が初めてである。

3) Sugihara, I., Wu, H.-S. and Shinoda, Y. ; The entire trajectories of single olivocerebellar axons in the cerebellar cortex and their contribution to cerebellar compartmentalization. *J. Neuroscience*, 21, 7715-7723 (2001)

小脳単一登上線維の全貌を明らかにした。単一オリブ小脳細胞は、平均8個の登上線維を持ち、前後方向に数小葉に広がるが、内外方向には300ミクロンしか広がらず、この極めて巾の狭い前後方向の帯状構造が小脳皮質の機能単位であることを示した。

深田吉孝

「脳内光受容とサーカディアンリズム」

1) Kamon Sanada, Yuichiro Hayashi, Yuko Harada, Toshiyuki Okano and Yoshitaka Fukada ; Role of circadian activation of mitogen-activated protein kinase in chick pineal clock oscillation. *J. Neurosci.* 20, 986-991 (2000)

光感受性の時計組織であるニワトリ松果体において、MAPK 活性が日周変動すると共に、時計の位相シフトを起こす光刺激に伴って MAPK 活性が急激に抑制されることを見出した。その上に立ち、MAPK 経路が時計発振中枢に寄与することを初めて示した。

2) Toshiyuki Okano, Kazuyuki Yamamoto, Keiko Okano, Tsuyoshi Hirota, Takaoki Kasahara, Momoko Sasaki, Yoko Takanaka and Yoshitaka Fukada ; Chicken pineal clock genes: implication of BMAL2 as a bidirectional regulator in the circadian clock oscillation. *Genes Cells*, 6, 825-836 (2001)

概日時計のモデル系であるニワトリ松果体細胞から、時計発振を構成する一群の時計遺伝子を単離し、その過程で新規の転写因子 BMAL2 を同定した。BMAL2 は転写の促進と阻害という両方向の調節機能を持つ極めてユニークな時計分子であることを示した。

3) Masao Doi, Yoshito Nakajima, Toshiyuki Okano, and Yoshitaka Fukada ; Light-induced phase-delay of the chicken pineal circadian clock is associated with the induction of cE4bp4, a potential transcriptional repressor of cPer2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98, 8089-8094 (2001)

時刻特異的に光誘導される遺伝子を標的とした新規のスクリーニング法により、時計遺伝子 Per2 の発現を光依存的に抑制する転写因子 E4BP4 を同定した。概日時計の基本特性である位相依存的な光位相シフトの分子実体を明らかにした最初の例といえる。

藤田 一郎

「視覚認識の脳内過程」

1) Takanori Uka, Hiroki Tanaka, Makoto Kato, Ichiro Fujita ; Behavioral evidence for visual perception of 3-dimensional surface structures in monkeys. *Vision Research*, 39, 2399-2410 (1999)

2次元網膜像からその像を投影した物体の3次元面構造を復元することは、多義的な答えの中から一つの答えを選ぶ不良設定問題の典型である。サルが、この過程でヒトと同様の物体の面の奥行き構造を知覚していることを行動学的に証明した。

2) Takanori Uka, Hiroki Tanaka, Kenji Yoshiyama, Makoto Kato, Ichiro Fujita ; Disparity selectivity of neurons in monkey inferior temporal cortex. *Journal of Neurophysiology*, 84, 120-132 (2000)

霊長類の脳において、従来、頭頂葉を中心に処理されていると考えられてきた両眼視差(左右網膜像のわずかなずれ)の情報が、側頭葉の視覚連合野でも処理されていることを発見した。

3) Yi Wang, Ichiro Fujita, Yusuke Murayama ; Neuronal mechanisms of selectivity for object features revealed by blocking inhibition in inferotemporal cortex. *Nature Neuroscience*, 3, 807-813 (2001)

抑制性伝達物質 GABA を介した下側頭葉皮質内でのニューロン間相互作用が、下側頭葉皮質ニューロンが複雑な視覚図形に反応する性質の形成に貢献していることを示した。

堀田 凱樹

「神経系構築におけるショウジョウバエ glial cells missing 遺伝子の機能」

1) Masaki Hiramoto, Yasushi Hiromi and Yoshiki Hotta ; The Drosophila Netrin receptor Frazzled, guides axons by controlling Netrin distribution. *Nature*, 406, 886-889 (2000)

神経軸索走行の決定機構に関するグリア細胞の役割を gcm 突然変異体を用いて研究する中で、従来から拡散性の誘引因子とその受容体と言われていた Netrin および Fra について、特定の細胞膜領域に局在する Fra が Netrin の局在をさだめ、特定の軸索走行をガイドする新しい機構を発見した。

2) Yasuko Akiyama-Oda, Toshihiko Hosoya and Yoshiki Hotta ; Asymmetric cell division of thoracic neuroblast 6-4 to bifurcate glial and neuronal lineage in Drosophila, *Development*, 126, 1967-1974 (1999)

神経・グリア幹細胞 6-4 がニューロンとグリアに分化する不等細胞分裂の際における gcm 遺伝子の発現、その産物の細胞内局在などの重要性を解析した。幹細胞の分化の「瞬間」における詳細な遺伝子発現解析の最初の例といえる。

3) Yasuko Akiyama-Oda, Yoshiki Hotta, Shoichiro Tsukita and Hiroki Oda ; Mechanism glia-neuron cell fate switch in the Drosophila thoracic and neuroblast 6-4, *Development*, 127, 3513-3522 (2000)

各体節神経節に存在する神経・グリア幹細胞 6-4 の分裂時における gcm 発現とその産物の局在とを胸部神経節と腹部神経節とで比較検討し、その違いがその後の細胞系譜の違いを生じる機構を詳し

く解析した。またPros や Miranda・inscutable 突然変異を利用して、gcm の発現が Pros 遺伝子の支配下にあることを明らかにした。

井原 康夫

「アルツハイマー病における神経細胞死の研究」

1) Funato, H., Yoshimura, M., Yamazaki, T., Saido, T. C., Ito, Y., Yokofujita, J., Okeda, R. and Ihara, Y. ; Quantitation of amyloid β -protein ($A\beta$) in the cortex during aging and in Alzheimer's disease. *Am. J. Pathol.* **152**, 1633-1640 (1998)

ヒト剖検脳内の $A\beta$ を ELISA で解析し、ヒトに於ける $A\beta$ 蓄積過程を明らかにした。とくに一般人口の過半数以上において40-50歳から指数関数的に $A\beta$ の蓄積が開始することを見いだした。

2) Oshima, N., Morishima-Kawashima, M., Yamaguchi, H., Yoshimura, M., Sugihara, S., Khan, K., Games, D., Schenk, D. and Ihara, Y. ; Accumulation of amyloid β -protein in the low-density membrane domain accurately reflects the extent of β -amyloid deposition in the brain. *Am. J. Pathol.* **158**, 2209-2218 (2001)

ヒト剖検脳に蓄積する $A\beta$ 量が低密度膜画分の $A\beta$ 量とよく相関することを見つけた。この観察は、低密度膜画分の $A\beta$ が蓄積に関与していることを示唆する。

3) Gu, Y., Misonou, H., Sato, T., Dohmae, N., Takio, K. and Ihara, Y. ; Distinct intramembrane cleavage of the β -amyloid precursor protein family resembling γ -secretase-like cleavage of Notch. *J. Biol. Chem.* **276**, 35235-35238 (2001)

$A\beta$ の前駆体 APP は type 1 membrane protein であり、ちょうど膜の真ん中で切断されて $A\beta$ が生じる。 $A\beta$ が切断されて生じる APP の断端 (CTF γ) を精製して、シーケンスしたところ、CTF γ 49-99, 50-99 が得られ、期待された CTF γ 41-99, 43-99 は得られなかった。 $A\beta$ 産生は想像以上に複雑らしいことが判明した。

河野憲二

「運動指令構築の脳内メカニズム」

1) A. Takemura, Y. Inoue, H. Gomi, M. Kawato and K. Kawano ; Change in neuronal firing patterns in the process of motor command generation for the ocular following response. *J. Neurophysiol.* **86**, 1750-1763 (2001)

サル の追従眼球運動の発現に関与している大脳MST野、橋核、小脳を含む経路で、どのように運動指令が構築されているのかを明らかにするために、入力である感覚情報と出力である運動情報がこの3つの領域の単一ニューロンの発火の時間パターンにどのようにコードされているか解析した。

2) A. Takemura, Y. Inoue, K. Kawano, C. Quaia and F. A. Miles ; Single unit activity in cortical area MST associated with short-latency disparity-vergence eye movements: Evidence for population coding. *J. Neurophysiol.* **85**, 2245-2266 (2001)

サル大脳MST野には、視差によって起こる輻輳開散運動に先行して発火を始めるニューロン群があり、そのニューロンの視差のチューニング・カーブの集団としての和は、それぞれが記録されたサルの輻輳開散運動の視差のチューニング・カーブとほぼ一致した。

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

上肢の到達運動を実行しているサルの小脳半球第5小葉からプルキンエ細胞を記録すると、多くの場合複雑スパイクが、1) 運動の開始時には「行く先」を、2) 運動の終了直後には「相対的な誤差」に関する情報を表現していた。

田中啓治

「人間の多次精神過程にかかわるコラム構造・配列の研究」

1) Kang Cheng, R. Allen Waggoner, and Keiji Tanaka ; Human ocular dominance columns as revealed by high-field functional magnetic resonance imaging, *Neuron*, **32**, 369-374 (2001)

4テスラの磁気共鳴イメージング装置を用いた非侵襲計測システムを開発し、ヒトの第一次視覚野の眼優位性コラムを頭皮上から計測することに成功した。ヒトの眼優位性コラムはサルの場合と同じくストライ

ブを構成したが、ひとつのコラムの幅は平均1ミリでサルの場合の2倍であった。

2) Keiji Tanaka ; Mechanisms of visual object recognition studied in monkeys, *Spatial Vision*, 13, 147-163 (2000)

サルの下側頭葉皮質の神経細胞の刺激選択性を微小電極法で調べ、似た図形特徴に反応する細胞が 0.5 ミリ程度の幅を持ったコラム状の局所領域に固まって存在することを見出した。さらに光計測法を用いてコラムの空間配置を調べ、似た図形特徴に反応するコラムが隣り合っており並んでいる構造を見出した。

野田昌晴

「神経ネットワーク形成の遺伝子プログラム」

1) Sakuta, H., Suzuki, R., Takahashi, H., Kato, A., Shintani, T., Iemura, S., Yamamoto, T. S., Ueno, N. and Noda, M. ; Ventroptin: A novel BMP-4 antagonist expressed in a double-gradient pattern in the retina. *Science*, 293, 111-115 (2001)

新規の BMP-4 中和分子である Ventroptin を発見するとともに、これが網膜の発生において背腹軸の決定に関与すること、またその後 Ephrin A2 発現調節を通して前後軸方向の視神経投射をも調節することを明らかにした。

2) Kawachi, H., Fujikawa, A., Maeda, N. and Noda, M. ; Identification of GIT1/Cat-1 as a substrate molecule of protein tyrosine phosphatase ζ/β by the yeast substrate-trapping system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98, 6593-6598 (2001)

Yeast Two-hybrid 法を基にして PTPase 一般に使用できる基質同定法を開発し、PTP ζ の基質分子として GIT1 を同定した。

3) Watanabe, E., Fujikawa, A., Matsunaga, H., Yasoshima, Y., Sako, N., Yamamoto, T., Saegusa, C. and Noda, M. ; Nav2/NaG channel is involved in control of salt intake behavior in the central nervous system. *J. Neurosci.* 20, 7743-7751 (2000)

これまで機能不明であった Nax 遺伝子に lacZ をノックインしたマウスを作成し、これが脳室周囲器官に発現すること、また Na イオン濃度を検知するセンサーとして働くことを示した。

藤澤 肇

「神経結合の形成、維持、再編成を制御する分子機構の解明」

1) T. Kitsukawa, M. Simizu, M. Sanbo, T. Hirata, M. Taniguchi, Y. Bekku, T. Yagi and H. Fujisawa ; Neuropilin-semaphorin III/D chemorepulsive signals play a crucial role in peripheral nerve projection in mice. *Neuron*, 19, 995-1005 (1997)

ニューロピリン1遺伝子ノックアウトマウスを作製し、ニューロピリン1がセマフォリン3Aの機能的なレセプターであること、ニューロピリン1を介したセマフォリン3Aシグナルが末梢神経線維の秩序だった走行と投射に不可欠であることを証明した。

2) T. Kawasaki, Y. Bekku, F. Suto, T. Kitsukawa, M. Taniguchi, I. Nagatsu, T. Nagatsu, K. Itoh, T. Yagi and H. Fujisawa ; Requirement of neuropilin - 1 -mediated Sema3A signals in patterning of the sympathetic nervous system. *Development*, 129, 671-680 (2002)

ニューロピリン1遺伝子ノックアウトマウス、セマフォリン3A遺伝子ノックアウトマウスで交感神経系の形成異常が生ずることを見だし、交感神経節ニューロン前駆細胞が正しい標的領域に集積する過程がニューロピリン1を介したセマフォリン3Aシグナルに依って制御されていることを証明した。

3) Y. Sato, T. Hirata, M. Ogawa and H. Fujisawa: Requirement for early-generated neurons recognized by monoclonal antibody lot1 in the formation of lateral olfactory tract. *J. Neurosci.*, 18, 7800-7810 (1998)

マウス嗅覚神経回路を培養下で再構築する技術を開発し、この系を用いて、モノクローナル抗体法を用いて嗅球軸索をガイドする新たな道標細胞、lot 細胞を同定した。

4) K. Senzaki, M. Ogawa and T. Yagi ; Proteins of the CNR family are multiple receptors for Reelin. *Cell*, 99, 635-647 (1999)

新規 Fyn 結合分子 CNR を発見し、これがファミリーを構成し Reelin の多重レセプターとなっていることを明らかにし、CNR が大脳皮質での細胞移動制御に関与する可能性を示した。

三品 昌美

「脳形成遺伝子と脳高次機能」

1) Kiyama, Y., Manabe, T., Sakimura, K., Kawakami, F., Mori, H. and Mishina, M. ; Increased thresholds for long-term potentiation and contextual learning in mice lacking the NMDA-type glutamate receptor $\epsilon 1$ subunit. *J. Neurosci.* 18, 6704-6712 (1998)

NMDA型グルタミン酸受容体 $\epsilon 1$ サブユニット欠損マウスでは、海馬CA1領域のNMDA受容体チャネル活性の低下によりLTP誘導の閾値が上昇し、同時に文脈依存学習の閾値も上昇していることを明らかにした。これらの結果は、NMDA受容体依存性シナプス可塑性が記憶・学習の基盤となっているとの考えを強く支持する。

2) Hayashi, T., Umemori, H., Mishina, M. and Yamamoto, T. ; The AMPA receptor interacts with and signals through the protein tyrosine kinase Lyn. *Nature*, 397, 72-76 (1999)

小脳のAMPA型グルタミン酸受容体チャネルのC末端側細胞質領域にはLynチロシンキナーゼがSH領域を介して相互作用しており、強い活性化の条件下では直接Lynチロシンキナーゼを介して下流にシグナルを伝え、BDNF誘導に関わる可能性を示した。

3) Tsujita, M., Mori, H., Watanabe, M., Suzuki, M., Miyazaki, J. and Mishina, M. ; Cerebellar granule cell-specific and inducible expression of Cre recombinase in the mouse. *J. Neurosci.* 19, 10318-10323 (1999)

脳の部位時期特異時標的遺伝子組換え系として、変異プロゲステロン受容体のホルモン結合領域と遺伝子組換え酵素Creリコンビナーゼの融合蛋白遺伝子をNMDA受容体 $\epsilon 3$ サブユニット遺伝子プロモーターの制御下に発現するマウスを作成し、小脳顆粒細胞特異的にかつ時期特異的に遺伝子をノックアウトすることを可能にした。

市川眞澄

「フェロモン記憶に関わるシナプスメカニズムの解析」

1) Matsuoka M., Yamagata K., Sugiura H., Yoshida-Matsuoka J., Norita M. and Ichikawa M. ; Expression and regulation of the immediate-early gene product Arc in the accessory olfactory bulb after mating in male rat. *Neuroscience*, 111, 251-258 (2002)

刺激に対して反応する特定のシナプスを同定する目的で、Arc 遺伝子の発現を解析した結果、交尾後に副嗅球の顆粒細胞に Arc が発現することが確認された。Arc は記憶機構の解明に対する有効なマーカーとして広く研究に用いることができる。

2) Otsuka T., Ishii K., Osako Y., Okutani F., Taniguchi M., Oka T. and Kaba H. ; Modulation of dendrodendritic interactions and mitral cell excitability in the mouse accessory olfactory bulb by vaginocervical stimulation. *Eur. J. Neurosci.* 13, 1833-1838 (2001)

in vivo の電気生理学的解析により、膣刺激が副嗅球の僧帽細胞へのフィードバック抑制を減弱させ、単一ニューロン活動を促進することを明らかにした。この機構がフェロモン記憶に重要である。

3) Hagino-Yamagishi K., Matsuoka M., Ichikawa M., Wakabayashi Y., Mori Y. and Yazaki K. ; The mouse putative pheromone receptor was specifically activated by stimulation with male mouse urine. *J. Biochem.* 129, 509-512 (2001)

1型フェロモン受容体遺伝子を組み込んだ細胞にフェロモンを含む尿分画を投与し、カルシウムイメージング法で検出した結果、1型受容体は雄マウス尿特異的に活性化されることが示された。この技術は、フェロモン検出系として有用である。

裏出 良博

「研究課題：脳膜神経相関の分子機構」

1) Beuckmann C.T., Lazarus M., Gerashchenko D. Y., Mizoguchi A., Nomura S., Mohri I., Uesugi A., Kaneko T., Mizuno N., Hayaishi O. and Urade Y. ; Cellular localization of lipocalin-type prostaglandin D synthase (β - trace) in the central nervous system of the adult rat. *J. Comp. Neurol.* 428, 62-78 (2000)

リポカリン型 PGD 合成酵素の局在を調べた結果、本酵素はくも膜細胞の核の外膜で産生され、分泌

腔胞に貯えられた後、脳脊髄液に分泌されることがわかった。また、くも膜に分布するマクロファージにも本酵素の分布が確認されたが、この細胞では本酵素の免疫活性がライソゾーム内に限局して観察されるので細胞外から取り込まれたものと考えられた。

2) Mizoguchi A., Eguchi N., Kimura K., Kiyohara Y., Qu W. M., Huang ZL, Mochizuki T, Lazarus M, Kobayashi T, Kaneko T, Narumiya S, Urade Y. and Hayaishi O. ; Dominant localization of prostaglandin D receptors on arachnoid trabecular cells in mouse basal forebrain and their involvement in the regulation of non-rapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 11674-11679 (2001)

PGD₂ は中枢神経系において主要な PG で、強力な睡眠誘発作用を示す。リポカリン型 PGD 合成酵素はくも膜全体に分布するが、DP 受容体は前脳基底部を中心とする脳底部のくも膜柱状細胞の細胞膜に局在する。くも膜で産生された PGD₂ は、前脳基底部くも膜柱状細胞上の DP 受容体に作用し、細胞外アデノシン濃度の上昇を介して睡眠を誘発することがわかった。

小澤 静司

「シナプス可塑性の分子機構と脳の制御機能」

1) Iino, M., Goto, K., Kakegawa, W., Okado, H., Sudo, M., Ishiuchi, S., Miwa, A., Takayasu, Y., Saito, I., Tsuzuki, K. and Ozawa, S. ; Glia-synapse interaction through Ca²⁺-permeable AMPA receptors in Berg-mann glia. *Science*, 292, 926-929 (2001)

小脳ベルクマングリア細胞のカルシウム透過性 AMPA 受容体の活動がシナプスを取り巻くグリア突起の形態を制御し、ブルキンエ細胞の興奮性シナプス伝達を正常に維持する役割を果たすことを明らかにした。

2) Kakegawa, W., Yamada, N., Iino, M., Kameyama, K., Umeda, T., Tsuzuki, K. and Ozawa, S. ; Postsynaptic expression of a new calcium pathway in hippocampal CA3 neurons and its influence on mossy fiber long-term potentiation. *J. Neurosci.* 22, 4312-4320 (2002)

海馬 CA3 錐体細胞の苔状線維シナプスのシナプス後部に新たなカルシウム流入経路を形成させる実験を行い、この部位の長期増強は、シナプス後部のカルシウム動態には依存せずに起こることを明らかにした。

3) Kawaguchi, S. and Hirano, T. ; Suppression of inhibitory synaptic potentiation by presynaptic activity through postsynaptic GABA_B receptors in a Purkinje neuron. *Neuron*, 27, 339-347 (2000)

小脳ブルキンエ細胞の抑制性シナプスにおいて、シナプス活動が持続性のシナプス伝達増強の発現を抑えるという、新たなシナプス可塑性制御機構を発見した。

芳賀 達也

「G 蛋白質共役受容体の高次構造」

1) Okuda, T., Haga, T., Kanai, Y., Endou, H., Ishihara, T. and Katsura, I. ; Identification and characterization of the high-affinity choline transporter. *Nature Neuroscience*, 3, 120-125 (2000).

コリン作動性神経に局在し、アセチルコリン合成の律速段階となる、高親和性コリントランスポーターを同定し、その性質を調べた。

2) Furukawa, H., Hamada, T., Hayashi, M.K., Haga, T., Muto, Y., Hirota, H., Yokoyama, S., Nagasawa, K., and Ishiguro, M. ; Conformation of ligands bound to the muscarinic acetylcholine receptor. *Molecular Pharmacol.* 62, 778-787 (2002)

ムスカリン性アセチルコリン受容体に結合したアセチルコリン同族体の立体構造を決定し、それが溶液中の構造とも、これまで予想されていた構造とも異なることを示した。

3) Takeda, S., Kadowakic, S., Haga, T., Takaesu, H. and Mitaku, S. ; Identification of G protein-coupled receptor genes from the human genome sequence. *FEBS Lett.* 520, 97-101 (2002)

ヒトゲノム配列から G タンパク質共役受容体をコードする遺伝子を探し出す方法を工夫し、新しい G タンパク質共役受容体候補 340 (匂い受容体 281、味受容体 11、内在性リガンド受容体 50) を同定した。

松崎 文雄

「神経系の遺伝的プログラムと可塑的メカニズム」

1) Ikeshima-Kataoka, H., Skeath, J. B., Nabeshima, Y., Doe C. Q. and Matsuzaki, F. ; Miranda directs

Prospero to a daughter cell during *Drosophila* asymmetric divisions. *Nature*, **390**, 625-629 (1997).

ショウジョウバエ神経幹細胞の非対称分裂に際して転写因子 Prospero を結合し不等分配するアダプター分子 Miranda を同定し、その突然変異を用いて、幹細胞の非対称分裂が神経細胞の個性の確立に必須な役割を果たすことを証明した。

2) Matsuzaki, F., Ohshiro, T., Ikeshima-Kataoka, H. and Izumi, H. ; Miranda localizes *staufen* and *prospero* asymmetrically in mitotic neuroblasts and epithelial cells in early *Drosophila* embryogenesis. *Development*, **125**, 4089-4098 (1998)

ショウジョウバエ神経幹細胞が分裂する際、Prospero 蛋白に結合して不等分配する Miranda が、Prospero の mRNA の不等分配にも機能することを示し、また、神経幹細胞の非対称分裂を制御する細胞極性が、上皮細胞に典型的な apical-basal 極性と共通点を持つことを明らかにした。

3) Ohshiro, T., Yagami, Y., Zhang, C. and Matsuzaki, F. ; Role of tumor suppressor proteins in *Drosophila* neuroblast divisions. *Nature*, **408**, 593-596 (2000)

ショウジョウバエ神経幹細胞の非対称性を制御する遺伝子の遺伝的スクリーニングを行い、2種のがん抑制遺伝子 *giant larvae* と *discs large* が神経幹細胞の極性の足場として機能し、神経の運命決定因子の不均等分配に必要とされることを発見した。

村上富士夫

「脳の神経回路形成と可塑性の分子機構」

1) Shirasaki, R., Katsumata, R and Murakami, F. ; Change in chemo-attractant responsiveness of developing axons at an intermediate target. *Science*, **279**, 105-107 (1998)

底板によって正中線まで導かれた交差性軸索が、一度底板を超えるとネトリンを含めた底板由来の拡散性誘引因子全てに対してその応答性を失うことを示した。また、軸索が底板細胞と接触することにより、軸索の誘引因子に対する応答性が制御されていることを示した。

2) Shirasaki, R. and Murakami, F.: Crossing the floor plate triggers sharp turning of commissural axons. *Dev. Biol.* **236**, 99-108 (2001)

中脳から脊髄にかけて存在する交連性線維は底板を通過後直角ターンして前後軸に沿って進むようになるが、そのためには底板と遭遇する必要があることを示した。また底板との遭遇によって基板に存在するガイド因子に対する反応性を新たに獲得することを示した。

3) Taniguchi, H., Tamada, A., Kennedy, T.E. and Murakami, F.: Crossing the ventral midline causes neurons to change their response to floor plate and alar plate attractive cues during transmedian migration. *Dev. Biol.* **249**, 321-332 (2002)

正中線を越えて移動する小脳前核神経細胞は最初腹側正中線の底板によって誘引されるが、正中線を越えると、底板の誘引分子に対する反応性を失い、翼板に誘引されるようになること、正中線における底板由来誘引分子に対する反応性消失は底板との接触に依存するが、翼板由来誘引分子に対する反応性獲得は底板との接触を必要としないことを示した。

3. シンポジウム等

シンポジウム名	日時	場所	入場者数	特記事項
脳神経科学の最先端	平成 9 年 11 月 17 日 ~ 18 日	ヤマハホール	1 6 0 名	
脳神経科学の最先端 1998	平成 10 年 12 月 10 日 ~ 11 日	千里ライオンセンター	4 1 3 名	
脳神経科学の最先端 1999	平成 11 年 12 月 3 日 ~ 4 日	名古屋国際会議場	3 4 0 名	
脳神経科学の最先端 Trends in Neuroscience at the Millenium	平成 13 年 1 月 22 日 ~ 24 日	津田ホール	3 8 5 名	
脳神経科学の最先端 2001	平成 13 年 11 月 21 日 ~ 22 日	日本科学未来館	2 5 3 名	
脳神経科学の最先端 2002	平成 14 年 11 月 25 日 26 日	国立京都国際会館	3 1 1 名	

4. 受賞等

受賞者名	賞の名称	授与者名	受賞日（時期）
岡野 栄之	北里賞	慶応義塾大学医学部	平成 10 年 6 月
北澤 茂	塚原仲晃記念賞		平成 11 年

5. その他の重要事項（新聞・雑誌・テレビ等）

・ 科学技術庁または文部科学省にて記者会見

研究代表者名	見出し	日付（解禁時間）
勝木元也	小脳にある受容体が運動制御に必須であることを解明	平成 12 年 6 月 9 日以降
堀田凱樹	神経回路形成の新しいメカニズムを発見	平成 12 年 8 月 24 日以降
松崎文雄	神経発生に働くがん抑制遺伝子を発見	平成 12 年 11 月 30 日以降
岡野栄之	神経前駆細胞の分化を誘導する Musashi 蛋白質	平成 13 年 5 月 3 日以降
小澤澪司	小脳のグリア細胞にある神経伝達物質受容体の役割を解明	平成 13 年 4 月 26 日以降
野田昌晴	網膜内の位置関係を決定するタンパク質の発見とその機能解析	平成 13 年 7 月 6 日以降

6. その他の添付資料

- 1) 資料 1. [チーム別研究予算総括表](#)
- 2) 資料 2. [最盛期のチーム別人員構成表](#)
- 3) 資料 3. [全外部発表数](#)
- 4) 資料 4. [高 Impact Factor 論文](#)
- 5) 資料 5. [外国特許出願一覧表](#)

7. 中間評価結果、事後評価結果

[添付資料参照。](#)

(単位：万円)

予算項目 チーム名	平成8年度				平成9年度				平成10年度			
	設備	人件費	その他	予算	設備	人件費	その他	予算	設備	人件費	その他	予算
岡野	10,729	648	8,505	19,882	2,208	6,158	6,834	15,200	4,107	6,393	7,450	17,950
勝木	7,877	2,261	13,582	23,720	2,669	3,806	8,525	15,000	3,758	2,942	10,050	16,750
金澤	13,182	1,528	8,725	23,435	2,730	5,752	6,518	15,000	2,077	6,338	8,535	16,950
篠田	8,197	1,224	4,442	13,863	3,996	2,873	3,131	10,000	4,549	4,363	2,988	11,900
深田	14,326	573	3,071	17,970	5,141	3,157	3,702	12,000	4,615	4,228	4,207	13,050
藤田	9,666	951	4,733	15,350	5,369	4,572	2,859	12,800	7,429	3,907	3,822	15,158
堀田	11,740	1,569	6,771	20,080	2,722	3,501	4,977	11,200	2,341	3,234	6,475	12,050
井原	7,500	306	2,694	10,500	2,659	4,327	7,014	14,000	2,192	6,909	4,499	13,600
河野	7,365	11	3,324	10,700	6,022	1,514	2,464	10,000	4,654	3,283	3,013	10,950
田中	10,143	265	592	11,000	8,265	1,246	2,489	12,000	6,027	3,057	966	10,050
野田	8,686	82	1,732	10,500	4,334	3,749	5,694	13,777	5,961	5,646	4,163	15,770
藤澤	10,396	93	1,511	12,000	4,581	714	4,205	9,500	3,866	2,678	4,716	11,260
三品	6,768	236	1,996	9,000	7,650	3,233	4,997	15,880	3,630	4,553	7,387	15,570
市川					3,137	139	2,624	5,900	7,531	1,326	4,133	12,990
裏出					3,430	1,410	2,760	7,600	6,201	5,634	5,845	17,680
小澤					6,635	42	2,623	9,300	12,412	961	5,147	18,520
芳賀					2,049	318	3,733	6,100	4,165	2,793	6,592	13,550
松崎					7,221	492	1,587	9,300	10,190	4,620	4,440	19,250
村上					4,982	10	3,408	8,400	9,831	3,952	5,067	18,850
計	126,575	9,747	61,678	198,000	85,800	47,013	80,144	212,957	105,536	76,817	99,495	281,848

(単位：万円)

予算項目 チーム名	平成11年度				平成12年度				平成13年度				平成14年度			
	設備	人件費	その他	予算	設備	人件費	その他	予算	設備	人件費	その他	予算	設備	人件費	その他	予算
岡野	100	6,293	5,707	12,100	131	5,037	5,032	10,200								
勝木	512	5,340	5,298	11,150	0	2,440	6,660	9,100								
金澤	803	6,323	4,424	11,550	0	3,619	5,481	9,100								
篠田	2,341	4,770	2,395	9,506	2,017	3,240	3,743	9,000								
深田	3,222	3,401	2,554	9,177	0	4,583	4,217	8,800								
藤田	3,433	4,868	2,928	11,229	2,168	5,344	2,488	10,000								
堀田	326	5,916	3,560	9,802	0	4,859	4,141	9,000								
井原	1739	6,027	2,984	10,750	759	5,369	3,172	9,300	0	2,653	4,647	7,300				
河野	2,253	4,261	2,086	8,600	2,499	5,498	2,003	10,000	0	2,283	5,417	7,700				
田中	737	3,050	2,221	6,008	23	3,311	3,166	6,500	0	2,254	3,946	6,200				
野田	454	4,981	5,365	10,800	2,368	3,601	4,831	10,800	550	1,986	5,364	7,900				
藤澤	1,513	3,436	4,151	9,100	803	3,992	5,505	10,300	0	1,620	6,380	8,000				
三品	941	3,811	6,548	11,300	2,025	4,372	5,063	11,460	0	2,222	5,378	7,600				
市川	2,215	1,832	4,257	8,304	2,419	2,546	5,275	10,240	600	3,650	5,850	10,100	0	2,303	4,197	6,500
裏出	499	5,526	4,275	10,300	2,092	5,549	4,239	11,880	1,600	5,168	4,032	10,800	0	2,240	4,760	7,000
小澤	4,931	2,875	2,845	10,651	6,592	2,365	3,343	12,300	8,435	2,560	3,205	14,200	1,600	1,184	3,616	6,400
芳賀	712	3,000	4,890	8,602	2,159	4,662	4,879	11,700	1,940	3,470	6,690	12,100	1,400	1,952	3,748	7,100
松崎	4,381	4,652	2,968	12,001	2,524	4,662	3,414	10,600	2,600	4,766	4,534	11,900	1,240	1,395	4,365	7,000
村上	1,263	4,110	5,291	10,664	4,307	3,943	4,000	12,250	510	4,390	5,900	10,800	0	2,698	4,002	6,700
計	32,375	84,472	74,747	191,594	32,886	78,992	80,652	192,530	16,468	37,022	61,343	114,600	4,240	11,772	24,688	40,700

*2 平成12年度迄は実績値、平成13年度は予想値

	大学・研究所職員								事業団雇用者					
グループ	(助)教授	講師・助手	その他	院生など	部・室長	主任研究員	研究員など	小計	研究員	技術員	研究補助員	事務員	小計	合計
岡野G	3	3	7	13	2	0	2	30	4	1	0	1	6	36
勝木G	2	2	2	2	0	0	0	8	1	0	0	1	2	10
金澤G	5	3	3	3	0	0	0	14	3	1	0	1	5	19
篠田G	5	9	1	9	0	0	3	27	2	2	0	0	4	31
深田G	3	4	0	18	0	0	2	27	5	0	0	1	6	33
藤田G	1	2	0	8	0	2	0	13	2	6	0	1	9	22
堀田G	3	2	0	1	2	0	0	8	4	0	2	0	6	14
小計	22	25	13	54	4	2	7	127	21	10	2	5	38	165
井原G	4	3	3	3	4	2	1	20	3	4	1	1	9	29
河野G	0	0	1	4	0	8	2	15	5	2	0	1	8	23
田中G	1	0	0	0	2	1	6	10	2	1	0	1	4	14
野田G	7	2	0	9	0	0	2	20	2	2	1	1	6	26
藤澤G	4	1	3	11	0	0	1	20	3	0	4	1	8	28
三品G	2	3	2	20	0	0	0	27	3	1	3	1	8	35
小計	18	9	9	47	6	11	12	112	18	10	9	6	43	155
市川G	4	7	0	8	0	2	3	24	2	2	0	0	4	28
裏出G	2	1	2	1	1	1	12	20	4	2	1	1	8	28
小澤G	4	7	0	16	0	0	3	30	3	0	0	0	3	33
芳賀G	4	4	2	8	1	0	0	19	0	2	3	1	6	25
松崎G	4	6	1	7	1	0	6	25	2	4	1	1	8	33
村上G	6	8	0	7	0	0	1	22	3	1	1	0	5	27
小計	24	33	5	47	3	3	25	140	14	11	6	3	34	174
事務所														8
合計	64	67	27	148	13	16	44	379	53	31	17	14	115	502

研究代表	H8年度									H9年度									H10年度									H11年度										
	論	文	総説	著書	国際	発表	国内	発表		論	文	総説	著書	国際	発表	国内	発表		論	文	総説	著書	国際	発表	国内	発表		論	文	総説	著書	国際	発表	国内	発表			
	英文	和文	和文	英文	口頭	※X9-	口頭	※X9-	小計	英文	和文	和文	英文	口頭	※X9-	口頭	※X9-	小計	英文	和文	和文	英文	口頭	※X9-	口頭	※X9-	小計	英文	和文	和文	英文	口頭	※X9-	口頭	※X9-	小計		
岡野	14	0	3	0	0	0	0	0	17	12	0	1	0	10	7	26	8	64	11	0	0	1	0	5	28	5	50	28	0	0	0	0	0	3	1	24	10	66
勝木	5	0	2	0	3	0	5	0	15	4	0	2	0	4	0	1	1	12	7	0	2	0	4	0	6	0	19	0	0	0	0	0	4	4	2	10	10	
金澤	12	0	0	0	1	1	0	0	14	8	0	0	0	2	0	4	0	14	19	5	0	1	2	4	4	1	36	14	1	12	0	5	5	5	7	49		
篠田	12	0	0	0	0	0	0	0	12	17	0	0	0	5	5	10	4	41	3	0	0	0	3	4	0	0	10	11	0	0	0	1	0	2	2	16		
深田	1	0	3	1	7	0	1	0	13	4	0	3	1	8	1	4	16	37	1	1	2	0	0	8	11	4	27	5	1	0	2	3	1	9	10	31		
藤田	0	0	0	0	3	0	0	0	3	1	0	1	0	7	0	3	3	15	3	0	5	0	1	0	3	2	14	1	0	3	0	3	6	3	0	16		
堀田	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2	3	2	8	1	0	0	0	2	0	1	0	4	1	0	0	1	2	0	2	5	11		
井原										15	0	0	0	8	2	7	0	32	10	0	0	0	7	0	14	1	32	15	0	0	1	8	3	10	1	38		
河野										4	1	0	0	8	0	3	1	17	7	4	0	0	13	8	8	3	43	5	4	0	0	1	10	6	4	30		
田中										5	0	4	0	4	0	0	0	13	1	0	1	0	5	0	5	0	12	1	0	0	0	7	0	0	0	8		
野田										5	0	0	1	0	1	3	1	11	4	0	0	0	1	0	5	9	19	5	0	0	0	5	2	4	1	17		
藤澤										3	0	0	0	3	0	0	0	6	1	0	1	0	1	2	6	2	13	7	0	0	0	0	1	1	2	11		
三品										12	0	0	0	0	0	3	2	17	11	0	0	0	0	2	5	11	29	3	0	0	1	0	0	8	7	19		
市川																			7	1	0	0	3	6	2	5	24	11	1	12	2	1	5	5	10	47		
裏出																			8	0	4	0	0	0	5	7	24	12	0	1	0	4	4	8	1	30		
小澤																			9	0	0	0	4	2	14	5	34	13	0	0	0	4	0	8	0	25		
芳賀																			5	0	3	0	0	1	0	2	11	6	0	0	0	0	0	0	2	8		
松崎																			2	0	0	0	0	2	2	5	11	12	0	0	1	2	3	9	4	31		
村上																			3	1	1	0	1	0	5	3	14	8	2	0	0	0	1	12	7	30		
合計	45	0	8	2	14	0	6	0	75	90	1	11	2	60	18	67	38	287	113	12	19	2	47	44	124	65	426	158	9	28	8	49	46	120	75	493		

1) 国際発表；国内開催の国際学会を含む。

研究代表	H12年度										H13年度										H14年度										合計												
	論	文	総説	著書	国際	発表	国内	発表			論	文	総説	著書	国際	発表	国内	発表			論	文	総説	著書	国際	発表	国内	発表			論	文	総説	著書	国際	発表	国内	発表					
	英文	和文	和文	英文	口頭	※X9-	口頭	※X9-	小計		英文	和文	和文	英文	口頭	※X9-	口頭	※X9-	小計		英文	和文	和文	英文	口頭	※X9-	口頭	※X9-	小計		英文	和文	和文	英文	口頭	※X9-	口頭	※X9-	小計				
岡野	16	0			0	1	2	9	8	36	0				0	0	0	0	0	0																							
勝木	1	0			0	0	0	0	1	2	2	0			0	0	0	0	0	0	0																						
金澤	4	1		2	0	6	2	5	6	26	2	0			0	0	0	0	0	0	0																						
篠田	7	2		0	0	0	2	6	2	19	3	0			0	0	0	0	0	0	0																						
深田	14	1		0	2	8	5	17	13	60	8	0			0	0	0	0	0	0	0																						
藤田	2	0		1	0	0	6	1	7	17	6	0			0	0	0	0	0	0	0																						
堀田	1	0		0	0	0	0	3	3	7	1	0			0	0	0	0	0	0	0																						
井原	10	0		0	0	9	0	12	0	31	3	0			0	0	0	2	0	2	2																						
河野	2	2		0	0	0	10	5	3	22	2	3			0	0	1	7	0	7	20																						
田中	5	0		0	0	9	1	12	0	27	2	0			0	1	8	0	2	0	13																						
野田	5	0		0	0	1	3	4	6	19	7	0			0	0	0	6	9	2	24																						
藤澤	5	0		0	0	1	2	5	3	16	4	0			0	0	0	2	1	1	0	8																					
三品	14	0		0	1	1	0	2	3	21	13	0			0	0	0	2	0	4	4	23																					
市川	11	0		0	0	2	8	7	13	41	16	0			2	0	1	3	20	15	57	7	2																				
裏出	11	1		0	0	4	3	13	4	36	7	0			0	0	3	10	15	10	45	5	1																				
小澤	13	0		0	0	2	0	8	2	25	15	0			0	0	0	8	0	12	2	37	6																				
芳賀	6	0		0	0	1	1	7	0	15	12	2			0	0	4	3	4	0	25	12	1																				
松崎	14	0		0	0	3	1	8	1	27	10	0			0	0	1	1	0	2	14	8																					
村上	15	0		1	1	0	0	8	3	28	13	0			2	3	7	2	22	3	52	8																					
合計	156	7	4	4	48	46	132	78	304	126	5	4	4	39	20	78	36	312	46	4	6	1	4	16	40	37	154	734	38	80	23	261	203	580	340	2259							

1) 国際発表；国内開催の国際学会を含む。

研究代表者	共同研究者	著者名	雑誌名	IF	巻数	ページ	年
岡野	岡野	M. Matsuno., T. Nakagawa., H. Okano	Nature	29.5	379	168-171	1996
岡野	岡野	A. Muto., T. Inoue., S. Kume	J.Cell Biol.	12.9	135	181-190	1996
岡野	岡野	S. Kume, A. Muto, H. Okano	Science	24.6	278	1940-1943	1997
岡野	岡野	M. Okabe., H. Okano	Development	10.1	124	1045-1053	1997
岡野	岡野	C. Rocheleau., J. Yasuda., H. Okano	Cell	36.2	97	717-726	1999
岡野	岡野	H. Kanuka., K. Sawamoto., N. Inohara.	Mol.Cell	18.1	4	757-769	1999
岡野	岡野	Y. Yoshihara, T. Mizuno, H. Okano	Neuron	16.8	22	33-41	1999
岡野	岡野	S. Hisahara., J. Yuan., T. Momoi.	J.Exp.Med.	15.7	146	361-372	1999
岡野	岡野	K. Sawamoto., P. Winge., S. Koyama	J.Cell Biol.	12.9	146	361-372	1999
岡野	岡野	H. Kanuka., S. Hisahara., K. Sawamoto	PNAS	10.3	96	145-150	1999
岡野	岡野	K. Akamatsu., J. Okano., N. Oosumi	PNAS	10.3	96	9885-9890	1999
岡野	岡野	N. S. Roy, A. Goldman, H. Okano	Nature Med.	28	6	271-278	2000
岡野	岡野	T. Ohtani, K. Ishihara, H. Okano	Immunity	18.9	12	95-105	2000
岡野	岡野	H. Sawa, H. Kouike, H. Okano	Mol.Cell	16.6	6	617-624	2000
岡野	岡野	S. Hisahara, T. Araki, H. Okano	EMBO J.	12.5	19	341-348	2000
岡野	岡野	M. Shibata, S. Hisahara, H. Okano	J.Clin. Inv.	14.1	106	643-653	2000
岡野	岡野	T. Igaki., Y. Kanuka., N. Inohara	PNAS	10.9	97	662-667	2000
岡野	岡野	S. Hisahara, Junying Yuan, H. Okano	J.Exp.Med.	15.3	193	111-122	2001
岡野	中福	K. Kimura, M. Itoh, m. Nakafuku	Science	24.6	273	245-248	1996
岡野	中福	T. Matsui., M. Amano., T. Yamamoto	EMBO J.	14.0	15	2208-2216	1996
岡野	中福	Y. Nakagawa., T. Kaneko., T. Ogura	Development	10.1	122	2449-2464	1996
岡野	中福	S. Kuroda., M. Fukata., K. Kobayashi	Development	10.1	124	1313-1322	1996
岡野	小川	Nakajima, K., Mikoshiba, K, Ogawa, M.	PNAS	10.3	94	8196-8201	1997
岡野	日下部	H. Yoshida., T. Kunisada., M. Kusakabe	Development	10.1	122	1207-1214	1996
勝木	勝木	M. M. Yokoi, K Kobayashi, M. Katsuki	Science	24.6	273	645-647	1996
勝木	勝木	H. Honda., H. Oda., M. Katsuki	Nature Gen.	30.7	19	361-365	1998
勝木	勝木	T. Ichise, M. Kano, A. Aiba, M. Katsuki	Science	23.3	288	2832-1835	2000

金澤	金澤	H. Okazawa., I. Imafuku, I. Kanazawa	PNAS	10.3	93	11933-11988	1996
金澤	金澤	K. Kobayashi., Y. Nakahori., I. Kanazawa	Nature	29.5	394	388-392	1998
金澤	金澤	Imafuku I, Masaki T, I. Kanazawa	J.Cell Biol.	12.9	147	121-133	1999
篠田	総計			0			
深田	深田	M. Doi, Y. Nakajima, Y. Fukada	PNAS	10.9	98	8089-8094	2001
深田	村田	F. Kano, K. Takenaka, A. Yamamoto,	J.Cell Biol.	12.9	149	357-368	2000
深田	寺北	A. Terakita, T. Yamashita, Y. Shichida	PNAS	10.9	97	14263-14267	2000
藤田	藤田	Y. Wang, I. Fujita, Y. Murayama	Nature Neu.	15.7	3	807-813	2000
藤田	藤田	S. Shimoji, M. Paradiso, I. Fujita	PNAS	10.9	98	12340-12341	2001
堀田	堀田	Akiyama, Y., Hosoya, T, Hotta.Y.	PNAS	10.3	93	14912-14916	1996
堀田	堀田	Y. Akiyama-Oda., T. Hosoya., Y. Hotta	Development	10.1	126	1967-1974	1999
堀田	堀田	M. Hiramoto, K. Hiroumi, Y. Hotta	Nature	28	406	886-889	2000
井原	総計			0			
河野	河野	S. Kitazawa., T. kimura., P. Yin	Nature	29.5	392	494-497	1998
田中	田中	K. Cheng, R.A.Waggoner, K. Tanaka	Neuron	14.1	32	359-374	2001
田中	谷藤	N. Uchida, M. Tanifuji, K. Mori,	Nature Neu.	15.7	3	1035-1043	2000
野田	野田	J. Yuasa., S. Hirano., M. Noda	Nature	29.5	382	632-635	1996
野田	野田	N. Maeda., M. Noda	J.Cell Biol.	12.9	142	203-216	1998
野田	野田	H. Sakuta, R. Suzuki, M. Noda	Science	23.3	293	111-115	2001
野田	野田	H. Kawachi, A. Fujikawa, M. Noda	PNAS	10.9	98	6593-6598	2001
野田	野田	T. Sugiwar, Y. Tsurubuchi, M. Noda	PNAS	10.9	98	6384-6389	2001

藤澤	藤澤	N. Kuzugawa., M. Taniguchi., M. Shimizu	Neuron	16.8	19	995-1005	1997
藤澤	藤澤	T. Kawasaki., N. Kizukawa., Y. Betsumiya.	Development	10.1	126	4895-4902	1999
藤澤	藤澤	M. Shimizu., Y. Murakami., F. Sudoh	J.Cell Biol.	12.9	148	1283-1293	2000
藤澤	八木	K. Sakizaki., M. Ogawa., K. Yagi	Cell	36.2	99	635-647	1999
藤澤	八木	K. Yagi, M. Takeichi	Genes & Dev.	20.9	14	1169-1180	2000

三品	三品	M. Taniguchi., S. Yuasa., H. Fujisawa	Neuron	16.8	19	519-530	1997
三品	三品	N. Kohmura., K. Senzaki., S. hamada	Neuron	16.8	20	1137-1151	1998
三品	三品	H. Mori., T. manabe., M. watanabe	Neuron	16.8	21	571-580	1998
三品	三品	T. Hayashi., H. Umemori., M. Mishina	Nature	29.5	397	72-76	1999

市川	総計			0			
----	----	--	--	---	--	--	--

裏出	裏出	N. Eguchi, T. Minami, N. Shirafuji	PNAS	10.3	96	726-730	1999
裏出	裏出	T. matsuoka., N. Eguchi, Y. Urade	Science	23.3	287	2013-2017	2000
裏出	裏出	E. Pinzar., Y. Kanaoka., N. Eguchi	PNAS	10.9	97	4903-4907	2000
裏出	裏出	A. Mizuguchi, N. Eguchi, Y. Urade	PNAS	10.9	98	11674-11679	2001

小澤	小澤	H. Ishizaki, J. Miyoshi, S. Ozawa	PNAS	10.9	97	11587-11592	2000
小澤	小澤	M. iino, K. Goto, S. Ozawa	Science	23.3	292	926-929	2001
小澤	小澤	S. Ishiuchi, K. Tsuzuki, S. Ozawa	Nature Med.	28	8	971-987	2002
小澤	平野	D. Watanabe., H. Inokawa., T. Hirano	Cell	36.2	95	17-27	1998
小澤	平野	S. Kawaguchi, T. Hirano	Neuron	14.1	27	339-347	2000
小澤	平野	H. Okano, T. Hirano, E. Balaban	PNAS	10.9	97	12403-12404	2000
小澤	吉田	K. Nakamagoe, Y. Iwamoto, K. Yoshida	Science	23.3	288	857-859	2000
小澤	久保	Y. Kubo., T. Miyashita., Y. Murata	Science	24.6	279	1722-1725	1998

芳賀	芳賀	S. Nakajima, M. Nakasako, N. Dohame	Nature Str.Bi.	13.6	5	347-351	1998
芳賀	芳賀	K. Touhara., S. Senngoku., K. Inaki	PNAS	10.3	96	4040-4045	1999
芳賀	芳賀	T. Okuda., T. Haga., Y. Kanai	Nature Neur.	15.7	3	120-125	2000
芳賀	豊島	T. Toyoshima, M. Nakasako, H. Ogawa	Nature	28	405	647-655	2000

松崎	松崎	H. Kataoka., J. B. Skeath., F. Matsuzaki	Nature	29.5	390	625-629	1997
松崎	松崎	H. Nakagoshi., M. Hoshi., Y. Nabeshima	Genes & Dev.	19.2	12	2724-2734	1998
松崎	松崎	F. Matsuzaki., T. Ohshiro., H. Ikeshima	Development	10.1	125	4089-4098	1998
松崎	松崎	M. Torii., F. Matsuzaki., N. Osumi	Development	10.1	126	443-456	1999
松崎	松崎	T. Ohshiro, T. Yagami, F. Matsuzaki	Nature	28	408	593-596	2000
松崎	中福	H.Sasaki, Y. Nishizaki, M. Nakafuku	Development	10.1	126	3915-3924	1999
松崎	中福	R. Mizuguchi, M. Sugimori, M. Nakafuku	Neuron	14.1	31	759-773	2001
松崎	中福	K. nakashima, T. Takizawa, M. Nakafuku	PNAS	10.9	98	5868-5873	2001
松崎	瀬原	H. Aizawa, S. Wakatsuki, A. Sehara	Nature Neur.	15.7	4	367-373	2001
松崎	浜	T. Awasaki., M. Saito., M. Sone	Neuron	14.1	26	119-131	2000

村上	村上	R. Shirasaki., R. Katsumata., F. Murakami	Science	24.6	279	105-107	1998
村上	五嶋	Y. Sasaki, C. Cheng, Y. Goshima	Neuron	14.1	35	907-920	2002
村上	小林	K. Sawamoto, N. Nakao, F. Murakami	PNAS	10.9	98	6423-6428	2001
村上	佐藤	T. Nagano, T. Yoneda, M. Sato	Nature Ce. Bi.	14.7	4	495-501	2002

No.	出願T	発明の名称	発明者	出願番号/出願日	出願国	特記事項	ステージ
1	三品	ソラレン誘導体による高効率変異法	三品昌美、安藤秀樹	PCT/JP99/01227 (1999.3.12)	US, CA	たくみ 整理番号 : A011-01US	
2	岡野	A method for isolating and purifying multipotential neural progenitor cells and multipotential neural progenitor cells	Steven A. Goldman and Hideyuki Okano	本出願	US, CA	Cornell Research Foundation Inc.	
3	金沢	ヒト・ナトリウムチャネルSCN12AおよびSCN8A	鄭善容、金澤一郎、後藤順	PCT/JP00/04629 (2000.7.11)	US, CA	西澤 整理番号 : A011-03PCT	指定国移行
4	芳賀	高親和性コリントランスポーター	芳賀達也、奥田隆志	PCT/JP00/05545 (2000.8.18)	US, CA, GB, DE, FR, CH, IT, SE	廣田 整理番号 : A011-05PCT	指定国移行
5	裏出	ヒト遺伝子大量発現動物とこの動物を用いた試験方法	裏出良博、藤谷靖志、北山博章 他	PCT/JP00/06963 (2000.10.5)	US, CA, GB, DE, FR, CH, JP	西澤 整理番号 : A011-06PCT	指定国移行
6	藤澤	ニューロピリン1遺伝子機能破壊マウスを用いたスクリーニング方法	藤澤肇、八木健、木津川尚史 他	PCT/JP00/06982 (2000.10.6)	US, CA	廣田 整理番号 : A011-07PCT	指定国移行
7	藤澤	セマフォリン受容体	藤澤肇、木村徹、村上安則 他	PCT/JP00/08329 (2000.11.27)	US, CA, EP	廣田 整理番号 : A011-08PCT	指定国移行
8	岡野	ドーパミン作動性ニューロンの濃縮・分離方法	岡野栄之、小林和人、澤本和延 他	PTC/JP00/08674 (2000.12.7)	US, CA	西澤 整理番号 : A011-09PCT	指定国移行
9	裏出	痴呆性疾患の鑑別方法	裏出良博、乾隆、間瀬光人 他	PCT/JP01/04811 (2001.6.7)	US, CA, JP	ユアサハラ 整理番号 : A012-10PCT	指定国移行
10	野田	PTP γ 活性促進又は抑制物質のスクリーニング法	野田昌晴、藤川顕寛	PCT/JP01/06343 (2001.7.23)	US, CA, GB, DE, FR, CH, IT, SE, ES, JP	廣田 整理番号 : A011-12PCT	指定国移行
11	芳賀	新規G蛋白質共役受容体	芳賀達也、武田茂樹、美宅成樹	PCT/IB01/01446 (2001.7.30)	US, CA	廣田 整理番号 : A011-14PCT	指定国移行
12	深田	新規時計遺伝子BMAL2の同定および機能解析	深田吉孝、岡野俊行	PCT/JP01/07197 (2001.8.23)	US, CA	廣田 整理番号 : A011-15PCT	指定国移行
13	岡野	脊髄におけるシナプス形成ニューロンを誘導する中枢神経系前駆細胞	岡野栄之、小川祐人	PCT/JP01/09620 (2001.11.2)	US, CA	廣田 整理番号 : A011-16PCT	指定国移行
14	井原	特異的 γ プロテアーゼ阻害剤のスクリーニング方法	井原康夫	PCT/JP02/07675 (2002.7.29)	US, CA	廣田 整理番号 : A011-18PCT	予備審査
15	村上	細胞移動調節及び細胞死調節機能を有するタンパク質	佐藤真、永野隆	PCT/JP02/07676 (2002.7.29)	US, CA, JP	廣田 整理番号 : A011-17PCT	予備審査
16	裏出	プロスタグランジンD合成酵素の3次元立体構造及びその使用	井上豪、甲斐泰、裏出良博、岡野洋介、他7名	PCT/JP02/2002.7.29	US, CA	青山 整理番号 : A012-20US	予備審査移行中
17	松崎	抗精神病薬のスクリーニング方法	大隅典子、井ノ口馨、藤原道夫			廣田 整理番号 :	