

**（独）科学技術振興機構
戦略的創造研究推進事業
チーム型（CREST）**

研究領域事後評価用資料

**「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」
(2003-2010)**

研究総括 津本忠治

2011. 3. 30

目次

1. 戦略目標	4
2. 研究領域	4
3. 研究総括	5
4. 採択課題・研究費	6
5. 研究総括のねらい	7
6. 選考について	7
7. 領域アドバイザーについて	8
8. 研究領域の運営について	
(1) 研究の進捗状況の把握	9
(2) 研究課題の指導・研究費の配分	9
(3) 研究成果の社会への情報発信と情報収集	10
9. 研究を実施した結果と所見	
(1) 特筆すべき研究成果	
1) 脳機能の発達・学習および言語の獲得に関する研究	12
2) 障害からの機能回復機序に関する研究	13
3) 神経回路の発達期可塑性のメカニズムに関する研究	14
4) 神経科学の発展に貢献する基礎技術の開発	15
(3) 各研究課題の具体的な成果	
1) H15 年度採択課題	16
2) H16 年度採択課題	22
3) H17 年度採択課題	27
10. 総合所見	
(1) 課題選考	32
(2) 領域運営のマネジメント	32
(3) 領域としての研究成果	33

(4) 本研究領域を終えるにあたって	33
--------------------	----

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」

教育における課題に対して、脳科学をはじめ関係する諸科学による貢献を目指すという観点からの対話・交流を進めつつ、以下の項目の中で特に社会的要請の強いものを対象に研究を実施する。なお、ここで言う「教育」とは、人の胎児期を含む生涯を通じた教育、即ち、乳幼児教育、小・中・高等学校教育、高等教育、高齢者教育、また、職業人を対象とした新たなスキル習得等のための能力開発や再教育、さらにはリハビリテーション、語学教育、芸術教育、体育等を包含した広義の概念として取り扱うものである。

- ・胎児期・乳児期・幼児期における脳機能発達の解明。特に環境が及ぼす影響、シナプス過剰形成と刈り込み、可塑性と臨界期（感受性期）、機能統合、言語発達、髄鞘化と機能発達の関係等の解明
- ・児童期・青年期における、教育・学習の方法、記憶や注意のメカニズム、学習の意欲や動機付け、創造性等に関する脳機能、共感性、学習・行動の障害と脳機能の発達の関係等の解明
- ・成人期における、能力開発・再教育の方法と脳機能の発達との関係の解明、及びストレスが脳機能に与える影響の解明
- ・高齢期における、健やかな脳機能の保持及び損傷を受けた脳機能の回復メカニズムの解明
- ・上記のための研究・計測方法論の開発

なお、将来的には、これらの研究の成果を踏まえた脳機能と学習メカニズムの関係に関する知見の蓄積により、育児や学習指導に関する重要な考え方を確立するとともに、教育における課題を踏まえつつ、成果を育児や教育の現場をはじめとする様々な場に提供することを目指す。

2. 研究領域

「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」（平成15年度発足）

[領域の概要]

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めざす研究を対象とする。

具体的には、

- ・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
等が含まれる。

3. 研究総括

津本 忠治（理化学研究所 脳科学総合研究センター シニアチームリーダー）

4. 採択課題・研究費

(百万円)

採択年度	研究代表者	研究終了時の所属・役職	研究課題	研究費*)
平成 15年度	酒井邦嘉	東京大学 准教授	言語の脳機能に基づく獲得メカニズムの解明	310
	櫻井芳雄	京都大学 教授	高齢脳の学習能力と可塑性の BMI 法による解明	430
	杉田陽一	産業技術総合研究所 研究グループ長	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	289
	多賀巖太郎	東京大学 教授	乳児における発達脳科学研究	481
	中村克樹	国立精神・神経医療研究 センター 部長	コミュニケーション機能の発達における「身体性」の役割	488
	平野丈夫	京都大学 教授	小脳による学習機構についての包括的研究	436
平成 16年度	伊佐 正	生理学研究所 教授	神経回路網における損傷後の機能代償機構	517
	大隅典子	東北大学 教授	ニューロン新生の分子基盤と精神機能への影響の解明	465
	鍋倉淳一	生理学研究所 教授	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	478
	西条寿夫	富山大学 教授	情動発達とその障害発症機構の解明	577
	ヘンシュ貴雄	理化学研究所チームリーダー	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	342
平成 17年度	北澤 茂	順天堂大学 教授	応用行動分析による発達促進のメカニズムの解明	459
	小林和人	福島県立医科大学 教授	ドーパミンによる行動の発達と発現の制御機構	430
	藤田一郎	大阪大学 教授	大脳皮質視覚連合野の機能構築とその生後発達	417
	和田圭司	国立精神・神経医療研究 センター 部長	脳発達を支える母子間バイオコミュニケーション	369
			総研究費	6,488

*) 各研究課題とも5年間の見込み総額

5. 研究総括のねらい

- ・記憶・学習・運動などに関する脳の情報処理の仕組みの理解は、動物実験でかなり進んできた。さらに、近年、ヒトの脳活動を非侵襲的に画像情報として検出できる計測技術の開発により、ヒトを対象として脳の高次機能に迫る研究が可能となってきた。
- ・21世紀の脳科学が目指す大きな目標はヒトの脳機能の解明であり、その成果は「心の理解」につながることから、育児や教育をはじめ、精神・神経疾患の治療法・予防法など、社会に革新的変化をもたらすことが予想され、世界的に脳の機能を理解するための研究が展開されている。
- ・脳の高次機能の解明はいまだ基礎的段階にあり、本領域では、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っていく可能性をもった基礎的研究を展開し、脳機能の発達、学習、精神・神経障害からの機能回復メカニズムの理解の基盤となる知見や技術を積み上げることを目指した。

6. 選考について

複雑な脳が1個の受精卵から如何に形成され、高次機能を発揮するようになるのかという疑問に対する近年の研究は、初期の遺伝情報によるメカニズムをかなり明らかにするとともに、そのようにして形成された神経回路網は環境からの入力や脳自身の活動によって精緻化や改変を受けることを明らかにしてきた。

さらに、この活動依存的変化のメカニズムは学習のメカニズムと共通することも示唆されている。このような知見は主に実験動物で得られてきたが、最近、ヒト脳機能の非侵襲的計測技術の発展によって、ヒトの脳機能の発達や入力依存的変化の研究が可能となり、ヒトにおいても発達や学習メカニズムを解明し、その成果を社会に還元することが期待されている。

本領域は、このような現状認識にたつて、ヒトの感覚・運動・認知・行動系を含めた学習に関与する脳機能やヒトに特有な言語などの高次脳機能の発達メカニズムの解明、さらに精神・神経の障害からの機能回復の機序解明を目指す研究を選考の対象とした。

また、そのようなメカニズムの基礎にある発達脳における神経回路網可塑性に関する実験動物を使った研究も対象とした。動物実験においては、動物にだけ限定した研究ではなく、その知見がヒトに適応可能な研究、特定の手法のみならず種々の手法を多元的に併用した融合的研究、或いはシステマティックな見地からの研究か否かを重視した。一方、薬剤や治療法の開発のみを目的とした研究は対象外とした。

活発な日本の神経科学研究の現状を反映して計210件の応募があり、その中から領域アドバイザーによる書面審査及び長時間におよぶヒアリング審査に基づいて計15件を採択した。なお、この選考に際しては、利害関係にある選考委員は選考に参加せず、公正な選

考に努めた。

選考にあたっては、領域の戦略目標の達成に貢献できること、研究内容がユニークで創造性に富んだものであること、国際的に見て高いレベルであること、研究計画が具体的で5年間で目標達成が十分に見込めることに重点をおいて選考した。

採択された課題は、いずれも学術的に見て極めて高いレベルのもので、これらの研究成果を踏まえた知見や技術の蓄積により、将来的に育児、教育、医療の現場をはじめとする様々な場にデータや科学的指針を提供することが十分に期待できるものであった。採択された15課題は、発達や学習に関与する脳機能の解明をはじめ、ヒトに特有の言語などの高次脳機能の獲得メカニズム、精神・神経障害からの機能回復の機序の解明、これらメカニズムの基礎にある発達脳における神経回路網可塑性のメカニズムの解明などを対象とするもので本領域の目標をほぼカバーすることができた。

7. 領域アドバイザーについて

脳の機能を理解するためには、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、広い分野の研究者の有機的連携による共同研究を進めることが重要である。そこで、領域アドバイザーとしては、各分野で先端的研究をおこない、国際的にも高い業績をあげている方をお願いした。また、幅広い視点から指導・助言をいただくため、大学や公的研究機関のみならず民間企業の研究所に所属している方にもお願いした。その結果、以下の方に領域アドバイザーをお願いした。なお、応募課題に関与された場合は任期中といえどもアドバイザーを辞退していただいた。

領域アドバイザー	終了時の所属	役職	任期
渥美 義賢	(独) 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	H15/4～H23/3
乾 敏郎	京都大学 大学院情報学研究科	教授	H15/4～H17/3
岡野 栄之	慶応義塾大学 医学部生理学教室	教授	H17/4～H23/3
川人 光男	(株) 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	H15/4～H21/3
小泉 英明	(株) 日立製作所	役員待遇 フェロー	H15/4～H23/3
田中 啓治	(独) 理化学研究所 脳科学総合研究センター	副センター長	H15/4～H23/3
丹治 順	玉川大学 脳科学研究所	所長	H15/4～H23/3

塚田 稔	玉川大学 脳科学研究所	副所長	H17/4～H23/3
村上 富士夫	大阪大学 大学院生命機能研究科	教授	H15/4～H17/3
宮下 保司	東京大学 大学院医学系研究科	教授	H15/4～H23/3
山鳥 重	(前)神戸学院大学 人文学部人間心理学科	教授	H15/4～H23/3

8. 研究領域の運営について

(1) 研究の進捗状況の把握

1) 領域内研究報告会

- ・ H15 年発足時から、毎年 1 回、アドバイザーに出席を頂き、領域内メンバーに限定した領域内研究報告会（非公開）を開催した。（計 7 回開催）
- ・ 本報告会では、未発表の成果を含め研究代表者全員から研究成果を報告してもらい、進捗状況の把握と共に、今後の進め方につき議論した。さらに共同研究グループも含めポスター発表を実施し、活発な議論の場を提供し必要な助言・指導を行った。
- ・ 本報告会を通じ、研究チーム内外の相互の連絡、競争と協調の強化など領域全体として相乗効果を図り、一層の研究の促進と、より高いレベルの成果達成を図った。
- ・ 本報告会は、最盛期には参加者 200 名超、ポスター発表は 112 題に達し、若手研究者の「育成の場」となるよう配慮した。

2) サイトビジット

- ・ H15 年発足時から、総括が毎年、研究代表者の研究室を訪問し（採択年は全研究室、翌年以降は 1 或いは 2 年に一度）、研究計画書、研究実施報告書をもとに、研究の進捗状況の把握を行い、必要な指導、助言を行った。
- ・ また、訪問時には、研究室を見学し、研究機器の状況や研究スタッフの陣容など研究環境の把握に努め、研究費配分の際の参考にした。
- ・ これまでに、研究代表者の研究室を中心に延べ 36 回のサイトビジットを実施した。

(2) 研究課題の指導・研究費の配分

- ・ 研究の進め方については、研究代表者の自主性、リーダーシップを尊重することを基本とした。
- ・ ただ、研究テーマが拡散傾向にある場合には、テーマの絞り込みを助言した。また研究代表者の目標達成に関し、共同研究者の寄与が見られない場合には研究実施体制の見直しを指示し、研究期間中に複数の共同研究者に CREST の研究からはずれて頂いた。
- ・ 研究費は、基本的には研究代表者の要望をもとに、研究の進捗状況、サイトビジットを

中心に把握した研究環境や研究遂行上の問題などを考慮し、研究を促進するために必要と判断されるものに関しメリハリをつけた配分を行った。

- ・また当初の研究計画になかった新たな研究の展開が見られた場合や当初計画になかった測定機器が急遽必要になった場合には、可能な範囲で研究費の支援を行った。
- ・機器の故障など、研究代表者から急遽研究費の要望がだされた場合、可能な限り迅速に対応し時間的ロスを最小限にするよう心掛けた。

(3) 研究成果の社会への情報発信と情報収集

CREST 研究は、研究活動を社会に発信し成果の還元と国民の理解を得る努力が必要である。また、脳に関しては、多くの情報があふれており、なかには科学的根拠に乏しい情報も散見される。本領域では、研究成果について科学的根拠を明確にして、且つわかりやすく発信し、一般の方々に脳科学について正しい理解を深めて頂くことに努めた。

1) 公開シンポジウムなど

- ・これまで、関連領域や他の領域の研究者及び一般の人を対象とした公開シンポジウムを 6 回、シリーズ講演会を 1 回実施した。
- ・公開シンポジウムは、毎回 600 名前後の参加者（うち 80～90%が領域関係者以外の方の参加）があり、研究成果を発信すると共に、研究の推進にとって参考とすべき批判、助言を頂くために、参加者にアンケートを実施した。
- ・本シンポジウムは毎回、会場の収容人員の関係（定数：700名）で、参加受付を途中で閉め切らざるを得ないほどの高い関心を頂いた。また、アンケートの回収率は 40%前後に達し参加者の意識は非常に高いことが伺えた。
- ・シリーズ講演会は、読売新聞社主催で開催された「特別企画展：脳！内なる不思議の世界へ(H19 年 3 月～5 月)：大阪歴史博物館」と連携し、企画展開催中の関連催事として、研究代表者による講演会を 5 回（毎週日曜日/1 人/5 週連続）実施した。これは、領域主催の公開シンポジウムを東京で開催しているため、関西での CREST 研究成果発信を望む声が多く寄せられ、この要望に応えることも目的の一つとして実施した。
- ・講演者（研究代表者に依頼）には、一般の人が講演内容を十分に理解・解釈できるように、分かり易く、且つ専門用語使用の際には、用語説明を加えるなどをお願いした。また「分かり易く」することだけが目的ではなく、一般の人が、研究成果を正確に理解できるための手助けであり、講演内容を安易に単純化し、誤った解釈をされることがないように、十分な科学的根拠に裏付けされた成果を発表し、明らかなことと不明なことを明確に区別して行うように講演者に依頼した。講演者には、このように高度なお願いをしたが、一般の人への情報発信の重要性を十分に認識して頂き、シンポジウムの回を重ねるごとに、講演内容は充実したものとなった。シンポジウムの際に行

ったアンケートでは、「講演内容は難しかったですか」との問いに、「難しかった」と回答した人は、「初回は約20%に達したが、その後、回を重ねる毎に改善された。また、シンポジウムの全体の印象については、毎回、約90%の人から「良かった」との評価を頂いた。

2) 公開シンポジウムでの情報収集(アンケート)

H20年3月に実施された当領域の中間評価で、研究のねらいが「教育における課題を踏まえたもの」であるため、シンポジウム参加者のアンケート調査などで教育現場の実態把握を進めてほしい、との指摘を受けた。それまでも参加者を対象にアンケートを実施していたが、この指摘を踏まえ、H20年度以降、アンケートの設問内容をさらに充実させた。また、回答結果の詳細な解析も行った。その結果、教育、医療、育児・保育、研究など、各分野の方々から多くの貴重な助言、要望をいただいたことが明らかとなり、その内容については、アドバイザー、研究代表者をはじめ、領域の研究メンバーに周知し研究遂行の参考に供した。

3) ニュースレターの発行

H16年度採択の大隅典子研究代表者は、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。(刊行数：計10号)本冊子は市民向けに分かり易く編集されており、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H19年度からは対象を領域全体に広げ、領域の活動状況を社会に発信するのに大いに貢献した。

9. 研究を実施した結果と所見

脳の高次機能の解明はいまだ基礎的段階にあり、本領域では、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っていく可能性をもった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知見や技術を積み上げることを目指した。その結果、学術的に世界をリードする成果をあげ、脳科学に画期的な進歩をもらったのみならず、教育や育児、発達障害や障害後の機能回復を考えるうえで参考となる貴重な知見を得るなど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をあげることができた。

(1) 特筆すべき研究成果

各々の分野で得られた主要な成果を記載する。また、研究の過程で開発された優れた

研究基礎技術については、4) 項にまとめて記載する。

- 1) 脳機能の発達、学習および言語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、学習および言語の獲得に関する研究

- 酒井チームは、文法処理に特化した文法中枢が前頭葉のブローカ野に存在すること、及び第二言語である英語の熟達度が文法中枢の機能変化によって担われていることを示した。さらに、英語学習の初めは学習とともに文法中枢の活動が高まるが、学習の進行とともに活動は節約されるというダイナミックな変化が見られることを明らかにした。これらの知見は英語学習の到達度を客観的に計測できる可能性を示すとともに、英語学習の実施時期に関して貴重な示唆を与えるものと期待される。
- 同チームは、左前頭葉の一部「文法中枢」に脳腫瘍がある患者で、文法障害が生じることを実証した。臨床的に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」）が特定されたのは、世界で初めてである。本成果は、文法中枢の機能を直接的に証明した重要なデータである。
- 櫻井チームは、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、高齢ラットの脳が非高齢ラットと変わらない機能的な可塑性を示すことを明らかにした。身体運動と脳機能の関連性を明らかにした本知見は、高齢化社会における教育の意義やリハビリテーションの意義をより明確にすることにつながるものと期待される。
- 杉田チームは、新生児期から1年以上、仔ザルを特殊な視覚環境で飼育するという極めて困難な実験にチャレンジし、「色彩感覚」、「動きの視知覚」、「視覚-運動協応」、「顔や表情など複雑図形の視知覚」の発達において感受性期が存在することを世界に先駆けて明らかにした。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これらの知見は、自閉症などにおける顔認知や社会性認知の障害の理解など臨床的研究につながり、さらに、将来神経科学的基盤に立脚した幼児教育システムの開発に貴重な示唆を与える可能性がある。
- 多賀チームは、新生児・3ヶ月児・6ヶ月児の自然睡眠時における脳の活動を近赤外分光法により計測することで、脳の領域間の関係性が発達とともに変化し、ネットワークが形成されていくことを明らかにした。脳の発達過程は領域間の関

係性が全体的に一方向へ変化するのでなく、領域によっても変化の仕方が異なるダイナミックな過程であることを見いだしたことは、「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るものである。

- 大隅チームは、転写制御因子 Pax 6 を基軸としたニューロン新生の分子機構を次々に解明し、その過程で「不飽和脂肪酸—ニューロン新生—統合失調症」の関連性を示唆した。この知見は、将来、統合失調症の病因解明および予防につながるとともに、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期待される。
- 同チームの井ノ口 馨グループは、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では、恐怖記憶の海馬依存的な期間が長くなることを発見し、ニューロン新生の意義の一端を明らかにした。
- 同チームは、サルの大脳皮質の3つの領域（一次視覚野・視覚連合野・前頭葉連合野）におけるシナプス数の生後変化を調べることで、より高次の情報処理に関わる脳の部位ほど、生まれた時から多くのシナプスを持ち、生まれた後により多くのシナプスを形成し、さらにその後、より多くのシナプスが刈り込まれることを突き止めた。これらは脳神経回路の階層的な精密化過程の理解や発達障害の原因の理解を進める上で貴重な知見である。

2) 障害からの機能回復機序に関する研究

- 伊佐チームは、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ヵ月後には指先が元通りに動きだすこと、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。これらの知見は、モチベーションも含めリハビリテーションの科学的根拠を明らかにするとともに、その開始時期や手法に関して貴重な示唆を与えるものである。
- 伊佐・尾上グループは、一次視覚野損傷モデルサルを使って、障害後、障害視野への眼球サッケード運動は2ヶ月程度で回復し、そのサッケード回復には上丘が不可欠な役割を果たしていること、さらに回復のために脳が取る回復戦略を明らかにした。これらの知見は損傷後の機能回復を如何に促進するかに関して重要な示唆を与えるものである。
- 鍋倉グループは、独自に開発した多光子励起顕微鏡イメージングシステムを用いて、ミクログリアがシナプスを常時監視し障害のあるシナプスを除去して神経回路の再編成

を促している様子を可視化することに成功した。この発見は、従来よくわかっていなかった脳障害からの機能回復過程におけるミクログリアの役割を明らかにしたものである。

- 同チームの塚田グループは、虚血による脳障害サルを用いて、陽電子断層撮影法(PET)で検討した結果、回復期におけるリハビリテーションの効果には「臨界期」が存在することを示唆した。これは、リハビリテーションのタイミングの重要性を示すものとして非常に意義のある知見である。
- 鍋倉・福田敦夫グループは、脳の発達期と障害後神経回路再編成期において、成体では過分極作用を示す GABA が脱分極作用を示すことをあきらかにし、その分子メカニズムを解明した。このような生後発達期と共通のメカニズムの存在を示した知見は、障害後の機能回復を促進する方策を考える上で有用な手がかりとなる。
- 北澤グループは、自閉症患者で応用行動分析 (ABA) の有効性検証を行い、発達速度に関して高密度治療群とコンサルテーション群の間に有意差はないが、非 ABA 治療群は有意に低いことを示した。これは 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の有効性を示唆するもので、自閉症に限らず発達障害児の支援計画を設計し実践する際の示唆を与える極めて貴重な知見である。

3) 神経回路の発達期可塑性のメカニズムに関する研究

- ヘンシュチームは、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、組織型プラスミノーゲンアクチベータ 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。
- 同チームは、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 GABA_A 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お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ものと期待できる。

4) 神経科学の発展に貢献する研究基礎技術

- 櫻井グループは、独立成分分析法を応用して、複数のニューロン活動を自動的かつリアルタイムに分離する方法を開発した。この方法を用いて、近接した神経細胞同士が高い精度で同時反応をくり返し、それが脳の情報処理に応じて変化することを発見した。また、この手法を使ってラットにおける高精度の BMI システムを構築した。これらの成果は脳型コンピュータや BMI などを開発する上で重要な基礎技術となる。
- 同チームの小池康晴グループは、サルの大脳皮質の運動野にある 18 個の神経細胞の活動だけから、サルの腕の動きを、運動の開始位置と力加減も含め高精度に予測することに成功した。この技術を使ってサルで BMI システムを構築した。このような高度な技術は世界にも例がなく、BMI を開発する上で重要な基礎技術となる。
- 多賀・牧 敦グループは、近赤外分光法を発展させて、覚醒および睡眠中の乳児の脳機能計測法を確立した。本成果は、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、あらたな領域を開くものである。
- 平野チームは、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。
- 平野・船曳グループは、小脳のプルキンエ細胞上のシナプスに局在しているデルファイリン欠損ミュータントマウスを作製し、このマウスでは長期抑圧が起こりやすくなり、ある種の運動学習がより速やかに起こることを突き止めた。このマウスは、運動学習に関与して小脳が働くメカニズムの理解を深めることに貢献した。
- 鍋倉グループは、生体（げっ歯類）において大脳皮質深部を可視化でき、且つ同一個体で同一部位を数ヶ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。
- 小林チームは、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(rabies virus)に由来する糖たんぱく質(RV-G)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。

- 藤田グループは、2光子励起イメージング法をサルへ適用する技術開発を行い、ニホンザルの一次視覚野（V1）の可視化に成功したのをはじめ、サル大脳皮質スライス標本作製による神経細胞膜の電気生理学実験手法、サル脳の軟固定組織標本における細胞内染色技術、など高度な技術の開発を行った。これらの技術は神経科学分野の進展に大きく貢献することが期待される。

(3)各研究課題の具体的な成果

採択された15研究課題について具体的な研究成果を記載する。

1) H15 年度採択課題

① 言語の脳機能に基づく獲得メカニズムの解明（酒井チーム）

[背景と目的]

言語は、ヒトに固有の高次脳機能である。言語獲得の生得的なメカニズムは、一般的な学習メカニズムとは異なるものであると考えられている。本研究のねらいは、言語の脳機能に焦点を当てて、言語獲得のメカニズムを解明することにある。

[研究の成果]

- ・本研究で、文法処理や文章理解において左前頭葉の特定の領域が活性化することが、日本語・英語・日本手話のように異なる母語間で確かめられ、さらに文法処理を中心とする第2言語（英語）の習得過程初期に、脳の「文法中枢」の活動が増加することを初めて証明した。（酒井グループ）
- ・また、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。すなわち、小学生から大学生にかけて英語が定着するに従って、文法中枢の活動増加がかえって少くなるという2相性のダイナミックな変化が見られることが示唆された。（酒井グループ）
- ・一方、文法を使って文章を理解する時と、単語の意味が分かり音韻（アクセントなど）を聞き分ける時とでは、それぞれ脳の異なる部分が必要となることが明らかとなり、その活動パターンを左脳の「言語地図」にまとめると、文法・文章理解・単語・音韻の四つの中枢に分けられることが明らかになった。（酒井グループ）

- ・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 MRI で調べたところ、「文法中枢」の局所体積において、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、文法課題の成績に比例することを明らかにした。(酒井グループ)

[発展]

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（機能局在論）を実証するもので、脳科学に基づいた科学的な語学学習法の提案につながることを期待される。さらに、言語障害の機能が回復する際に、各言語中枢の活動がどのように変化していくかをモニターすることにより、失語症のリハビリテーションに役立つ新しい知見をもたらす可能性がある。

[代表的論文]

- (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. *Cereb. Cortex* **14**, 1233-1239, 2004.
- (2) Tatsuno, Y. & Sakai, K. L.: Language-related activations in the left prefrontal regions are differentially modulated by age, proficiency, and task demands. *J. Neurosci.* **25**, 1637-1644, 2005.
- (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. *Brain* **128**, 1407-1417, 2005.
- (4) Sakai, K. L.: Language Acquisition and Brain Development. *Science* **310**, 815-819 (2005).
- (5) 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. *Hum. Brain Mapp.* **30**, 2440-2452, 2009.
- (6) Nauchi, A. & Sakai, K. L.: Greater leftward lateralization of the inferior frontal gyrus in second language learners with higher syntactic abilities. *Hum. Brain Mapp.* **30**, 3625-3635, 2009.
- (7) Kinno, R., Muragaki, Y., Hori, T., Maruyama, T., Kawamura, M. & Sakai, K. L.: Agrammatic comprehension caused by a glioma in the left frontal cortex. *Brain & Language* **110**, 71-80, 2009.

② 高齢脳の学習能力と可塑性の BMI 法による解明（櫻井チーム）

[背景と目的]

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、高齢にともなう身体能力の劣化が、その脳機能を低下させている可能性がある。本研究は、脳の

神経活動で機械を直接操作する BMI システムを構築し、高齢脳が本来持つ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。

[研究の成果]

- ・サルの BMI については、ニューロン活動から上肢運動を予測する際、筋電位の推測を介在させることで、一次運動野の少数のニューロン活動から上肢の左右への動きを、静止位置と力加減も含め高精度に予測し再現することに成功した。(飯島・小池グループ)
- ・ラットの BMI については、独立成分分析法を活用することで、多数のニューロン活動を自動的かつリアルタイムに分離する方法を開発した。それを組み込んだ高精度な BMI システムを構築し、それが神経回路網の動作の詳細な解析に有効であることを示した。その BMI システムを用い、高齢ラットは行動的には衰えているものの、ニューロン活動の可塑性を通常ラットと同じように備えていることがわかった。(櫻井グループ)

[発展]

独自に開発したラットの BMI システムを活用し、高齢ラット脳も非高齢ラット脳と同様の機能的可塑性を備えていることを示し、その神経活動の変化を計測できる BMI システムの構築に成功したことは、今後の脳機能研究に大きく貢献するものである。また、本研究で身体運動と脳機能の関連性が明らかになったことから、リハビリテーションの意義をより明確にすることにつながるものと期待される。

[代表的論文]

- (1) Choi, K., Hirose, H., Sakurai, Y., Iijima, T. and Koike, Y.: Prediction of arm trajectory from the neural activity of the primary motor cortex with modular connectionist architecture. *Neural Networks*, **22**, 1214-1223, 2009.
- (2) Takahashi, S., and Sakurai, Y.: Coding of spatial information by soma and dendrite of pyramidal cells in the hippocampal CA1 of behaving rats. *European Journal of Neuroscience*, **26**, 2033-2045, 2007.
- (3) Sakurai, Y. and Takahashi, S.: Dynamic synchrony of local cell assembly. *Reviews in the Neurosciences*, **19**, 425-440, 2008.

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 (杉田チーム)

[背景と目的]

ヒトの認知機構の発達に生後間もない時の経験が極めて重要であることは経験的には良く知られているが、高次視覚機能については科学的には殆ど解明されていない。本研究の目的は「色」、「動き」および「顔などの複雑図形」など視知覚の発達に対する初期経験の意義を明らかにすることである。

[研究の成果]

脳機能が劇的に変化する生後発達初期に特殊な視覚体験をさせたサルを使った研究で、乳幼児期における視覚経験が、「色」、「動き」および「顔などの複雑図形」の知覚の発達に対して極めて大きな影響を及ぼすことが明らかになった。また「色彩感覚」、「動きの視知覚」、「視覚-運動協応」、「顔など複雑図形」の高次視覚発達のどれに対しても明瞭な感受性期が存在していることが明らかになった。(杉田グループ)

[発展]

今後、これら特殊な視覚体験をさせたサルの神経活動を調べることで視知覚の発達に関連する神経回路網の構造と機能を明らかにすることができる。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これらの知見は、自閉症などにおける顔認知や社会性認知の障害の理解など臨床的研究につながり、さらに、将来神経科学的基盤に立脚した教育システムの開発に貴重な示唆を与える可能性がある。

[代表的論文]

- (1) Yoichi Sugita: Experience in early infancy is indispensable for color perception. *Current Biology* **14**, 1267-1271, 2004.
- (2) Yoichi Sugita: Face perception in monkeys reared with no exposure to faces. *Proceedings of National Academy of Science, USA* **105**, 394-398, 2008.

④ 乳児における発達脳科学研究 (多賀チーム)

[背景と目的]

ヒトはタブラサ (空白の書版) の状態で生まれ、環境が発達に強い影響を及ぼすと、近代以降考えられてきたが、近年の乳児の行動学研究は、乳児が初期から高い能力を持つことを明らかにしてきた。しかし、その脳内機構は方法論の制約から、ほとんど未知の領域であった。本研究では、脳のイメージング手法や動作解析手法を乳児研究に導入し、その脳発達機構の原理の解明を目指した。

[研究の成果]

- ・近赤外分光法を発展させて、覚醒および睡眠中の乳児の脳機能イメージング手法を確立した。(多賀・牧グループ)
- ・この手法を用いて、(1) 視覚および聴覚に関連した大脳皮質の機能的活動の分化が、覚醒した2〜3ヶ月児で見られること、(2) 視覚のオブジェクト知覚に関わる視覚連合野等の機能的活動の分化が生後2ヶ月と3ヶ月の間に見られること (3) 言語発達の基礎となる母語の知覚に関わる機能的活動が新生児で見られること、(4) 音声の抑揚の処理に関わる大脳皮質領域の機能的活動が3ヶ月児で見られ、その活動パターンが10ヶ月までに変化すること (5) 3ヶ月児において、音声刺激の新奇性に関わる処理に前頭前野が関わっていること等を明らかにした。(多賀・小西グループ)
- ・睡眠中の自発活動の解析により、新生児期から生後6ヶ月に至る大脳の機能的ネットワークの形成過程を明らかにした。

- ・ 3次元動作解析装置を用いて、乳児の記憶課題として知られるモビール課題中の学習過程を分析する手法を確立し、生後2〜4ヶ月児の学習した手足の運動パターンが、月齢に応じて分化することを明らかにした。
- ・ これらの研究結果は、生後3ヶ月ごろには、知覚、言語、記憶など様々な機能に関連して、感覚野から連合野まで大脳皮質の機能発達が進んでいることをヒトで初めて実証的に示したものである。

[発展]

これまで未知であったヒト乳児の生後初期脳機能発達に関する本成果は、乳児を取りまく環境のあり方、睡眠等の生活習慣、発達障害、育児、保育、早期教育の問題等に対して、科学的示唆を与えるものと期待される。

[代表的論文]

- (1) F. Homae, H. Watanabe, T. Nakano, K. Asakawa, G. Taga: The right hemisphere of sleeping infant perceives sentential prosody. *Neuroscience Research* **54**, 276-280, 2006.
- (2) H. Watanabe, G. Taga: General to specific development of movement patterns and memory for contingency between actions and events in young infants. *Infant Behavior and Development* **29**, 402-422, 2006.
- (3) F. Homae, H. Watanabe, T. Otobe, T. Nakano, T. Go, Y. Konishi, G. Taga: Development of global cortical networks in early infancy. *Journal of Neuroscience* **30**, 4877-4882, 2010.

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（中村チーム）

[背景と目的]

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る。乳幼児がコミュニケーション機能を獲得するに際しては、表情やジェスチャーなどの動作を介して行われる。本研究では、コミュニケーション機能の発達における「身体性」に焦点を当て、その発達メカニズム解明を目指した。

[研究の成果]

- ・ 言語機能を獲得する以前の数ヶ月齢のころから乳幼児の脳は、自分の母親の笑顔に対して無表情の顔よりも強く応答すること、見知らぬ女性の笑顔ではこのような強い応答は認められなかったことなどから、コミュニケーションに用いる動作理解が言語理解に先行していることが明らかになった。（中村グループ）
- ・ 自閉性障害児では、コミュニケーションの基礎となる動作に特化した訓練（動作模倣と指さしや視線の理解）を行なう手法が有用であることが示唆された。（小島グループ）
- ・ 絵本を使った視線計測で、注意を向けている場所が、自閉性障害児と健常児とでは、大きく異なることを明らかにした。（中村グループ）

[発展]

本成果は、自閉性障害児のコミュニケーション機能促進法の提案につながる可能性がある。また、絵本を使った視線計測の成果は、乳幼児が健常な発達を示しているか否かを早期に判断する手がかりとなる可能性があり、自閉性障害児の早期診断につながることを期待される。

[代表的論文]

- (1) Minagawa-Kawai, Y., Mori, K., Naoi, N. and Kojima, S.: Neural attunement processes in infants during the acquisition of a language-specific phonemic contrast. *Journal of Neuroscience* **27**, 315-321, 2007.
- (2) Kuraoka K, Nakamura K.: Responses of single neurons in monkey amygdala to facial and vocal emotions. *J Neurophysiol.* **97**, 1379-1987, 2007.

⑥ 小脳による学習機構についての包括的研究 (平野チーム)

[背景と目的]

小脳は運動制御・学習にかかわる中枢神経系領域である。小脳皮質内の興奮性およ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、それら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、分子・細胞・組織・個体各レベルでの研究を関連付け、小脳による学習機構全体のしくみを包括的に理解することをめざした。

[研究の成果]

- ・平行線維・プルキンエ細胞間シナプスに局限して存在するグルタミン酸受容体 $\delta 2$ サブユニットが PICK1 と呼ばれる分子との結合を介して長期抑圧に関与すること、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。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。(平野グループ)
- ・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。(平野・船曳グループ)
- ・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 が可塑性発現にかかわることを明らかにした。また、抑制性シナプス可塑性にかかわるリン酸化酵素等多数の分子群の相互作用を表現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。また、理論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。(平野・黒田グループ)

[発展]

学習の基盤と考えられるシナプス可塑性の調節が実際に学習能力に影響を及ぼすこ

とを示唆したもので、ヒトの学習メカニズムの解明に貢献すると共に、将来学習効率の向上や効率的なリハビリテーション法の開発につながることを期待される。今後、細胞レベルと個体レベルの研究をつなぐ神経回路レベルの研究を進めることで、大きな発展が期待される。

[代表的論文]

- (1) Takeuchi, T., Ohtsuki, G., Yoshida, T., Fukaya, M., Wainai, T., Yamashita, M., Yamazaki, Y., Mori, H., Sakimura, K., Kawamoto, S., Watanabe, M., Hirano, T. and Mishina, M.: Enhancement of both long-term depression induction and optokinetic response adaptation in mice lacking delphinin. *PLoS One* **3**, e2297, 1-11, 2008.
- (2) Kuroyanagi, T., Yokoyama, M. and Hirano, T.: Postsynaptic glutamate receptor δ family contributes to presynaptic terminal differentiation and establishment of synaptic transmission. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **106**, 4912-4916, 2009.
- (3) Kawaguchi, S. and Hirano, T.: Sustained GABARAP structural change underlies long-term potentiation at inhibitory synapses on a cerebellar Purkinje neuron. *J. Neurosci.* **27**, 6788-6799, 2007.
- (4) Kitagawa, Y., Hirano, T. & Kawaguchi, S.: Prediction and validation of a mechanism to control the threshold for inhibitory synaptic plasticity. *Mol. Syst. Biol.* **5**, 280, 1-16, 2009.

2) H16 年度採択課題

① 神経回路網における損傷後の機能代償機構 (伊佐チーム)

[背景と目的]

中枢神経系が部分的損傷を受けた場合には、残った神経回路がある程度機能を代償することは経験として知られているが、詳細なメカニズムについての実験的研究（特にサルを用いた研究）は少なかった。本研究では、ニホンザルを用いて、このメカニズム解明を目指した。

[研究の成果]

- ・皮質脊髓路の損傷後、機能回復の初期（1ヶ月）と回復安定期（3ヶ月）において精密把持課題を遂行中の脳活動を PET によって計測すると前者においては両側の一次運動野、後者においては損傷反対側の一次運動野のより拡大した領域と両側の運動前野腹側部の活動が増加していることを見出した。また、これらの皮質領域で遺伝子発現が変化する様態を明らかにできた。（伊佐・尾上・大石・肥後グループ）
- ・上記の皮質脊髓路損傷後の機能回復の過程で、脳幹・脊髄と筋を結ぶ神経回路の中で γ 帯域の筋—筋間コヒーレンスが生成してくることが機能回復に貢献している可能性を示した。（伊佐グループ）

- ・一次視覚野損傷後、損傷視野内の対象への眼球のサッケード運動は2カ月程度で回復する。その際、正確な運動制御を犠牲にしつつ意思決定の閾値を下げてサッケードを行うように戦略が変化していること、上丘が機能代償に重要な役割を果たすことを明らかにした。(伊佐・尾上グループ)

[発展]

本研究の成果は、脳脊髄損傷後の機能回復機構について多くの示唆を与えるとともに、脊髄損傷や脳梗塞などの患者のリハビリテーションにおいて新しい方策の開発につながることを期待される。また、機能回復過程に関与する遺伝子の発見など、今後の発展が期待できる。

[代表的論文]

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

② ニューロン新生の分子基盤と精神機能への影響と解明 (大隅チーム)

[背景と目的]

近年、成体脳においてもニューロンが新生され、記憶や学習に関わることが指摘されているが、その分子基盤の解明には至っていない。本研究では、遺伝子変異・改変ラットおよびマウスを用いて、脳の発生・発達過程におけるニューロン新生および精神疾患の症状に影響を与える遺伝的因子、環境的因子を明らかにしようとした。

[研究の成果]

- ・遺伝的因子として、転写制御因子 Pax6 およびその下流因子である脂肪酸結合タンパク質 Fabp7 が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。(大隅チーム)
- ・Fabp7 がヒトの統合失調症の発症に関わることを見出した。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、統合失調症様の行動異常が誘導されることを認めた。(大隅・吉川グループ)
- ・Fabp7 に結合すると考えられ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(特願 2006-355854)、同様の方法により統合失調症様行動異常を示すラット(特許第 4106030 号)を用い、この異常を部分的に改善することができた。(大隅グループ)
- ・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

る記憶の消去が悪くなることを見出したことにより、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。(井ノログループ)

- ・ 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。これらの結果から、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。(大隅グループ)

[発展]

本研究は、ニューロン新生に関わる因子が各種精神疾患の誘因因子となることを示すとともに、ニューロン新生を向上させる栄養因子（例えば必須脂肪酸など）や薬物（例えば血管拡張剤）などが、これらの精神疾患の発症の予防や治療、学習向上等に役立つ可能性を示唆しており、今後、臨床への橋渡し研究につながることが期待される。

[代表的論文]

- (1) Arai, Y., Funatsu, N., Numayama-Tsuruta, K., Nomura, T., Nakamura, S., & Osumi, N.: The role of Fabp7, a downstream gene of Pax6, in maintenance of neuroepithelial cells during early cortical development. *J Neurosci* **25**, 9752-9761, 2005.
- (2) 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 quantitative trait locus for schizophrenia endophenotype. *PLoS Biol*, **5**, e297, 2007.
- (3) 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. *Cell* **139**, 814-827, 2009.

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 (鍋倉チーム)

[背景と目的]

発達期および障害後の回復期には脳機能にダイナミックな変化がおこる。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。本研究では、大脳皮質急性障害後の回復期におこる活動領域の変化と機能回路の変化を、発達期に起こる変化と対比させ、そのメカニズムの共通性を明らかにするとともに、その制御機構を明らかにしようとした。

[研究の成果]

- ・ 神経回路の再編成を観察するために、独自の改良を加えた2光子励起イメージング法を生きたモデル動物へ適用し、マウス大脳皮質全層の特定細胞・回路の微細構造の可視化、および長期間観察技術を確立した。(鍋倉グループ)
- ・ この技術を用いて、シナプスとミクログリアの相互作用を可視化することに成功し、ミクログリアがシナプス除去に関与することを明らかにした。(鍋倉グループ)
- ・ 虚血による脳障害サルを用いて、陽電子断層撮影法で検討した結果、回復期における

- リハビリテーションの効果には「臨界期」が存在することを示唆した。(塚田グループ)
- ・神経回路の発達と障害後の神経回路再編成における共通のメカニズムとして、成体において過分極作用を示す GABA が、生後発達初期及び傷害後回復期には脱分極作用を示すこと、この変化は細胞内塩素イオン汲み出し分子 K^+-Cl^- 共役担体(KCC2)の脱リン酸化による機能低下や発現消失によることを明らかにした。(鍋倉・福田グループ)

[発展]

本成果をもとに、今後リハビリテーションが回路機能の再編成に与える影響およびその時期依存性についての科学的検証が進展することにより、より有効なリハビリテーション療法および実施時期の提案につながることが期待される。

[代表的論文]

- (1) Wake H, Moorhouse, AJ, Jinno S, Kohsaka S, & Nabekura J.: Resting Microglia Directly Monitor The Functional State of Synapses in vivo and Determine The Fate of Ischemic Terminals. *Journal of Neuroscience* **29**, 3974-3980, 2009.
- (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. *The Journal of Neuroscience*, **29**:10081-10086, 2009.
- (3) Hashimoto, K., Ichikawa, R., Kitamura, K., Watanabe, M. & Kano, M.: Selective translocation of the “winner” climbing fiber to Purkinje cell dendrite and subsequent elimination of the “loser” from the soma during cerebellar development. *Neuron* **63**, 106-118, 2009.

④ 情動発達とその障害発症機構の解明 (西条チーム)

[背景と目的]

情動はヒトの行動に強い影響を及ぼし、その発達異常は深刻な社会問題となっているが、情動発達の脳内機構はほとんど解明されていない。本研究では、情動発達とその障害発症機構を、ヒトおよび動物を用いて総合的に解明することをめざした。

[研究成果]

- ・サルを用いて視線方向およ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。(西条グループ)
- ・さらに、幼若期のサルを用いて膝状体外視覚系の上丘を破壊した結果、アイコンタクトや社会行動の低下などの障害を呈することが明らかになった。(トーマスグループ)
- ・乳児は他者の目の領域を長く固視し、そのとき膝状体外視覚系から入力を受ける前頭

前野の前部領域（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。
（西条グループ）

- ・ 健常者を用いて乳児から成人までの脳体積を横断的に比較した結果、扁桃体および海馬体は思春期において体積が増大し、それは男子でより顕著であった。一方、統合失調症患者では、海馬体と扁桃体の体積増大がなく、前頭葉がより萎縮していた。（鈴木グループ）

[発展]

扁桃体などの情動中枢発達のメカニズムの解明は、現代社会において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、予防法の開発、さらに学習意欲の脳内機構の解明などにつながることを期待できる。

[代表的論文]

- (1) Komura Y., Tamura R., Uwano T., Nishijo H., Ono T.: Auditory thalamus integrates visual inputs into behavioral gains. *Nature Neuroscience* **8**, 1203-1209, 2005.
- (2) Tran AH, Uwano T, Kimura T, Hori E, Katsuki M, Nishijo H, Ono T.: Dopamine D1 receptor modulates hippocampal representation plasticity to spatial novelty. *J Neurosci* **28**, 13390-13400, 2008
- (3) Suzuki M, Hagino H, Nohara S, Zhou S, Kawasaki Y, Takahashi T, Matsui M, Seto H, Ono T, and Kurachi M.: Male-specific volume expansion of the human hippocampus during adolescence. *Cerebral Cortex* **15**, 187-193, 2005

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 （ヘンシュチーム）

[背景と目的]

哺乳類の中枢神経系は出生時には未熟で、生後発達初期の特定の時期「臨界期或いは感受性期」に自己の経験を通じて急速に機能を発達させる。本研究では、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に研究を行った。さらに、得られた結果を異なる動物種であるキンカチョウの発声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。

[研究の成果]

- ・ 大脳皮質視覚野錐体細胞のシナプス入力部である樹状突起スパインが「臨界期」のマウスの片目遮蔽によって減少すること（スパイン剪定）、このスパイン剪定にはタンパク質分解酵素の一種である組織型プラスミノゲンアクチベータ（tPA）が関与していること、さらに、この錐体細胞の形態的可塑性は、抑制性機構の発達が引き金となり起こることを示した。（ヘンシュグループ）
- ・ 大脳皮質神経細胞の樹状突起に特異的に発現する膜タンパク質「テレンセファリン」は、発達期のニューロンにおいて樹状突起フィロポディアの形成・維持に重要な役割

を果たし、柔らかなシナプス構造・機能を保つことに関与する分子であることを明らかにした。(吉原グループ)

- ・視覚野の GABA ニューロンは約半数の Parvalbumin (PV) 陽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。(ヘンシュグループ)
- ・キンカチョウの歌学習、音域学習の「臨界期」には、GABA 抑制が重要であることを発見するとともに、その脳内メカニズムの一端を解明し、異なる動物種や異なるシステム間において臨界期の形成機構には普遍的なメカニズムが存在し、臨界期の形成に GABA 抑制が重要な働きをしていることを示した。(ヘスラー・ヘンシュグループ)
- ・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_A 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おきていることを発見した。(ヘンシュグループ)

[発展]

抑制性細胞は多種多様で、それぞれ違った役割があるといわれている。今後、抑制性細胞の種類を同定しながら詳細に解析していくことで、各種の抑制性細胞の重要な役割が明らかになり、臨界期のメカニズムの理解が深まると思われる。本研究では自閉症と臨界期との関連性をも示唆しており、特定の抑制性細胞の臨界期における役割、そのメカニズムを解明することで、弱視だけでなく、自閉症の治療などにも貴重な示唆を与えることが期待される。

[代表的論文]

- (1) Yazaki-Sugiyama Y, Kang S, Câteau H, Fukai T, Hensch TK.: Bidirectional plasticity in fast-spiking GABA circuits by visual experience. *Nature* **462**, 218-221, 2009.
- (2) Katagiri H, Fagiolini M, Hensch T. K.: Optimization of somatic inhibition at critical period onset in mouse visual cortex. *Neuron* **53**, 805-812, 2007.
- (3) Matsuno H, Okabe S, Mishina M, Yanagida T, Mori K, Yoshihara Y.: Telencephalin slows spine maturation. *J. Neurosci*, **26**, 1776-1786, 2006.
- (4) Furutani Y, Matsuno H, Kawasaki M, Sasaki T, Mori K, Yoshihara Y.: Interaction between telencephalin and ERM family proteins mediates dendritic filopodia formation. *J. Neurosci*, **27**, 8866-8876, 2007.

3) H17 年度採択課題

① 応用行動分析による発達促進のメカニズムの解明 (北澤チーム)

[背景と目的]

自閉症に対して、応用行動分析 (ABA) を用いて早期集中介入を行うと、通常の社会生活ができる迄に回復する症例が報告され、注目を集めている。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生理学的研究を行い、応用行動分析による発達促進の脳内メカニズム解明を目指した。

[研究の成果]

- ABA を用いた早期集中介入に関しては、発達速度に関して高密度治療群とコンサルテーション群の間に有意差はないが、非 ABA 治療群は有意に低いという結果が得られた。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も有効であることを示す成果である。(中野グループ)
- 治療効果を評価するためのテスト課題の開発に取り組み、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。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示す証拠を発見した。(北澤グループ)
- ABA の手法をサルに適用して発達促進の実験モデル開発を進めた。特に、予後と相関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るニホンザル 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。(北澤グループ)
- ABA による治療効果が、試行ごとに生じるドーパミン放出と関係しているという作業仮説を検証するために、ドーパミン放出を計測するボルタメトリ法の電極開発に取り組んだ。タングステンをダイヤモンドでコートした電極の開発を行い、それを用いて線条体からドーパミンの報酬応答を検出することに成功した。(北澤グループ)

[発展]

ABA による治療効果には、個人差も大きく、まだまだ改善の余地がある。今後、本研究で ABA 治療に参加した自閉症患者の追跡調査も含め、本研究を長期的に継続することで自閉症の早期診断、予防、治療法の改善などに示唆を与える成果が期待できる。また、本研究で開発されたサルの模倣学習モデルとドーパミン計測システムを使って、ABA による模倣獲得の神経メカニズムの解明を進めることで、神経メカニズムに基づいた治療法の改善に繋がることが期待される。

[代表的論文]

- (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. **277**, 2935-2943. *Proc R Soc B*, 2010.
- (2) 中野良顯・山本嵩博・宮崎麻衣子・樫尾麻里・加藤明子. (2010). 早期高密度行動

治療の RCT 分析：長期治療による自閉幼児の機能改善。日本行動分析学会第 28 回年次大会発表論文集 51 頁。

(3) Nakano, T., Ota, H., Kato, N. & Kitazawa, S. Deficit in visual temporal integration in autism spectrum disorders. *Proc R Soc B* **277**, 1027-1030, 2010.

(4) Miyazaki, M., Yamamoto, S., Uchida, S. & Kitazawa, S. Bayesian calibration of simultaneity in tactile temporal order judgment. *Nat Neurosci.* **9**, 875-877, 2006.

② ドパミンによる行動の発達と発現の制御機構 (小林チーム)

[背景と目的]

中脳ドパミン神経系は、学習や経験に基づく行動の獲得、発現、制御に深く関与し、大脳皮質前頭前野と大脳基底核をめぐる神経回路の機能調節を介して行動の発現やその発達を制御する。本研究では、ドパミン伝達による学習・情動行動の発達と制御の脳内機構、および、ドパミン伝達に依存した神経回路の発達と可塑性の神経機構の解明に取り組んだ。

[研究成果]

- ・げっ歯類で初期胚の遺伝子操作技術を応用して、大脳皮質および基底核を構成する特定のニューロンタイプを除去する遺伝子改変モデルを作製し、ドパミンによる運動亢進作用の神経回路機構を明らかにした。(小林グループ)
- ・サルの脳内神経回路を解析するために、新規のウイルスベクター系を開発した。このベクター系は神経終末部位から取り込まれ、逆行性輸送により遠方の細胞体まで輸送され、遺伝子の発現を誘導できることを明らかにした。(小林・高田グループ)
- ・ウイルスベクターの遺伝子導入の特異性に関わるエンベロープ糖タンパク質を改変することにより、逆行性輸送の効率を格段に向上させることに成功した。このベクター系は、今後新しい霊長類モデルを開発するにあたって重要な基礎技術を提供する。(小林グループ)

[発展]

独自に開発した遺伝子改変技術を適用した動物モデルを使用することで、ドパミン系の行動制御機構の発達とその障害の脳内機構の解明が加速され、ドパミン系が関与するとされる統合失調症や注意欠陥多動性障害を含めた発達障害の病態の理解、新しい治療法の開発に結びつくことが期待される。

[代表的論文]

(1) Yasoshima Y, Kai N, Yoshida S, Shiosaka S, Koyama Y, Kayama Y, Kobayashi K. Subthalamic neurons coordinate basal ganglia function through differential neural pathways, *Journal of Neuroscience* **25** (34), 7743-7753 (2005)

(2) Kato S, Inoue K, Kobayashi K, Yasoshima Y, Miyachi S, Inoue S, Hanawa M,

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, *Human Gene Therapy* **18**, 1141-1152, 2007.

(3) Kato S, Kobayashi K, Inoue K, 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, *Human Gene Therapy*, **22**, 198-206, 2011.

③ 大脳皮質視覚連合野の機能構築とその生後発達 (藤田チーム)

[背景と目的]

心のできごとの多くは、脳の中でも大脳皮質の働きに大きく依存している。本研究では、サルの大脳皮質の構造、機構、およびその発達を、神経細胞の刺激に対する反応性、形態、機能構築、つながり（神経回路）という4つの視点から解明しようとした。

[研究成果]

- ・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出した。例えば、一次視覚野(V1)ニューロンは入力の時間的変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の時積分を行うの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すでに存在するが、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。(藤田・エルストン・吉村グループ)
- ・2光子イメージングを霊長類へ適用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ニューロンの受容野構造を決定した。(藤田グループ)

[発展]

本研究で明らかになりつつある領野間のニューロンの性質の違いが、視覚情報処理においてどのような意味を持つのか今後の展開が期待される。また、サルへの適応に成功したインビボ2光子励起イメージング技術は最先端技術としてさらなる発展が期待される。これらの知見は、脳に障害を受けたり、発達異常を示したときに起こる行動や知覚の異常の病因を理解する基盤技術となることが期待される。

[代表的論文]

(1) Tanigawa H, Wang QW, Fujita I: Organization of horizontal axons in the inferior temporal cortex and primary visual cortex of the macaque monkey. *Cerebral Cortex* **15**, 1887-1899, 2005.

- (2) Kaneko, H., Tamura, H., Kawashima, T., Suzuki, S. S., Fujita, I.: Efficient signal processing of multineuronal activities for neural interface and prosthesis. *Methods of Information in Medicine* **46**, 147-150, 2007.
- (3) Elston, G.N., Oga, T., Fujita, I. Spinogenesis and pruning scales across functional hierarchies. *J. Neurosci.* **29**, 3271-3275, 2009.

④ 脳発達を支える母子間バイオコミュニケーション (和田チーム)

[背景と目的]

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にされていない。科学的根拠が十分でないことからその解釈は多様で、時に俗説が流布する素地を作っている。本研究では、母体由来の生理活性物質が胎児・乳児脳に作用しその健やかな発達に寄与することを実証し、母子間に存在する物質的コミュニケーションの実体解明を行うことを目指した。また、母体環境が子の生後の脳機能発達に及ぼす分子機序の解明も目指した。

[研究の成果]

- ・母子間の物質的コミュニケーションを担う分子の同定を進め、グレリン、脳由来神経栄養因子(BDNF)がマウスの妊娠中の母体から胎仔に移行することを見いだした。特に、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発見した。(和田グループ)
- ・母乳中に抗不安様作用のある物質として Tyr-Val-Leu-Ser-Arg (YVLSR)とトメジン 1 を発見した。いずれも経口投与でマウスの不安様行動を軽減した。前者については国内特許を出願し、国際特許出願準備中である。(和田・吉川グループ)
- ・同様な抗不安様物質は牛乳中にも存在し、ベータラクトテンシンを見いだした。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先のベータラクトテンシンとラクトプリルを見いだした。(和田・吉川グループ)
- ・母体環境が子の生後の脳機能発達に及ぼす影響については食環境の視点から研究を進めた。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出した。新生神経細胞の樹状突起の形状も変化しており、空間学習能も幼若期には獲得過程に遅延を認めた。また、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増加を示した。(和田グループ)

[発展]

げっ歯類での研究結果を発展させ、グレリンや BDNF はヒトにおいても母子間伝達物質として作用し、子の脳機能発達に関わるのか、高脂肪食摂取はヒトにおいても幼若期の子供の脳機能に影響するのか、など明らかにすることで社会的インパクトの大きな成果が期待される。また、研究代表者が提案した母子間バイオコミュニケ

ーションという概念は重要で、本研究成果を突破口として、今後この分野の研究が発展し、長い経験に基づいて行われてきた「子育て」に科学的示唆を与えることが期待される。

[代表的論文]

- (1) Kodomari, I., Maruoka, T., Yamauchi, R., Wada, E., Wada, K. Ghrelin alters postnatal endocrine secretion and behavior in mouse offspring. *Neurochem. Int.*, **54**, 222-228, 2009.
- (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. *FASEB J.*, **23**, 1920-1934. 2009
- (3) 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. *Neurochem. Int.* **57**, 235-247, 2010.

10. 総合所見

(1) 課題選考

- ・選考にあたっては、領域の戦略目標の達成に貢献できること、研究内容がユニークで創造性に富むこと、国際的に高いレベルであること、研究計画が具体的に示され5年間で目標達成が十分に見込めることに重点をおいて選考した。
- ・多数の優れた応募があり、限られた予算内で、15課題を採択した。採択された課題は、発達や学習に関与する脳機能の解明をはじめ、ヒトに特有の言語などの高次脳機能の獲得メカニズム、精神・神経障害からの機能回復の機序の解明、これらメカニズムの基礎にある発達脳における神経回路網可塑性のメカニズムの解明などを対象とするもので本領域の目標をほぼカバーすることができた。また、採択された課題は、一部を除き、いずれも当初の期待以上の成果をあげ、ほぼ満足のいく採択であった。

(2) 領域運営のマネジメント

- ・研究進捗状況の把握については、サイトビジット、毎年実施した領域内研究報告、研究報告書等を中心に行った。
- ・領域内研究報告会では、各研究プロジェクトの進捗状況の把握にとどまらず、「若手研究者の育成の場」となるよう若手研究者のポスター発表を奨励し活発な討議を行った。
- ・研究実施については、研究代表者の自主性・リーダーシップを尊重することを基本とした。ただ領域アドバイザーの意見を参考に、研究テーマが拡散傾向にある場合や共同研究者の貢献度が不足している場合など、軌道修正を指示した。
- ・研究予算の配賦(領域予備費の配賦を含む)は、基本的には研究者の要望をもとに、研究内容・成果、サイトビジットで把握した個々の研究者の研究環境を考慮して行

ったが、当初計画から新たな展開が見られ大きな発展が期待できる場合には積極的な支援を行った。逆に、貢献度の低いグループに対しては CREST の参加からはずれて頂くなどの処置を指示した。

- ・研究成果の一般社会への発信は、一般の多くの人に脳科学の現状についての正しい理解を深めて頂くために積極的に行った。
- ・領域の中間評価の指摘を踏まえ育児、教育、医療などの現場の実態を把握するため、公開シンポジウムを活用しアンケートを実施した。参加者より多くの貴重な意見・助言を頂き、それらをまとめて領域関係者に周知し、研究の参考に供した。

(3) 領域としての研究成果

- ・研究成果としては、9 章で述べたとおり、脳機能の発達・学習や精神・神経障害からの機能回復のメカニズムの解明の基盤となる科学的知見や技術の提供のみならず、教育や育児、発達障害や脳障害後の機能回復を考えるうえで参考となる貴重な知見を得ることができた。
- ・将来的に、①学習や教育の評価方法やあり方に示唆を与える可能性、②乳幼児期における保育環境や育児のありかたに関する科学的指針を提供できる可能性、③脳・脊髄・神経損傷からの機能回復におけるリハビリテーションの意義や有効なリハビリテーション法の開発の可能性、④自閉症児への新たな早期介入療法や早期診断方法の開発の可能性、⑤統合失調症など精神疾患の病態の理解、予防、治療法の開発などにつながるものが期待される成果も多数得られた。
- ・これらの研究成果は、多くの一流国際誌に発表され、領域全体で 923 報に達した。特許出願は国内 29 件、海外 10 件が出願された。論文は Cell (2 報)、Nature (2 報)、Nature Neuroscience (5 報)、Science (4 報)、Neuron (9 報)、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A (13 報)、Journal of Neuroscience (62 報) など国際的にトップレベルの学術雑誌にも発表され満足 of いくものであった。

なお、特許出願件数が少ないが、脳の高次機能の解明を目的とした基礎的研究が主体の当領域では、やむを得ない結果と考える。

(4) 本研究領域を終えるにあたって

- ・採択においては、我が国の脳研究者が激増しているという状況を反映し、210 件もの研究提案を受けたが予算、件数の制約上、15 件のみの採択となった。採択できなかった提案にも非常にレベルの高いものがあり、大変残念であった。
- ・本領域では、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っていく可能性をもった基礎的研究を展開し、脳機能の発達、学習のメカニズムや精神・神経障害からの機能回復メカニズムの理解の基盤となる知見や技術を積み上げることを目指した。その結果、脳科学に画期

的な進歩をもらしたのみならず、教育や育児、発達障害や障害後の機能回復を考えるうえで参考となる貴重な知見を得るなど一般社会にとって極めて有意義であると思われる研究成果をあげることができた。

- ・特に、①酒井チームの英語の習得過程における「文法中枢」機能のダイナミックな変化の立証、②杉田チームの乳児期初期視覚体験の重要性および高次視覚機能発達臨界期の実証、③多賀チームの乳児の脳機能計測技術の確立および3ヶ月児の脳皮質機能分化の発見、④伊佐チームの背髄損傷からの機能代償機構の解明、⑤ヘンシュチームの臨界期機構の解明、⑥北澤チームの応用行動分析（ABA）に基づく

コンサルテーションを受けながら親がABAを実施するという自閉症治療法の有効性の実証、など神経科学分野の発展および社会への貢献が期待される素晴らしい研究成果が生まれた。

- ・しかしながら、これら基礎研究の成果が完成された形で社会に還元されるには、更なる研究の継続が必要であり、社会的インパクトの大きな成果が見込まれる研究については長期的戦略に基づき研究支援を継続する制度が望まれる。
- ・成果の社会への発信については、積極的に行った。特に、脳に関しては、多くの情報があふれており、なかには科学的根拠に乏しいものもあり、「神経神話」「似非脳科学」などと呼ばれ、注意喚起がなされている。また、脳科学の知見が単純化されて伝わり、それが拡大解釈されて誤って理解される懸念がある、との指摘もされており、一般の人に脳科学について正しい理解を深めて頂くために、本領域の研究成果を、科学的根拠を明確にしてわかりやすく、且つ正確に発信することに留意した。
- ・公開シンポジウムに際して実施したアンケートでは、多くの意見をいただき、その内容は研究者にフィードバックした。また、研究代表者からも、公開シンポジウムをとおして知り合った領域関係以外の人（たとえば幼稚園、保育園関係者、学校関係者、医療関係者、市民グループなど）との交流が深まり、直接現場の意見・要望を聞けて研究を考える上で良い刺激になった、発表のトレーニングになった、分かり易く説明されたため実験系が異なる他の代表者から多くのことを学ぶことができた、などの感想が寄せられた。
- ・このように領域主体のアウトリーチ活動を通じて、領域の成果を信頼できる形で一般社会に還元し、脳科学について正しい理解を深めて頂くとともに、教育や医療現場などで働く方と研究者との交流が広がったことは有益であり、効果的な双方向性のアウトリーチ活動が実践できたと考える。
- ・本領域は平成22年度で終了するが、脳科学研究が持続的な発展をとげ、その成果が信頼される形で社会に還元されるためには、一般の人の正しい理解と信頼を得ることが重要で、今後とも正確な情報をわかりやすく継続的に発信するとともに、現場の意見をくみ上げる工夫をした双方向性のアウトリーチ活動が望まれる。

- ・本領域において、有益な双方性のアウトリーチ活動を行うことができ、また研究者同士が相互に刺激しあうことにより相乗効果が発揮できたのは、領域単位で研究を遂行する CREST の制度によるものとする。
- ・最後に、本領域が科学的にも極めて顕著な研究成果をあげることができたのは、研究課題採択時における評価者の先見性、研究者の熱意と努力および CREST の柔軟な研究支援体制によるものである点を強調したい。

以上