

脳PRO

研究者要覧

課題 E 生涯健康脳

心身の健康を維持する脳の分子基盤と環境因子

Field E Understanding of Molecular and Environmental Bases for Brain Health



文部科学省

脳科学研究戦略推進プログラム

Strategic Research Program for Brain Sciences
Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology - Japan

CONTENTS

脳科学研究戦略推進プログラムについて About Strategic Research Program for Brain Sciences

背景と概要 Background & Outline	Page 1～3
体制図 Organization Chart	Page 4

課題Eについて About Field E

概要 Outline	Page 5～6
体制図 Organization Chart	Page 7
各研究班について Research Groups	Page 8

課題E Field E

田中 光一（東京医科歯科大学） TANAKA, Kohichi (Tokyo Medical and Dental University)	Page 9
仲嶋 一範（慶應義塾大学） NAKAJIMA, Kazunori (Keio University)	Page 10
稲垣 真澄（国立精神・神経医療研究センター） INAGAKI, Masumi (National Center of Neurology and Psychiatry)	Page 11
遠山 千春（東京大学） TOHYAMA, Chiharu (The University of Tokyo)	Page 12
下郡 智美（理化学研究所） SHIMOGORI, Tomomi (RIKEN)	Page 13
功刀 浩（国立精神・神経医療研究センター） KUNUGI, Hiroshi (National Center of Neurology and Psychiatry)	Page 14
三島 和夫（国立精神・神経医療研究センター） MISHIMA, Kazuo (National Center of Neurology and Psychiatry)	Page 15
矢田 俊彦（自治医科大学） YADA, Toshihiko (Jichi Medical University)	Page 16
岡澤 均（東京医科歯科大学） OKAZAWA, Hitoshi (Tokyo Medical and Dental University)	Page 17
水澤 英洋（東京医科歯科大学） MIZUSAWA, Hidehiro (Tokyo Medical and Dental University)	Page 18
岩坪 威（東京大学） IWATSUBO, Takeshi (The University of Tokyo)	Page 19
一條 秀憲（東京大学） ICHIJO, Hidenori (The University of Tokyo)	Page 20
貫名 信行（理化学研究所） NUKINA, Nobuyuki (RIKEN)	Page 21

脳科学の2つの意義

■ 科学的意義

脳科学研究の成果は多くの自然科学に波及効果をもたらし、また人文・社会科学と融合した新しい人間の科学を創出するなど、これまでの科学の枠組みを変える可能性を秘めている。

■ 社会的意義

現代社会は少子高齢化、生活様式の多様化・複雑化が進み、心身ともに様々な問題を抱える人が著しく増えてきている。

一方、脳科学研究は近年めざましい発展を遂げており、医療・福祉の向上に最も貢献できる研究分野の1つであり、将来的には教育等における活用も期待されている。

「脳科学研究戦略推進プログラム」(脳プロ)発足の経緯

このような2つの意義を背景に、脳科学委員会における議論を踏まえ、文部科学省は平成20年度より「脳科学研究戦略推進プログラム」(脳プロ)を開始いたしました。

脳プロは、「社会に貢献する脳科学」の実現を目指して、特に重点的に推進すべき政策課題を選定し、その課題解決に向けて、社会への応用を見据えた脳科学研究を戦略的に

推進するプログラムです。

脳プロでは、課題Aから課題G、生命倫理及び脳基盤(FS)の研究課題を構成し、それぞれの課題を担当するプログラムディレクター、プログラムオフィサーの指導・助言の下、研究を進めています。

脳科学委員会

平成19年10月、文部科学大臣が科学技術・学術審議会に対し、「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」を諮問。

これを受け、同審議会の下に「脳科学委員会」を設置。我が国における脳科学研究を戦略的に推進するため、その体制整備の在り方、人文・社会科学との融合、更には大学等に

おける研究体制等を議論し、平成21年6月に第1次答申「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」を取りまとめた。

本答申では、重点的に推進すべき研究領域等を設定し、社会への明確な応用を見据えて対応が急務とされる課題について、戦略的に研究を推進することを提言。

○ 重点的に推進すべき研究領域等

脳と社会・教育 (豊かな社会の実現に貢献する脳科学)

発達障害の予防と治療等への脳科学研究の確実な展開、脳科学と人文社会科学との融合により社会へ貢献

脳と心身の健康 (健やかな人生を支える脳科学)

睡眠障害の予防、ストレスの適切な処理、生活習慣病等及び精神・神経疾患の発症予防・早期診断などに資する研究

脳と情報・産業 (安全・安心・快適に役立つ脳科学)

脳型情報処理システムや脳型コンピューターの実現、脳内情報機序の解明を通じた技術開発により社会へ貢献

基盤技術開発

他の研究分野にも革新をもたらす基盤技術開発により、我が国における科学技術全体の共通財産を構築

○ 脳プロの実施課題

社会脳

課題D

社会的行動を支える脳基盤の計測・支援技術の開発

生涯健康脳

課題E

心身の健康を維持する脳の分子基盤と環境因子

健康脳

課題F

精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究

情報脳

課題A・B

ブレイン・マシン・インターフェース(BMI)の開発

基盤技術開発

課題C

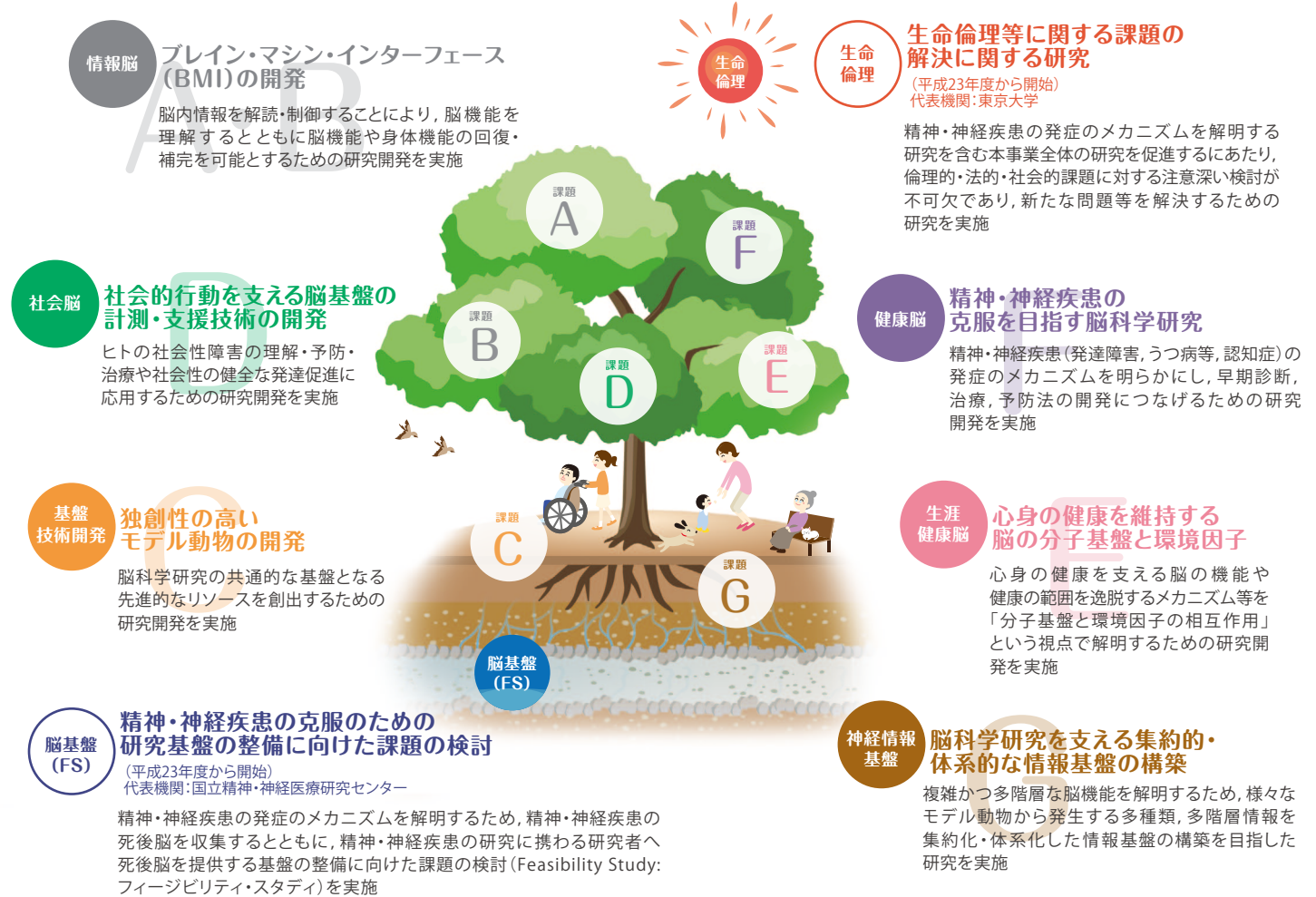
独創性の高いモデル動物の開発

神経情報基盤

課題G

脳科学研究を支える集約的・体系的な情報基盤の構築

実施課題について



脳プロの歩み



◎: 拠点長

As our society is graying and increasing its diversity and complexity, the societal expectations for the brain science are growing. People look forward to this field as a key to solving various problems confronting modern society.

"Strategic Research Program for Brain Sciences (SRPBS)" was launched in fiscal 2008, based on the proposal by the Brain

Science Committee of the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology.

The objective of this program is to strategically promote brain science research that aims at passing and returning the benefits of research results to society as a whole.

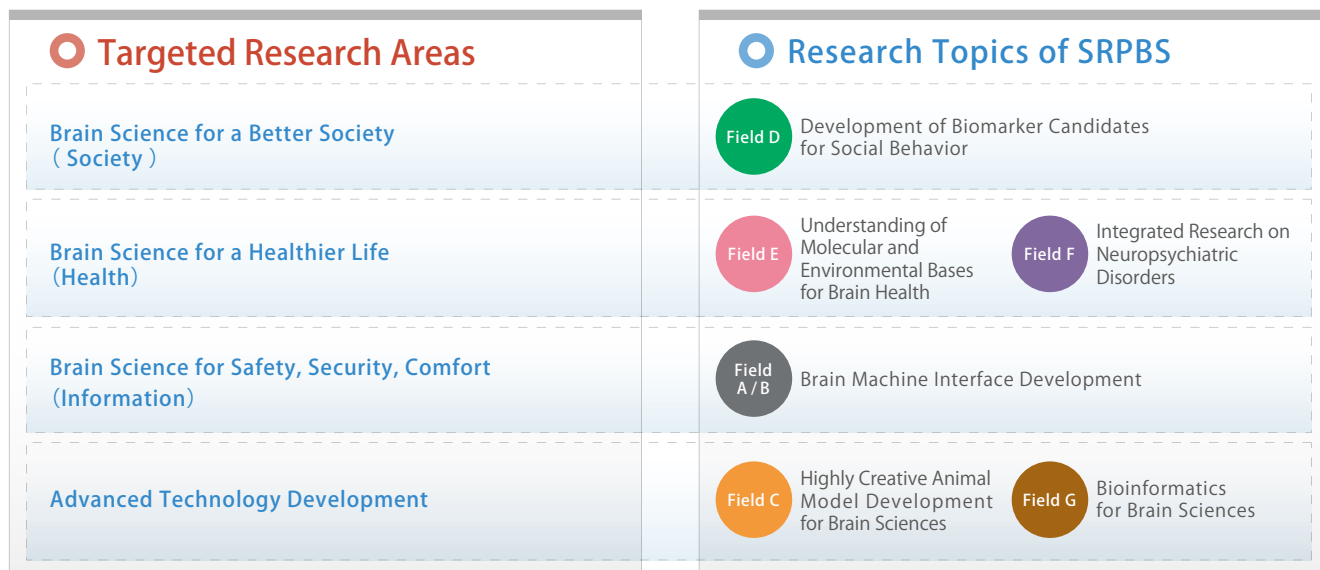
Brain Science Committee

In October 2007, MEXT Minister requested the report "Long-term Vision and Promotion Measures for Brain Science Research" to the Council for Science and Technology.

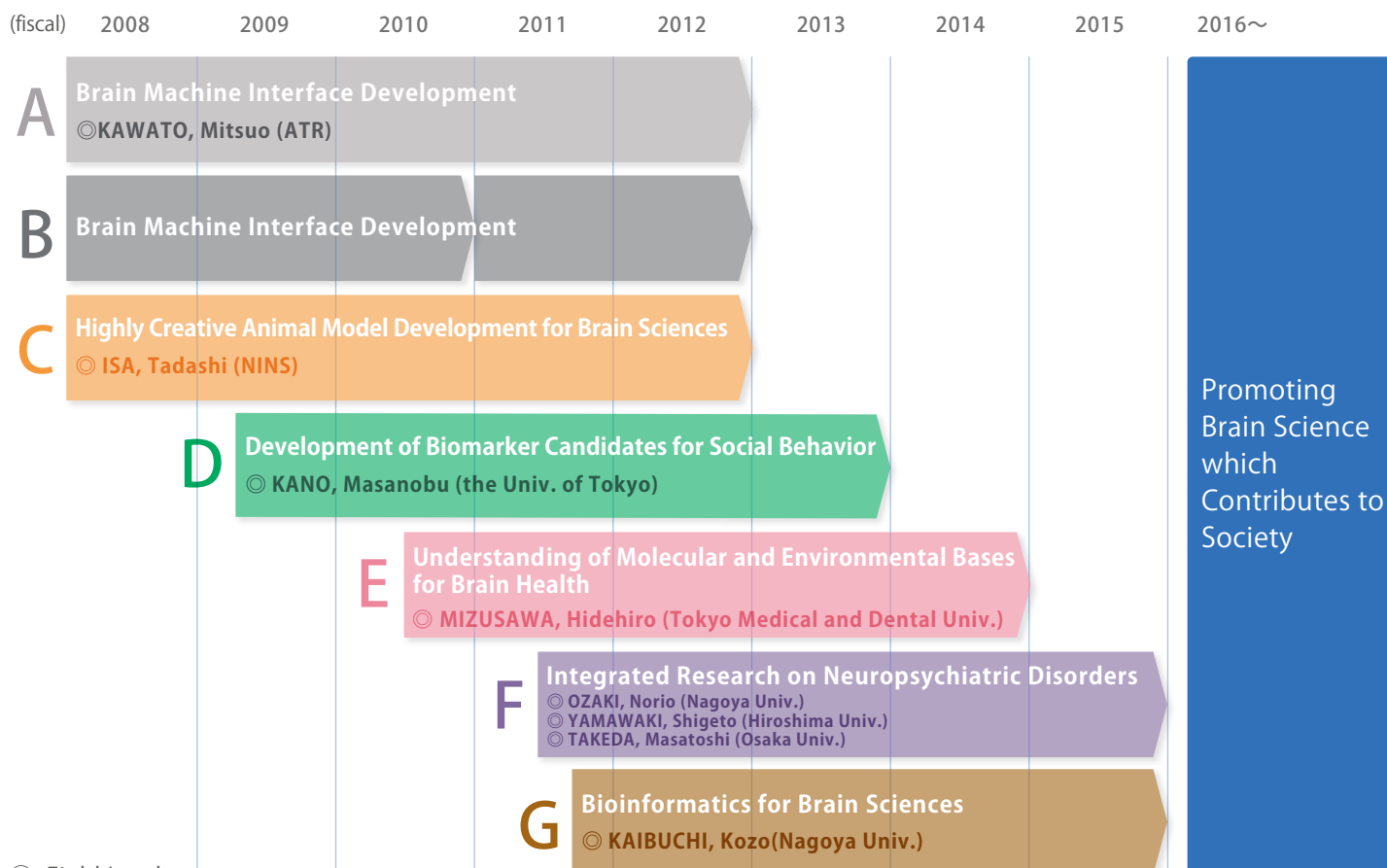
As a result, the Brain Science Committee was formed within the Council, and deliberations are being conducted by the Committee in

preparation for a draft response. In Initial Report prepared in June 2009 by the Council, topic areas which require a more concentrated effort, especially those of great significance for society.

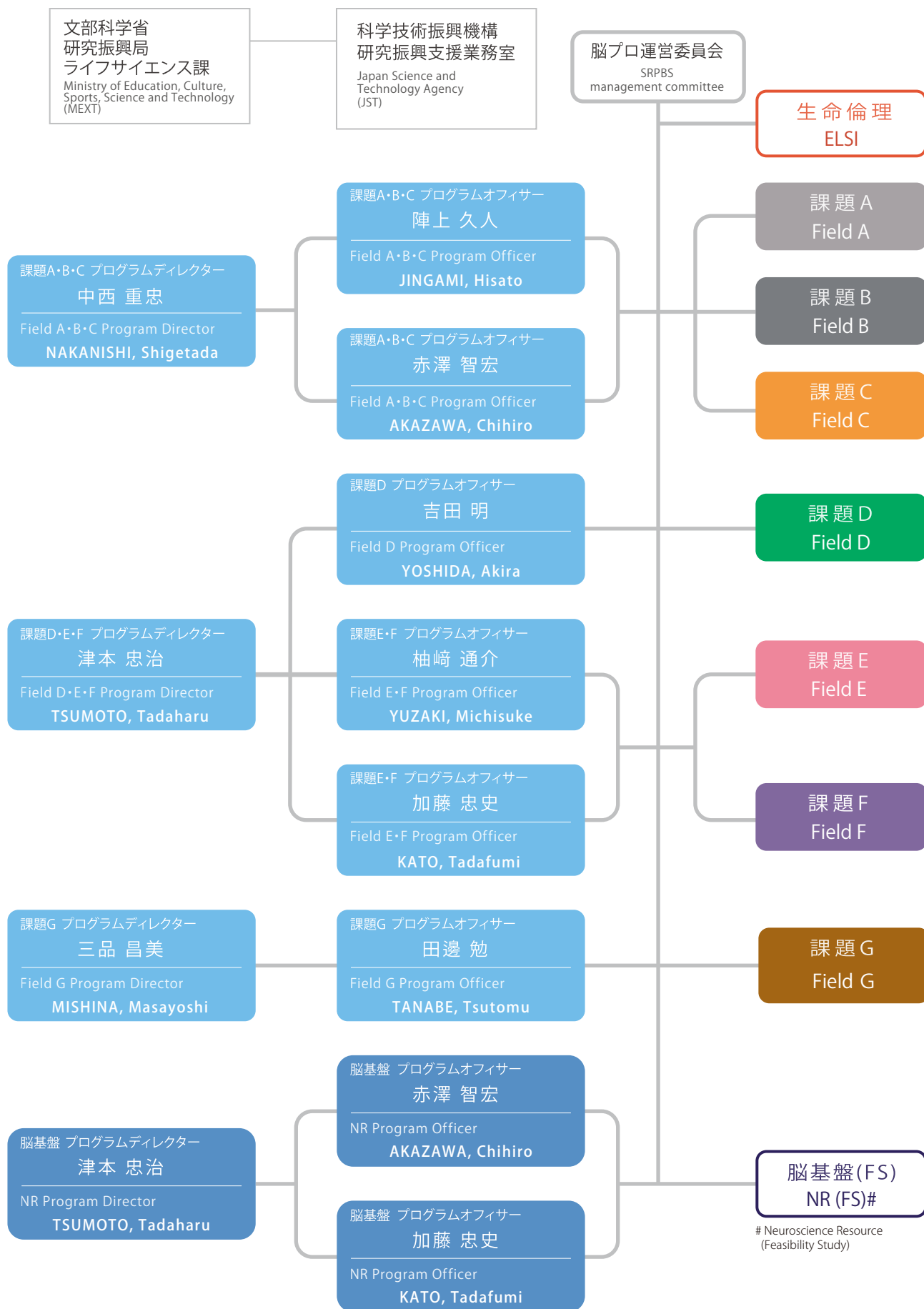
Research topics are being sought in strategic areas which address challenging policy issues.



SRPBS History



◎:Field Leader



使命・目的

「生涯に亘って心身の健康を支える脳の分子基盤、環境要因、その失調の解明」

少子高齢化社会を迎える我が国にとって、経済的・社会的活力を維持するためには、小児期・成人期・老年期に亘り、脳が健全に機能することが必要不可欠です。

しかし、環境汚染、核家族化、過食、夜型社会の進行など、現代社会の環境は脳の健康を破綻させる要因を多く含んでいます。

これらの環境ストレスを克服するためには、それに対する脳応答の分子基盤の解明と、脳の健康の維持機構および疾患に

至るダイナミズムの理解が不可欠です。

本研究では、「発生から老化まで」という人の一生に亘って、脳の健康を脅かす外的要因である胎内環境・養育環境・摂食・睡眠・社会的ストレス等の環境因子と内的要因である脳の健康を維持する分子基盤の相互作用を体系的に解明し、生涯に亘る脳の健康維持機構への戦略を探ります。

研究推進体制について

人の生涯を小児（発達）期、成人期、老年期と3つに大別して、各々に対応する研究グループ（班）を組織するとともに、全体の連携と協力を推進するために拠点長と各班長は総括班を構成して研究を推進しています。

○ 総括班

人の一生を体系的に捉えた研究により、他の時期に与える影響、関連性についても解明

特に、各班に共通する生涯に亘る問題として“食”に注目し、「生涯に亘る健康脳の分子基盤と食・環境ストレス」を横断プロジェクトとして発展を目指す

○ 「健やかな育ち」班

胎児期、小児期、思春期の
“健やかな成長”に貢献

ターゲット疾患：

発達障害、注意欠陥/多動性障害、
統合失調症など

大脳新皮質・海馬・扁桃体・視床・視床下部の形成機序を解明し、モデルマウスを作製して、その行動異常を含めた表現型を解析することにより、各脳部位の形成障害がどのような脳高次機能の異常をもたらすか包括的な解析を行う。

また、これらに共通する「興奮性の増大」モデル動物を用い分子病態の解明を行う。

さらに、有害物質曝露、産科合併症、生育環境エンリッチメント、栄養条件などの環境要因が脳形成を障害あるいは維持・促進する機序を解明し、その発病の分子基盤を解明する。

○ 「活力ある暮らし」班

成人の“気持ちにゆとりのある
充実した生活”に貢献

ターゲット疾患：

うつ病、睡眠・リズム障害、摂食障害、
メタボリック症候群など

飽食、夜型社会などの現代社会における環境ストレスが、摂食・代謝の恒常性、睡眠・リズムの恒常性、心の恒常性について、その維持及び破綻に関わる機構を解明する。

「摂食・代謝」に関しては視床下部の「弓状核—室傍核」および環境要因をそこへ伝える迷走神経を介した末梢情報の脳への伝達経路を解明する。

「睡眠・リズム」に関してはヒトの睡眠覚醒と生理機能リズムの同調機構の解明とその迅速診断システムを構築する。

「心の恒常性」に関しては、うつ病におけるストレス反応に焦点を当て、その分子遺伝学的基盤、成育歴や生活習慣との関連、両者の相互作用について明らかにする。

○ 「元気な老い」班

老年期の
“豊かな老後”に貢献

ターゲット疾患：

物忘れ、認知症、神経変性疾患など

アルツハイマー病や脊髄小脳失調症など変性疾患はもちろん、正常者においても加齢とともに脳の認知・運動機能の低下が徐々に進行するが、この過程は個人差が極めて大きい。

この加齢による脳機能低下の大きな個人差の背景となる遺伝要因と環境要因の関わりに注目し、正常と異常の脳老化の分岐点に関与する環境要因を明らかにするために、1)メタボリック症候群のアルツハイマー病発症への影響、2)環境に応答する各種リン酸化シグナル経路の正常老化脳と変性脳における相違についての網羅的解析、3)脳加齢に影響するストレスシグナルの解析、4)老化に影響する転写因子等遺伝子発現の正常と変性状態での差異の分析などの研究を行う。

互いに連携

Mission • Objectives

Elucidation of Molecular Bases, Environmental Factors and their Incoordination of the Brain Supporting Life-long Health of Mind and Body

In our modern society, which has fewer children and more elderly people than before, the brain must function healthily in order to maintain one's socio-economic power through childhood, adulthood and aged periods.

The environment of our modern society, however, contains various factors which harm the brain's health, such as environmental pollution, broken families, overeating, and our evolution into a more nocturnal type society.

In order to overcome these environmental stresses, it is necessary to elucidate the molecular basis of the brain's response to them, to discover the brain's mechanisms

maintaining healthiness, and to understand their dynamism into diseases.

In this research, through the lifetime of a human being from birth to old age, we investigate systematically the interactions between environmental or external factors affecting brain health such as intrauterine/nurturing environment, food intake, sleep and social stress, and internal factors, namely molecular bases maintaining brain health, and then search for the strategy or mechanism that will maintain lifelong brain health.

Summary of Research Promotion Organization

For these purposes, we formed 3 research groups, namely the Research Group for Healthy Brain Development, the Research Group for Healthy Brain and Active Life and the Research Group for Healthy Brain Aging. The Research Steering Group, composed of the field leader and the leaders of the each research group, promotes cooperation and collaboration for and between all groups and researchers.

Research steering group

We adopted and have been performing a traversing project "The molecular basis and food / environmental stress of the lifelong healthy brain" which is shared by each research group.

Research Group for Healthy Brain Development

Our research group intends to reveal molecular mechanisms of normal development of brain areas, such as cerebral neocortex, hippocampus, amygdala, thalamus, and hypothalamus, that are affected in major mental illnesses, including mental retardation, attention deficit/hyperactivity disorder and schizophrenia.

Our objective is to fully characterize the consequences of abnormal brain development using animal models, including those in which a ratio of excitation/inhibition is increased.

In addition, this research project aims to understand how environmental factors, such as maternal high-fat diet, environmental chemicals, fetal brain ischemia, and mother/infant separation, affect the brain development and function.

Research Group for Healthy Brain and Active Life

Our research group will focus on mechanisms of maintaining healthy brain and active life in the adulthood with emphasis on eating, stress, and sleep.

In basic animal experiments, we will elucidate molecular mechanisms underlying regulation of food intake and their relation to stress and circadian rhythm.

In clinical studies, we will investigate gene-environmental interaction in depressive disorder paying attention to nutritional aspects and sleep habits.

Development of an objective diagnostic system of biological clock, a technique to estimate individual's sleep need, and recovery process from sleep debt will be pursued in subjects with circadian disturbances.

Our goal is to develop effective interventions to treat and prevent maladaptive behaviors in modern life such as depression, sleep disorders and binge eating.

Research Group for Healthy Brain Aging

This research group will elucidate molecular mechanisms that switch normal aging to pathological aging of the brain and environmental factors that affect the molecular switch.

For the purposes, we will investigate aging-related changes of gene expression and protein phosphorylation in the brain, molecular bases for neuronal responses to environmental factors, imbalance of metabolic homeostasis in Alzheimer's disease (AD) brain, intracellular protein aggregation mechanisms, pathological protein phosphorylation in AD and frontotemporal lobar degeneration (FTD) brain, and environmental and genetic factors that affect brain aging and neurodegeneration.

Integration of all the results will provide us critical information for the key questions.

cooperation with each other

PD・PO

Program Director, Program Officer

課題D・E・Fプログラムディレクター
Field D・E・F Program Director

津本 忠治
TSUMOTO, Tadaharu



課題E・Fプログラムオフィサー
Field E・F Program Officer

柚崎 通介
YUZAKI, Michisuke



課題E・Fプログラムオフィサー
Field E・F Program Officer

加藤 忠史
KATO, Tadafumi



総括班

Research Steering Group

拠点長: 水澤 英洋 (東京医科歯科大学)
Field Leader: MIZUSAWA, Hidehiro (Tokyo Medical and Dental University)

田中 光一 (東京医科歯科大学)
TANAKA, Kohichi (Tokyo Medical and Dental University)

功刀 浩 (国立精神・神経医療研究センター)
KUNUGI, Hiroshi (National Center of Neurology and Psychiatry)

岡澤 均 (東京医科歯科大学)
OKAZAWA, Hitoshi (Tokyo Medical and Dental University)

「健やかな育ち」班

Research Group for
Healthy Brain Development

班長: 田中 光一
Group Leader: TANAKA, Kohichi

仲嶋 一範 (慶應義塾大学)
NAKAJIMA, Kazunori
(Keio University)

稲垣 真澄 (国立精神・神経医療研究センター)
INAGAKI, Masumi
(National Center of Neurology and Psychiatry)

遠山 千春 (東京大学)
TOHYAMA, Chiharu
(The University of Tokyo)

下郡 智美 (理化学研究所)
SHIMOGORI, Tomomi
(RIKEN)

「活力ある暮らし」班

Research Group for
Healthy Brain and Active Life

班長: 功刀 浩
Group Leader: KUNUGI, Hiroshi

三島 和夫 (国立精神・神経医療研究センター)
MISHIMA, Kazuo
(National Center of Neurology and Psychiatry)

矢田 俊彦 (自治医科大学)
YADA, Toshihiko
(Jichi Medical University)

「元気な老い」班

Research Group for
Healthy Brain Aging

班長: 岡澤 均
Group Leader: OKAZAWA, Hitoshi

水澤 英洋
MIZUSAWA, Hidehiro

岩坪 威 (東京大学)
IWATSUBO, Takeshi
(The University of Tokyo)

一條 秀憲 (東京大学)
ICHIJO, Hidenori
(The University of Tokyo)

貫名 信行 (理化学研究所)
NUKINA, Nobuyuki
(RIKEN)

「健やかな育ち」班



正常

脳発生・発達の分子基盤

- ・大脳新皮質・海馬の形成機序（仲嶋）
- ・視床・視床下部の形成機序（下郡）
- ・扁桃体の形成機序（田中）

「活力ある暮らし」班



正常

心身の恒常性維持の機序

- ・摂食・代謝・ストレス反応の分子基盤（矢田）

「元気な老い」班



正常

健全な老化の分子基盤

- ・脳発現遺伝子の加齢変化（水澤）
- ・環境由来の脳リン酸化シグナルの加齢変化（岡澤）
- ・神経細胞の環境ストレス応答の分子基盤（一條）

異常

脳発生・発達における健康逸脱機序

- ・母体高脂肪食負荷（田中）
- ・環境化学物質（遠山）
- ・胎児脳虚血（仲嶋）
- ・母子分離（下郡）
- ・子供の社会認知の維持及び破綻機構（稲垣）

異常

心身の恒常性破綻の機序

- ・うつ病の遺伝環境相互作用（功刀）
- ・睡眠障害の遺伝環境相互作用（三島）
- ・摂食障害の遺伝環境相互作用（三島）

異常

脳の病的老化の機序

- ・代謝恒常性破綻とアルツハイマー病（岩坪）
- ・細胞内蛋白質蓄積制御機構と脳の病的老化（貫名）
- ・脳の病的老化におけるリン酸化シグナル（岡澤）
- ・脳老化と神経変性における環境遺伝要因（水澤）

Research Group for Healthy Brain Development

Normal

Molecular mechanism of normal brain development

- ・ Mechanism of hippocampal and cerebral neocortical development
- ・ Mechanism of thalamic and hypothalamic development
- ・ Mechanism of amygdala development

Research Group for Healthy Brain and Active Life

Normal

Mechanisms of maintaining healthy mind and body

- ・ Molecular mechanisms of eating, metabolism, and stress response

Research Group for Healthy Brain Aging

Normal

Molecular mechanism keeping healthy aging

- ・ aging-related changes of gene expression in the brain
- ・ aging-related changes of brain protein phosphorylation signals triggered by environmental factors
- ・ Molecular bases for neuronal responses to environment stress

Abnormal

Mechanisms of failure of healthy brain development

- ・ Maternal high-fat diet (and brain development)
- ・ Environmental chemicals (and brain development)
- ・ Fetal brain ischemia
- ・ Mother-infant separation
- ・ Normal and abnormal development of social cognition in children

Abnormal

Mechanisms of failure to maintain healthy mind and body

- ・ Gene-environment interaction in depression
- ・ Gene-environment interaction in sleep disorders
- ・ Gene-environment interaction in eating disorders

Abnormal

Mechanisms of pathological brain aging

- ・ Imbalance of metabolic homeostasis and Alzheimer's disease
- ・ Intracellular protein aggregation and pathological brain aging
- ・ Protein phosphorylation signals in pathological brain aging
- ・ Environmental and genetic factors affecting brain aging and neurodegeneration

「扁桃体の遺伝子データベースの作成と脳の形成異常及び興奮性増大に起因する機能障害の解明」

Construction of a genomic atlas of the mouse amygdala and research about roles of abnormal brain development and excessive glutamatergic signaling in the pathogenesis of mental illnesses



田 中 光 一

東京医科歯科大学 難治疾患
研究所 分子神経科学
教授, 医学博士

1984 年新潟大学医学部卒業。1984-1986 年佐賀医科大学助手。1990 年新潟大学大学院博士課程修了。1990 年理化学研究所基礎特別研究員。1993 年国立精神神経センター神経研究所室長。1998 年より現職。

TANAKA, Kohichi, MD, PhD

Professor, Laboratory of Molecular Neuroscience
Medical Research Institute Tokyo Medical and
Dental University

1984 M.D. degree from Niigata University. 1984-1986 Assistant Professor at Saga Medical University. 1990 Ph.D. degree in Medicine from Niigata University. 1990 Postdoctoral Fellow at RIKEN. 1993 Section chief at National Institute of Neuroscience. 1998 Present position.

研究内容

自閉症・うつ病・強迫性障害などの発症に関与する扁桃体の、各亜核に発現する遺伝子のデータベースを作成し、胎児期・思春期・老年期における遺伝子発現の変化および性差による発現遺伝子の違いを明らかにし、扁桃体障害の分子基盤解明のツールを構築する。

また、脳の健全な発育には、興奮性と抑制性の神経伝達のバランスが重要な役割を果たす。自閉症・統合失調症・うつ病・強迫性障害などの精神疾患の発症には、興奮性・抑制性のアンバランスによる脳の興奮性の増大が関与することが示唆されている。本研究では、脳の興奮性を部位特異的・時期特異的に増大させたモデル動物を作成し、興奮性の増大が脳の形成および高次機能に及ぼす影響を分子レベルで解明し、上記疾患の分子機構の理解と分子マーカーの開発を目指す。

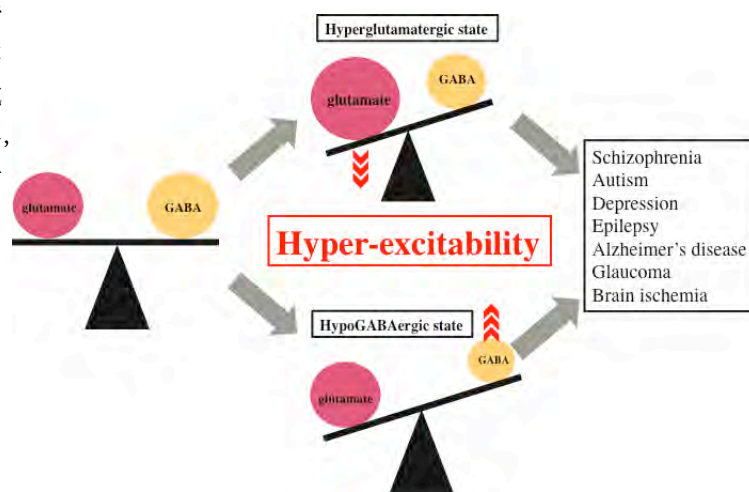
Research works

The amygdala is a major emotional center in the brain and its dysfunction is involved in major mental illnesses, including autism, depression and obsessive-compulsive disorder (OCD). The amygdala is a complex structure that consists of several interconnected subnuclei. A detailed understanding of the gene expression pattern of the amygdala may help to identify genes whose altered expression underlies these disorders. For that purpose, our research team will intend to construct a genomic atlas of the mouse amygdala.

There is a growing body of evidence implicating an increased ratio of excitation/inhibition in the pathophysiology of major mental illnesses including schizophrenia, autism, depression and OCD. In this mission, we will intend to generate animal models for mental illnesses, in which a ratio of excitation/inhibition is increased by genetic down-regulation of glial glutamate transporters. Downregulation of glial glutamate transporters results in decreased uptake of glutamate and elevated glutamate overstimulates glutamate receptors. Through the analysis of animal models for mental illnesses, we aim at elucidating their underlying neurological mechanisms and developing possible biomarkers for mental illnesses.

図: 興奮と抑制のアンバランスによる脳の興奮性の増大が、様々な精神神経疾患を引き起こす

Fig. Many neuropsychiatric diseases are caused by an increased ratio of excitation/inhibition in brain.



「発生過程の可視化による海馬と大脳新皮質の形成機構の解明」

Understanding the mechanisms of hippocampal and cerebral neocortical development through visualization of the developmental processes



仲 嶋 一 範

慶應義塾大学医学部 解剖学教室
教授, 博士(医学)

1988 年慶應義塾大学医学部卒業。慶應義塾大学病院内科研修医を経て, 1994 年大阪大学大学院医学研究科博士課程修了, 博士(医学)。日本学術振興会特別研究員, 理化学研究所ライフサイエンス筑波研究センター研究員, JST さきがけ研究 21 研究員, 東京慈恵会医科大学 DNA 医学研究所分子神経生物学研究部門長・講師, 助教授を経て, 2002 年より現職。

NAKAJIMA, Kazunori, MD, PhD

Professor, Department of Anatomy
Keio University School of Medicine

1988 Graduated from Keio University School of Medicine.
1988-1990 Resident physician, Keio University Hospital. 1994 Ph.D. Graduate School of Medicine, Osaka University. 1994-1995 JSPS fellow (PD). 1995-1998 Research Scientist, RIKEN.
1998-2002 Department Head & Assistant / Associate Professor, Institute of DNA Medicine, Jikei University School of Medicine.
1999-2002 PRESTO Investigator, JST. 2002- present position.

■ 研究内容

大脳新皮質細胞の発生過程における動態は近年の研究でかなり知見が増えてきた一方, 海馬については情報が少ない。また, 海馬, 大脳新皮質を問わず, 組織構築の分子機構については不明な部分が多い。これらの知見は, 環境因子と内的要因の相互作用に注目して脳の健康な発生を維持する機構を理解する上で, 重要な基盤になると考えられる。また, 統合失調症において海馬や前頭前野での細胞構築異常が報告されており, 発生段階での微細な異常が脳の発達後の健康逸脱に関与することを示唆する知見として注目されている。

そこで本研究ではまず, 我々が以前に大脳新皮質を対象に開発した, 電気穿孔法によるマウス子宮内胎児脳遺伝子導入法(特許第 4536233 号)を海馬に適用し, 任意の遺伝子を強制発現又は阻害できる手法を確立することを試みる。そして, この手法を用いて海馬の発生過程を可視化し, 大脳新皮質と比較しつつその細胞動態を明らかにすることを目指す。また, 大脳皮質を構成する各ニューロンの投射様式を含め

た特徴付けがどこで行われるのかを含め, 移動を終えたニューロンが適切に分化し整然とした構造を形成するメカニズムを明らかにすることを目標とする。

さらに, 胎生期における脳虚血モデルの作成・解析や, 認知機能障害を引き起こす薬物に対する抵抗性付与の試み, 課題内外との共同研究として海馬および新皮質移動ニューロンの可視化などを行い, 環境因子による影響や, 健康な脳の発生を維持する機構の解明に貢献する。

■ Research works

Although the behaviors of the migrating cells in the developing cerebral neocortex have been well described, the behaviors of the migrating cells in the hippocampus have not been fully investigated, and the molecular mechanisms that regulate the formation of these structures are not completely understood.

In this project, we will first establish a technique for gene transfer to the developing mouse hippocampus and clarify the cell dynamics *in vivo*. We will also investigate how the well-organized structures in the developing cerebral cortex are formed, including how the layering and axonal projection patterns are regulated. In addition, we will establish and analyze a mouse model of brain ischemia in the embryonic stages. We will also contribute to the other projects in the program by visualizing the developmental processes of the hippocampus and cerebral neocortex.

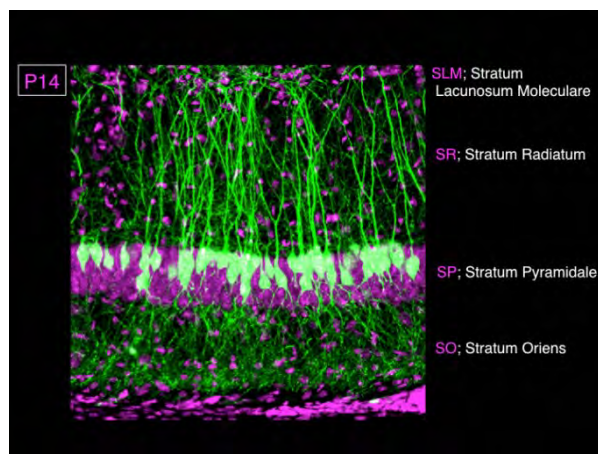


図: 海馬錐体細胞の可視化

Fig. Visualization of hippocampal pyramidal neurons.

「発達障害児社会性認知に関する臨床研究」

Clinical research of social cognition in children with developmental disorders



稲垣 真澄

国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 知的障害研究部
部長, 医学博士

1984年鳥取大学医学部卒業。1988年鳥取大学医学部助手(脳神経小児科)。1993年より国立精神・神経センター精神保健研究所精神薄弱部診断研究室長。1999年より国立精神・神経センター精神保健研究所知的障害部診断研究室長, 2008年より同部長。2010年より現職。

INAGAKI, Masumi, MD, PhD

Director,
Department of Developmental Disorders,
National Institute of Mental Health,
National Center of Neurology and Psychiatry

1984 Graduated from Tottori University School of Medicine.
1988 Instructor, Department of Child Neurology, Tottori University Hospital. 1993 Section Chief, Section of Diagnostic Research, NIIMH, NCNP. 2008- Present position.

■ 研究内容

発達障害児の社会性認知は, 非言語性あるいは言語性コミュニケーションの観点で研究されてきた。とくに, 自閉症は表情からの感情理解や言外の意味理解の難しさ, 独特な抑揚や異なった語法による話し方などがしばしば認められる。彼らの言語コミュニケーションの異常は, 文脈における単語の記憶過程や弁別能力, 意味処理について注目されており, 言語音や純音を用いた研究が多い。自閉症児が母親の声への選択性が乏しい点から声認知異常が示唆されていたが, 「ヒト声」に特異的な脳部位が左右半球の Heschl 回付近と右半球の前部上側頭溝(aSTS)であることが機能的MRI 研究で判明した。そこで, 我々は「声」への特異的反応が発達障害児とくに広汎性発達障害児における神経生理学的マーカーとなりうるか検討を進めることを計画している。具体的には, ヒト声に対する健常成人脳賦活部位を近赤外光法(NIRS)と脳波同時計測を行い, 局在を明らかにする。その後, 健常児および発達障害児の声認知賦活部位と賦活パターンを神経生理学的に見いだす事である。小児に適応可能な刺激音に修正して, 簡易な聴覚性社会性認知検査法として確立する。本法は小学校就学前後の小児における社会性評価マーカーとなる可能性を持つと思われる。

■ Research works

Social cognition in patients with developmental disorders has been studied through the point of non verbal or verbal communication. Especially, autism is one of the developmental disorders characterized by impairments in social interaction and communication. Individuals with autism have abnormal face recognition and identification of facial expression, difficulty in catching the implied meaning and often show pragmatic errors in conversation. It is widely accepted that abnormalities of language communication in autism are based on the memory process of the word in social context, alterations in discriminative ability or semantic processing, mainly by means of verbal or pure tone sound. Individuals with autism have difficulties in voice perception, such as lack of a preference for their mother's voice. Recently, fMRI studies have identified voice-selective areas in normal adults, located in the bilateral Heschl cortices and along the anterior superior temporal sulcus (STS). So, we have planned to investigate the voice specific findings in children with developmental disorders using EEG methodology. First, we elucidate the neural substrates of voice perception in healthy adults using simultaneous NIRS and EEG recordings in both hemispheres. Consequently, we modify the voice and non voice sound stimuli for children with typical development. We establish the new assessment scale for voice sensitive social cognition in developmental disorders like pervasive developmental disorders.

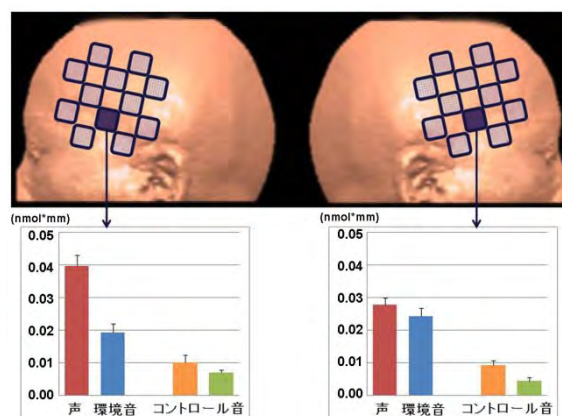


図: 刺激音による脳血流変化

Fig. Changes of oxygenated Hb to voice stimuli.

「環境からみた脳神経発生・発達の健康逸脱機序の解明」

Elucidation of mechanism of perturbation of brain development in response to the environment



遠山 千春

東京大学大学院医学系研究科
疾患生命工学センター 健康
環境医工学部門
教授、医学博士

1972 年東京大学医学部保健学科卒業。1981 年 Rochester 大学医学部大学院修了（毒性学）。国立公害研究所環境保健部研究員，国立環境研究所環境健康研究領域長を務め，2005 年 1 月より現職。国内外の化学物質のリスク評価に関する専門家委員会のメンバー。

TOHYAMA, Chiharu, PhD, D. Med. Sci.

Professor, Laboratory of Environmental Health Sciences, Center for Disease Biology and Integrative Medicine, Graduate School of Medicine of the University of Tokyo

B. S. degree from the University of Tokyo, 1972. Ph.D. degree in Toxicology from the University of Rochester in 1981. He started his career as Research Scientist at the National Institute for Environmental Studies, Tsukuba, Japan, 1981, and served as Director of the Environmental Health Sciences Division from 1994 to 2004, and was transferred to the current position in 2005. He has been serving as a member at the various international and domestic expert committees on risk assessment of chemicals.

研究内容

脳の健やかな育ちとその逸脱メカニズムについて，行動，脳領域及び特定細胞（集団）のレベルごとに，主に環境要因の作用影響の観点から解明する。我々はラット・マウスを用いて，ダイオキシン類など環境化学物質への経胎盤・経母乳曝露が，脳の発達期に影響を及ぼし，成熟後に学習障害や不安様症状を引き起こすとの知見を得ている。今後，これら情動異常に加えて，社会性異常について，マウス集団における独自の行動試験法を用いて，毒性発現の実態を把握する。生育環境エンリッチメント等の環境要因が脳の健やかな育ちや発達の逸脱に及ぼす実態を解析する。次に，大脳形成過程，ネットワーク構築に及ぼす変化を調べる。そして，Fluorescent Laser Microdissection 法 (Leica Microsystems との共同開発) を，脳の特定の細胞（集団）に適用して，分子レベルで現象を把握する。これらのデータを集約し，個々の要因としての環境要因，行動・形態レベルでの現象，そして分子基盤との関係を統合的に解析する。

Research works

We plan to elucidate how environmental factors affect and perturb the normal development of the brain from the aspects of behavior, brain regions, and specific cell populations. Using rats and mice, we have already studied and demonstrated that in utero and lactational exposure to environmental chemicals, including dioxins, affect the developing brain to induce learning deficit and emotional abnormality later in adulthood. Thus, first, we will study emotional behaviors, with a special reference to emotion and social life, to unveil the mechanism of toxicity using our unique behavioral test system. We will also study how enriched environments will contribute to the brain development or its perturbation. Second, we will analyze the possible effects of environments on neurogenesis and neuronal network formation. Third, fluorescent-LMD methods (Co-developed by Leica Microsystems) and qPCR will be applied to specific cell populations. As a whole, we will clarify the relationships between specific environmental factors, behavioral and morphological alterations, and molecular events.

環境からみた脳神経発生・発達の健康逸脱機序の解明



図: この研究の概念図

Fig. A scheme of the outline of this research.

「間脳形成における遺伝子環境相互作用」

Environmental gene regulation and functional control in diencephalic development



下 郡 智 美

理化学研究所 脳科学総合研究センター 視床発生チーム
チームリーダー、博士

1993 年星薬科大学薬学科卒業。1998 年千葉大学薬学部大学院博士課程終了。1998 年シカゴ大学薬学部ポスドク。2004 年理化学研究所ユニット脳神経研究センターユニットリーダー。2010 年より現職。

SHIMOGORI, Tomomi, PhD

RIKEN BSI Team Leader for Lab for Molecular mechanisms of Thalamus Development

1993 B.A. Hoshi Collage of Pharmacy, Tokyo, Japan. 1998 Ph.D., Pharmaceutical Sciences, Graduate School Chiba University, Chiba, Japan. 1998 Dept. Neurobiology, Pharmacology and Physiology, University of Chicago, USA. 2004 RIKEN BSI Unit Leader for Shimogori Research Unit. 2010- Present position.

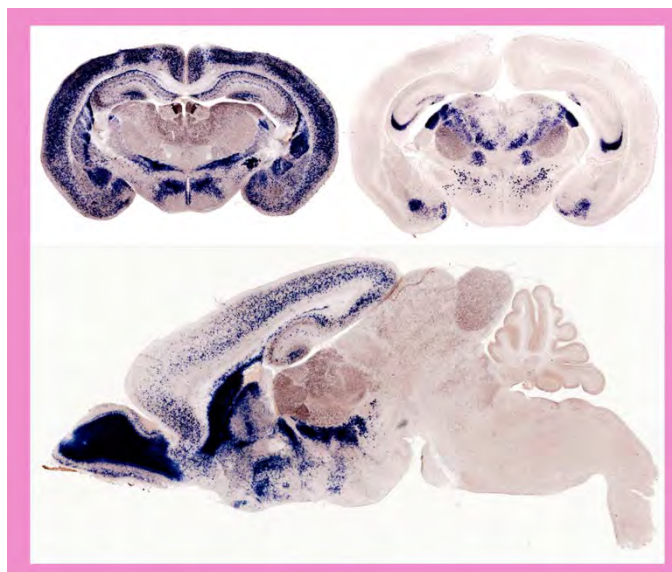
■ 研究内容

終脳後方より発生する間脳(視床と視床下部)は大脳新皮質、海馬、扁桃体などの脳領域と直接接続しており、脳高次機能や生体恒常性の維持に重要な役割を果たしている。初期の間脳パターン形成と終脳パターン形成は独立しておこり、後の軸索投射と神経活性の入力によりお互いに影響を及ぼしながら機能と形態を獲得する。脳高次機能の維持とその破綻機構解明には、個々の脳領域での遺伝子発現の解析、機能解析および神経活動・環境要因とこれら遺伝子の相互作用を解明することが不可欠である。本研究では当研究室において作成した間脳遺伝子アトラスを利用し、間脳を構成する亜核の機能とその障害により影響を受ける脳高次機能と投射脳領域を解明する。さらに、養育環境、環境物質などの環境要因が間脳での遺伝子発現およびその結果起こる発生に及ぼす影響を明らかにする。

■ Research works

Diencephalon contains thalamus and hypothalamus, which develop from posterior part of telencephalon. They make direct connection to neocortex, hippocampus and amygdala, respectively, and function to maintain higher order cognition and homeostasis. Early patterning event in the telencephalon and diencephalon take place independently, however, later stage development such as circuit formation is influenced by each other. Moreover, their connectivity, cell survival and dendrite formation are influenced by neuronal activity.

To maintain healthy developing brain, revealing molecular mechanism of reciprocal interaction of environment and brain development is crucial. Therefore, we will analyze gene expression difference, axonal projection and dendrite formation in diencephalon in case the neonate animal is exposed to special environment such as maternal separation and high fat diet. Our study will provide framework of molecular mechanism of activity dependent brain development.



図：生後マウスの脳内の様々遺伝子発現パターン
Fig. Multiple gene expression pattern in neonate mouse brain.

「体[睡眠・リズム]とこころの恒常性維持及び破綻機構の遺伝子環境相互作用に関する研究」

Gene-environment interactions in the maintenance and disruption of mental and physical (sleep and biological rhythm) health



功 刀 浩

国立精神・神経医療研究センター
神経研究所 疾病研究第三部
部長, 医学博士

1986 年東京大学医学部卒業。1994 年～95 年ロンドン大学精神医学研究所留学。1998 年帝京大学精神神経科講師を経て、2002 年より現職。早稲田大学客員教授、山梨大学客員教授兼務。

KUNUGI, Hiroshi, MD, PhD

Director, Department of Mental Disorder
Research, National Institute of Neuroscience,
National Center of Neurology and Psychiatry

1986 Graduated from the University of Tokyo, Faculty of
Medicine. 1994-1995 Visiting Researcher, Institute of Psychiatry,
London. 1998-2002 Lecturer in Psychiatry at Department of
Psychiatry, Teikyo University School of Medicine. 2002- Present
position. Honorary Professor (Waseda University and Yamanashi
University).

■ 研究内容

ストレス社会の現代は、うつ病による休職・失業や自殺者の増加が社会問題になっている。当研究室は、異常なストレス反応や、心の恒常性が保てなくなった状態としてのうつ病に焦点を当て、その分子基盤、バイオマーカー、食生活などの生活習慣との関連、両者の相互作用について解明する。

ストレス反応については、視床下部-下垂体-副腎系を評価する感度の高い検査法を用いて明らかにする。ゲノム(遺伝子)、トランスクリプトーム(遺伝子発現)などのオミックスを用いて、異常なストレス反応やうつ病発症に関与する分子を同定し、バイオマーカーの開発を行う。

環境因子としては、食生活に重点を置き、うつ病の「精神栄養学」の確立と実践を行う。うつ病患者の食生活の調査、栄養状態のチェックを詳細に行い、うつ病の病態やリスクに関与する要因を同定し、栄養指導の実践や予防法を開発する。

また、MRI 構造画像、拡散テンソル画像(神経線維束解析)、磁気共鳴スペクトロスコピーなどを用いたマルチモダリティ脳画像解析を活用し、異常なストレス反応やうつ病発症の脳基盤について明らかにする。

■ Research works

In the modern society, many people develop stress-induced depression, and the resultant increase in sick leave and unemployment is escalating into a social problem. Our group focuses on the altered stress response and depressive disorder and tries to elucidate molecular mechanisms, biomarkers, influence of life style, and gene-environment interactions involved in the conditions.

We evaluate stress response by using laboratory tests for the hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. We employ the omics approach (e.g., genomics and transcriptomics) to find molecules and biomarkers for stress response and depression.

In the search for the influence of life style, we place a special emphasis on dietary intake and nutrition. One of our goals is to establish nutritional approach in depression, i.e., to identify dietary and nutritional factors at risk for depression and develop nutritional interventions which are effective in the prevention and treatment of depression.

The recent progress in neuroimaging techniques such as high resolution brain structure imaging, diffusion tensor imaging, and magnetic resonance spectroscopy also enables us to examine the relationship of stress response and depression with brain structures and functions.

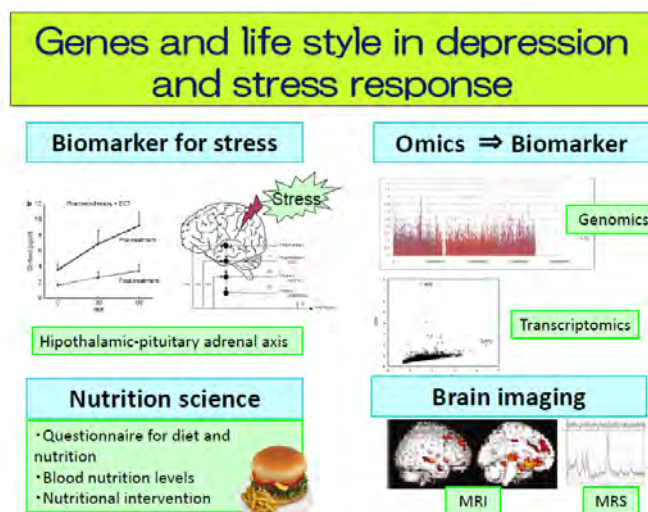


Fig. Strategies in the study.

「睡眠調整に関わる生物時計及び恒常性維持機構の機能評価スキルの開発とその臨床展開」

Evaluation of circadian and homeostatic regulatory function of human sleep and its clinical application

「生物時計，睡眠覚醒，気分調節を結ぶ双方向的な機能ネットワークの分子基盤に関する研究」

Molecular basis of functional network between biological clock, sleep-waking and mood regulation



三島 和夫

国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 精神生理研究部 部長，医学博士

1987 年秋田大学医学部精神科学講座入局，1996 年同講師，2000 年同助教授。2002 年米国バージニア大学時間生物学研究センター，米国スタンフォード大学医学部睡眠研究センター客員准教授。2006 年 6 月より現職。

MISHIMA, Kazuo, MD, PhD

Director and Chair,
Department of Psychophysiology,
National Institute of Mental Health,
National Center of Neurology and Psychiatry

1987-1988 Resident of Psychiatry, Akita University School of Medicine. 1996-2000 Assistant Professor, Department of Neuropsychiatry, Akita University School of Medicine. 2000-2002 Associate Professor, Department of Neuropsychiatry, Akita University School of Medicine. 2002-2003 Visiting Associate Professor, Department of Biology, University of Virginia, and Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University Medical Center. 2006- Present position.

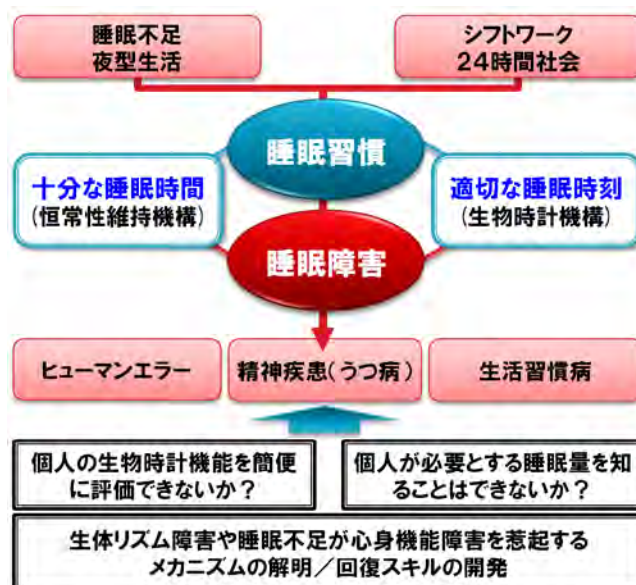
■ 研究内容

24 時間社会は交代勤務，時差飛行，生活の夜型化，短時間睡眠，不規則な食事時刻など私たちの生体リズムを攪乱させる生活要因に満ちあふれており，不眠や覚醒困難，不規則な睡眠リズム，耐え難い眠気など種々の睡眠問題を抱える現代人が激増している。私たちはヒトの睡眠・生物時計機能を簡便に診断するシステムを開発し，睡眠リズム障害に適切に対処することで人々が活力ある生活を送れるようサポートするプログラムの構築を目指す。また，睡眠不足や睡眠リズム異常はうつ病や認知機能障害，生活習慣病のリスクを高めるなど心身の機能に悪影響を及ぼす。そこで，睡眠・生体リズム調節と気分・認知・代謝機能をつなぐ機能的ネットワークを精神生理，神経内分泌，分子生物学的視点から検討し，睡眠・生体リズムを健やかに保つことの生理的意義を解明する。

■ Research works

In our 24-hour society, we are exposed to various circadian disrupting lifestyle factors such as shift works, jet-lag flights, night owl life, or excessive artificial light exposure during night. As a result, an increasing number of people are suffering from persistent sleep problems. Sleep debt and irregularity in modern people also cause adverse effects on our mind and body, e.g., increasing the risk of depression, human error and metabolic syndromes.

In the SRPBS, we investigate the functional linkage between sleep-wake/circadian regulation and mood, alertness, cognition and metabolism/energy expenditure to reveal the physiological meaning of maintaining our sleep habits stable and sufficient. For countermeasure against these sleep problems, we newly develop a diagnostic system of individual's biological clock function by real-time monitoring of clock gene transcription in peripheral cells as an accessible surrogate of master clock in the human brain hypothalamus. We also investigate a technique to estimate individual's sleep need and recovery process from sleep debt. These research tasks evolve into a support program to effectively obtain and maintain vibrant social living by remediating one's inappropriate sleep habits.



図：現代社会の睡眠問題と脳プロ課題

Fig. Sleep problems in modern society and research task of SRPBS.

「生体恒常性維持における視床下部ネスファチン回路網と迷走神経を介した末梢環境情報」

Homeostatic Regulation of the Body by Hypothalamic Nesfatin-1 Circuit and Vagus-Mediated Peripheral Environment



矢田 俊彦

自治医科大学医学部 生理学
講座 統合生理学部門
教授, 医学博士

1983 年京都大学大学院医学研究科博士課程修了。1983 年東京医科歯科大学生理学助手, 1986 年米国コーネル大学薬理学研究員, 1987 年鹿児島大学生理学助教授, 1991 年米国チュレーン大学内科学客員助教授を経て, 2000 年より現職。2009 年自然科学研究機構生理学研究所客員教授。

YADA, Toshihiko, PhD

Professor, Department of Physiology,
Division of Integrative Physiology,
Jichi Medical University School of Medicine

1983 Graduated from Kyoto University, Graduate School of Medicine. 1983 Research Associate, Tokyo Medical and Dental University. 1986 Research Associate, Cornell University, USA. 1987 Associate Professor, Kagoshima University. 1991 Adjunct Professor, Tulane University, USA. 2000- Present position. 2009- Adjunct Professor, National Institute for Physiological Sciences.

■ 研究内容

全身代謝・末梢環境情報は、血液-脳関門および求心性迷走神経を介して脳に伝えられ、生体恒常性を制御している。視床下部弓状核は血液-脳関門を通過する末梢物質を感知する一次中枢であり、その機能は NPY/AgRP および POMC ニューロンにより担われている。一方、双極性の求心性迷走神経は末梢因子を感知し脳幹に伝達物質を放出するが、その分子機構は未解明である。本研究では、求心性迷走神経を解析する実験法を開発し、末梢代謝・環境因子による弓状核および求心性迷走神経のニューロン調節と脳伝達経路を解明する。視床下部室傍核は弓状核、脳幹、他の脳部位から神経情報を受け取る統合中枢である。本研究では、室傍核、特にその新規制御因子であるネスファチン-1 とオキシトシン、による摂食・概日リズム・ストレス・自律機能調節を解析し、さらに動物〜ヒトの基礎〜臨床連携研究を国立精神神経研究センターと行う。最終的に、末梢から<弓状核→室傍核>・<求心性迷走神経→室傍核>経路を介して脳と全身の恒常性を維持するホルモン、食事・食品成分、環境因子を明らかにし、現在治療困難な中枢神経疾患や国民病的な生活習慣病に対する末梢-脳連関の視点か

らの新規予防・治療法開発に向けた学術基盤を構築することを目指す。

■ Research works

The metabolic and environmental information in the periphery is forwarded to the brain via the blood-brain barrier (BBB) and/or vagal afferent nerve, contributing to body's homeostasis. The hypothalamic arcuate nucleus (ARC) senses peripheral factors passing through BBB, serving as the 1st order center, in which NPY/AgRP and POMC neurons play a pivotal role. Bipolar vagal afferent nerves sense peripheral factors and release transmitters in the brain stem, though underlying molecular mechanisms are poorly understood. This study develops effective method of analyzing vagal afferent and explores how the ARC and vagal afferent neurons are regulated by metabolic and environmental factors. The hypothalamic paraventricular nucleus (PVN) receives neural inputs from the ARC, brain stem and other brain areas, serving as the integrative center. We study how the PVN, particularly its new players nesfatin-1 and oxytocin, regulate feeding, circadian rhythm, stress and autonomic function. In extension, we also conduct a translational study from animals to humans in collaboration with National Center of Neurology and Psychiatry. We aim to identify the hormones, meal style/ components, and environmental factors that work through ARC→PVN and/or vagal afferent→PVN pathways to enhance body's homeostasis, and to establish the basis for treating difficult neural and metabolic diseases by manipulating the peripheral-brain axis.

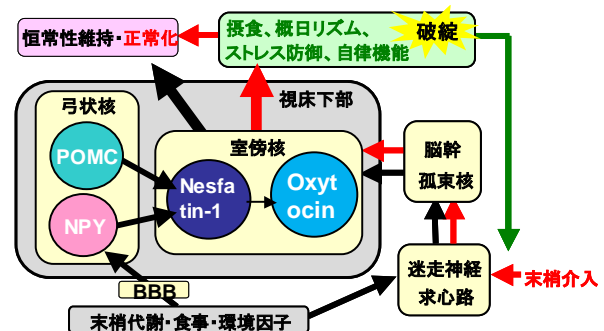


図: 末梢-脳連関による生体恒常性

Fig. Peripheral-brain axis regulating homeostasis.

「脳の正常老化と異常老化を分岐する環境由来の脳リン酸化シグナルの解明」

Unraveling of protein phosphorylation signals differentiating normal and abnormal brain ageing



岡澤 均

東京医科歯科大学難治疾患
研究所神経病理学分野
教授, 医学博士

1984 年東京大学医学部卒業。1991 年東京大学大学院医学系研究科(医学博士)。1991 年マックスプランク精神科学研究所常勤研究員。1994 年東京大学神経内科助手。2001 年東京都神経科学総合研究所分子治療研究部門長を経て, 2003 年より現職。

OKAZAWA, Hitoshi, MD, PhD

Professor and Chairman,
Department of Neuropathology,
Tokyo Medical and Dental University

1984 MD, the University of Tokyo, School of Medicine. 1991 PhD, the University of Tokyo, Graduate School of Medicine. 1991 Staff Scientist, Department of Neurobiochemistry, Max-Planck Institute for Psychiatry. 1994 Assistant Professor, Department of Neurology, the University of Tokyo. 2001 Head, Department of Molecular Therapeutics, Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience. 2003- Present position.

■ 研究内容

高齢になって若年者と変わらず高いインテリジェンスと運動能力を保つ人がいる一方で, 早期に認知症状を呈する人もいる。従来の研究では, 認知症の原因遺伝子から始まる病態の解明に主眼がおかれてきた。しかし, 食習慣をはじめとして, 多くの環境要因が認知症の発症と進行に影響することが明らかになってきている。したがって, 高齢者の脳がアルツハイマー病をはじめとする『病的な老い』になるか『正常な老い』を続けることができるかは, 遺伝的要因と環境因子の分子レベルでの相互作用によって決定され则认为る必要がある。

環境要因は, 脳における様々なシグナル経路を変化させることを通じて, 類似の遺伝的背景を持った人々においてさへ異なる病的変化を誘導するものと想定される。しかしながら, 環境要因と認知症における関係を理解するための知識は不足している。認知症脳において如何なるシグナル経路の変化が起きているのかを包括的に調べた研究は進んでいない。また, その成果に立脚して, さまざまな環境要因が認知症につながるシグナル経路をどのように変化させるかを統合的に理解する必要がある。

本研究では, 非アルツハイマー型認知症を中心に新たなマウスモデルを作製し, ヒト脳およびモデルマウス脳を対象に, アルツハイマー型および非アルツハイマー型認知症における網羅的リン酸化タンパク解析を行い, 変性老化脳と正常老化脳の違いを生み出すリン酸化シグナル経路を同定して, 異常リン酸化シグナル経路が環境要因によってどのように変動するかを明らかにし, さらに脳の病的老化に影響を与える環境因を同定する。

■ Research works

Some people keep high intelligence and motor performance while the other people lose those facilities earlier during ageing. Previous researches have been focusing on the molecular pathology from gene mutations of dementias. However, an increasing number of reports suggest that environmental factors influence onset and progress of dementias. Therefore, we need to address molecular interactions between genetic backgrounds and circumstantial factors that regulate and differentiate normal and abnormal ageing of the brain.

It is possible to assume that environmental factors induce different onset and different progress of dementia even in people possessing the similar genetic background. However, basic knowledge to understand this scheme is lacking. We do not know completely which kinds of signaling pathways are changed in dementia brains. We need to understand how environmental factors affect such signaling pathways underlying dementias.

In this research, we generate new mouse models of non-Alzheimer type neurodegenerative dementias, and perform whole phosphoproteome analyses using normal and disease human/mouse brain samples (Alzheimer and non-Alzheimer neurodegenerative dementias), and identify protein phosphorylation signal pathways that shift normal ageing to neurodegenerative state in these dementias, and clarify how environmental factors affect the abnormal protein phosphorylation signal pathways. Furthermore, we unravel circumstantial factors that accelerate abnormal brain ageing.

「脳老化と神経変性における遺伝・環境要因の解析」

Elucidation of genetic and environmental factors in brain aging and neurodegeneration



水澤 英洋

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科認知行動医学系脳行動病態学講座脳神経病態学分野教授, 医学博士

1976年東京大学卒業。1982年東京大学神経内科助手, 1984年筑波大学神経内科講師, 1990年同助教授, 1996年東京医科歯科大学神経内科教授を経て, 1999年より現職。2008年同脳統合機能研究センター長, 同附属病院副院長。

MIZUSAWA, Hidehiro, MD, PhD

Professor, Department of Neurology and Neurological Sciences, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University

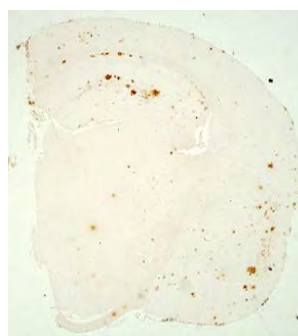
1976 Graduated from Tokyo University, Faculty of Medicine. 1984 Lecturer, Tsukuba University, 1996 Professor, Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical & Dental University. 1999- Present position. 2008 Director, Center for Brain Integration Research.

■ 研究内容

ヒト脳の老化は脳で強調され疾患としては認知症がその代表であるが, 小脳でも正常老化で萎縮がみられ, 転倒傾向などに寄与していると考えられている。本研究では, 脳のみならず小脳においても脳の正常老化と病的(異常)老化(老年期認知症や脊髄小脳変性症)に関わる分子基盤と外的(環境)要因について遺伝子発現変化を手がかりに探索する。まず, げっ歯類(マウス), 霊長類(サル)について, 若年, 成年, 老年の各時期における, 小脳・大脳の老化関連遺伝子変化を明らかにする。ヒトでは検体収集の壁があるため, まず正常老化で高度な萎縮を呈する虫部上面と萎縮が目立たない四角小葉や薄小葉との比較を行う。病的老化あるいは変性の例として脊髄小脳変性症モデル動物での遺伝子変化も検索する。環境の影響としては, 酸化ストレスが正常老化や病的老化に及ぼす影響についてマウスモデルを用いて明らかにすると共に, ビタミンEなどそれらを改善する環境エンリッチメントの効果について検討し, これらの研究から病的老化を防ぐ治療標的分子を明らかにすることを目指す。

■ Research works

The aging of the human brain has been emphasized in the cerebrum but the cerebellum also become atrophic during the normal aging and may contribute the falling tendency of the aged. In this research, we investigate molecular bases and environmental factors related to the normal and abnormal or pathological aging of the cerebrum and cerebellum such as senile dementia and spinocerebellar degeneration (SCD) studying alterations of gene expressions. Using mouse and macaque, we study the alteration of gene expression of the cerebrum and cerebellum in the young, adult and aged. In human beings, it is difficult to get the brain samples and we started to compare the gene expression between in the most and least affected portions. As pathologic or degenerative conditions, Alzheimer's disease and SCD will be studied. Oxidative stress with or without vitamin E environmental enrichment are investigated using α TTP^{-/-} mice. The research would make it possible to find candidate target molecules to treat the pathological aging of the brain.



TgAPPsw

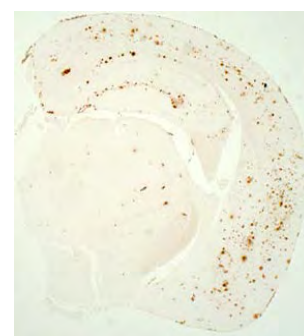
TgAPPsw x TTPa^{-/-}

図: スウェーデン型アミロイド前駆体蛋白変異トランスジェニックマウス APPsw に α TTP をノックアウトした酸化ストレスマウスを掛け合わせるとアルツハイマー病変が増強される。

Fig. Transgenic mice of Swedish mutant amyloid precursor protein (APPsw) under oxidative stress by crossing with α TTP^{-/-} mice reveal severer amyloid pathology.

「代謝恒常性の破綻と環境ストレスによる脳老化・変性促進の分子基盤解明」

Analysis of the molecular basis of brain aging and degeneration due to failure in metabolic homeostasis and environmental stress



岩坪 威

東京大学大学院医学系研究科
神経病理学分野
教授, 医学博士

1984 年東京大学医学部卒業。1998 年東京大学大学院薬学系研究科臨床薬学教室教授を経て, 2007 年より現職。

IWATSUBO, Takeshi, MD, PhD

Professor, Graduate School of Medicine,
the University of Tokyo

1984 Graduated from Medical School, the University of Tokyo.
1998 Professor, School of Pharmaceutical Sciences, the University of Tokyo. 2007 Present position.

Research works

In the 21st century, human beings are confronted with an unprecedented era of longevity and excess nutrition. Environmental stress, caused by failure in the metabolic homeostasis due to diabetes and metabolic syndrome, is highlighted as a strong risk for Alzheimer's disease, although the molecular mechanism remains elusive. In this project, we elucidate the pathomechanism of Alzheimer's disease in relation to the failure in insulin action, the latter being key to the metabolic homeostasis, using genetically engineered mice and cell cultures, aiming at the establishing strategies for the prevention and treatment.

研究内容

21 世紀の人類は未曾有の高齢化社会と過栄養時代を迎えた。糖尿病, メタボリック症候群による代謝恒常性の破綻に起因する環境ストレスが, アルツハイマー病のリスクとして注目されているが, その分子機構は明らかになっていない。我々は, 遺伝子改変マウス, 培養神経細胞などを駆使して, 代謝恒常性維持の鍵分子であるインスリン作用機構の破綻によるアルツハイマー病発症機構の解明と予防・治療法確立を目指す。

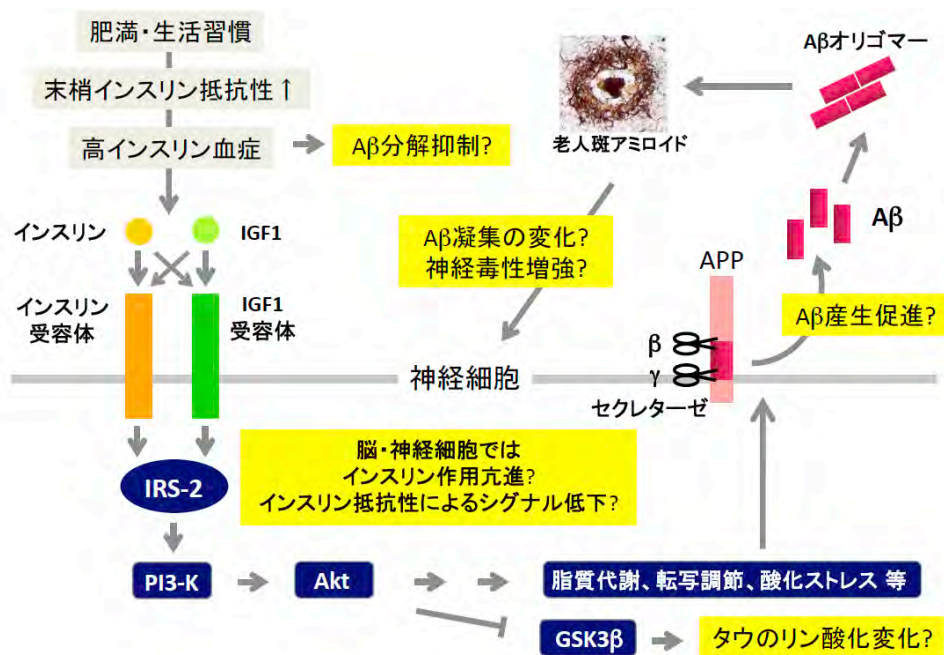


図:インスリンシグナルとAD 病態の関連

「環境ストレスが脳分子ストレスと神経変性を招来する分子機構の解明」

Molecular mechanisms by which environmental stress evokes molecular stress and neurodegeneration



一條 秀憲

東京大学大学院薬学系研究科
細胞情報学教室
教授、歯学博士

1985 年東京医科歯科大学歯学部卒業。1990 年同大学院歯学研究科博士課程修了、歯学博士。1990 年 Ludwig 癌研究所 Uppsala Branch 留学。1992 年東京医科歯科大学・助手。1995 年(財)癌研究会癌研究所・研究員。1998 年東京医科歯科大学・教授。2002 年より現職。

ICHIJO, Hidenori, DDS, PhD

Professor, Laboratory of Cell Signaling,
Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
The University of Tokyo

1985 Tokyo Medical and Dental University, D.D.S., 1990 Graduate student. 1990 Postdoctoral fellow, The Ludwig Institute for Cancer Research, Biomedical Center, Uppsala, Sweden. 1992 Research assistant, Tokyo Medical and Dental University. 1995 Associate, The Cancer Institute, Tokyo. 1998 Professor, Tokyo Medical and Dental University. 2002- Present position.

研究内容

様々な環境ストレスは、脳の健康を脅かす環境因子として精神・神経疾患の主要なリスクファクターとなっている。環境ストレスに対する神経細胞応答の分子基盤は、脳の健康維持に必須であり、その破綻は神経変性につながることから、脳の健康維持機構および疾患の境界や病気に至るダイナミズムの解明に向けての非常に重要な研究対象である。我々は、脳の健康を脅かす外的要因である環境因子(胎内環境・養育環境・摂食・睡眠・社会的ストレス等)に対し、内的要因である脳の健康を維持する分子基盤の最前線で機能するストレス感知・応答分子群の機能を明らかにすることで、環境ストレスに対する神経細胞応答の分子基盤の解明、さらには環境ストレスが脳分子ストレスと神経変性を招来する分子機構の解明が可能であると考えている。そこで本研究では、環境ストレスの多くが、細胞レベルでの小胞体ストレス、酸化ストレス、ミトコンドリアストレスといった多様なストレスとして細胞に負荷を与えることに着目し、それぞれのストレスに対する細胞応答の分子機構解明から、神経変性を招来する分子機構の解明につなげ、脳の健康維持や疾患克服への戦略を探索する。

Research works

A variety of environmental stresses threaten brain health and are principal risk factors of mental and neurological disorders. The molecular basis of neuronal responses against environmental stresses is essential for brain health maintenance, and its dysregulation leads to neurodegeneration. Therefore, such molecular basis is an important research subject toward the elucidation of the mechanisms of brain health maintenance and the understanding of pathogenesis of mental and neurological disorders. By the focused examination of molecules that functions in sensing and responding to various stresses as ‘internal factors’, which confront environmental factors (‘external factors’), such as womb environment, developmental environment, diet, sleep and social stresses, we expect that we will be able to elucidate the molecular basis of neuronal responses against environmental stresses and the molecular mechanisms by which environmental stress evokes molecular stress in the brain and neurodegeneration. In this research project, we focus on the fact that environmental stresses irritate cells through various types of cellular stresses, such as endoplasmic reticulum (ER) stress, oxidative stress and mitochondrial stress. From the elucidation of the molecular mechanisms of cellular responses to these stresses, we would like to clarify the molecular pathogenesis of neurodegeneration and pursue the strategy for maintaining brain health as well as for overcoming neurological disorders.

「脳老化促進因子である細胞内タンパク質蓄積—制御機構の解明」

Elucidation of the regulatory mechanism for intracellular protein accumulation: the risk factor for brain aging



貫 名 信 行

理化学研究所 脳科学総合研究センター 構造神経病理研究チーム
チームリーダー, 医学博士

1977 年東京大学医学部医学科卒業。1979 年東京大学付属病院神経内科入局。1984 年医学博士(東京大学)。1985 年米国ハーバード大学留学。1991 年東京大学医学部講師(神経内科)。1994 年同助教授。1997 年より現職。

NUKINA, Nobuyuki, MD, PhD

Lab head, Lab for Structural Neuropathology,
RIKEN Brain Science Institute

1977 MD degree in Faculty of Medicine, the University of Tokyo.
1984 PhD degree in Faculty of Medicine, the University of Tokyo.
1984 Instructor, Department of Neurology, the University of Tokyo. 1985-1988 Research Associate of Harvard Medical School. 1991 Assistant Professor, Department of Neurology, the University of Tokyo. 1994 Associate Professor, Department of Neurology, the University of Tokyo. 1997- Present position.

■ 研究内容

脳科学研究戦略推進プログラム課題 E の「生涯健康脳」の実現のために「健康な脳老化と病的な脳老化の違い」を明らかにする。そのために老化関連疾患脳(アルツハイマー病, パーキンソン病など)や老化脳に多く認められる細胞内タンパク質蓄積に着目し, その蓄積機序を明らかにするとともに, その制御機構を解明する。本研究チームがポリグルタミン病凝集体において同定してきた結合タンパク質のなかで, 老化脳タンパク質凝集にも関連する分子のタンパク質蓄積における役割を明らかにする。また同様に凝集体結合タンパク質として同定された転写因子の欠損マウスに認めた細胞質タンパク質蓄積の機序を系統的に明らかにすることにより, 細胞内タンパク質蓄積に関わるカスケード, 分子基盤を明らかにし, これらの因子の老化脳, 疾患脳における変化を検討する。また老化に伴う, タンパク質蓄積を制御する食(カロリー摂取)を含む外因子の影響をモニターするシステムを構築することにより, 脳老化促進因子の発見をめざす。特にカロリー摂取制限によるオートファジー系への影響を解析し, 細胞内タンパク質蓄積への影響を検討することで, 脳老化制御の可能性を検討する。

■ Research works

As a member of the group E in the Strategic Research Program for Brain Sciences, we elucidate the difference between healthy brain aging and pathological brain aging. For this purpose, we focus on the protein accumulation in the aging related brain diseases, such as Alzheimer disease, Parkinson disease etc. and in aged brain. We will find the mechanism of protein accumulation in those conditions and also elucidate the regulatory mechanism.

We have been working on the protein aggregation in polyglutamine diseases and on the aggregate interacting proteins (AIP). Among those AIPs, there are several candidate molecules, which might be involved in the protein accumulation in aging related disease condition. We investigate the role of those molecules in the mechanism of protein accumulation and degradation. Furthermore, we also investigate the knockout mouse of some transcription factor, which was identified in AIPs. In this mouse brain, the protein accumulates. Systematic analysis to identify the factors, which are involved in the cascade related to this protein accumulation, should reveal the factors, which relate to aging related brain diseases.

We also study the effect of environmental or extrinsic factors including food intake on protein accumulation in the brain, especially on the protein degradation by autophagy. We will investigate the possibility to regulate brain aging through dietary or lifestyle habits.

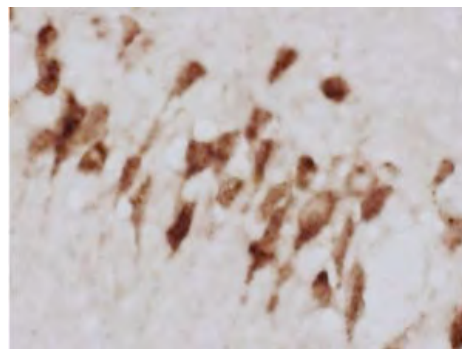


図 タンパク質蓄積制御: 脳老化制御への道
Fig. The regulation of protein accumulation: toward the regulation of brain aging.

脳科学研究戦略推進プログラム 課題E 研究者要覧
MEXT Strategic Research Program for Brain Sciences (SRPBS)

平成23年9月 初版 / 平成24年5月 改訂
本書を無許可で複写・複製することを禁じます
©2011, 2012 MEXT SRPBS Printed in Japan

脳科学研究戦略推進プログラム 課題E 研究者要覧

■発行元

文部科学省研究振興局ライフサイエンス課 脳科学係

〒100-8959 東京都千代田区霞が関三丁目2番2号

tel:03-5253-4111 (代表)

fax:03-6734-4109

website「ライフサイエンスの広場」

<http://www.lifescience.mext.go.jp/>

脳科学研究戦略推進プログラム事務局

〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺字西郷中38 生理学研究所内

tel:0564-55-7803,7804/ fax: 0564-55-7805

website: <http://brainprogram.mext.go.jp/>

Brain Science Unit, Life Sciences Division, Research Promotion Bureau, Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology

3-2-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8959, Japan

TEL: +81-3-5253-4111(Reception)

FAX: +81-3-6734-4109

<http://www.lifescience.mext.go.jp/>

MEXT Strategic Research Program for Brain Sciences (SRPBS)

38 Nishigonaka Myodaiji, Okazaki, Aichi, 444-8585, Japan

TEL: +81-564-55-7803 / 7804

FAX: +81-564-55-7805

<http://brainprogram.mext.go.jp/>

平成23年9月 初版／平成24年5月 改訂
本書を無許可で複写・複製することを禁じます
©2011, 2012 MEXT SRPBS Printed in Japan