

# 文部科学省特定領域研究

## 『統合脳』5領域の発足

総括班代表  
丹治 順  
玉川大学

脳の機能を解明することは、現代の脳科学にとって最大の目標です。その目標に向かって大きく前進するために、特定領域研究「統合脳」が設置されました。この大型プロジェクトは5領域によって構成されていますが、平成17年度から5年間の研究実施によって、脳機能の理解が格段に進展することが期待されています。

脳の動きは人類にとって深遠な謎とされてきましたが、今世界的に、科学的に脳機能を理解しようという研究が具体的に開始されています。脳の機能そのものを理解するためには、特別な研究の方策が必要です。現在脳科学は多くの分野で研究が展開されています。脳の分子、脳細胞、神経回路、脳のシステム、脳の病変に関する研究が挙げられます。それらの分野の研究はいずれも不可欠であり、まず最先端の研究を組織として集約し、脳研究のバランスのとれた進展を図る必要があります。次に、諸分野の研究に携わる研究者の相互理解を系統的に進め、分野を超えた視点に基づき、統合的な機能理解を促進することが必要です。さらに重要なことは、多くの研究分野の有機的な連携による、共同研究を醸成することです。脳を構成するミクロの素子の局所的な作用を解明する研究と、システムとしての脳の動きを知る研究、そして脳の病態解明を目指す研究を統合的に進めることによって、脳の機能を解明する努力が必要です。他方、ゲノム研究者との研究交流も必要ですし、さらに視点を広げて理学、工学、薬学等の境界領域にとどまらず、心理学、教育学、社会科学等の広域的な研究領域との研究交流も必要です。

上記の必要性を満たすために、この特定領域研究プロジェクトにおいては、まず第1領域を設定し、そこで5領域全体の研究の統括的企画と調整を行います。総括班を設置して、特定領域として設定されている第2領域「脳高次システム」、第3領域「神経回路機能」、第4領域「分子脳科学」及び第5領域「病態脳」を統括する機能を果たします。脳機能理解の目的を果たすためには、統合的研究を具体的に支援することも必要です。この第1領域には「支援班」が設置され、例えば脳分子の研究と脳のシステムによる認知機能の研究を統合する研究などを、具体的に進めるために支援を行います。その内容には、脳研究に適合したモデル動物の導入や、先端的な脳活動計測を行う機器の導入などが計画されています。他方、広い視野のもとに脳機能解明を目指す研究者を育成するために、研究者育成・支援委員会が設置されており、Tutorial や Workshop を企画するとともに、国外・国内における研修支援も行います。

「統合脳」5領域は、日本で初めての大規模な脳研究プロジェクトです。この特定領域研究によって脳の機能理解が格段に進展すれば、それは心の理解につながり、人間理解に貢献することが期待されます。それによって、新たな発想に基づく社会・教育システムの導入と展開が進み、他方、統合失調症やうつ病、外傷後ストレス障害、麻薬依存症などの精神の病弊、あるいは神経難病の治療に関し、革新的な問題解決を生み出すことへの大きな貢献も期待されます。

<b>第1 領域研究</b>	<b>「統合脳」</b>	<b>領域代表：丹治 順</b>	.....5
ヘンシュ 貴雄	統合的研究手法による大脳視覚野形成機構の解明		.....6
伊佐 正	統合的研究手法による眼球・上肢運動制御における大脳運動関連領野の機能解明		.....6
高田 昌彦	行動の組織化に関わる大脳皮質 大脳基底核連関の統合的研究		.....7
丹治 順	生理学的、神経心理学的及び計算論的アプローチによる行動発現機構の統合的研究		.....7

**第2 領域研究** 「脳の高次機能システム」 領域代表：木村 實 .....8

[ 研究項目 A01 ] 情報認知のメカニズム			
田中 啓治	視覚的物体学習における下側頭葉皮質の役割とその機序		.....9
藤田 一郎	物体および奥行き知覚形成を支える神経基盤		.....9
小松 英彦	下側頭皮質における物体色認知のメカニズム		.....10
合原 一幸	異種情報の時空間コーディングと統合的処理に関する非線形システム論的研究		.....10
[ 研究項目 A02 ] 行動と運動の企画と制御			
福島 菊郎	視標追跡運動における視標の予測値と頭部・眼球運動システムの統合と分解の脳内機構		.....11
河野 憲二	視覚的眼球運動の随意的選択機構の研究		.....11
北澤 茂	小脳型運動制御に関する研究		.....12
金子 武嗣	大脳皮質の局所神経回路：特に運動野について		.....12
[ 研究項目 A03 ] 情動と生成と制御			
木村 實	大脳皮質基底核系のアクション・認知機能における動機づけの役割		.....13
渡辺 正孝	動機づけ行動における報酬、報酬期待関連脳部位間の機能的関係		.....13
設楽 宗孝	動機づけに基づく目標指向行動の脳内情報処理メカニズムの解明		.....14
[ 研究項目 A04 ] 大脳による高次情報処理			
澤口 俊之	前頭前皮質の動的行動制御のニューロン機構とモノアミンの役割		.....14
深井 朋樹	神経回路の動態に基づく大脳皮質 大脳基底核機能連関の計算論的理解		.....15
坂上 雅道	直感的思考の神経メカニズム		.....15
泰羅 雅登	外界を脳内に再構成する神経メカニズム 霊長類とヒトでの研究		.....16
[ 研究項目 A05 ] 言語とコミュニケーションの脳内メカニズム			
酒井 邦嘉	文法処理を中心とする言語の脳内メカニズムの解明		.....16
乾 敏郎	言語獲得と運用の脳内基盤メカニズムの解明		.....17

**第3 領域研究** 「脳の神経回路の機能解明」 領域代表：狩野 方伸 .....18

[ 研究項目 A01 ] 神経回路の形成			
仲村 春和	中脳視蓋の層形成と回路形成機構の解析		.....19
村上富士夫	脳の構築と神経回路形成における細胞移動の役割		.....19
五十嵐道弘	成長円錐のシナプス形成に關与する Ca <sup>2+</sup> センサーの探索と機能解析		.....20
尾藤 晴彦	シナプスの機能的・形態的リモデリング機構の探索		.....20
[ 研究項目 A02 ] 神経回路の機能的成熟			
狩野 方伸	発達期小脳における神経活動依存的なシナプス機能成熟		.....21
渡辺 雅彦	競合的シナプス回路成熟の構造基盤と分子基盤		.....21
畠 義郎	視覚野神経回路の経験依存的形態変化		.....22
真鍋 俊也	シナプス伝達のメタ可塑性を制御する分子機構の解明		.....22
[ 研究項目 A03 ] 神経回路の特異的機能発現			
大森 治紀	聴覚情報の特徴抽出と統合機能の解析		.....23

森 憲作	大脳嗅皮質の匂い地図と嗅覚機能の発現 .....	23
澁木 克栄	透明頭蓋マウス大脳皮質における高次感覚情報処理機構の研究 .....	24
小田 洋一	後脳の分節構造にもとづいて構築された機能回路 .....	24

**第4 領域研究「分子レベルからの脳機能構築機構の解明」** 領域代表：三品 昌美 .....25

[ 研究項目 A01 ] 神経細胞の運命決定及び動態に関する分子

大隅 典子	脳の発生発達過程における神経幹細胞の増殖と分化を制御する分子メカニズムの解明 .....	26
岡野 栄之	神経分化と可塑性の転写後レベルにおける調節メカニズム .....	26
上村 匡	樹状突起のパターン形成：分岐の複雑度や受容野のサイズを調節・維持する分子機構 .....	27
野田 亮	神経細胞の運命決定および動態制御における細胞外マトリックス・リモデリングの役割 .....	27
榊 正幸	神経回路形成の動態を制御する新規細胞間シグナルの解析 .....	28
能瀬 聡直	特異的シナプス形成過程に関する分子の同定と動態観察 .....	28

[ 研究項目 A02 ] 神経細胞の機能発現に関する分子

山森 哲雄	大脳皮質領野の形成と機能に関わる分子の探索と機能解析 .....	29
影山龍一郎	2 時間を刻む生物時計による神経分化制御 .....	29
森 郁恵	線虫 <i>C.Elegans</i> の感覚行動から探る高次神経機能の分子機構 .....	30
貝淵 弘三	神経細胞の極性形成機構の解明 .....	30
野田 昌晴	体液塩濃度恒常性制御の脳内機構 .....	31

[ 研究項目 A03 ] 脳のシステム制御に関わる分子機構

八木 健	CNR/ プロトカドヘリン分子群を用いた脳システム形成と制御の解析 .....	31
饗場 篤	時空間特異的遺伝子発現マウスを用いた脳のシステム制御の解析 .....	32
三品 昌美	純系ゲノム背景における脳システム制御の分子解析 .....	32

**第5 領域研究「脳の病態解明」** 領域代表：貫名 信行 .....33

[ 研究項目 A01 ] アルツハイマー病・パーキンソン病一病因・病態解明と治療法の確立

井原 康夫	セクレターゼの酵素学的性質の解明 .....	34
田平 武	アルツハイマー病の免疫機序の解析と新しい治療法の開発 .....	34
柳澤 勝彦	Seed 仮説に基づくアルツハイマー病の病態解明ならびに治療薬開発 .....	35
岩坪 威	パーキンソン病発症の分子機構に関する研究 .....	35
水野 美邦	パーキンソン病における神経細胞死の機序解明とその防御 .....	36
笹井 芳樹	神経難病に関わる脳幹部および大脳基底部の神経細胞への系統的な試験管内分化系 .....	36

[ 研究項目 A02 ] ポリグルタミン病などの神経変性疾患の病態解明

祖父江 元	ポリグルタミン病の病態解明とそれに基づく治療法の開発 .....	37
貫名 信行	神経変性における蛋白凝集機構の解析 .....	37
三浦 正幸	神経変性シグナルの遺伝学的解析による疾患治療ターゲットの解明 .....	38

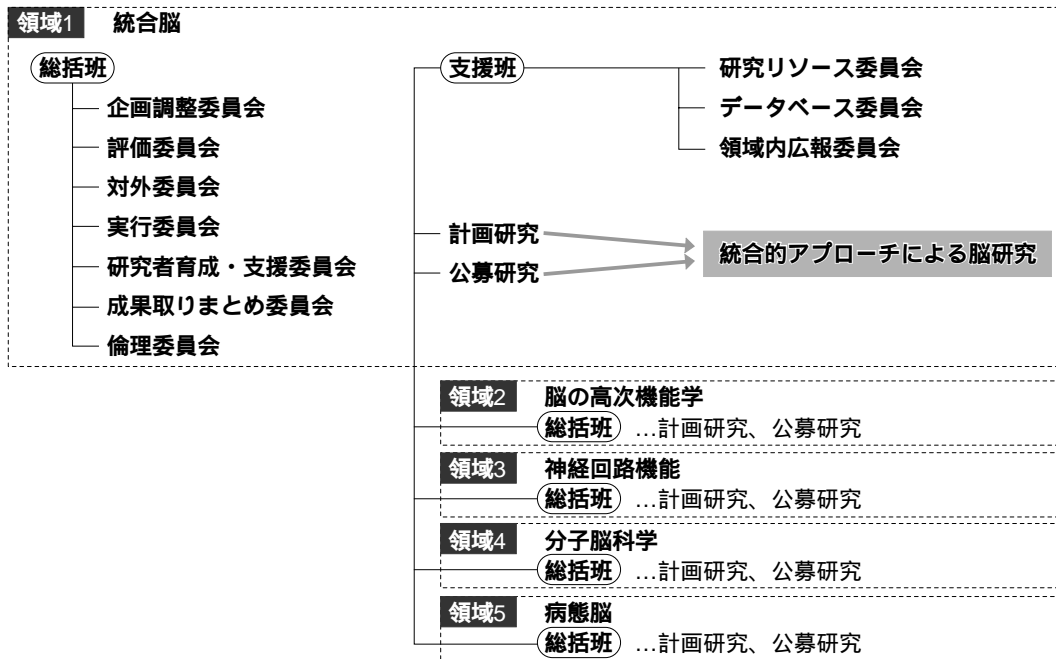
[ 研究項目 A03 ] 機能性精神疾患の病態の解明

西川 徹	統合失調症の分子病態の解明 .....	38
------	---------------------	----

**支援班** 支援班代表：塚田 稔 .....39

伊佐 正	第1 領域「脳機能の統合的研究」公募班第1 回班会議報告 .....	40
銅谷 賢治	沖縄計算神経科学コース 2005 開催 .....	43
小田 洋一	編集後記 .....	44

## 統合脳全体組織図



## 総括班の役割

<b>企画調整委員会</b>	各領域の有機的な統合と調整 研究活動全体の方向性確立と推進 評価に基づく計画研究の見直し 他領域との連携
<b>評価委員会</b>	研究成果の評価
<b>対外委員会</b>	研究成果の一般公開・広報 社会との接点形成
<b>実行委員会</b>	ワークショップ、シンポジウム、班会議、国際集会、研究者交流
<b>研究者育成・支援委員会</b>	1. 学際的研究トレーニング企画・実施 2. 技術指導 3. ワークショップ・サマースクール開催 4. 外国派遣、外国人講師招聘
<b>成果取りまとめ委員会</b>	成果報告書・経過報告書作成
<b>倫理委員会</b>	生命倫理への対策

## 支援班の役割

<b>研究リソース委員会</b>	1. 先進的研究リソース開発組織と統合的脳研究のリエゾン 2. 脳機能計測・可視化技術と脳高次機能研究現場のリエゾン 3. プレイバンク等
<b>データベース委員会</b>	1. ニューロインフォマティクスとの提携 2. 脳研究情報の提供と情報発信 3. 技術情報・研究者情報の公開 4. ホームページ作成と維持
<b>領域内広報委員会</b>	ニュースター発行

# 第1領域研究 「統合脳」

領域代表：丹治 順  
玉川大学

脳機能を理解するためには、多次元的研究が不可欠である。脳を知るためにはまず脳の構成要素の微細構築を分子レベルに至るまで知り、神経細胞やシナプスにおけるシグナル伝達のメカニズムの詳細を知る必要がある。複雑な構造の発生・発達を知る必要もある。しかし、分子生物学的研究のみで脳機能が解るものではなく、神経回路としての作用と脳全体のシステムにおける認知的働きを解明する必要がある。さらに、脳の疾患における病態の解明は正常な脳機能の維持機構を知るためにも必要であり、他方精神機能の理解に向けて、広域的な学問の境界領域との協力による研究の広がりを図ることも必要である。したがって、今後多くの分野における脳研究を多面的に推進することが必要である。

脳機能の理解においてさらに大切なことは、構造的にも時間的にも多次元において生成する反応と活動のメカニズムおよび機能的意味を、統一的に理解することである。そのためには第1に、脳の分子、脳細胞、神経回路、脳のシステムというレベルの異なった研究に携わる研究者が相互理解を進め、分野を超えた視点に基づいた、統合的な機能理解を目指す体制を確立することが肝要である。第2に、次元の異なった研究分野の連携による学際的共同研究を進めることが必要である。第3に、統合的脳理解を目指し、学際的アプローチを駆使した次世代の脳研究を主体的に遂行する研究者を育成することが重要である。

「統合脳」第1領域は、上記の観点から統合的脳機能研究の推進を目的として設置された。総括班は「統合脳」5領域全体の企画・調整および運営に関する活動業務を行うとともに、統合的脳研究を推進し、学際的共同研究を醸成する組織的努力を行う。そのために、5領域の研究交流を図るとともに、新技術やバイオリソースの脳研究への導入を支援し、他方次世代の脳機能研究の展望に基づき研究者育成を図る。

この領域の計画研究は少数ではあるが、多面的な研究手法による統合的な脳研究を先駆的に行う4研究チームが形成されており、具体的な統合的研究を先導する役割が期待されている。計画研究の項目は以下である。

- 分子生物学的研究と生理学的研究の統合による  
大脳視覚野臨界期の解明
- 統合的手法による運動制御システム構築機構の研究
- 大脳皮質 - 大脳基底核連関の統合的研究
- 生理学・神経心理学および計算論の統合による  
脳研究

他方、統合的視点をもった研究提案を広く日本国内から募集し、多次元的研究手法ないしは多角的な観点から脳機能の理解を目指す研究を推進する。脳が機能するメカニズムの理解を目指す大局的な発想に基づく研究提案を求めている。

## 統合的研究手法による 大脳視覚野形成機構の解明

ヘンシュ 貴雄

独立行政法人理化学研究所・脳科学総合研究センター(BSI)  
臨界期機構研究グループ・神経回路発達研究チーム

哺乳類の中樞神経系は出生時には未熟で、生後の発達初期に自己の経験を通じて急速に成熟していく。この時期の大脳では、外界からの刺激に応じて盛んに神経回路の再構築を行っている。生後の発達初期に短期間の片眼遮断を行うと、遮断しなかった眼からの入力が構造的にも機能的にも優位になる一方、成熟動物では、片眼遮断によって眼優位の変化を引き起こすことが極めて困難であることが知られている。この一過的な可塑性は40年前に確認されているにもかかわらず、その分子的基盤は依然としてほとんど不明である。我々は、これまでに遺伝子変異体動物を用いた電気生理学的実験により、脳内 GABA 作動性回路や組織型プラスミノーゲン経路が臨界期可塑性に不可欠であることを見出してきた。今回、この発達段階にともなって特異的に発現する遺伝子群 16,000 クラスターのマウス完全長 cDNA をマイクロアレイに並べ gene chip 作製と解析を行う。可塑性に特化した遺伝子を体系的に解析し、脳の発達と一生を通しての学習機構とをつなぐための遺伝子レベルの情報蓄積、可塑性関連遺伝子の機能解析や動物モデル開発の基盤を整備する。本研究の目的として、可塑性に必要な抑制性介在細胞を同定する特定の細胞種に働く形態形成分子を調べ、細胞および回路の機能発現の仕組みを、分子生物学的および神経生理学的の統合的研究により解明する。また、領域内の共同研究によって、マウスで得た大脳視覚領での可塑性関連遺伝子について、より進化した動物の大脳視覚領においても解析が可能となり、種を超えて大脳可塑性の分子機構へのアプローチが期待される。他方、分子生物学的・神経生理学的手法を有機的に統合した研究方針と成果は、今後の脳研究の方向性を示すという意味で若手研究者の研究発展にも寄与する。

## 統合的研究手法による 眼球・上肢運動制御における 大脳運動関連領野の機能解明

伊佐 正

自然科学研究機構・生理学研究所・  
認知行動発達機構研究部門

眼球のサッケード運動や“precision grip”などの手指の巧緻運動は霊長類において特に発達した運動システムである。このような運動には多数の大脳皮質や皮質下の領域が関与する。それらの領域が果たす役割の大きさは課題の要求によって異なるし、その神経回路の一部が損傷されたときには他の領域がある程度の機能を代償することも知られているが、異なる領域の貢献度・活動の強さがどのように調整されているのかは明らかでない。そこで本研究では、異なる課題条件や神経回路に一部損傷を受けたサルにおいてさまざまな神経活動記録法や神経活動の可逆的ブロック法、さらには遺伝子発現も含めた神経回路の解剖学的解析を組み合わせることで、大脳皮質の異なる領域の貢献度・活動を状況依存的に切り替えられるメカニズムを解明することを目指す。特にサッケード運動系については、注意の影響によって起きる反応時間が80～120msと極めて短い“express saccade”の生成に関与する神経回路を明らかにする。また手指の巧緻運動については、皮質脊髄路から手指の運動にいたる直接結合を頸髄 C4/C5 レベルで切断した後に起きる機能代償にかかわる神経回路を明らかにしたいと考えている。



## 行動の組織化に関わる大脳皮質 —大脳基底核連関の統合的研究

高田 昌彦

東京都医学研究機構・東京都神経科学総合研究所・  
統合生理研究部門

物を掴む、腕を伸ばすといった、われわれが日常的に行う個々の要素的な動作は、長年にわたる経験や習慣に基づき脳内で自動的に形成された運動プログラムにしたがって、ほとんど無意識のうちに実行されている。状況に応じて意識的かつ合目的にある特定の行動を企画、遂行しようとする際、脳はそれまでに学習、獲得してきた無数の運動プログラムや認知・思考パターンの中から状況にもっとも適合したものを選び出し、それらを時系列的に順序よく組み合わせて、まとまりのある一連の行動として出力しなければならない。このような行動の組織化は、これまで蓄積されてきた臨床所見や基礎研究の結果から、大脳皮質前頭葉とその下に広がる大脳基底核との相互作用によって実現されると考えられるが、その本質については未だ明らかになっていない。

本研究では、神経解剖学的、神経生理学的、分子生物学的、および数理工学的手法を駆使した統合的アプローチにより、行動の組織化に関わる大脳皮質 大脳基底核連関の構造基盤と動作原理の解明をめざす。具体的には、次の4つの研究計画を推進する。

狂犬病ウイルスを用いたニューロンの越シナプス性ラベルによる「大脳皮質 大脳基底核ループ」の構造基盤の解析

遺伝子改変モデル動物を用いた「大脳皮質大脳基底核ループ」の機能的役割の解析

前頭葉由来のグルタミン酸作動性入力と黒質由来のドーパミン作動性入力の線条体における相互作用の解析

運動課題や認知課題に関連した前頭葉および線条体のニューロン活動の解析と計算論的シミュレーション。

## 生理学的、神経心理学的及び 計算論的アプローチによる 行動発現機構の統合的研究

丹治 順

玉川大学・学術研究所・脳科学研究施設

高次脳機能のなかでも行動の認知的発現は人格の根幹をなす過程であり、その制御機構の解明は極めて重要な意味を有する。この研究ではヒトを含む霊長類の行動発現機構の理解を目指す。どのような状況下に、行動発現に含まれるどの要素が、脳のどの部位の、どのような時間経過を有する脳活動で実現されるかを多面的アプローチによる統合的脳研究によって調べる。この研究は学際的研究によって脳の認知機能の解明を目指す点が特色であり、行動発現に関与するヒト大脳の連合野・高次運動野ならびに基底核の活動およびその病態を調べ、その基盤となる細胞活動を知り、脳活動の機能的意味を理論から導き出そうとする点において、先導的な研究といえよう。具体的には以下の研究を目的とする。

サルの大脳における行動発現機構の細胞レベルでの解明

行動の認知的発現過程を細胞活動の解析を中心として解明する。

ヒト脳機能の病態解析と生理学的解析

東北大学医学部高次機能障害学の鈴木匡子講師との研究提携によって、脳の認知・行動発現過程の病態に関する神経心理学的研究と生理学的研究を相補的に進める。

脳の計算論適用によるサル脳細胞活動およびヒト脳活動の時空間パターンの機能理解

沖縄大学院大学の銅谷賢治教授との研究提携によって、大脳皮質と基底核が示す活動の時空間パターンを、計算論に基づいて数理解析し、機能モデルを構築する。

## 第2 領域研究 「脳の高次機能システム」

領域代表：木村 實

京都府立医科大学

人間の心のはたらきは、思考や推論、意志をもって行う行動、喜怒哀楽の感情や情動、言語などの機能によって実現されていますが、その基礎となる脳のメカニズムは複雑で難解です。しかし、近年の科学研究の進歩によって、脳の高次のはたらきを生み出す神経細胞やそのネットワークの信号を動物実験によって検出することが可能になり、物体の認知や記憶、運動のための脳の情報処理のしくみの理解が一段と進みました。

また、ポジトロンエミッショントモグラフィー（PET）、機能的核磁気共鳴装置（fMRI）や脳磁図（MEG）などの先端機器が開発されて、ヒトの脳の活動を画像情報として検出することによって、さまざまな心のはたらきともなう脳の各部位の活動マップを得ることが可能になり、脳の高次のはたらきのメカニズムに迫る研究が可能になってきました。

私たちは、動物実験によって脳の情報処理様式を明らかにする研究、ヒトを対象として心のはたらきに関わる脳部位を明らかにする研究、計算理論によって脳の情報処理を明らかにする研究を行うことによって、心のはたらきの脳内メカニズムを明らかにすることを

目指しています。具体的には、情報認知のメカニズム、運動と行動の企画と制御、情動の生成と制御、大脳による高次情報処理、言語とコミュニケーションに関する脳のはたらきを対象にした研究を推進します。

本特定領域で推進する計画研究と公募研究では、脳の機能理解研究のブレイクスルーのためには従来から用いられてきた幅広い研究戦略や先端技術の専門性を活かす一方、専門性の連携と共同がきわめて重要であると考えて、その実現に向けて4つの柱を掲げています。

行動・認知のメカニズムとしての脳の機能を神経回路に基づいて理解する研究の推進

イメージング研究、特に脳の疾患のイメージング研究を高いレベルで実現する

実証的計算論：実験研究によって明らかにされている脳の神経回路と機能に関する拘束条件を満たす計算理論。そのために理論研究者が実験研究についてよく理解することが必要

脳の機能分子とシステムとしての脳機能の実験研究の融合をはかる



## 視覚的物体学習における 下側頭葉皮質の役割とその機序

田中 啓治

理化学研究所・脳科学総合研究センター

すでに確立した長期記憶は海馬皮質の破壊により失われないので、確立した長期記憶は大脳皮質の連合野を中心としたネットワークに貯えられると考えられています。成熟サル（サルの）の視覚学習にともない下側頭葉皮質細胞の入力刺激に対する反応性が変化することは、宮下らによるペア-連合学習を用いた一連の研究（Sakai & Miyashita, 1991 など）や提案者のグループによる研究（Kobatake *et al.*, 1998）などですでに示されています。さらに最近ではサルが刺激のカテゴリ-区分を学習することによって下側頭葉皮質細胞の刺激選択性が変化することが示されました（Shigara & Logothetis 2002 ; Baker *et al.*, 2002）。しかし、これらの下側頭葉皮質細胞の反応性変化とサルの学習との関係には不明の点が多くあります。本研究では、いろいろな視覚課題でサルを訓練したときに下側頭葉皮質細胞の反応に起こる変化とサルの行動変化を比べ、視覚物体認識に関わる長期記憶と下側頭葉皮質の神経細胞活動との関係を調べます。まずは、刺激 - 報酬条件連合の学習が下側頭葉皮質細胞の反応性に与える影響を調べています。

## 物体および奥行き（奥行き）の知覚形成を 支える神経基盤

藤田 一郎

大阪大学・大学院生命機能研究科・認知脳科学研究室

脳研究の究極目標の一つは、「心のできごとが、脳のできごとからどのように生まれるか（両者がどのような関係にあるか）」を理解することであるが、この問いは解決可能な問題かどうかさえ自明ではない。現段階の脳科学における、この目標に向けた現実的問いは、心の出来事の成立に直接関与すると想定される神経活動を同定し、その性質を明らかにすることである。

脳が利用できる視覚情報はすべて網膜神経節細胞群の活動に含まれている。しかし、網膜情報がそのままの形で行動や知覚に利用されているのではない。脳は、網膜から伝播してきた活動電位列の時空間パターンに徐々に処理を施し、各処理レベルにおいて、入力段階では不完全であったり内在的であったりする視覚情報を、出力段階では明示的なものへ変換していく。こうした多くの段階を経て、神経活動による外界の表現は、知覚・認識・行動に役立つものへと変換される。この過程のどの段階における神経活動の出力が、われわれの知覚・認識・行動に利用されるのだろうか。この問題の理解は、上述した心と脳（心と脳）の関係を理解するうえで重要な洞察を与える。本プロジェクトでは、両眼視による「奥行き」の知覚、形の知覚を担う神経活動が霊長類の大脳皮質のどこで生じているのかを探索する。

## 下側頭皮質における 物体色認知のメカニズム

小松 英彦

自然科学研究機構・生理学研究所

物体認知の重要な側面の一つは、表面の性質の知覚である。物体表面の材質や細かい表面の性状により光の反射の仕方が変わり、ある物体はその表面に固有な質感（すべすべした感じやざらざらした感じ）、光沢、透明感、色などの視覚表面特徴を持つことになる。これらの特徴はある物体の表面に固有な性質であるので、物体を認知する上で重要な情報を与えることになる。これらの物体表面特徴が脳内でどのように表現されているかについては、その生物学的意義の重要性にもかかわらずほとんど何もわかっていない。我々は、これらの物体表面に固有な性質が視覚による物体認知の中核である下側頭皮質においてどのように表現されているかを解明することを目指している。特にこの部位のニューロンが物体表面に固有な性質としての色（物体色＝分光反射特性）を表現しているかどうかを調べることを当面の目標としている。物体表面に固有な色の情報を抽出するためには、物体表面で反射されて目に入る光の信号を、照明光の成分と分光反射特性の成分に分離する必要がある。まず下側頭皮質で色選択性をもつ細胞を同定したのち、異なる規則で作られた背景下での色選択性を比較することにより、照明光の成分と分光反射特性の分離がどのような原理で行われているかを検討する。

## 異種情報の時空間コーディングと 統合的処理に関する 非線形システム論的研究

合原 一幸

東京大学・生産技術研究所

本研究は、機能的脳研究と生理学的脳研究の間の橋渡しとなる情報コーディング理論を提供することで、「脳の高次機能システム」研究の理論的基盤の構築を目指すものである。「脳の高次機能学」の研究対象である脳内の様々な情報統合プロセスを、数理モデルの形で一般化することで、脳の情報統合処理のシステムの理解を可能にする。

本研究の特色は、多様な異種情報の統合という目的の新規性と、非線形システム論的理解という研究アプローチである。従来、コーディング研究はパラダイム論争に終始している感があり、その統合理論はほとんど手付かずの状態である。本研究では、様々な異種情報コーディングと統合に関する理論的解明を目的とする。また、脳はニューロンという非線形素子が高度に集積された複雑な非線形システムであり、多種多様な非線形システムの振る舞いを横断的に解析する非線形システム論は、複雑系としての脳に潜む規則や能力を解明するための強力な方法論であり、脳のコーディング機構を解明するために極めて有力なアプローチであると考えている。

## 視標追跡運動における視標の予測値 と頭部・眼球運動システムの統合 と分解の脳内機構

福島 菊郎

北海道大学・大学院医学研究科

両眼視機能を持つ霊長類では視力のもっともよい中心窩を視覚対象に向け続け、そこに保持することにより視覚情報を正確に取り込む。視覚対象が身近の空間をゆっくり動く場合、前顔面の追跡運動である滑動性眼球運動と奥行き方向の輻輳運動が使われる。いずれも、視標の運動の予測値により反応時間の遅れを補正し、眼球運動を継続することにより対象像を中心窩に保持しながら連続的に視覚情報を取り込むことができる。日常生活では多くの場合、他動的あるいはアクティブな頭部の動きをともなってこれらの運動を空間内眼球（視線）運動として行うので、視標追跡運動の脳内機構を正しく理解するためには、視標の運動の予測値がどのようにして形成され、それが他動的あるいはアクティブな視線運動、さらに眼球運動の個々のシステムに変換されるか、その信号変換を脳の領域および機能回路と対応させて理解することが必要になる。本研究では、前頭眼野後部領域には前顔面の視標運動の予測値が再現されており、さらに滑動性眼球運動と輻輳運動を統合した3次元性の眼球運動信号も再現されていることを明らかにした。視線運動のためにはこれらの信号は頭部運動と統合され、さらに個々の眼球運動成分に分解されて出力されなければならないが、これまでの研究の多くは、頭部を固定した条件下でなされてきた。本研究は視標追跡運動を3次元性の視線運動としてとらえ、視標運動の予測値の形成と、視線運動信号の統合と分解における脳内主要領域（前頭眼野後部領域、補足眼野、小脳背側虫部・片葉領域、さらに小脳から視床への出力ニューロンを含む後中位核・歯状核等）の役割分担を明らかにすることを目指す。そのため、視標追跡運動を、頭部を固定した条件とアクティブに動かせる条件、さらに頭部固定下では、他動的頭部回転刺激と直線加速度刺激を行って、各領域の視標追跡運動に関わる信号を比較し、各領域の不活性化効果を比較する。特に、前頭眼野後部領域が担う予測信号と3次元性の眼球運動信号の形成に小脳からの脳内フィードバックが関わる可能性を検証する。

## 視覚的眼球運動の 随意的選択機構の研究

河野 憲二

京都大学・大学院医学研究科・認知行動脳科学

動物の神経系の重要な機能の一つは感覚として入力された情報を変換し運動として出力することにある。しかしながら、私たちがある運動を実行すると、純粋な外界の情報とともに、自らの運動の結果、受動的に起こる感覚情報が絶えず入力される。高等動物は、自らの動きによって生じる感覚に惑わされることなく純粋な外界の情報のもとに運動を制御することができる。本研究では、自らの眼球運動の結果として起きた視覚刺激の動きでは眼球運動が誘発されないことに注目し、運動制御のためには純粋な外界の情報が選択され、自らの運動の結果、受動的に起こる感覚情報は選択されない、という選択の神経機構を明らかにする。サルが追跡眼球運動中にMT、MST野のニューロン活動を記録し、視覚刺激に対する反応の性質を調べたところ、MT野とMST野のニューロンでは性質が異なり、MT野のニューロンは視覚刺激の網膜上の動きに対応した反応を示すのに対して、MST野のニューロンはサルが眼を動かしているのに関わらず、視覚刺激のスクリーン上の動きに対応した反応を示すことを観察している。今後、動く視覚刺激の特性を変化させ、自らの運動の結果として生じる感覚と、外界の刺激によって生じる感覚との分離、選択をニューロン活動としてとらえることを試みる。

## 小脳型運動制御に関する研究

北澤 茂

順天堂大学・医学部・生理学第一講座

小脳は、生体の実現している滑らかな運動制御の要である。小脳が障害されると、運動の滑らかさは失われる。しかし、小脳が滑らかな運動指令の生成にどのようにして貢献しているのか、その機構は未解明の問題として残されている。Kitazawa (2002) は「小脳ランダムウォーク仮説」を提案した。この仮説では、小脳は神経信号に内在するノイズを積極的に利用しながら、能力の低い制御器を巧みに組み合わせて滑らかな制御を実現する。本研究では、眼球運動制御を例に小脳ランダムウォーク仮説を検証する。その際、小脳そのものを調べて仮説を検証する代わりに、小脳への入力信号に相当する信号を大脳から取り出し、脳の外部に「人工小脳」を構成して「眼球ロボット」を現実的に駆動してみせることによって構成的に仮説の検証を行う。本研究課題の当初3年では、サルの脳から取り出した信号を小脳ランダムウォーク仮説に基づく「人工小脳」に入力することにより、「眼球ロボット」の滑らかな運動制御が自動的に実現できることを示す。後半2年では、「人工小脳」を体内埋め込み型の小脳機能代償技術に発展させるための研究を行う。

## 大脳皮質の局所神経回路： 特に運動野について

金子 武嗣

京都大学・大学院医学研究科

認識・意識・感情・思考・運動企図などといった脳の高次機能は大脳皮質を中心とした神経回路により実現されていると考えられるが、これらの高次機能を可能にしている作動原理は未だに明らかにされていない。こうした大脳皮質の作動原理を理解する際にもっとも欠けている要素は局所神経回路網の構成についての情報である。局所回路の理解についてはゴルジ染色法の時代以来、大きな進歩がみられていないといっても過言ではなく、大脳皮質の局所回路を解明するには、従来のゴルジ染色法を超える手法を使ってニューロンという構成要素の連絡のレベルで個々に調べる必要がある。ゴルジ染色法は個々のニューロンの連絡を研究するうえで、今までもっとも有効な手段であったが、ニューロンがランダムにしか染色されないなどの欠点大きい。したがって大脳皮質の局所回路を解明するには、従来のゴルジ染色法を超えた、遺伝子技術等を駆使した手法をもって、多様・多様な皮質ニューロン間の連絡の在り様をニューロンという構成要素のレベルで個々に調べる必要がある。私たちは、局所回路網を解析する戦略として細胞内染色法と遺伝子技術等を組み合わせた「From one to group」の研究方針を考えて実行してきているが、機能的に分類されたニューロンの多様な組み合わせによる局所のニューロン連絡の知見を総合的にまとめたときに初めて、大脳皮質局所神経回路のアーキテクチャーがみえてくると信じている。

## 大脳皮質基底核系の アクション・認知機能における 動機づけの役割

木村 實

京都府立医科大学・大学院医学研究科

本研究の目的は、動機づけ・情動に基づくアクション・認知機能を、大脳皮質 - 基底核 - 視床 - 大脳皮質系を対象に明らかにすることです。具体的には、以下の3つの基本的な疑問に答えを得る。

中脳ドーパミンニューロンの担う主観的で適応的な動機づけ情報、報酬期待の誤差情報の表現様式は何か。ドーパミン系の障害に由来するヒトと実験動物の神経疾患における、行動・認知機能の異常メカニズムは何か。動機づけの異常によってドーパミン細胞の機能と形態にどのような変化が生じるか。

動機づけ、報酬の期待に基づく意思決定や行動選択のために線条体のニューロンがどのような活動特性を担うか、線条体 - 淡蒼球系の役割は何か、黒質線条体ドーパミン系がどのように関与するか。

木村らが2003年に提唱した仮説“大きな報酬を期待させる行動の選択に導く大脳皮質 - 基底核系の機能が実現不可能な状況では、視床線条体系が次善の選択のためにはたらく”は、実験事実によって支持され得るか。

研究には、サルに行動課題を行わせ、multi-channel-recordingによって脳のニューロン活動を記録する。また、眼球運動や、筋の活動、レバーやボタン押しのタイミングなどの行動情報を記録する。電極による局所の刺激や、脳の受容体共同薬・拮抗薬の投与も行う。

## 動機づけ行動における 報酬、報酬期待関連脳部位間の 機能的関係

渡辺 正孝

(財)東京都医学研究機構・東京都神経科学総合研究所

サルの前頭連合野や線条体には、課題における反応後の報酬の有無に反応するニューロンや、これから報酬がもらえる、あるいはもらえないという予期に関係した活動を示すニューロンが見い出される。人の非侵襲的研究においても、前頭連合野や線条体に報酬や罰、あるいは報酬期待に関係した活性化がみられる。こうした報酬、報酬期待に関係した活動は、最近いろいろな脳部位で見い出されている。本研究では、報酬や報酬期待関連脳部位の反応特性を実験的および文献的に調べてその機能マッピングを行う。

本研究ではまた、生物の動機づけ行動がこうした報酬、報酬期待に関連する脳諸部位のどのような結びつきによって支えられており、そこにどのような神経伝達物質が関係しているのかを明らかにする実験的研究を行う。さらに、人の「やる気」におおいに関係する「内発的動機付け」行動において、何が「報酬」になっているのか、そしてそれは通常の意味の報酬とは、関連する脳部位や神経伝達物質において相違があるのか、という問題についてもサルを被験体とした探索的研究を行う。

実験では、報酬の種類や量、確率などをいろいろ変化させて、前頭連合野を中心とした報酬関連部位のニューロンの活動特性を明らかにするとともに、こうした報酬、報酬期待関連活動はどのような神経伝達物質によって支えられているのかを明らかにするために、サルでの薬物投与実験やマイクロダイアリシス実験を行う。

## 動機づけに基づく目標指向行動の 脳内情報処理メカニズムの解明

設楽 宗孝

産業技術総合研究所・脳神経情報研究部門・  
システム脳科学研究グループ

我々が行動する際、目標を達成して報酬を得ようという動機付けに基づき、目標に達するまでの道筋を計画し、学習によって最適な方向に修正しつつ目標を達成しようとする。この時、報酬の有無やその重要度（価値）が重要となる。目標に近づくほど、また、報酬価値が大きいほど、やる気・意欲をもって行動する。また、どのくらい将来までの報酬を予測すればよいか、という報酬予測期間の制御も重要事項である。これらに関する脳内の情報処理過程を総合的に明らかにしていくには、関係する脳内領域すべての情報処理が解明される必要があるが、本研究期間内では、特に、動機付けや情動のうえで重要な刺激に反応して行動を起こすときに重要であるといわれている脳内の領域（辺縁系ループ）のうちでも、認知実行機能に関わるであろうと考えられている前部帯状皮質に注目し、また、辺縁系ループに神経繊維連絡があるモノアミン系の領域では、報酬予測期間の制御に関わる可能性が指摘されているセロトニン系に注目する。さらに、ヒトにギャンブリング課題・行動決定課題を行わせたときに機能的MRIによる測定で強く反応することが報告されている島皮質にも注目する。これらの領域のニューロン活動が、報酬到達までの労働負荷・報酬価値・報酬確率の制御にどのように関わっているかの解明を目指す。これにより、大脳辺縁系に由来する情動・報酬価値の情報がいかにして認知・行動選択・判断の過程につながっていくかという情報処理機構の全貌解明に貢献する。

## 前頭前皮質の動的行動制御の ニューロン機構とモノアミンの役割

澤口 俊之

北海道大学・大学院医学研究科・脳科学専攻

我々の研究目的は、前頭前皮質の「動的行動制御（dynamic behavioral control）」における諸過程のニューロン機構とそこでのモノアミン（特にドーパミンとノルアドレナリン）の役割を解明することにある。

我々のものを含めた最近の一連の研究を踏まえると、前頭前皮質（特に背外側部）の中心的な機能は「オペレーティングシステム」として捉えることができる。このシステムの主要な役割は、行動結果を含む状況に応じた動的な行動制御であり、これには少なくとも次の3つの主要な過程が含まれると考えられる。

状況に応じた入力情報の選択

入力された情報の保持、および状況に応じた適切な行動制御情報への変換

行動の結果を含む状況の把握と、これに基づいた入力選択・行動変換規則の更新

本研究では、この諸過程に焦点を当て、個々のニューロンの振る舞いと神経修飾物質の機能的役割の研究を通して、前頭前皮質の神経機構を統一的かつ総合的に明らかにすることを目指す。



## 神経回路の動態に基づく 大脳皮質－大脳基底核機能連関の 計算論的理解

深井 朋樹

理化学研究所・脳科学総合研究センター

大脳基底核は前頭葉皮質と連携して、経験から行動のルールを学習したり行動を組織化するための重要な神経核である。近年、大脳基底核の認知的役割の重要性が認識されるにつれ、従来のような抑制と興奮のバランスに注目する基底核機能の静的理解にかわって、膜電位のUP-DOWN状態遷移や同期周波数の切り替えなど、神経活動の動的側面から前頭葉皮質と大脳基底核の機能連関を理解する試みが盛んになってきた。本研究では、前頭葉皮質や大脳基底核の神経回路を生物学的現実にもとづいてモデル化し、次のような事柄について計算論的な立場から解明していきたいと考えている。大脳皮質神経細胞の自発的な状態遷移の生成メカニズム、自発的な状態遷移の機能的意味。特に機能的セルアセンブリの発達あるいは自己組織化における役割、そのような神経回路における情報表現、大脳皮質のセルアセンブリと大脳基底核との情報のやり取りなどを、神経修飾因子による活動調節を視野に含めつつ解析する。

また正常な脳とパーキンソン病の脳とで著しく異なる動態を示すことが知られている、視床下核と単蒼球外節部の神経回路を解析し、どのような効果によって病的状態が引き起こされるのか。また、どのような調節が可能になれば、そのような病的状態を緩和できるのかといったことも考えてみたい。

さらに、このような局所回路の動態の詳細な解析とは少し違う方向から、大脳基底核のドーパミン系神経活動が表現する予測誤差の情報が、動物や人間の行動ポリシーの学習において果たす役割を検討したい。たとえば、マッチング則など動物の行動選択ルールの理論的基盤を探ることや、動物の行動ポリシーの決定において重要な要素は何なのか、それらがポリシーを決定するプロセスのどこに働いているのかということ、明らかにしていく。

## 直感的思考の神経メカニズム

坂上 雅道

玉川大学・学術研究所・脳科学研究施設

我々は、認知課題遂行中の二ホンザル前頭前野からニューロン活動を記録することにより、感覚情報を運動情報に変換していく前頭前野機能を調べてきました。特に、複雑な課題状況において、前頭前野がどのように信号とノイズを区別し、正しい反応を導いていくかを前頭前野の情報処理ヒエラルキーを明らかにすることで解明してきたつもりです。しかし、ヒトで頂点に達する認知機能のもっとも特徴的な点は、過去の経験を基にしながらも、未知の環境の中でも問題解決にいたる新たな情報を創成していくところにあります。最近のイメージング手法の発達でヒトの脳活動を観察できるようになったとはいえ、このような創造性を実現する神経メカニズムの解明は、まったく手がついていない状況です。

我々は、感覚情報を行動情報に変換する際の前頭前野ニューロンがカテゴリカルなコーディングを行っていることに注目し、そのニューロン活動を詳細に分析することにより、創造性を可能にする神経ネットワークの基礎を明らかにする研究を始めました。このような研究は、従来型の神経活動記録実験だけでは困難です。今まで以上に丁寧な認知・行動の分析とモデル化・シミュレーションを行っていく必要があると考えています。特に、技術的制約の大きい神経活動記録実験の結果をもとに、どう発展的にモデル化を行っていくかはこの研究の成否の鍵を握っているかもしれません。

## 外界を脳内に再構成する 神経メカニズム — 霊長類とヒトでの研究

泰羅 雅登

日本大学・大学院総合科学研究科

我々は奥行きのある空間の中で生活している。網膜への外界の投影像は2次元データなので、脳にはこのデータを3次元に再構成するメカニズムが備わっている。奥行きのある空間には、大きく分けると2つの3次元的な知覚・認知の対象がある。ひとつは町や建物の内部といった広い空間そのものである。我々は、その中を移動しながらいろいろな手がかりをもとにして空間の認知地図を脳内に作り上げ、その結果、空間内を自由に移動できるようになる。もうひとつの対象は空間の中にある様々な物体の3次元構造で、これが正確にわかることで正しい操作が可能になる。本研究ではサルでのニューロン活動の記録実験と神経解剖学による実験、さらに人間でのイメージングと心理物理実験を組み合わせ、われわれの住む奥行きのある世界が脳内でどの様に階層性をもって再構成され、どのように利用されるのかを解明する。

## 文法処理を中心とする言語の 脳内メカニズムの解明

酒井 邦嘉

東京大学・大学院総合文化研究科

本研究課題では、文法処理を中心とする文理解という観点から、言語機能の脳内メカニズムを解明することを目的とする。特に、人間のみにも備わる文法能力の機能分化と機能局在を明らかにすることで、脳の高次機能システムにおいて、人間の特異性がいかなる脳内メカニズムによって支えられていることを明らかにできると期待される。最近我々のグループは、fMRI（機能的磁気共鳴映像法）や光トポグラフィ等の先端的な脳機能イメージングの手法により、人間の大脳皮質における「文法中枢」の存在を明らかにしてきた。本研究では、さらにMEG（脳磁図）の実験を組み合わせ、文法処理の核心となる計算アルゴリズムを解明することを目指す。

# 言語獲得と運用の 脳内基盤メカニズムの解明

乾 敏郎

京都大学・大学院情報学研究科

我々は1998年に、当時知られていた言語現象および神経心理学的知見ならびにイメージング研究に基づき、言語処理に関する脳内メカニズムの仮説「運動系列予測学習仮説」を提案した。この仮説では、系列の予測学習および感覚と運動の順逆変換が重要な機能となる。後者は、模倣学習と密接に関連している。本研究では言語獲得にかかわる以下の3つの機能に着目し研究を進める。すなわち、

運動系列予測学習（言語系列内に含まれる規則や関係、構造の予測的学習）

統語・カテゴリ知識の組織化

獲得知識の利用（組織化した知識を新たな情報の獲得の手がかりとして利用する）

である。これらの機能に関して行動実験などのデータ収集と分析、脳機能イメージング法による脳内ネットワークの同定などを行い、これらの結果に基づき、ニューラルネットワークモデルの構築を行う。具体的には、<sup>1)</sup>では音声系列を用いて系列予測学習仮説をfMRI（functional magnetic resonance imaging：機能的核磁気共鳴画像法）実験で検証し、それに関わる神経基盤を同定する。また、この脳イメージング研究をもとにニューラルネットワークモデルを構築し、発達研究と照らしあわせ統語知識の獲得メカニズムを解明する。および<sup>2)</sup>では、統語知識とカテゴリ知識という言語の2つの側面に注目し、脳イメージング研究と発達データを結ぶメカニズムを計算論的に考察する。

# 第3領域研究 「脳の神経回路の機能解明」

領域代表：狩野 方伸  
金沢大学・大阪大学

複雑で高次の脳機能は、神経細胞がそれぞれ単独で機能することでは実現できない。個々の神経細胞は神経突起を伸ばし、他の多くの神経細胞と「シナプス」と呼ばれる構造によって結合することによって「神経回路」を形成している。そして、多くの神経回路が集まって、システムとして機能する脳が構成されている。この点が、脳と他の臓器との最大の違いといっても過言ではない。

したがって、脳機能の理解のためには、構成要素を対象とした分子・細胞レベルの研究に立脚して、神経回路の機能を解明することが不可欠である。そのために、神経回路の「形成」、「機能的成熟」、「特異的機能発現」という3つの発達段階に注目し、それぞれの分野で世界をリードしているわが国の研究者を集めた。

まず、動物のからだができあがるにつれてハードウェアとしての神経回路のアウトラインが「形成」される。この段階では、脳の領域の分化と神経細胞の発生、各領域での神経細胞の移動やその結果としての層形成と神経核形成、軸索の成長と標的の認識、シナプス形成とその安定化などの一連の現象が起こる。

続いて、動物が成長・発達するにつれて、神経回路は「機能的に成熟」する。この段階では、経験や環境に依存して、必要なシナプスの強化と不必要なシナプスの除去が起こるとともに、学習によってシナプスにおける情報の伝わりやすさが柔軟に変化して、動

物の生存に適した機能的な神経回路が作られる。

さらに、動物が成体となるまでに、神経回路はそれぞれの脳の領域において特有な「機能を発現」するようになり、感覚、認知・判断、運動という複雑で高次の脳機能を実現する要素として機能するようになる。

本特定領域研究では、これらの過程に対応する3つの研究項目を設定し、生理学、生化学、分子生物学、細胞生物学、解剖学、発生工学など、様々な研究手法を結集した多面的な研究を推進することにより、神経回路の機能解明を目指す。これらを研究することで、脳の中の無数の配線がどのようにして間違いなく行われるのか、神経回路の配線のしくみを解き明かすことが期待される。また、生後の特定の時期に特定の能力を獲得しやすいのはどうしてか、学習・記憶はどのようなしくみで起こるのかなど、人の脳の発達と教育に関連した現象の理解が進展することが期待される。さらに、例えば音や匂いなどの感覚刺激が脳の中でどのように情報処理されているのか、運動はどのような神経回路の働きによって起こるのか、が明らかになることが期待される。

本特定領域に参加する研究者が有機的に連携することによって、神経回路の「形成」、「機能的成熟」、「特異的機能発現」の基盤をなす分子細胞機構の理解を格段に進展させるとともに、神経回路の働きがいかにして複雑で精巧なシステムとしての脳機能を実現するかを明らかにしたい。

## 中脳視蓋の層形成と回路形成機構の解析

仲村 春和  
東北大学・大学院生命科学研究所

鳥類以下の脊椎動物の中脳視蓋は視覚の中核として働き網膜からの位置特異的投射をうける。正確な神経回路形成のためには個々の神経細胞がアイデンティティを獲得する必要があるが、本研究では特に視蓋に注目し、視蓋としての領域の形成、視蓋の極性の決定、層構築機構、神経分化機構等を明らかにし、それをベースに網膜視蓋投射機構の解析、視蓋の遠心性回路形成機構などの研究を行う。

中脳後脳境界部（峽部）は中脳・後脳のオーガナイザーとして機能する。オーガナイザー分子 Fgf8 が Ras-ERK シグナル系路を活性化すると小脳が分化することが明らかとなったが、視蓋を規定するシグナル経路は何かについて探索を行う。

ERK は中脳後側でもリン酸化されている。この活性が視蓋の前後軸の形成に関わり、網膜視蓋投射を制御しているかどうかを明らかにする。

視蓋原基で En により制御される分子のスクリーニングの過程でいくつかの興味深い分子が単離されているので、これらと視蓋の軸形成、あるいは細胞移動などとの関連について解析する。

視蓋は 16 層からなる皮質構造をとる。最近その層形成機構に関して解析が始まったばかりであるが、ニューロンの移動と層形成、さらには層形成の分子機構を追究し、層形成と網膜視蓋投射機構との関連についても考察を深める。

## 脳の構築と神経回路形成における細胞移動の役割

村上 富士夫  
大阪大学・大学院生命機能研究科

神経回路の形成はいうまでもなく、シナプス前要素とシナプス後要素の連携によって実現される。すなわち、シナプス前要素である軸索の適切な部位への誘導と同時にそれをうけるべきシナプス後細胞の適切な部位への配置が協調的に実現することにより両者はシナプスを形成することができる。そのシナプス後細胞の適切な部位への配置、すなわち適切な層構造や神経核の形成は神経細胞の整然とした移動が起こることによって実現される。よって神経細胞が如何にして適切な場所に移動するのかという問題の解明は脳の形態形成のみならず、脳の領域に特異的な性質を持った神経回路の構築を解明するのに不可欠である。本研究では神経細胞の移動の基本原理の解明を行うとともに、その後起こる神経回路形成にどのように寄与をするのかを明らかにする。具体的には大脳と後脳の系を用い、胎仔脳への電気穿孔法による遺伝子の導入などを駆使して研究を進めたい。

## 成長円錐のシナプス形成に 関与する $\text{Ca}^{2+}$ センサーの 探索と機能解析

五十嵐 道弘

新潟大学・大学院医歯学総合研究科・分子細胞機能学

### 1. プロテオミクスに基づいた成長円錐機能の分子 基盤の解析

成長円錐の分子基盤となる蛋白質ネットワークの全体像を解明するために、プロテオミクスを用いて約 900 種類の蛋白質を同定し、網羅的免疫組織化学を行って局在を確認中である。着目した蛋白質では、相互作用を網羅的に解析中である。今後 siRNA を行って成長円錐機能を支える蛋白質ネットワークに基づく機能発現を確認する。

### 2. 神経機能に関する細胞内トラフィックの $\text{Ca}^{2+}$ に よる調節機構の研究

神経機能の素過程として、細胞内トラフィックが注目されている。我々は submicromolar range の  $\text{Ca}^{2+}$  で起こる、開口放出に必須の蛋白質 syntaxin の蛋白質間相互作用を 2 つ発見し、開口放出の準備状態に必要であることを証明した。現在、syntaxin の構造の調節に関わる自己リン酸化型 CaMK

との相互作用について、結合不能型 syntaxin のノックインマウスを作製中である。またシナプス小胞の局所輸送に関与するミオシン との結合については、小胞の tethering (docking の過程以前に膜との距離を縮めておく過程) を想定している。

## シナプスの機能的・ 形態的リモデリング機構の探索

尾藤 晴彦

東京大学・大学院医学系研究科・神経生化学分野

シナプスは、神経回路の中で神経細胞同士の連結を機能的・構造的に担う神経特異的膜小器官である。中枢神経系では、神経細胞は、分化の途上でおのこの予め定められた脳領域に移動・配置した後、突起形成が起こり、脳領域間には高度の機能特異的な投射・シナプスができあがり、神経回路は形成されてくる。できあがったシナプスは、本質的に多様であるが、シナプス数、シナプス部位、シナプス形態などがどのようにして制御されているのかは、ほとんど明らかになっていない。また、神経回路形成のダイナミクスそのものもほとんど解明されていない。

我々は、これまで、長期可塑性の分子機構を解明する目的で、シグナル伝達モジュールとして、CaMK-CREB 経路、神経アクチン細胞骨格再編成機構の 2 つに着目し、関与するシグナル伝達分子を同定し、次々と機能解析を行ってきた。その過程で、これら両モジュールは、実は単に長期可塑性に特化したシグナル伝達機構ではなく、むしろ神経細胞の形態変化を含む長期的応答を種々の局面で普遍的に制御する可能性が浮かび上がってきた。すなわち、「神経回路網形成においても、シグナル依存的転写制御・アクチン骨格再編成を通じてシナプスのリモデリングは制御されている」ことが強く示唆される。

そこで、本研究では、上記作業仮説を検証することを最大の目標とする。具体的には、どのような CREB 制御分子、さらに CREB 下流の標的分子が実際に神経回路形成に関与するのか、また、その際のアクチン動態制御はどのように起こるのか、徹底的に探索する。また、これらの解析を行うために必要なシナプス形成・形態変化の可視化プローブの開発も行う。



## 発達期小脳における神経活動 依存的なシナプス機能成熟

狩野 方伸

金沢大学・医学部 / 大阪大学・大学院医学系研究科・  
細胞神経科学分野

生後間もない発達初期の神経系には一時的に過剰なシナプス結合が存在する。この時期のシナプスは機能的に未成熟であり、個体としても脳機能は未熟な状態にある。成長につれて、不要なシナプス結合は除去され、有用なものが強化固定化されて、成熟した機能的神経回路網が形成される。発達脳にみられる、不要なシナプス結合の除去と有用なものの強化固定化の端的な例として、小脳の登上線維とプルキンエ細胞のシナプスがある。成熟動物では小脳プルキンエ細胞はただ1本の登上線維によって支配されるが、発達初期には3～5本の登上線維の支配を受けている。発達につれて過剰な登上線維が「除去」され、残存すべき1本の登上線維が「強化」されて、マウスでは生後約20日で成熟型の1対1の結合が完成する。

研究代表者らは、遺伝子改変技術と電気生理学的解析を組み合わせてその分子機構の一端を明らかにしてきたが、いまだに不明の点が多く残されている。本研究では、細胞特異的遺伝子改変マウスをはじめ、発達期小脳でシグナル伝達系を改変するマウスモデルを作製し、これらの詳細な解析を行う。これにより、種々の小脳神経細胞のうちどの部位の神経活動が必須かを明らかにし、さらに神経活動（電気信号）を細胞内シグナル（生化学反応）に変換する分子実体と「除去」と「強化」の実行分子の同定を目指す。

## 競合的シナプス回路成熟の 構造基盤と分子基盤

渡辺 雅彦

北海道大学・大学院医学研究科・解剖発生学分野

我々は、神経機能的成熟の基盤となるシナプス回路の活動依存的改築のメカニズム解明に取り組んでいる。方法的には、回路機能制御分子の細胞発現・細胞内分布・シナプス局在を解析する分子形態学的研究と、遺伝子改変マウスを用いてシナプス回路発達の分子機構を解明する形態生物学的研究を2つの柱として、研究を推進している。これまで、小脳プルキンエ細胞の興奮性シナプス回路に焦点を当て、グルタミン酸受容体やグルタミン酸トランスポーターを中心として研究を推進してきた。これまでの研究成果として、小脳プルキンエ細胞の平行線維シナプス形成と登上線維の単一支配化には、平行線維シナプスに選択的なGluRd2と登上線維の活動により細胞内カルシウム流入を引き起こすP/Q型カルシウムチャンネルが回路発達の重要な分子機構となっていることを明らかにしている。今後、小脳回路研究をさらに推進するとともに、臨界期における回路発達の分子細胞メカニズムについて体性感覚野バレルの解析を通して明らかにし、脳における活動依存的シナプス回路発達の共通原理の解明を目指していきたい。

## 視覚野神経回路の 経験依存的形態変化

島 義郎

鳥取大学・大学院医学系研究科・生体高次機能学部門

大脳皮質の発達には個体の経験が重要な役割を果たします。片眼遮蔽による視覚野の眼優位可塑性はそのよい例ですが、視覚経験が皮質機能を修飾するだけでなく、その変化が神経回路網の再編成により保存されることが発達期可塑性の大きな特徴です。経験依存的な神経回路の再編成を理解するには、どの神経結合が変化するのか、どのようなロジック (Hebb 則など) にしたがって変化するのか、そこにはどのような分子機構が関与するのかといった点を明らかにすることが必要です。私はこの3つの疑問それぞれに取り組んでいますが、本特定研究では最初の点「どの神経結合が変化するのか」について特に力を注ぎたいと考えています。

視覚野神経回路の再編成についてのこれまでの知見は、視床外側膝状体から視覚野への入力軸索に関するものにほぼ限られています。それ以外の神経回路の形態変化については未だ報告されていないため、どの神経結合が変化し経験を固定するのかは明らかではありません。例えば、眼優位可塑性発現の初期には、視床から直接入力をうける視覚野 層よりも、層から入力をうける / 層において可塑性が急速に進行することから、眼優位可塑性に 層から / 層への皮質内神経回路が重要な役割を果たすことが考えられます。また、一次視覚野から外側膝状体へのフィードバック投射は、ともに同じ眼の情報に関わるニューロンどうしが結合しており、入力投射と同様に機能特異的な神経回路を構築していることから、経験依存的に発達・再編成する可能性が考えられます。まずこれらの神経結合に注目し、片眼遮蔽によりどのように変化するのかを形態学的に明らかにしたいと考えています。このアプローチは、視覚野だけでなく大脳皮質神経回路の基本的な発達機構を理解する上で重要なアイデアを与えてくれるのではと期待しています。

## シナプス伝達のメタ可塑性を 制御する分子機構の解明

真鍋 俊也

東京大学・医科学研究所・神経ネットワーク分野

東京大学医科学研究所基礎医科学部門神経ネットワーク分野では、情動や記憶・学習などの高次脳機能の分子機構を解明するため、シナプスに局在する機能分子の役割に特に焦点を当てた学際的な研究を進めている。具体的には、神経系の情報伝達に關与する神経伝達物質受容体、シグナル伝達分子、細胞接着分子などを主な研究対象としている。研究手法として電気生理学、生化学、分子生物学、行動学などの方法を駆使して、分子レベルから、細胞・ネットワークレベル、さらには個体レベルでの解析を統合して、シナプスにおける変化やネットワークにおける変化が動物個体においてどのような役割を果たしているか、また、どのような機構により高次脳機能を実現されているかを明らかにすることを目指している。主な研究テーマとして、

海馬におけるシナプス可塑性の分子・細胞機構の解明

シナプス可塑性の可塑的調節であるメタ可塑性の分子機構の解明

扁桃体におけるシナプス可塑性と情動との関連性の解明

遺伝子改変マウスを用いた個体レベルでの高次脳機能の分子機構の解明

成体神経新生と高次脳機能との関連性の解明

などがある。

## 聴覚情報の特徴抽出と 統合機能の解析

大森 治紀

京都大学・大学院医学研究科

有毛細胞によって電気信号に変換された音の時間情報および音圧情報は個々の周波数に対応した聴神経線維によって、時系列信号として蝸牛器官から脳幹の蝸牛神経核に至る。時間情報および音圧情報は、それぞれ独立した神経情報として、並列した伝導経路によってより上位の神経核に伝達される。この過程で左右の聴覚情報が比較され、両耳間時間差(ITD ; interaural time difference) および両耳間音圧差(ILD ; interaural level difference) が計算される。音源は空間的な位置として、下丘で特定される。聴覚情報の抽出・処理と統合の過程を *in vitro* の実験系および *in vitro* の脳切片標本を組み合わせて解析することにより、本研究では下丘における聴覚3次元空間地図形成に至る神経回路の作用機構および音源を特定(音源定位)する神経回路の具体的なはたらきを明らかにすることを目的とする。

これまで我々が進めてきた脳幹切片標本を用いた *in vitro* 研究では、ITD、ILD を計算する神経回路の精度の高いデータが得られる反面、神経活動の統合に関する情報が失われてきた。したがって空間地図が形成される神経機構を具体的に解明する手段としては限界がある。この欠陥を補う目的で、今回 *in vitro* 実験を組み合わせる。聴覚神経核局所における神経情報の特徴およびITDあるいはILD等の神経活動の属性を局所へのトレーサー注入によってラベルした神経細胞および投射線維として残す。数日後に切片標本を作製して *in vitro* 実験を行うことにより空間地図が下丘に形成されるメカニズムを、シナプスおよび構成神経細胞の働きとして明らかにする。これによって、音源定位という、ヒトをはじめとする動物の持つ高次の脳機能を実現する神経回路機構を明らかにしたい。

## 大脳嗅皮質の匂い地図と 嗅覚機能の発現

森 憲作

東京大学・大学院医学系研究科

多くの動物にとって嗅覚は、食物の探索や可食の判断、捕食動物の近接の察知などにおいて主役を演じ、個体の生存にとって必要不可欠である。ヒトにおいても、嗅覚は毎日の食事等日常生活において大きな役割をはたす。また嗅覚は味覚と密接に関連し、快や不快の情動と深く結びついているため、Quality of Lifeの向上の観点からも、脳の嗅覚中枢神経系の機能解明が緊急に望まれる。1991年の「匂い分子受容体群」の発見以降、嗅覚神経系の基礎研究は急激に進歩してきたが、その知識はまだ嗅上皮の感覚細胞レベルと第1次中枢である嗅球レベルにとどまっており、大脳皮質の嗅覚野(梨状葉)などのより上位中枢の機能に関してはまったく不明である。

我々は「嗅球の個々の糸球が特定の分子構造を共有する一群の匂い分子に選択的に応答すること」および「嗅球の糸球層のにおい受容体地図では、におい分子の分子構造の組み合わせがTopographicalに規則正しく表現されていること」を見出した。本研究では、この嗅球の「におい受容体地図」の知識を土台として、嗅皮質の各領域にどのような「におい地図」(機能地図)が形成されているのかを光学的測定法と電気生理学的方法を用いて調べる。また睡眠覚醒状態や満腹空腹状態などの変動にともなう嗅皮質(特に、食物関連のにおい情報処理に関連する領域)の情報処理モードの切り替えを測定し、脳の内的状態がにおい感覚に及ぼす影響を調べる。

## 透明頭蓋マウス大脳皮質における 高次感覚情報処理機構の研究

澁木 克栄

新潟大学・脳研究所・システム脳生理学分野

マウスを用いた高次機能の研究は、海馬や小脳で積極的に進められているが、大脳皮質を対象とする研究は必ずしも多くない。その理由は、マウスの大脳皮質が非常にデリケートで、電気生理学的な解析のための開頭操作で容易に脳浮腫が生じ、解析が困難だからである。しかし、マウスの薄くて透明な頭蓋骨は、内因性シグナルや、自家蛍光を用いた経頭蓋イメージングを可能にする。特にエネルギー代謝にカップルしたフラビン蛋白蛍光シグナルは、内因性シグナルより変化が速く、また信号変化率も約10倍大きいため、少ない平均加算回数で再現性の良い画像を得ることが可能である。我々はこの方法を用い、

聴覚野では、特定の周波数の音を聞かせて飼育したマウスにおいて周波数特異的に応答が増強される

視覚野の両眼視領域では幼弱期の一時的な単眼遮蔽によって永続的な応答抑圧が生ずる

体性感覚野では皮膚入力の一部を遮断すると、対応部位が周辺部からの入力によって活動するようになる

ことを見た。即ち、聴覚野・視覚野・体性感覚野の3つの代表的な感覚野の経験依存的可塑性を解析することが出来る。今後は解析法のレパートリーを増やすと共に、経験依存的可塑性の分子機構を探るため、遺伝子改変マウスを用いた共同研究を進めたい。

## 後脳の分節構造にもとづいて 構築された機能回路

小田 洋一

名古屋大学・大学院理学研究科・生命理学専攻

脊椎動物の脳は頭から尻尾の方向に前脳・中脳・後脳という3つのふくらみに領域化され、前脳や後脳はさらにいくつかの分節に分かれる。われわれは脊椎動物の後脳の分節構造に着目して、分節構造が脳の機能にどのように反映されるかを、魚の逃避運動を制御する回路を対象に調べている。発生初期の脊椎動物の後脳は頭尾方向に並ぶ7つの分節から成り立つ。硬骨魚では後脳分節に対応して網様体脊髓路(RS)ニューロン群が配置され、キンギョやゼブラフィッシュでは約30種150個のニューロンがすべて形態学的に同定される。その中で第4分節に存在し最大の大きさをもつマウスナー(M)細胞は、魚が外敵からすばやく逃げる逃避運動の駆動に決定的な役割を果たすことが知られている。さらに隣接する第5、6分節にはM細胞と形態学的に相同のRSニューロンが存在し、これらも逃避運動の制御に関与すると考えられている。われわれは、これらの相同RSニューロンも、M細胞と同様に最も早い逃避運動を誘発する聴覚神経から入力を受け、脊髓に出力信号を送っていることを見出した。一方、M細胞と相同ニューロンは大きく異なる発火特性を持ち、その原因は特異的な電位依存性チャンネルの発現と局所回路の形成であることを明らかにした。さらにM細胞から相同ニューロンへ階層的な結合をつくり、分節間に機能的な回路を構成していることも見出し始めている。また、これらの機能的な回路が逃避運動中にどのように活動するかを、共焦点レーザー顕微鏡と高速ビデオカメラを組み合わせたシステムで計測したり、一部のニューロンを選択的に破壊した効果を調べている。

# 第4領域研究 「分子レベルからの脳機能構築機構の解明」

領域代表：三品 昌美  
東京大学

領域  
4

遺伝子・分子レベルから脳神経系の構築と脳構造の形成さらには記憶・学習をはじめとする脳機能を解析する先駆的研究に代表される分子脳科学の各分野の発展から、分子脳科学は、分子レベルから脳高次機能に至る脳科学の諸分野を融合させ、脳の統合科学への新たな飛躍的發展を図るべき転換期を迎えている。このような認識の下、我が国において脳神経系の情報伝達を担う受容体やチャネルの解明をはじめ分子レベルからの先駆的脳研究が達成されてきた成果を基盤に、ゲノム計画による遺伝情報の全体像解明の成果、生体分子の可視化技術、部位時期特異的遺伝子操作法などに代表される新たな分子生物学・分子遺伝学の方法論を組み込み、3つの研究項目を設定することにより分子脳科学の諸分野の力を結集し、飛躍的な発展を目指すとともに、分子レベルから脳高次機能に至る統合脳科学の開拓を図る。

**研究項目 A01 運命決定の内容：**脳神経系がどのようなメカニズムによって形成されるかという構築原理の統合的研究を推進する。神経細胞の分化、形態形成、領域特異性などを細胞自立的に制御する分子を同定し、それらの分子の特徴や分子間相互作用を解明する。さらに、神経細胞とグリアの共通の起源となる神経幹細胞の性質を明らかにし、その運命を決定する機構を解明する。

**研究項目 A02 機能発現の内容：**シナプス伝達や回路形成およびシナプスの活動依存的変化に関わる機能分

子と動態さらにそれぞれの相互作用を明らかにし、脳高次機能の基礎にあるシナプス伝達とその可塑性のメカニズムの総合的理解を目指す。神経細胞の特異的機能発現に関わる分子を探索するとともに、機能分子の神経細胞における動きを明らかにすることにより、脳神経系が体の他の組織の細胞と異なる独自の動きをする機構を分子レベルから解明する。

**研究項目 A03 システム制御の内容：**神経細胞、神経回路、システムの階層を貫いて、分子レベルから脳高次機能に迫る統合研究を推進する。脳神経系の機能分子が実際に個体レベルで果たす役割を、神経細胞機能、神経回路機能さらに行動発現機能のレベルで解析することにより、脳の高次機能を可能にするシステム制御機構を明らかにする。

**運営：**分子脳科学領域の研究者を広く公募し、領域の総合的な推進、新規手法や視点の導入、独創的な研究と若手研究者の支援・育成を目指す。遺伝子・分子レベルからの脳高次機能解明には脳の各階層における構造機能解析を必要とし、領域内外の研究者との共同研究を推し進める。特に回路領域、高次領域との協調的共同研究が重要である。分子脳領域研究で作成される遺伝子改変マウスは、他領域の研究を促進するとともに、病態モデルマウスとして脳病態領域の研究推進にも貢献する。分子脳科学研究の機動的な展開を図り、班員間の連携と効率的な共同研究を図るために総括班を置く。



## 脳の発生発達過程における 神経幹細胞の増殖と分化を 制御する分子メカニズムの解明

大隅 典子

東北大学・大学院医学系研究科

脊椎動物の中樞神経系の原基である神経管は、神経上皮から構成されている。神経上皮細胞は盛んに分裂を行うとともに、神経細胞やグリア細胞を産み出す。すなわち、神経上皮細胞は胎生期において神経幹細胞として機能している。神経上皮細胞の核は細胞周期にしたがってエレベーター運動を繰り返しながら、幹細胞としての性質を保持すると同時に、より分化した神経前駆細胞や神経細胞を産み出す。このような細胞周期と細胞分化の調和を保つ分子機構に関してはほとんど手がつけられていない。そこで本研究では、イメージングやマイクロアレイなどの最新の方法論をとりこむことにより分子細胞生物学的な解析を行い、哺乳類脳の発生発達過程における神経幹細胞の増殖と分化を制御する分子メカニズムを統合的に理解することを目指す。これまでに、胎生期の神経上皮細胞で強く発現し、神経管のパターン化、ニューロン分化などに重要な転写因子である Pax6 の機能解析を通じ、神経上皮細胞の増殖期においては、Pax6 は脂肪酸結合タンパク質をコードする遺伝子 *Fabp7* (*B-Fabp/Blbp*) の発現制御を通じて神経上皮細胞の維持に働くことを見出し、また Pax6 は細胞周期に調和した核運動の制御にも関わることを明らかにしつつある。さらにイメージング解析により、神経上皮細胞が細かい突起をダイナミックに動かしていることを観察している。

## 神経分化と可塑性の 転写後レベルにおける 調節メカニズム

岡野 栄之

慶應義塾大学・医学部・生理学教室

神経系の発生分化制御やシナプス可塑性において、スプライシング制御、神経突起への RNA 輸送、シナプス領域における局所翻訳等転写後レベルでの遺伝子発現調節が重要な役割を果たすことが示唆されています。これらの現象において、RNA の非翻訳領域に含まれる制御配列の情報、ひいてはその配列に結合するタンパク質がそれぞれの遺伝子産物の生成・消去のタイミングや発現場所を調節していると考えられていますが、未だその詳細なメカニズムは不明であります。私たちは、中枢神経系において強く発現する RNA 結合性タンパク質を基軸に神経発生の制御機構およびシナプス可塑性の遺伝子の転写後レベルでの調節機構の解析を行ってきました。

本研究では、

脊椎動物の神経発生過程において時間的、空間的にきわめて限定された発現様式を示す神経細胞特異的 RNA 結合タンパク質 Hu の機能を解析することによって、神経の発生・分化における転写後発現調節機構の複雑なネットワークの一端を明らかにするとともに、小脳プルキンエ細胞における樹状突起への RNA の輸送に関わる私たちが新規に同定した RNA 結合タンパク質 Hzf による、RNA の樹状突起への輸送機構と、局所における翻訳調節、長期抑圧現象、運動学習の制御機構を分子レベルで解明したい、

と考えております。



## 樹状突起のパターン形成： 分岐の複雑度や受容野のサイズを 調節・維持する分子機構

上村 匡  
京都大学・大学院生命科学研究所

樹状突起はシナプス入力または感覚入力を受け取る神経突起である。軸索に比べ、樹状突起のパターンはニューロンのクラスごとに著しく異なり、この多様性は各クラスに特有の生理機能を反映していると考えられている。樹状突起の分岐の複雑度、伸長、そして安定性がどのように調節されるのかに注目する。そしてクラスごとに特徴的なパターンを形成させる仕組みを追究しつつ、その仕組みと、複数のクラスに共通に用いられる機構との接点を探り、樹状突起形成を調節する遺伝プログラムを解明することを目指す。

本研究ではショウジョウバエの dendritic arborization (da) neuron を主な解析系とし、大別して2つのアプローチにより樹状突起のパターンを調節する遺伝子を同定し、その産物の役割を明らかにする。まず、特定のクラスの da neuron で発現する遺伝子を分離したので、その中から、各クラスに特徴的な突起のパターン形成に関わる遺伝子を見つける。このアプローチと並行して、突起の分岐や伸長の異常を指標とするスクリーニングを行い、原因遺伝子を同定しおのおの機能を調べる。さらに、ショウジョウバエを用いた解析で得られた結果が、哺乳類のニューロンにも適用できるかどうかを検証する。

## 神経細胞の運命決定および 動態制御における細胞外マトリックス・リモデリングの役割

野田 亮  
京都大学・大学院医学研究科

神経細胞の移動や突起伸長などの挙動を支える重要な要素として細胞外マトリックス (ECM) があるが、従来の研究は ECM 受容体やそのシグナル伝達機構などに重点が置かれたものが多かった。申請者らは、神経分化を含む多くの生命現象に関わることが知られている RAS シグナル伝達系の機能的標的遺伝子として RECK を発見し、この遺伝子が ECM リモデリングの主要な推進役であるマトリックス・メタロプロテアーゼ (MMP) の膜結合型制御因子をコードすることを見出した。RECK は、マウス胚において神経前駆細胞と考えられている radial glia に高く発現されており、RECK 欠損マウスでは nestin 陽性細胞の著しい減少や neural tube の形成異常がみられることから、中枢神経系の発達にとって重要な役割を演ずると考えられる。本研究課題では、RECK 欠損マウスに見られる中枢神経系の異常とそのメカニズムの解明を通して、神経回路構築における ECM および ECM リモデリングの役割に洞察を加える。

## 神経回路形成の動態を制御する 新規細胞間シグナルの解析

榎 正幸

筑波大学・大学院人間総合科学研究科

神経回路形成過程において、神経細胞は、周囲の細胞や微小環境から、刻々と変化する多種類のシグナルを受容し、分化、軸索伸長、シナプス形成を行い、機能的な神経回路網を作り上げる。これまでに同定された細胞分化・軸索ガイダンス分子に加えて、糖鎖や脂質も神経発生期の情報伝達やその制御において重要な役割を担っていることが明らかになってきたが、未だ不明の点が多い。そこで、本研究では、我々が単離した分子を中心に機能解析を進め、グリコサミノグリカン糖鎖と脂質メディエーターを介した新しい細胞間情報伝達による神経回路形成の動的な制御機構を明らかにすることを目指している。具体的には、ヘパラン硫酸糖鎖のリモデリングに関わることが示唆されているスルファターゼ SulfFP 分子に注目し、主にノックアウトマウスを用いて、ヘパラン硫酸の硫酸化パターンが神経回路形成においてもつ役割を明らかにする。また、リゾフォスファチジン酸やスフィンゴシン1リン酸の合成酵素であることが最近明らかになったオートタキシン遺伝子についても、主にノックアウトマウスを用いて、生体内での生理的な役割を明らかにする。いずれも、細胞外で働く酵素分子であり、糖鎖や脂質を介して細胞に情報を伝える分子であることから、これまであまり機能解析が進んでおらず、新しい神経回路形成機能分子としての働きが明らかになるものと考えている。

## 特異的シナプス形成過程に 関与する分子の同定と動態観察

能瀬 聡直

東京大学・大学院理学系研究科・物理学専攻

神経回路網の形成過程において、神経細胞は、特定の細胞を標的として認識し、シナプスを形成する。本研究ではこの過程を「特異的シナプス形成過程」と呼び、その分子基盤を解明することを目指す。このため単一の神経細胞とその標的細胞間の結合過程を解析できるショウジョウバエ神経筋結合系を用いた研究を行う。私たちはこれまでに、エンハンサー・トラップ法などの遺伝学的手法を用い、特定の標的筋肉において発現し、シナプス結合の特異性を決定するような分子の同定、機能解析を行ってきた。本研究では、より系統的にこのような分子を同定するため、マイクロアレイを用いたゲノムレベルでの解析を行う。具体的には筋肉細胞間の発現プロファイルを比較することにより、個々の標的筋肉に特異的な遺伝子を同定し、その機能を解析する。また、特異的シナプス形成過程における機能分子の動態、作用機構を理解するためにバイオイメージングを行う。具体的には、標的認識分子の挙動と、シナプス部に存在する他の様々な機能分子（接着分子、イオンチャンネル、裏打ち蛋白質等）の挙動との関係を蛍光蛋白質を用いた *in vitro* での可視化で明らかにする。シナプス形成過程の分子機構はほとんど未解明である。ショウジョウバエの神経筋結合系は、特定のシナプスが形成される過程を生体内において「見る」ことができるユニークな実験系である。本研究計画により、「なぜ特定の神経細胞が特定の標的細胞に出会ったとき、そこにシナプスという構造ができるのか？」という問いに答えをだせればと願っている。

## 大脳皮質領野の形成と機能に関わる分子の探索と機能解析

山森 哲雄

自然科学研究機構・基礎生物学研究所

霊長類の大脳皮質は、発達した複雑な領野からなり、これらの大脳皮質領野決定機構については、未解決である。私たちは、霊長類の大脳皮質領野特異的に発現する遺伝子を解析することにより、大脳皮質領野の機能形成の機構を明らかにしたいと考え、研究を行っている。これまでの研究で、まず、Differential Display 法により、視覚野 (occ1)、連合野 (Rbp)、運動野 (gdf7) に特異的に発現する遺伝子を同定し、その発現様式を解析し、これらの遺伝子の生後発達依存性、活動依存性 (occ1)、霊長類特異性を報告してきた。さらに、こうしたタイプの遺伝子が霊長類大脳皮質全体でどの程度存在するのかを明らかにする目的で、RLCS 法により網羅的に解析し、全遺伝子中、霊長類の連合野や視覚野に特異的に発現する極く少数の遺伝子が存在することを見い出した。今後、こうした遺伝子の発現様式と機能を解析する予定である。また、遺伝子発現を指標として、行動学習下での広範な脳領域の活動変化を細胞レベルまで解析し、こうして同定された脳部位の行動学習における機能的意義を明らかにしたいと考え研究を行っている。

## 2 時間を刻む生物時計による神経分化制御

影山 龍一郎

京都大学・ウイルス研究所

神経幹細胞は、増殖しながらある一定頻度で分化する。また、その分化能は発生の進行とともに変化することが知られている。しかし、増殖と分化の振り分けや分化能の変化がどのように制御されているのかよくわかっていない。

最近、我々は、いろいろな細胞において Hes1 の発現量が一定ではなく 2 時間周期で増減を繰り返すこと (オシレーション) を明らかにした。神経発生における Hes1 オシレーションの意義はまったくわかっていないが、増殖と分化の振り分けや経時的な性質の変化に関与することが示唆される。一方、Hes1 の発現がほぼ一定の細胞もみられるが、オシレーションする細胞との機能的な差は不明である。本研究では、ダイナミックな Hes1 の発現オシレーションの意義を調べ、神経発生に果たす役割を明らかにする。さらに、Hes1 をコンディショナルにノックアウトし、生後における Hes1 の役割を調べる。特に、Hes1 が欠損すると成体脳の神経細胞分化や脳機能にどのような影響がみられるのかを解析する。

以上の解析から、神経細胞分化における Hes1 オシレーションの意義を明らかにする。

領域  
4

## 線虫 *C. Elegans* の感覚行動から探る高次神経機能の分子機構

森 郁恵

名古屋大学・大学院理学研究科・生命理学専攻・  
分子神経生物学グループ

温度感覚は、非常に重要な感覚のひとつであるにも関わらず、温度受容やその情報処理、また、他の感覚からの情報の統合などの分子機構は、ほとんど解明されていない。線虫 *Caenorhabditis elegans* は、飼育された環境の温度情報と餌環境を受容し、この飼育温度と餌状態という2つの情報を関連づけて記憶する性質を持っている。本研究は、このような *C. elegans* の温度に対する応答、すなわち温度走性を行動パラダイムとして解析を進め、温度受容や神経可塑性に関与する分子、および、シグナル伝達機構を明らかにすることを目的とする。具体的には、従来までの本研究者らの研究によって同定された温度走性に関与する分子群について、主に分子遺伝学的解析を行ない、それらの *in vivo* における機能を解明する。*C. elegans* のシステムでは困難な解析に関しては、領域内の他の研究との有機的な結合により、他の生物種において異なる実験アプローチを導入し、より一層、神経系・脳の機能に関与する分子の動きについて理解が深まることを期待している。本研究を遂行することにより、未だ解明の遅れている温度受容や、ほ乳類の複雑な学習・記憶過程の基本的な分子メカニズムを理解するための重要な結果を提供する可能性が高いと考える。

## 神経細胞の極性形成機構の解明

貝淵 弘三

名古屋大学・医学系研究科・神経情報薬理学講座

神経細胞は脳内において複雑なネットワークを形成するが、その基本機能は信号を受け取り統合して他の細胞に伝えることである。そのため、神経細胞は分化の過程で、通常1本の軸索と複数の樹状突起を形成し、樹状突起から信号を入力して軸索から信号を出力するという極性を獲得する。しかし、神経細胞の極性がいかにして形成されるのか、その分子機構は現時点ではほとんど理解されていない。近年、我々は collapsin response mediator protein-2 (CRMP-2) が未成熟な突起から軸索への運命決定に必要かつ十分であり、神経細胞の極性形成および維持に重要な役割を果たすことを示した (Inagaki *et al.*, Nat Neurosci, 2001)。また、CRMP-2 がチューブリンや Numb と結合して、微小管形成や L1 エンドサイトーシスを介して極性形成を制御することを明らかにしてきた (Fukata *et al.*, Nat Cell Biol, 2002 ; Nishimura *et al.*, Nat Cell Biol, 2003)。さらに、PI3-キナーゼが神経極性形成に重要であること、その下流で Akt/GSK-3 がリン酸化を介して CRMP-2 の活性を制御することなどを示した (Menager *et al.*, J Neurochem, 2004 ; Yoshimura *et al.*, Cell, 2005)。今後は、神経極性を制御する細胞外因子の探索や CRMP-2 を介するシグナル伝達の解明を通して、神経極性形成の分子機構を解明したいと考えている。



## 体液塩濃度恒常性制御の脳内機構

野田 昌晴

自然科学研究機構・基礎生物学研究所・  
統合神経生物学研究部門

体液中の Na レベルの恒常性は、生命維持のために重要であり、厳密に制御・保持される必要がある。このために、動物の脳は体液中の Na レベルを常にモニターする仕組みを備えており、そのシグナルに基づいて NaCl の経口摂取と腎臓における排泄・再吸収を常時制御している。我々はこれまでに、体液中の Na レベルの上昇を検知するセンサーが  $Na_x$  チャンネルであり、その場所が脳室周囲器官であることを明らかにしてきた。 $Na_x$  遺伝子欠損マウスは絶水下、体液中の Na レベルが上昇しているにもかかわらず、NaCl 摂取を抑制しないという行動異常を示す。「統合脳」の研究では、 $Na_x$  チャンネルの脳室周囲器官における発現細胞を明らかにするとともに、その細胞活性が塩分摂取行動の制御に結びつく仕組みを明らかにする。具体的には、 $Na_x$  チャンネルの開閉制御機構、グリア細胞による神経細胞の活動制御の仕組み、脳室周囲器官における細胞種と局所回路の同定、行動制御のための神経回路の同定を目指す。また、この系におけるアンジオテンシン の生理作用とその機序を明らかにしたい。このように分子、細胞から回路のレベルまで、体液塩濃度恒常性制御の脳内機構を統合的に解明することを目標にする。

## CNR/プロトカドヘリン分子群を用いた脳システム形成と制御の解析

八木 健

大阪大学・大学院生命機能研究科

ほ乳動物の脳システムは莫大な数の神経細胞より構築されており、それぞれの神経細胞が多様化しています。この神経細胞の多様化に関わる分子群を同定し、脳システム形成に関わる分子機能を明らかにすることは、脳システム形成と制御の原理を解明していくうえで意義の高いものとなります。近年、嗅神経細胞で発現する多様化分子群である匂い受容体の遺伝子改変マウス作製による解析により、同一の匂い受容体を発現する嗅神経細胞は特定の嗅球系球体に神経投射していることが明らかとなり、神経回路形成の新たな概念が示されています。しかし、中枢神経系については未だ十分なアプローチがされていません。本研究で注目する CNR/プロトカドヘリン分子群は、中枢神経系で発現する多様化膜分子群であり、ゲノム DNA 上で遺伝子クラスターを形成していることが知られています。よって、この CNR/プロトカドヘリン遺伝子クラスターにマーカー遺伝子を導入したマウスを作製することができれば、個々の神経細胞が中枢神経系でどのような神経回路形成を行っているかを解析することができます。また、CNR/プロトカドヘリン遺伝子クラスターを脳部位特異的に欠損させたマウスを作製することにより、中枢神経システムにおける神経回路形成と機能制御の分子メカニズムの解析ができると考えています。本研究では、CNR/プロトカドヘリン分子群に注目するなかで、脳システム形成に関わる新たな多様化メカニズムへのアプローチを行いたいと考えています。

領域  
4

## 時空間特異的遺伝子発現マウスを用いた脳のシステム制御の解析

饗場 篤

神戸大学・大学院医学系研究科

### 1. 神経回路形成、学習における臨界期の決定

発達脳における機能的シナプス形成の臨界期を決定するため、生後約 20 日までに起こる小脳プルキンエ細胞 - 登上線維シナプス除去をモデルする。シナプス除去に必須な代謝型グルタミン酸受容体 1 型 (mGluR1) 分子を生後の特定時期で欠損もしくは発現誘導できるマウスを、ドキシサイクリン投与によって転写活性が抑制できるテトラサイクリン調節トランス活性化因子を用いて作製する。このマウスを用い、発達のどの段階で mGluR1 の活性化が必要か、mGluR1 の活性化により引き起こされるシナプス除去の機構が生後いつまで保持されるかを決定する。また、mGluR1 欠損により異常になる運動協調や運動学習についても、mGluR1 分子もしくは mGluR1 依存的な可塑性がいつ必要となるか検討を行う。

### 2. G 蛋白質 Rac の機能解析

Rac の神経細胞特異的ノックアウトマウスの解析により、Rac の神経回路形成における役割、細胞骨格の制御をうけるグルタミン酸チャネルの活性変化、シナプス可塑性の Rac による制御が存在するかどうかを検討し、Rac の標的や制御蛋白質の機能異常によって引き起こされるヒトの精神遅滞の発祥機序を検討する。

## 純系ゲノム背景における脳システム制御の分子解析

三品 昌美

東京大学・大学院医学系研究科

脳科学の最終目標のひとつは、脳の構成要素であり機能素子である分子を基盤に、神経細胞、神経回路、脳システムの階層を貫く脳高次機能の因果律と原則を理解することにある。分子生物学は生命科学発展の大きな原動力となり、脳科学においても遺伝子ノックアウト法の適用により記憶・学習をはじめとする脳高次機能を分子レベルから探求することを可能にした。標的遺伝子組換え法の有効性はいうまでもないが、従来法は脳高次機能の能力が低い 129 系マウスに由来する胚幹細胞を用いており、多数の遺伝子が階層を通じて関与する脳高次機能を不均一な遺伝的背景下で解析することの問題点が指摘されて久しい。本研究では、我々が開発した C57BL/6 系マウス由来の胚幹細胞と誘導可能な CrePR 組換え酵素を用いる純系脳部位時期特異的標的遺伝子組換え法を展開し、大脳皮質、海馬、扁桃核、大脳基底核、小脳特異的に可塑性分子グルタミン酸受容体を欠損したマウスを作製する。これらの部位特異的グルタミン酸受容体欠損 C57BL/6 純系マウスの記憶・学習、運動制御、情動など脳の高次機能を、神経細胞、神経回路、システムおよび行動発現の各階層レベルで解析することにより、脳機能システムの分子制御を明らかにすることを目的とする。



# 第5領域研究 「脳の病態解明」

領域代表：貫名 信行

理化学研究所脳科学総合研究センター

人が人としての能力を最大限に発揮するためには、健康な心と体を維持することが必要です。健康な心と体を維持するため、「健康な脳」の維持発展を目指す脳の疾患研究の推進が望まれています。近年、神経変性疾患の分子病態研究はめざましく、一部では病気の原因、発症メカニズムに基づく治療の研究が現実化してきています。このような経験を未だ発症メカニズムの研究が不十分な他の神経難病や精神疾患に生かし、脳疾患全体の克服を目指す時期にきています。このため「病態脳」研究領域では以下の研究にその領域の先端的研究を行っている研究者の総力を結集しました。

老化にともなって増加する神経疾患 - アルツハイマー病(AD)やパーキンソン病(PD) - の病態解明とその発症予防の開発を目指します。特にADは最近かなりその発症メカニズムがわかってきたので異常に蓄積するベータタンパクの産生を薬で抑えたり、免疫療法の開発が行われる可能性があります。パーキンソン病では家族性パーキンソン病の遺伝子同定の成果を病態解明に生かし、パーキンソン病の全体像を明らかに

し、発症予防法を確立することができそうです。さらに近年病態解明が進んでいるポリグルタミン病(ハンチントン病、遺伝性脊髄小脳失調症)や筋萎縮性側索硬化症などの神経難病の発症メカニズム研究や治療開発を促進します。これらの領域は日本の研究者が国際的にも評価される仕事をしてきましたが、個々の研究グループの活動から、領域として協力することにより、より発展する可能性があります。またこれらの疾患研究や治療開発に重要な役割を果たすモデル動物や神経幹細胞の専門家も参加しています。さらに高度先進社会において一層重要性をましている精神疾患の研究も展開します。統合失調症、双極性障害、うつ病、自閉症、薬物依存・乱用などの疾患の分子から画像生理レベルにいたる先端的または萌芽的研究を展開することにより、この領域の日本における研究フロンティアを形成したいと考えています。

さらに、「病態脳」領域は統合脳の一領域として「統合脳」の成果を迅速に病態研究に生かすとともに、異常(病気)から正常の機能を知ることにより、脳の統合的研究に貢献したいと考えています。

領域  
5

## セクレターゼの 酵素学的性質の解明

井原 康夫

東京大学・大学院医学系研究科・神経病理

アルツハイマー病脳に蓄積するアミロイドタンパク (A $\beta$ ) は、その前駆体である1型膜タンパク質のAPP (amyloid precursor protein) が段階的な切断をうけて生じる。最終的な、A $\beta$  C末端の切断は膜のちょうど真ん中で起こる (cleavage) と想定されている。これを担うプロテアーゼはセクレターゼと呼ばれており、家族性アルツハイマー病の原因遺伝子産物のpresenilinが活性に必須であることがわかっている。膜の真ん中で加水分解がどのようにして起こるのか、水分子がどのようにして膜内に入っていくのかは大きな謎である。我々は、APP (およびAPLP1、APLP2) はNotchと同様に膜貫通ドメインの約10残基下流の細胞質側でも切断される (cleavage) ことを見出した。以上から、cleavageとcleavageがどのような関係にあるのかという疑問が焦点となってきた。そこで、cleavageとcleavageの切断部位の特異性や時系列の解明を行い、セクレターゼの酵素学的性質を明らかにすることを目指す。これにより、現時点のように副作用の大きい阻害剤ではなく、副作用のないまたは少ない阻害剤の開発ができる可能性がある。

## アルツハイマー病の免疫機序の 解析と新しい治療法の開発

田平 武

国立長寿医療センター研究所

アルツハイマー病の中核的病態と考えられる老人斑は、アミロイドの沈着により形成される。老人斑にはミクログリアが集積し、アミロイドに対する原始免疫反応の結果、組織障害が生じると考えられている (悪い免疫反応)。一方、凝集A $\beta$ によるB細胞免疫応答は、オプソニン効果を有する抗体がアミロイドに結合し、Fc受容体を介してミクログリアに取り込まれるので、免疫療法 (ワクチン療法) の可能性が開かれてきた (良い免疫反応)。アルツハイマー病ではアミロイドに対する抗体反応が低く抑えられているか、あるいはミクログリアの貪食機能が抑えられているために、良い免疫反応が十分起こらない結果、病気を発症すると考えられる。老人斑の周辺をとりまくアストロサイトは、ミクログリアの貪食能を抑える因子をだしているとの考えもある。本研究は、老人斑における免疫反応の二面性を解析する中から、良い免疫反応を促進するメカニズムと物質を解明し、ワクチン療法に代わる安全で新しい治療法を開発することを目的とする。方法としては、ミクログリアがアミロイドを貪食する機序を明らかにし、この系を用いて、オプソニン効果を有する小分子物質をスクリーニングし、新規治療法を開発を目指す。また、アストロサイト由来貪食抑制因子を明らかにし、それを解除する方法を探索し、治療法開発を目指す。

## Seed 仮説に基づく アルツハイマー病の病態解明 ならびに治療薬開発

柳澤 勝彦  
国立長寿医療センター研究所

アルツハイマー病 (AD) 研究における重要課題のひとつは、老人斑を構成するアミロイド 蛋白 (A $\beta$ ) の重合機構の解明である。我々は「A $\beta$  は神経細胞表面に発現する GM1 ガングリオシド (GM1) と結合し、構造変化を獲得し、その結果 seed となって可溶性 A $\beta$  の重合を促進する」という仮説を提示している。これまで、GM1 - 結合型 A $\beta$  (GA $\beta$ ) に対する抗体を作製し、A $\beta$  構造変化の事実を確認するとともに、脳内における GA $\beta$  形成をヒトおよびサルを対象に確認した。また GA $\beta$  形成の背景にあると考えられる神経細胞膜脂質組成の変化が、AD 発症危険因子 (老化ならびにアポリポ蛋白 E4 発現) により誘導されることも明らかにした。さらに、最近、ガングリオシドと A $\beta$  との結合による seed 分子の形成が、脳領域特異的な A $\beta$  重合ならびに蓄積の決定要因であることを遺伝的変異型 A $\beta$  を対象に明らかにしつつある。「病態脳」においては、ガングリオシドの遺伝的欠失マウス等を対象に研究を進め、seed 仮説にさらなる検証を加えるとともに、抗 GA $\beta$  抗体を活用し臨床上有用な抗 seed 薬開発に向けた基礎研究を積極的に展開する。

## パーキンソン病発症の 分子機構に関する研究

岩坪 威  
東京大学・大学院薬学系研究科

パーキンソン病 (PD) は成人に発症し、振戦、固縮、無動などの錐体外路性運動症状を主症状とする代表的な神経変性疾患である。近年種々の家族性 PD の病因遺伝子が同定されるとともに、孤発性 PD の変性ニューロン内に出現する Lewy 小体 (LB) の主要成分として  $\alpha$ -synuclein 蛋白が同定され、PD 発症のメカニズムが分子レベルで明らかになりつつある。私どもの研究の第 1 の目的は、病因蛋白  $\alpha$ -synuclein の凝集・不溶化による神経細胞変性機構の解明を通じて、PD の根本的治療法開発への道を開くことにある。特に私たちは患者脳内に蓄積した  $\alpha$ -synuclein の特定のセリン残基が高度にリン酸化されており、このリン酸化が病態と深く関連することを明らかにした。本研究では、 $\alpha$ -synuclein 蛋白の凝集・蓄積とそれに起因する細胞死を、翻訳後修飾や分解過程に焦点をあて、疾患脳蓄積物の解析と *in vitro* 実験系を組み合わせる。家族性パーキンソンニズムの病因遺伝子のうち、ユビキチンリガーゼである parkin については多くの研究があるが、最近 park7 の病因遺伝子として見いだされた DJ-1 には酸化ストレスや細胞生存との関連が見いだされ、park6 の責任分子 PINK-1 はミトコンドリアに局在するプロテインキナーゼとしての機能が想定されるに至った。さらに成人発症、優性遺伝を示す park8 の病因分子 LRRK2/dardarin は、巨大なプロテインキナーゼあるいはスキヤフォールド分子として注目を集めている。これらの PD 関連分子の異常は、孤発性 PD の病因の諸相を端的に表現するものである可能性がある。これらの異常の本態を分子細胞生物学ならびに病理学的手法により解明し、孤発性 PD の病因解明と disease-modifying therapy への道を開くことを研究目標としている。

領域  
5

## パーキンソン病における 神経細胞死の機序解明とその防御

水野 美邦

順天堂大学・医学部・脳神経内科

パーキンソン病は黒質の変性を主病変とする変性疾患ですが、その黒質神経細胞の変性機序がだいぶわかってきました。これは家族性パーキンソン病の研究に負うところが大きいのですが、現在までに alpha-synuclein、parkin、UCL-H1、PINK1、DJ-1、LRRK2 の 6 つの原因遺伝子が報告され、さらに Omi も候補遺伝子として最近報告されました。これら原因蛋白の相互作用の研究が孤発性パーキンソン病の原因解明にも重要と考えられます。私たちの研究グループでは、新しいパーキンソン病遺伝子の発見と原因遺伝子間の相互作用を中心に研究を進めたいと考えております。これらの点でご協力いただけるテーマがありましたら、是非一緒に研究を進めさせていただきたいと考えております。また大きな家族性パーキンソン病の家系をご存じでしたらご紹介いただくと大変ありがたく思います。

一方治療面では、薬物治療がかなり進んだとはいえ、まだ十分ではありません。私たちのところでは、alpha-synuclein の高発現によるパーキンソン病モデルを作製し、パーキンによる遺伝子治療の基礎的研究も進めております。このモデルは他の遺伝子治療や神経細胞保護的に働く薬物の基礎研究にも使用できます。これらの点でも共同研究を進められるテーマがございましたら、一緒にさせていただきたいと考えております。

## 神経難病に関わる脳幹部および 大脳基底部の神経細胞への 系統的な試験管内分化系

笹井 芳樹

理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター

本研究室では脊椎動物の初期発生過程を制御するシグナルについて発生生物学的手法を用いて研究してきた。その成果をもとに哺乳類 ES 細胞から神経細胞を試験管内で分化誘導する研究も行っている。例えば、脳幹部には脊髄小脳変性症、パーキンソン病などの神経難病に関わる多くのニューロンが存在する（黒質、小脳皮質、小脳核、赤核など）ので、脳幹各領域を試験管内で自在に分化させることが可能となれば、発症機序の解明や治療法の開発などの難病研究に利用できる。しかし、これまで、脳幹部の中枢神経組織に関する初代培養や神経幹細胞からの産生では、量的にも質的にも限界があり、試験管内でのアッセイ系の利用は限られていた。脳幹部に存在するいくつかの神経組織・ニューロンについて、哺乳類 ES 細胞を用いて試験管内で分化誘導する系の確立を目指す。また、産生されたニューロンを分離する方法も大事な要素技術である。これらをもとに、班での神経細胞変性の発症機序解明や治療法の検討を行うための基盤技術の確立に寄与したい。

## ポリグルタミン病の病態解明と それに基づく治療法の開発

祖父江 元  
名古屋大学・大学院医学研究科

ポリグルタミン病は責任遺伝子の coding region 内のポリグルタミンをコードする CAG リピートの異常延長によって引き起こされる遺伝性神経変性疾患であり、球脊髄性筋萎縮症、ハンチントン病、脊髄小脳変性症などが含まれる。球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) は、アンドロゲン受容体 (AR) のポリグルタミン鎖の異常延長が原因で、成人発症の進行性の四肢筋力低下と球麻痺などの下位運動ニューロン徴候を主症状とする。我々はすでに、SBMA のモデルマウスにおいて、その病態がテストステロン依存性であり、LHRH アナログ (leuprorelin) 投与によるテストステロン分泌抑制が変異 AR の核内移行を抑制し、本疾患の治療薬となりうることを示した。本研究では、SBMA に対する leuprorelin の効果を多施設大規模臨床試験にて解析し、同疾患の治療確立を目標とする。試験にあたっては、患者の人権および利益の保護などについて倫理的に十分配慮したうえで、遺伝子診断で確定した SBMA 患者のうち、拳児希望がなく、文書による同意が得られたものを対象とし、leuprorelin 投与群と placebo 投与群の 2 群からなる無作為化比較試験を行う。また同時に、分子シャペロンの発現を誘導する化合物などの他のポリグルタミン病にも応用可能な治療を、トランスジェニックマウスモデルや培養細胞を用いてスクリーニングし、その効果と安全性の確認を行い、臨床応用を目指す。

## 神経変性における 蛋白凝集機構の解析

貫名 信行  
理化学研究所・脳科学総合研究センター・  
病因遺伝子研究グループ

神経変性におけるミスフォールド蛋白の意義は未だ十分に解明されていない。本研究ではミスフォールド蛋白の構造の特性と、それに基づく種々の蛋白質の凝集体への集積が病態に強く関与するという仮説を検証するため、CAG リピート病の凝集体を中心に凝集体結合蛋白の同定とその機能について検討する。CAG リピート病はその病因遺伝子に CAG のリピートを含み、そのリピートの伸長を認める一群の神経疾患である。CAG リピートが病因遺伝子の翻訳領域に存在するため CAG リピートから翻訳されたポリグルタミンが病態に強くかかわっていると想定され、ポリグルタミン病とも呼ばれる。ポリグルタミン病の神経細胞の核にはポリグルタミンからなる封入体が存在することが確認され、これらの封入体と神経細胞変性の関連が注目されている。そこでポリグルタミンの形成する凝集体を精製し、伸長したポリグルタミンの挿入による構造異常を認識する因子を網羅的に探索することにより細胞内に出現するミスフォールドした蛋白の構造状態を認識するシステムとその抑制機構を解明する。

領域  
5



## 神経変性シグナルの 遺伝学的解析による 疾患治療ターゲットの解明

三浦 正幸

東京大学・大学院薬学系研究科・遺伝学教室

細胞死基本実行メカニズムの進化的保存性・共通性が明らかにされつつあるが、神経変性に深く関係したカスパーゼ非依存的な細胞死経路を含む晩発性神経変性機構はほとんど明らかにされておらず、この新規細胞死を制御する遺伝子群を機能的に同定し治療ターゲット分子を効率よく抽出するシステムを構築することが急務である。本研究では遺伝学的な研究に適したショウジョウバエを用いて神経変性シグナルの機能的ゲノムスクリーニングを展開し、その知見を哺乳類に還元することによって神経変性機構の包括的な理解と新規治療法の開発に向けた創薬ターゲットを提供する。晩発性神経変性疾患発症機構の遺伝学的な研究は困難であったが、ショウジョウバエをモデルとして用いた遺伝学的な研究によってその詳細を明らかしていく。さらにこの領域内での研究交流によって、ショウジョウバエで得られた遺伝子の哺乳類ホモログの関与を特定の神経変性疾患モデルマウスで検証すること、さらには相同遺伝子のヒト神経変性病態への関わりを解析することによって実際の疾患に関わる変性シグナルを抽出することが可能になると考える。ゲノム研究によって遺伝性神経疾患の原因遺伝子同定が加速されたが未だその生理機能が不明な遺伝子がほとんどである。モデル生物系を用いた遺伝学的な研究から神経変性機構に関する、進化的に哺乳類まで保存された疾患関連遺伝子の作用機構も明らかにしていきたい。

## 統合失調症の分子病態の解明

西川 徹

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・  
精神行動医科学分野

本研究では、精神疾患の発達神経科学的特徴と、脳の新しい精神機能関連物質の2つの視点から、統合失調症の分子病態を明らかにすることを目指す。第1に、統合失調症およびそのモデルと考えられる統合失調症様異常発現薬による精神症状や動物の行動異常が、一定の発達期（臨界期）以降に出現することから、少なくとも一群の統合失調症は特定の神経回路に含まれる分子カスケードの機能的発達の障害に起因すると仮定し、異常をきたす分子の候補として統合失調症様異常発現薬への応答や基礎的発現が臨界期と関連した発達変化を示す分子を探索する。また、本班員らはNMDA型グルタミン酸受容体にコ・アゴニストとして作用するD-セリンが、統合失調症動物モデルの異常を改善する抗統合失調症作用をもつ内在性物質であって、脳選択的でNMDA受容体R2Bサブユニットと酷似した分布と、上述の臨界期以降に成熟動物型の脳内濃度と分布パターンが出現する発達を示すことを見出した。そこで、統合失調症関連候補分子として、D-セリンの代謝・機能に重要な分子を明らかにする。さらに、上記2つの分子群の統合失調症における変化を調べ、本症の分子異常にアプローチする。



# 支援班

支援班代表：塚田 稔  
玉川大学

支援班では分野を超えた新しい視点に基づき、脳の統合的機能理解を目指す学際的体制、共同研究の推進を奨励し、次世代の脳研究を主体的に遂行する研究者を支援します。具体的には、研究リソース委員会、データベース委員会、領域内広報委員会の3つの委員会業を設置し、業務を遂行します。

研究リソース委員会では、高次脳機能の解明を目指した統合的脳研究を効率的かつ効果的に推進・達成するため、必要性の高い研究リソースの開発・供給を図ることを目的として、研究リソースに関する提案を募集しています。委員会では、「統合脳」の理念を尊重すべく、下記の6項目を中心に、提案書の内容に基づいて支援対象を選定し、広く脳研究に従事する研究者へ共有リソースとして供給したいと考えています。

遺伝子改変動物や疾患モデル動物の開発

先端的脳機能計測技術の開発と脳ダイナミクスを計測するハード・ソフトウェアの整備に対する支援

プロテオミクス等、先端的機能分子解析手法

の開発に対する支援

ウイルスベクター等、研究用試料の開発に対する支援

高品質ニホンザルの育成に対する支援

ヒト脳のブレインバンクに対する支援

なお、今年度はすでに11件のリソース提案を採択しており、その成果がおおいに期待されます（採択課題については統合脳ホームページを参照して下さい）。

データベース委員会では、班員間の情報交換を進めるため、下記4項目を中心とした業務を遂行していきます。

第1～5領域のホームページの作成と管理

班員間の共同研究、若手研究者の交流を推進するための情報提供

人材データベース

ニューロインフォマティクスの構築

領域内広報委員会では、ニュースレター「統合脳ニュース」を発刊し、「統合脳」の研究活動に関わる情報伝達を遂行していきます。

# 第1領域「脳機能の統合的研究」 公募班第1回班会議報告

伊佐 正

自然科学研究機構・生理学研究所

領域1「脳機能の統合的研究」(領域代表：丹治順)の第1回の公募班会議を6月13～14日に自然科学研究機構岡崎コンファレンスセンター大会議室において開催しました。

今回は「次元の異なる脳研究分野の手法を有機的に結びつけて進める統合的研究や複数分野にまたがる学際的研究」を対象として行われた第1領域の公募において327名の応募者から選ばれた52名の班員の方々に今後の研究計画を中心に一人あたり持ち時間15分(質疑応答を含む)で話していただくこととしました。今回の班会議は統合脳5領域としての最初の大きな行事であり、かつ第1領域の班員の方々には統合脳の各領域の研究を結びつける重要な核となる役割を果たしていただきたいという期待があることから、丹治領域代表はじめ5領域すべての領域代表、第1領域の計画班員、5領域すべての研究者育成・支援委員会の委員、さらには佐々木和夫脳領域委員会委員長や宮下保司、工藤佳久評価委員にも参加いただき、各班員の研究計画についてのコメント、意見交換を行いました。また、それぞれの発表にはこれら“アドバイザー”以外からも

班員相互に盛んな質疑応答が行われていました。

何分同じ脳研究とはいいいながら実に幅広い分野にまたがる52人の発表を2日にわたって皆で聞くわけですから大変な作業でした。しかしずっと通して聞いていることで「統合脳」のコンセプトが次第に班員相互に共有されるようになってきたと思います。休憩時間や懇親会などでは、日頃学会でも余り話をする機会のないような分野の異なる研究者同士の活発な交流が自然になされていました。今回は初めての試みでしたが、今後5年間、こういった会合を繰り返し、さらに様々な工夫を加えていくことで、このように異分野が交流する場から今後何か大きなブレイクスルーが生まれてくることを期待したいと思います。惜しむらくは、公募段階で高次脳機能から神経回路領域を主に研究の対象とする申請が多かったことから、採択された公募班員の研究分野もこれらの分野にやや集中しすぎていた感じがみられたことです。来年度の公募には分子脳科学、病態脳関係領域からもより多くの公募がなされ、第1領域の班会議が、より multidisciplinary な会になることを期待したいと思います。

## 統合脳 第1領域 第1回班会議プログラム 平成17年6月13～14日 自然科学研究機構・岡崎コンファレンスセンター

6月13日(月)

9時	挨拶	丹治 順	領域代表・玉川大学
	座長：伊佐 正(生理学研究所)		
	15分	1. 本間 さと	北海道大学・医学系研 「分子フィードバックループによるリズムの発振と細胞間黒ストロークによる脳内時計の形成」
		2. 山田 勝也	弘前大学・医学部生理学第一講座 「神経活動依存的な大脳皮質血流調節機構の分子基盤」
	45分	3. 齋藤 実	東京都神経科学総合研究所 「加齢性記憶障害の分子メカニズムの解析」
4. 中村 俊		国立精神・神経センター 「社会的意味の共生と発達に関与する分子・神経機構の解析」	
10時	15分	5. 松島 俊也	名古屋大学・生命農学研究科 「経済的採餌行動の細胞・分子機構」

	30分	6. 檜山 武史	自然科学研究機構・基礎生物学研究所
		「神経内分泌ニューロン終末の動的制御機構」	
	45分	7. 吉村 崇	名古屋大学・生命農学研究科
		「渡りやさえずりを制御する脳の可塑性の分子機構」	
11時	00～30分	休憩	
		座長：狩野 方伸（金沢大学）	
	30分	8. 崎村 建司	新潟大学・脳研究所
		「コンディショナルターゲティング法を用いた脳機能解析モデルマウスの作成」	
	45分	9. 柳川右千夫	群馬大学・大学院医学系研究科
		「興奮性ニューロンと抑制性ニューロンが識別できる遺伝子改変ラットの開発」	
12時	00分	10. 東島 眞一	自然科学研究機構・岡崎統合バイオサイエンスセンター
		「特定クラスの神経細胞を不活化させることによる、脊髄神経回路機能の解析」	
	15分	11. 小林 和人	福島県立医科大学・医学部
		「選択的な神経路標的法による大脳皮質-基底核ループ回路の機能に関する統合的研究」	
12時30分～1時30分 昼食			
1時		座長：丹治 順（玉川大学）	
	30分	12. 津田 一郎	北海道大学・理学研究科
		「エピソード記憶形成の一過程としてのコントロールコーディングの実証モデル」	
	45分	13. 蔵田 潔	弘前大学・医学部
		「ヒトおよびサルへの到達運動における動的座標変化を担う大脳皮質機構の多元的解析」	
2時	00分	14. 飯島 敏夫	東北大学・生命科学研究科
		「標的神経回路選択的な活動動態の光計測法を用いた運動関連領域機能的構造の解析」	
	15分	15. 小川 正	自然科学研究機構・生理学研究所
		「Saliency mapとしての頭頂間溝外側壁領域(LIP)の機能的役割」	
	30分	16. 藤井 直敬	独立行政法人理化学研究所
	「多次元生体情報の同時記録解析手技の開発：統合的脳理解への基盤技術」		
	45分	17. 永福 智志	富山医科薬科大学・医学部
		「サル前部下測頭皮質における「顔」の記憶方略のニューロン相関」	
3時	00～30分	休憩	
		座長：三品 昌美（東京大学）	
	30分	18. 谷内 一彦	東北大学・医学系研
		「PETによる分子・機能イメージングを組み合わせたヒトの認知・注意・感情の機能研究」	
	45分	19. 山田 麻紀	東京大学・薬学系研
		「活動依存に発現する分子と神経細胞ネットワーク」	
4時	00分	20. 矢部 大介	京都大学・医学系研
		「Notch/RBP-Jシグナルによる記憶学習制御の破綻と精神疾患病理の研究」	
	15分	21. 柳 茂	東京薬科大学・生命科学部
		「神経回路形成の分子情報伝達システム」	
	30分～5時	休憩	
5時		座長：高田 昌彦（東京都神経科学総合研究所）	
	00分	22. 渡部 文子	東京大学・医学科研究所
		「扁桃体における神経可塑性の制御機構とその生理的意義」	
	15分	23. 田端 俊英	金沢大学・医学系研
		「単一ニューロン活動による中枢神経回路の可塑性変化：レトロウイルスによる生体内解析」	
	30分	24. 塚元 葉子	東京都神経科学総合研究所
		「側頭葉てんかん実験モデルスライス標本におけるGABA伝達の機能解析」	
	45分	25. 初山 俊彦	自然科学研究機構・生理学研究所
		「大脳基底核回路機能およびその再構築に関する多次元的解析」	
6時	00分	26. 久場 博司	京都大学・医学系研
		「トリ層状核における両耳間時間差検出機構の解明」	
	15分	27. 若森 実	京都大学・工学系研
		「小脳失調症の遺伝子、分子、細胞、小脳回路と多次元コンピュータシミュレーション神経科学」	
	30分	28. 定藤 規弘	自然科学研究機構・生理学研究所
	「乳幼児の視線計測による社会的相互作用の定量化と三頂関係成立過程の解析」		
	45分	29. 稲瀬 正彦	近畿大学・医学部
		「時間情報処理における大脳皮質-基底核ループの役割」	
7時		懇親会	

6月14日(火)

8時	座長：貫名 信行（理化学研究所）	
	30分	30. 福土 審 東北大学・医学系研 「内臓感覚による情動形成における前頭前野・前帯状回の役割」
	45分	31. 岡本 泰昌 広島大学・医歯薬 「強化学習理論を用いたうつ病の機能仮説の検証」
9時	00分	32. 渡邊 昌子 自然科学研究機構・生理学研究所 「多角的脳機能測定法による「顔」情報処理特性の検討：発達障害児における研究」
	15分	33. 美馬 達哉 京都大学・医学系研 「磁気刺激法によるヒト大脳皮質可塑性と基底核-皮質ループとの関連の検討」
	30分	34. 鮫島 和行 ATR 脳情報研究所 「計算論と実験検証の統合による皮質・基底核ループにおける実時間機構」
	45分	35. 大林 茂 放射線医学総合研究所 「抽象的認知能力の脳機能局在と機能分子イメージング」
	00～30分	休憩
10時	座長：ヘンシュ 貴雄（理化学研究所）	
	30分	36. 窪田 芳之 自然科学研究機構・生理学研究所 「大脳皮質マイクロサーキットのシナプス回路構築」
	45分	37. 姜 英男 大阪大学・歯学 「大脳皮質興奮性入力機能単位間での脱同期化に関する GABA (B) シナプス前抑制」
11時	00分	38. 青柳富誌生 京都大学・情報学研究科 「大脳皮質神経回路の普遍構造と発火活動ダイナミクスに関する研究」
	15分	39. 安田 浩樹 大阪大学・医学系研 「異シナプス性長期抑制の学習における役割」
	30分	40. 桜 秀人 高知大学・医学部 「匂いの絆：その刷り込みのメカニズム」
	45分	41. 伊藤 功 九州大学・理学研究院 「脳の左右差の研究－神経回路解析と行動解析の統合」
	12時～1時 昼食	
1時	座長：塚田 稔（玉川大学）	
	00分	42. 福田 孝一 九州大学・大学院医学研究科 「神経細胞活動のリズムと同期性に関連する新しいネットワーク構造の幅広い存在」
	15分	43. 相原 威 玉川大学・工学部 「記憶・学習の時空間情報処理とそのダイナミクス」
	30分	44. 杉原 泉 医歯薬東京医科歯科大学・歯学総合研究科 「小脳分子コンパートメントと小脳の機能構築」
	45分	45. 肥後 範行 産業技術総合研究所 「運動皮質損傷後の訓練が機能代償に与える影響の研究」
2時	00分	46. 田村 弘 大阪大学・生命機能研究科 「脳システムの理解を目指したマルチニューロン計測技術の開発」
	15分	47. 花沢 明俊 九州工業大学・生命体工学 「直列型多点電極の開発と大脳皮質における縦方向の情報処理の研究」
	30分～3時	休憩
3時	座長：木村 寛（京都府立医科大学）	
	00分	48. 杉内友理子 東京医科歯科大学・医歯薬 「固視の解除－サッケード生成のトリガー神経機構」
	15分	49. 長谷川良平 産業技術総合研究所 「霊長類の動眼系における特定神経回路の機能を解析する新手法の開発」
	30分	50. 田村 了以 富山医科薬科大学・医学部 「霊長類海馬体におけるシナプス可塑性」
	45分	51. 船橋新太郎 京都大学・人・環研 「サル・モデルを用いた注意欠陥/多動性障害の要因の解明」
4時	00分	52. 酒井 裕 玉川大学・工学部 「神経細胞集団のスパイク高次相関の解析と回路特性としての解釈」
	15分	講評、閉会の挨拶 青木 清

# 沖縄計算神経科学コース 2005 開催

銅谷 賢治  
沖縄大学院大学

統合脳の共催する Okinawa Computational Neuroscience Course 2005 が、7月1日～10日、沖縄県恩納村リザンシーパークホテルにて開催された。昨年11月に続き2回目の今回のテーマは、"Predictions and Decisions"。講師として Andy Barto、Wolfram Schultz ら理論、実験の大御所から気鋭の若手まで、統合脳関係の5名（丹治、木村、川人、坂上、銅谷）を含む15名が、小脳と内部モデル、大脳基底核と強化学習、大脳皮質の目的指向的情報表現などに関して講義を行った。120名以上の応募から選ばれた、21ヶ国35名の学生は、講義の内外で活発な質疑討論を行った。午前、午後各3時間の講義の後、晩はプロジェクト実習に充てられ、10名のチューターによる企画、指導のもと、各自のノートPCでMATLABによるデータ解析、シミュレーション、行動実験等に夜遅くまで取り組み、最終日の発表会では、学会発表や論文投稿につながりそうな発表も見られた。コース日程や講義スライドなど、web ページ ([www.irp.oist.jp/ocnc/2005](http://www.irp.oist.jp/ocnc/2005)) を参照されたい。



## 編集後記

本年度より特定領域研究「統合脳」5領域が実質的にスタートし、皆様におかれましては心新たに研究を始動されていることと存じます。私たち領域内広報委員会は班員相互の理解と情報交換の一環として、「統合脳ニュース」を発行いたします。今回は、「統合脳」としてはじめて全員が顔を合わせる「夏のワークショップ」に向けて、総括班代表の丹治順先生と各領域および支援班代表にそれぞれの目指すところと役割についてご説明いただき、さらに計画班員の皆様にはおのおの研究内容の紹介をお願いしました。加えて、本年6月に岡崎で開催されました第1領域の班会議について、伊佐先生（生理研）が迫力ある印象記をお書きいただきました（第2～5領域の計画班班会議については「統合脳」ホームページに掲載されていますのでご参照ください）。また銅谷先生（沖縄大学院大学）からは、7月に開かれましたOkinawa Computational Neuroscience 2005のホットなご報告をお送りいただきました。それらに目を通すと、「統合脳」5領域が分子から高次脳機能までいかに広範囲の脳科学をカバーしているかを実感いたします。この統合脳ニュースやホームページの情報が、夏の班会議での皆様のご発表と合わせて「統合脳」の相互理解の一助になり、広範な研究範囲にまたがる研究者の方々の意見交換が活発に行われることを期待しています。領域内広報委員会はデータベース委員会や研究リソース委員会とも連携して、「統合脳」の研究活動の潤滑剤になるように努めてまいります。私どもの活動に対するご提案やご意見がありましたら、是非遠慮なくお寄せください。

（領域内広報委員会 小田 洋一）