

統合脳 ニュース

Vol.1

No.2

2006.03.03



ごあいさつ	1
平成17年度特定領域研究「統合脳」冬のシンポジウム・領域班会議報告	2
平成17年度特定領域研究「統合脳」研究成果トピックス	11
編集後記	28

ごあいさつ

総括班代表 丹治 順(玉川大学)

脳科学研究はいま世界的にたいへんな勢いで進展しつつある。北米神経科学会はついに参加者が3万人を超え、米国の脳研究関連予算は、NIHだけでも80億ドル(9,000億円!)を超えている。このように大規模な予算措置と研究者人口の大きさでは米国に水をあけられているとはいえ、日本の脳研究もきわめて盛んであることに間違いない。分子、遺伝子レベルから神経細胞レベル、回路レベル、さらにシステムレベルから脳研究は進められているし、脳の病態解明の研究も進展している。

2005年12月に行われた統合脳領域研究の冬のシンポジウムと領域班会議においては、それらの多様な脳科学研究の進展が一挙に姿を現した格好になった。冬のシンポジウムにおける研究発表は、5領域における研究の進展の第一報であり、領域における初期の研究成果の一部にすぎないとはいえ、その先駆的な研究内容は、それぞれの専門分野において世界を凌駕していることを示すに充分であったといえよう。引き続き行われた領域会議においても、研究の盛り上がりは大変なもので、参加者に強烈な熱気を感じさせずにはおかなかった。

さらに、多領域並行で行われたポスター発表会においては、多分野における次元を異にする脳研究のフロントが同時に展開されたといえる。本年夏のワークショップと冬のシンポジウムおよび領域会議において、班員の方々は各自の所属領域ばかりでなく、ほかの領域における水準の高い研究の状況をご理解いただけたであろうか。

さて、統合脳領域はまだ始まったばかりではあるが、早くもその研究成果の一端が現れ始めている。このような立ち上がりの早さは、領域の設置に先行する準備状況の充実振りを裏書するものといえようが、顕著というほかはない。すでに世界の先端をいく研究論文が少なからず発表されつつあり、研究成果に基づく報道も現れ始めている。それらについては、このニュースレターの後半をご覧ください。

注目されるのは、5領域それぞれにおいて、領域特有の研究が進展しつつあるのみならず、異分野を包含する研究あるいは統合的特徴をもつ研究も出現し始めていることである。実験的システム研究と計算論的神経科学の統合による研究成果が発表されている(*Science*)。他方、ヒトの精神疾患の病態を分子レベルで解明しようとする野心的な試みも、そのCutting Edgeを捉え始めている(*Current Biology*)。また、細胞の働きと個体レベルでの感覚機能を統合する研究も進行している(*Neuron, PNAS*)し、転写因子の働きを学習という機能の形成に結びつけようとする研究も、その存在意義を主張し始めている(*Neuron*)。このように、統合的研究の成果が早くも現れ始めていることは、「統合脳」領域の意義を示す予兆といっても言い過ぎはなからう。

日本の科学研究に対する政策は、いま大きな転機を迎えようとしている。総合科学技術会議が中心となり、ライフサイエンスにおいても研究の重点的推進と社会貢献の明確化が進められている。いうまでもなく、脳研究は人類にとってきわめて大きな意味を有する研究のフロントであり、その社会的意義も多岐にわたり明らかである。脳の機能理解は人の理解につながるばかりでなく、少子高齢化が著しい日本の社会において、神経難病と精神疾患の増加、あるいは教育問題、犯罪増加問題など多様な社会問題の解決に寄与すると期待される。

脳研究の正当な評価と十分な研究のサポートが得られることを祈りつつ、「統合脳」の研究活動とその成果が脳研究推進施策への大きなモーメントになることを願って止まない。

平成17年度 特定領域研究「統合脳」 冬のシンポジウム・領域班会議報告

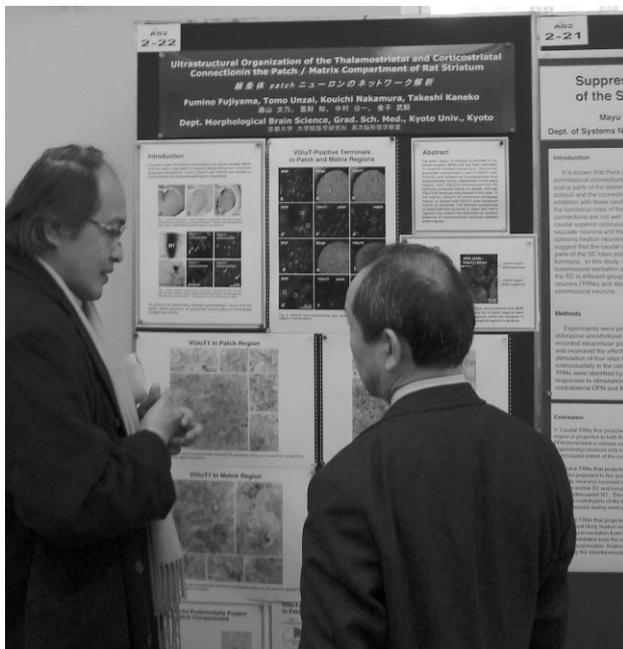
日時 平成17年12月21日(水)～23日(金) 場所 一ツ橋学術総合センター

プログラム

21日	午前	ゲノム領域との連携シンポジウム
	午後	公開シンポジウム
	13:00～13:50	第1領域 座長 丹治 順 ヘンシュ 貴雄(理化学研究所脳科学総合研究センター) 「大脳視覚野の臨界期 分子と神経回路機能の統合的研究」
	13:50～14:40	第2領域 座長 泰羅 雅登 木村 實(京都府立医科大学) 「報酬に基づく意思決定と行動選択に線条体と視床髄板内核はどのように関わるか？」
	14:40～15:00	ブレイク
	15:00～15:50	第3領域 座長 狩野 方伸 渡辺 雅彦(北海道大学) 「競合的シナプス回路発達の分子機構」
	15:50～16:40	第4領域 座長 榊 正幸 上村 匡(京都大学) 「ニューロンはどのようにして樹状突起をデザインするのか？」
	16:40～17:00	ブレイク
	17:00～17:50	第5領域 座長 貫名 信行 水野 美邦(順天堂大学) 「家族性・孤発型パーキンソン病の黒質変性機序：最近の進歩」
	22日	第2～5領域班会議
23日	午前	第2～5領域班会議
	午後	ポスターセッション

平成17年12月21日から23日にかけて開かれた統合脳班会議では、脳関係5領域の研究者が一堂に会して研究成果の発表と活発な議論が行われていました。私は21日に開かれた公開シンポジウムについて印象記を書かせていただきます。

シンポジウムは5部構成で、各領域からはまさに第一線、第一級の演者の先生方がお話しされていました。第1部は、臨界期という発達における大変重要な過程の分子メカニズムを精力的に研究されているヘンシュ貴雄先生で、臨界期にGABA伝達が重要な役割を担っているという最新の研究成果を紹介されました。臨界期というマクロな現象を分子的メカニズムから説明する試みが、大変印象的でした。第2部は、報酬系と意思決定に関する研究の第一人者でいらっしゃる木村寛先生のご講演で、計算理論である強化学習モデルにより細胞の電気的活動を説明するという、まさに統合的な研究を中心に行動選択にかかわる脳内メカニズムに関する最新の研究成果についてのお話がありました。



第3部では、渡辺雅彦先生が競合的シナプス回路発達メカニズムについて、グルタミン酸受容体2サブユニットやグルタミン酸トランスポーターが競合的場面のシナプス形成において果たす役割を解析された研究成果を報告されました。臨界期のヒゲ除去ではそれを支配するパレル領域が縮小することが知られていますが、先生の研究成果であるグルタミン酸トランスポーターのノックアウトマウスでは、この効果が減弱するという研究が大変印象的でした。

第4部では、上村匡先生が樹状突起の解剖学的構造を規定する遺伝子についてショウジョウバエを実験動物として精力的に単離していくというまさに分子生物学の王道ともいえる成果を報告されました。そして第5部では、パーキンソン病の研究で先進的な業績をあげられている水野美邦先生のご講演がありました。パーキンソン病は非常に発症率の高い神経難病の1つですが、環境要因に加えて遺伝要因が強い症例も一部にみられるのが特徴です。先生はこの点に注目し、家族性のパーキンソン病の遺伝子とその病態を明らかにしていくことで、パーキンソン病全体の病態と治療の方針を明らかにしていこうという着想にいたったそうです。スヌクレインやパーキンなどこれまでに明らかにしてきたパーキンソン病原因遺伝子と病態についての最新の研究成果をご紹介されていたのが印象的でした。

このように、5分野ともまさにホットでエキサイティングな研究成果をあげられている諸先生方のご講演で、2階席から照明係をしつつも、その内容に聞き入ってしまうほどでした。電気生理、行動、組織、分子生物学とさまざまな研究手法を統合的に使用されて研究される方も多く、まさに「統合脳」の真髄ともいえるべきシンポジウムだったのではないかと思います。今

回は公開シンポジウムということで、計画班員や公募班員のいずれにも属さない若手研究者、学生の参加も目立ったように思います。脳研究のさまざまな分野の研究者とその卵が一堂に会し、最新の研究成果に触れ、議論をすることができたことで、今回の公開シンポジウム、班会議そしてポスターセッションが、まさに脳機能の統合的理解のための研究を推進する上で重要な

役割をはたしたのではないのでしょうか。私自身も、昨年春、博士課程を修了したばかりで、研究者としてはまだまだ駆け出しの身です。微力ながらに会場設営と運営のお手伝いをさせていただくとともに、諸先輩方の貴重な研究成果と熱心な議論に触れることができ、おおいに刺激を受けることができました。 *

肥後 範行（産業技術総合研究所・脳神経情報研究部門）

日本列島に寒波が襲来するなか、幸い好天には恵まれたものの寒い日だった。ただ会場内は熱気に満ちており、さかんな議論が交わされていた。初日に現在それぞれの分野でご活躍されている5名の成果を聞くことができたのに続き、2日目からはそれぞれの領域に分かれて班会議が行われた。私は第1領域の公募班員として採択していただき、今回の班会議では第2領域に所属させていただいた。2日目に第2領域の公募班員による発表が行われたが、ほかの班員や評価委員の先生による容赦ないツッコミに、今年初めて科研費の班会議に参加させていただいた私としては驚くばかりであった。ただ、2日目最後の総評で領域代表者である木村先生がおっしゃっていたように、ツッコミは論文をだしたときに Reviewer からも受ける可能性があるもので、それに対して早めに対処できると考えると

非常に有益な情報を得られる会議であると感じた。

3日目はいよいよ自分を含め第1領域の公募班員による発表である。午前中に行われた口頭発表は、今回、質疑応答を含めて7分間ということだったので、短い時間でどれだけ研究内容を伝えられるか、またどれだけ有益な議論ができるのか不安であった。しかし、実際の私の発表ではわずか1分ほどしか質疑応答の時間が残っていなかったにもかかわらず、2つの有益なコメントをいただくことができた。午後に行われたポスター発表では評価委員の方々をはじめとして多くの方々に来ていただいた。午前中に口頭発表をしているため、よりスムーズに内容を理解していただき、短い時間で深い議論ができたのではないと思う。

全体の印象としては、限られた時間のなかで最大限に意義のある班会議になったと思うが、その第1の理由はプログラムの構成や会議の進行についての実行委員の方々の努力のおかげであり、また第2の理由として班員それぞれが熱心な議論を行ったことがあげられる。個人的にはこれまでは組織学あるいは解剖学的な仕事ばかりやってきたのに対し、今回初めて行動学的研究の成果のみでの発表をさせていただいた。それだけに高次機能をやっておられる方々からどのようなお叱りを受けるのか心配であったが、丹治先生や木村先生をはじめその道の一流の方々から一定の評価とアドバイスをいただくことができた。また、3日目の木村先生の総評として、「第1領域は統合脳5領域の中心であり、学際的な研究を進めていって欲しい」という



お言葉があったことは、異分野の研究に手をだしたばかりの私にとって大きなモチベーションとなるもので

ある。今後の研究の発展につながる有意義な3日間であった。 *

神作 憲司(自然科学研究機構・生理学研究所・心理生理学研究部門)

第1、2領域班会議に参加しました。22日は朝9時から始まり夜8時頃にかけて、第2領域「脳の高次機能システム」の公募班員による発表がありました。これは、single unit recording、fMRI等イメージング、計算論、スライス、臨床など、脳の高次機能システムを理解するためのおよそすべてのdisciplineにて、それぞれ第一線で研究をされている先生方のお話を一度にうかがうことができるという、実に得がたい機会でした。また、質疑応答では、少し覗きにきたほかの領域の方に、「第2領域激しかったねえ」といわれてしまうほど会場に熱気が満ちていました。今回、幸運にも私自身も発表させていただく機会があり、質疑応答でご指摘いただいた点は、さっそく今後の研究に生かそうといろいろ思案しております。また、場の雰囲気につられたのでしょうか、今は行いたい実験が次々と頭に浮かんできているところです。

23日の午前中は、第1領域の公募班員のなかで脳の高次機能システムに関係する研究をされている方による発表がありました。この第1領域は、やはり第2領域と比べると、より統合的なアプローチを意識したテーマが多く、また、特に方法論からのご発表が多かったように思います。23日の午後には、ポスターコアタイムとして、それぞれの班員によるポスター発表が行われました。私自身もポスターを用意してその場に張り付けていましたので、ここで全体のご紹介をすることができずに申し訳ないのですが、私のポスター発表では、A05の酒井先生と乾先生、また入来先生や坂上先生など諸先生方から貴重なご意見を賜り、さらに私の研究に興味をもってきてくれた学生やポスドクの方と話す機会もありました。

2日間で、第1、2領域の計60件以上のご発表を聞く機会があり、多種のdisciplineでの研究を知るなか

で、自分自身の研究の視野を広げることができました。また、多くの先生方がこの1年の最高のカードをもってきている感じであったのがとても印象的でした。しかも、学生などが発表することの多い学会と違い、グラントホルダーからの直接のご発表を拝聴することができたため、その研究の全体のなかでの位置付けも明確に知ることができ、これまた得がたい機会であると思いました。個別のご紹介をするにはあまりにも膨大な内容でしたが、印象に残った研究をあげるとすると、桜井先生の神経ペプチドの生理作用を明らかとする研究、関先生の覚醒行動下サル頸椎ニューロンが手指随意運動時の感覚運動制御へはたす役割を明らかとする研究など、また、印象に残った言葉をあげるとすると、平瀬先生の「温故知新」でしょうか。

私は、米国国立衛生研究所(NIH)への留学経験があるのですが、NIHのグラントを受けている脳科学の研究者が一堂に会して成果を発表する機会なども聞いたことがなく、国際的にみても、この日本の統合脳班会議は大変貴重な機会なのではと思います。しかも、こうした規模の大きな会議を催すのは大変なことだと思われませんが、それを支えているのは木村先生、小松先生、泰羅先生、北澤先生をはじめとする第一線で活躍されている先生方とそのラボの方々であるということにも、日本の手づくりの伝統を感じた次第です。

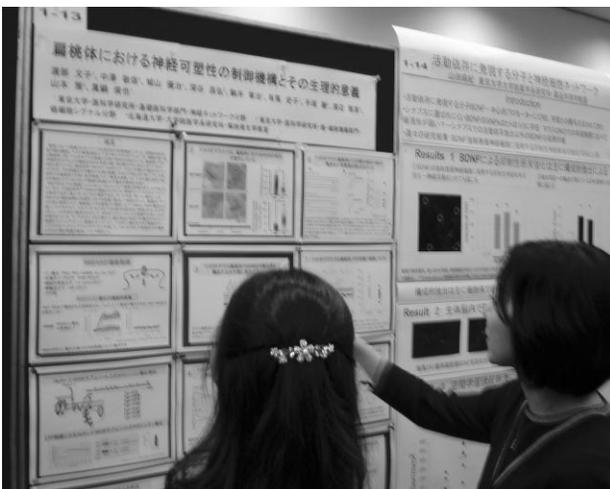
前日に行われた公開シンポジウムともあわせて、大変有意義で刺激的な3日間でした。私はいわゆるfaculty positionを得て数年で研鑽を積んでいる身であり、自分の自由な発想を表現させていただいているのはこの統合脳のグラントによるところが大きく、日頃より大変感謝しております。こうした機会を与えてくださいました皆様方に御礼を申し上げたいと思います。 *

今年は例年になく厳寒の冬で、私も厚手のダウンを着て参加しましたが、外は寒けれど会場内は熱気でムンムンとしていました。また、班員には、事前にメールで、今回の発表が来年度以降の評価にもつながるとのお触れがあったことから、班会議はもとより、23日午後からのポスター発表でもピリピリした緊張感が漂っていました。私の所属する第3領域は、夏と冬で班員の半数ずつが発表することになっており、私は夏にすでに発表しましたので今回は傍聴のみでした。そういうことで、班会議前日に会議中はサボらないようにとのご配慮(?)からか、印象記を書くようにとの指令を小田先生より受けましたので、僣越ながら、班会議での印象を述べさせていただきます。

夏の班会議では、主に研究計画に関するお話がメインであったのに対し、今回は多くの先生が研究成果さらには今後の研究計画について発表されており、私はそれぞれのお話に刺激を受けるとともに、今後の研究に多くのヒントを得ることができました。計画班員の先生方の発表では、さまざまな研究手法をとりいれ、さすがという印象を受け、一方で、公募班員の先生方の多くは個人または少人数の研究にもかかわらず数多くの研究成果をあげられ、その勢いに圧倒されました。なかでも、私にとって印象深かった発表について述べさせていただきますと、まず、名古屋大学の小松先生

は、大脳皮質視覚野での長期増強がT型カルシウムチャネルの活性化によることをスライス標本において特異的なブロッカーを用いて明らかにし、さらに *in vivo* 標本において、T型カルシウムチャネルの活性化が眼優位可塑性に寄与することを述べられていました。最近では、細胞レベルでの電気生理学的研究はスライスなどの *in vitro* 標本での研究がメインで、そのためか *in vitro* 標本で得られた知見がすべてを物語っているかのように考えている(または、そのように信じている)研究者が、特に若い人に多いように感じられます。そういうなかで小松先生や、後日ポスターで発表されていた東京大学の立花先生から、*in vitro* で見いだされた知見をできる限り *in vivo* で検証するという姿勢が重要であることを示していただけたように思います。

北海道大学の神谷先生は、海馬苔状線維からのGABA放出の可能性について、少なくとも歯状回刺激によって生じるGABA作動性の応答は、GABA作動性介在ニューロンの活性化による可能性をあげられていました。昨今話題になっている現象について、その問題点をあげ、着実に解決していかれる神谷先生のお姿は生理学者の鏡であり、私の憧れの姿でもあります。生理学研究所の井本先生は、実際の細胞を用いて神経回路の振舞いをシミュレーションされていましたが、このようなアプローチは、単純な神経細胞、回路網をもとに計算機上でシミュレーションして何かがわかったような気にさせられる研究に一石を投じていると思います。また、九州大学の石橋先生のご研究で、神経細胞の分離を機械的に行うことで神経終末を残した状態で神経細胞を分離できる方法は、私は今回初めて知り、感銘を受けました。私の研究対象である前庭神経核ニューロンでは、個々のニューロンがどのような機能的神経支配を受けているのかについて十分な知見が得られておらず、また、投射線維を特異的に刺激し分けることが困難でしたので、このような手法が問題解



決には適していると思われ、チャレンジしてみたいと思いました。

学会などでは、自分に関係のある発表のみを聞いてそれ以外はおろそかになりがちの私のような見の狭い人間には、班会議で著名な先生方のご発表を半ば強制的に聞かされることにより、さまざまな研究から多くのヒントが得られることを改めて教えられ、やはり、受け皿は大きくもつことが重要であることを再考させ

られました。また、冒頭にも述べましたが、緊張感のあるなかでの班会議は、研究者間での競争ということ強く意識させられ、焦りとともに研究意欲を高めてくれるものと思われました。最後になりましたが、今回の班会議は、計画班員の先生ならびにその研究室のスタッフ、大学院生によって運営していただいたとお聞きしました。改めて御礼を申し上げます。 *

渡部 文子（東京大学医科学研究所・基礎医学部門神経ネットワーク分野）

1日目の公開シンポジウムは大講堂がいっぱいになる盛況ぶりをみせ、フロアからの質問も広範に及ぶ興味深いものもあり、活発な質疑応答に目を見張る場面もあった。続く2日目、3日目は領域ごとの班会議があり、さらに3日目午後にはポスター発表が用意されていた。今回私はポスター発表の機会をいただいた。統合脳というまさに分子からシステムレベルまで幅広い研究対象をもつ各領域の班員の方々とも直接にお目にかかって情報交換し、ディスカッションなどの交流の機会をもつことができたのが非常に大きな収穫であった。

私の所属する第1領域の班員には、6月の班会議において、夏と冬の班会議では第2～5領域のなかから選んで参加するようにとの指示があったため、今回は第2領域、第4領域もときどきのぞきみしつつ、第3領域に参加させていただいた。普段学会などでは、つい自分の研究分野に直結する講演ばかり聞いてしまうが、統合脳では多岐にわたる分野の先駆的研究や新たなアプローチを見聞きでき、たとえば、まったく異なる部位だが実は自分が扱っているシステムの性質にそっくりなことを発見したりと、思いがけないわくわく感もあるのが醍醐味かもしれない。以下、私が個人的に興味を感じた発表の一部をあげたい。

東京大学医学部附属病院の河崎洋志先生のお話では、視覚系神経回路の機能発達をイタチ科の高等哺乳動物であるフェレットをモデル系として研究を進めて

いた。視覚情報の中継核である外側膝状体は空間情報等を伝達する Magno 細胞系や色彩情報を伝達する Parvo 細胞系など多様な神経細胞によって構成されているが、このような多様性が遺伝的環境的要因によってどのように制御されるのかという観点から、フェレットのマイクロアレイを作製し、時空間的に特異的発現様式をもつ遺伝子群を同定していた。M 細胞特異的に発現するマーカーや細胞系譜をトレースする分子群などの解析結果から、視覚系でも活動依存的に決定されると考えられている眼優位性カラムや方位選択性カラムの形成などと異なり、M 細胞/P 細胞の分化は活動非依存的に決定されることが示唆された。今後は複数のマーカーを用いた詳細な細胞系譜の解析により、これらの分化誘導の分子機構や、さらにはその活動依存的な修飾などの研究が期待される。

東京慈恵会医科大学の加藤総夫先生のお話では、内環境知覚の情報処理に注目し、特に内臓知覚の一次求心情報処理の場である延髄の孤束核のシナプス伝達を電気生理学的手法により解析していた。特に複数種の2次神経細胞のシナプス伝達特性を詳細に検討することにより、周波数依存的に神経伝達物質放出機構が非常にダイナミックな修飾を受けることを突き止められていたのが大変興味深かった。このような発火頻度によるフィルタリング機構は、入力依存的なポストの興奮パターンを制御するゲートの役割を担うと考えられ、内臓情報処理にとどまらず広範に生理的状態にお

ける神経ネットワークの機能修飾という観点からも非常に示唆的である。また近年、複数種の神経伝達物質の共放出という現象が、幼若期やある種の障害後に起こるといった報告が注目を集めているが、北海道大学神谷温之先生のお話では、近年報告された幼若期海馬CA3野におけるグルタミン酸とGABAの共放出というストーリーを電気生理学的に詳細に検討した結果、不適切な実験条件によるアーチファクトであろうとの結論に至った。おそらくは、苔状線維刺激にともない軸索を並行して伸ばすような抑制性介在ニューロンを共刺激したものと考えられるが、このような抑制性介在ニューロンの詳細な解析やその生理的意義が大変興味深い。

味深い。

また、ポスター発表は、最終日の午後なので人も少ないかと思ったが、そんな懸念は吹き飛ばすようなポスターボードの間に人があふれた活気ある会場となった。特に私は今回初めて扁桃体を扱った研究発表を行い、今まで比較的慣れた海馬研究での発表とは多少勝手が異なるため緊張もあったが、多くの先生方のご意見をいただくことができたのが大収穫であった。ほかにも多岐にわたる広範なテーマの研究報告が繰り広げられ、改めて分子から個体までを網羅する統合脳における神経科学研究の奥深さと、その分野をとりまく研究者の熱い活力を体感した3日間であった。 *

川口 真也(京都大学理学研究科・生物物理学教室)

自身の発表のない私はかなり気楽な気分で行きの班会議に参加した。まず、冒頭に領域代表の三品先生が分子脳科学全体についての状況説明をされたが、そのなかで17年度の採択率がほぼ16%であったという話があり、来年度の申請を終えたばかりでほっと気を抜いていた私などは、まさに戦々恐々という心境にいきなり陥ってしまった。脳にそれた話を元に戻すと、班会議は1日半で50題以上もの演題からなり、各演題の持ち時間がかなり限られていたため、今回発表された班員の先生方はタイムマネジメントに苦心されつつも、ご自分の研究成果を見事に示されていた。

班会議自体は、最初に計画班員、その後公募班員に



よる発表という構成で進行したが、改めて全体を俯瞰してみると、この分子脳科学領域の特徴は何といても多様性ではないかと感じた。まず、研究に用いるモデル動物からして、線虫からショウジョウバエ、ラット・マウス等のげっ歯類、さらにはサルにまで及ぶ。また、各演題のトピックとなる分子もゲノムからRNA、転写因子、細胞骨格分子、細胞接着分子、イオンチャンネル、リン酸化酵素などのシグナル分子、脂質、さらには一酸化窒素や硫化水素などのガス分子まで実に多種多様でバラエティに富んでおり、長時間部屋に閉じこもり聞いてもなかなか飽きのこないものであった。もしかすると、統合脳5領域のなかで、ある意味もっとも複合的になっているのが第4領域なのではなかろうか。研究対象としておられる分子を書いた看板を各班員に背負ってもらえば、分子脳科学領域の会場はまさに“分子のるつぼ”の様相であろう。これも、本領域が分子から明らかにしようと目指す脳神経系の機能が、実に多種の分子が機能分担し相互作用しあうことで達成されているからこそであろうと思う。

また、その研究手法も分子生物学、生化学、形態学、電気生理学、分子イメージング、遺伝子改変動物を用いた行動解析などこれまで脳神経系の機能の解明に寄

与してきたものの多くが含まれるのはもちろんのこと、最近開発された“分子を見る”ための興味深い方法論もみうけられた。たとえば、NGF 受容体単一分子の動態観察により、細胞膜上で高速で動き続ける受容体分子が、おそらくシグナルを伝達するときには一定時間停止することを佐甲先生が示された。また、ニューラルネットをとりいれた単粒子構造解析により ATP 受容体チャネル P2X2 が 3 量体からなる逆ピラミッド状構造であることを久保先生が示された。分子脳科学の班員は脳神経機能を達成する分子メカニズムを研究するのに有効な手法のほとんどを網羅的に駆使しているわけであり、バックグラウンドの異なる班員同士が連携しあうことで、より一層強力に脳科学を推進できる可能性を秘めているのではないかと強く感じた。この点は、統合脳⁵領域全体として標榜していることであるが、その縮図を第 4 領域にみる思いであった。

このように多種多様な研究がひしめきあう領域であるのだが、実際には小脳皮質神経回路の形成過程や神

経細胞における small GTPase の役割など、その研究対象がそれなりに近いと思われるものも多くみうけられた。途中で三品代表が指摘されたように、それらの研究成果を集積・統合して領域内で一つのストーリーを描くことが可能なのではないかも感じられた。互いに関連しあったトピックに関する発表を集中させて演題順を構成することで、少なくともそれぞれの発表内容に関してより強く印象に残り、その理解も深まるのではないかと個人的に感じた。もちろん、今回の班会議でのかなり分類された演題構成にご苦心のあとが強くにじんていたし、トピックとして現象でくくるか、分子で集めるか、動物でまとめるかといった点も難しいところであろうが……。

思うまま率直に本稿をとのお言葉をいただいたので本当に感じたままを記したが（これでよかったのだろうか？）、最後に 21 日のシンポジウムを含めて今回の班会議にご尽力された諸先生方と、この拙文を書く機会を与えてくださった能瀬先生と小田先生に心より感謝申し上げたい。 *

内匠 透（大阪バイオサイエンス研究所）

小田領域内広報委員長から班会議の印象記をということでしたので、気楽に書かせていただきます。

「この歳でポスターはいややな」と思っていたところ、「担当者による発表内容の評価結果が、次回の公募研究採択に反映する場合もあるということをご考慮の上、臨まれますよう宜しくお願いいたします」という貫名領域代表からの事前の連絡で、多少の緊張感をもって厳しい寒さのなか東京にまいりました。会場（学術総合センター）はこの夏に行われた京大大学院説明会の東京会場と同じだったので、（その折神保町の駅から女の子についていき間違っで「共立女子大学」に入ってしまったようなこともなく）迷わず着きました。基礎医学出身の私にとって、病態脳（第 5 領域）は初めてで、前の先端脳のと時から近づき難い「病気」の領域でしたが、皆さんよい（？）人たちでした。発

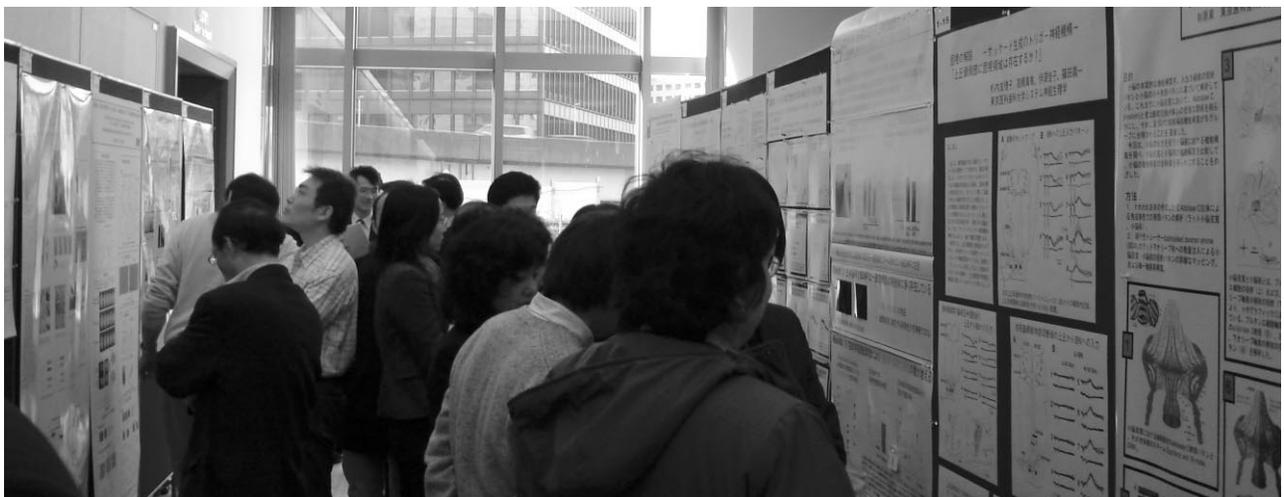
表形式は、全員（もらっている研究費総額にかかわらず！）5 分間の口頭発表とポスター発表でした。「5 分で何が話せるんや」と思っていたものの、限られた時間（日）のなかで、全班員がどんなことをしているかをとりあえず知ることができ、また、最終日午後の全体のもあわせると合計 5 回にわたるポスターコアタイムは、お互い（当たり前ですが、知っている人、知らない人が）直接話をするのできる貴重な時間となりました。

A01（アルツハイマー病、パーキンソン病）、A02（ポリグルタミン病など）の 2 班は数も多く、いわゆる神経疾患で、先端脳の時代も含め過去十数年間でその原因に関してはかなり研究も進み、今回の発表では、内容的にはメカニズムのディテールにはいっているもの、治療法を目指すものが大半で、「これでもかこ

れでもか」という感じでした。一方、私の所属するA03（機能性精神疾患）は、数が少ない上に、まさにさまざまなアプローチ、対象があり、「物足りない」印象を受けたのも事実ですが、生物学の研究領域としてまさに今成長を実感できる時期であると感じたのも事実です。ただ、この事実を統合脳全体の班員の方に充分知っていただけなかったかもしれないのは、ポスターの場所が隔離されていたからではないかと思います。第1領域や第2領域のポスターは、いわばメインストリートに飾ってあり、黒山の人だかりにびっくりしました。最終日午後の全体のポスター時間になっても、他領域をみにでていく人より新たに他領域から来る人の人数が少なく感じたのは、内容の問題というより場所の問題であったのではないのでしょうか。実際、帰り際に会った他領域の班員のなかには、「そんな離れた！場所でもやっていたんや」という残念な声も聞きました。

さて、少しはサイエンスの話もいれようかと思いますが、折角いただいた機会なので、ポスターをみていただけなかった班員の方々に我々の仕事をさわりだけ紹介します。精神機能の分子的アプローチの問題点は的確な定量的アッセイ系の欠如です。よって、候補遺伝子の遺伝子操作マウスを作製しても、それをヒト疾患と診断するすべがないわけで、あくまで“putative” modelで終わってしまうのが現状です。また、現象を分子に置き換える上でもっともパワフルなアプローチ

の一つは遺伝学ですが、この領域の変異（精神疾患）の場合、診断はヒトでしかできないので、ヒト遺伝学が当然重要になります。しかしながら、精神疾患は、病気自体の多様性、偏見、あるいは血液生化学データや画像といった客観的診断法の欠如等のために、（特に日本では）ヒト遺伝学的研究にもさまざまな問題点があります。この閉塞状況のなかで、現在とりうるアプローチとして我々が行ったのは、最新のゲノム工学の技術を用いてヒト生物学（染色体）異常をもったマウスを作製し、前向き遺伝学のファウンダー（本当は自然発症のマウスもいるのかもしれませんが見つかるすべがない）ヒト疾患のスタンダードモデルとして解析するというものです。具体的には、自閉症の細胞遺伝学異常として最も多いことが知られているヒト染色体15q11-13領域の重複をマウス相同領域につくります。すなわち、6Mbpにわたるマウス相同染色体7c領域をCre-loxPシステムを用いて重複させたマウスを作製することに成功しました。行動解析をはじめさまざまなアプローチを、かつシステムティックに行っています（あるいは行う予定です）ので、今後も班員の方々の共同研究を積極的に進めていきたいと思っております。貫名領域代表が、統合脳発足時にいわれた「機能性精神疾患研究のフロンティアとなるべき研究」を目指して頑張りたいと思いますので、よろしくお願いたします。*



平成17年度特定領域研究「統合脳」 研究成果トピックス

特定領域研究「統合脳」5領域の全班員が決定し、新たな研究活動が始動した今年、すでにいくつかの輝かしい成果が生まれました。一部は報道機関からも発表され、12月までにその件数は70に及びました。ここにプレス発表された研究内容をトピックスとしてご紹介します。

プレス発表一覧

氏名	所属	所属領域	新聞社名	雑誌名・巻号・ページ・年(月)	学会発表
鮫島和行	国際電気通信基礎技術研究所脳情報研究所	領域1		Science 310: 1337-40(2005)	
木村 實	京都府立医科大学	領域2	京都新聞(2005年6月17日朝刊27面) 朝日新聞(2005年6月17日大阪版) 読売新聞(2005年6月17日大阪版) 産経新聞(2005年6月17日大阪版) 日経産業新聞(2005年6月17日) 北日本新聞(共同通信)Web版 (2005年6月17日)	Science 308: 1798-801(2005)	
木村 實	京都府立医科大学	領域2	京都新聞(2005年11月25日朝刊29面) 産経新聞(2005年11月25日大阪版朝刊28面) 読売新聞(2005年11月25日大阪版朝刊2面) 日経産業新聞(2005年11月25日8面) 日本経済新聞(2005年11月25日朝刊15面) 毎日新聞(2005年11月25日大阪版朝刊3面)	Science 310: 1337-40(2005)	
田中啓治	理化学研究所脳科学総合研究センター	領域2	化学工業日報(2005年8月22日10面) フジサンケイビジネスアイ(2005年8月26日13面) 教育学術新聞(2005年9月28日3面)	Neuron 47(4): 607-20(2005)	
田中啓治	理化学研究所脳科学総合研究センター	領域2	化学工業日報(2005年11月21日6面) 日刊工業新聞(2005年11月21日26面) 日経産業新聞(2005年11月21日11面) 読売新聞(2005年11月23日33面) 科学新聞(2005年11月25日4面)	Nature Neuroscience 8: 1768-75(2005)	
酒井邦嘉	東京大学大学院総合文化研究科	領域2	読売新聞(2005年11月4日2面)	Science 310: 815-9(2005)	
山脇成人	広島大学精神神経医科学	領域2	読売新聞(2005年2月6日) 産経新聞(2005年3月2日日刊) 毎日新聞(2005年3月2日大阪版) BBC NEWS(英)(5 January, 2005, 00:08) ic Wales(英)(5 January, 2005) Psychologie.Plein.nl(オランダ)(7 January, 2005) Health Info Center(米)(5 January, 2005) news.telegraph(ブラジル)(5 January, 2005)	The British Journal of Psychiatry 186: 48-53(2005)	
合原一幸	東京大学生産技術研究所	領域2	産経新聞(2005年6月6日)		
狩野方伸	大阪大学大学院医学系研究科	領域3	朝日新聞(2005年12月22日大阪版)	Proc Natl Acad Sci U S A 102(52): 19180-5(2005)	
森 憲作	東京大学医学系研究科	領域3	朝日新聞(2005年4月21日) 毎日新聞(2005年5月4日)	Neuron46(2): 285-96(2005)	
野口光一	兵庫医科大学	領域3	読売新聞(2005年8月19日夕刊)	J. Clin. Invest 115(9): 2393-2401(2005)	

氏名	所属	所属領域	新聞社名	雑誌名・巻号・ページ・年(月)	学会発表
大隅典子	東北大学大学院 医学研究科創生応用 医学研究センター	領域4	日経産業新聞(2005年11月9日12面) 日刊工業(2005年10月20日28面) 科学新聞(2005年11月4日7面) 化学工業日報(2005年10月24日10面)	The Journal of Neuroscience 25(42):9752-9761(2005)	
久恒辰博	東京大学大学院 新領域創成科学研究科	領域4	朝日新聞(2005年9月15日朝刊38面) 読売新聞(2005年9月15日朝刊2面) 産経新聞(2005年9月15日朝刊1面) 毎日新聞(2005年9月15日朝刊3面) 科学新聞(2005年9月23日4面)	Neuron47(6):803-15(2005)	
中島欽一	奈良先端科学技術 大学院大学バイオ サイエンス研究科	領域4	読売新聞(2005年12月13日夕刊1面) 日経産業新聞(2005年12月20日朝刊10面) 読売新聞(2005年12月21日関西版朝刊30面)	Proc Natl Acad Sci U S A 102(51):18644-48(2005)	
見学美根子	理化学研究所脳科学 総合研究センター	領域4	化学工業日報(2005年6月20日6面) 日刊工業新聞(2005年6月20日21面) 日経産業新聞(2005年6月27日7面) 薬事日報(2005年7月1日朝刊2面)	Nature Neuroscience 8(7): 873-80(2005)	
袖崎通介	慶應義塾大学医学部	領域4	日本経済新聞(2005年10月19日夕刊)	Nature Neuroscience 8(11): 1534-41(2005)	
袖崎通介	慶應義塾大学医学部	領域4	日刊工業新聞(2005年11月22日)	Proc Natl Acad Sci U S A 102(49):17846-51(2005)	
岡村康司	岡崎総合バイオ サイエンスセンター	領域4	J Cell Biol. 170,165(2005) 読売新聞(2005年5月19日朝刊32面) 中日新聞(2005年5月19日朝刊29面) 日刊工業新聞(2005年5月19日朝刊30面)	Nature 435:1239-43(2005)	
岡村 均	神戸大学 医学系研究科	領域4	読売新聞(2005年11月9日夕刊14面) 毎日新聞(2005年11月9日朝刊2面) 共同通信:神戸新聞(2005年11月9日朝刊21面) ロイター(2005年11月19日) EukAlert(2005年11月8日)	Cell Metabolism(2): 297-307(2005)	
桑 和彦	熊本大学発生医学 研究センター	領域4	朝日新聞(2005年9月9日) 朝日新聞(2005年9月16日夕刊) 東京新聞・中日新聞(2005年12月20日夕刊)	The Journal of Neuroscience10: 25(32):7377-84(2005)	
山下俊英	千葉大学大学院 医学研究院	領域4	アメリカテック賞 press release(2005年10月3日) 日経産業新聞(2005年10月6日)		
福永浩司	東北大学大学院 薬学研究科	領域4	薬事日報(2005年8月8日)		
有賀寛芳	北海道大学大学院 薬学研究科	領域5	日経 BP インターネット配信 (2005年12月7日15:46:29)		分子生物 学会
内匠透	大阪バイオサイエンス 研究所	領域5	高知新聞(2005年8月26日夕刊6面) 宮崎日日新聞(2005年8月27日朝刊)	Current Biology 15:587-93(2005)	
祖父江元	名古屋大学医学部 神経内科	領域5	NHK ニュース放映(2005年9月12日) 読売新聞(2005年9月12日朝刊) 毎日新聞(2005年9月12日夕刊) 日本経済新聞(2005年9月12日夕刊) 中日新聞(2005年9月13日朝刊) 朝日新聞(2005年9月13日朝刊)	Nature Medicine11(10): 1088-95(2005)	
祖父江元	名古屋大学神経内科	領域5	日本経済新聞(2005年11月11日朝刊)	Proc Natl Acad Sci U S A 102(46):16801-6(2005)	
田平 武	国立長寿医療 センター研究所	領域5	日本経済新聞(2005年6月9日)		

行動のバイアス過程を補完する視床正中中心核のはたらき

Science 308: 1798-801
(2005)

領域 2

木村 實
京都府立医科大学
医学研究科

将来報酬につながる手がかりを期待して待っているときに、ヒトやサル複数の脳部位の活動が増大して報酬の獲得に向けて意思決定や行動選択に偏り（バイアス）が生ずることが知られている。しかし、日常の活動では必ずしも期待通りには事態は進行せず、望ましくない選択肢を選ばなければならないことが多い。サルを対象として行ったこの研究では、大きな報酬を伴う選択肢も可能である状況でありながら、わずかな報酬しか得られない選択肢が要求されたときには、大脳皮質の奥深くにある視床正中中心（CM）核の半数以上のニューロンが特異的に活性化されることを発見した。また、大きな報酬を伴う選択肢の要求にしたがってサルが素早く、確実な行動を始める直前に、人為的にCM核を微弱な電流で刺激すると、望ましくない選択肢の行動のようなのろい行動にかわってしまった。以上の結果は、報酬の獲得に向けた望ましい意思決定や行動選択のバイアスが不可能な事態が生じた場合に、いったん他の選択肢を選ぶことによって次の機会に備える相補的なメカニズムを示唆しており、報酬に基づく意思決定と行動選択に関する新しい包括的な理解への突破口を開いたことになる。

選択肢のメリットを評価する線条体の神経細胞

Science 310: 1337-40
(2005)

領域 2

木村 實
京都府立医科大学
医学研究科

ある行動をとった結果どの程度の報酬が得られるかを推測することは、意思決定を行う上で不可欠である。この過程における大脳基底核の役割を明らかにするために、右または左にハンドルを倒す2つの選択肢の報酬確率を試行錯誤によって推定して選択させる行動課題をサルに行わせ、そのときの線条体の神経細胞の活動を記録した。選択前の遅延期間に、線条体の投射神経細胞の3分の1以上が、2つの選択肢のなかの1つの選択肢の価値（報酬確率）の大小に対応して活動を増減した。また、選択肢間の相対的な価値または価値とかわらない行動選択に関係する神経細胞は少数であった。以上の結果は、線条体には選択肢のメリットを評価する神経細胞が多数存在し、大脳基底核の神経回路において行動の選択を誘導することを示唆している。

ヒト初期視覚野におけるコントラスト順応と表現

Neuron 47(4) 607-20
(2005)

領域 2

田中 啓治

理化学研究所
脳科学総合研究センター

いろいろな強さの明暗対比（コントラスト）をもった刺激に対する視覚野神経細胞の応答を調べると、コントラストの増加に対応して応答が増加するコントラストの範囲は、かなり限られていることがこれまでの研究成果から知られています。ところが、私たちは、もっとずっと広い範囲でコントラストの違いを見分けることができます。この違いは、視覚野神経細胞がコントラスト変化に対応して応答するコントラストの範囲が、周りにあるコントラストの平均値の変化に応じて移動する（コントラスト順応）ために、広い範囲のコントラストの違いを見分けることができるという仮説を立てることにより説明できます。今回私たちは、fMRI を用いて人の初期視覚野（V1 野から V4 野）の神経活動を測定し、コントラスト順応による応答の変化を調べました。V1 野、V2 野、V3 野では、仮説通り、提示される刺激の平均コントラストに応じて、高感度で応答するコントラストの範囲が移動しました。しかし、より高次の視覚野（V4 野）では、コントラストの増加と減少の両方に対して神経活動応答が増加することがわかりました。V1-V3 野はコントラスト順応によって広い範囲のコントラストを表現し、V4 野は身の周りに起こる変化を変化の方向によらずに検出していると考えられます。

物体回転の経験なしに成立する物体を異なる観察角度から認識する能力

Nature Neuroscience 8:
1768-75(2005)

領域 2

田中 啓治

理化学研究所
脳科学総合研究センター

脳における視覚的物体認識のメカニズムを知る上で最も困難な問題は、観察角度の変化によって物体像がかわった場合に、同じ物体であるかどうかをどのように認識するか、という問題です。従来の学説では、「回転している物体を見る場合のように、異なる（観察）角度の像を時間的に連続に見ることにより、脳のなかで異なる投影像が結びつけられる（連合される）」と説明していました。今回私たちは、サルを用いた行動実験により、「それぞれの像を独立に『見慣れる』

だけで、同じ物体の異なる投影像の脳内表現（脳のなかでつくられる物体の表現）が自然に結びつけられること」を見い出しました。この結果は、「脳のなかでは物体の回転によって変化しにくい図形特徴と変化しやすい特徴が区別されていて、物体の投影像の脳内表現には変化しにくい特徴が好んで用いられる」と仮定することによって説明できます。

左脳の「言語地図」作成

Science 310: 815-9(2005)

領域 2

酒井 邦嘉

東京大学大学院
総合文化研究科

人間の言語はさまざまな要素から成り立っている。文法を使って文章を理解するときと、単語の意味がわかり音韻（アクセントなど）を聞き分けるときとは、それぞれ脳の異なる部分が必要となることを東京大学の酒井邦嘉・助教授（言語脳科学）が突き止め、左脳の「言語地図」を作成し、2005年11月4日発行の米科学誌「サイエンス」に発表された。

左脳で言語をつかさどる領域は「言語野」と呼ばれるが、ブローカ野やウェルニッケ野のようにおおまかな区分しかなかった。酒井助教授らは、延べ約70人の参加者に対し、文法知識や文章理解、単語やアクセントの正誤などを問う問題を解いているときの脳の活動を機能的磁気共鳴画像法（fMRI）や経頭蓋的磁気刺激法（TMS）などを用いて調べた。その結果、たとえば文法について判断するときは前頭葉下部が、音韻について判断するときは側頭葉上部が活発に働き、その活動パターンを地図にすると、文法・文章理解・単語・音韻の4つの中枢に分けられることが明らかになった。細分化した言語地図をつくることで、言語障害が脳のどの部分と関連するかが明らかになる可能性があり、語学学習の成績を脳活動から評価するときにも役立つと考えられている。

不快な身体イメージに対する脳活動は男女で異なる： 摂食障害の病態解明に貢献

The British Journal of
Psychiatry 186: 48-53
(2005)

領域 2

山脇 成人

広島大学大学院
医歯薬学総合研究科

男女各 13 名を対象として、「太る」「デブ」「肥満」などの不快な身体イメージを連想させる単語刺激を用いた情動決定課題を遂行中の脳活動を機能的 MRI (fMRI) で測定した。その結果、女性では不快な身体イメージ単語に対して、恐怖の認知に関連する扁桃体を含む海馬傍回の反応が亢進していたが、男性では扁桃体の反応はあまり認められず、これを抑制的に制御する左内側前頭前野の活動が有意に高かった。この結果から、不快な身体イメージの単語刺激の情報処理に関して、女性ではより感情的に処理しているのに対し、男性ではより理性的に処理していることが示唆された。また、女性では左内側前頭前野の活動が低いほど摂食障害の症状スコアが高いことから、この部位の機能異常が摂食障害の病態に関連している可能性が示唆された。

ニューロンの非線形応答特性をモデル化した カオスコンピューティングシステムの構築

領域 2

合原 一幸

東京大学
生産技術研究所

ニューロンは固有の非線形性を有しており、ニューロン間の相互作用に駆動されてカオスの応答等の興味深いアナログダイナミクスを生み出す。本研究成果は、ニューロンのカオス応答に注目してモデル化したカオスニューラルネットワークを実装したアナログ集積回路を基にカオスコンピューティングシステムを構築し、二次割当問題に適用したものである。統合脳の研究テーマと直接関係するものではないが、我々は本研究成果のように脳科学研究の基礎的成果を「脳を創る」の観点から応用展開し、社会に還元することも重要であると考えている。

AMPA 型グルタミン酸受容体を介する シナプス後細胞活動によるシナプス前機能の維持

Proc Natl Acad Sci U S A
102(52): 19180-5(2005)

領域 3

狩野 方伸

大阪大学大学院
医学系研究科

成熟マウスの小脳において、いったん、できあがったシナプスの機能を維持するためには、そのシナプスを使い続ける必要があることを示した。フグ毒のテトロドトキシンまたは AMPA 型グルタミン酸受容体拮抗剤の NBQX を、成熟マウスの小脳に持続的に数日間投与し、神経活動または興奮性シナプス後活動を遮断すると、シナプス機能の低下とシナプス前線維の形態的退縮が起こった。シナプス機能の低下は、シナプス前終末からのグルタミン酸が放出されにくくなったためであった。NBQX は伝達物質放出には影響しないので、この結果は、神経伝達物質の受け手のニューロンから、送り手のニューロンに逆向きに何らかの情報が送られていることを示唆する。この「逆向き」の情報は、シナプスを使い続けていけば絶えず送られていて、シナプスの機能と形態を維持していると考えられる。脳では、このような仕組みで、いったん獲得した神経回路を維持するのだろうと推測される。

大脳嗅皮質でのにおい感覚のゲーティングの発見

Neuron46(2): 285-96
(2005)

領域 3

森 憲作

東京大学
医学系研究科

目覚めているときには「におい」を感じるが、眠っているときには感じない。このような感覚のゲーティングは、視覚や聴覚などほとんどの感覚系では視床が担当するが、視床を経由しない嗅覚神経系では大脳嗅皮質自体が行うことを私たちは発見した。すなわち、嗅皮質神経回路は覚醒状態では、鼻に吸い込んだにおいによって活性化する嗅球の「におい地図」を読んでいるが、徐波睡眠中や深麻酔下ではこの「におい地図」を無視し、異なった情報処理モードに切りかわる。この研究は、これまでまったく未知であった「におい感覚のゲーティング」の神経メカニズムの解析に新たな道を開くものである。

一次知覚ニューロンにおいて炎症及び神経障害後に増加する TRPA1 の冷刺激に対する痛覚過敏に対する役割

J. Clin. Invest 115(9):
2393-2401(2005)

領域 3

野口 光一
兵庫医科大学
医学部

近年、次々と発見されている温度感受性イオンチャネルは TRP スーパーファミリーの一部として整理されており、そのなかで TRPM8、TRPA1 は冷刺激受容体として知られている。本論文では、complete Freund's adjuvant を用いた慢性炎症モデルや神経障害モデルにおいて、一次知覚ニューロンにおける TRPA1 の発現変化の慢性痛病態における生理的意義を検討した。末梢組織の炎症モデルやニューロパチックペインモデルの非損傷ニューロンにおいて、脊髄後根神経節での TRPA1 の発現は明らかな増加を示した。両モデルにおいて TRPA1 のアンチセンスを髄腔内に投与すると、冷刺激に対する痛覚過敏が有意に抑制された。また、こうした変化は内因性 NGF の増加を介した p38MAPK により制御されていることを明らかにした。これらのことより、一次知覚ニューロンにおいて発現が増加する TRPA1 がこれら慢性痛モデルにおける冷刺激に対する痛覚過敏に関与していると考えられた。

大脳皮質の発生過程で Pax6 下流因子 Fabp7 は神経上皮細胞の維持に関わる

The Journal of Neuroscience
25(42): 9752-9761(2005)

領域 4

大隅 典子
東北大学大学院
医学研究科創生応用医学
研究センター

脳の発生に重要な親分遺伝子 Pax6 の機能解明 ~ Pax6 が制御している脂肪酸結合蛋白質は神経幹細胞の維持に重要 ~

大隅らは、脳の発生に重要な転写調節因子 Pax6 が制御する脂肪酸結合蛋白質 Fabp7 の機能を明らかにした。Pax6 は脳の発生のさまざまな局面で重要な働きをすることが広く知られた転写因子であるが、どのような遺伝子のスイッチを制御するのかについては明らかになっていなかった。今回、マイクロアレイ解析により、発生途中の野生型ラットと Pax6 の機能が失われた Pax6 変異ラットの胎仔脳で、スイッチがオンになっている遺伝子群を比較した。その結果、転写調節因子 Pax6 が Fabp7 という脂肪酸結合蛋白質遺伝子のスイッチを制御していることが明らかになった。さらに、RNA 干渉法により培養ラット胎仔脳の Fabp7 の機能を阻害すると、未分化な神経幹細胞の増殖が著しく低下し、未成熟な神経細胞が多数産生された。これまで、Fabp7 は DHA などの不飽和脂肪酸に結合すること

や、未分化な神経幹細胞に局在することはわかっていたが、その機能は不明であった。本研究により、Fabp7 が神経幹細胞を維持するのに重要であることが示唆された。本研究成果は、脳の発生発達における遺伝的プログラムと栄養という環境因子の相互作用の解明につながることを期待される。

学ぶほど脳細胞が増える仕組みがわかった

Neuron47(6) 803-15
(2005)

領域 4

久恒 辰博

東京大学大学院
新領域創成科学研究科

よく学ぶことが、学習能力を高めることを私たちは経験的に知っているが、このほどマウスを使った実験からその仕組みの一端が突き止められた。私たちは、学習すると特徴的に現れる脳回路活動（シータ波）が、記憶形成を担う海馬の神経細胞の新生を促していることを発見した。最近の研究から、成人脳の海馬で神経細胞が新たに生み出され、記憶形成に働いていることがわかってきた。学習時に海馬の活動が高まり、神経細胞が増加することも報告されるが、ただその仕組みはこれまで知られていなかった。私たちは、マウスの脳スライスに電極を通じてシータ波刺激する実験系を組み立て、シータ波刺激によって海馬にある GABA 性神経細胞が興奮し、続いてシナプスを經由して神経前駆細胞が興奮し、カルシウム流入反応が起きることを発見した。このカルシウム流入反応は神経前駆細胞の分化に關与するニューロ D と呼ばれる転写因子の発現量を増加させ、新たな神経細胞を生み出した。最終的にはこの刺激により脳細胞が増えることがわかった。

ヒト胚性幹細胞由来機能的ニューロンのマウス脳における発生

Proc Natl Acad Sci U S A
102(51): 18644-48(2005)

領域 4

中島 欽一

奈良先端科学技術
大学院大学

ヒト胚性幹細胞 (hES 細胞) は理論的にはすべての体細胞に分化できる全能性をもつと考えられている。しかし、その全能性を生体内で示した報告はこれまでになされていなかった。今回の研究で我々はマウス胎仔脳に移植された hES 細胞が機能的な神経系細胞に分化し、成熟した活動性ニューロンとしてマウス脳内に組み込まれることを明らかにした。このことは進化の過程で神経系発生に共通のシグナルが保存されていることを示している点でも意義深い。このような移植モデルにより生体環境下でのヒト神経発生研究が可能となり、ヒト神経変性疾患や精神病における新しいモデル作成の道が開かれたと考える。さらにこのようなモデルを利用することで新規治療薬開発におけるスクリーニング過程のスピードアップも図れるものと推察される。

グリアの形態分化を促すニューロン特異的なタンパク質 DNER

Nature Neuroscience
8(7): 873-80(2005)

領域 4

見学美根子

理化学研究所
脳科学総合研究センター

これまでの研究で、脳の発生過程においてニューロンとグリアは同じ神経幹細胞から誕生して互いの分化を制御しあい、その過程で Notch シグナルの機能が必須であることが知られていた。見学美根子チームリーダー、永樂元次研究員らは、1 回膜貫通型蛋白質 DNER が小脳の実出力ニューロンであるプルキンエ細胞に強く発現し、小脳神経回路の維持と活動に不可欠なバグマングリアの Notch シグナルを活性化して、その形態分化を促進することを見出した。さらに DNER の発現を抑えたマウスでは、バグマングリアの形成不全により小脳神経回路の発達が著しく遅れることを明らかにした。これらの結果から、ほ乳動物のニューロンに発現する DNER が、神経回路形成に必要な周囲のグリアの分化を制御するシグナル分子であることが証明された。DNER は、脊椎動物の脳神経系ニューロンで特異的に発現しており、脊椎動物の複雑な脳神経回路の発達に貢献してきた可能性がある。DNER 機能の発見は、神経回路を構成する多様な細胞を成熟させる新技術の開発、再生医療への応用につながると期待される。

本研究成果は、米国の科学雑誌『Nature Neuroscience』のオンライン版(6月26日付け: 日本時間6月27日)に掲載された。

新しい順行性のシナプス形成・可塑性修飾因子 Cbln1 の発見

Nature Neuroscience
8(11): 1534-41(2005)

領域 4

柚崎 通介

慶應義塾大学
医学部生理学

発達段階においてさまざまな接着分子群やガイダンス分子により特定のシナプスが形成される。また神経活動に応じてシナプス後部から逆行性に分泌される神経栄養因子群により、シナプスの刈り込みが起こる。本研究では、小脳顆粒細胞から分泌されることにより、顆粒細胞-プルキンエ細胞シナプスを制御するまったく新しい順行性因子 Cbln1 を発見した。Cbln1 欠損マウスでは、シナプス数が激減し、著明な小脳失調症状を示す。さらに残存シナプスにおいても小脳における運動学習の基礎過程と考えられている長期抑圧 (LTD) が障害される。非常に興味深いことに、これらの Cbln1 欠損マウスの表現型は、デルタ2型グルタミン酸受容体の表現型と酷似する。すなわち、シナプス前部から分泌される Cbln1 と、シナプス後部に局在するデルタ2受容体は、形態的なシナプス形成のみでなく、機能的なシナプス可塑性誘導も制御する新しいシナプス修飾シグナルを構成していると考えられる。

新しいグルタミン酸受容体の移行メカニズム—忘却過程解明の手がかり

Proc Natl Acad Sci U S A
102(49): 17846-51(2005)

領域 4

柚崎 通介

慶應義塾大学
医学部生理学

興奮性神経伝達は AMPA 型グルタミン酸受容体によって担われている。海馬における記憶のモデルである長期増強現象 (LTP) は、神経活動に伴ってシナプス後膜表面における AMPA 受容体 GluR1 の数が増加することによって成立するとこれまででは考えられてきた。一方、運動に関連した記憶は小脳における平行線維-プルキンエ細胞間のシナプスにおける長期抑圧現象 (LTD) により担われていると考えられている。最近、小脳においてもシナプス後膜において LTP が発現することがわかり、脱学習や忘却との関連で注目されている。本研究では、小脳における LTP は、細胞内 Ca 上昇と一酸化窒素に依存して、細胞内から細胞外に新たに AMPA 受容体 GluR2 が移行することによって成立することを発見した。海馬における LTP とはまったく異なり、カルモデュリンキナーゼや GluR1 サブユニットに依存しない新しい LTP 成立機構であり、注目されている。

膜電位を感じて活性を変化させる酵素の発見

Nature 435: 1239-43
(2005)

領域 4

岡村 康司

自然科学研究機構
岡崎統合バイオ
サイエンスセンター

電位依存性チャンネルは膜電位変化を感知する電位センサとイオン透過部位からなり、神経、筋、内分泌など広い生理現象に重要な役割を担う。一方、膜電位にかかわる生物現象は多様でありすべてイオンチャンネルを介するのは明確でなかった。我々はこれまで電位依存性チャンネルにしか存在しないと考えられてきた S1-S4 からなる電位センサードメインをもち、その一方細胞内側にホスファターゼドメインをもつ新規分子 (Voltage-Sensor Containing Phosphatase : VSP) を見出した。VSP は電位依存性チャンネルと同様に膜電位を感知し、細胞膜の構成成分でシグナル伝達分子であるイノシトールリン脂質を基質とする脱リン酸化活性を調節することがわかった。この結果は電位センサードメインが独立した機能単位であることを示すとともに、膜電位情報をイオンの移動を伴わずに細胞内化学情報へ転換する分子経路として初めてである。VSP はヒトに到るまでの脊椎動物に共通にみられ、電位依存性チャンネルのメカニズムの解明や分子ツールの創成だけでなく発生過程などでの膜電位の新たな意味が見い出されることが期待される。

光は副腎を活性化する： 遺伝子発現と糖質コルチコイド放出のタイミング

Cell Metabolism(2)
297-307(2005)

領域 4

岡村 均

神戸大学
医学系研究科

光は最も強い日内リズムの同調因子である。高照度光療法は体内リズム起因性睡眠障害者の代謝やホルモンの状態を改善することが知られているが、そのメカニズムはほとんど解明されていない。今回我々は、光がリズムセンターである視床下部の視交叉上核から、中枢および末梢の交感神経系を介して副腎の遺伝子を発現させることを発見した。さらに、この遺伝子発現は血漿と脳内のコルチコステロンレベルを上昇させることがわかった。この上昇には、旧来からよく知られた HPA 軸 (視床下部 腺性下垂体 副腎系) を介さないことが注目される。視交叉上核を破壊すると、この光誘導性の副腎の遺伝子発現はもはやみられないことは、脳内のリズムセンターである視交叉上核が深くかかわっていることを示唆

している。光によるコルチコステロンの誘導量は光の強さに比例する。この時間依存的な光による糖質コルチコイドの誘導は、細胞の代謝を新しい光がついた環境の適応を促進させる。

ショウジョウバエの不眠遺伝子の発見

The Journal of
Neuroscience 10: 25(32):
7377-84(2005)

領域 4

桑 和彦
熊本大学
発生医学研究センター

ショウジョウバエにも、じっと長い時間動かない状態があり、これが睡眠と考えられている。この睡眠時間が極端に減少した変異株を見つけ、その原因がドパミントランスポータ遺伝子の異常であることを発見した。この遺伝子は人間にも存在し、覚醒物質のコカインやアンフェタミンは、このトランスポータを抑えることで目を覚まさせる。つまり、昆虫と人間という種として離れた動物の間で、覚醒制御に同じ物質と同じ遺伝子が使われていることを初めて示した。以前から、魚や虫にも「睡眠に似た行動」があることは知られていたが、その制御が遺伝子レベルでも似ていることが示されたため、睡眠覚醒制御の原型は、昆虫から哺乳類まで進化的に保存されていることがわかった。この成果は、熊本大学と米国のタフツ大学、バージニア大学の共同研究として、2005年8月10日発行の米国神経科学会誌に発表した。

中枢神経再生研究に与えられる米アメリテック賞に 山下、He 教授の受賞が決定

領域 4

山下 俊英
千葉大学大学院
医学研究院

脊髄損傷などによる神経障害の治療につながる研究を表彰するアメリテック賞の受賞者に、千葉大学の山下俊英教授とハーバード大学の Zhigang He 教授が決まった。授賞式は11月にワシントンで開催された。過去の受賞者は Mark Tessier-Lavigne, Corey Goodman, Mu-Ming Poo, Thomas Jessel, Fred Gage, Yves Barde ら。

同賞は「複数のミエリンに存在する蛋白が p75 受容体群を介して働き、中枢神経の再生を阻害していることを突き止めた一連の研究成果」を評価した。一連の発見は、p75 受容体が Rho の活性を制御することを突き止めた山下の研究から生まれた。さらに山下は、p75 受容体が糖蛋白 MAG のシグナルを運ぶことを見出し、その細胞内シグナルを解明した。He は Nogo、OMgp が p75 / NgR 複合体を介してシグナルを運ぶことを証明し、山下の発見を一般化した。

神経可塑性をターゲットにした創薬科学研究

領域 4

福永 浩司

東北大学大学院
薬学研究科薬理学分野

認知症などの神経変性疾患と ADHD、アルコール依存症、違法薬物依存症などの精神疾患には有効な治療薬がなく、新しい創薬戦略が必要である。精神疾患は主にアミン系神経回路の異常によって引き起こされる。時間はかかるものの緩解することから、脳の可塑的な変化が病態にかかわっている。私たちが見出した CaM キナーゼ (CaMK) は記憶分子であり、スパインの形態変化、AMPA 受容体のシナプスへの集積、CREB 蛋白質の活性化と BDNF の発現によりシナプス強化に関与している。私たちは種々の違法薬物依存症モデル動物の前頭前野、海馬、扁桃体で CaMK が活性化されること、逆に認知障害モデルでは CaMK が顕著に低下することを見出した。CaMK の活性を脳の特定の部位で制御できれば神経可塑性分子をターゲットにした創薬も可能である。実際に、NMDA 受容体のグリシン結合部位のアゴニストが CaMK と CREB リン酸化反応を上昇させて認知機能を改善することを確認した。

北大がパーキンソン病薬の有力候補発見、 大学化合物ライブラリーもとに in silico で

領域 5

有賀 寛芳

北海道大学大学院
薬学研究科

家族性パーキンソン病 PARK7 原因遺伝子 DJ-1 は、抗酸化ストレス、転写因子、プロテアーゼ、ミトコンドリア機能調節能を有し、その機能破綻が家族性のみならず孤発性パーキンソン病発症に関与していると考えられる。パーキンソン病モデルラット中脳に DJ-1 蛋白質を注入すると、神経細胞死と行動異常が劇的に改善される。そこで、DJ-1 の活性中心である 106 番目のシステインに結合する化合物を DJ-1 への結合強度を指標に、大学化合物ライブラリー 3 万化合物をバーチャルスクリーニングした。得られた複数の化合物は不活性型である DJ-1 の酸化を抑制し、活性酸素を除去することで酸化ストレス誘導神経死を抑制した。従来のパーキンソン病治療薬がドーパミン欠乏を補う対症療法に対して、これらの化合物は神経細胞死抑制を行う根本的治療薬候補になりうると考えられる。

RNA 不足で統合失調症？

Current Biology 15: 587-93
(2005)

領域 5

内匠 透

大阪バイオサイエンス
研究所

神経細胞の特定部分にリボ核酸 (RNA) が運ばれないと統合失調症の発症につながる可能性があることをマウス実験で突き止めた。RNA が不足すると、情報伝達を担う神経細胞のスパインの形態や機能が異常になるためである。薬を使い統合失調症と同様の症状にしたモデルマウスを普通のマウスと比較し、RNA と結合する TLS が少ないことに注目。TLS はスパインに集まり、運んできた RNA

よって、スパインなどの形成に必要な蛋白質が合成される。神経伝達情報物質の受け渡しは、スパインからなるシナプスで行われるため、スパインの形成に欠かせないRNAが足りないと異常なスパインができ、情報伝達障害が発生する。TLSの遺伝子を欠損させたマウスは生存できず、樹状突起が少なかった。TLSの量は、培養神経細胞の実験でグルタミン酸の増減に応じて量が決まると判明した。ヒトでもスパインの異常が精神疾患の原因となっている可能性がある。

Hsp90 阻害剤である 17-AAG はポリグルタミンによる運動ニューロン変性を抑制する

Nature Medicine 11(10):
1088-95(2005)

領域 5

祖父江 元
名古屋大学
医学部神経内科

Hsp90 阻害剤である 17-AAG は、腫瘍関連蛋白質の選択的な分解を促進するという優れた薬理効果を有し、新規抗がん剤としてその臨床応用が期待されている薬剤である。球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) の病因蛋白質は、ポリグルタミン鎖が異常伸長したアンドロゲン受容体 (AR) であるが、今回はこの AR が Hsp90 の働きを必須とするクライアントプロテインであることに注目した。SBMA 培養細胞およびマウスモデルにてその薬理作用を検討したところ、ポリグルタミン鎖が異常伸長した変異型 AR は 17-AAG により選択的に分解されることがわかった。さらに 17-AAG の連続投与により、SBMA モデルマウスの運動機能障害は抑制され、生存率の有意な延長効果が認められた。治療群マウスには薬剤投与による明らかな副作用は認められなかった。AR 以外の神経変性疾患の病因蛋白質や、病態に深く関与する蛋白質も Hsp90 のクライアントである可能性があり、17-AAG は SBMA およびほかの神経変性疾患の有望な分子標的治療薬になる可能性を秘めている。

GGA による分子シャペロン誘導は、ポリグルタミンによる運動ニューロン病を改善する

Proc Natl Acad Sci U S A
102(46):16801-6(2005)

領域 5

祖父江 元

名古屋大学
医学部神経内科

球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) は遺伝性の運動ニューロン疾患であり、ポリグルタミン鎖が異常伸長したアンドロゲン受容体 (AR) が、神経細胞内で不溶性の凝集体を形成する過程で神経毒性を有すると考えられている。近年、ポリグルタミン病をはじめとする神経変性疾患に対して、分子シャペロンによる治療効果が示されつつある。Geranylgeranylacetone (GGA) は経口投与により Hsp70 などの分子シャペロンの発現を誘導することが知られている。SBMA マウスモデルに GGA の経口投与を行ったところ、神経組織でシャペロン群の有意な発現増強が認められ、異常 AR の核内凝集を有意に抑制し、運動機能や寿命の改善が認められた。GGA の神経変性疾患への臨床応用には投与量の至適設定が課題となるが、GGA は抗潰瘍薬としてすでに患者に使用されており、毒性がきわめて低いことから、ポリグルタミン病などの神経変性疾患の治療薬として期待される。

編集後記

文部科学省特定領域研究「統合脳」5領域が研究をスタートさせてから、1年がたとうとしています。日本で初めての大規模な脳研究プロジェクトの発足で、班員の皆様は今までの脳研究とはまた一つ異なった新たな気持ちで臨まれたことと存じます。「統合脳」全体の活動としては、夏のワークショップと第1回領域班会議に引き続き、昨年末（12月21～23日）に冬のシンポジウムと第2回領域班会議が開かれました。シンポジウムも領域班会議も、さらに最終日の午後に行われたポスター発表も各会場満員の盛況で、熱い議論が3日間続きました7名の方にシンポジウムと領域班会議の率直な「印象記」をお寄せいただきました。立ち上がったばかりの「統合脳」ですが、すでにすばらしい研究成果が発表され、2005年末までのプレス発表はおよそ70件に及びました。「研究成果トピックス」では、プレス発表された研究内容をそれぞれ班員の方に解説していただきました。「印象記」とともに、「統合脳」の熱気が皆様に伝わったものと思います。来年度の展開をさらに楽しみにしています。

統合脳領域内広報委員会 小田洋一



編 集：統合脳領域内広報委員会

連絡先：小田 洋一(名古屋大学大学院理学研究科)

〒464-8602 名古屋市千種区不老町

TEL：052-789-2978 FAX：052-789-2979

E-mail：oda@bio.nagoya-u.ac.jp

制 作：(株)クバプロ

〒102-0072 東京都千代田区飯田橋3-11-15 UEDAビル6F