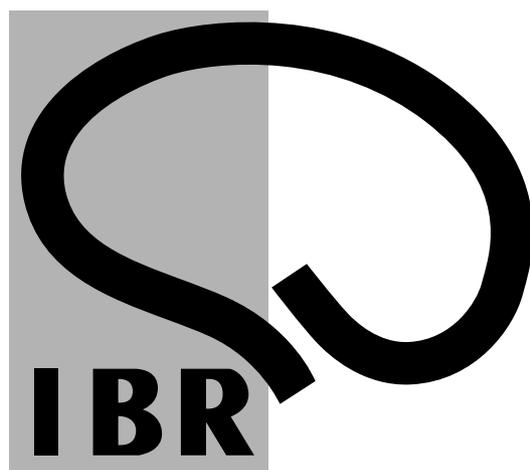


統合脳 ニュース

Vol.2

No.1

2006.08.01



ごあいさつ	1
平成18年度特定領域研究「統合脳」公募班員研究紹介.....	2
平成18年度特定領域研究「統合脳」研究成果トピックス.....	30
印象記	40
編集後記	44

編集・統合脳領域内広報委員会

ごあいさつ

総括班代表 ●丹治 順（玉川大学）

「統合脳」5領域の特定領域研究は研究開始後2年目に入り、研究活動も本格的に進展していることと拝察いたします。今年度から新たに研究班に参加された方々も多いので、この領域の趣旨と研究班全体としての方向性について、再確認させていただきます。

この特定領域の目的は分子－細胞－神経回路－脳システムそれぞれの次元において多面的に行なわれている日本の脳科学研究を統合的に推進することにあります。それぞれのフィールドにおける重要な研究を網羅的にカバーすることもさることながら、多くの研究者の交流によって得られるメリットを重視しています。分野の異なる研究の進展を理解し、脳科学研究全体の流れを把握することで、研究に新たな視点の導入と展開を目指すのみならず、異分野の研究提携・協力による統合的研究の醸成をはかることが、本領域の重要な目的であります。その目的達成のために、夏のワークショップ、'統合'シンポジウム、冬のシンポジウムは極めて大きな意義を有しますので、皆様方の積極的なご参加とご協力をお願い致します。

研究の新展開には、新たな研究手法と技術、そしてバイオリソースが不可欠です。「統合脳」5領域には支援班が設置され、現在リソース委員会が選定した11の重点項目について支援Projectを進めております。Home Pageでその情報を獲得され、Projectに参加されることで、研究の進展にお役立て下さい。

他方、領域全体の使命として、統合的脳研究の育成に力を注いでおります。研究育成支援委員会では、地域巡回シンポジウム、教育シンポジウム、Lecture Course, Tutorial, 技術講習会等、多数の企画・運営を行なっております。領域の研究育成に意義のあるシンポジウム等について、今後も支援を続けますので、支援を希望される方は研究育成支援委員会にご相談下さい。また、若手研究者の他研究室訪問による研究交流支援も進めておりますので、積極的にご利用下さい。

「統合脳」5領域の趣旨をご理解の上、個人レベルの研究のみならず領域全体としての活動に積極的にCommitされるとともに、大規模特定領域プロジェクトのメリットを享受していただけますよう、期待しております。

第1領域研究：統合脳

分子時計の発振と中枢時計への統合メカニズム

本間 さと (北海道大学・大学院医学研究科統合生理学講座)

視床下部視交叉上核 (SCN) に局在する生物時計は、環境の明暗サイクルに同調すると共に、脳内の他部位や全身の臓器・組織がもつ末梢時計の位相を調節し、全身の生理機能の時間的統合を行う「中枢時計」である。SCNには、多数の自律振動を行う「時計細胞」が存在する。分散培養では細胞リズム周期が広範に分布し、かつ時計遺伝子変異でリズム発振細胞数が著しく低下する。本研究では、個々の細胞レベルでは末梢時計と大差ないにも関わらず、神経核全体では安定したリズムを発振する中枢時計となりうる、SCNの神経核構造の特異性が何に起因するかを明らかにしたい。具体的には、生物発光レポーターを用い、光同調経路を手がかりに、単一視交叉上核細胞レベルで時計遺伝子発現の連続測定を行い、SCNの個々の振動体がどのようなサブシステムを構成しているか、また、各サブシステムがどのように相互連絡して中枢時計を形成するかを系統的に検討する予定である。本研究では、各種生物発光レポーターやマルチ電極ディスプレイ等を用い、数週間に及ぶ細胞機能の連続解析を行う。これらの技術について、統合脳の班員にお手伝いできることがあれば幸いである。

内臓刺激による知覚と情動の形成機序

福土 審 (東北大学・大学院医学系研究科行動医学分野)

ヒトの内臓感覚を作る脳部位はどこで、どのように制御されるのか？この問題は脳科学と消化器病学の統合的研究により、はじめて解きうる問題である。われわれは、消化管と中枢神経の機能的相関 (脳腸相関) の主要経路を明らかにすることを長期的テーマとして研究を推進し、国際的評価を得て来た。本研究はこの問題を消化管刺激下の脳画像法、遺伝子多型分析と計量心理学を動員することにより解決しようとする。前年度の研究により、内臓刺激時の前頭前野・前帯状回の役割と体性痛覚刺激時の serotonin transporter 遺伝子多型の影響を明らかにした。これらをふまえ、内臓刺激時の局所脳にさらに細かな役割ならびに解析遺伝子・心理傾向を拡張した分析を行う。情動の根底には身体知覚が存在すると考えられはじめています。消化管に由来する感覚は、個体の発生からも、系統発生からも、その枢要な部分を形成する可能性がある。interoception と文字通りの gut feeling の研究が今後更に重視されよう。

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、パート2

柳川 右千夫 (群馬大学・大学院医学系研究科)

脳は、興奮性と抑制性のニューロンで構成される神経ネットワークの集まりからできています。しかし、興奮性ニューロンと抑制性ニューロンの両者とも in vitro および in vivo で正確に同定することは、一般に困難です。一方、ラットは生理学や解剖学で使用される実験動物であり、これまでのデータが蓄積されています。本研究では、中枢神経系の興奮性ニューロンと抑制性ニューロンとを異なる蛍光分子で標識したトランスジェニックラットをそれぞれ作成・解析し、興奮性ニューロンと抑制性ニューロンの各特性について明らかにすることを目的とします。抑制性ニューロンを蛍光分子 Venus で標識したトランスジェニックラットをすでに作成し、Venus 陽性ニューロンの形態学、生理学解析を行っています。「統合脳」では、遺伝子改変動物作成・解析についての様々なニーズを学びたいと思っています。

神経画像と分子遺伝の組み合わせによる 人格特性の脳基盤の統合的解明

笠井 清登 (東京大学・大学院医学系研究科精神医学)

本研究は、ヒトの思考・感情・行動様式に個体差を生み出し、社会・文化の多様性の創出に貢献するとともに、その逸脱が精神障害への脆弱性ともなりうる人格をとりあげ、神経画像学と分子遺伝学を双方向的に組み合わせることにより、人格の脳基盤と統合的に解明することを目指します。具体的には、ディメンジョナルモデルによる人格尺度 (Temperament and Character Inventory など)、マルチモダリティ神経画像計測による脳機能・構造 (structural & functional MRI, diffusion tensor imaging, NIRS, EEG, MEG など)、遺伝子多型 (モノアミン系代謝関連、神経伝達物質受容体関連、神経成長因子関連遺伝子など) の関連を検討します。これによって、人格の脳基盤における分子遺伝学—脳機能・構造 (システム脳科学)—心理学・行動科学という階層性の統合的理解を可能とするとともに、精神疾患の脆弱性の脳基盤の解明にも重要な視点を提供するものと考えています。

扁桃体におけるシナプス可塑性の制御機構とその生理的意義

渡部 文子 (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)

海馬におけるシナプス伝達の長期増強 (LTP) は、空間依存的学習行動の細胞レベルの基礎過程として広く受け入れられている一方、扁桃体においても近年 LTP の誘導が活発に研究されている。扁桃体 LTP は情動依存的学習に深く関与すると考えられているが、その詳細は未だ不明な点が多い。我々はこれまで、海馬における LTP 誘導の分子機序とその生理的意義に着目し、関与する様々な機能分子群の解析を行ってきた。その過程で LTP の誘導閾値の制御が学習行動に重要な役割を担うことが示唆された。そこで本研究では条件刺激 (CS) と無条件刺激 (US) 入力の変換部位である扁桃体外側核 (LA) における LTP の分子機序を、特に誘導閾値の制御という観点から検討する。具体的には、薬理学的手法や遺伝子改変動物などを用い、活動依存的な① NMDA 受容体の機能修飾と ②興奮性制御との2点を中心に解析を行う。扁桃体では、連合学習成立に重要な偶発性 (contingency) が LTP 誘導の鍵を握ることが示されており、CS と US との連合は LTP 誘導における pairing に対応しうることから、より生理的条件に近い学習システムの理解に近づくことを目指す。

サル海馬体におけるシナプス可塑性変化の特性と記憶相関

田村 了以 (富山大学・大学院医学薬学研究部統合神経科学)

海馬体は記憶形成とその一定期間の保持に重要な脳領域であり、海馬体ニューロン間に形成されるシナプスの活動依存的な変化 (シナプス可塑性) の役割が注目されています。これまで海馬体におけるシナプス可塑性は、長期増強や長期抑圧を指標とし、主としてラットやマウスなどげっ歯類を用いて調べられてきましたが、サル海馬体のシナプス可塑性に関する研究はほとんどありませんでした。私たちは昨年、公募班員として「統合脳」に加えていただき、サルの海馬体で誘発電位を記録する実験系 (貫通路刺激-歯状回記録) を確立し、長期増強の誘導に成功しました。そこで今回 (平成 18 - 19 年度) は、この動物モデルを用い、①長期増強誘導のニューロン活動への影響、②長期増強におけるグルタミン酸受容体の関与、③長期増強の発現・維持における脳由来成長因子 (BDNF) の役割、④学習・記憶に伴う誘発電位の変化、⑤シナプス可塑性誘導・維持と学習・記憶との相関等に関して検討していく予定です。

周期的同期的スパイク発火のデコーディング機構に関する研究

立花 政夫 (東京大学・大学院人文社会系研究科)

中枢神経系において、同期スパイク発火や周期的スパイク発火という現象が報告されているが、それらの機能的意義に関しては不明な点が多い。本研究は、スパイクによる情報のコーディングとデコーディングといった高次脳機能の作動原理に関わる基礎概念を実験的に調べるものである。

これまでに私達は、カエルを用いて、網膜神経節細胞のスパイク発火パターンと逃避行動との関連を調べてきた。捕食動物の接近を模した拡大する黒スポットを提示すると、網膜のオフ持続型神経節細胞 (ディミング検出器) 群に同期した γ 帯域の周期的スパイクが発生し、逃避行動が誘発される。しかし、視覚中枢 (視蓋や前視蓋) は、網膜から送られてくる同期した周期的スパイク発火のどのパラメータ (例えば、同期性のみ、周期性のみ、同期性と周期性の両方) を検出しているのか不明である。本研究の目的は、同期した周期的スパイクが網膜で生成され、視覚中枢でデコードされる神経機構を解明することである。

トリ層状核における両耳間時間差検出機構の解明

久場 博司 (京都大学・医学系研)

我々は左右の耳に到達する音のわずかな時間差を検出することにより、音の方向を知ること (音源定位) ができます。この時間差の検出は両耳からの軸索投射をうける層状核 (NL) 神経細胞が両側シナプス入力の同時検出器として働くことにより実現されます。これまで私はヒヨコの脳幹スライス標本を用いて NL 細胞が同時検出器として非常に高い精度をもち、さらにこの高い精度が特定の電位依存性 K チャネル (Kv1.2) を発現することにより得られることを明らかにしました。現在は、この NL 細胞が活動電位を細胞のどこで発生するのかという問題を、電気生理学的手法と免疫組織学的手法を用いて調べています。今後、活動電位の発生部位が同時検出さらには音源定位に及ぼす効果をコンピューターシミュレーションにより明らかにしようと考えております。現在、in vivo における NL からの細胞外記録も行っております。今後さらに、同時検出の神経回路機構がシステムレベルでどのように機能しているかについても明らかにしたいと考えております。

Notch/RBP-J シグナルによる 神経細胞分化と機能発現制御の研究

矢部 大介 (京都大学・大学院医学研究科免疫ゲノム医学)

我々の研究室は、脳の構築と機能発現における Notch シグナルの役割解明を目指しています。Notch シグナルは、均一な細胞集団から多様な細胞種を作り出す細胞分化制御機構として、ハエや線虫からヒトに至る広範な生物種に保存され、神経系をはじめ様々な組織、器官の発生に重要な役割を担うことが知られます。さらに、近年、個体発生期のみならず記憶学習など成体脳機能制御への関与も明らかにされています。我々の研究室では、Notch シグナルの活性化に必須な分子 RBP-J と Notch シグナルを抑制する分子 Mint の神経系特異的欠損マウスを作成し、形態学的・分子生物学的・行動学的アプローチを駆使して比較解析することで、1) 神経発生、特に大脳皮質形成における Mint による Notch シグナルの制御、2) Notch シグナルによる神経機能発現制御の分子機構の解明を目指しています。

中枢神経回路維持のニューロン活動依存性： 散発発現トランスジェニック動物による解析

田端 俊英 (大阪大学・大学院医学系研究科細胞神経科学教室)

従来、学習・記憶の素過程として細胞特異的な中枢シナプス可塑性が脳スライスなどを用いて研究されてきた。近年、細胞特異的なシナプス可塑性の変化はそれ自体で完結せず、周囲のシナプス回路のマクロな再編を促し神経回路全体の興奮性を再調整する可能性が示唆されている。したがって学習・記憶の生物学的メカニズムの全容を明らかにするためには、マクロなシナプス可塑性を生体内における神経回路全体のコンテキストの中で検討することが重要である。本研究ではマウス小脳皮質をモデルとしてマクロなシナプス可塑性の実証的解明を目指す。一部のプルキンエ細胞に局限して tetracycline 依存性のプロモーター (tetOp) の作動を許す NSE-tTA マウスを応用して、生体内で当該プルキンエ細胞の興奮性を外部から操作できるトランスジェニック・マウスを開発する。このマウスを使って少数のプルキンエ細胞に細胞特異的なシナプス可塑性によって生じるような興奮性変化を人為的に発生させ、それが当該プルキンエ細胞の周辺の小脳皮質回路にどのような影響を与えるかを電気生理学・形態学的に解析する。現在、トランスジェニック・マウスの作出に全力を傾けている。

機能的磁気共鳴画像と磁気刺激の併用法による ヒト基底核-皮質ループの可塑性の研究

美馬 達哉 (京都大学・医学研究科附属高次脳機能総合研究センター)

ドパミンと線条体の神経可塑性の密接な関連が報告されているが、他の部位での神経可塑性との関連は未解明であった。われわれは、ヒトを対象とした非侵襲的手法 (反復経頭蓋的磁気刺激法:rTMS) を利用して、運動皮質可塑性がドパミンによって調節される現象を初めて報告した (Ueki et al, 2006)。この実験結果は、脳可塑性の誘導の方向性 (抑制か増強か) が、ドパミンによって活動依存的に調節される現象 (メタ可塑性) の一つと考えられる。本年度は、このテーマをさらに発展させ、rTMS で可塑的に誘導される基底核-皮質ループの活性化の変化を fMRI によって検討し、ドパミンと脳可塑性をつなぐ脳内機構を解明することを目指す。皮質局所への rTMS と全脳を画像化する fMRI を併用する新しい手法で、運動皮質以外の基底核-皮質ループの可塑性を評価する。また、rTMS と fMRI の同時記録手法を確立して、健常者だけでなく、パーキンソン病患者での臨床研究を行うことを目指している。

GABA(A)受容体過剰発現マウスにおける 大脳皮質側方抑制及びカラム間同期機構

姜 英男 (大阪大学・大学院歯学研究科高次脳口腔機能学講座)

学習・記憶等の領野特異的な高次機能は、大脳皮質各領野の同一カラム内或いは隣接カラムに存在する錐体細胞群の活動の同期化や脱同期化によって発現すると考えられている。錐体細胞群活動の同期化・脱同期化の程度 (coherence) や空間的広がりや抑制性局所回路の働きにより大きく修飾される可能性がある。そこで我々は、皮質の水平方向に広がる GABA (A) 抑制系と、機能カラムに沿って垂直に広がると想定している GABA (B) 抑制系が、錐体細胞活動の同期化・脱同期化にどの様に関与するのかを「分子-細胞-回路-システム」の各レベルから明らかにするため、カラム構造が明確なバレル野と不明確な味覚野という二つの異なるシステムにおいて、同期化の程度 (coherence) 及び空間的広がりを、それぞれ whole-cell patch-clamp 同時記録法及び膜電位測光法を用いて定量化する実験を行なっている。さらに、GABA (A) 受容体分子を過剰発現する、PRIP-1/2 分子のノックアウトマウスを用いて同様のことを行ない、側方抑制の機構を多面的に解明する研究を行なっている。

強化学習理論を用いたうつ病の機能仮説の検証

岡本 泰昌 (広島大学・大学院精神神経医科学)

われわれは、先に健常者を対象とした強化学習モデルを用いた fMRI 研究を行い、時間的スケール（短期 vs 長期）における報酬予測が大脳皮質と大脳基底核を結ぶ並列回路の異なる部分で行われていることを明らかにした (Tanaka et al., 2004)。さらに理論的脳研究から、うつ病が強化学習モデルに基づいた報酬予測機能の破綻したモデルとなる可能性が推定されている (Doya 2002)。そこで『統合脳』では、計算論的-生理学的 (functional MRI) - 薬理学的的手法 (セロトニン機能調節) を統合して用いることにより、強化学習理論を用いたうつ病の機能仮説の検証を行いたいと考えている。この機能仮説が実証された場合、強化学習理論の精神医学研究への新たな応用が可能となり、脳科学的に実証された新たなうつ病の予防や対応策の検討が期待できる。

細胞タイプ特異的な神経活動抑制のための新技術開発

小林 和人 (福島県立医科大学・医学部)

私は、行動制御の基盤となる神経回路のメカニズムに興味を持って研究を行なっています。特に、随意運動、手続き学習、強化学習などの高次脳機能に重要な役割を持つ大脳皮質-基底核ループ回路の機能およびその発達に興味を持っています。研究手法は、遺伝子改変動物を利用し、分子や細胞のレベルからシステムレベルに結びつけるという方向性で研究を進めています。特に、イムノトキシン細胞標的法という神経回路から特定のニューロタイプを除去する技術や Cre-loxP システムという特定のニューロタイプで機能する遺伝子を不活性化する技術を用いています。統合脳研究では、イムノトキシン細胞標的法を改変して、特定のニューロンの機能を抑制する新しい手法の開発に取り組み、行動制御の基盤となる神経回路のメカニズムの解明に応用します。さらに、この手法を遺伝子改変マウスばかりでなく、遺伝子改変ラットやサルを用いた動物モデルの研究へ発展させる計画です。

計算論と実験検証の統合による大脳皮質-大脳基底核ループの機能的役割

鮫島 和行 (玉川大学・学術研究所脳科学研究施設)

大脳皮質-大脳基底核ループ回路の機能について、特に報酬に基づく意思決定時の関わりについて研究を行っています。食べものや飲み物などの、生存に不可欠な報酬を求めて適切な意思決定を行う機構は、これまで報酬や動機付けという言葉で研究されてきましたが、最近強化学習という計算論的モデル (理論的枠組み) を使って説明されるようになってきました。私の研究は、大脳基底核でも特に線条体・淡蒼球の情報処理過程を、自由に行動を選択しているサルの脳からの細胞外電気記録法と強化学習モデルによる作業仮説によって解明しようとするものです。これまでの主な研究成果として、行動選択直前の線条体の投射細胞の神経活動を記録し、それが行動毎の報酬予測 (行動価値) を主に表現することを発見しました。現在は、行動価値は淡蒼球において収斂することで選択肢間の相対的な価値に変換され、行動選択が行われるという仮説を立て、検証実験研究を進めています。

記憶・学習の時空間情報処理とそのダイナミクス

相原 威 (玉川大学・工学部)

ニューロンにおける情報処理において、デンドライトにおけるシナプス入力の時間と場所に依存した可塑性誘起を調べる。海馬ニューロンの Proximal デンドライト情報処理においては、逆伝播活動電位に対して抑制性入力 (IPSP) によるシャunting効果や興奮性入力 (EPSP) によるエンハンスが起こる。そして Distal 部位での可塑性に対してゲーティング作用などの可能性が考えられる。そこでそれらの要素を考慮に入れ、始めに二入力場合の時空間情報の処理 (可塑性ネットワーク変化) とそのダイナミクスを計測する。次に、実験をデンドライトへのマルチ入力へと発展させ、多入力の時空間的コーディングメカニズムを解明する。さらに、海馬内領域でのネットワークレベルの時空間的振る舞いの計測へと発展させる。そして理論解析およびモデル構築とその基盤となる学習側の同定にまで研究を進め、記憶に関する統合的な回路網レベル情報処理を考える。

大脳皮質の各種非錐体細胞のシナプス入出力の形態解析

窪田 芳之 (生理学研究所・大脳神経回路論研究部門)

大脳新皮質には、基本的な単位である局所神経回路が存在しており、それらがどのような配線構造をとるのか、どのような動作原理で機能するのか、未だ理解されてない。本研究では、主に電子顕微鏡3次元再構築法を使って、皮質の代表的な5種類の非錐体細胞(FS basket cell, Martinotti cell, double bouquet cell, large basket cell, neurogliaform cell)が、大脳皮質の局所神経回路の配線にどのように関わっているか、その詳細を形態的に明らかにし、それらのシナプス結合の機能的な意義を検討したい。最終的には、皮質の局所神経回路構築の全容を明らかにしたい。本研究により大脳皮質の神経回路の機能構築が明らかになれば、抑制性神経細胞の神経脱落等に伴う回路構築の異常等が疑われている老年期痴呆、統合失調症、パーキンソン病等の脳機能疾患の病理病態の理解がなお一層深まり、予防、診断、治療の基盤技術の確立といった将来的な課題に対する貢献も十分期待できる。

側頭葉てんかんの中枢機序：海馬における同期的神経活動の発生メカニズム

塚元 葉子 ((財) 東京都医学研究機構・東京都神経科学総合研究所)

研究代表者らは、成熟ラット海馬スライス標本において高頻度シナプス刺激(テタヌス刺激)が錐体細胞の膜電位に同期的振動(afterdischarge)を誘発することを発見し、これが側頭葉てんかんのモデルとなり得ることを報告してきた。また、このafterdischargeの発現中にGABA伝達が興奮性に転じており、介在細胞群と錐体細胞群が相互に興奮性シナプスで結合する「正のフィードバック回路」を形成して同期的に活動するというモデルを提唱した。平成17年度の研究課題に引き続き、今年度もこのafterdischargeを発生する神経回路ダイナミクスを総括的に解析する予定である。具体的には、マルチホールセルパッチクランプ法などを用いて錐体細胞および介在細胞各サブタイプの活動を記録し、afterdischarge発生直後から消失までの発火・リズム特性を解析することにより、まずはafterdischargeの「リズム形成」に関わるニューロンネットワーク機構を解明したい。

経皮的低侵襲神経活動記録手技の開発と無侵襲記録手技との統合：サルとヒトを繋ぐ

藤井 直敬 (理化学研究所・脳科学総合研究センター象徴概念発達研究チーム)

従来の慢性神経細胞活動記録手技は、記録部位の皮膚と頭蓋骨の除去を行い、経硬膜的に電極を刺入していた。この手技は神経活動を記録するという目的は十分であったが、実験動物への侵襲は小さいとは言えず、また感染の危険も高く、バイオリソースの観点からも改善が求められていた。さらに近年、多電極記録手法の進歩で、今までより記録部位が広がり、そのために広い範囲の皮膚と頭蓋骨の除去を余儀なくされるようになり、同手技に伴うリスクは増大している。また、記録条件が全く異なるため、動物実験の結果と、ヒトの実験の結果を直接比較することは極めて難しかった。

そこで本研究課題では、動物実験での神経活動記録に関する侵襲を可能な限り低減し、しかも長期間に渡って神経活動を記録できる全く新しい記録手技の開発を目的とし、同時に無侵襲的記録手技である近赤外線トポグラフィーを同技術に統合し、サルを用いた実験と、ヒトの脳機能を直接比較するための基盤技術の開発を行う。

脳損傷後の上肢運動訓練がもたらす効果の統合的研究

肥後 範行 ((独) 産業技術総合研究所・脳神経情報研究部門)

脳に損傷をうけた患者は脳機能の障害を受けますが、リハビリテーション訓練を行うことにより、失われた機能が代償されることがあります。しかし現在においては、訓練が脳内の神経回路にどのような効果をもたらし、機能代償を促進するのは、ほとんど明らかになっていません。そこで私は、マカザルを用いた実験系を用いて、脳損傷後の運動訓練が上肢の機能回復に及ぼす効果について、行動レベルと分子レベルの両面から調べています。これまでの研究において、

(1) 第一次運動野指領域の損傷後に頻繁な運動訓練を行った場合には、損傷後1-2ヶ月後に拇指と示指の対立を用いた精密把握の回復が見られること、(2) 運動訓練を行わなかった場合には、手掌全体を用いた把握は回復するが、精密把握の回復は見られないことを明らかにしました。今後は分子生物学および組織化学的手法を用いて、「脳損傷後の訓練が脳内神経回路にどのような効果をもたらすのか？」を明らかにしていきたいと考えています。高次機能の研究をされている先生方や、分子レベルの研究をされている方々との連携を深め、研究を進展させて行きたいと考えておりますので、どうぞよろしくお願い致します。

特定神経回路の機能を解析する 新手法の開発と応用

長谷川 良平 (独) 産業技術総合研・脳神経情報研究部門ニューロテクノロジー研究グループ)

第1領域で公募班員にして頂いた産総研・長谷川です。これまで眼球運動課題遂行中のサルニューロン活動の記録実験を主としてやってきました。その経験の中で、私は「離れた脳領域間をつなぐ神経回路はそれぞれどのような機能を持っているのだろうか?」という疑問を持ちました。そのような方法として投射先を同定したニューロンからの慢性記録を思い起こす方もおられると思いますが、私にとってその技術はかなり高度で、かつ一回の実験にもかなり長い実験期間がかかるように見えました。そこで6-7年前かけて様々な方からアドバイスを頂くことによって、神経科学と分子生物学の技術と知見を統合したアプローチをとることにしました。そのような新しい技術の開発初期段階では、サルよりもラットを用いるのが効率的と考え、まずはラットを対象とした生理・解剖実験を習得しています。分子生物学的はさすがに自前ではできないので、共同研究先やバイオ企業にお世話になりながら実験系の確立を進めています。将来は、サルでも使えるような新たな脳機能解析法を開発し、脳機能のさらなる理解や遺伝子治療、リハビリ支援などに貢献したいと思っています。宜しく申し上げます。

遺伝学的に神経細胞の活動を 変化させることによる、神経回路機能の解析

東島 慎一 (自然科学研究機構・岡崎統合バイオサイエンスセンター・神経分化部門)

発生期に、さまざまな転写因子が発現して多くの種の介在神経細胞が生じてきます。最近、それらが回路の中でどのような神経細胞へ分化していくかを問いかける研究が進み始めており、ゼブラフィッシュはこのような研究を行う上で重要な役割を果たしつつあります。回路が比較的単純であることと、GFPを用いて特定のクラスの神経細胞を生きたまま高精度に可視化できることが大きな利点となっています。われわれは、GFPによる可視化技術と電気生理学的な記録を組み合わせることにより、特定の転写因子(たとえば、En1, Chx10など)を発現する神経細胞群の、運動系神経回路中での役割を明らかにしてきました。本研究では、次なるチャレンジとして、トランスジェニックの手法により、特定のクラスの神経細胞の活動に人為的に変化を加えて、その結果(たとえば動物の行動パターン)を調べる系を確立することを目指します。それにより、推測された神経細胞の役割を、より確かな因果関係として提示することができるようになることが期待されます。

第2領域研究：脳の高次機能学

ヒトの視覚認知の脳内機構に関する 精神物理・神経心理学的研究

森 悦朗 (東北大学・大学院医学系研究科高次機能障害学分野)

ヒトにおける認知と行動の障害のメカニズムを明らかにして、治療に結びつけようと言うのが私たちの究極の目的である。認知と行動の障害を理解することは、認知と行動の脳内基盤を理解することの手段であり、またその逆も成立する。従って私たちの研究では、臨床例を対象にして、脳損傷と機能障害との関係を行動神経学的に検討することと、健常者を対象にしてPET、fMRI、MEGなどを用いた賦活研究を同時に相補的に対話的に進めている。脳血管障害による局所脳損傷、およびパーキンソン病、アルツハイマー病などの変性疾患あるいはブラダ・ウィリー症候群のような遺伝性発達障害を対象にして、視覚認知および視覚的構成や判断の障害を神経心理学的に検出し、その神経基盤を、機能画像(PET)および構造画像(MRI-VBM, volumetry, tractographyなど)を用いて病巣研究を行う。同時にfMRIを用いて健常者において病巣研究で得られた結果が再現できるか、あるいは両者の間にいかなる差が得られるかを検討する。また同様の手法を用いて報酬系、情動、注意機能に関する検討も進めている。

サル前部下側頭皮質における「顔」の記憶表象の ニューロン相関

永福 智志 (富山大学・大学院医学薬学研究所)

サルの前部下側頭皮質には複雑な図形や「顔」の視覚認知および記憶に関連するニューロンが存在する。記憶課題を遂行する際、動物は複数の記憶方略を容易に取り得る。ひとつは展望的方略(「これから何を選択すべきであるかを覚えている」という方略)であり、もうひとつは回顧的方略(「さきほど見たものは何であったかを覚えている」という方略)である。動物はどちらの記憶方略も柔軟に選択可能であり、ある記憶課題においてどちらの方略をとるかは、各場面でどちらの方略がより容易かに依存する。したがって、記憶と関連するニューロン活動は、動物が実際に取る記憶方略と密接に関連する可能性がある。われわれは先行研究(Eifuku, et al. 2004; De Souza, et al. 2005)で、「顔」に基づくアイデンティティ認知課題遂行中のサル前部下側頭皮質各領野のニューロン活動を比較・解析し、「顔」のアイデンティティ認知において前部下側頭皮質腹側部(TEav野)が中心的役割を果たすことを既に報告している。本研究では、TEav野「顔」関連ニューロンの記憶関連活動およびその記憶方略との相関を調べるため、「顔」を使用した非対称的対連合課題をサルに訓練し、ニューロン活動の記録・解析を行っている。

初期視覚系における刺激特徴選択性の ダイナミックな調節機構

佐藤 宏道 (大阪大学・医学系研究科認知行動科学)

私たちはネコの外側膝状体(LGN)および一次視覚野(V1)の受容野特性および受容野外刺激による修飾作用の実態を詳細に検討している。これまでの研究からV1ニューロンの応答特性が受容野外刺激の図形特徴に依存して極めて合目的かつダイナミックに変化することが明らかになった。この修飾作用が抑制性であるために皮質内抑制やV1内の水平結合、あるいは高次領野からのフィードバックがそのメカニズムとして示唆されてきたが、私たちの研究結果はこれらの可能性を否定し、視床皮質間結合にその原因があることを見出した。すなわちLGNニューロンにおいても受容野外刺激はその傾きや空間周波数に依存して明瞭な方位選択性や反応修飾を生じさせる。またこれらがV1のその主たる原因となっていることは明らかである。少なくともネコの初期視覚系においては、方位選択性のないLGNニューロンの収束パターンによってV1の方位選択性が形成されるというヒューベルとウィーゼル(1962)のモデルは否定される。視床皮質間の双方向性結合がLGNおよびV1の受容野特性にどのように貢献しているのかを解明する必要がある。

運動方向弁別における注意の解像度に関する研究

宇賀 貴紀 (順天堂大学・医学部生理学第一講座)

感覚情報の一部を取り入れ、他を排除する機能を選択的注意と呼ぶ。注意の解像度を調べる実験手法としてよく用いられているのがcrowding(小さい対象物(target)の検出を行なう際、その周辺に邪魔者(distracter)があると、distracterによってtargetの検出能力が阻害される現象)である。運動方向弁別課題を用いてcrowdingを人で測定すると、驚いたことに、distracterを増やしていくと、あるところまではtarget検出能力が下がるが、さらにdistracterを増やすと逆にtarget検出能力が上がる。本研究では、crowdingとcrowding解消の神経メカニズムに迫るべく、運動方向弁別課題を用いたcrowding実験をサルに応用する。まず、運動方向弁別課題を用いてサルでcrowdingを測定し、さらには、サルがcrowding課題を行なっている最中に大脳皮質MT野からニューロン活動を記録する。そして、MT野ニューロンの運動方向の弁別能力を測定し、MT野ニューロンの性質で注意の解像度を説明できるか検証する。

視覚認知・記憶に関連するサル下側頭葉の分子的基盤の研究

一戸 紀孝 (理化学研究所・脳科学総合研究センター・脳皮質機能構造研究チーム)

私は、サルおよび齧歯類において、線維連絡、皮質カラム構造、生理活性物質（神経調節物質、イオンチャンネル、レセプター）の分布、生後発達過程等をふまえつつ大脳皮質の局所回路の解析をしております。現在は、海馬、扁桃体など辺縁系と感覚連合野のインターフェースとなっており、記憶、認知、報酬に関連していると考えられ、アルツハイマー・てんかん等の疾患に脆弱な周嗅皮質に焦点をあてようと思っております。周嗅皮質は大脳皮質の広い領域から入力を受けるとともに、種々の神経調節物質・可塑性関連物質も豊富な領域で、その中で、入力情報がどのように integrate され、記憶・学習、認知等の情報処理に寄与して行くかについて分子的・形態学的手法を用いてアプローチして行きたいと考えています。具体的には現在、ウィルスのトレーサーを用いてゴルジ様に繊維連絡特異的に神経細胞を染め出し共焦点顕微鏡を用いてサル周嗅皮質の回路を解析するとともに、GeneChip を用いて周嗅皮質の大脳皮質領域としての特異性を明らかにしようとしております。

前頭眼野滑動性眼球運動領野の入出力経路の同定

杉内 友理子 (東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科システム神経生理学)

私どもの研究室では、ネコおよびサルの *in vivo* 標本を用い、眼球運動を起こすための神経機構について、電気生理学および解剖学的な研究を行っております。手法は、細胞内記録および細胞内染色法を中心とした、かなり古典的な急性実験がメインで、機能を同定したニューロン間の興奮性あるいは抑制性の結合様式を一つずつ決定していくことにより、システム全体の情報処理がどのように行われているかを明らかにしようとしていくものです。国際シンポジウムでの発表の機会などをいただきましても、このようなアプローチを用いている研究者は私どものグループだけということが多くなってきているのが昨今の状況です。

従来、急速眼球運動の中核として、上丘が知られており、私どもは、これまでネコを用いて、上丘以下の脳幹における、急速眼球運動の発現メカニズムについて解析してまいりました。最近では、これまでのネコを用いた研究において得た知見を踏まえ、眼球運動のより発達したサルを用いて、大脳前頭葉が、眼球運動の発現にどのように関与しているかについて、訓練したサルの慢性標本における解析と記録細胞の生理学的同定を組み合わせる研究を行っております。

眼球運動関連領野による空間的注意の制御機構

田中 真樹 (北海道大学・大学院医学研究科)

本課題では大脳皮質の眼球運動関連領野が空間的注意の「移動」にどのような貢献をしているのか調べます。私たちは移動する物体に伴って連続的に、あるいは視野内の複数の場所にむかって次々に、随意的に注意をむけることができます。これらの注意の動きは、動く物体を追視する際の眼球運動 (smooth pursuit) と、周囲を探索する際の断続的で速い眼球運動 (saccade) にそれぞれ似ています。こうした眼球運動を制御する神経機構が注意の随意的な移動にも関与しているのではないかと考え、これを検証します。具体的には、運動をともなわない心的空間操作—視覚刺激の選択と mental tracking—をサルに訓練し、課題遂行中の弓状溝および頭頂間溝周囲の神経活動と、同部の電気刺激による行動への影響を定量的に解析します。

線条体パッチ・マトリックス構造と入出力の形態学的解析

藤山 文乃 (京都大学・大学院医学部医学研究科高次脳形態学教室)

大脳基底核の入力部位は線条体であり、ここにはパッチ・マトリックスという解剖学的なコンパートメントが存在することが知られている。しかし線条体の入出力に関してこのコンパートメントでどのような違いがあるのかは未だ明確にされていない。申請者らは既に、大脳皮質—線条体投射系と視床—線条体投射系の全てを2種類のシナプス小胞性グルタミン酸トランスポーター (VGluT1, VGluT2) を用いて可視化し得ることを報告している (Fujiyama et al., 2004)。このVGluT とパッチに特異的に発現する MOR の抗体を組み合わせ、視床からパッチ・マトリックスへの投射に、量およびシナプス構築の点で明らかな違いがあることを解明した (Fujiyama et al., submitted)。また、この違いを受け、ウイルストレーサーを用いた単一ニューロントレースにより、パッチに特異的に投射する視床核をつきとめつつある (Unzai, Fujiyama et al., in preparation)。今後は、パッチ・マトリックスの単一ニューロンをこのウイルストレーサーで各々トレースし、これらの出力様式の違いを検討する予定である。

時間認識の神経メカニズムの実証的理論研究

篠本 滋 (京都大学・理学研究科)

申請者が提案した新統計測度「局所変動係数 L_v 」によって、スパイクを発生した細胞の特性が分類されるだけでなく、細胞層の推定もできることが明らかになった (*Neural Comput. 2003, J. Neurophysiol. 2005*)。この統計測度の適用範囲をさらに詳しく調べると共に、新しく開発しつつある経験ベイズ法 (*J. Physics A. 2005*) も発展させ、神経スパイク時系列パターンから細胞分類や細胞層の推定を精密に行うこと、領野ごとのスパイク特性に基づいて脳地図を作成すること、を研究目的に置く。それと並行して、この解析技術を使い、動物に待ち時間課題を学習させた実験データと比較検討できるような、時間を神経細胞活動のダイナミクスとして表現する理論モデルを提案する。この他、PSTH のビン幅を現実のスパイクデータのみから自動最適化するアルゴリズムを開発することにも成功しつつある。このアルゴリズムは与えられたデータでレート推定が出来るか出来ないかも判定し、不足の場合にはどの程度の試行を加える必要があるかの評価もする (論文投稿中)。

神経細胞集団による情報処理と行動選択の計算論的研究

中原 裕之 (理化学研究所・脳科学総合研究センター・理論統合脳科学研究チーム)

この 2006 年 1 月から「理論統合脳科学」を目指した研究室を立上げ中です。ラボの HP (www.itn.brain.riken.jp) で掲げた研究目標は:『当研究チームが目指すのは、心と知能の生物学的基盤の数理的説明です。心と知能の根源は、脳活動——神経細胞集団の発火活動の時空間パターン、それが脳の多様な階層性に支えられ、遺伝子の制御と経験に基づく学習を経て、心と知能になるのです。このメカニズムの解明には数理的理解が必要不可欠です。脳の各階層の数理構造の解明と階層を貫く数理理論を築き、記憶と意思決定、視覚から運動、認知と学習、情動や感情などの脳の情報処理の原理に迫ります。脳を創る——「こころ」や「知能」を創造できるぐらいに脳を理解し、新しい脳型の情報数理科学の構築を目指します。』

としています。「統合脳」の支援のもと、「情動に基づく学習や行動選択」と「神経細胞集団の情報処理」の研究を進展させるつもりです。大いに議論させていただければ幸いです。

(現在、ラボの研究者・テクニシャン募集中。有為な方にご推奨ください。上記 HP に情報を記載しています。)

線条体による運動制御機構を解明する

南部 篤 (自然科学研究機構・生理学研究所・生体システム研究部門)

大脳基底核の入力部である線条体において、parvalbumin (PV) 陽性 GABA 作動性介在ニューロンは、ギャップ結合で互いにネットワークを構成し、投射ニューロンを集団で抑制することによって、投射ニューロンの発火のタイミングをフィードフォワード制御している可能性が指摘されている。しかし、実際の随意運動の際、このような局所神経回路が、どのように働いているのか良くわかっていない。本研究では、霊長類に到達運動課題を行わせ線条体投射ニューロンから記録しながら、局所に GABA の拮抗薬を微量注入することにより、PV 陽性介在ニューロンから投射ニューロンへの伝達をブロックすることを試みている。その結果、GABA 作動性伝達をブロックしても投射ニューロンの基本的な発射パターンは保たれるが、課題の各イベントに対する特異性やタイミングがあいまいになることがわかった。このことから、GABA 作動性介在ニューロンが、投射ニューロンの活動性の細かなチューニングを行っていると考えられる。今後は、アセチルコリン作動性など他の介在ニューロンの機能などの解析も行っていきたい。

扁桃体機能、情動の制御に関わる新規神経ペプチドの検索とその生理作用の解明

桜井 武 (筑波大学・人間総合科学研究科感性認知脳科学専攻)

情動行動の表出に関わるメカニズムを明らかにするため、扁桃核において重要な役割を果たす生理活性ペプチドの検索とその役割を明らかにするという目的で研究を行っている。これまでに新規神経ペプチド、ニューロペプチド B (NPB) およびニューロペプチド W (NPW) の受容体 GPR7 の欠損マウスの行動を解析してきた。GPR 7 は扁桃核中心核に多く発現しているが、欠損マウスは空間記憶に問題ないものの、恐怖条件づけに障害が見られることを見出している。また、情動に伴う自律神経系反応の障害も見出している。

今後は、情動の表出における GPR7 および NPB、NPW の役割をさらに詳細に検討するために、GPR7 発現細胞の電気生理学的解析を行い、情動とそれともなう生理的变化における GPR7 の役割を解明していきたい。

また別の神経ペプチドであるオレキシンについては、情動ともなう自律神経反応に関与していることが明らかになった。この反応における扁桃体からの入力役割について検討する。そのために、オレキシン神経に発現している受容体のそれぞれを欠損させたマウスを作製し、検討していきたい。

衝動性と将来報酬余録機能における 脳内セロトニンの役割

山脇 成人 (広島大学・大学院医歯薬学総合研究科 (精神神経科学))

これまで、情動障害を呈するうつ病、躁うつ病などの気分障害および拒食・過食などの衝動的行動異常を呈する摂食障害を対象として、その情動制御障害と脳内セロトニン神経機能に関する分子生物学的研究および脳機能画像解析研究を長年にわたって行ってきた。また、近年、短期および長期報酬予測課題を用いて functional MRI による脳活動を解析した結果、短期と長期の報酬予測に関して活動する神経回路が異なること、長期報酬予測時にセロトニンの起始核である縫線核も活動していたことを発見し、セロトニンが長期報酬予測に関与することを示唆した。そこで『統合脳』では、情動の生成と制御の脳内機構を明らかにするために、脳機能画像解析手法を用いて、衝動性と将来報酬予測機能に焦点を当てて、脳内セロトニンの果たす役割について明らかにしたい。

予測・推論の神経機構の研究

筒井 健一郎 (東北大学・大学院生命科学研究所脳情報処理分野)

ヒトをはじめとする高等動物は、将来起こりうる事象やそれに対してとりうる多様な反応とその結末を予測し、それらの予測の結果に基づいて行動を選択する能力を備えています。しかし、このような予測・推論については、重要な心理機能であるにもかかわらず、これまで神経科学の領域ではあまり扱われて来ませんでした。私はこの研究課題で、予測や推論を神経科学的に研究するための理論的考察や課題の開発を行い、サル単一ニューロン活動記録とヒトの機能的 MRI の手法を効果的に用いながら、予測や推論を実現している神経機構を明らかにしていくことを目標としています。

ヒトの感情認知と感情生成の 臨床神経心理学的研究

河村 満 (昭和大学・医学部神経内科)

私たちは脳梗塞や、パーキンソン病・アルツハイマー型痴呆のような神経変性疾患の患者さんを対象に知覚や運動機能の研究を行っています。最近には特に「感情の脳内メカニズム」の研究に力を入れています。研究手法としましては、臨床神経心理学的手法と画像所見との対応が中心です。それに、脳波(双極子追跡法)や NIRS を組み合わせ、健常者と比較し結果を豊かなものにする工夫をしています。まもなく機能的 MRI の研究も始める予定です。

昨年度は統合脳の御支援のもと、初期のパーキンソン病患者であまいな表情を認知する能力が障害されていること、これらの患者で表情刺激に対する扁桃体の反応が低下していることを明らかにしました。また、パーキンソン病患者では Iowa ギャンプリング課題の成績が低下することもわかりました。これは、情動機能の低下が意思決定に影響を及ぼすことを示す興味深い事例だと考えております。私たちのグループの特徴は、臨床神経学者と心理学者が協力し、脳研究と臨床的診断・治療の両立を目指している点にあります。

脳高次機能のモデル化による推論機構の解析

渡辺 正峰 (東京大学・大学院工学系研究科システム量子工学専攻)

推論とは、これまでに一度も経験していない状況に置かれた時に、過去の経験において獲得した情報を組み合わせることによって問題解決を行うものと捉えることができる。本研究では、前頭前野が感覚情報のみならず対象の意味、因果関係、文脈情報などを含めた generative model 的な因子表現を有し、メタレベルでの経験の蓄積により、人がみせる新しい環境への適応能力や直観的推論を説明できると考えている。

具体的なプロジェクトとして、理論モデルの構築と fMRI 計測によるモデルの検証(玉川大学坂上先生との共同研究)を行っている。昨年度の fMRI 実験では、与えられた4つの数字に対して自由に四則演算を施して目標値に到達する探索課題において、「無自覚的な解候補探索」と「多段の暗算による解候補確認」が frontoparietal のそれぞれ異なる部位によって担われていることを示した。現在はこの結果を受けて、先の仮説に対して前頭前野の因子表現が階層構造を持つように理論モデルの拡張に取り組んでいる。

大脳皮質回路の結合選択性

川口 泰雄 (自然科学研究機構・生理学研究所)

大脳皮質はコラムとよばれる基本単位からなるとされていますが、その内部回路はあまりわかっていません。理解が遅れている原因は、皮質細胞が機能的に多様であるので、そのサブタイプを同定した上で結合・発火様式を解析しなければ根本的な理解には結びつかず、これまでは同定する事自体が非常に困難だったからだと思います。入出力については、視床から4層ニューロンタイプへの入力様式は次第にわかりつつありますが、皮質外投射する錐体細胞への入力皮質回路でどのように作られるかについてはまだ手つかずといってもよいでしょう。私たちはこれまでに大脳皮質ニューロンを発火・軸索・物質発現パターンからサブグループに分類し、それらが他の形態・生理・薬理的特徴やシナプス結合様式とよく相関することを見出してきました。今後は、これらの構成要素を同定した上で皮質回路がどのような原則で組み上げられているかを理解すべく研究をしようと考えています。その一貫として、線条体に投射する錐体細胞やGABA細胞のサブタイプの結合特異性を、生理的手法と形態的解析とを組み合わせることで解析し、皮質局所回路の理解に少しでも貢献できればと思っています。

統語的・語彙的プライミングを用いた再帰的計算能力を支える皮質構造の解明

酒井 弘 (広島大学・大学院教育学研究科 / 「育む・学ぶ」ことばの脳科学プロジェクト研究センター)

新たな文構造を無限に理解・産出できる生産性を持つのが、人間言語の大きな特徴です。このような生産性の背後には、個々の言語表現に依存しない抽象的な構文のパターンを取り出して、その組み合わせによって複雑な統語構造を解析・構築する「再帰的計算能力」が存在すると言われていています。そこでこの研究課題では、心理言語学的な統語的・語彙的プライミングの実験パラダイムと、fMRIを使用した脳機能イメージングの手法とを組み合わせることで、統語構造を再帰的に計算する能力を支える皮質構造を特定したいと考えています。同時に統語的処理と意味処理、音韻処理のそれぞれに関与する皮質各領域の活性化パターンを観察することで、時間軸に沿って各情報がどのように統合されて行くのかを明らかにします。

哺乳類脳幹神経回路網の機能形成過程の 光学的解析：広範囲脱分極波による機能発生制御

佐藤 勝重 (東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科)

脳幹は、生命活動に関わる多くの情報が直接入・出力し、処理・統合される重要な領域であるが、その神経回路網の機能的形成・成熟過程は十分に解明されていない。我々は、膜電位の光学的イメージング法を発生初期胚に適用し、脳神経刺激に対する脳幹内での応答あるいは自発興奮活動を解析して、脳神経入力に対する一次および高次中継核を同定し、それらの機能形成過程を明らかにしてきた。その研究過程で、感覚神経を介した外来性入力や自発興奮活動によって、中枢神経系のほぼ全領域にわたって広範囲に伝播する脱分極波 (depolarization wave) が誘発されることを見いだしたが、この脱分極波は、脳幹において神経核内のシナプス伝達が始動され、神経回路網が成熟していく時期に一致して特異的に出現することから、脳幹回路網形成に重要な役割を果たしていると考えられる。本研究では、①脳幹神経回路網の形成の時空間的ダイナミズムの解明と、②脱分極波の神経回路網形成における役割の解明を行う。

大脳皮質回路形成過程の GABA_A 受容体・ Cl⁻ 輸送体・タウリンの機能協同

福田 敦夫 (浜松医科大学・医学部生理学第一講座)

大脳皮質神経回路形成期の GABA とタウリンの興奮作用が回路構築に果たす具体的な役割、その原因となる Cl⁻ ホメオスタシス変化、及びその cue を明らかにする。まず、GABA 含有量が異なる GAD67-GFP knock-in マウス胎仔脳室帯の細胞にインビボ電気穿孔法で HcRed 遺伝子を導入して皮質板細胞の移動を可視化する。そして、タウリンによる GABA_A 受容体の興奮が細胞移動に必要であるという仮説を、インビボにおける① GABA_A 受容体ブロック②生体内タウリン合成阻害③取込型 Cl⁻ 輸送体 NKCC1 の siRNA による knock-down や排出型 Cl⁻ 輸送体 KCC2 の過剰発現を行って証明する。さらに、これらの機能発現を細胞移動期に特異的に調節する内因性因子を検索する。glutamate 細胞 (HcRed) と GABA 細胞 (GFP) を識別してグラミシジン穿孔パッチクランプ法、single-cell RT-PCR 法を行って単一細胞レベルの機能-分子相関を解析し、さらにインビボでの胎仔脳内への薬物の持続投与と siRNA 法を併用して個体レベルでの機能協同も検討する。

領域
3

層特異的神経投射を生み出す分子機構の解明

藤澤 肇 (名古屋大学・大学院理学研究科生命理学専攻 21 世紀 COE プログラム)

大脳新皮質では、視床や他の脳領域からの入力繊維はそれぞれ特定の細胞層に選択的に投射する。一方、海馬では、それぞれの入力繊維は海馬錐体細胞樹状突起の特定の分節 (segment) に選択的に投射する。このような入力繊維が特定の細胞層や、特定の樹状突起の分節に投射しそこでシナプス結合する現象 (層特異的神経投射) は個々の神経細胞の神経活動、ひいては神経回路網の機能の基盤を提供するきわめて重要な事柄である。しかしながら、層特異的神経投射の分子制御機構は殆ど不明である。

私たちは、軸索ガイド分子セマフォリン (semaphorin) とその受容体であるプレキシシン (plexin) に着目し、これらの遺伝子ノックアウトマウスを作製する手段で、海馬と大脳新皮質での層特異的神経投射、特に、海馬歯状回苔状繊維の CA3 錐体細胞樹状突起への投射と視床皮質投射に注目し、層特異的神経投射を生み出す分子制御機構を明らかにする試みを行っている。

大脳皮質における層特異的な細胞分化・ 神経回路形成を担う分子機構に関する研究

山本 巨彦 (大阪大学・大学院生命機能研究科細胞分子神経生物学研究室)

大脳皮質は層構造として定義される細胞構築を有し、この構造に基づいて細胞が特異化して神経回路が形成される。この層特性はヒトを含む哺乳類を通して共通であり、脳形成の原則の一つになっている。中でも視床から大脳皮質への投射はその結合様式や発生過程の知見が豊富で、層特異的な細胞分化や回路形成の分子機構を解明する上で有用な系であると言える。これまで私たちは視床皮質投射の形成機構について、皮質 4 層に発現する細胞表面分子あるいは細胞外マトリックス中の分子が視床軸索の成長や分枝を制御することが示唆しているが、それに加えて視床軸索から標的細胞への作用や視床と皮質細胞の電気的活動も投射形成に重要な役割を果たしている可能性がある。本研究班では、層特異的に発現する細胞外分子による視床軸索の標的認識の解明を進めるとともに、視床軸索から放出されるであろう因子の皮質細胞への作用、神経活動依存的な修飾機構を明らかにしたいと考えている。

中枢神経系の神経回路形成におけるセマフォリンの機能解析

谷口 雅彦 (札幌医科大学・医学部附属がん研究所生化学部門)

複雑な脳神経系において機能的な神経回路が形成されるためには、標的細胞への神経軸索の正確な投射が必須である。この正確な軸索投射を制御する軸索ガイダンス分子（スリット，エフリン，セマフォリン，ネトリン）が存在する。主に反発性軸索ガイダンス分子として機能するセマフォリンに注目して研究を進めている。セマフォリンは現在までに20種類以上報告されていて、ウイルスからヒトに至るまで存在する。セマフォリン3A (Sema3A) は一番研究が進んでいるセマフォリンであり、ノックアウトマウスの解析によりSema3Aが末梢神経系の神経回路形成に重要であること、嗅球における嗅覚系感覚地図の形成に必須であることなどを解明してきた。本研究課題では、最近同定に成功した新規セマフォリン (Sema3G, Sema6D, Sema6E) の生体内での神経回路形成過程における機能解析を行っている。

トランスジェニック・ゼブラフィッシュ系統を使った神経回路網形成機構の研究

岡本 仁 (理化学研究所・脳科学総合研究センター)

我々は、神経回路網を生きた胚で観察できる様々なトランスジェニック・ゼブラフィッシュ系統を作製している。Brn3aエンハンサーによってGFPの発現を制御する系統 (Brn3a:GFP系統) では、終脳と中脳の辺縁系を結ぶ経路の中継核である手綱核から、その投射先で中脳の腹側正中線上に存在する脚間核までの経路 (反屈束) を可視化でき、左右の反屈束が、脚間核の異なる部位に投射することが明らかになった。またIsl1エンハンサーによってGFPの発現を制御する系統 (Isl1:GFP系統) では、運動神経細胞とその末梢軸索を可視化できる。本研究では、これらのトランスジェニック系統と、我々がこれまでに単離してきた突然変異系統と利用することによって、Brn3a:GFP系統を用いては、手綱核・脚間核投射の左右差の成立機構と情動系機能制御における意味の解明を、Isl1:GFP系統を用いては、運動神経細胞分化・軸索伸展機構の解明を目指して研究を行っている。

樹状突起活動電位の生理学的役割に関する研究

坪川 宏 (東北大学・大学院情報科学研究科)

神経回路の機能を調べてゆく上では、構成素子である個々のニューロンにおける情報処理のしくみを正しく理解することが必要不可欠である。我々は、樹状突起を逆伝播する Na^+ スパイクや局所的なスパイク電位の発生機序と細胞内シグナル伝達によるそれらの調節機構を解明し、樹状突起活動電位の生理的役割を明らかにすることを目指している。近年、海馬錐体細胞では、シナプス後部の脱分極や代謝型グルタミン酸受容体の活性化によりカナビノイドが放出され、抑制性シナプス前部のカナビノイド受容体の活性化により伝達物質の放出が一過性に抑制される現象 (DSI) が報告された。抑制性シナプス後部において大きな脱分極を生理的にもたらすことができるのは活動電位の逆伝播のみと考えられるので、これが樹状突起活動電位の生理的役割の一つである可能性がある。そこで、当該研究期間は、海馬スライス標本を用いてDSIが Na^+ スパイクの逆伝播によって誘発されている可能性を検討する。本研究は、細胞体から樹状突起・シナプス後部を経てシナプス前部へという情報の流れの意義を問うものであり、ニューロン素子の特性をより明確に示す点で本領域に貢献できると考えられる。

高等哺乳動物フェレットを用いた視覚神経系形成の分子基盤解析

河崎 洋志 (東京大学・医学部附属病院)

我々は、哺乳類視覚系の発達過程を分子レベルからアプローチしています。特に、M細胞系/P細胞系などの機能分化した神経細胞の個性決定の分子機構、また大脳皮質カラム構造や外側膝状体層構造などの機能モジュールの形成機構に興味を持って解析を進めています。

これらの解析を行うために、マウスと食肉哺乳類フェレットとを併用しています。フェレットの利点として、1) 視覚系神経回路が発達しており、機能分化した神経細胞、並列処理回路や眼優位性カラムなどが存在すること、2) そのために従来、電気生理学的、形態学的研究によく使用され、豊富なデータの蓄積があること、3) 発生過程において未熟な状態で生まれてくるために、視覚系神経回路の発達過程 (胎児ではなく) 新生仔を用いて解析が可能、という点が挙げられます。我々は、フェレットを用いた分子生物学的実験を迅速に進めるために、フェレットのcDNAマイクロアレイを作成し、遺伝子の単離などを行ってきました。

「統合脳」では、この機会を活用し、さまざまな研究者の方々と議論を深めることができればと思っております。よろしく御願いたします。

大脳皮質視覚野における長期増強の 経験依存的機能発達に果たす役割

小松 由紀夫 (名古屋大学・環境医学研究所視覚神経科学)

シナプスの可塑的变化は経験依存的な神経回路の形成と機能発達に重要な役割を果たすと考えられています。私は、スライス標本を用いて大脳皮質視覚野のシナプス可塑性を研究してきました。その結果、視覚野には長期増強と長期抑圧が興奮性シナプスだけでなく抑制性シナプスにも生じることを見出しています。また、視覚野には性質の異なる多種類のシナプス可塑性があります。例えば、2/3層錐体細胞の興奮性シナプスには、NR2Bサブユニットを含むNMDA受容体とT型Ca²⁺チャネルの活性化をそれぞれ誘発に必要とする2種類の長期増強があります。両者とも発達期に限局して誘発されますが、前者は後者より早い時期に起こります。薬理学的な方法や遺伝子改変により個々のシナプス可塑性を阻害した動物における視覚野細胞の視覚反応とその可塑的变化を調べることにより、それらのシナプス可塑性が視覚機能の経験依存的発達に果たす役割を明らかにすることを目指しています。

カンナビノイド受容体の 神経回路発達における役割

安田 浩樹 (群馬大学・医学系研究科大学院教育研究センター)

発達期に見られるシナプス可塑性は、活動に応じて神経結合を再構築することによって神経回路を成熟させるメカニズムと考えられています。発達期海馬にはPKAを介する弱い長期増強(LTP) (Yasuda et al. *Nature Neurosci.* 2003)とそれと相対する形で、入力のないシナプスを抑制する異シナプス性長期抑圧が優位に発現しており、さらにカンナビノイド受容体を介していることがわかりました。そこで本研究課題では、このカンナビノイド受容体による異シナプス性長期抑圧の発現メカニズムの詳細とその役割を検討したいと思えます。発現メカニズムについては、これまで①前述の通り、カンナビノイド受容体が関与している、②代謝型グルタミン酸受容体が関与している、③CBがプレシナプスの興奮性を抑制することによって生じる、等がわかりました。今後は、さらなる発現メカニズムの解明と、異シナプス性長期抑圧の①発達期神経回路形成における役割、②学習記憶における役割も検討したいと思えます。

領域
3

脱分極がCa²⁺流入に依存せずに伝達物質 放出を増強する機序とその生理的意義の解明

石橋 仁 (九州大学・大学院医学研究院)

シナプス前神経終末部では、軸索を伝導してきた活動電位(インパルス)によって神経終末部が脱分極し、電位依存性Ca²⁺チャネルが開き、細胞外からのCa²⁺流入が起こって神経伝達物質が放出される。一方、シナプス活動に依存して細胞外Ca²⁺濃度が減少することが報告されており、細胞外Ca²⁺濃度が低下することによってシナプス前神経終末部が受ける影響が注目され始めている。

我々は、シナプス前神経終末部が付着した状態で急性単離した神経細胞を用いて、細胞外Ca²⁺が存在しない条件下でも、脱分極によって神経終末部内でCa²⁺放出が起こり、神経伝達物質の放出が増強されることを発見した。本研究は、この脱分極自体により神経伝達物質放出が増強される機序を完全に解明し、さらにその生理的意義を明らかにすることを目的としている。これにより、神経終末部における細胞内Ca²⁺貯蔵部位の新たな役割が解明できるだけでなく、シナプス伝達を制御する新たなメカニズムの解明にもつながるのではないかと考えている。

皮質脊髄路シナプスの可塑的発達

桜井 正樹 (帝京大学・医学部生理学講座)

大脳感覚運動皮質と脊髄のスライス共培養系を用いて、皮質脊髄路シナプスをin vitroで再構築し、その形成過程を調べたところ、7DIVまでは脊髄全体のシナプスが形成されるが、その後腹側のシナプスがNMDA依存的に除去され、背側に限局すること、この過程は不可逆で6-7DIVに臨界期が存在すること、またin vivoでも対応するP7-P10に同様の現象が生じていることを発見した。興味深いことに、このシナプス除去後に、神経支配の第二波と呼ぶべき新たなシナプス形成の時期が存在することがわかった。また、脊髄を背側・腹側に二分し、背側-腹側、腹(背)側同士のペアと皮質を共培養することにより、シナプス形成において、脊髄背側-腹側間に潜在的な競合関係があることが示唆された。本研究では、in vivo, in vitro 両系を用いて、(1)第一波と第二波との関係、特に活動依存的除去との関係、(2)その間の軸索の動態、(3)臨界期のメカニズムをGluR 2(2B)の発達中の発現変化から解明すること、(4)シナプス競合につき、その競合ルール、メカニズムを解明すること、を目指す。

遺伝子改変マウスを用いた 体性感覚野神経回路成熟の研究

岩里 琢治 (理化学研究所・脳科学総合研究センター)

哺乳類の大脳皮質一次体性感覚野 (S1) には、体表面における感覚器の配置に対応したトポグラフィックな地図が存在しますが、マウスやラットの S1 では、その地図は「バレル」と呼ばれる組織学的なパターンとして検出できます。バレルは生後 1 週間に、ヒゲなど感覚器からの入力を受けて形成されることから、バレル形成は、高等動物の感覚系神経回路の活動依存的発達のモデルとして注目されてきました。しかし、その分子機構の理解は、方法論の不備のために顕著に遅れています。私達は、Cre/loxP システムを用いた条件的遺伝子欠損システムを導入し、大脳皮質に発現する NMDA 受容体が、バレル形成において働く仕組みを明らかにしてきました。シナプスのプレ側、ポスト側の機構の分離、細胞種に特異的な機構の理解は大切です。現在は新しい Cre マウス、flox マウスの開発を並行させながら、この問題に取り組んでいます。また、必ずしもパターン形成にとらわれず、体性感覚野の活動依存的発達、さらに活動非依存的と考えられる機構も含め、遺伝子とマウスをキーワードに、神経回路形成の機構を研究していきたいと考えています。

海馬回路機能の出入力相関とシナプス可塑性の 大規模イメージング

池谷 裕二 (東京大学・大学院薬学系研究科)

ニューロンは回路システムの機能素子である。したがって脳を理解するためには、多数のニューロンから同時記録されたスパイク列を解析する必要がある。我々が利用している「多ニューロン活動のカルシウム画像法」は、単一細胞レベルの空間解像度で百個以上のニューロンからスパイク活動の再構築が可能である。現在、海馬体の多シナプス回路に着目し、入力された情報が、どのように修飾されながら、あるいは、どのように回路に可塑的な影響を残しながら伝播してゆくかを探求している。海馬回路全体を巨大な“演算子”と見なし、嗅内野皮質や歯状回に与えた刺激の時間パターンや刺激経路の組み合わせから、どのような“計算結果”が得られるかを、CA1 野錐体細胞群からモニターする。入力や内発活動に応じてどう演算子が可塑的に変化するかも検討する。これによって、海馬回路の内部表象 (および内部状態との相互作用) のダイナミクスを初めて単一細胞レベルで空間記述できると期待される。

水平眼球運動の速度-位置変換に関する 神経回路機構の解明

齋藤 康彦 (群馬大学・大学院医学系研究科神経生理学分野)

外眼筋運動ニューロンは眼球位置に対応した活動を示すが、眼球運動を発現させる傍正中橋網様体や前庭神経核などの脳幹ニューロンは眼球速度に対応した活動を示す。よって、脳幹ニューロンから外眼筋運動ニューロンへ信号が伝播する間に、速度信号を位置信号に変換する機構 (神経積分器) が必要となる。水平眼球運動における速度-位置変換機構を担っているのが舌下神経前位核 (NPH) や前庭神経核内側核 (MVN) の吻側部であることが示唆されている。本研究では、この速度-位置変換過程に NPH や MVN のどのようなニューロン、神経回路機構が関与しているのかを明らかにすることを目的とする。そのために、in vitro スライス標本さらには in vivo 標本においてホールセルパッチクランプ記録を行い、1) NPH、MVN ニューロンの機能的特性、2) MVN と NPH 間の神経結合様式、の 2 点を明らかにする計画である。この研究により、理論的には示唆されているがその実体が十分に明らかにされていない神経積分器の実体に迫りたいと考えている。

一次視覚野内の微小神経回路と 機能コラムの対応関係

吉村 由美子 (名古屋大学・環境医学研究所視覚神経科学分野)

大脳皮質一次視覚野では複雑な神経回路によって刺激特徴抽出などの視覚情報処理が行われている。情報処理の基盤をなす神経回路の特性を解析するために、ラット視覚野のスライス標本においてレーザー照射による局所刺激法と 2 細胞同時ホールセル記録法を組み合わせることで実験を行った。その結果、2/3 層内および 4 層からの興奮性結合は特定のニューロン群を選択的に結合することによって微小神経回路を形成していること、抑制性細胞のサブタイプの一つである fast spiking 細胞もこの微小回路に組み込まれているが、5 層からの興奮性入力や非 fast spiking 細胞からの抑制性入力は組み込まれていないことを見出した。従って、これまでに知られている機能コラム内にさらに微細な神経回路が埋め込まれていると考えられ、それぞれが独立した情報処理を行うことが可能と思われる。今後は、コラム構造を持つ動物を用いて実験を行い、この微小神経回路の機能的意義を解析する予定である。

神経回路の可視化手法の開発

山口 瞬 (神戸大学・大学院医学系研究科脳科学講座分子脳科学分野)

脳機能と関連した遺伝子の発現変化を、リアルタイムに検出する手法の開発に取り組んでいる。特に、in vivo で観察することに重点を置いている。

現在、Arc 遺伝子や、Zif268 遺伝子、c-fos 遺伝子など、記憶・学習を始めとした、さまざまな脳機能と関連して誘導される immediate-early gene のプロモーターに、蛍光蛋白のレポーターをつないだトランスジェニックマウスを作成し、発光による in vivo モニタリングを目指している。使用しているレポーターは、新規に作成した短時間半減期型の蛍光蛋白で、細胞内で速やかに分解されるため、発現量の変化に応じてダイナミックな発光量の変化を示す。また、既存の短時間半減期型の蛍光蛋白よりも強い発光を発する。ルシフェラーゼとは異なり、発光させるのに基質を必要としないことも大きな長所である。

Arc 遺伝子のプロモーターを用いたマウスでは、レポーターが脳に強く発現し、頭蓋骨越しにも十分観察できる発光を示した。さらに、このレポーターの発現は、さまざまな脳機能の変化に対応して大きく変動した。このマウスを使って、活性化された神経回路のリアルタイム・モニタリングを行っていく予定である。

神経因性疼痛における細胞間接着因子 L1-CAM の役割

野口 光一 (兵庫医科大学・解剖学第二講座)

ペインリサーチ「疼痛伝達の分子メカニズムの解明」を教室の一貫したテーマとして、分子形態学的手法を中心に、行動薬理学、分子生物学、神経生理学手法を取り入れている。神経障害に伴う難治性疼痛である Neuropathic pain のメカニズム解明を目指し、神経可塑性関連分子に着目して、神経障害後の細胞接着因子、細胞外に遊離されるプロテアーゼなどの侵害受容系における役割について検討している。

末梢神経障害により発現の変化を示す種々の細胞接着因子のスクリーニングを行った結果、L1-CAM が後根神経節及び脊髄後角でダイナミックな蛋白局在の変化を示すことが明らかとなった。本研究の目的は神経因性疼痛モデル動物の痛覚伝導系における接着因子 L1-CAM 分子の挙動と疼痛との関連の解明にある。特に、1) 後根神経節細胞体周囲に集積した L1 とグリアとの間の接着とその生理的意義、2) 脊髄後角シナプスに集積する L1 とニューロンと興奮性との関係、3) L1-CAM の下流のシグナル活性化の解明と神経障害後疼痛との関連を明らかにすることを目指している。

嗅覚一次中枢嗅球における情報処理の構造的基盤解明: シナプス・ギャップ結合を介したニューロン相互関係の形態学的解析

小坂 俊夫 (九州大学・大学院医学研究基礎医学部門生体情報科学講座神経形態学分野)

近年飛躍的に解析が進んでいる嗅覚系では、一次中枢嗅球の糸球体が機能的ユニットであることが示されている。嗅球は少数のニューロンタイプからなる単純な構成であると信じられてきたが、我々の総合的な形態学的解析から得られた知見は、介在ニューロンの多様性、糸球体のコンパートメント構造等、嗅覚系も視覚系と同様に複雑な神経回路網から構成されていることを明らかにし始めた。更に、化学シナプス・ギャップ結合を介したニューロン突起相互関係を解析し、多様な神経要素が驚くほど複雑に絡み合った局所回路網の一端を解明しつつある。しかしながら嗅球の解析は網膜に比較するといまだはるかに遅れており、現在でも、嗅覚系の解析においては、単純な古典的形態所見を基にしたモデルで展開されているのが現状である。本研究では、機能的ユニットである嗅球糸球体内および糸球体外での投射ニューロン、介在ニューロンおよび嗅球外からの入力相互結合関係、介在ニューロン及び投射ニューロンの多様性を定性的定量的に形態学的に詳細に解析することで、嗅覚情報処理の初段階の構造的基盤を解明したい。

領域
3

神経幹細胞の非対称分裂における細胞骨格系の制御メカニズムの解析

若松 義雄（東北大学・大学院医学系研究科器管構築学分野）

脊椎動物の神経発生において、神経幹細胞は非対称分裂をおこない、自己複製をしながら分化したニューロンを生み出すと考えられており、分化を制御する細胞内因子が不等分配される例としては Numb が知られている。私の研究グループによるこれまでの研究から、Numb は中間径繊維蛋白質である Transitin へ直接結合することにより、分裂期の初めに基底膜側に非対称に局在していることがわかっている。さらに、基底膜側に局在した Numb/Transitin 複合体は、およそ2/3の分裂で細胞の側方に移動して片方の娘細胞に不等分配され、残りの場合では移動が起らずに等分配されることがわかった。このような Transitin/Numb 複合体の局在と移動は、細胞表層アクチン骨格へのアンカリングと Myosin2による輸送によっておこなわれる。本研究では、細胞の極性と細胞骨格系の働きが、神経幹細胞の分化運命の制御にどのように関わっているかを明らかにすることを目的としている。

神経細胞死と軸索再生のシグナルのクロストーク

山下 俊英（千葉大学・大学院医学研究院神経生物学）

私はこれまで、中枢神経の軸索再生を阻害する蛋白の受容体および細胞内シグナル伝達について研究を進めてきました。特に新規の軸索再生阻害蛋白 RGM に着目し、当該蛋白の機能を抑制することで、脊髄損傷後の軸索の著明な再生と運動機能の回復が見られることを報告しました。また RGM 受容体はリガンド非依存性に細胞死を惹起することがわかっています。本研究では、RGM のシグナル伝達のメカニズムを解明し、両シグナルのクロストークを明らかにすることで、神経細胞の再生阻害と細胞死の方向性決定がどのようになされるかについて解明したいと考えています。ほ乳類において損傷を受けた中枢神経回路は再生しませんが、その理由として傷害を受けたニューロンを神経回路網から脱落させることで、消耗を防ぎ生存するチャンスを与えるためではないかという仮説があります。本研究により、「軸索再生阻害は神経細胞の生き残り戦略である」という仮説が正しいかどうかを検証したいと思います。

海馬回路網からの刺激に依存した成体神経幹細胞の運命決定機構の解明

久恒 辰博（東京大学・大学院新領域創成科学研究科）

「人間の脳の細胞数は、子供のころにピークに達した後に、年をとるとともに衰える一方である」と考えられてきた。ところが、近年、記憶にかかわる海馬においては、どんなに年をとっても新しくニューロンが生み出されていることが発見され、この現象が大いに注目されている。海馬新生ニューロンの機能については、まだ研究が始まったばかりではあるが、記憶形成への関与が示唆されている。

これまでの研究から、学習・記憶行動によりニューロン新生の程度が高まることがわかってきたため、海馬回路網からの神経刺激がニューロン新生の過程に直接作用していることが推測された。新生ニューロンを生み出す神経幹細胞には、全くの未分化状態とも言える1型と、ニューロンの前駆細胞ともいえる2型があるが、本研究では、この1型&2型細胞の運命決定（増殖・分化調節）に対して、海馬回路網からの神経刺激がどのような影響を及ぼしているかについて解明する。2型細胞については、海馬回路内の GABA ニューロンより入力を受け取り、ニューロンへの分化が促進することを見出した。一方、1型細胞についても神経刺激により細胞が活性化することが判り、その意義を解析している。

ショウジョウバエ脳の記憶系、視覚系機能単位の形成メカニズム

多羽田 哲也（東京大学・分子細胞生物学研究所）

1. ショウジョウバエの視神経は Lamina および Medulla という2つの神経節に投射する。両神経節は共通の上皮性の前駆細胞から生じる神経母細胞（神経幹細胞）から形成されるが、その形成様式には大きな違いがある。次の3点に焦点を当てている。
 - (1) 上皮性の前駆細胞から分化様式の異なった神経幹細胞が生じる仕組み。特に Notch シグナルを介した Medulla 形成の興味深いメカニズムを明らかにしつつある。
 - (2) Lamina 神経と視神経が規則正しいカラム構造 (lamina column) を形成するメカニズム。Lamina 神経における Sim 遺伝子に依存した視神経との相互作用の機構を解析している。
 - (3) 発生期の Medulla 神経は発現する転写因子により少なくとも5層からなる同心円状の構造を形成することを見出し、神経幹細胞から異なる神経細胞が規則正しく生成される機構を解析している。
2. 匂い記憶の形成にはキノコ体とよばれる一対の神経節が必要である。この形成機構と機能の関連性を探っている。

シナプス形成と可塑性を制御する 新しい分泌性因子シナプトトロフィン

柚崎 通介 (慶應義塾大学・医学部生理学 I)

シナプトトロフィン (Cbln1) は、腫瘍壊死因子やアディポネクチンと同じ「C1q ファミリー」に属するサイトカインである。これまでの研究成果により、Cbln1が小脳顆粒細胞から放出され、平行線維-プルキンエ細胞シナプスの形成と維持過程に不可欠な役割を果たし、シナプス後部における可塑性現象である長期抑圧現象 (LTD) を制御することが分かった。Cbln1には少なくとも他に3種類のファミリー分子があり、小脳以外の脳部位にも発現している。しかし、Cbln ファミリー分子を介したシグナル伝達機構については未解明の点が多い。本研究では、1) LTD 発現における Cbln1の役割を解明する、2) Cbln1の受容体を同定する、3) Cbln1シグナルの操作によりシナプス形成と機能を外的に操作する、といった3つの個別目標の達成を目指す。小脳をモデルとした本研究の成果は、Cbln ファミリー分子を介した、全く新しいシナプス調節機構の解明に寄与することが期待される。

神経可塑性に伴う NMDA 受容体複合体の 再編成と活性化に関与する機能分子の探索

伊藤 誠二 (関西医科大学・医化学講座)

痛みは、外傷や病気に対する生体防御のための有用な警告反応である一方、慢性的な痛みはそれ自体が有害な病態で、機能障害を引き起こす。「痛がり」という言葉からもわかるように、他人には感知されない点が他の感覚と異なっており、痛覚は個体差が大きくサイエンスにはなりにくいと考えられてきた。1997年に非選択的カチオンチャンネル TRPV1が熱に対する侵害受容器であることが判明して以来、痛覚が他の感覚や高次脳機能と同様の生体因子と情報伝達機構が関与することがわかり、神経損傷に伴う脊髄後角での中枢性感作は、海馬の長期増強などの可塑性変化と驚くほど共通性があると考えられるようになってきた。痛み研究は分子レベルから動物個体の行動まで体系的に日から月のオーダーで長期間可塑性の変化を追跡できる特長がある一方、動物モデルを作製に時間がかかることと脊髄腰部を用いるので実験材料の入手に困難を伴う。その困難を克服すべき手段を模索している段階である。

ATP 受容体チャンネル P2X₂ の発現状況に 依存する構造と機能の変化の解析

久保 義弘 (自然科学研究機構・生理学研究所・神経機能素子研究部門)

ATP 受容体チャンネル P2X₂ は、痛み感覚の伝達等に重要な役割を果たすことが知られている分子である。近年、P2X₂ チャンネルの活性化が、近接する Nic 型 ACh 受容体チャンネルのイオン透過を膜上相互作用により抑制することが報告された。我々は、P2X₂ チャンネルのイオン選択性、内向き整流性といったポアの性質が発現密度に依存して変化することを見出し、その一次構造上の基盤を同定した。これらは、チャンネル蛋白が一機能ユニットとして完結した、独立したものとして機能しているのではなく、膜上の「高発現密度」等によりもたらされた「機能ユニット間の膜上直接相互作用」により修飾されることを示している。この性質は、分子機能の側面から興味深いだけでなく、神経細胞の興奮性やシナプス伝達の調節という神経科学的側面からも重要と考えられる。我々は、「膜上直接相互作用」による受容体やチャンネルの機能と構造の動的変化の分子実体を明らかにすることと、その現象の神経機能における意義を知ることを目的として研究を進めている。

ミオシン VII a 受容体 Slac2-c と 微小管モーターの相互作用

福田 光則 (東北大学・大学院生命科学研究所生命機能科学専攻膜輸送機構解析分野)

膜輸送は全ての真核生物に普遍的な生命現象で、多細胞生物の脳神経系においては神経細胞間の情報伝達や神経突起への物質輸送に重要な役割を果たしている。当研究室ではこれまで色素異常や神経疾患の症状を示すヒト遺伝病タイプ I 型 Griscelli 症候群 (原因遺伝子 MYO5A) に焦点を当て、ミオシン Va を介する膜輸送の分子メカニズムの解明に取り組んできた。メラノソームにおいては、ミオシン Va は直接カーゴとなるメラノソームを認識するのではなく、Slac2-a と命名したミオシン Va カーゴ受容体を介して間接的にカーゴを認識すること、神経細胞においては Slac2-a ではなく Slac2-c と命名したホモログが豊富に発現し、ミオシン Va 及び VIIa (タイプ IB 型 Usher 症候群の原因遺伝子産物) 受容体として機能することをこれまでに明らかにしている。Slac2-c は神経細胞や PC12 細胞の分泌小胞上に発現することから、Slac2-c の分泌小胞輸送への関与が最近注目されている。本研究では Slac2-c が分泌小胞輸送過程でどのように細胞骨格系と相互作用するのか、その分子メカニズムを解明することを目指している。

新規膜タンパク群による活動依存的シグナル伝達の解明

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)

これまで神経発達過程で電気的シグナル伝達に関わる分子としては種々のイオンチャネルがよく研究されてきた。最近、膜電位信号を伝達する新たな分子群を同定した。VSPは膜貫通領域から成る電位センサーと細胞内側のイノシトールリン脂質ホスファターゼのドメインを併せ持ち、膜電位依存的に酵素活性を変化させる性質をもつ。VSOPは、電位センサードメインから成り、これまでミクログリアなどで記載されてきた電位依存性プロトン(H⁺)チャネルの分子実体であることを見出した。本研究は、これら新規電位感受性タンパクが活動依存的な神経機能やグリア細胞機能など脳で果たす役割を、電気生理学、細胞生物学などのアプローチにより明らかにすることを目指す。

反射性眼球運動を用いるシナプス機能制御分子の生体ではたらきの解析

平野 丈夫 (京都大学・理学研究科生物物理学教室)

私たちの研究室では、小脳皮質でのシナプス可塑性制御の分子細胞メカニズムの解析と、各シナプス機能の生体での役割を明らかにするための個体レベルでの研究を平行して行っています。本特定研究には、後者に関するテーマで参加しております。小脳皮質の平行線維・プルキンエ細胞間シナプスに局在するイオン透過型グルタミン酸受容体 δ 2サブユニットを欠損したミュータントマウスでは、運動失調・運動学習障害が認められます。また、このミュータントマウスは、広い視野の動きを追従する視運動性眼球運動において大きなタイミング遅れを示します。この反射運動時のプルキンエ細胞活動記録を行った私たちの最近の研究により、タイミング遅れの原因がプルキンエ細胞への二系統の興奮性シナプス入力のバランスが大きく変わってしまっていることであることがわかりました。このように、ミュータントマウスを用いて定量性のよい反射性眼球運動解析と神経活動記録を行うことにより、各機能分子が関与する各々のシナプス機能制御が生体内での神経活動にいかなる影響を及ぼし、それがどのように行動を変化させるかを、明らかにしていきたいと考えています。

扁桃体特異的遺伝子操作マウスの作成と解析

森 寿 (富山大学・大学院医学薬学研究部分子神経科学)

本研究は、扁桃体神経核特異的に遺伝子操作を可能とする新たなC57BL/6近交系マウス系統を樹立し、扁桃体重核のNMDA受容体の情動学習における機能を個体レベルで解析することを目的とする。本研究では、扁桃体の中心核、外側核、内側核にそれぞれ選択性高く発現する遺伝子を用い、誘導型遺伝子組み換え酵素CrePRを発現するマウス系統を作成する。我々は、バクテリア人工染色体(BAC)を用い、迅速に標的遺伝子組換えベクターを構築する方法を確立し、既にいくつかのCrePRベクターを完成し、組換えES細胞を得ている。さらに、ドミナントネガティブ型NMDA受容体サブユニットとEGFPとの融合遺伝子をCrePR活性依存的に発現するベクターを構築し、トランスジェニックマウスの作成を進めている。これらのマウス系統の掛け合わせにより作成されるマウス系統を用い、快・不快を動機とした情動学習の獲得、保持、想起における影響を解析する予定である。

フィラミン/FILIPの神経系形成に及ぼす働きについて

佐藤 真 (福井大学・医学部形態機能医科学講座組織細胞形態学・神経科学領域 (福井大学生命科学複合研究教育センター))

細胞移動による大脳皮質形成の仕組みとその意義について研究を進めている。

大脳皮質の興奮性神経細胞は、大脳皮質内脳室帯にて生まれ、法線方向(脳表方向)に移動し、大脳皮質を構成する。この移動開始のコントロールは大脳皮質層形成の重要なステップである。私たちは、形成期の脳室帯に発現する新規分子FILIPを同定し、FILIPがフィラミンAの分解を促進することで、脳室帯からの細胞移動開始を負に制御するという新しい移動調節の仕組みを見いだした。さらに、多くの細胞は移動途中の中間帯にて多極性から双極性へとその形態を変えるが、その形態変化にはフィラミンAの量の変化が重要な役割を担うことを報告してきた。このようにFILIPとフィラミンAは脳室帯からの移動開始および移動途中の細胞制御に関わり、大脳皮質形成に重要な役割を担う。

「統合脳」においては、大脳皮質を含む神経系におけるFILIPのさらなる機能解明を、FILIPノックアウトマウスの変異とその表現型の解析を通じて行っている。同時に、最近見出したフィラミンAへの新たな活性調節機構とFILIPとの関連について解析を進めている。

メチル化 DNA 結合タンパク質群による 神経系細胞可塑性制御機構の解析

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分子神経分化制御学講座)

神経幹細胞は自己複製能をもつと同時にニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトへの多分化能を有する細胞と定義される。しかし神経幹細胞は発生初期から多分化能を有するわけではなく、胎生中期にはニューロンへのみしか分化せず、胎生後期になって初めてアストロサイトやオリゴデンドロサイトへの分化能を獲得して神経幹細胞として成熟する。我々は胎生後期に神経幹細胞がアストロサイトへの分化能を獲得する際に、アストロサイト特異的遺伝子の DNA 脱メチル化が重要な役割を果たすことを明らかにした。最近では一旦分化したニューロンの分化可塑性制限メカニズムの一部として、ニューロン特異的に発現するメチル化 DNA 結合タンパク質の関与を示した。全く同一のゲノム情報を保持する各種細胞群が、それぞれ特異的な遺伝子群を発現あるいは抑制する現象を説明するためには、DNA のメチル化やヒストン修飾などを含めたエピジェネティクス機構を考慮せざるを得ない。我々はこれまで独自に展開されてきた神経幹細胞およびエピジェネティクスに関する研究を融合させることで、細胞分化決定や分化可塑性制御の普遍的なメカニズムを明らかにしたいと考える。

中枢神経系の発生過程における 神経幹細胞の運命決定機構の解析

田賀 哲也 (熊本大学・発生医学研究センター転写制御分野)

ニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトは神経幹細胞から分化の運命決定を受けてそれぞれの特性を備えた細胞へと成熟する。神経幹細胞の分化の運命付けの過程には、多能性を維持したまま増殖する機構、分化の運命付け誘導の機構、他の細胞種に分化しない機構、分化形質を維持する機構のそれぞれが重要であり、脳機能構築の理解にはこれらの神経幹細胞運命決定機構の解明が不可避の課題である。本研究は、神経幹細胞を取り巻く種々の細胞外来性シグナルの相互作用およびクロマチン動態などの細胞内在性プログラム双方の観点から、神経幹細胞の運命決定機構の解明を目的として実施される。本研究課題が取り組む神経幹細胞の運命決定機構は、その解明が脳機能構築の基本的概念の提示につながる可能性を秘めているとともに、新しい治療法の開発に向けた基盤造りとなり得ることから、それら学問的・社会的意義を満たすべく取り組みたい。

神経管形成における多機能シャペロン FKBP38 の機能解析

白根 道子 (九州大学・生体防御医学研究所分子発現制御学分野)

神経管形成過程において、細胞極性の関与が示唆されている。二分脊椎などの神経管閉鎖不全は、原腸形成の機構である平面内細胞極性と収束伸長運動による細胞運動過程の支障に起因する。一方、神経管形成過程に膜輸送制御分子 Rab-GTPase の関与が報告されている。しかし、それらの分子機構に関しては未解明の部分が多い。

我々は、多機能膜シャペロン FKBP38 が、結合タンパク質の細胞内局在や活性を制御していることを明らかにした。FKBP38 ノックアウトマウスは脳や脊髄において二分脊椎を伴う激しい形成異常を示し、FKBP38 が発生期の神経管形成に必須であることを見出した。また FKBP38 結合分子として、膜輸送制御分子 protrudin を同定し、Rab 制御に関与している知見を得た。

本研究では、神経管形成関連分子と FKBP38 の機能的関係を、膜輸送制御に焦点を当てて解明することを目的とする。FKBP38 ノックアウトマウスにおいて神経管形成と膜輸送制御との関連について解析する。また FKBP38 結合分子 protrudin のノックアウトマウスを作製し、神経管形成と膜輸送制御との関連を解析する。

網膜視細胞発生に関わる分子の網羅的解析

古川 貴久 (大阪バイオサイエンス研究所・発生生物学部門)

私達の研究室では、網膜の発生、特に光センサーである視細胞の発生を中心に研究を行っています。日本での視覚障害者の数は約 30 万人と言われ、社会生活に著しい困難をきたす結果となる視覚障害の克服は大きな社会的要請です。網膜色素変性症は、視細胞が進行性に変性する疾患で治療法がなく、多くの患者さんが失明あるいは重篤な視力障害に苦しんでいます。網膜色素変性症の患者は世界で約 300 万人おられて、原因遺伝子が多彩なので病態や症状の進行は個人差が大きく、早期の正確な診断が重要です。早期に遺伝子レベルで診断できれば、のちの進行予防や治療にも大きく役立つと考えられます。

私達は、錐体視細胞、杆体視細胞がともにまったく発生しない Otx2 変異マウスの網膜を用い、マイクロアレイを用いた網羅的解析を行うことで、視細胞の発生、維持、機能に関係する分子群をまとめて単離しようと解析を行っています。これはニューロンの細胞運命決定のメカニズムの解明につながるだけでなく、これらの遺伝子の中には、ヒト網膜疾患の原因遺伝子になっているものもあると予想され、網膜疾患の診断と将来の治療法開発に役立つことも目指しています。

領域
4

中枢神経系ニューロン樹状突起分枝形成のダイナミクスとシグナルの解析

見学 美根子 (理化学研究所脳科学総合研究センター・神経細胞極性研究チーム)

中枢神経系の皮質層形成過程で、ニューロンは分裂層から細胞移動して配列し、異種または同種細胞との細胞間シグナルの制御を受けて複雑に分岐した樹状突起を伸展させる。我々は、これらの素過程でニューロンが細胞の座標軸に沿って分子を局在化させ、細胞極性を獲得する分子機構の解明を目指している。本研究では、ニューロンの細胞移動の方向と樹状突起パターンを規定する分子シグナルとダイナミクスを解析する。具体的には以下3点を目標とする。

- (1) 中枢神経系ニューロンの樹状突起に特異的に発現するNotchの膜結合型リガンドDNERが、ニューロン間の相互作用を通じて樹状突起パターンを制御する可能性を検証する。
- (2) 小脳矢状面に平板状に展開するプルキンエ細胞樹状突起をモデルとして、脳組織の立体細胞構築での突起形成過程を追跡し、ダイナミクスと分子機構を解析する。
- (3) 移動中の小脳顆粒細胞の長期リアルタイムイメージング系を用い、先端突起形成と核移動のダイナミクスを明らかにする。

線虫の化学走性学習に関わる分子パスウェイの機能解析

飯野 雄一 (東京大学・遺伝子実験施設)

神経系の基本的な機能は、外界の情報を感覚入力として受容し、適切な情報処理により行動選択を行うことであるが、過去の経験によりこの行動応答が変化するという重要な特性がみられる。この動的な応答に関わる基本的な分子パスウェイの機能を明らかにすることが現在の神経科学の主要なテーマのひとつとなっている。モデル生物、線虫 *C. elegans* は全神経回路が既知であり、行動異常の突然変異体の取得と原因遺伝子の同定が比較的容易であるなど、行動に関わる分子の同定のための優れた基盤を提供している。本研究ではこの線虫を用いて学習に関わる分子パスウェイと、それが働く神経回路の情報処理機構を明らかにする。これまでに、水溶性化学物質と飢餓との組み合わせ呈示により学習が起こり、その物質に対する化学走性行動が大幅に変化することや、この学習にインスリン様シグナル伝達経路が主たる役割を果たすことなど、いくつかの分子パスウェイの機能を明らかにしている。これらの情報伝達経路の神経ネットワーク上での機能の全貌を明らかにし、さらには新規に見出した他の機能分子の機能解析を行う。

新規遺伝子機能から見た神経発生の分子基盤

小椋 利彦 (東北大学・加齢医学研究所神経機能情報研究分野)

Irx2は小脳原基に発現し、FGF8/MAP kinase によってリン酸化されて転写活性化因子に変化して小脳発生を調節する。また、Irx2は Pax2 mRNA には変化を与えずに PAX2蛋白の発現を選択的に抑制する。これは、Irx2が miRNA を介して特定の蛋白発現を負に調節している可能性を示している。これを糸口に、部位特異的に発現する miRNA を単離し、新しい遺伝子発現調節機構を解明する。また、種々のマウス KO、ゼブラフィッシュノックダウンから、神経幹細胞の増殖、分化、移動に関する知見を得る。Strawberry Notch (sno) は、神経細胞に発現し、神経幹細胞には発現しない。変異型 sno を使ったニワトリ胚の実験では、分化した神経細胞が幹細胞マーカーの Notch、CyclinD を再発現するようになる。一方、Daam は non-canonical Wnt 経路で働く遺伝子で、脳室から嗅球に移動する細胞の極性と運動を支配していることがわかった。この両遺伝子について、遺伝子機能を詳細に解析し、新たな神経発生制御機構の一端を明らかにする。

シグナルの同期性を検出する分子メカニズム

少作 隆子 (金沢大学・医学系研究科)

大脳皮質や海馬では、シナプス前ニューロンとシナプス後ニューロンの発火のタイミングにより LTP や LTD などのシナプス可塑性が誘導される。このような spike timing-dependent plasticity においては、両者のタイミングを検出しシナプス伝達効率を変化させる機構が必要であるが、その詳細については不明の点が多い。最近になり、内因性カンナビノイドが timing-dependent LTD に関与している可能性が示唆された。本研究課題では、内因性カンナビノイドが如何にして timing-dependent シグナルとして spike timing-dependent plasticity に関与しうるかを明らかにしたい。具体的には、内因性カンナビノイドの放出過程において、ホスホリパーゼ C β および NMDA 型グルタミン酸受容体の二つの同期性検出器がそれぞれどのような働きをしているのか、を中心に検討する。

情報の統合と連合学習の素過程の制御を担う 神経回路と分子機構

石原 健 (九州大学・理学研究院)

私達は、線虫 *C. elegans* をモデルとして、行動やホメオスタシスの分子遺伝学的な解析を進めています。とくに、2つの感覚情報で同時に刺激した際の行動を測定することにより、感覚情報の統合に関わる分子メカニズムを神経回路と結びつけて明らかにすることを目指しています。このような感覚情報の統合を制御する分子が行動可塑性の制御にも関わっていることから、神経回路における情報処理の素過程を担うメカニズムを明らかにできるのではないかと考えています。また、私達の研究室では、線虫の行動可塑性に伴うシナプス形態の変化の制御や、体の大きさと脂質の蓄積を指標にした神経系によるホメオスタシスの制御などの解析を通じ、神経回路において個体機能の制御を担うメカニズムの研究も進めています。今後は、新しい行動測定系の確立やイメージングによる神経活動の観察を組み合わせ、より複雑な情報処理にも研究を広げていきたいと考えています。

Aβ生成制御機構の解明とAD創薬および診断法への応用

鈴木 利治（北海道大学・大学院薬学研究院神経科学研究室）

アミロイド前駆体タンパク質（APP）の代謝機構と生理機能の解明を中心に解析を行い、β-アミロイド（Aβ）生成抑制剤のターゲット開発や早期診断法の実用化などに取り組み、アルツハイマー病（AD）の治療に貢献したいと考えている。APPやその代謝制御に関わる因子がどのような生理機能を持っているのかを探り、孤発性AD根本的な発症原因の解明に貢献したい。現在の研究は、（1）APPのThr668のリン酸化、（2）APP結合タンパク質X11L、JIP1b、FE65等の機能解析、（3）Alcadeinの発症に関わる役割と生理機能、（4）Alcadein代謝産物を利用した早期AD診断法、（5）APPやAlcadeinに関わる情報伝達機構、などです。本研究班では、このうち、APPがX11Lを介して細胞質ドメインでAlcadeinと複合体を形成している点に着目して、Aβ生成制御機構の解明と協調的代謝を受けるAlcadeinを利用した診断法の開発に取り組んでいる。APPは複合体中では代謝的に安定であり、X11Lの複合体からの解離がAPPとAlcadeinの代謝を引き起こし、APPからAβ、Alcadeinからβ-Alcが生成する。この分子機構を解明することでAPPの代謝制御機構を明らかにし、新たな創薬ターゲットを見いだすと共にβ-Alcの性格付けを行い診断法の開発を行っている。

パーキンソン病におけるパエル受容体の病態生理学的役割の解明

高橋 良輔（京都大学・大学院医学研究科脳病態生理学講座臨床神経学）

パーキンソン病（PD）は黒質ドーパミンニューロンの比較的選択的な変性脱落によって、進行的で深刻な運動障害をきたす、高齢者に多い神経変性疾患である。PDは通常孤発性であるが、5-10%の症例で家族性発症をみる。家族PDの原因遺伝子の機能解析によってPDにおける神経変性の分子メカニズムが次第に明らかになってきた。常染色体劣性遺伝性パーキンソンニズム（AR-JP）の病因遺伝子として同定されたパーキンはユビキチンプロテアソーム蛋白質分解系で重要な役割を果たすユビキチンリガーゼという酵素であり、蛋白質分解系の破綻がPDの発症に関わることを示す強い証拠を提供している。我々はパーキンの基質蛋白質として構造異常を起こしたパエル受容体を単離し、パーキンの変異によって分解されなくなった構造異常パエル受容体が蓄積し、小胞体ストレスを引き起こして神経変性が生じるという仮説を提唱しており、孤発性PDにも通じる神経変性メカニズムとして注目されている。本研究課題ではパエル受容体過剰発現によるPDモデルマウスを確立し、疾患マウスにおけるドーパミンニューロン死の分子機構を明らかにする。

24-ヒドロキシコレステロール結合蛋白質のアルツハイマー病における意義の解明

新井 洋由（東京大学・大学院薬学系研究科衛生化学教室）

我々の研究テーマの一つは脂質結合蛋白質の生理的役割の解明である。本研究班においては、特に脳における脂質結合蛋白質の新しい機能の解明を目指している。我々はこれまでに、脂溶性ビタミンの一つであるビタミンEの特異的輸送蛋白質を発見・クローニングし、これが小脳脊髄変性を伴う先天性ビタミンE欠乏症の原因遺伝子であることを見出してきた。特に、この蛋白質は脳内において小脳のバグマンガリア細胞に発現しており、ブルキンエ細胞に効率的にビタミンEを供給していることを明らかにした。本研究においては、さらに脳内に特異的に発現している新規脂質結合蛋白質について研究を進めている。コレステロールに水酸基が付加したものは一般にオキシステロールと呼ばれているが、コレステロールの24位に水酸基が結合した24-hydroxycholesterolは脳内の24水酸化酵素によって特異的に産生される。このノックアウトマウスは記憶学習能が全くないことが最近見出され、その意義が注目されるが、現在のところ記憶学習能の喪失に関する分子メカニズムは不明のままである。我々は、このステロイドに特異的に結合する蛋白質を脳内に見出し、この蛋白質の機能解析を進めている。

Cdk5の異常活性化機構の解明と抑制法開発及びアルツハイマー病神経細胞死への応用

久永 真市（首都大学東京・大学院理工学研究科）

Cdk5/p35は神経細胞に特異的なSer/Thrキナーゼである。脳形成時の神経細胞の移動やシナプス活動等への関与が知られている。Cdk5/p35は正常な神経機能に必須なキナーゼであるが、その異常活性化はアルツハイマー病等の神経疾患を引き起こす。Cdk5の活性制御の解明は生理的にも病理的にも重要な問題である。我々は（1）活性化サブユニットp35のプロテアソームによる生理的な全分解、（2）p25へのカルパインによる病理的な限定分解、（3）加齢と異常活性化、（4）細胞膜による活性制御、（5）グルタミン酸による活性抑制、（6）小胞体ストレスによる異常活性化などの研究から、「Cdk5/p35の生理的機能には細胞膜との相互作用が重要であり、その破綻は核移行による異所的な増殖活性と細胞死を誘導する」という仮説に至った。本計画では、Cdk5の生理的な活性制御と破綻による細胞死誘導機構を解明し、その成果をアルツハイマー病の防止法開発に結びつけたいと考えている。

線虫をモデルとしたタウオパチーの分子メカニズムの解析

三谷 昌平 (東京女子医科大学・医学部第二生理学教室)

高齢化社会にあって、脳の老化に伴って起こる認知症は神経科学の分野の中で解決すべき最も重要な課題である。アルツハイマー病では、タウ蛋白質を主成分とする神経原線維変化が発症過程で大きな役割を演じている。FTDP-17などの認知症では、変異型のタウが見つかっており、幾つかのモデル生物で変異型タウの強制発現により神経細胞死の症状が出る事が示されている。一方、タウの発現がいかにして、神経細胞死を惹起しているのか、その時にどのような分子が関わり、どのようなメカニズムで神経を死に至らしめるのか、という問いに対しては、ほとんど答えが得られていない。我々は、タウ・トランスジェニック・モデル線虫の表現型解析を出発点とし、変異依存性に行動やニューロンの形態異常が起こるなどを見いだした (Miyasaka et al., 2005)。全ニューロンにタウを発現させたモデルでのマイクロアレー解析により、新規カスケードの構成分子を見だし、その作用機序へのアプローチを試みている。

高齢者タウオパチーの、臨床分子神経病理学的研究

村山 繁雄 (東京都老人総合研究所・老年病のゲノム解析研究チーム高齢者ブレインバンク)

高齢者タウオパチーとは、老人斑の蓄積を前提とせず、タウの沈着を一義的とする疾患群の総称であり、嗜銀顆粒性疾患、神経原線維変化優位型疾患、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症を含む。認知障害を共通症状とするが、後二者は運動障害が必発である。在宅高齢者を対象とする総合救急病院の連続剖検例よりなる、高齢者ブレインバンクを対象とし、アルツハイマー病、レビー小体病、血管障害性認知症と比較検討することで、高齢者タウオパチーを、第四の老化の型として確立することが、本研究の目的である。高齢者タウオパチーは後二者を除き、お互いに合併する頻度が極めて高いが、前二者は生理的老化により近い緩徐な経過をとるのに対し、後二者は経過の早い神経変性疾患の性格が強い点が、多数例を用いた、臨床症候、神経放射線画像、病理所見、分子遺伝学的解析により、明らかになりつつある。

神経原線維変化形成機構

高島 明彦 (理化学研究所・アルツハイマー病研究チーム)

神経原線維変化は微小管結合タンパク質タウが過剰にリン酸化され、線維化した蓄積物をもつ神経細胞の状態の呼称で、リン酸化タウ抗体、チオフラビン、銀染色で陽性反応を示します。この神経原線維変化はアルツハイマー病だけではなく他の神経変性疾患、または老化した脳でも神経脱落の起きている領域で広く観察されます。従って、神経原線維変化形成は疾患特異的ではなく老化を含む神経変性の共通の機構を介して形成されると考えられます。FTDP-17においてタウ遺伝子に変異が見いだされたことから、タウを介した神経変性機構が存在することが明らかになっています。我々の研究室では神経原線維の形成過程を *in vitro* で詳細に観察することによって、タウ蛋白が重合し線維化する過程で、顆粒状の中間体を形成することを見いだしました。ヒトサンプルの観察では線維化する20-30年前にこの顆粒状タウが出現することが示された。このようにタウの異なる状態と神経活動の関係を調べるため、ヒトタウを発現するマウスを作製し Mn-enhanced MRI によってタウのリン酸化状態及び構造変化と神経機能の関係について調べている。

タウ、 α シヌクレイン、アミロイド β 蛋白を介した神経変性の解明と治療に関する研究

長谷川 成人 ((財) 東京都医学研究機構・東京都精神医学総合研究所)

アルツハイマー病やパーキンソン病などの老年期神経疾患は今後急速な増加が予想され、効果的な予防、治療法の開発が強く望まれている。

我々は、多くの認知症の原因と考えられるタウ、 α シヌクレイン、アミロイド β 蛋白(A β)の凝集、線維化の分子メカニズムを明らかにすると共に、それらの蛋白質の凝集、蓄積を効果的に抑制する化合物を探索することを目的としている。患者剖検脳に実際に蓄積する異常蛋白質を質量分析やプロテオミクス技術を用いて詳細に解析すると共に、そこから得られた確かな情報をもとに cell free、細胞レベルの実験系を構築し、蛋白質の構造変化と発症機構について解析を進めている。

蛋白質の凝集阻害薬の検討については、cell free 系で凝集阻害効果を精度よく評価する系を確立し、様々な化合物の評価を行っている。タウ、 α シヌクレイン、A β のいずれにも凝集阻害効果を示す化合物を見出し、阻害メカニズムなどについて検討している。

また、cell free 系だけでなく、全く新しいタイプの培養細胞モデルの構築も行っている。

領域
5

U-ボックスタンパク質による 神経変性疾患関連タンパク質の分解制御

畠山 鎮次 (北海道大学・大学院医学研究科)

神経細胞内封入体が各種の神経変性疾患の組織病理学的所見として多く報告され、病理組織学的検索によりこれらの封入体を構成するタンパク質の多くがユビキチン化というタンパク質分解のための修飾が起きていることが知られている。本研究では、封入体構成タンパク質の安定性を調節するメカニズムとしてユビキチン-プロテアソーム系がどのような役割を果たしているのかを検討する。特に、封入体構成タンパク質をユビキチン化させる酵素系（ユビキチンリガーゼ）として以前に研究代表者が同定したU-ボックスタンパク質との関係を生化学的に解析する。

既に研究代表者は、パーキンソン病関連タンパク質であるPael受容体や筋萎縮性側索硬化症ALSの原因遺伝子産物であるSOD1やアルツハイマー病関連タンパク質であるタウや脊髄小脳変性症3型（マシャド-ジョセフ病）の原因遺伝子産物であるMJD1のユビキチン化にU-ボックスタンパク質が関与していることを証明した。今後、神経変性疾患を中心に、さまざまな疾患とU-ボックスタンパク質の関係を明らかにすることを試みたい。

劣性遺伝性脊髄小脳変性症の分子病態の解明

西澤 正豊 (新潟大学・脳研究所神経内科学分野)

劣性遺伝性脊髄小脳変性症ではわが国で最も頻度が高い病型であるEAOH/AOA1の原因遺伝子アプラタキシンは、1本鎖DNA損傷修復過程で特定の3'ブロックを解除する機能をもっていることを、われわれは明らかにしてきた。

今年度は本疾患の病態機序を解明する目的で作成したアプラタキシンノックアウトマウスの表現型を詳細に観察し、病理組織学的検討を行う。またノックアウトマウスの線維芽細胞や小脳顆粒細胞の培養系において、過酸化水素などによる酸化ストレスやトポイソメラーゼ阻害剤などのDNA損傷ストレスを加え、1本鎖DNA損傷ストレスに対する脆弱性について検討する。さらに1本鎖DNA損傷ストレスに対する線維芽細胞と小脳顆粒細胞の脆弱性を比較検討し、神経細胞がより脆弱であるかどうかを検証して、EAOH/AOA1の発症機序、および小脳症状と末梢神経障害の発現機序を明らかにする。

異常蛋白質蓄積によるASK1シグナルを介した 神経変性細胞死の分子病態の解明

西頭 英起 (東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科COE)

細胞内で合成されたタンパク質のうち、正常な高次構造を有しないいわゆる「異常タンパク質」は、細胞の機能を妨げないためにリフォールディングにより正しく折りたたまれるか、あるいは分解系により排除される必要がある。タンパク質分解系（ユビキチン・プロテアソームシステム）の破綻が、多くの神経変性疾患発症の原因の一つであることが明らかになっており、このような異常タンパク質に起因する疾患はコンフォメーション病と総称され、近年特に注目されています。「虚血・栄養飢餓・遺伝子変異」などの細胞外的・内的刺激によって誘導された異常タンパク質が、細胞内に過度に蓄積すると小胞体ストレスが惹起され、さらにアポトーシスが誘導される。私たちは本研究において、(1)細胞内異常タンパク質の蓄積がどのようにして小胞体ストレスを誘導するか、それによって(2)神経細胞死が誘導される際に関わる分子群は何か、さらに(3)これらのシグナル伝達経路と神経変性疾患（特に筋萎縮性側索硬化症）発症分子機構の関係を明らかにすることを目指します。

異常タンパク質蓄積による神経変性疾患発症の 分子機構の解明

嘉村 巧 (名古屋大学・大学院理学研究科生命理学専攻)

ポリグルタミン病と呼ばれる神経変性疾患群では、遺伝子上でトリプレット・リピートが異常に伸長することによってタンパク質内に異常ポリグルタミン領域を生じ、これが封入体内に蓄積することによって発症することが知られている。これらの疾患の封入体成分は高度にユビキチン化されていることが知られており、ユビキチン・プロテアソーム系によるタンパク質分解の病態への関与が示唆されている。われわれはポリグルタミン病の一つであるMJD病の原因遺伝子産物MJD1に対するユビキチン化酵素UFD2aを発見した。また酵母two-hybrid法によりUFD2a結合タンパク質としてFEZ1を同定し、UFD2aによるFEZ1のユビキチン化が神経突起伸長に関与していることを明らかにした。本研究では異常MJD1を発現させたモデル動物に対してUFD2aを過剰発現させ、遺伝子治療法の開発を目指すと共に、FEZ1ノックアウトマウスを作製し病理学的・神経学的な変化を解析することを目的とする。

ポリグルタミン病に対する 凝集阻害低分子による治療法開発

永井 義隆 (大阪大学・大学院医学系研究科臨床遺伝学)

ポリグルタミン (PolyQ) 病は原因蛋白質内の PolyQ 鎖の異常伸長により発症する遺伝性神経変性疾患の総称で、異常伸長 PolyQ 鎖自身が β シートへの異常コンフォメーション変移を生じ、その結果難溶性の凝集体を形成あるいは異常蛋白質間相互作用を獲得することで発症に至ると考えられている。私達は現時点で有効な治療法がない PolyQ 病の治療法を確立することを目的として、これまでに異常伸長 PolyQ 鎖特異的結合ペプチド QBP1 を同定し、QBP1 が異常伸長 PolyQ 蛋白質の毒性 β シート変移・凝集体形成を阻害し、PolyQ 病モデルショウジョウバエの神経変性を抑制することを明らかにしてきた。本研究では 1) QBP1 を脳内広範囲に長期間発現するアデノ随伴ウイルス 5 型 (AAV5) ベクターを用いて PolyQ 病モデルマウスに対する遺伝子治療の効果を明らかにする。また 2) QBP1 と同様に PolyQ 凝集阻害活性を持つ低分子化合物を大規模な化合物ライブラリーからのハイスループットスクリーニングにより同定し、これらのヒット化合物の PolyQ 病モデル培養細胞・動物での治療効果を明らかにし、PolyQ 病治療薬の創薬を目指す。

DISC1 結合蛋白質を標的とした統合失調症の 病態研究

尾崎 紀夫 (名古屋大学・大学院医学系研究科)

統合失調症多発家系の遺伝子解析により、第 1 染色体と第 11 染色体の相互転座が頻発している遺伝子として Disrupted-In-Schizophrenia 1 (DISC1) が報告された。一方、我々の行った、DISC1 結合蛋白質の探索実験により、神経細胞の軸索伸長や神経細胞の移動に関与する 14-3-3 ϵ をはじめとする DISC1 結合蛋白質同定され、その機能を明らかにした。新たに同定した DISC1 結合蛋白質遺伝子は統合失調症の病態に関与する可能性が高いと考え、これら遺伝子を候補として統合失調症との関連解析を行った。その結果、14-3-3 ϵ 遺伝子上の SNPs と統合失調症との関連を見いだした。そこで、今後は以下の諸点を明らかにすることを目標とする。1) SNP がもたらす転写活性化能および蛋白質の発現量への影響を明らかにする。2) 14-3-3 ϵ と DISC1 のノックアウトマウスを用いて、14-3-3 ϵ と DISC1 が in vivo での脳神経病理や行動に与える影響を明らかにする。3) 統合失調症死後脳の発現データベースを用いて 14-3-3 ϵ の関与を検討する。以上から、統合失調症の病態を解明し、病態に即した予防法・治療法へと繋げたい。

機能性精神疾患の皮質錐体細胞回路障害の two hit model 仮説の構築

兼子 直 (弘前大学・医学部神経精神医学講座)

- 1) てんかん・熱性けいれんの責任遺伝子の解析及び発見した遺伝子を導入したモデル動物を作成・機能解析を行い、網羅的なてんかん・熱性けいれんの分子病態解明を行っている。これまでに、ヒトてんかん家系から同定した変異遺伝子導入モデルラット 3 系統・ノックインモデルマウス 1 系統の作出が完了した。
- 2) 自発性痙攣を獲得した遺伝子欠損モデル動物の中で、生命予後・各種スクリーニングで異常がないものを 4 系統選択し、てんかん病態解明をリバースゲノミクス的に解析している。この研究結果を踏まえ、ヒト孤発性てんかんの遺伝子解析を行い、新たなヒトてんかん感受性遺伝子も発見した。

これまでの機能解析から、一遺伝子異常が予想外に多くの遺伝子・蛋白発現に影響し、発達過程で神経伝達機能変異をもたらし、これが特発性てんかんの主要分子病態である可能性を示唆するものと考えている。また、認知、学習、行動障害などを示す家族の有無で同じ蛋白をコードする遺伝子であっても変異が異なることから、それぞれの変異を導入したモデル動物を作成・比較することにより認知障害などの病態を解析できる可能性があるものと考え、検討中である。

ストレス性精神疾患の可視化とナノメディシン

植田 弘師 (長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科分子薬理学分野)

近年、うつ病を中心とするストレス性精神疾患の病態メカニズムについての理解は大きく変わろうとしている。神経伝達物質の合成遊離変調に加え、神経細胞死、神経新生、シナプス形態変化などが新たに注目されている。我々はシナプス形成に重要な樹状突起伸長調節を神経ステロイドが制御するという事実に着目したナノメディシン研究を行っている。ここでいうナノメディシンとは cell-free ナノシステムにおいて評価した機能分子活性を、生体系に戻して検証する手法を指している。我々は、神経ステロイドの分子標的として、樹状突起における微小管形成を促進する MAP2 を仮想受容体として捉えているが、神経ステロイドの種類によってはアゴニスト、アンタゴニストあるいはインバースアゴニストとして機能するものがあることを見出している。本研究プロジェクトの一つのゴールとして捉えているものはストレス性精神疾患病態と治療効果を、経シナプス輸送される WGA-EGFP を遺伝子導入したマウスにおいて可視化することにある。

神経幹細胞に対する気分安定薬の薬理作用と作用機序の解析

等 誠司 (自然科学研究機構・生理学研究所・分子神経生理)

哺乳類の成体脳には神経幹細胞が存在し、特定の領域(海馬や嗅球など)に神経細胞を供給しているが、新生神経細胞の脳機能に対する役割は不明な点が多い。我々は神経幹細胞に直接作用する薬剤をスクリーニングすることにより、気分安定薬と総称される薬剤(リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピンなど)が神経幹細胞の自己複製能を亢進させることを見出した。

双極性気分障害の薬物療法に用いられる気分安定薬は、これまで多くの薬理作用が報告されているが、そのほとんどは非常に高濃度の作用であり、治療効果を説明できるような共通薬理作用は不明である。我々は、気分安定薬が神経幹細胞の活性化を介して、新生神経細胞の供給に何らかの変化を生じ、薬理効果を発揮するという仮説を立てた。

本研究では上記仮説を検証するため、気分安定薬が神経幹細胞の自己複製能を亢進させる分子機構を解明する。すでに、気分安定薬が神経幹細胞において Notch シグナルを活性化することを見出しているため、さらに詳細な分子標的を同定し、新たな薬剤の開発につなげていきたい。また、気分安定薬による神経細胞新生の修飾が、情動の安定化につながる分子・細胞機構を明らかにしたいと考えている。

統合失調症脆弱性遺伝子ディスバインジンによる統合失調症の分子病態研究

橋本 亮太 (大阪大学・大学院医学系研究科附属子どものこころの分子統御機構研究センター)

我々は統合失調症をはじめとする精神疾患の分子に基づく研究を行っています。テーマは大きく分けて二つあり、ひとつは精神疾患の脆弱性遺伝子を同定する臨床研究であり、もうひとつはすでに同定された脆弱性遺伝子の機能を明らかにする基礎研究です。臨床研究においては、遺伝子解析を中心として、精神疾患の中間表現型と考えられている認知機能、脳画像、神経生理学的所見、遺伝子発現との関連を検討することにより、新たな脆弱性遺伝子を見出すことを目的としています。基礎研究では、ディスバインジンなどのすでに同定された統合失調症の脆弱性遺伝子について、その機能を明らかにすることにより病態を解明することを目的としています。その成果として、ディスバインジン遺伝子が日本人においても統合失調症と関連することを初めて示し、ディスバインジンの神経系における機能(グルタミン酸の放出や神経保護作用への関与)を世界で初めて報告しました(*Hum Mol Genet*, 13:2699 - 2708, 2004)。このように臨床研究と基礎研究を結びつけることにより、精神疾患の病態を解明し、新たな治療法の開発を目指した研究を行っています。

平成18年度特定領域研究「統合脳」研究成果トピックス

プレス発表一覧

領域	氏名	所属	新聞社・掲載日	掲載タイトル	発表論文
1~5	脳企画展		読売新聞(2006年3月15日夕刊9面)	体感する最新研究	
			朝日新聞(2006年5月4日19面)	脳・脳・脳・・・私の脳も活性化	
			読売新聞(2006年5月27日)	脳の不思議 分かった？	
2	虫明 元	東北大学 医学系研	読売新聞(2006年5月19日)	数手先読む前頭前野	Neuron. 50(4): 631-41(2006)
			朝日新聞	将棋の次の一手、その次、次…瞬時に分担 先読み脳細胞 解明	
			河北新報(2006年5月19日)	目標に合わせ>作業手順決定>実行 脳の前頭前野が指示 「先読み」実験で解明	
2	福山秀直	京都大学 医学研究科	朝日新聞(2006年5月19日3面)	脳の謎に迫る 神経活動把握へ新撮影法 京大グループ開発	Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 103(21): 263-8(2006)
			京都新聞(2006年5月19日30面)	大脳皮質の神経細胞活動 MRIでキャッチ 京大グループが成功	
3	渡辺雅彦	北海道大学 大学院医学研究科	日経産業新聞(2006年5月5日)	「脳内麻薬：北大、産生場所を特定、幻覚緩和の治療薬に道」	J. Neurosci. 26(18): 4740-51(2006)
			北海道新聞(2006年5月8日夕刊)	「痛み物質 脳内”工場”解明」	
3	尾藤晴彦	東京大学 大学院医学系研究科	Nature Reviews Neuroscience (3月号Volume 7 1面)		J. Neurosci. 26: 763-774(2006)
3	大塚稔久	富山大学 大学院 医学薬学研究部	日刊工業新聞(2006年4月20日24面)	神経発生つかさどるリン酸化酵素 情報伝達にも関与	Neuron. 50(2): 261-75(2006)
			日経産業新聞(2006年4月20日11面)	神経の情報伝達 調節の酵素発見	
			科学新聞2006年4月28日		
3	平井宏和	群馬大学 大学院医学系研究科 神経生理学分野	日経新聞 (2006年6月12日朝刊科学面)	無害化HIV使い小脳細胞狙い撃ち	
			北國新聞 (2006年6月1日朝刊)	脳の遺伝子治療に前進 無害化HIVで神経細胞操作	
3	岡 良隆	東京大学 大学院理学系研究科	毎日新聞(2006年2月1日東京朝刊)	「なぜなぜ科学：やる気が出る時、脳では何が起きているの？」	
			MSN-Mainichi INTERACTIVE (2006年2月1日)	「なぜなぜ科学：やる気が出る時、脳では何が起きているの？」	
4	能瀬聡直	東京大学 大学院理学系研究科	日経産業新聞(2006年1月19日)	脳神経結合の目印発見	Neuron. 49(2): 205-213(2006).
			毎日新聞(2006年1月22日)	神経の誘導物質発見	
			朝日新聞(2006年1月24日夕刊)	正しくつながる神経細胞の目印	
			科学新聞(2006年1月27日4面)	神経細胞の正確な配線機構解明	
			読売新聞(2006年2月1日)	脳神経結合の目印特定	
4	貝淵弘三	名古屋大学 大学院医学系研究科	朝日新聞(2006年3月15日30面)	血管収縮の酵素解明 高血圧などの血医療薬期待	Structure. 14(3): 589-600(2006)
			中日新聞(2006年3月15日3面)	血管収縮の酵素解明 高血圧など治療期待	
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	読売新聞(2006年3月24日朝刊2面)	新たんぱく発見、膠原病リウマチに関連	Science. 312(5773): 589-92(2006)
			日本経済新聞 (2006年3月24日朝刊15面)		
			日刊工業新聞(2006年3月24日)	動物ゲノムでウイルス殺菌	
			Yomiuri Online(2006年3月24日)	膠原病に関連の新たんぱく質発見、感染症治療へ期待も	
			Science, Perspective 2006 APRIL 28 Volume312		
			Nature Structural & Molecular Biology, News and Views (2006 MAY Volume13 Number 5)		
			Nature Chemical Biology, News and Views		

領域	氏名	所属	新聞社・掲載日	掲載タイトル	発表論文
4	星野幹雄	京都大学 大学院医学研究科	科学新聞(2005年7月29日4面)	星野氏ら創生、解析 各種神経細胞の発生機構解明へ	Neuron. 47(2): 201-13(2005)
			日本経済新聞(2005年7月25日23面)	小脳持たないマウス 健康体並みに長生き	
			時事通信(2005年7月21日)	小脳なくても生存可能=遺伝子変異マウスで発見-京大助手ら	
4	吉原良浩	理化学研究所	読売新聞(2006年2月8日夕刊14面)	「脳しなやかにキープ-たんぱく質の働きを発見」	J. Neurosci. 26(6): 1776-86(2006)
			日本経済新聞(2006年2月8日夕刊16面)	「脳の柔軟さ保つたんぱく質発見-理研など研究チーム」	
			日刊工業新聞(2006年2月8日23面)	「終脳たんぱく質がシナプスを柔軟に-理研がメカニズム解明」	
			フジサンケイ ビジネスアイ(2006年2月9日27面)	「脳を柔軟に保つたんぱく質-理研など発見、疾患の解明に期待」	
			化学工業日報(2006年2月9日8面)	「脳を柔軟に保つたんぱく質発見-理研など研究グループ、記憶障害など、治療法確立に道」	
			しんぶん赤旗(2006年2月9日14面)	「脳の柔軟性保つたんぱく質解明-発達障害治療への期待」	
			科学新聞(2006年2月10日)	「脳の柔らかさ保つタンパク質発見-理研、東大などの共同研究チーム-脆弱性X症候群、新薬開発研究への期待」	
5	岡澤 均	東京医科歯科大学 難治疾患研究所	Yahoo!Japan News(2006年2月16日)	細胞死を抑えるたんぱく質発見、神経変性疾患に効果？」	J. Cell Biol. 172(4): 589-604(2006)
			日刊工業新聞(2006年2月14日)	神経変性疾患起こす神経細胞死東京医歯科大学が抑制分子発見	
			科学新聞(2006年2月24日)	神経変性疾患誘発緩慢な細胞死解明	
			日本経済産業新聞(2006年2月14日朝刊9面)	神経難病 進行の遅さ原因解明 東京医科歯科大 細胞死に新型	
			読売新聞(2006年2月16日夕刊)	異常細胞の自殺抑制 医科歯科大など たんぱく質発見	
5	水島 昇	東京都臨床医学 総合研究所	毎日新聞(2006年4月20日日刊)	細胞の掃除できず神経性疾患	Nature. online 19 April(2006)
			朝日新聞(2006年4月20日日刊)	細胞「自食」で体のゴミ処理	
			読売新聞(2006年4月20日)	アルツハイマー病一因 細胞の自食作用が防止	
			朝日新聞(2006年5月26日夕刊)	異常たんぱく質たべちゃいます	
5	加藤忠史	理化学研究所 脳科学 総合研究センター	毎日新聞(2006年4月18日朝刊29面)	そううつ病マウス作成 治療法、新薬開発に有用	Mol. Psychiatry. 11(6): 577-93(2006)
			読売新聞(2006年4月18日朝刊2面)	遺伝子工学の手法でそううつ病似マウス	
			日経産業新聞(2006年4月18日朝刊9面)	そううつ病 実験マウス開発 理研と名大、新薬開発に道	
			日刊工業新聞(2006年4月18日朝刊33面)	ミトコンドリアの機能障害 躁うつ病関与解明	
			化学工業日報(2006年4月18日朝刊5面)	躁うつ病症状 実験用マウスを作出 理研治療薬開発に活用へ	
			日本経済新聞(2006年4月18日夕刊18面)	躁鬱病マウス開発 知見と名大チーム 新治療法に光	
			東京新聞(2006年4月18日夕刊10面)	そううつ病症状、マウスで確認 ミトコンドリアの機能障害が原因?	
			科学新聞(2006年4月21日)	ミトコンドリア機能障害仮説利用 躁うつ病も出るマウス作製 発症機	
朝日新聞(2006年4月25日夕刊7面)	躁うつ病のモデルマウス				

虫明 元

東北大学
医学系研

領域 2

Neuron. 50(4):631-41
(2006)

ゴールが与えられた時に、その達成手順を見出し実行する過程に前頭前野が細胞レベルでどのように関わるかを明らかにする目的で、サルにコンピュータ上の迷路課題を訓練して前頭前野から細胞活動を記録した。すると行動開始前の準備期間に、前頭前野の細胞活動は、最初の手順のみならず、2手目、さらに3手目に行うカーソル移動方向を、既に反映している事が明らかになった。一方で、将来の手の動作に関しても細胞活動を調べたが、ほとんど反映されていなかった。また実行中の細胞活動を調べてみると、前頭前野の準備期間に活動を示す細胞の一部は、再度その細胞の予測した時期に細胞活動をしめた。準備期間の細胞活動と、実行期間の細胞活動は相関を示していた。一次運動野の細胞活動も調べたが、カーソル移動を反映する細胞はほとんど無く、手の動作を反映する細胞がほとんどであった。前頭前野が先読みに関与することが細胞レベルで明らかになった。

福山 秀直

京都大学
医学研究科

領域 2

Proc. Natl. Acad. Sci.
U S A.
103(21):8263-8(2006)

脳の機能と構造を結びつける機能マッピングは、脳の仕組みを知るうえで、また臨床医学においても、多彩な応用がなされている。なかでもBOLD法に基づく機能的MRIが最も広く活用されているが、これで検出されるのは血流変化という現象に基づいたものであり、脳活動そのものではない。このことは血管が活動しているように見えるといった質的な誤差を生じ、また時間的・空間的な分解能の限界も、血流現象によって規定されてきた。

今回我々は、拡散強調MRIを用いて、脳の神経活動そのものと時間的に近い信号変化を検出した。この変化は拡散強調の度合いを強くするほど顕著となり、血流変化よりも3秒ほど先行していたので、脳血流の変化によるものではない。拡散強調信号は脳虚血の早期発見に応用されるなど、組織構造の変化に敏感であることから、脳活動に伴う組織の形態的な変化が原因となっている可能性がある。脳機能マッピングの新たな手法としての発展が期待される。

渡辺 雅彦

北海道大学
大学院医学研究科

領域 3

J. Neurosci.
26(18):4740-51(2006)

脳内マリファナ類似物質の産生部位の解明

シナプスでの情報伝達は、活動や経験により柔軟に変化することができ、これが記憶や学習などの高次脳機能の基盤となっている。近年、シナプスの活性化に伴い、脳内でマリファナ類似物質（内在性カンナビノイド）が作られ、カンナビノイド受容体CB1と結合してその作用を発揮することがわかってきた。このマリファナ類似物質は、これまでの神経伝達物質とは異なり、シナプス後側から前側へ逆向きに働いてシナプスでの伝わりやすさを変化させ、記憶の消去やニューロンの活動の制御に関わっている。しかし、これらの制御に関わる脳内マリファナ類似物質が、一体ニューロンやシナプスのどこで作られ、どのような経路で運ばれ、シナプス機能を調節しているのかは全く不明であった。

今回の論文では、マリファナ類似物質を作り出す酵素であるジアシルグルセロール リパーゼに注目し、脳内での発現と分布を解析した。その結果、この酵素が、シナプス後側の特定の部位に集積し、しかもその集積部位がカンナビノイド受容体の分布特性に対応している事実が判明した。精緻な運動機能に関わる小脳では、興奮性シナプスと抑制性シナプスとともにカンナビノイド受容体を豊富に発現し、合成酵素は両者の中間地点に集積していた。一方、記憶や学習に関わる海馬では、受容体が少ない興奮性シナプスの近傍にまで集積していた。これらの結果は、マリファナ類似物質の産生がシナプス後側に選択的であることを分子レベルで証明すると同時に、興奮と抑制の微妙なバランスを保てるようにマリファナ類似物質の産生部位が調節され、シナプスの伝わりやすさが巧妙に制御されていることを物語る。

今回の研究成果は、2006年5月3日出版の*Journal of Neuroscience* 誌（神経科学ジャーナル、米国）に、この号のハイライト（*This Week in The Journal*）として掲載された。

尾藤 晴彦

東京大学
大学院医学系研究科

領域 3

J. Neurosci. 26:763-774
(2006)

PSD-95はシナプス後部にある重要な足場蛋白質であり、興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体と結合する。シナプスでのシグナル伝達に不可欠と予想されてきたが、そのドメイン構造のモジュール性の意義は不明であった。本研究により、PDZドメインは結合を定量する機能ユニットであり、PDZドメインの総和的結合力がPSD-95自身のクラスター密度に加え、スパイン形態も制御するということが新たに解明した。これまでにもPSD-95結合タンパク質には細胞骨格制御に関わる分子が多数含まれていることが明らかにされている。即ち、PSD-95は神経回路形成途上に、後シナプスにおけるシグナル伝達強度とスパイン形成・成熟を協調的に制御する機能を持つことが示唆される。

本成果により、シナプス形成・成熟の過程における重要な制御機構の一つが明らかにされた。

大塚 稔久

富山大学
大学院医学薬学研究部

領域 3

Neuron, 50(2):261-75
(2006)

シナプス小胞とアクティブ・ゾーンに局在するリン酸化酵素SADによる神経伝達物質放出の制御機構／

神経回路網のつなぎ目の部分は“シナプス”として知られていて、シナプス前部のアクティブゾーンと呼ばれる特殊な構造体から、様々な神経伝達物質が放出されます。しかしこのアクティブゾーンの分子構造とその機能発現にかかわるシグナル伝達機構については現在も多くの謎が残されたままです。本論文では、セリン・スレオニンリン酸化酵素 SADが神経終末のシナプス小胞およびアクティブ・ゾーンに特異的に局在し、キナーゼ活性に依存して神経伝達物質の放出を制御していることを明らかにしました。さらに、アクティブゾーン蛋白質のひとつであるRIM 1をリン酸化することを明らかにしました。本論文は、アクティブ・ゾーン特異的に存在するリン酸化酵素がアクティブ・ゾーン蛋白質を直接リン酸化するという、はじめての報告です。これを機に、今後アクティブ・ゾーンの形成・維持・機能発現におけるリン酸化ネットワークの全貌が明らかになることが期待されます。

平井 宏和

群馬大学大学院
医学系研究科
神経生理学分野

領域 3

HIV由来レンチウイルスベクターを用いて、小脳皮質の抑制性神経細胞である星状細胞および籠細胞に特異的に外来遺伝子を導入する方法を開発した。生物の染色体内において、遺伝子発現を制御するプロモーターにはさまざまな種類がある。あるプロモーターはすべての細胞で機能を持つのに対し、別のプロモーターは神経細胞のみでしか働かない。今回、我々が使用したプロモーターはすべての神経細胞で働くと考えられていた。ところがレンチウイルスベクターと組み合わせることで星状細胞と籠細胞のみでしか働かないことを発見した。

星状細胞と籠細胞は、小脳皮質に存在する5種類の神経細胞のうちの2つで、小脳皮質内の興奮性神経回路を抑制的に調節、すなわち小脳の神経活動においてブレーキの役割を果たしていると考えられている。しかし、どのように、どれだけの寄与があるのかなど詳細は全く不明である。本発見により、これら2つの神経細胞にさまざまな外来遺伝子を導入することが可能になり、これまで研究が遅れていた星状細胞と籠細胞が小脳機能に果たす役割を、生体で詳細に解析することが可能となる。

岡 良隆

東京大学
大学院理学系研究科

領域 3

ゴナドトロピン（生殖腺刺激ホルモン）放出ホルモン（GnRH）は、視索前野ニューロンの細胞体で産生され、からだの内外の環境変化に応じて神経終末から分泌され、下垂体からのゴナドトロピン放出を調節するペプチドホルモンとして以前からよく知られていた。我々はこのに加えて、脳下垂体機能には直接関与せず、脳内に広く神経突起を伸ばしている一群のGnRHニューロン（終神経GnRHニューロン）を見つけた。このような「ホルモンとしてはたらないホルモンを産生するニューロン」が脳の中で何をしているのか、という素朴な疑問に対して、これまでに、細胞体は脳の一箇所に集まっているが、神経突起は脳内にくまなく分布していること、互いに電氣的にカップルしつつ規則的なペースメーカー活動をしていること、などがわかってきた。これらが動物個体においてどのような役割をしているのか？という疑問を行動学的に研究し、現在のところ、おそらくそれらは本能行動において動機付けのレベルを調節しているのではないかと、つまり、動物の「やる気」のあるなしを決めているのではないかと考えられるような実験結果を得ている。

能瀬 聡直

東京大学
大学院理学系研究科

領域 4

Neuron. 49(2):205-13
(2006)

私たちが秩序だった行動をとれるのは、神経のネットワークが、特定のパターンで脳や体内において配線されているからである。このような神経の配線は、発生過程において、神経細胞が決まった道筋に沿って突起を伸ばし、正しい相手と結合することにより形成されるが、そのしくみはよく分かっていない。特に無数の細胞が密集している脳内において、神経細胞がどのようにして特定の相手を探し出すのかは大きな謎であった。

われわれは、理化学研究所と共同で、カブリシャスという細胞接着分子が、脳内の特定の領域に存在する「目印」として働き、神経細胞どうしが、多数の細胞のなかからお互いを見つけだし、結びつくのを手助けする役割を果たしていることを見いだした。この結果は、脳内の神経回路形成のしくみの理解に大きく貢献するとともに、神経再生治療の開発にも役立つかもしれない。

貝淵 弘三

名古屋大学
大学院医学系研究科

領域 4

Structure. 14(3):589-600
(2006)

薬剤設計において蛋白質リン酸化酵素(キナーゼ)は最重要標的である。Rhoキナーゼ (ROK α 、あるいはROCK2)は、アクチンフィラメントの収縮、ストレスファイバー形成などの細胞骨格の再構築、細胞接着における接着域の足場形成を誘導する。生理学的には血管平滑筋の収縮に関与するので、Rhoキナーゼ阻害剤は高血圧、脳梗塞、心筋梗塞等の生活習慣病の治療薬として世界中から絶大な注目を集めている。また、Rhoキナーゼは神経突起の退縮にも関与するので、軸索再生や脊髄損傷の治療薬としても有望であると考えられている。Rhoキナーゼは、活性型RhoAが直接結合する事によって活性化され、種々の基質をリン酸化した後不活性化することが知られているが、その構造変化を伴う活性制御機構は今まで不明であった。今回、結晶構造研究で初めてRhoキナーゼの立体構造やその活性制御メカニズムが明らかとなった。また、クモ膜下出血時の脳血管攣縮を緩和する薬剤として既に臨床応用されているファスジル (fasudil, HA-1077)とRhoキナーゼの相互作用構造を明らかにした。これらの研究成果は、Rhoキナーゼを分子標的としたより高度な薬剤設計を可能とし、高血圧などの生活習慣病や脳神経系損傷の治療薬開発を飛躍的に発展させると考えられる。

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

領域 4

Science. :312(5773):
589-92. (2006)

電気信号に関わる「電位依存性イオンチャネル」は電気信号を感知するための「センサー」とイオンが通過する「孔」から成る。昨年我々は尾索動物カタユレイボヤのゲノムから、「イオンチャネル」の電位センサードメイン(VSD)をもちながら一方でポア(孔)を欠き、代わりに酵素をひとつの分子の中に併せもつ電位依存性酵素Ci-VSPを報告した(Murata et al, Nature, 2005)。更に電位センサーをもつ分子を検索したところ、従来の電位依存性イオンチャネルのVSDに対応する構造だけをもち、「孔」も「酵素」のドメインをもっていない新たな分子を発見した(VSOP (voltage sensor only protein)と命名)。発現系細胞への強制発現によりマウスVSOPの分子機能の解析を行ったところ、驚いたことに、VSDの構造しかないにも関わらず膜電位依存的にプロトン(H⁺)を透過させる機能をもつことが判明した。電位依存性プロトンチャネルは、巻き貝のニューロンや、白血球やミクログリアなどで記載され、活性酸素の生成時での膜電位と細胞内pHの調節に必要な生理機構を考えられてきたが、その分子実体は長い間不明のままであった。VSOPは、今後感染防御機構や膠原病、アレルギー、神経疾患などにおける細胞内pHや膜電位シグナルの役割を解析する上で重要な分子と考えられる。更にVSOPのシンプルな構造と機能のユニークさから、この分子動作原理の解析は、今後イオンチャネルの動作原理一般や、様々な生命現象に関わるプロトンの透過機構などを理解する上で、重要な視点を提供すると考えられる。(Sasaki et al, Science, 2006)

星野 幹雄

京都大学
大学院医学研究科

領域 4

Neuron. 47(2):201-13
(2005)

我々は、成体において小脳の無い（小脳皮質が全て失われた）突然変異体マウスを創生し、その解析から小脳を構成する興奮性および抑制性神経細胞のうち、抑制性神経細胞の誕生を司る遺伝子を発見した。このマウスはよろめく、頻繁に転倒するなど小脳失調性症状を示す。

小脳は数種類の興奮性神経細胞と抑制性神経細胞とから構成されているが、それぞれが誕生するしくみについてはほとんど解っていなかった。今回の発見は、小脳皮質を完全に失いながらも生存し、寿命を全うする世界で初めての突然変異体マウス・セレベレス（cerebelless）を得たことから始まった。この突然変異の原因遺伝子として、すい臓の発生で重要な働きをしていることが知られているPtf1 aを同定した。そして、小脳の全ての抑制性神経細胞（GABA作動性神経細胞）がPtf1 a遺伝子を発現する小脳脳室帯の神経上皮細胞から生み出されること、さらにその過程でPtf1 a遺伝子が中心的な役割を果たしていることが明らかにされた。本研究は、小脳における抑制性神経細胞の誕生のしくみを初めて明らかにしたものであるが、この遺伝子の異常によって糖尿病と運動失調をきたす病気も最近報告されていることから、今回の成果がヒトの病気の理解にもつながると期待される。また、小脳の大部分を占める皮質が完全に無くなくても生存は可能であること、すなわち、小脳そのものは生存には必要とされないということが、具体的に示されたことも重要な発見である。

吉原 良浩

理化学研究所

領域 4

J. Neurosci. 26(6):
1776-86(2006)

やわらかな脳を保つために必要なタンパク質「テレンセファリン」／

記憶、学習など脳の高次機能発現過程において、神経細胞間の結合部位であるシナプスの形態が柔軟に変化することが知られています。しかしながらその分子メカニズムの詳細については不明でした。私たちは、ほ乳類において、学習、記憶、認知、情動など高次脳機能を司る終脳と呼ばれる脳領域に特異的に発現するタンパク質「テレンセファリン」に注目し、その局在・機能についての研究を行いました。テレンセファリンは、発達期の脳の神経細胞に多く存在し、運動性に富み、新しいシナプスの形成に重要な役割を果たす樹状突起フィロポディアに豊富に含まれることを見いだしました。さらに、神経細胞にテレンセファリンを過剰発現させると、樹状突起フィロポディアの数が劇的に増加しました。逆にテレンセファリン欠損マウスでは、神経回路が環境によって大きく変化する発達期において、すでに安定なシナプス構造であるスパインがたたくさんできあがっていました。これらの結果は、テレンセファリンが樹状突起フィロポディアの形成・維持を促進することで、神経回路をやわらかく保ち、情報の入力に伴うシナプスのつなぎ替えを容易にしていることを示唆しています。本研究成果は、米国の科学雑誌『*Journal of Neuroscience*』（2月8日号）に掲載されました。

岡澤 均

東京医科歯科大学
難治疾患研究所

領域 5

J Cell Biol. 172(4):
589-604(2006)

転写抑制によって生じる新しい神経細胞死のかたち～神経変性疾患における細胞死についての研究～

神経変性疾患は、異常タンパク蓄積がおり、機能障害を経て選択的な細胞死が生じる点で共通性を持つ。いずれの疾患も進行は極めて緩徐である(概ね2～20年)。ヒト脳病理所見から神経細胞死が起きていることは確実であるが、細胞死の本質については明らかではない。アポトーシスやネクローシスは非常に速いプロセス(数時間程度)であり、変性における細胞機能障害から細胞死までの緩慢さとの間に乖離が見られた。

一方、ポリグルタミン病では、神経細胞において転写障害が生じることが知られていた。本研究では、岡澤らはRNA合成特異的阻害剤によって神経細胞におきる変化について解析した。その結果、1) 転写を抑制された神経細胞は極めて緩慢な細胞死を生じること、2) その形態学的・生化学的特徴はアポトーシスあるいはネクローシスとは異なること、-岡澤らはこの細胞死をトリアド(TRIAD: Transcriptional Repression-Induced Atypical Death of neurons)と命名した- 3) YAPdeltaCと名付けた新規分子がトリアドを調節すること、4) ヒトの神経変性においてYAPdeltaCが関与する可能性があること、5) YAPdeltaCを用いてショウジョウバエモデルの神経変性を抑制できることを明らかにした。本研究は神経変性の新しい細胞死モデルを提唱するものである。なお、本研究の成果は、2006年2月13日発行の*Journal of Cell Biology*に掲載された。

水島 昇

東京都臨床医学総合研究所

領域 5

Nature. online 19 April
(2006)

オートファジーは細胞内の大規模なタンパク質分解機構であり、代表的役割としては栄養が不足した時に細胞が自身の一部を分解することでアミノ酸を自給自足することが知られています。今回私たちは、神経細胞でオートファジーが単に栄養素供給としてだけでなく、細胞内の恒常的な代謝回転に寄与し、細胞内環境の品質維持にも機能していることを示しました。神経組織でのみ特異的にオートファジーの能力を欠如するマウス(神経系特異的Atg5ノックアウトマウス)を作製して、解析を行ったところ、このマウスは正常に生まれるものの、徐々に神経細胞内に異常(ユビキチン化)タンパク質とその凝集体が蓄積し、一部の神経細胞に変性・脱落を認めました。これに加え、生後4週目頃からは進行性の運動障害も観察されました。これらの研究結果は、オートファジーが神経細胞内浄化としての機能を果たしていることを示しています。多くの神経変性疾患に共通する特徴のひとつが細胞内の異常タンパク質蓄積であることを考えると、今回の成果はこれらの神経変性疾患の発症のメカニズムや治療戦略に新たな視点を与えるものであると考えられます。

加藤 忠史

理化学研究所
脳科学総合研究センター

領域 5

Mol. Psychiatry. 11(6):
577-93 (2006)

躁うつ病（双極性障害）にミトコンドリア機能障害が関連 - 初めての躁うつ病モデル動物の可能性 -

躁うつ病には遺伝的体質が関与するが、その原因は未だ不明である。理研BSI精神疾患動態研究チームは、躁うつ病患者で脳エネルギー代謝障害が見られること、躁うつ病とミトコンドリアDNA (mtDNA) 変異や多型が関連していること、ミトコンドリア病患者が時に躁うつ病症状を呈するなどの事実から、mtDNAの異常によりミトコンドリアのCa²⁺取り込みが障害され、神経可塑性の変化や神経細胞の脆弱性を生じることが躁うつ病の原因であるとの「ミトコンドリア機能障害仮説」を元に研究を進めてきた。今回同チームの笠原和起研究員らは、名古屋大学の鍋島俊隆教授らとの共同研究により、mtDNA変異が神経細胞特異的に蓄積する遺伝子改変マウスを作製し、このマウスが周期的な行動量変化、行動量の日内変動の異常など、躁うつ病類似の行動異常を示し、この行動異常は気分安定薬であるリチウムにより改善し、躁転を惹起する三環系抗うつ薬で悪化することを示した。この結果は、ミトコンドリア機能障害が躁うつ病と関連している可能性を強く示唆しており、病態解明や新規治療薬の開発研究につながることを期待される。

European Diploma in Cognitive and Brain Sciences

2005-2007報告記

玉川大学学術研究所 坂上 雅道

2006年3月13日から17日まで、ドイツ北部Bremen郊外のDelmenhorstで行われたEuropean Diploma in Cognitive and Brain Sciences 2005-2007 (EDCBSⅢ) に講師として参加してきました。このユニークなレクチャーコースは、The Hanse Institute for Advanced Study (HWK) というこの地方の州により運営されている研究所が主体となり、the Volkswagen Foundationのサポートで行われています。対象はヨーロッパとイスラエルの大学の博士課程に所属する学生で、今回は9カ国から18人が参加していました。今回は3シリーズ目となるこのレクチャーコースのユニークさは、厳選された将来の認知・脳科学を担う博士課程の学生に、2年間にわたり8つのテーマで集中講義を行っていくところにあります。1テーマ1週間で、半年に1度2テーマ2週間の合宿を行います。会場はDelmenhorst郊外にあるHWKの本場で、講師はここで寝泊りします。ただ、学生を泊めるほどの規模はないので、彼らは歩いて30分ほどの町のホテルに滞在します。テーマはinterdisciplinaryということが強く意識されていて、将来の世界をリードする認知・脳科学者に必要な知識を叩き込んでやる、という主催者の意気込みを感じます。現在のシリーズ (EDCBSⅢ) は、以下の通りです。

テーマ1 : Memory Systems and Memory Disorders (Organizer: Irene Daum, Bochum)

テーマ2 : Brain Imaging (Organizer: Peter Hagoort, Nijmegen)

テーマ3 : Decision Making in Mind and Brain (Organizer: Leonardo Chelazzi, Verona)

テーマ4 : Modelling (Organizer: George Houghton, Bangor)

テーマ5 : Social Cognition (Organizer : Harold Bekkering, Nijmegen)

テーマ6 : Top Down and Bottom up Control (Organizer: Jan Theeuwes, Amsterdam)

テーマ7 : Consciousness (Organizer: Andreas K. Engel, Hamburg)

テーマ8 : Language : Cognitive and Brain Mechanisms of Word Processing (Organizer: Manuel Carreiras, La Laguna)

私が参加したのは、テーマ3 (Decision Making in Mind and Brain) です。講師は、オーガナイザーのLeonardo Chelazzi (Verona大学) の他に私とMichael Shadlen (Washington大学)、Roger Carpenter (Cambridge大学) そしてキーノートスピーカーとしてWilliam Newsome (Stanford大学) です。

講義は、オーガナイザーのChelazziによる全体の導入的に始まり、毎日3人の講師 (坂上、Shadlen、Carpenter) が1時間半の講義を3日間行います。私は行動決定に関するサルの前頭前野と基底核ニューロンの話を、Shadlenはランダムドットモーションを使ったdecision taskにおけるサル頭頂葉のニューロン活動の詳細を、そしてCarpenterはベイズ推定を背景に行動決定と反応時間の関係を、それぞれ計4時間半ずつ講義しました。それにキーノートスピーカーの講義 (1時間半×2回) と学生による課題発表 (1日) が入ります。Newsomeによる2回の講義のうち1回は、サル頭頂葉ニューロンとmatchingの法則の関する最近の実験の話でしたが、もう1回は予定としては自分の半生を振り返る話だったのですが、Newsomeの「自分の話よりこっちのほうが君らには必要だ」という考えから、Cajarの話になりました。Cajarの科学にたいする真摯な態度

を淡々と説明するNewsomeに彼自身の研究にたいする冷静かつ情熱的な姿勢を感じ、彼の人柄を知ることができるとてもよい講義でした（Newsomeのまわりにはいつも学生が集まっていた）。

学生は、主催者側が「厳選したヨーロッパトップクラスの学生」と自慢するだけあって、極めて優秀な若者たちでした。認知科学と脳科学が全体のテーマであったため、心理学を専攻する者が多かったのですが、神経生理や数理モデルにいたるまで幅広い分野から与えられた課題も難なくこなし、誰が講師かわからなくなるほど突っ込んだ活発な議論が展開されました。私も前頭前野の抑制機能について話題を提供したのですが、講師そっちのけで抑制についての大discussionが始まってしまいました。アメリカの学生に比べるとみなシャイで一見おとなしいのですが、いざ議論となると豹変します。学生は以前に2週間の合宿を済ませているので、すでに顔見知りになっていて、議論もしやすいようでした。

1週間ずっと、食事も講義も学生・講師全員出席で過ごしていると、学問的なこと以外もいろいろ見えてきます。噂にたがわずNewsomeはひょうきんな一面を持っているし、Shadlenはサッカー大好き、Carpenterはプロ顔負けのピアニストで毎朝講義室のグランドピアノでイギリス組曲を弾いてくれました（講釈も加えて）。休み時間に外でタバコを吸うのはスペインから来た女の子たちで、一部の学生は休みになると娯楽室でテーブルサッカーです。このテーブルサッカー、私はやったことがなく学生に教えてもらいましたが、ヨーロッパの学生はほぼみんなできます。ヨーロッパのサッカー文化の深さを知らされました。最終日は、学生たちが町のレストランに講師を招待してくれ、夜を徹して騒ぎました。私は疲れて12時過ぎに宿舎に帰ったのですが、NewsomeとChelazziは朝まで付き合ったそうですし、Shadlenは翌朝、パプから直接飛行場に向かったということです。

とにかく、知的に楽しい1週間でした。こんな充実したコースを8回も受けられる学生たちは本当にうらやましい。エリート教育についてまじめに考えたことはありませんでしたが、エリートを集めて行う講義と議論の効率のよさに、新鮮な驚きを感じました。同時に、1大学ではとてもカバーしきれない幅広いテーマをこの深さで、こんなに優秀な学生を集めて教育しているヨーロッパに、将来の日本の神経科学は太刀打ちできるのだろうか、と不安がよぎりました。



写真1 レクチャーコース会場のHWK本部



写真2 LotteとIngrid。最も頭の良い質問をするIngridは、日本の女子高生は写真を撮るときはこうやるんでしょ、とピースをしました。

シンポジウムReward and decision making in cortico-basal ganglia networkに参加して

玉川大学学術研究所 鮫島 和行

UCLA conference centerで2006年6月1日からひらかれたシンポジウムReward and decision making in cortico-basal ganglia networkに参加した。UCLA conference centerは、標高2000m近くのLake Arrowhead湖畔にあり、夏のCaliforniaであるにも関わらず、気温もさほど高くなく非常に快適な気候にある。ここで4日間にわたって、報酬に基づく意思決定機構を研究する研究者の講演・議論が連日おこなわれた。

シンポジウムはUCLAのBernard Balleine先生、玉川大学の坂上雅道先生、CaltechのJohn O'Doherty先生、沖縄大学院の銅谷賢治先生が中心となって講演者を集め、ラット・マウスの条件付けと行動・破壊実験を中心とする研究から、サル神経活動記録／破壊実験、ヒトの機能的磁気共鳴画像 (fMRI) などを使ったイメージング研究・頭蓋内磁気刺激 (TMS) まで、非常に多岐にわたった研究手法を用いた総勢26名の研究者が一堂に会し、皮質・大脳基底核という共通の回路の意思決定に関わる役割についての講演・議論をおこなうという、他の学会やシンポジウムではあまり見られない光景が繰り返されていた。日本からは、坂上先生・銅谷先生以外にも渡邊正孝先生、小林康先生が講演された。

会議に参加してまず感じたことは、ほとんどの講演者が実験のみ・理論のみの研究をしているのではなく、ある理論的説明を実験結果によって検証する、実験結果から新たな理論を提示する、または、従来の理論を新たに拡張し脳活動との対応を取るというスタイルで研究をしていることであった。

特に、報酬の時間割引問題に関しては、理論的枠組みと行動実験手法の蓄積が多く、行動・理論と脳活動を対応付ける研究が多数紹介されていた。将来得られる報酬がいつ得られるのかは意思決定上重要な要素となる。生物にとって生きている時間は有限であるため、遠い将来に報酬が得られてもそれに意味がない場合もある。そこで、理論上、将来の報酬を割り引いたうえで価値を判断し選択を行うというモデルを用いて行動を説明する。この割り引かれた報酬予測が脳のどこで表現され意思決定が行われるか？どのような時間割引関数を使っているのか？どのように割引率を制御しているだろうか？等々が最近の主な話題である。ラットにおいて割り引かれた価値の情報が前頭眼野に相当する領域にコードされている可能性をGeoff Schoenbaumが報告した。Nicolas Schweighoferは、ヒトにおける時間的割引関数が指数関数的に減少することを、また血中のセロトニンレベルによってその割引率が影響されること、またセロトニンレベルの違いによって線条体の異なる部位が賦活されることを示した。サルでは、Schweighoferの研究に触発されてDaeyeol Leeが同様のタスクを訓練しているという。Leeのラボでは、前頭前野を含む多領野での神経活動を計測しており、この問題での各皮質の役割についてのコーディングの解明が期待される。このように、将来報酬の時間割引問題という同じ問題設定を、ラット・サル・ヒトなどさまざまな被験者を使って実験を行い議論が行えるのも、共通に扱える理論を使って実験計画を立てることによって可能となっているのだろう。

もうひとつ感じたことは、これまで行われてきたような、ある意思決定課題を被験者や動物に行わせたときの脳活動を計測し、それと行動との相関を取るのみでなく、脳になんらかの操作を加える研究が多く見られたことである。ラットではBernard Balleineが条件付けとdevaluationの手法を用いて背外側線条体と背内側線条体の機能の差についての研究、サルではMatthew RushworthのラボのMark Waltonが前部帯状回皮質の破壊実験と報酬-行動連関の学習への影響や、Okihide Hikosakaの尾状核へのドーパミン受容体アンタゴニスト局所注入による遅延サッケード課題での報酬バイアスへの影響についての研究、ヒトでもDaria KnochがTMSを用いた背外側前頭前野の一時的抑制・賦活における経済的意思決定（協力ゲーム）への影響を調べる実験など、直接・間接に局所的な脳部位に操作を加えた影響を観察し、学習のモデルなどとの比較からどのような操作が行われたのかを推定する研究が散見された。

また、期待報酬を最大化する合理的な行動を学習する強化学習モデルにとどまらず、これまで説明に用いられてきたモデルや理論では説明できない成分や説明などの拡張について議論する講演者も多くみうけられた。特にヒトのイメージング研究では神経経済学からの流れが強い。神経経済学とは、脳が経済的な環境に置かれたときの意思決定の脳内機構を研究する新しい研究分野であり、これまで認知神経科学で研究されてきた報酬と意思決定の脳内機構の研究そのものである。ただし、実験室環境であらかじめ設定されたタスクをこなして報酬を得るだけでなく、タスク中に「他者との駆け引きを通じて報酬を得る」という想定が入る。「他者との駆け引き」という経済的環境においては、設定された報酬をいかに最大限得るかという合理的な意思決定モデルが必ずしも当てはまらないことが示されている。今回の講演の中でも、Delgadoは、他者の印象や事前知識がヒトの意思決定に関わること、それらが実際に脳活動を修飾していることを、Peter Bossaertsは「リスクを割り引いた価値」と「リスクと期待報酬のコンフリクト」を予測報酬の期待値と分散から記述し、それと対応する前頭眼野・前部帯状皮質の脳活動を示した。Read Montagueは「もしその行動をしていたら」という後悔に相当する予測誤差と線条体・頭頂皮質の活動との関連を、Greg Bernsが「避けられない嫌悪刺激」の時間的予測と脳活動を説明する理論を、などなど書き始めたらきりがなほどの有名どころの最新の話題が紹介されていた。

他にも、Rui Costaによるドーパミン受容体の遺伝子改変マウスを使った行動・神経活動記録実験や、David Redishによる線条体と海馬の同時多電極記録によるコーディングの違いなど、紹介したい研究は他にもたくさんあるが、とにかくこの報酬と意思決定の分野は、神経経済学ブームに乗っていることのみならず、実験研究に行動のモデルや理論を直接適用できる融合領域であること、報酬系と行動学習とその異常はさまざまな精神疾患や依存症のメカニズムに一定の説明を与えることが期待されること、などから非常に活況であることを肌で感じることのできる貴重な機会であった。

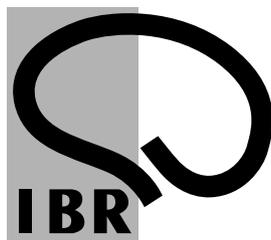
なおこの会議のweb site (Bernard Balleineのlabのサイト) から、プログラム・アブストラクト等を入手することができる (<http://balleinelab.psych.ucla.edu/Conference.html>)

●●● 編集後記 ●●●

特定領域研究「統合脳」5領域がスタートして研究活動を始めてから2年目に入りました。本年度は56名の計画班員と228名の公募班員で構成されています。公募班員のうち81名は、本年度からあらたに加われました。領域内広報委員会は、班員相互の情報交換を図るために、統合脳ホームページに加えて、統合脳ニュースを半年ごとに発刊しています。昨年度のVol.1. No.1では計画班員の研究紹介を中心に編集し、Vol.1 No.2では冬のシンポジウムと班会議の印象記を掲載いたしました。今回は、公募班員の約半分のご研究を紹介いたしました。限られた字数の中に「統合脳」研究への展望と期待がこめられています。「統合脳」のなかからプレス発表された研究成果は、今年に入ってからすでに60件に及びます（研究成果トピックスをご覧ください）。

玉川大学の鮫島先生には、UCLAで開かれた報酬に基づく意思決定の神経機構に関するシンポジウムの印象記をお書きいただきました。また、ドイツで開かれたユニークなレクチャーコースについて、講師を務められた坂上先生がご紹介くださいました。サッカーの世界カップでは日本人選手の実力が厳しく問われましたが、脳研究ではどうでしょうか？お二人の手記からは、日本人研究者が国際舞台で活躍されている様子が垣間見られるとともに、それに続く若い人の育て方にも示唆が与られるでしょう。お忙しい中原稿をお寄せいただいた班員の方々に厚く御礼申し上げます。本年度末に発行予定の次号では、引き続き公募研究班員の研究紹介を掲載の予定です。このほかにも「統合脳」かわる情報やニュースがありましたら、是非領域内広報委員会までお知らせください。

統合脳領域内広報委員長 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：名古屋大学消費生活協同組合 印刷部

〒464-0814 愛知県名古屋市千種区不老町