

統合脳 ニュース

Vol.3

No.1

2008.08.07



ごあいさつ	1
平成20・21年度特定領域研究「統合脳」公募班員研究紹介.....	3
平成19・20年度特定領域研究「統合脳」研究成果トピックス.....	17
“魅力ある神経科学研究を日本で育てるためには、いま何をすべきか？”	45
編集後記	50

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）

特定領域研究「統合脳」は研究開始から3年を経過し、研究班の再編成を経て4年目を迎えました。これまでの領域全体の活動は極めて順調に進捗しており、研究成果についても、最近まとめられた論文発表状況（別表1）からも明らかなように、大変顕著といえます。

最近新たに研究班に参加された研究者もおられますので、この特定領域研究の設置目的を再確認いたします。「脳の機能を理解するために、多次元において行われる脳研究を推進すると共に、次元の異なる研究の連携を促進、統合的脳研究の展開をはかる」ことを最重点目標としています。

世界的に躍進の著しい脳科学は、分子・細胞・神経回路・脳のシステム・脳病態という、個々の分野で閉じられた個別型研究にとどまらず、次元の異なる分野を俯瞰し、広い視野に立った脳科学研究へと進化しつつあります。脳の機能を理解するためには、異次元の研究分野を垂直方向に統合した研究が必要であり、そのためには分野の異なる研究者の協力・提携が不可欠です。

上記の観点から、「統合脳」の中に設置された総括班と研究支援班は、統合的な脳研究を醸成・育成し、さらに支援するための活動を精力的に進めてきました。夏のワークショップ、冬のシンポジウム、分野横断シンポジウムの開催によって異分野の交流を促進するにとどまらず、教育シンポジウム、技術講習会、若手研究者対象のワークショップなど、極めて多数の企画によって、次世代の脳研究を担う研究者の育成をはかっています。

他方、脳科学の先端的研究推進には革新的な技術と手法の導入が不可欠という観点から、支援班では、研究に必要なバイオリソースの開発と確保及びその供給、そして先端的な脳活動計測技術の開発と利用手法の開発支援を行ってきました。以下は具体的な開発支援の例ですが、これらは順次領域に公開されつつありますので、班員の方々は研究推進に役立ててください。

- ① C57BL 由来 ES 細胞を用いたコンディショナルノックアウトマウス作成支援
- ② 行動制御と神経回路研究のためのトランスジェニックラットの開発
- ③ ムスカリン性 Ach 受容体ノックアウトマウスによる脳機能解析モデルの開発
- ④ 遺伝子改変マウスの行動テストバッテリーの開発
- ⑤ ゲノム研究リソースとしてのヒト脳標本バンクの構築
- ⑥ インプラント用高機能集積化マルチ電極の開発
- ⑦ マルチニューロンデータ解析ソフトの開発
- ⑧ 標的神経回路選択的な分子プローブシステムの開発
- ⑨ 脳科学におけるプロテオミクス手法の開発と導入
- ⑩ 神経科学研究のためのウイルスベクターの開発

脳科学の特殊性は、研究次元の階層性が顕著なことにありますが、世界の脳研究が階層縦断的視野に立った豊かな発想と、異分野を統合した研究に向かいつつある今、「統合脳」領域の意義はますます大きくなることとされます。班員諸氏にあつては、この特定領域研究班が提供する情報、すなわち多分野に於ける先端的研究の現況を把握していただくにとどまらず、研究提携、さらには共同研究の実現性を含め、統合的な研究の可能性を求められる事を期待いたします。

ご承知のように特定領域研究という科学研究費のカテゴリーは、2年後には姿を消しますが、しかし幸いなことに、上記のような脳研究の特殊性と統合的脳研究の推進の必要性について、文部科学省の理解も深まりつつあり、新たな方式と工夫による脳科学研究推進の方策も検討が進んでおります。その情勢の中で何よりも大切なのは、脳科学研究者の Community の努力です。研究自体の進捗のみならず、脳研究の意義、脳研究の統合的推進の必要性、そして脳科学の社会的貢献について、文部科学省をはじめとする政府の省庁にアピールを欠かさず、一般社会にも理解を求める不断の努力が大切です。「統合脳」領域の研究者の方々に、積極的なご協力をお願いする次第です。

別表1：最近3年間における代表的論文発表（領域ごと）

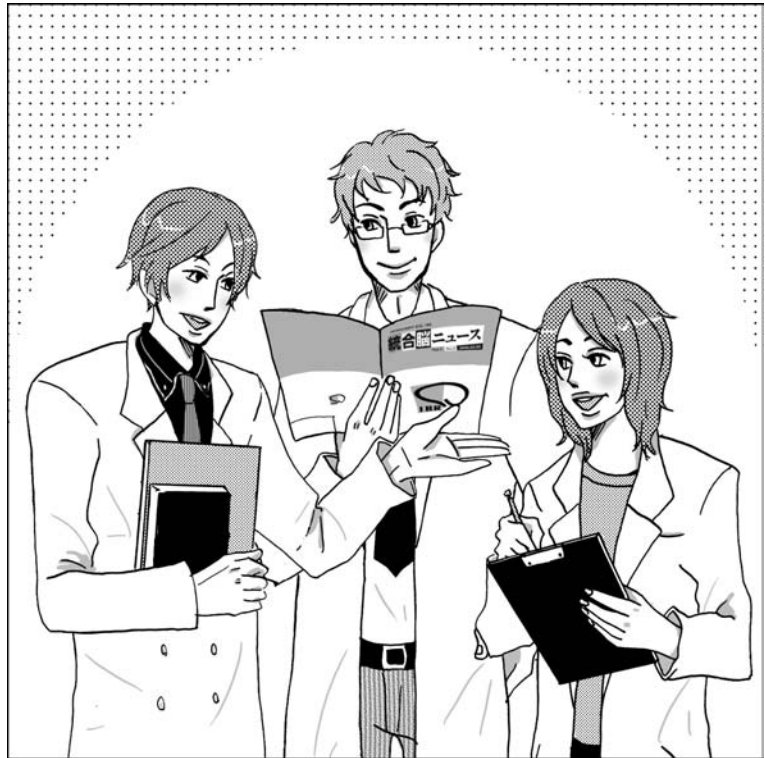
雑誌名	統合脳	高次脳	神経回路	分子脳	脳病態
Nature	4	1	5	1	5
Nature 姉妹誌	8	9	7	14	9
Science	5	4	3	5	0
Cell	2	0	4	3	4
Neuron	8	8	8	14	3
PNAS	11	5	11	12	10
J. Neurosci.	28	38	47	55	43

別表2：最近3年間における新聞報道件数

新聞名	統合脳	高次脳	神経回路	分子脳	脳病態
朝日	4	7	7	12	6
毎日	2	7	5	8	7
読売	1	11	2	12	6
日本経済	2	6	3	7	4
科学新聞	1	2	1	11	3
その他	10	55	27	78	27

新班員の研究紹介

特定領域研究「統合脳」には本年度新しい班員が50名加わり、最終2年間の研究体制が整いました。新しい班員の方々に、ご自身の研究紹介をお願いいたしました。



Koechlin の仮説に基づく 前頭前野の最前部の機能的検証

嶋 啓節 (東北大学・大学院生体システム生理)

被験者が多数の複雑な連続運動を記憶し、その各々を個別に実行するように要求される時、もし多数の連続動作を、シークエンスが内包する特定の時間的構造に基づいて小グループにカテゴリー化できるなら、プランニングは非常に容易なものとなる。このような仮定に基づいて申請者らは以下に記す実験モデルをたてた。概略すると、4個の運動からなる11種類の異なったシークエンスを記憶に基づいて遂行するようにサルを訓練した。個々のシークエンスは3種類のカテゴリーの何れかに属している：ペアー・シークエンス、交互シークエンス、4連続シークエンス。前頭前野の細胞は特定のカテゴリーに特異的活動を示した。すなわち、過半数の細胞で、行動のカテゴリーがプランニング過程において表現されていた。これらの知見は、サルが運動行動の時間的パターンに関してのカテゴリー情報を使っていることを示している (嶋ら、Nature 2007;丹治ら、Trends in Cog. Sci.2007)。

前頭前野の機能が解明されつつあるのに対して、前頭前野最前部 (BA10)の機能は何かという新しい問題がある。これからの研究の中で、この部位の機能を明らかにしたい。

狂犬病ウイルスを用いた大脳視覚野背側腹側経路の機能連関の解剖学的解明に関する研究

澤村 裕正 (東京大学・医学部附属病院眼科)

眼をインターフェースとして網膜へ入った光情報は脳視覚野へ伝達され、さらなる高次情報処理を受ける。多数の視覚領域が関与しているこの処理機構は主に背側経路と腹側経路とに分けられ、各々空間情報と形態情報が処理されると考えられてきた。しかしながらこれら2つの経路の機能連関については、お互いの経路が独立して機能しているのか、あるいは様々な領域が有機的な結合を持ち大きなネットワークを形成しているのかなど未だ明らかになっていない点が多い。そこで今回の研究では、サル大脳視覚領域の背側及び腹側経路に属すると考えられているMT領域及びV4領域に着目し、現在も主に用いられている蛍光色素等の単シナプス性のみならず、狂犬病ウイルスを用いた多シナプス性のニューロン連絡を神経解剖学的に解析することにより、大脳皮質における背側視覚経路及び腹側視覚経路を含んだ視覚情報処理ネットワークの機能連関の解明を目指している。

神経回路構造に基づく 協力行動の数理モデリング

増田 直紀 (東京大学・大学院情報理工学系研究科数理情報学専攻)

本研究課題では、近年 fMRI によっても研究されている人間の協力行動の数理モデルを構築するが、まだとり組み始めたばかりであるので、今回は、最近の私の研究を紹介する。

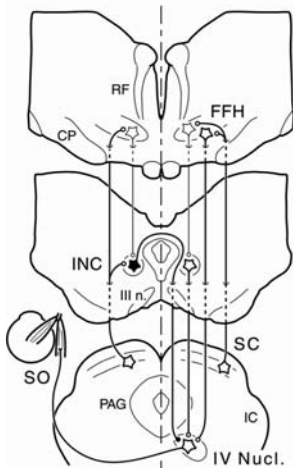
脳内の神経活動には多くのリズム現象が現れる。中でも、注意を要するタスクにおいて、30-80Hz 程度の周波数で定義されるガンマ振動が、様々な部位から計測した LFP に見られる。インターニューロンのネットワークがこのような同期的、周期的な発火を生成、制御することが、実験と理論の両面からのここ 15 年程度の研究でかなり明らかになっている。一方、選択的注意によるガンマ振動の増大とともに、複数の入力刺激から正答を選択する能力や他の種々の行動パフォーマンスが高まることが実験で知られている。しかし、そのメカニズムについてはほとんどわかっていない。本研究では、ガンマ振動がどのように刺激分別能を高めうるか、について積分発火型ニューロンの集団を用いた理論的な研究を行った。上記の理由から、ガンマ振動は直接モデル化せずに外から与え、これを選択的注意そのものと見なした。適度なガンマ振動をニューロン集団に与えることによって、ニューロン集団の単位時間あたりの発火数の不規則性が減少することが、数値計算および統計モデルの理論解析によって明らかになった。また、不規則性が減ることによって、発火率を観測量とするときの刺激の分別能が上がる事が確かめられた。

サッケード発現・抑制に関するサル上丘吻尾方向の機能分化と前頭眼野抑制野との神経回路

伊澤 佳子 (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)

動物は、注意を引く対象物があると急速眼球運動 (サッケード) を行って視線をそちらへ向け、網膜の中心に捉えて固視し、正確な視覚情報を得ます。この固視の際、別の視標への反射的眼球運動は抑制されている必要があります。我々はこれまで眼球運動を訓練したサルの大脳前頭眼野において、固視時に働くと考えられる急速眼球運動抑制機構を微小電流刺激と単一神経活動記録を用いて解析してきました。さらに眼球運動の発現機構と抑制機構は表裏を成していると考えられますので、これまで不明であった垂直眼球運動の発現に関わる中枢神経回路について、上丘から上斜筋運動ニューロンに至る経路を細胞内記録法と解剖学的手法を組み合わせて明らかにしました(下図: Izawa et al., 2007)。本研究では、眼球運動制御に関する前頭眼野及びその出力先である上丘の機能的役割とその構造基盤を明らかにしたいと考えています。

Pathways from the SC to SO MNs



音の認知・認識における聴皮質の役割

高橋 宏知 (東京大学・先端科学技術研究センター)

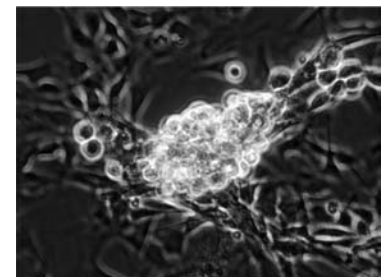
近年、聴皮質の役割は、音の分析ではなく、(i)重要な音情報を時空間的な神経活動パターンとして記憶すること、(ii)末梢の聴覚伝導路へトップダウン的に指令を送り、音情報処理方法を調節・制御すること、(iii)記憶と照合し、高次連合野へ必要な情報を供給することであると考えられるようになってきた。聴皮質の機能を理解するためには、聴皮質の情報表現を明らかにすることに加えて、様々な学習による聴皮質の可塑性を体系的に明らかにしていくことが鍵になる。

我々は、これまでに、微小電極アレイの設計や統計・情報学的な神経活動の解析など学際的なアプローチで、ラット聴皮質の情報表現とその可塑性を調べてきた。本研究では、これらの知見を進展させ、各種条件付けのパフォーマンスを行動実験で調べ、それと聴皮質の各部位での可塑性の相関関係、薬理的な神経基盤を調べる。

精子幹細胞を用いた神経疾患モデルラット作成技術の開発

篠原 美都 (京都大学・大学院医学研究科分子遺伝学教室)

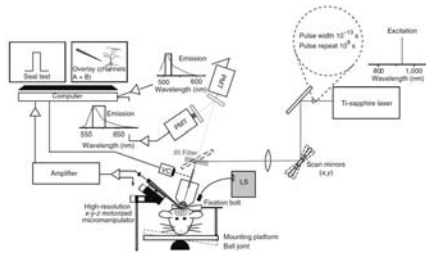
我々の研究室では 2003 年にマウス精子幹細胞の長期培養系 (Germline Stem: GS 細胞) を確立し、報告しました。GS 細胞は 2 年以上にわたって in vitro で増殖し、精巣に移植をすると精子を作り、子孫を作ることできます。GS 細胞は試験管内で遺伝子導入や薬剤選択を施すことができ、かつ個体作成能をもつので、ES 細胞とある意味で似たポテンシャルを持っています。我々は 2006 年に GS 細胞の遺伝子トラップと相同組み換えによりノックアウトマウスの作成に成功しました。今回のプロジェクトではこの技術をラットに展開し、ラット GS 細胞 (図) を用いて神経疾患モデルラットの作成を試みます。神経疾患モデルとしてマウスでは限界があり、ラットで汎用性の高い遺伝子ノックアウト技術の確立が必要とされていますが、ラットでは個体作成能をもつ ES 細胞が未だ樹立されていません。我々の技術開発で神経疾患の解析に新たな可能性を提供できればと思っています。領域の皆様には是非興味を持って頂き、有意義な共同研究を展開したいと思いますので、どうぞよろしくお願いたします。



成熟個体脳における 経験依存的神経可塑性現象の機構解明

駒井 章治 (奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科)

これまで私たちは臨界期の一次体性感覚野（バレル皮質）において樹状突起逆伝活動電位が感覚受容野の成熟に非常に重要であるということを見出してきました。そこで本研究課題では成熟脳の経験依存的な可塑性現象にも樹状突起興奮性が重要であるのか否かについて検討を加えたいと考えています。具体的にはバレル皮質においてレンチウイルスベクターを利用した siRNA により電位依存性ナトリウムチャネル群 Nav1.1-1.3 の発現抑制を行い、生後においても構造的な可塑性の見られるヒゲの除去やペアリングといった操作およびギャップ横断課題などを課すことにより起こる可塑性現象を誘導し、このときの受容野の変化を組織学的、生理学的に検討を行います。これにより成体における経験依存的な神経可塑性現象においてもナトリウムチャネルおよび樹状突起の興奮性が重要なのか否か、また STDP などの可塑性現象が必要なのか否かについて明らかにしてゆきたいと考えています。本研究課題を足がかりに私たち研究グループは様々な分子、行動にアプローチしてゆきたいと考えております。

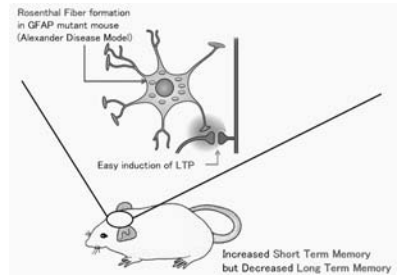


Komai et al. Nat. Neurosci., 2006 より転載

アストロサイトによるシナプス機能調節機構の 解明とその脳内局所異常が行動に及ぼす影響

池中 一裕 (自然科学研究機構・生理学研究所)

アストロサイトによるシナプス機能調節は神経伝達物質の除去のように単純なものばかりでなく、シナプスの強い活動によりアストロサイト内カルシウム濃度上昇を伴って、興奮性 Gliotransmitter であるグルタミン酸や抑制性の ATP を放出することによっても行われている。本申請においてはアストロサイトがどのようにグルタミン酸と ATP 放出を使い分けているか明らかにする。われわれはアストロサイトに機能不全を有するマウスを作製した。このマウスのアストロサイトにおいては変異 GFAP の集積により生じる Rosenthal fiber が蓄積しているが、アストロサイトの形態的な異常はなく、シナプスからのグルタミン酸除去も正常である。しかし、海馬 CA1 領域における paired pulse inhibition が少なく、LTP が生じやすい。また、このマウスは脳の特定領域のアストロサイト機能を異常にしたり、正常にしたりすることができると、その領域におけるアストロサイトのグルタミン酸・ATP 放出能力の変動、それによる神経回路機能異常、さらにそれがどのように行動異常に反映されるか明らかにする。



多様な利他行動発現を制御する 神経科学的メカニズムの解明

磯田 昌岐 (理化学研究所・脳科学総合研究センター)

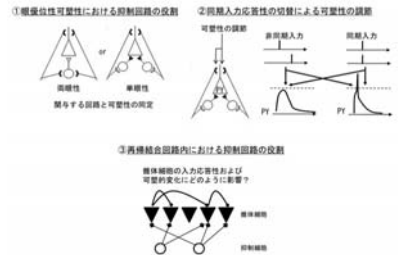
ヒトはみずからをとりまく外界の状況がどのようなものかを随時正しく理解し、その時々状況に最もふさわしい運動を遂行して目的を果たします。この際、外部事象だけが意思決定を左右するのではなく、自己の内部情報に基づく欲求や要求、さらには行動環境を共有する他者の存在や他者が置かれた状況、あるいは他者が行う行動やその結果に関する情報（これらをまとめて他者情報ということにします）をも主体的に取り入れて、適切な行動を企画します。私は、このような「他者情報を脳がどのように理解し、それを使って自己の適切な行動をどのように企画・構成するのか」を霊長類サルを対象とし、神経生理学的手法を中心とした統合的アプローチを用いて明らかにしたいと思います。本研究では、まず利他行動をモデルに取り上げます。利他行動を非血縁者間で観察することは困難が予想されますが、共感の誘発を手がかりに適切なタスクの設定を試みます。また、利他行動以外にもいくつかのタスクパラダイムを構築し、上記の疑問に様々な角度からアプローチします。

大脳皮質神経回路の自己組織化における 調整因子としての抑制回路の解明

姜 時友 (理化学研究所・脳科学総合研究センター脳回路機能理論研究チーム)

本研究では、理論と実験双方向からのアプローチにより大脳皮質抑制回路の動的な役割を明らかにすることによって、皮質局所回路の統合的理解を目指します。特に、大脳皮質における抑制回路が、個別錐体細胞に対する単純な活動抑制だけでなくむしろ積極的に大脳皮質局所回路の自己組織化に関与し、それらを調整しているということを明らかにしたいと考えています。具体的には、実際の実験データとそれらに基づいた相補的な計算機実験を組み合わせることによって以下の三つの関連した問題を明らかにすることを目標とします（図参照）。

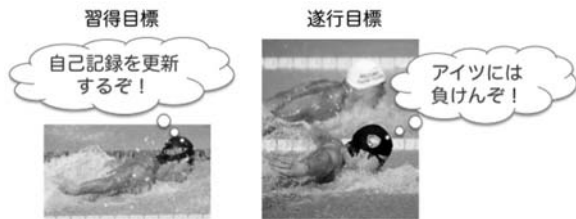
- ① 発達過程における一次視覚野の眼優位性活動の変遷に、抑制性回路がどのように関与しているのかを明らかにする。
- ② フィードフォワード抑制入力による錐体細胞の同期入力応答特性の調整がシナプス可塑性に及ぼす影響を明らかにする。
- ③ 再帰結合回路内における抑制入力結合様式が、抑制を受ける錐体細胞の応答特性と自己組織化にもたらす影響を明らかにする。



ヒトにおける達成動機づけの脳内機構

松元 健二 (玉川大学・脳科学研究所)

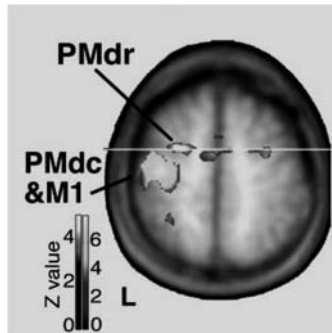
能力を向上させようという動機のことを達成動機と呼ぶ。ヒトの達成動機は、質的に異なる2種類の目標によって支えられている。一つは、自分の能力を、自身の過去の成績を基準としてそれよりも高める「習得目標」、もう一つは、他者の成績を基準として、それよりも自分の能力が高いことを示す「遂行目標」である(図参照)。どちらの目標に動機づけられているかによって、ヒトの取る行動は大きく異なってくる。一般に、習得目標よりも遂行目標の方が、課題の成績自体は高くなるが、課題に対する興味は、遂行目標よりも習得目標の方が高くなる。しかし、これら二種類の目標によって行動が動機づけられる脳内機構はまったく明らかでない。本研究では、習得目標と遂行目標とが、それぞれヒトの脳内のどこで表現され、動機づけにどのように異なった関わり方をしているかを、機能的磁気共鳴イメージング法を用いて明らかにする。また、実験動物で明らかにされてきた基礎的な動機づけの詳細な脳内機構と突き合わせて統合的に理解することにより、ヒトの複雑かつ多様な動機づけの脳内機構についての体系的理論構築を目指す。



多元的イメージングによる系列操作の神経基盤の統合的解明

花川 隆 (国立精神神経センター・神経研究所疾病研究第七部)

系列運動や系列情報の認知操作は、ヒトを含む霊長類が誇る豊富な行動レパートリーの源である。霊長類における系列動作の実行や学習の神経機構はよく研究されているが、系列の定義が研究によって様々に異なるため相互理解が難しい。本研究では、系列を時系列と空間配列に大きく再定義した上で、それぞれの系列操作に特異性の高い領域が存在し、かつ両系列操作の統合が必要な場合には領域間の機能連関が増強されるという仮説を検証する。脳領域間の線維連絡の視覚化、課題遂行中のネットワーク結合の動的変化の視覚化、経頭蓋磁気刺激(TMS)と機能的MRIを統合した新しいイメージング手法を、手指や眼球を運動効果器とする系列運動実行とその想像課題に応用する。TMSによる機能干渉手法と脳活動計測を組み合わせることで、再定義した系列の操作と脳機能領域の関係を、運動実行と認知操作、脳活動の分離と機能結合、必要条件と十分条件の多元的視点から検討する。



図：タッピング運動の実行に関わる領域とタッピング系列の空間的複雑さに関わる領域 (Hanakawa et al. 2002 Cereb Cortex)

新規膜電位プローブの、細胞内局所ターゲット

筒井 秀和 (大阪大学・大学院医学系研究科統合生理)
(理化学研究所・脳センター細胞機能探索技術開発チーム)

細胞膜電位の信頼性の高い時空間測定法を確立することは、現代生理学の重要な課題の一つであると考えている。我々は、ホヤゲノムから新しく発見した電位センサーをもつ酵素蛋白質であるVSP (voltage sensitive phosphatase)、及び独自の新規蛍光蛋白質を巧みに組み合わせ、従来にない優れた性能を持つFRET (蛍光エネルギー移動)型の膜電位プローブを開発してきた¹。このようなプローブを用いた膜電位の時空間測定を、例えば、低倍率の光学系のもとで、多数の神経細胞に対して適用しようとした場合には、特定の細胞集団の入力と出力とが混在した信号が発生してしまう、等々の問題が生じる場合がある。本研究課題は、このような問題をクリアするために、この新規膜電位プローブを、initial segment、軸索、樹状突起といった神経細胞の機能コンパートメントに特異的にターゲットさせる技術の開発を目指すものである。さらに、本研究課題では、ER (endoplasmic reticulum)、輸送小胞などといった、従来、生理的条件下で膜電位を測定する手段が存在していなかった細胞内膜系へのターゲットにもトライしたい。

- 1 Tsutsui, H., et al., Improving membrane voltage measurements using FRET with new fluorescent proteins Nature Methods. (in press)

第2領域研究：脳の高次機能学

眼球運動時における輝度および色変調運動刺激の運動視知覚に関する認知神経科学的研究

村上 郁也 (東京大学・大学院総合文化研究科)

等輝度刺激を用いると運動視・両眼立体視など空間視機能が顕著に阻害されることから、色変化する刺激は輝度変化刺激に対する処理特性とは異なる特性で脳内情報処理されることが考えられる。しかし、等輝度刺激の視認性と眼球運動との関係について調べた研究はほとんどない。そこで、追跡眼球運動中の視覚対象の視認性を心理物理学的に調べる。輝度変化する縞模様と等輝度で色変化する縞模様とを用いて、知覚運動速度、最小運動速度、パターン形状可視性などを調べる。まず、追跡眼球運動中に、非常に低速な視覚運動刺激を呈示した際に生じる運動知覚を調べる。これにより、輝度刺激に対する色刺激の速度推定の利得がわかり、いかなる座標系で運動速度計算が行われているかがわかると期待する。次に、追跡眼球運動中に、非常に高速な視覚運動刺激を呈示した際に生じる運動知覚を調べる。これにより、網膜上の時間周波数に対する知覚特性、特にパターン視認性を明らかにすることを計画している。

下側頭葉皮質における物体特徴の表現及び観察角度に依存しない物体認識への関わり

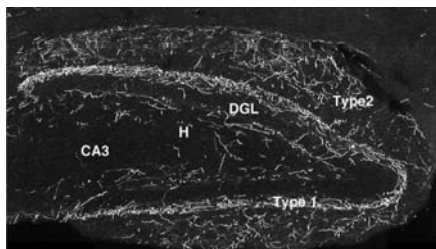
王 鋼 (鹿児島大学・工学部生体工学科)

物体の二次元網膜像は通常その観察角度によって異なるが、それにもかかわらず、我々は観察角度に依存することなくその物体を、よく似た物体から弁別することができる。これまでの研究で、我々は、異なる観察角度をまたいだ物体識別学習をせず、同じ観察角度の物体像を弁別するだけで、観察角度の差が45度程度の範囲内であれば、角度に依存しない物体弁別ができるようになることを明らかにした。本研究では、暴露が厳密にコントロールされた物体観察角度像に対する下側頭葉皮質細胞の電気生理学的な反応を調べ、観察角度に対するチューニングなどを調査する。観察角度をまたいだ物体識別課題で学習した物体、観察角度をまたいだ物体識別学習をせずに同一角度物体像の物体特徴を弁別する学習だけを受けた物体、及び、観察角度をまたいだ物体識別学習も同一角度の弁別学習もしなかった物体に対する細胞の反応を比較しながら、単純な観察角度像の暴露及び同一観察角度像の弁別学習の影響を調べる。

海馬歯状回の縦走性軸索投射様式と終末微細構造の解析

石塚 典生 (東京都医学研究機構・東京都神経科学総合研究所)

我々は記憶形成に欠くことのできない皮質部位である海馬体(歯状回、アンモン角、海馬台)と関連領域の神経回路の構造基盤を明らかにする研究を行っており、縦走性線維に着目している。これまでに、海馬体内の縦走線維系は、CA3領域のみならず歯状回にも存在することが明らかとなった。そして、歯状回の縦走性投射系は歯状回門(H)の細胞を起始として分子層に投射し、海馬のほぼ全長にわたり顆粒細胞層(DGL)の直上に投射する線維系(Type1)と細胞体から長軸方向に1~2mm以内の分子層浅層部に線維を送るもの(Type2)があることがわかった(右図)。これまで歯状回では、歯状回門抑制性細胞の軸索分布は細胞内染色法により調べられているが、歯状回門に位置する多種類の細胞についての系統的な解析は見られない。これらの経緯から、本研究では、ラット歯状回の縦走性投射線維系について、順行性・逆行性標識法を用いて投射結合様式の全体を解明するとともに、電子顕微鏡を用いてType1、Type2投射の標的細胞との結合解析を行い、歯状回内部の神経回路構成の全体像を形態学的に明らかにすることを目的としている。



ストレス・情動応答の性差と青斑核—ノルアドレナリン神経ターゲティング法による検討

井樋 慶一 (東北大学・大学院情報科学研究科情報生物学分野、医学系研究科神経内分泌学分野)

脳幹部には複数のノルアドレナリン作動性(NA)神経の細胞体集団が存在する。青斑核(locus coeruleus; LC)はそれらの中で最大のNA神経核であり、LCからはNAニューロンが脳内全領域に投射している。LCは覚醒、注意集中、意識(consciousness)、認知、ストレス、情動など広範な脳機能への関与が示唆されているが、とりわけストレスや情動についての検討は不十分である。LCの機能解明のために種々の特異的LC破壊法が開発されてきたが、従来法にはいずれも技術的な問題点がある。これらの問題点を克服するため我々は最近、DBH(NA合成酵素)プロモーター下にヒトの膜タンパク(human interleukin-2 receptor; hIL2R)を発現させたトランスジェニックマウスのLCにイムノトキシン(抗hIL2R抗体-緑膿菌体外毒素複合体)を注入することにより、LCおよびLCから投射するNA神経終末を特異的かつほぼ完全に破壊する方法を開発した(下図)。このモデルマウスを用い、ストレス・情動応答におけるLCの役割について検討をおこなっている。

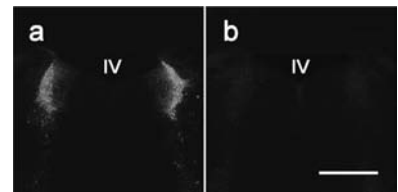
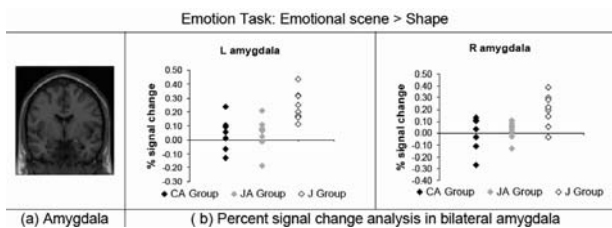


図. イムノトキシンにより特異的かつ完全に破壊されたLC。a: 対照マウスLC, b: イムノトキシン注入1週間後。IV: 第4脳室, Bar = 1 mm。

情動と社会性の脳内機構と、 その人種・文化差に関する研究

飯高 哲也 (名古屋大学・大学院医学系研究科)

新聞報道などでも知られているように、本邦における自殺による死亡者は1998年頃から増加したまま減少する様子は見られない。また最近では世間を震撼させるような事件が多発し、そのいずれもが何らかの形で通常の社会性を喪失した状況において行われている。このような社会現象に鑑みて、神経科学・脳科学の観点から情動や動機付けさらには社会性・対人コミュニケーションなどの脳内機構を研究する必要性が言われている。また同じような生活・職場環境下に置かれても、ストレスを感じるかどうかは個人によって異なり、また日本人と他人種でも異なっている。そのような個人差や人種・文化差を脳内の反応性の相違という点からとらえることで、将来的にはストレスから身を守る手法を考案できたらと考えている。本研究では扁桃体の反応を、fMRIなど非侵襲的脳機能計測を用いて明らかにしていきたい。予備的研究では日本人(J)、北米在住日本人(JA)、欧州系アメリカ人(CA)において、情動刺激に対する扁桃体の活動の違いがあることが分かっている(図)。



生成文法理論に言語の社会性をリンクさせた 第二言語獲得研究

遊佐 典昭 (宮城学院女子大学・学芸学部英文学科)

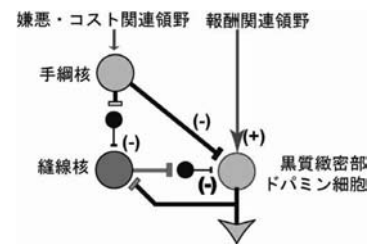
本研究は、敏感期以降に英語を習得した日本人英語学習者の、文処理に与える言語計算システムの脳内メカニズムを、生成文法理論に「社会性」の概念をリンクさせながら、脳機能イメージング研究と連携して解明することを目的とする。母語が「育つ」ためには他者との係わり(社会性)が必要であることは言語学者にはよく知られている。この意味で、言語は視覚等の他の認知機構とは根本的に異なる(福井2005)。認知機能である視覚もその成長には、外的な刺激が必要であるが、必ずしも「他者との相互作用」を必要としない。しかし、子供にテレビ、CDからの音声刺激を与えただけでは、子供は母語獲得に成功せずに、「他者からの働きかけによる音声刺激」で初めて言語が獲得される(Baker 2001)。この意味で、脳の高次機能である言語を考える際には、他の認知機構とは根本的に異なることを考慮する必要がある。本研究では、第二言語獲得における「他者からの働きかけ」の役割に関して、生成文法理論を基盤として探っていく予定である。

ドーパミン系とセロトニン系における 報酬・コスト情報の統合

中村 加枝 (関西医科大学・医学部第二生理)

我々の意思決定は、期待される報酬量とそれを得るためのコストの両方を統合して行われる。本研究では、報酬・コストバランスを調節する神経メカニズムはドーパミン・セロトニン系の機能的相関による、という仮説を検証し、そのメカニズムを明らかにすることを目標とする。

まず、報酬とコスト量の両方を考慮したサッケード課題を訓練したサルを用いて、黒質緻密部ドーパミン細胞およびセロトニン細胞を含む背側縫線核細胞の神経活動を記録することにより、報酬とコストの情報がドーパミン系とセロトニン系でどのように表現されているかを調べる。次に、二つの系は図のように解剖学的・機能的に密接な関係があることを踏まえ、局所的または全身投与による薬理学的操作による行動変化とそれに伴う各部位の神経活動の変化を調べる。行動変化と神経活動の変化、さらに薬理学的操作によるこれらの変化を解析することにより、報酬とコストの相互関係の計算機序を「神経回路として」解明したい。本研究の成果により、報酬とコストの要素を導入したより幅広い場面で応用可能な強化学習モデルの考案、さらに、意欲の低下や衝動性の異常にもとづく精神障害の病態解明や治療への貢献が期待される。



日本語の交差依存文が誘発するERP計測を 通じたヒト固有の信号系列処理の検討

時本 真吾 (目白大学・外国語学部)

時系列上では離れている意味単位が、隣接する意味単位よりも強い意味的結びつきを持つ「不連続依存」はヒトの音声伝達に固有の現象である。一方の不連続依存関係が他方を含む「埋め込み依存文」(1a, 2a)と、2つの依存関係が部分的に重なる「交差依存文」(1b, 2b)を提示する実験を行い、両者の対比から交差依存に固有のERP成分を抽出する。また(2b)は(1b)より遥かに容認性が低いので、両者の対比から交差依存制約に対応するERP成分が特定できると考える。

- (1) a. 目的語名詞節を含む埋め込み依存文
美幸は [筆箱を 哲夫が 盗んだ] とクラスメートに 言い張った。
- b. 目的語名詞節を含む交差依存文
筆箱を 美幸は [哲夫が 盗んだ] とクラスメートに 言い張った。
- (2) a. 副詞節を含む埋め込み依存文
上田は [脚を 岩井が 骨折した] とき 救急病院に 連絡した。
- b. 副詞節を含む交差依存文
*脚を 上田は [岩井が 骨折した] とき 救急病院に 連絡した。

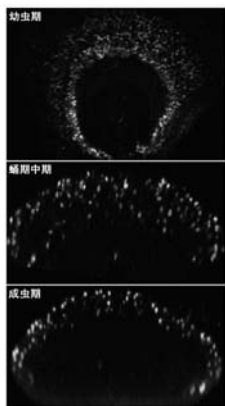
独・英語では交差依存は不可能なので、日本語の特性を活かし、ヒトの信号系列処理の神経基盤について普遍的・個別言語的な特性を明示したい。

第3領域研究：神経回路機能

ショウジョウバエ成虫脳の発生における同心円ゾーンと細胞移動による神経回路形成機構

佐藤 純 (金沢大学・フロンティアサイエンス機構)

脳機能が生み出されるメカニズムを理解するためには脳の発生初期から機能発現までを一貫して追跡する必要がある。そのような解析は非常に困難だが、強力な遺伝学的技術が蓄積されたショウジョウバエを用いることにより可能になると考えられる。ショウジョウバエの脳は複雑な構造を持つが、特に視覚中枢のメダラ神経節は多様な神経細胞が10層から成る層構造を形成し、高度な情報処理を行う。このメダラの発生機構についてはこれまでほとんど研究されて来なかったが、私のこれまでの研究から幼虫期のメダラは少なくとも保存された4種の転写因子の発現によって同心円状に区画化されていることが分かった。幼虫期のメダラはすでに遺伝子発現レベルでは層状に区画化されていると言えるが、蛹期になるとそれぞれのメダラ神経細胞が大幅に移動し、成虫においては全く異なる配置を示した。この細胞移動は神経回路形成において重要な意味を持っており、このような成熟過程を経て成虫の機能的なメダラ神経節が完成すると考えられる。4種の転写因子を手がかりとしてメダラの発生および機能発現の過程を解析することにより、脳機能を生み出す発生メカニズムを解明したい。

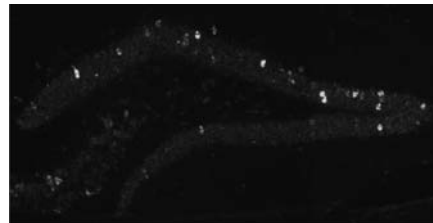


海馬新生ニューロンによる神経回路構築機構

芹沢 尚 (長岡技術科学大学・神経回路)

嗅覚系においては、個々の嗅神経細胞における神経活動のパターンが細胞認識分子の遺伝子発現パターンに変換されることで、神経個性コード (neuronal identity code) を獲得し、これが軸索間の接着性および反発性を制御することで神経回路が構築される。今後はこの神経活動の新しい作用機序の検証があらゆる神経系で行われていくこととなり、これが神経回路構築における基本原理の1つとなることが期待される。

成体においても神経細胞が新生し、神経回路網の再構築が常に起きているという点で、海馬歯状回の系は嗅神経細胞の系と類似している。本研究では、嗅覚系で得られた知見を基にして、海馬歯状回の系において神経活動依存的に発現する細胞認識分子に着目し、機能的な神経回路が構築される際の分子メカニズムを明らかにする。着目する分子としては、海馬歯状回において神経細胞ごとに発現パターンの異なる、特にモザイク状に発現している細胞認識分子に着目する。本研究は海馬の新生ニューロンによる記憶形成の分子メカニズムを解き明かすことに貢献することが期待できる。



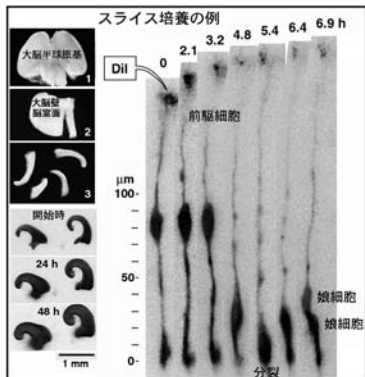
図：海馬歯状回においてモザイク状に発現する細胞認識分子

遠隔投射型大脳皮質ニューロンの発生と回路形成

宮田 卓樹 (名古屋大学・医学系研究科細胞生物学分野)

課題「遠隔投射型大脳皮質ニューロンの発生と回路形成」では、ヒトを含む哺乳類の大脳原基に広く保存されている「皮質板」の初期構造がどのように登場し成長するかについて理解を深めることを目標とします。初期皮質板を構成する「早生まれ」のニューロンは、後に、皮質の深層(第6層から第5層)を構成し、線条体、視床、脳幹や脊髄などの遠隔地へ投射します。したがって、早生まれニューロンの誕生・移動・配置を経て皮質板初期構造が正しく出現するという事は、大脳皮質から皮質外領域への指令を伝える回路形成にとって不可欠なステップです。

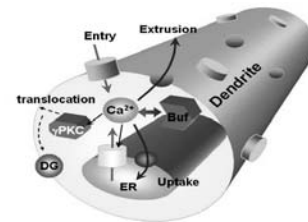
本研究では、三次元培養下に単一細胞の挙動をライブ観察するという基本技術(図：前駆細胞の分裂の様子の観察例)に遺伝子操作・薬理学的実験等を組み合わせ、分子レベルでの形態形成原理の解明を目指します。具体的には、(1)ニューロンの誕生、(2)移動・配置、(3)極性化・配線の3局面における細胞挙動をまず可視化し、その結果を踏まえた機能的実験を行います。



樹状突起活動電位の生理学的役割に関する研究

中尾 光之 (東北大学・大学院情報科学研究科バイオモデリング論分野)

我々は、ニューロン樹状突起上のシナプス入力、イオンチャネルの棲み分けによる情報表現やダイナミクスに興味を持ち実験・モデリング研究を行っている。課題研究では、中枢ニューロンにおいて樹状突起を逆伝播する Na^+ スパイクや樹状突起局所的な Na^+ スパイク・ Ca^{2+} スパイクの発生機序と、シナプス伝達や細胞内シグナル伝達系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学的役割を明らかにすることを目指している。また、細胞内シグナル伝達物質の一つであるタンパク質リシン酸化酵素C (PKC) のトランスロケーションおよびその軸方向の伝播現象を引き起こすメカニズムについて実験・モデリング両面からアプローチしている。PKCは、非活性化状態では細胞質内に均質に分散しているが、例えばボルボールエステル等の刺激物質を与えると、活性化されるとともに、細胞膜付近に集積することが古くから知られている(トランスロケーション)。我々は、PKCトランスロケーション現象の細胞内カルシウム、及びジアシルグリセロール刺激のタイミング依存性や他のシグナル伝達系との連携等を調べている。

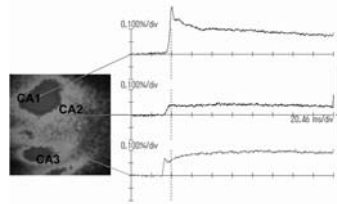


PKCトランスロケーションに関わる Ca^{2+} とシグナル伝達系の相互作用

海馬シナプス伝達抑制機構の光学的測定法を用いた解析

関野 祐子 (東京大学・医科学研究所)

アデノシンは細胞間隙に存在し神経活動を強力に抑制する神経調節因子である。シナプス前終末のアデノシン A1受容体 (ADOA1R) は伝達物質放出を抑制するが、シナプス後部の ADOA1R の機能は不明である。研究代表者らは、シナプス後部 ADOA1R により海馬 CA2領域がゲートとして機能しうとの仮説を提唱している。昨年、海馬 CA2領域では LTP が誘導されないことが明らかとなった (Zhao M. et al. J.Neurosci.2007)。そこで本研究では、シナプス後部 ADOA1R による NMDA 受容体機能修飾を検証する。膜電位変化を計測する光学的測定法により、ADOA1R ノックアウトマウス海馬スライスで CA3-CA1間の神経興奮を調べたところ、脱分極性光学応答の振幅と持続時間が野生型に比べて非常に長いことがわかった (図)。今後、光学的に同定される脱分極性シナプス応答を、AMPA 受容体成分と NMDA 受容体成分に分離して定量化する解析プロトコルを確立し、シナプス後部 ADOA1R による NMDA 受容体機能修飾を検証する。



図：膜電位感受性色素を用いて観察した、アデノシン A1受容体ノックアウトマウス海馬スライスにおける CA3-CA1神経興奮伝播の長い脱分極性応答の様子。

視床下部摂食調節の神経回路解析

児島 将康 (久留米大学・分子生命科学研究所)

視床下部は脳の最も深い部位に存在する小さな領域であるが、自律神経系や内分泌系の統合器官であり、全身の恒常性 (ホメオスタシス) をコントロールする重要な部位である。われわれの生存に必要な食欲や性行動などの本能活動や、体温・血圧・消化管運動などの自律神経機能は、視床下部によって恒常性が維持される。このように視床下部は末梢からの情報を受け取り、その情報を処理し、的確な情報を末梢に出力する、情報処理システムの中核である。

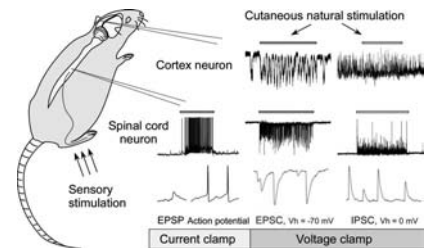
本研究計画は申請者が発見したペプチド・ホルモンのグレリンをターゲットとして、視床下部の摂食調節細胞を中心とした神経回路の入出力はどうなっているのか、摂食調節細胞内ではどのようなシグナル分子が動くのか、脳内のどの部位との神経回路がつながっていて複雑な摂食行動を起こすのか、シナプス間のシグナル伝達物質はなにか、などを解明していく。これによって視床下部による摂食調節・自律神経調節の情報処理システムを解明し、視床下部神経回路のシミュレーションを行い、将来的に肥満・摂食障害・自律神経異常の予防・診断・治療へと応用することを目標とする。



In vivo 脊髄抑制性シナプス入力の生理的役割とその可塑的変化の解析

古江 秀昌 (九州大学・大学院医学研究院統合生理学)

脊髄後角からの *in vivo* パッチクランプ法を 1999 年に開発して以来、感覚シナプス伝達、特に痛みの伝達機序の研究を行っている。*In vivo* パッチクランプ法は細胞の状態が良いためか、脊椎の固定をうまく行えばギガシールの形成が容易であり、高い S/N 比でシナプス応答の詳細な解析ができる。また、記録されるシナプス応答はスライスパッチから得られるものと遜色がなく、電位固定下に興奮性シナプス後電流 (EPSC)、さらに抑制性シナプス後電流 (IPSC) を単離して記録・解析することが可能である (図参照)。皮膚へ加えた生理的な感覚刺激によって誘起されるシナプス応答が記録できるため、本研究ではモダリティ別にシナプス応答を解析し、痛みの調節系の基盤となる脊髄神経回路の機能解析を行う予定である。*In vivo* パッチクランプ法に加えその他に、脊髄や脳幹などのスライス標本、後根神経節細胞からのパッチクランプ法および Ca イメージングなどの手法、免疫染色、行動薬理学的解析を用いて、感覚神経回路の統合的な機能解析を行っている。今後、これらの手法をあらたな分野に応用・展開していければと考えています。

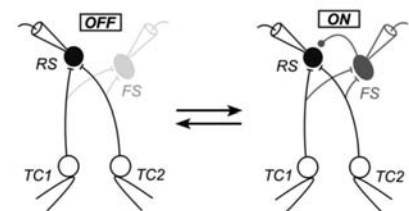


神経回路状態に依存したシナプス統合の多次元的解析

井上 剛 (自然科学研究機構・生理学研究所)

局所神経回路では、神経細胞がシナプスで配線されており、その配線パターンに従って信号処理は行われている。すなわち、「どのような神経回路配線が、どのような信号処理を行うことができるのか」、その構造-機能連関を明らかにすることは重要である。この問題に取り組むため、我々はスライスパッチクランプ記録にダイナミッククランプ法を取り入れ、研究を行っている。このダイナミッククランプ法を用いると、ある特定の神経回路配線を任意にオン・オフすることが可能となる。この手法を用いて、視床-大脳皮質経路におけるシナプス統合に関して研究を行った (図)。その結果、ある一つの神経回路配線にも関わらず複数のシナプス統合が生じること、しかもそれが抑制回路の状態に依存して動的にスイッチする可能性を見出した。

本研究課題では、この「状態依存的シナプス統合」の性質・機能の詳細を明らかにするため、様々な角度から検討を行う予定である。



図、抑制回路が無い場合(左)と有る場合(右)における、視床細胞 (TC1、TC2) から大脳皮質 4 層主要細胞 (RS) へのシナプス統合。

モルフォゲンの濃度勾配ロバストネス保証 および分化運命決定における閾値の分子機構

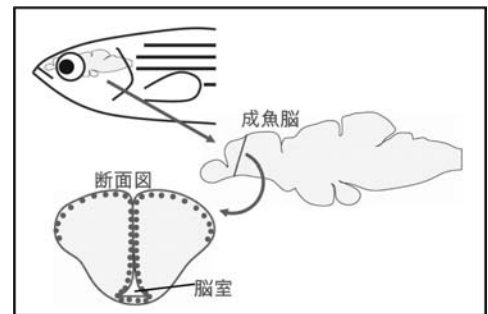
石橋 誠 (京都大学・医学研究科)

我々は、脊椎動物の発生中に起こる形態形成のメカニズムについて追求している。始めは単純な「形」から発生が進むにつれて徐々に「形」が複雑になってゆく。この形態形成が適切に進行するためには、位置情報が必要不可欠である。この位置情報は主に細胞間情報伝達を担う分子に帰せられると考えられる。このうち、Sonic hedgehogなどは濃度勾配を作っており、1種類の分子で複数の位置情報を供給できる。このことはまた、Sonic hedgehogの濃度勾配(とそれによって与えられる位置情報)が様々な攪乱因子に対して、変動しない頑強性=ロバストネスを持っていることが必要であることを意味する。本課題においては、このロバストネスがどのレベル(転写レベル、翻訳レベル、翻訳後修飾レベル等)で保証されているのか、またその分子メカニズムはどういったものかについて調べる。

成体マウス・小型魚類脳における 新生神経細胞移動の分子機構

澤本 和延 (名古屋市立大学・大学院医学研究科再生医学分野)

ヒトを含む様々な動物の成熟した脳において新しいニューロンが産生されていることが明らかになった。我々はこれまでマウスとコモンマーモセットを用いて、成体脳の脳室下帯におけるニューロン新生を研究してきたが、そのメカニズムと意義については不明な点が多く残されている。このような現状を打破するため、個体レベルの遺伝学的スクリーニングが可能であり、脳内の細胞を生きたまま観察することができるゼブラフィッシュを用いた研究をスタートした。ゼブラフィッシュの成魚脳室付近において哺乳類成体脳と類似したニューロンの産生や移動の現象が存在することが報告されている。そこで、分子脳科学の公募研究として行う本プロジェクトでは、ゼブラフィッシュとマウスを同時に用いて、成熟脳におけるニューロンの産生と移動に関する新規遺伝子の探索および細胞の移動をライブイメージングすることによって、メカニズムの解明を目指す。

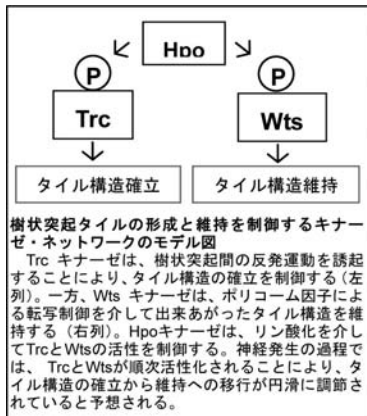


領域
4

樹状突起間の反発作用に基づく 受容領域の自己組織化に関する研究

榎本 和生 (国立遺伝学研究所・神経形態研究室)

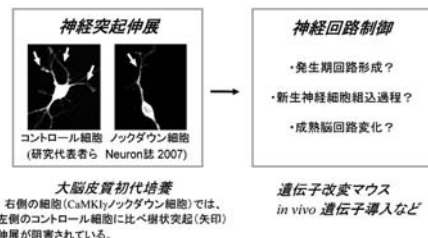
樹状突起の領域は、遺伝情報に加えて、神経活動や細胞外液性因子、マトリックスとの相互作用、細胞間相互作用などの細胞外情報を介して決定・維持されます。例えば、網膜の神経節細胞では、同種の樹状突起同士はほとんど重なり合うことなく、タイル状に配置されて網膜全体を覆うことが知られています。この樹状突起のタイル構造は、隣接する樹状突起間の反発作用を介して組織化されることが示唆されていますが、タイル構造の形成・維持を制御する分子メカニズムについては、発見から20年以上経過した現在でもほとんど情報が得られていません。私達は、ショウジョウバエ神経系をモデルとして、樹状突起のタイル構造の形成・維持を制御するリン酸化酵素 Trc キナーゼと Wts キナーゼを同定しました。本研究では、これらキナーゼ群の機能に着目し、同種ニューロンの樹状突起が、受容領域を自己組織化する分子メカニズムの解明を目指します。



アクチン動態を制御する CaMKK-CaMKI カスケードの神経機能解明

竹本一木村さやか (東京大学・大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経生化学分野)

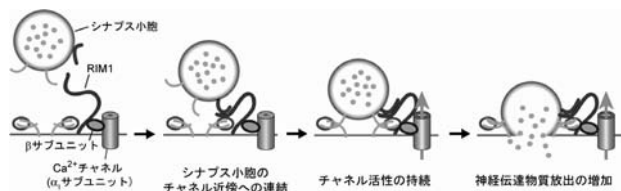
神経カルシウム流入は、神経細胞の形態形成・細胞移動や脳の層構造構築にとって重要な意義を有すると考えられるが、カルシウム上昇を細胞骨格変化へと結びつける分子機構には不明な点が多い。我々は、カルシウムと細胞骨格変化を結びつけるリン酸化酵素として、複数のサブファミリーから構成される、カルシウム依存的リン酸化酵素(CaMK)群に着目している。特に、初期の大脳皮質回路形成に寄与するCaMK候補の探索を神経細胞培養系にて行ったところ、CaMKK-CaMKI経路が神経突起伸展において細胞骨格制御を介した重要な役割を担うことを見出した。本研究課題では、CaMKK-CaMKI経路による樹状突起・軸索伸展制御という細胞現象を発端に、遺伝子改変マウスとin vivo遺伝子導入法を用いて本カスケードの関与するin vivo神経回路形成過程を見出し、その分子機構を探索することで、カルシウム依存的神経回路形成機構についての一端解明を目指す。



シナプス前終末におけるカルシウムチャンネル複合体の集積・制御機構の分子基盤

清中 茂樹 (京都大学・大学院工学研究科合成生物化学専攻)

神経線維を伝播してきた活動電位に正確に反応して神経伝達が生じるためには、前シナプスから後シナプスへの厳密な神経伝達物質の放出が必要である。それを実現するために、プレシナプスのアクティブゾーンでは、シナプス小胞、電位依存性 Ca^{2+} チャンネル (VDCC)、SNARE タンパク質等が「足場」タンパク質を介して集積している。我々は VDCC 副サブユニットである β サブユニットの足場タンパク質としての機能に着目して研究を展開している。最近、アクティブゾーンタンパク質として知られる RIM1 の C 末端が VDCC β サブユニットと相互作用していることを明らかにした。RIM1-VDCC β サブユニットの結合は、シナプス小胞を Ca^{2+} チャンネル近傍につなぎとめ、 Ca^{2+} チャンネルの不活性化を防ぐことで Ca^{2+} 流入を持続させるという役割を担っていると考えているが、今後はその詳細な分子機構を詳細に明らかにしていきたい。

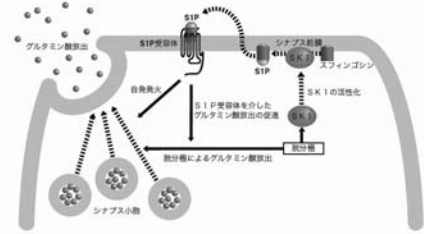


スフィンゴ脂質による神経伝達物質放出機構の解析

中村 俊一 (神戸大学・大学院医学研究科生化学分子生物学講座生化学分野)

我々の研究グループは、スフィンゴ脂質代謝を介する細胞内情報伝達の解析を行っております。スフィンゴシン 1 磷酸 (S1P) は酵母からヒトに至る真核生物に広く存在し、血管内皮細胞や繊維芽細胞等の増殖促進作用やアポトーシス抑制能など多彩な機能を有する脂質情報伝達物質です。中枢神経系では S1P やその産生酵素スフィンゴシン・キナーゼ (SK) が豊富に存在することから、末梢組織との類似性から神経細胞の増殖や生存に重要であると推測されてきましたが、神経に特異的な機能に関しては不明でした。最近我々のグループは SK が海馬の苔状線維に特に豊富に存在することを見出し、更に微量の S1P が S1P 受容体に作用し脱分極非依存性にグルタミン酸を放出させることを見出しました (Kajimoto et al. Mol. Cell. Biol. (2007))。今後これらの研究成果を更に発展させ、海馬に於ける

SK / S1P 情報伝達系を介した神経伝達物質の放出機構の解明と動物モデルを用いた記憶・学習に於ける同伝達系の関与を明らかにしていきたい。



S1Pによるグルタミン酸放出機構の解析

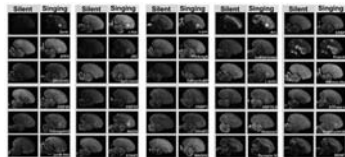
発声学習臨界期制御に関わる遺伝子群の脳内機能

和多 和宏 (北海道大学・大学院先端生命科学研究所先端生体制御科学分野)

個体間コミュニケーション、特に音声コミュニケーションの学習と生成の脳内分子基盤に関心をもち研究を進めています。研究戦略としては、親鳥の囀りパターンを学習するソングバード (鳴禽類) を動物モデルとして用い、分子神経生物学・動物行動学といった研究手法から、発声学習 (vocal learning) の臨界期制御に関わる遺伝子群の同定・機能の解明を現在目指しています。

ヒト言語と同様、ソングバードの発声学習は自ら声を出し、記憶した音声パターンにマッチするように徐々に修正していく“感覚運動学習”を根幹としています。誰に強いられるわけでもなく、自然下で自由に囀っているように見える小鳥の脳内では、その囀りの度に30以上に上る多様な遺伝子群が経時的に、そして脳部位特異的にダイナミックな発現誘導されています。このような発声行動によって脳内で発現誘導される遺伝子群が、発声学習とその学習臨界期にどのような働きをもつのか、ウイルス発現系等の遺伝子操作によって検証していきたいと考えています。

囀り行動によって脳内で発現誘導される遺伝子群

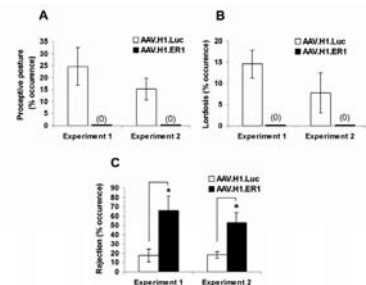


自作したソングバード完全長 cDNA アレイ解析によりスクリーニングされた囀り行動によって発現が誘導される遺伝子群の例。白色が mRNA。左側が silent condition, 右側が singing condition.

エストロゲン受容体を介した行動調節の脳内分子機構の解析

小川 園子 (筑波大学・大学院人間総合科学研究科感性認知脳科学専攻行動神経内分泌学研究室)

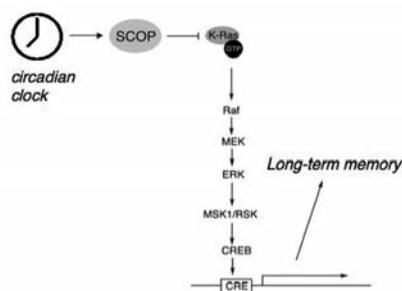
エストロゲンは、転写制御因子として働くエストロゲンレセプター (ER) を介して、生殖に直接関わる性、攻撃、仔育て行動や、活動性、情動、不安、さらに、学習・記憶といった様々な行動の発現や調節に関与している。我々は、行動神経内分泌学的視点から、性・攻撃などの社会行動や情動行動の発現の調節に果たす、ER- α 及び ER- β の役割についての研究を進めている。雌雄のノックアウトマウスを用いた行動解析では、ER- α が性特異的な性・攻撃行動の発現に重要な役割を果たしていること、一方、ER- β は他個体を含む環境への反応性を制御することにより攻撃行動や不安・情動性のレベルの調節に関与していることを見出した。最近、さらにアデノ随伴ウイルスに組み込んだ ER- α の siRNA を視床下部腹内側核に投与して部位特異的に ER- α 遺伝子発現をノックダウンすることにより、エストロゲン依存性の雌マウスの性行動発現がほぼ完璧に消失することを明らかにした。現在、この方法を用いて、ER- α 、ER- β による情動・社会行動の制御に関与する脳内部位の決定を目指した解析を進めている。



K-Ras 制御因子 SCOP を中心に見た記憶形成のサーカディアン制御機構

清水 貴美子 (東京大学・大学院理学系研究科生物化学神経機能生化学教室)

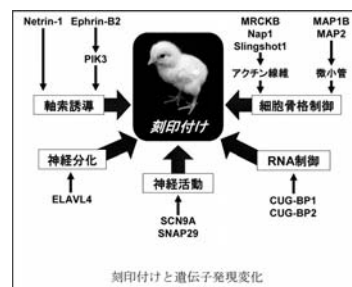
我々はしばしば、時刻による学習効率の違いを実感する。実際、ヒトやマウスにおいて、学習した時刻により記憶形成効率が大きく異なる事を示すいくつかの報告がある。しかしその「仕組み」に関する科学的裏付けは乏しい。我々は、時計中枢である視交叉上核 (SCN) を用いて概日時計発振に関与する分子を探索した結果、SCOP (SCN circadian oscillatory protein) を見いだした。SCOP は SCN 内でその発現に概日変動が見られる。SCOP は、K-Ras と直接結合することにより K-Ras の活性化を抑え、その下流のシグナルである ERK/MAPK 経路を負に制御する。この分子のさらなる機能解明の過程で、海馬では SCOP が ERK/MAPK と CRE を介した転写を調節して長期記憶形成に重要な働きをする事を突き止めた。SCOP が概日時計と記憶形成の両方に関与していることから、SCOP が時計と記憶を繋ぐ「鍵」になるのではないかと考え、記憶形成のサーカディアン制御メカニズムの研究を行っている。



大脳領野への神経細胞選択的遺伝子導入法を利用した鳥類刻印付けの分子機構の解明

本間 光一 (帝京大学・薬学部)

私たちは、孵化直後の鳥類雛に見られる刻印付け (刷り込み) を記憶のモデル系として利用し、大脳における神経回路の変化を、分子レベルで明らかにすることを目指しています。刻印付けの成立には、IMM と呼ばれる領域が必要であるといわれていますが、包括的な遺伝子発現の解析は行われていませんでした。私たちは、cDNA マイクロアレイと RT-PCR 法を組み合わせ、細胞骨格制御因子や、軸索誘導因子を含む 52 種類の遺伝子が刻印付けに依存して発現上昇することを見出しました。また、*in vivo* エレクトロポレーション法を独自に確立することにより、IMM をカバーする領域に遺伝子導入し、特定の遺伝子発現を神経細胞選択的に抑圧することに成功しました。また最近、ルシフェラーゼ発光を利用した *in vivo* イメージングにより、目的遺伝子のプロモーター配列を利用し、脳内での遺伝子発現変化をリアルタイムに追跡、定量する方法を確立しました。これらの技術を利用することにより、刻印付けに付随して発現変動する遺伝子の必要性を示し、発現変化を可視化します。今後さらに刻印付けを分子レベルで理解するための新たな方法論を開拓していきます。



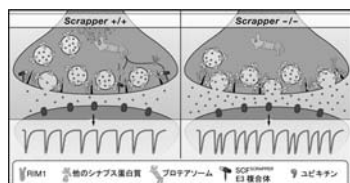
領域
4

SCRAPPER を介した神経伝達制御機構の解明

矢尾 育子 (三菱化学生命科学研究所)

シナプス部位におけるタンパク質複合体の量を調節することは、シナプスの伝達効率や可塑性を調節する上で重要であると考えられるが、これらのシナプスタンパク質の量がどのように調節されているかは、まだ十分に解明されていない。我々はシナプスのタンパク質分解系に着目し、シナプスの活動性を調節する分解系の因子として、E3ユビキチンリガーゼ SCRAPPER を同定した。

SCRAPPER はプレシナプスの可塑性調節因子 RIM1 に結合し、ユビキチン化を行い、プロテアソームでの分解に誘導する。SCRAPPER 欠損マウスの神経細胞では RIM1 の半減期は長く、ユビキチン化は減少し、mEPSC の頻度が増加する。この SCRAPPER を介した mEPSC の調節は、カルシウム濃度に依存的である。さらに、RIM1 の増加や mEPSC に与えるプロテアソーム阻害剤の効果は、SCRAPPER の欠損により阻害される。従って、SCRAPPER は RIM1 のプロテアソーム依存的な分解を介したシナプスの活性の調節に重要であることが明らかとなった。これらの知見は、局所での蛋白質分解が神経シナプス伝達を制御する機構の 1 つとなることを示唆するものである。

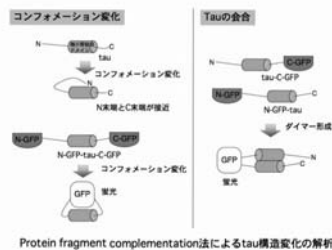


SCRAPPER 依存的なユビキチンプロテアソーム系による蛋白質分解を介した神経伝達の調節 (模式図) Cell Volume 130, Issue 5, 2007, 775 より改変

タウのコンフォメーション変化の タウオパチーにおける意義と抑制法開発

森島 真帆 (北海道大学・大学院薬学研究院神経病理病態生化学)

研究内容：アルツハイマー病を初めとするタウオパチー患者の脳では、神経原線維変化などの異常リン酸化タウの細胞内蓄積と神経細胞の変性・脱落が見られる。タウは通常、特定の2次構造を持たないタンパク質であるが、神経原線維変化中のタウは一定のコンフォメーションをとっていると考えられており、細胞内でもタウに同様の構造変化が生じ、それがFTDP-17変異やリン酸化で亢進されることにより、タウ凝集体の形成や神経細胞の変性に関与する可能性が考えられる。そこで、私達は、protein-fragment complementation (PFC) アッセイ法を用いて、生きている細胞内でタウのコンフォメーション変化やダイマー等の形成を検出できる系を構築し、タウの構造変化と凝集過程、FTDP変異、リン酸化、神経細胞死との関係を調べ、その生物学的・病理学的意義を明らかにすることを計画している。さらに、これを応用してタウ構造変化を簡便かつ定量的に測定できる細胞アッセイ系を確立し、構造変化に対する阻害剤の開発・スクリーニングを行いたい。

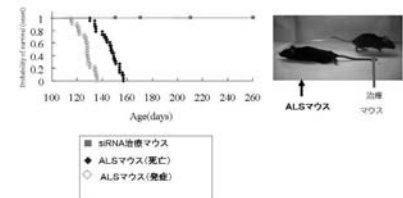


内因性ベクターを用いた中枢神経への 新規 siRNA デリバリー方法の開発

横田 隆徳 (東京医科歯科大学・脳神経病態)

常染色体優性遺伝性神経変性疾患の多くは gain of toxic function と考えられているため、RNA 干渉で変異したタンパクの発現を抑制すれば、疾患の発症、進行を防止することが期待できる。実際、我々は siRNA トランスジェニックマウスを用いて発現 siRNA で SOD 変異による ALS が治療可能であることを動物モデルで証明した(下図)。我々は従来のカチオンベクターが本質的にその物理的特性により細胞膜を通過させようとしていることに限界があると考え、新たな発想から内因性の分子であるビタミン E を siRNA に結合してその生理的な細胞導入系を活用するという全く新しいデリバリーシステムを開発した(特許申請中)。ビタミン E を 27/29mer siRNA にさいほう結合して、細胞内に取り込まれた後に細胞質内の Dicer に 2 本鎖 RNA が認識されて、ビタミン E は切断され、21mer の成熟 siRNA となる。ビタミン E はクロマン環の C6 の活性基を潰してあり生理作用はないように設計した。この我々が新規に開発した siRNA ベクターを用いて、中枢神経系への siRNA のデリバリーシステムを確立したい。

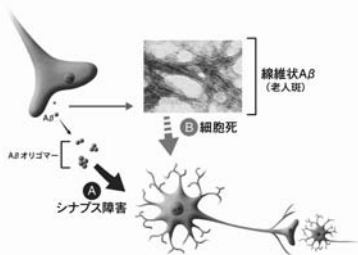
ALSマウスは160日以内に死亡したが、siRNA治療マウスは260日でも未発症である。



Aβオリゴマー仮説を検証する 新しいアルツハイマー病モデルマウスの作製

富山 貴美 (大阪市立大学・大学院医学研究科脳神経科学)

アルツハイマー病 (AD) は、以前は、凝集し不溶性のフィブリルとなった Aβ が神経毒性を示すことで病気が発症すると考えられていました (図 B)。しかし最近では、AD は可溶性 Aβ オリゴマーによるシナプス機能障害で始まると考えられています (図 A)。私たちは最近、家族性 AD 患者から新しい APP 変異 (E693Δ) を同定しました。この変異は Aβ 内部にあり、この変異を有する AAA は、フィブリルを全く形成しないかわりにオリゴマーを多く形成するという変わった性質を持っていました。この患者の脳のアミロイド・イメージングを行ったところ、通常の Aβ で見られるようなシグナルは認められず、また、この変異 AAA をラットの脳に注入すると海馬シナプスの長期増強を強く抑制することがわかりました。これらの結果から、私たちは、本変異は Aβ のオリゴマー形成を促進することで、おそらくはフィブリル形成なしに、AD を発症させているのであろうと結論しました。この研究結果は Aβ オリゴマーが AD 発症の原因であることを示唆していると私たちは考えています。

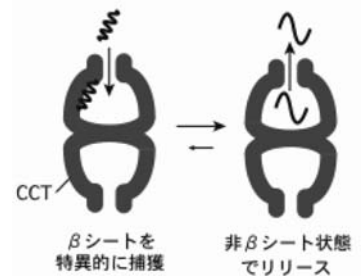


ポリグルタミン凝集のダイナミクスと 分子シャペロンによる毒性阻止

久保田 広志 (秋田大学・工学資源学部生命化学科)

ハンチントン病や脊髄小脳失調症などのポリグルタミン病は、神経細胞死を伴う神経変成疾患であり、伸長ポリグルタミン鎖をもつタンパク質が構造異常を起こし凝集してゆく過程で毒性を示すものと考えてられているが、その本質は今なお不明なままである。よって、この毒性発揮の分子メカニズムを解明することが疾患治療戦略構築のために非常に重要である。最近我々は、分子シャペロン CCT が、ポリグルタミン蛋白質の凝集と毒性を抑制することを発見した。さらに、CCT は疎水的 β シートを認識して凝集を抑制することを明らかにした (モデル図を参照)。

本研究課題では、ポリグルタミンのコンフォメーション異常と神経細胞毒性との関係を分子レベルで解明するため、その凝集過程を Time-lapse 法、FCS 法、FRET-FLIM 法などの蛍光ライブイメージング技術を用いて時空間的に解析する。さらに、この時、分子シャペロンがこれらの凝集過程を制御し、その細胞毒性を抑制するメカニズムを明らかにしたい。また、ポリグルタミンとの比較対象として、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 原因タンパク質の一つ SOD1 についても、同様の解析を進めてゆく。

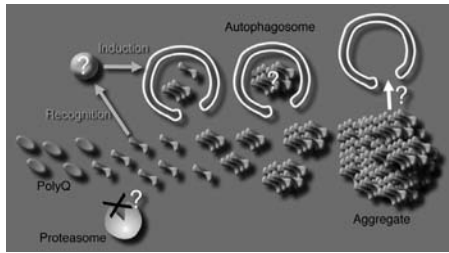


オートファジーによる ポリグルタミンタンパク質の分解

吉森 保 (大阪大学・微生物病研究所細胞制御分野)

私たちの研究テーマは、細胞内の物質輸送ネットワーク・メンブレントラフィックです。なかでも、細胞質からリソソームにものを運ぶオートファジー経路の解析に力を注いでいます。オートファジーでは、細胞質成分やオルガネラをオートファゴソームと呼ばれる膜構造が包み込み、そのオートファゴソームがリソソームと融合し内容物を消化します。私たちはオートファジーの分子機構の解明を進めると同時に生理機能の探求も行い、オートファジーが、細胞質に侵入した病原細菌や肝変性疾患の原因となる易凝集性変異タンパク質の排除に働いていることを突き止めました (Science, 2004; J. Biol. Chem., 2006)。さらに異常伸張ポリグルタミン鎖 (PolyQ) が、オートファジーを著しく亢進させること、遺伝子破壊によるオートファジー不能細胞では凝集塊形成と細胞死が促進されることを見出しました。オートファジーの亢進は、凝集塊形成に先立つ早い時期に起こっていました。PolyQ を認識しオートファジーを誘導するメカニズム、

PolyQ のオートファジーによる分解の詳細と生理的意義を明らかにしたいと思っています。



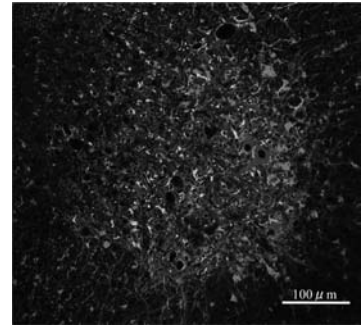
神経炎症の制御を標的とした 筋萎縮性側索硬化症の治療法の開発

山中 宏二 (理化学研究所・脳科学総合研究センター山中研究ユニット)

SOD1 (superoxide dismutase) 優性変異による筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、運動神経死を特徴とする神経変性疾患であり、変異 SOD1 蛋白が本来の酵素活性とは無関係の未知の毒性を発揮することが運動神経変性の原因と考えられている。私どもは細胞群特異的に変異 SOD1 遺伝子の発現を制御できる新規 ALS モデルマウスを用いて、ALS の発症時期と疾患進行はそれぞれ運動ニューロンとグリア細胞における変異蛋白毒性により加速することを明らかにしてきた。本研究では、グリア細胞に起因する神経炎症を制御することにより ALS の疾患進行を遅延させる実験的治療法の開発を目指すと同時に、疾患進行期におけるグリア細胞における遺伝子発現異常の網羅的解析を行う。一連の研究を通じて、神経変性疾患 ALS のグリア細胞に起こる分子病態を解明することにより疾患進行メカニズムの解明を目指す。

図. ALS モデルマウス疾患進行期の脊髓病巣
運動神経の周囲ではミクログリア、アストロサイトの著明な活性化がみられる。

(Nature Neuroscience, 2008)



領域
5

平成19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	伊佐 正	自然科学研究機構 生理学研究所	朝日新聞(2007年11月16日朝刊25面)	脳の頑張り画像で確認 生理学研 脊髄損傷からの回復サルで実験	Science 318: 1150-1155 (2007)
			読売新聞(2007年11月16日朝刊2面)	損傷脊髄 脳がカバー 生理学研な どが解明	
			毎日新聞(2007年11月16日朝刊26面)	リハビリで脳機能活性化 脊髄損傷 のサルで実験	
			日経産業新聞(2007年11月16日朝刊)	脊髄損傷で体のまひ回復 脳の働き サルで解明 生理学研	
			日刊工業新聞(2007年11月16日朝刊)	脊髄損傷後の指リハビリ回復過程 脳の活動部位に変化	
			日本経済新聞 (2007年11月17日夕刊10面)	精髓の機能損傷 脳が回復カバー 生理研など猿で解明	
			中日新聞(2007年11月16日朝刊3面)	岡崎・生理研 サル実験で実証 リ ハビリで脳活動拡大	
			東海愛知新聞 (2007年11月17日朝刊1面)	サルの脊髄損傷実験で実証 リハビ リ法開発へ弾み 脳梗塞の機能回復 に朗報	
			科学新聞(2007年11月23日4面)	脊髄損傷後の機能回復過程 脳の変 化をサルで解明 生理研、理研など の研究グループ成功 リハビリへの 応用に期待	
静岡第一テレビ(2007年11月22日)					
1	笠井清登	東京大学医学部 附属病院精神神経科	朝日新聞(2007年4月29日朝刊2面)	サリン被害者の脳「縮小」 東大教授 ら確認 不調長引く原因か	Annals of Neurology 61(1): 37-46(2007)
			東京大学新聞(2007年5月29日)	後遺症原因は脳の部分縮小か 地下 鉄サリン事件 医学部付属病院・山 末助教ら	
1	伊藤 功	九州大学大学院 理学研究院 生物科学部門	nature DIGEST(2007年4月号)	右脳と左脳、分子レベルでその非対 称性を探る	nature DIGEST 4(4): 20-23(2007)
2	入来篤史	理化学研究所 脳科学総合センター	New York Times (2008年3月26日web上)	What a rodent can do with a rake in its paw	PLoS ONE 3(3): e1860(2008)
			読売新聞(2008年3月26日夕刊18面)	ネズミ、くま手でエサ引き寄せる	
			東京新聞(2008年3月26日夕刊10面)	ネズミ類も道具使う くま手で餌引 き寄せ…バクッ	
			朝日新聞(2008年3月26日夕刊16面)	ネズミが道具使った！くま手でエサ 理研チーム訓練57日成功率75%「特 別な能力ではない？」	
			毎日新聞(2008年3月26日夕刊10面)	ネズミが道具使った！	
			日本経済新聞 (2008年3月26日夕刊22面)	ネズミ道具使いエサ捕獲「くま手」 で訓練、理研が成功 脳研究に応用 めざす	
			日本農業新聞 (2008年3月26日朝刊19面)	ネズミも道具使う	
			Science (2008年4月11日, vol.320 p.159)	Rakish Rodent	
			Scientific American, (2008年4月8日web上, The monitor Ep.9)	The Monitor Ep.9-Rake-Using Rodents and Olympic Doping Cheats	
2	柿木隆介	自然科学研究機構 生理学研究所	リクルート社発行「R25」 (2008年2月17日WEB)	最新嘘発見器とガチンコで勝負して みたら	
			Yahoo!ニュース (2008年2月17日WEB)		

領域	氏名	所属	新聞社・掲載日	掲載タイトル	発表論文
2	柿木隆介	自然科学研究機構 生理学研究所	毎日新聞 (2008年2月16日朝刊30面)	「キレル脳」解明へ道筋 生理研などの研究チーム 「我慢」つかさどる部位特定	NeuroImage 39: 1858-1866 (2008)
			中日新聞 (2008年2月16日朝刊3面)	キレル脳 解明へ一歩 動作我慢思考抑制前頭前野が活発に	
			日経産業新聞 (2008年2月18日朝刊10面)	脳の前部前頭前野 思考抑制の働きも 生理研、血流測定で解明	
			東海愛知新聞 (2008年2月16日朝刊1面)	動作・思考の電気刺激実験〈我慢〉で血流上昇 脳内ヘモグロビン量変化	
2	柿木隆介	自然科学研究機構 生理学研究所	ABC News, Daily Teregraph他 世界中の多くのメディア (2007年11月15日)	Left brain picks desired sounds from cacophony	BMC Biol. 5: 52(2007)
			読売新聞, 毎日新聞, 中日新聞, 他数紙(2007年11月15日)	雑踏中の声や音 左脳で聞き取り 岡崎の生理研が確認 「カクテルパーティー効果」	
			朝日新聞(2007年12月7日朝刊)	左脳に雑音抑える働き 生理学研究所「パーティー効果」実証	
2	田中啓治	理化学研究所 脳科学 総合研究センター	朝日新聞(2007年11月5日朝刊27面)	経験で「迷い」解消 脳の領域を解明 理研グループ	Science 318: 987-990 (2007)
			科学新聞(2007年11月2日朝刊6面)	「迷った経験」次に活かす脳機能解明 前頭連合野が関与 迷わなかったことも記憶 理研が成果	
			日経産業新聞(2007年10月26日8面)	「迷い」記憶判断素早く 理研、脳の働き解明 人口知能開発に応用	
			日刊工業新聞(2007年10月26日26面)	日常での迷った経験 脳で記憶 次に生かす	
2	程 康 田中啓治	理化学研究所 脳科学 総合研究センター	日本経済新聞 (2007年10月15日夕刊16面)	物体の動きの「速い」「遅い」脳の別領域で処理 理研が研究	Nature Neuroscience 10(11): 1404-1406 (2007)
			フジサンケイビジネスアイ (2007年10月17日朝刊7面)	速い動きと遅い動きの認識 脳内で役割分担 理研が視覚情報処理を確認	
			日経産業新聞(2007年10月16日10面)	速さ認識 仕組み解明 理研、危険回避能力の源泉	
			日刊工業新聞(2007年10月16日23面)	遅い動きと速い動き 脳の別領域で把握 fMRIで理研が確認	
			毎日新聞(2007年10月21日朝刊14面)	理研脳科学研究センター 速度認識 脳に存在 違いに応じ世界初の確認	
			サイエンスポータル編集ニュース (2007年10月16日オンライン版)	速い動きと遅い動きキャッチする脳神経は別	
			科学新聞(2007年10月19日)	動きの変化処理する仕組みヒトの第一次視覚野で発見 高解像度fMRI使う 脳の高次機能解明に貢献	
2	柿木隆介	自然科学研究機構 生理学研究所	上毛新聞 (2007年4月27日朝刊1面)	斉藤群馬大教授らが共同研究「心の痛み」を解明 脳活動の血流変化比較	Cerebral Cortex 17(5): 1139-1146 (2007)
			読売新聞 (2007年4月27日朝刊群馬版33面)		
			東京新聞 (2007年4月27日朝刊群馬版)		
			毎日新聞 (2007年4月27日朝刊群馬版)		
			朝日新聞 (2007年5月1日・朝刊全国版26面)	写真見て連想…痛い！ 脳内メカニズム解明 群馬大院教授ら	

領域	氏名	所属	新聞社・掲載日	掲載タイトル	発表論文
2	田中啓治	理化学研究所 脳科学 総合研究センター	読売新聞 (2007年4月29日朝刊15(くらし教育)面)	正解と不正解 別の細胞反応	Nature Neuroscience 10(5): 647-656(2007)
			日本経済新聞 (2007年4月23日朝刊25(科学)面)	「正解」と「不正解」別々の神経反応 理研	
			産経新聞 (2007年4月23日朝刊18(社会)面)	「○」「×」違う細胞群で判別 サル 脳分析	
			日経産業新聞 (2007年4月23日9(先端技術)面)	正解と不正解で別の神経細胞反応 理研、サルの脳実験で確認	
			日刊工業新聞(2007年4月23日18(科 学技術大学)面)	行動の正解・不正解 神経細胞2種 が異なる働き	
			化学工業日報 (2007年4月23日11(総合)面)	正しい行動だけに反応する脳神経細 胞群発見 理研 効率学習法へ応用 も	
			朝日新聞(2007年5月7日夕刊16面)	「やった!」「しまった…」細胞は別 理化研、サルで実験 簡単な問題ば かりだと反応鈍く?	
			科学新聞(2007年4月27日6面)	行動選択の正解・不正解 前頭前野 脳内で独立処理 理研成果、教育法 に应用期待	
2	河野憲二	産総研、京都大学、 NIH	日本経済新聞(2007年4月23日朝刊)	動体視力の制御機能 産総研など視 覚改善に効果も	J. Neuroscience 27(3): 529-541(2007)
2	合原一幸	東京大学 生産技術研究所	日本経済新聞(2007年4月22日朝刊 29面(サイエンス記事))	新発想生む生物計算機 粘菌の動き 活用 超すか人間の脳	
2	尾仲達史	自治医科大学	下野新聞(2007年4月7日くらす欄 (健康等を扱う欄))	臓器移植後の心理ケアに一石 免疫 抑制剤で「不安」増大 抗精神病薬 投与部分的に回復も	Transplantatin 83(10): 1365-1370 (2007)
			下野新聞(2007年12月15日)	免疫抑制剤の副作用を確認 患者の 訴え科学的に証明	
3	持田澄子	東京医科大学細胞生 理学講座	信濃毎日新聞 (2008年2月4日朝刊11面)	神経伝達 調整の仕組み解明	Neuron 57:210-216 (2008)
3	金田勝幸	自然科学研究機構生 理学研究所	毎日新聞(2008年1月23日夕刊6面)		The Journal of Neuroscience 28(4): 816-827(2008)
			日経産業新聞 (2008年1月24日朝刊9面)	GABA神経の働き高速抑制 生理学 研 目の捕捉 仕組み判明	
			日経速報ニュース (2008年2月16日21:13)		
			北海道新聞 (2008年2月17日朝刊全道29面)	標的に視線ビタリ 脳内アミノ酸が 活躍 愛知・生理学研など解明 眼 球の動き抑制	
			産経新聞(2008年2月17日大阪朝刊 26面・東京朝刊27面)		
			日本経済新聞 (2008年2月17日朝刊38面)	GABA神経の働き高速抑制 生理学 研 目の捕捉 仕組み判明	
			中日新聞(2008年2月17日朝刊34面)		

領域	氏名	所属	新聞社・掲載日	掲載タイトル	発表論文
3	岩里琢治	理化学研究所 脳科学 総合研究センター 行動遺伝学 技術開発チーム	毎日新聞(2007年8月29日朝刊15面)	理研 左右の神経なぜ混線 突然変異マウスで 防ぐたんぱく質解明	Cell 130: 742-753 (2007)
			朝日新聞(2007年9月17日朝刊24面)	左右の手足動かす神経 混線防ぐ仕組み 理研などが解明	
			日経産業新聞(2007年8月27日10面)	神経回路 混線防ぐ仕組み解明 理研 重要たんぱく突き止め	
			化学工業新聞(2007年8月27日5面)	神経回路の混線防ぐ 左右の手足の動き制御 マウスで機構解明 理研など	
			日刊工業新聞(2007年8月27日17面)	左右の手足を制御する神経回路 混線防ぐ仕組み解明 理研など	
			フジサンケイビジネスアイ(2007年8月25日7面)	理研など 混線防ぐタンパク質 脊髄の運動制御神経で発見	
			時事通信(2007年8月25日)	左右「混線」防ぐたんぱく質 = 脊髄の運動制御神経で発見 - がん新治療法開発に期待	
			Newton(2007年11月号 112頁)(9月刊行)株式会社ニュートンプレス	左右の手足でちがう動きができるわけ	
4	古川貴久	(財)大阪バイオサイエンス研究所 発生生物学部門	日本経済新聞(2008年3月24日朝刊)	細胞のアンテナで働くタンパク質 大阪バイオ研が発見	Nature Cell Biology 10(4): 437-444(2008)
			朝日新聞(2008年3月26日夕刊)	細胞のアンテナ 繊毛 形成の仕組み解明	
			産経新聞(2008年4月7日朝刊)	「繊毛」異常の原因解明 網膜や腎臓の治療にたかかり	
			毎日新聞(2008年4月13日朝刊)	繊毛の形成に必要なたんぱく 日米共同チーム発見	
4	飯野雄一	東京大学大学院 理学系研究科 生物化学専攻	NHKおはよう日本(2008年3月25日)	記憶に必要なたんぱく質発見 アルツハイマー治療に道 東大・グループ	Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 105(13): 5260-5265
			日経産業新聞(2008年3月28日11面)	アルツハイマー関連物質 記憶や学習に関与 東大が発見	
4	能瀬聡直	東京大学大学院 新領域創成科学研究科 複雑理工学専攻	日刊工業新聞(2007年12月18日22面)他2紙		The Journal of Cell Biology 179: 1289-1300 (2007)
			東京読売新聞(2008年1月6日朝刊19面)	神経と筋肉「接続」の瞬間 東大チーム撮影	
			東京新聞(2008年1月15日朝刊15面)	シナプス形成生体内で観察 東大教授ら ハエの卵で撮影成功	
			中日新聞(2008年1月15日夕刊10面)		
			毎日新聞(2008年2月17日朝刊19面)	シナプス形成過程 ハエの卵で初確認 神経疾患把握に期待	
4	能瀬聡直	東京大学大学院 新領域創成科学研究科 複雑理工学専攻	日経産業新聞(2007年8月31日10面)	神経との接続拒む たんぱく質を発見 東大、ショウジョウバエで	Current Biology 17: 1574-1579 (2007)
			日刊工業新聞(2007年8月31日27面)	負の印から正しい配線 神経回路形成で東大が解明	
			読売新聞(2007年9月2日朝刊2面)	誤った神経結合拒むたんぱく質 ショウジョウバエで発見	
			毎日新聞(2007年9月5日朝刊15面)	神経誘導物質を発見	
			科学新聞(2007年9月21日2面)	神経回路形成で働く 負の目印	
			Current Biology Dispatch (Current Biology 17, R895-R898, 2007)		
4	上村 匡	京都大学大学院 生命科学研究科	京都新聞(2007年5月17日朝刊9面)	「細胞のデザイン」機能に応じて、まるで「百面相」	
4	大島登志男	理化学研究所 脳科学 総合研究センター	読売新聞(2007年5月9日朝刊2面)	大脳皮質正常に作る酸素 理研チーム発見 新薬開発に期待	Development 134: 2273-2282 (2007)
			日経産業新聞(2007年5月9日朝刊11面)		
			日刊工業新聞(2007年5月9日朝刊25面)他2紙		

領域	氏名	所属	新聞社・掲載日	掲載タイトル	発表論文
4	野田昌晴	基礎生物学研究所 統合神経生物学 研究部門	中日新聞(2007年4月5日朝刊33面)		Neuron 54: 59-72(2007)
			読売新聞 (2007年4月5日朝刊36面)	塩分取り過ぎ 脳に“抑え役” 濃度 検知の細胞	
			日経産業新聞 (2007年4月5日朝刊13面)		
			朝日新聞(2007年4月13日朝刊23面)		
			科学新聞(2007年4月13日)	体液中のNa濃度上昇 グリア細胞 が検知していた 基生研・野田教授 ら明らかに	
			Neuron Previews (vol. 54, pp.3-5, 2007)	Astrocytes Take Center Stage in Salt Sensing	
Science(Science's STKE) Editors' Choice (vol. 2007, issue 381, p. tw120)	Sensing Salt, Sending Signals				
5	貫名信行	独立行政法人 理化学研究所 脳科学 総合研究センター 病因遺伝子 研究グループ	日刊工業新聞(2008年3月11日24面)	遺伝性神経症ハンチントン病 理研、 発症因子を発見 凝集体と結合、症 状進行	EMBO J. 27: 827-839(2008)
			化学工業日報(2008年3月11日8面)	ハンチントン病進行に関与する転写 因子 理研が発見	
			日経産業新聞(2008年3月13日10面)	ハンチントン病発症に関与 新たん ぱく質を確認	
			薬事日報(2008年3月14日朝刊4面)	ハンチントン病の発症に関与 新た な転写因子「NF-Y」発見	
5	有賀寛芳	北海道大学大学院 薬学研究院	朝日新聞(2007年12月04日朝刊26面)	「知に挑むーがん研究」発病解明の 最前線 遺伝子から迫る正体	
5	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	読売新聞(2007年6月29日朝刊)	長崎大教授ら実験成功 脳神経細胞 の壊死食い止める 脳梗塞治療に効 果期待	Cell Death and Differentiation 14(10): 1839-42(2007)
			毎日新聞(2007年6月29日朝刊)	脳梗塞死防ぐたんぱく質 長崎大教 授ら発見	
			長崎新聞(2007年6月29日朝刊)	長大植田教授らマウスで実証 運動 障害抑えるタンパク質 静脈注射で 脳梗塞治療	
			共同通信(2007年6月29日)		
5	岡澤均	東京医科歯科大学	日経産業新聞(2007年3月26日)	神経変性疾患、関連たんぱく質特定 東京医科歯科大 治療法開発も	Nature Cell Biology 9(4): 402-414(2007)
			東京新聞(2007年4月2日)	DNA修復タンパクが減少 難病の 治療につながる可能性神経変性疾患 で	
			京都新聞(2007年4月2日)	DNA修復タンパクが減少 難病の 神経変性疾患で	
			共同通信(2007年4月2日)	DNA修復タンパクが減少 難病の 治療につながる可能性	

伊佐 正

自然科学研究機構
生理学研究所

領域 1

Science 318:1150-1155
(2007)

頸髄の一部(手の運動を制御する皮質脊髄路)に損傷を負ったサルは、受傷直後には損傷を受けた側の指先を自由に使えず、人差し指と親指で食物をつまむことができなくなります。このサルに、損傷直後から、指先でつまむリハビリテーション訓練を多数繰り返すと、1~3ヵ月後には、元通り指先を上手に使って食物をつまみとることができるようにまで回復することをこれまで明らかにしてきました。本研究では、この機能回復過程の回復初期(1ヵ月)と回復安定期(3ヵ月)の脳の働きを調べるため、放射性酸素(O15)を組み込んだ放射性薬剤(注2)を投与して、神経活動の様子をPET(陽電子断層撮影装置)で観察しました。すると、回復初期(1ヵ月)には、本来使われている脳の部位だけでなく、普段は活動が抑えられて使われていない反対の脳(大脳皮質運動野)が活動していることが明らかとなりました。この新たな脳の活動部位からの指令が、脊髄の損傷をうけていない部分をバイパスして指にまでいくように機能が補われていることが推測できました。その後、回復安定期(3ヵ月)になると、本来の脳の部位の活動が更に高まり、指先を器用に動かすことができるまでに回復するとともに、活性化される脳の部位が広がりました。この脳の可塑性により、より多くの運動野の細胞が指の運動にかかわるようになり、また、大脳皮質の運動野以外の部位(運動前野)からの指令も、指先に向かうようになるものと考えられます。今回、脊髄損傷後のリハビリテーションにより脳の機能が補われながら指の運動が回復することを、世界ではじめて明らかにしました。今後、脊髄損傷や脳梗塞などの患者のリハビリテーションへの応用が期待されます。



朝日新聞(2007年11月16日朝刊25面)

笠井 清登

東京大学医学部附属病院
精神神経科

領域 1

Annals of Neurology
61(1):37-46(2007)

東京大学医学部付属病院精神神経科の山末英典助手・笠井清登講師および同院放射線科阿部修講師らの研究グループは、東京地下鉄サリン事件被害者の方々の協力により、サリン神経毒およびサリン中毒後遺症にかかわる脳部位を明らかにしました。文部科学省「科学技術振興調整費目標達成型脳科学研究」による成果です。

同事件被害者の方々には、事件後年余を経ても、易疲労性、動悸、腹痛、息苦しき、胸が締め付けられる感覚などの不定愁訴症状に苦しめられる方が少なくありません。しかし、これまでこうした症状は医学的な基盤が不明で、被害者の方々は症状のみならず原因が明らかにされないジレンマにも悩まされていました。今回我々は、事件直後にサリン暴露による急性中毒症状の出現した被害者の方々の海馬や島回およびその付近の白質に体積減少を見出しました。さらに、サリン暴露の指標となる血中コリンエステラーゼ値の低下の度合いと相関する脳部位を検索し、同様な部位に相関を見出しました。また、これらの脳局所体積の減少は、被害者に今なお見られる易疲労性、動悸、腹痛、息苦しき、胸の締め付けられる感覚などの不定愁訴症状と有意な関連を認めました。これらの結果から、内臓知覚や身体感覚を統合して情動と結びつける島皮質のような脳部位の形態変化がサリン神経毒性と関連して存在し、事件後に持続している易疲労性、動悸、腹痛、息苦しき、胸の締め付けられる感覚などの後遺症の基盤になっている事が示唆されました。これまで湾岸戦争症候群などでも戦場での化学兵器暴露との関連が推測されていましたが、本研究は、サリン被爆が確認された被害者の方々に、その後遺症にサリン神経毒と関連した脳障害が関与することを、世界で初めて示唆しました。本研究は、一時点のMRI計測による群間比較と相関解析によるものであるため、事件被害者個人においてサリンがヒト中枢神経へ影響を与えたという因果関係を直接証明することはできませんが、今後の研究の進展によって、神経毒のヒトへの影響の評価や予防・治療法の開発につながることを期待されます。この研究成果は、Annals of Neurology 1月号に掲載されました。



朝日新聞
(2007年4月29日朝刊2面)

平成19年度
研究成果
トピックス

入来 篤史

理化学研究所
脳科学総合センター

領域 2

PLoS ONE
3(3):e1860(2008)

道具の使用は、ヒトの知性の特徴づける行動であると考えられている。近年、道具使用は霊長類や鳥類の一部で確認されているが、齧歯類では報告がなかった。齧歯類デグーは前肢に小さな突起があり物を握るのに適しており、また昼行性で視力がよく、大きさの異なる容器などを順番に重ねる「入れ子」を自発的に行なうことから、道具が使えるのではないかと推測した。そこで、透明な柵越しに報酬のヒマワリの種を置き、前肢でT字状の熊手を置いて引き寄せさせるという訓練を行なったところ、全てのデグーが道具使用を習得した。

さらに、熊手状の道具を機能的に認識しているかを検討するため、同じ形状で色と大きさが異なる熊手を用いてテストを行なったところ、デグーは訓練時と同様に使用する事が可能であった。つまり、デグーが熊手を報酬獲得のための道具として認識しているのではないかと考えられ、齧歯類には希有な高次認知機能を習得することが確認できた。



ネズミが道具使った!
くま手でエサ

「特別な能力ではない?」
理研チーム 訓練57日 成功率75%

「特別な能力ではない?」
透明な柵越しの餌「エサ」やヒマワリの種を順番に重ねる「入れ子」を自発的に行うことから、道具が使えるのではないかと推測した。透明な柵越しに報酬のヒマワリの種を置き、前肢でT字状の熊手を置いて引き寄せさせるという訓練を行なった。その結果、平均75日で「エサとくま手」を同じ位置に置いて、すべてのデグーがT字状の熊手でエサを取ることができた。

朝日新聞 (2008年3月26日夕刊16面)

柿木 隆介

自然科学研究機構
生理学研究所

領域 2

脳波でウソが100%見破れる!?
最新嘘発見機とガチンコで勝負してみたら...
頭部に4本のコードをつけて実験開始。ちなみに所要時間は15~30分程度。後ろに少し見えているのが、P300が出現していることを表す脳波計絶対にごまかせない嘘発見器がある!? どうかや脳波を利用する仕組みで、ポリグラフに代わる次世代の嘘発見器とも言われているらしいが...
調べてみたところ、愛知県にある生理学研究所に実験機械が存在することが判明。生理学を専門とする柿木隆介教授にお願いして特別に実験してもらえることに。まずは、ボクみたいな根っからの文系人間にもわかるように、仕組みを教えてくださいませんか?

「人は記憶しているものを見ると"P300"という脳波が出ます。ですから、犯人しか知らない事実を見たときには、いくら口では知らないといっても反応が出てしまうんです。脳波は自分でコントロールできないですからね」
なるほど、P300を利用するのか! って、それ何ですか?
「ものを見たり、聞いたりすると、その刺激が0.1秒ぐらいで脳に入って、0.3秒ぐらいで既存の記憶と照合させたり、好きかどうかを判断します。この照合時に脳のあらゆる場所から出る大きな脳波反応を総合してP300と呼んでいます」(同)

(中略)
実際に体験するとなんかの衝撃。これが普及したらウソはつけなくなりますね。先生。
「P300が発生するから、政治家の『記憶にございません』も通用しなくなるでしょうね(笑)」
なんだかうまいまとめ、ありがとうございます。ま、いずれにしても、ウソをつかないに越したことはないですね。
(コージ-林田)



最新嘘発見機とガチンコで勝負してみたら...
脳波で見破る嘘発見機...
「人は記憶しているものを見ると、その刺激が0.1秒ぐらいで脳に入って、0.3秒ぐらいで既存の記憶と照合させたり、好きかどうかを判断します。この照合時に脳のあらゆる場所から出る大きな脳波反応を総合してP300と呼んでいます」(同)

リクルート社発行「R25」
(2008年2月17日WEB)

柿木 隆介

自然科学研究機構
生理学研究所

領域 2

NeuroImage

39:1858-1866(2008)

機能的MRIを用いて体性感覚刺激Go/No-go課題を行なっている際の脳内の活動部位を明らかにすることにより、ヒト脳の抑制過程に関する神経ネットワークの一端を明らかにすることを目的とした。被験者は①動作Go/No-go課題、②計数Go/No-go課題を行ない、左手の正中刺激をGo刺激、尺骨神経をNo-go刺激とした。動作課題ではGo刺激時に右手親指でボタン押しを行ない、計数条件ではGo刺激の数を数えた。その結果、動作課題のNo-go刺激時において、前頭前野、前補足運動野、前帯状回、後頭葉などの

活動を記録することができた。またこれらの活動部位は、計数課題のNo-go刺激時にも同様に見られたことから、動作を我慢する際にも思考や情動に関わる心の抑制をする際も、ほぼ同一の脳領域で処理が行なわれている事が示唆された。つまり、我々が「何かをしない」という我慢・抑制とは、その種類に関係なく、同様の脳内ネットワークによって統率されていることが明らかとなった。なお本研究は、イタリアのダヌンチオ大学との共同研究である。

「キレる脳」解明へ道筋

脳内活動部位を特定した。突然暴力をふるう人を「キレる脳」の解明にもつながる成果といえる。米神経科学雑誌「ニューロイメージ」2月号にも掲載された。(田中尚也)

生理研など研究チーム

脳内活動部位を特定した。突然暴力をふるう人を「キレる脳」の解明にもつながる成果といえる。米神経科学雑誌「ニューロイメージ」2月号にも掲載された。(田中尚也)

「我慢」つかさどる部位特定

「我慢」つかさどる部位特定。我慢する際の脳内活動部位を特定した。突然暴力をふるう人を「キレる脳」の解明にもつながる成果といえる。米神経科学雑誌「ニューロイメージ」2月号にも掲載された。(田中尚也)

毎日新聞 (2008年2月16日朝刊30面)

柿木 隆介

自然科学研究機構
生理学研究所

領域 2

BMC Biol. 5:52(2007)

騒音環境下での聴覚信号処理における左半球の優位性

— カクテルパーティー効果の解明 —

日常生活において私達は、自分達にとって意味のある音信号と同時に、自分達にとって意味のない雑音に晒されている。音信号処理の過程で、これら音信号と雑音によって引き起こされた神経活動は互いに干渉しあうと考えられる。今回の実験では脳磁図を用いて、雑音と信号音によって引き起こされる神経活動の、一次聴覚野と関連聴覚野における相互作用を計測した。音信号と雑音は同側 (ipsilateral masking) または対側 (contra-lateral masking) に提示された。その結果、音信号と雑音の相互干渉作用により、両条件下で音信号により惹起された脳神経活動の有意な減少がみられたが、左半球の神経活動の低下は右半球に比し、有意に小さかった。この結果より、騒音環境下においては、左半球の方が右半球より音信号処理に重要な働きをすると考えられる。日常生活において、私達は声と雑音に同時にさらされており、雑音による神経活動を抑える必要がある。いわゆる「カクテルパーティー効果」はこの脳活動によると考えられる。今回私達が発見した、騒音環境下における左半球の優位性は、声のような複雑な音声刺激処理における、左半球優位性に繋がるのではないかと考えられる。(ドイツ ミュンスター大学・カナダ トロント大学との共同研究)。

2007年(平成19年)12月7日 金曜日 享月 日 癸酉 酉時

左脳に雑音抑える働き

生理研など研究チーム「パーティー効果」実証

聴覚野の「パーティー効果」実証。騒音環境下での聴覚信号処理における左半球の優位性を明らかにした。日常生活において、私達は声と雑音に同時にさらされており、雑音による神経活動を抑える必要がある。いわゆる「カクテルパーティー効果」はこの脳活動によると考えられる。今回私達が発見した、騒音環境下における左半球の優位性は、声のような複雑な音声刺激処理における、左半球優位性に繋がるのではないかと考えられる。(ドイツ ミュンスター大学・カナダ トロント大学との共同研究)。



朝日新聞 (2007年12月7日朝刊)

平成19年度研究成果トピックス

田中 啓治

理化学研究所
脳科学総合研究センター

領域 2

Science 318:987-990
(2007)

「アレこの道だったかな?」、「正解は左だったかな?右だったかな?」・・・私たちは日常生活の中で「迷い」、ゲームやテストなどの正解に「迷い」ます。そして「迷った」経験は次の行動に活かされ、「迷い」が減ります。この「迷った」経験を活かして、次の行動での「迷い」を減らす仕組みは脳のどこでどのように行われているのでしょうか?

脳内の動きを見ることが出来る機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) が登場し、米国の研究者を中心に脳の前頭連合野の内側にある前帯溝皮質という領域が「迷い」にかかわっているとされていました。ところが、この前帯溝皮質が壊れた人が「迷った」経験を次の行動に活かすことができなくなってしまうことはなく、認知神経科学の分野の大きな謎となっていました。

理研脳科学総合研究センターの認知機能表現研究チームは、英国オックスフォード大学と共同で、サルに「迷い」を持つような課題を訓練し、「迷い」の経験を次の応答に活かすためには、前帯溝皮質ではなく、前頭連合野の背外側部が重要であることを発見しました。しかも、迷ったことをえる動きをする神経細胞と、迷わなかったことを伝える神経細胞がほぼ同数存在することも突き止めました。前頭連合野外側部がこれまで考えられて以上に広い範囲の動きをすることを示し、迷いを判断するロボットの開発などに新たな手がかりを与えることになりました。



朝日新聞 (2007年11月5日朝刊27面)

程 康
田中 啓治

理化学研究所
脳科学総合研究センター
認知機能表現研究チーム

領域 2

Nature Neuroscience
10(11):1404-1406 (2007)

生活におなじみの蛍光灯。実は1秒間に50~60サイクルで激しく点滅しているのですが、私たちは点滅を識別することができず、ただ単に「光っている」と感じます。このように、私たちの目は“感覚が悪いセンサー”と言えますが、一方で、時速150キロを超える野球の球を打ち返したり、時速200キロを超えるテニスの球を捕らえることができます。さらに、日常生活の中でも、街中で人とぶつからずにすんだり、車を避けることができるのは、動きの変化を正確にキャッチして、脳が判断を下しているためです。

理研脳科学総合研究センターの認知機能表現研究チームは、目が捉えた画像情報の中から、画像の“スピード変化”に応じて機能する構造が脳内に存在することを世界で初めて発見しました。“方位”や“パターンの複雑さ”という情報を特異的に感知して処理する脳内機能はすでに知られており、これらに続く「コラム構造の発見」となりました。具体的には、高解像度の機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) を駆使し、脳内の第一次視覚野に“速い”、“遅い”の2つのスピードに応答する空間的な領域を発見しました。

「脳が瞬時に動きを捉えて行動を判断する」という機能の解明に大きなブレークスルーをもたらすとともに、高次脳機能のメカニズムに新たな知見をもたらしました。さらに、老人性痴呆や精神疾患の治療法の開発につながる事が期待できます。



日本経済新聞 (2007年10月15日夕刊16面)

柿木 隆介

自然科学研究機構
生理学研究所

領域 2

Cerebral Cortex
17(5):1139-1146(2007)

以前から「心の痛み」といった表現が良く使われてきたが、その実態は不明であった。しかし、今回の研究で初めて心が痛いと感じるときの脳活動が明らかにされた。研究では、機能的MRI (fMRI) を用いて、痛みを想像したときの脳活動を計測したところ、それは本当に痛みを与えられたときとほぼ同一の場所であった。また、恐怖の画像を呈示した時には扁桃体に活動が見られ、同じような不快な画像に対しても、心が痛い時とは異なる脳活動が見られた。本研究により、確かに「心は痛む」ことを、最新の脳科学機能画像を用いて初めて科学的に証明することに成功した。近年、科学文明が進むことによって発生している様々な新しい心の問題、例えば教育現場で問題になっている「いじめ」や、社会恐怖症、あるいはうつ病の増加などの原因解明や治療につながる重要な研究と考えられる。



朝日新聞
(2007年5月1日朝刊全国版26面)

田中 啓治

理化学研究所
脳科学総合研究センター

領域 2

Nature Neuroscience
10(5):647-656(2007)

私たちは状況に応じて行動を柔軟に変化させ、さまざまな環境に適応することができます。環境に柔軟に適応するためには、試しに行動を起こしてみ、その結果から行動が正しかったかどうかを判断し、正しい行動の選択を学習していく必要があります。行動の柔軟性には前頭前野が重要であることが知られています。しかし、行動結果の評価をもとに正しい行動を学習するメカニズムは分かっていませんでした。

私たちは、サルの前頭前野における神経細胞活動を電氣的に記録し、選んだ行動の正解／不正解を認識する際、正解と不正解それぞれに際して活動する2群の神経細胞を前頭前野の内側部に発見しました。さらに、これらの神経細胞の活動は、正しい行動が十分に学習された後では消失し、学習が進んでいるときだけ現れることを発見しました。この研究により、行動選択の結果のよしあしの評価をもとに正しい行動を学習する前頭前野のメカニズムが明らかになりました。



朝日新聞 (2007年5月7日夕刊16面)

平成19年度研究成果トピックス

河野 憲二

産総研、京都大学、NIH

領域 2

J. Neuroscience

27(3):529-541(2007)

人間が外界を認識するために必要な情報は、その多くが眼からの「視覚情報」である。安定して詳細な「視覚情報」を得るためには、網膜に映る外界の像が静止している必要がある。このために起こる眼球運動の発現に関与する脳領域を明らかにした。

課題は、「見ている視野全体が突然、変化する」というもので、視野が動いてから約50-60ミリ秒でその動きに合わせて眼球が動き、良好な視覚状態が保たれる。この時、後頭・頭頂連合野の一部である大脳皮質MST野を不活性化させると、その眼球運動がなくなることを明らかにした。さらに、不活性化させる領域の大きさと、



日本経済新聞 (2007年4月23日朝刊)

眼球運動の障害が比例することも明らかになった。

合原 一幸

東京大学
生産技術研究所

領域 2

カオス的動力学特性を有するニューロンからなるニューラルネットワークは、多彩な時空間ダイナミクスを生み出す。本記事の研究は、このような動的ニューラルネットワークの実装方法を紹介したものである。ひとつめは、理化学研究所・原正彦チームとの共同研究によるもので、粘菌と光フィードバック結合を融合したものである。この技術は、広義のBMI研究とも言えよう。ふたつめは、アナログIC技術を駆使したもので、工学的応用がより容易な実装技術である。



日本経済新聞 (2007年4月22日朝刊29面サイエンス記事)

尾仲 達史

自治医科大学

領域 2

Transplantation
83(10):1365-1370
(2007)

カルシニューリン阻害薬である免疫抑制剤を投与された移植患者に自殺が多い。一方、前脳のカルシニューリン遺伝子を欠損させた動物は社会行動異常を示す。本研究では、マウスに免疫抑制剤を投与し情動行動と社会行動を検討した。シクロスポリンをマウスに投与すると、高架十字迷路における不安行動が増加し、社会行動が減少した。このとき、不安と社会行動を制御している前頭前野におけるドーパミンとセロトニンの放出量が半減していた。向精神薬のクロザピンを投与すると、シクロスポリンによる前頭前野のドーパミン放出の減少が阻害され、社会行動の障害が緩和された。これに対し、前頭前野のセロトニン放出の減少と、不安行動の増加にはクロザピンは無効であった。以上から、シクロスポリンによる行動異常発生時には、不安増大とともに社会行動障害が起きている可能性があること、この社会行動障害には非定型向精神薬が有効であることが示唆された。



下野新聞
(2007年4月7日くらす欄 (健康等を扱う欄))

持田 澄子

東京医科大学
細胞生理学講座

領域 3

Neuron
57:210-216(2008)

神経活動に伴って神経終末内に流入したCa²⁺は、Ca²⁺結合蛋白質に結合して伝達物質を放出させる。Ca²⁺を流入させるCa²⁺チャネルにはカルモジュリン結合部位があって、Ca²⁺濃度上昇に依存したチャネル機能亢進とチャネル不活性化を起こす。本研究での、カルモジュリン結合部位欠損、あるいはIQドメイン変異P/Q型Ca²⁺チャネルを発現させた培養シナプスでの神経伝導パターンの違いによる神経伝達物質放出変化の解析から、シナプス短期可塑性は、神経活動に依存した神経終末内残存Ca²⁺がCa²⁺結合蛋白質カルモジュリンに結合してCa²⁺チャネル活性を調節し、神経伝達物質放出量を変化させることが主な原因であることが明らかとなった。



信濃毎日新聞 (2008年2月4日朝刊11面)

平成19年度研究成果トピックス

金田 勝幸

自然科学研究機構
生理学研究所

領域 3

The Journal of
Neuroscience
28(4):816-827(2008)

「モグラたたきゲームをしているときに、飛び出てきたモグラを眼で捉える」。このとき眼は、目的のモグラに向かって数十ミリ秒の短い時間ですばやく動く。このような眼の動きは眼球サッケード運動と呼ばれ、興味のある対象を素早く正確に探し出すのに役立つ。しかし、この眼球サッケード運動が、なぜ短い時間で正確に目的の物を捉えて止まるのか、そのメカニズムについて、これまで明らかとなっていなかった。今回我々は、サッケード運動の制御に重要な中脳上丘の神経細胞の活動に対する抑制性伝達物質GABAの役割を、マウス脳スライス標本を用いて検証した。その結果、抑制性細胞から放出されたGABAがGABAB受容体に作用することで、上丘神経細胞の活動が不必要に長くないように機能していることが分かった。この結果は、上丘でのGABAB受容体を介した抑制作用が眼球サッケード運動を適切に終了させる上で重要な役割を果たす可能性を示している。

もぐらたたきゲームで、素早い動きもへらびたりと視線が止まるのはなぜかー

脳内アミノ酸 目の動き抑制

生理学研究グループ解明

「キヤバ」で、神経細胞の活動を抑制する働きで知られていた。金田助教にまで、見た目の動きを抑制する働きが抑制されるまでは、このことGABAには目動きを止める効果があると考えられる。金田助教は「目の動きを抑制するGABAが立って、イテロ選手は速球をどう見ているかGABAが関係しているかもしれない」と話している。

い物を目を向ける時、中脳の神経細胞に指令を出して、中脳神経細胞に指令を出した。GABAの働きが抑制されるまでは、このことGABAには目動きを止める効果があると考えられる。金田助教は「目の動きを抑制するGABAが立って、イテロ選手は速球をどう見ているかGABAが関係しているかもしれない」と話している。

日本経済新聞
(2008年2月17日朝刊38面)

岩里 琢治

理化学研究所
脳科学総合研究センター
行動遺伝学技術開発チーム

領域 3

Cell
130:742-753(2007)

左右の手足を独立して使うためには、左半身と右半身の運動を制御する神経回路が、脊髄の左右で分離していることが必要である。左右の回路の混線を防ぐ仕組みに、脊髄正中線に発現するエフリンから軸索先端に発現するEphへの作用が重要であることは知られていた。しかし、エフリン-Ephシグナルが回路混線を防ぐ仕組みは未解明であった。研究チームでは、左右の前後肢をそろえてウサギのような歩き方を突然変異マウスを発見し、そのマウスでは運動を制御する神経回路が、脊髄正中線を交差して左右混線していることを見つけた。遺伝学的手法を駆使し、 α キメリン遺伝子の欠損がマウスの異常の原因であることを突き止め、さらに、生化学的解析を行い、 α キメリンがエフリン-Ephシグナル伝達の鍵であることを明らかにした。本研究により、運動を制御する神経回路が形成されるとき、脊髄正中線でエフリンに触れた軸索先端のEphは、 α キメリンを介して、軸索伸長の「アクセル役」であるRacを不活性化することで軸索伸長を止め、左右の回路が混線することを防いでいることが明らかになった。

左右の運動が混線 混線防ぐ仕組み 理研などが解明

左の手足運動が神経回路の中で混線するのを防ぐ仕組みを、理化学研究所の岩里琢治博士らの研究チームが解明した。ウサギの前後肢をそろえて歩くマウスを発見し、そのマウスでは運動を制御する神経回路が、脊髄正中線を交差して左右混線していることを見つけた。遺伝学的手法を駆使し、 α キメリン遺伝子の欠損がマウスの異常の原因であることを突き止め、さらに、生化学的解析を行い、 α キメリンがエフリン-Ephシグナル伝達の鍵であることを明らかにした。本研究により、運動を制御する神経回路が形成されるとき、脊髄正中線でエフリンに触れた軸索先端のEphは、 α キメリンを介して、軸索伸長の「アクセル役」であるRacを不活性化することで軸索伸長を止め、左右の回路が混線することを防いでいることが明らかになった。

朝日新聞 (2007年9月17日朝刊24面)

古川 貴久

(財)大阪バイオサイエンス研究所 発生生物学部門

領域 4

Nature Cell Biology 10(4):437-444(2008)

繊毛は、感覚神経細胞や上皮細胞などの細胞表面に発達する構造体で、細胞の「アンテナ」としての機能を持つ。近年、繊毛に係る遺伝子が、ヒトにおける種々の疾患（失明、腎障害、肥満、内臓逆位など）の原因遺伝子であることが相次いで報告され、盛んに研究されている。

繊毛への蛋白輸送は鞭毛内輸送（Intraflagellar transport; IFT）と呼ばれる独立した輸送機構によって行われる。IFTはWntやHedgehogシグナルに重要であることが明らかにされ、発生生物学の観点からも興味を持たれている。

我々は、ゼブラフィッシュの繊毛欠損変異体Elipsaの研究から、IFTが小胞輸送に係るRab GTPaseシステムと直接相互作用することを見出した。繊毛関連疾患モデルとしてのゼブラフィッシュの可能性について、また、我々の開発したゼブラフィッシュを用いた生体でのプロテオミクス解析法についても述べたい。

細胞のアンテナ

繊毛形成の仕組み解明

大阪バイオサイエンス研究所の古川貴久博士らの研究グループが、繊毛の形成に関与するタンパク質の機能を明らかにした。この発見は、失明や腎臓障害などの原因となる遺伝子変異のメカニズムを解明する上で重要な手がかりとなる。研究成果は、Nature Cell Biologyに2008年4月号に掲載された。

大阪バイオサイエンス研究所 古川貴久博士、佐藤孝一博士、藤田大輔博士、山本浩一博士、山本浩二博士、山本浩三博士、山本浩四博士、山本浩五博士、山本浩六博士、山本浩七博士、山本浩八博士、山本浩九博士、山本浩十博士、山本浩十一博士、山本浩十二博士、山本浩十三博士、山本浩十四博士、山本浩十五博士、山本浩十六博士、山本浩十七博士、山本浩十八博士、山本浩十九博士、山本浩二十博士、山本浩二十一博士、山本浩二十二博士、山本浩二十三博士、山本浩二十四博士、山本浩二十五博士、山本浩二十六博士、山本浩二十七博士、山本浩二十八博士、山本浩二十九博士、山本浩三十博士、山本浩三十一博士、山本浩三十二博士、山本浩三十三博士、山本浩三十四博士、山本浩三十五博士、山本浩三十六博士、山本浩三十七博士、山本浩三十八博士、山本浩三十九博士、山本浩四十博士、山本浩四十一博士、山本浩四十二博士、山本浩四十三博士、山本浩四十四博士、山本浩四十五博士、山本浩四十六博士、山本浩四十七博士、山本浩四十八博士、山本浩四十九博士、山本浩五十博士、山本浩五十一博士、山本浩五十二博士、山本浩五十三博士、山本浩五十四博士、山本浩五十五博士、山本浩五十六博士、山本浩五十七博士、山本浩五十八博士、山本浩五十九博士、山本浩六十博士、山本浩六十一博士、山本浩六十二博士、山本浩六十三博士、山本浩六十四博士、山本浩六十五博士、山本浩六十六博士、山本浩六十七博士、山本浩六十八博士、山本浩六十九博士、山本浩七十博士、山本浩七十一博士、山本浩七十二博士、山本浩七十三博士、山本浩七十四博士、山本浩七十五博士、山本浩七十六博士、山本浩七十七博士、山本浩七十八博士、山本浩七十九博士、山本浩八十博士、山本浩八十一博士、山本浩八十二博士、山本浩八十三博士、山本浩八十四博士、山本浩八十五博士、山本浩八十六博士、山本浩八十七博士、山本浩八十八博士、山本浩八十九博士、山本浩九十博士、山本浩九十一博士、山本浩九十二博士、山本浩九十三博士、山本浩九十四博士、山本浩九十五博士、山本浩九十六博士、山本浩九十七博士、山本浩九十八博士、山本浩九十九博士、山本浩百博士。

朝日新聞 (2008年3月26日夕刊)

飯野 雄一

東京大学大学院 理学系研究科生物化学

領域 4

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 105(13):5260-5265

カルシネニン（アルカデインとも呼ばれる）は、脳など中枢神経系に多く含まれているたんぱく質である。このたんぱく質は、脳内でアルツハイマー原因物質の前駆たんぱく質であるAPP（エー・ピー・ピー）と、間接的に結合することが報告されている。APPはハサミたんぱく質により切断を受け、その切断断片の一部がアルツハイマー病の直接の原因といわれる老人斑の主要な構成因子となる。

APPと同様に、カルシネニンもハサミたんぱく質により切断されるが、その切断断片が生体内でどのような役割を果たすのか、これまで知られていなかった。さらにこれらの知見とは独立に、カルシネニンの多型がヒト健常者の記憶力と相関しているという知見も報告されているが、カルシネニンが学習・記憶に関与するという確かな証拠はこれまで存在していなかった。

今回発表する研究では、線虫という小動物を用いることにより、この生物のカルシネニンが学習に必須の役割をすることが明確になり、どのように働くか、メカニズムが一部明らかになった。

今回の研究は、アルツハイマー関連因子カルシネニンが学習・記憶に必須であることを明らかにした世界で最初の報告である。また、これまで膜たんぱく質の細胞外断片が学習・記憶に重要な働きを持つことが報告された例はほとんどなく、その点でも新奇性がきわめて高い。今回の我々の発見は、ヒトを含めた高等生物の学習・記憶メカニズムの解明に大きく寄与するものと思われる。さらに将来的には、アルツハイマー患者の痴呆改善や、健常者の記憶力向上にも役立つことが期待される。

アルツハイマー関連物質

記憶や学習に関与

東大が発見

東京大学の飯野雄一教授らの研究グループが、アルツハイマー病の原因物質の前駆たんぱく質であるAPP（エー・ピー・ピー）と、間接的に結合することが報告されている。この発見は、失明や腎臓障害などの原因となる遺伝子変異のメカニズムを解明する上で重要な手がかりとなる。研究成果は、Proc. Natl. Acad. Sci. USAに2008年3月号に掲載された。

日経産業新聞 (2008年3月28日11面)

平成19年度 研究成果トピックス

能瀬 聡直

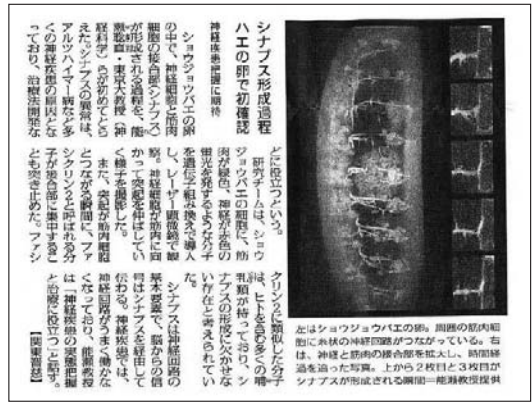
東京大学大学院
新領域創成科学研究科
複雑理工学専攻

領域 4

The Journal of Cell
Biology
179:1289 - 1300 (2007)

動物の体の中には神経回路がはりめぐらされている。神経回路は神経細胞が標的の神経細胞や筋肉細胞とシナプスと呼ばれる接着構造を介してつながることで構築されている。シナプスは、神経細胞が情報をやりとりする重要な基本単位であるが、動物の発生過程において、どのようにして形成されるのかはほとんど明らかになっていない。

本研究では、遺伝子操作技術を用いて蛍光を発するように工夫した分子の挙動を、レーザーを用いて追跡することにより、動物個体内で進行するシナプス形成過程の可視化に成功した。この実験手法を用い、細胞どうしをくっつける作用を持つ「細胞接着分子」の一種が神経細胞とその標的細胞の橋渡しとして働くことにより、接触部位にシナプスを誘導することを示した。以上の結果は生体内においてシナプスが誘導される仕組みを初めて明らかにするものである。細胞接着分子やシナプスの異常は様々な神経疾患に関わることが知られており、今回明らかになったシナプス誘導の仕組みは、このような疾患の治療戦略にも有用な情報を提供すると考えられる。



毎日新聞 (2008年2月17日朝刊19面)

能瀬 聡直

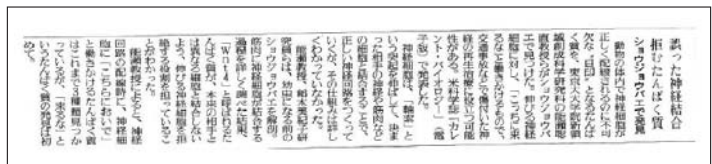
東京大学大学院
新領域創成科学研究科
複雑理工学専攻

領域 4

Current Biology
17:1574 - 1579 (2007)

ヒトも含めた動物の体内では、多数の神経細胞がそれぞれ決まった相手(神経細胞や筋肉)と結合することで、機能的な神経回路が形作られている。発生過程において、神経細胞は、多数の細胞の中から、いかにして自分の結合相手を間違えなく見つけ出すのか?古くより標的細胞上に存在し「目印」となるような分子の関与が示唆されているが、その実体はほとんど分かっていない。

われわれは、本学先端科学技術研究センターの油谷浩幸教授と共同で、マイクロアレイを用いて特定の神経標的細胞を特徴づけるような「目印」を系統的に探索する手法を開発した。さらに、この手法を用いて同定したWnt4という分泌蛋白質が、特定の標的細胞に発現し、神経細胞に対し「こちらに来るな」という負の目印として働くことにより、正しい神経配線を実現することを見いだした。本研究は、負の制御機構が神経結合の特異性の決定に必須の役割を果たすことを初めて示すものである。



読売新聞 (2007年9月2日朝刊2面)

上村 匡

京都大学大学院
生命科学研究所

領域 4

神経細胞（ニューロン）の樹状突起も、樹木の枝ぶりによく似ていて、いろいろな特徴があります。形の多様性は機能の多様性、神経細胞では情報処理の多様性につながっています。でも、どのようにしてその驚くほどの多様な形ができるのかは、実は良くわかっていないのです。」上村研究室は、ショウジョウバエをモデル生物として、樹状突起のパターン形成の研究を進め、転写や細胞内小器官の調節を介して分岐の複雑さをコントロールする遺伝子群を見つけた。「私たちのような多細胞生物には、たくさんの種類の細胞があって、それぞれが不思議な形をしている。細胞が機能するための『適材適所』のデザインがあるのでしょうか。ショウジョウバエをモデルに、人の様々な疾患との関わりや神経回路の働きに迫りたいと思います。



京都新聞（2007年5月17日朝刊9面）

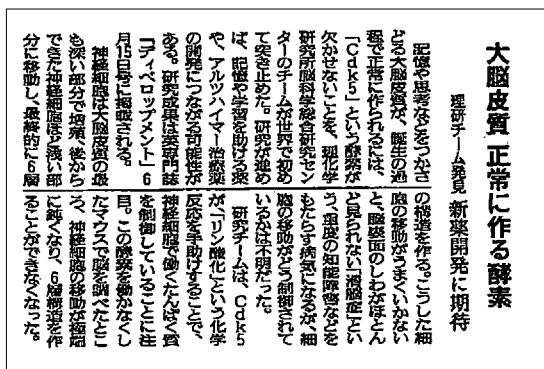
大島 登志男

理化学研究所
脳科学総合研究センター

領域 4

Development
134:2273-2282(2007)

哺乳類の大脳皮質の6層の構造は、神経細胞が増殖する場所から、最終的に配置される場所へ自ら移動し、配置されるという巧妙なメカニズムにより形成される。移動する際、神経細胞は、多数の突起を有する多極性という形態から、2本の突起を有する双極性に変化し、また、大脳皮質を形成する「錐体型神経細胞」は、先端突起と呼ばれる1本の長い樹状突起を脳の表面に向けて伸ばすことが知られている。しかし、こうした形態が、どのようにして獲得されるかは不明だった。研究グループは、大脳皮質の形成時に、神経細胞が形態を変化させる様子を、正常なマウスと、「Cdk5」を大脳皮質特異的欠損マウスとで、詳細に観察し比較した。その結果、Cdk5を働かなくしたマウスでは、多極性から双極性への形態変化を起こさないとともに、錐体型神経細胞は、先端突起を脳の表面に伸ばしていなかった。以上から、Cdk5が神経細胞の移動中の形態変化に重要な役割を果たし、その形態変化が錐体型神経細胞の形態基盤になっている事が明らかとなった。



読売新聞（2007年5月9日朝刊2面）

平成19年度研究成果トピックス

野田 昌晴

基礎生物学研究所
統合神経生物学研究部門

領域 4

Neuron
54:59-72(2007)

血液や脳脊髄液に代表される体液（細胞外液）と細胞内のNa濃度は厳密に制御されている。例えば、長時間の脱水は体液中のNa濃度を上昇させるが、我々は、のどの渇きを覚え、水分の補給を行うとともに、塩分摂取を抑制する。野田らは、これまでに体液中のNa濃度の上昇を検出するセンサーがNaxチャンネルであることを明らかにしていた。今回、Naxは感覚性脳室周囲器官のグリア細胞に発現しており、Na濃度上昇の情報はグリア細胞で検出された後、神経細胞に伝達されるという仕組みが明らかとなった。脳弓下器官において、細胞外液のNa濃度の上昇をグリア細胞膜上のNaxチャンネルが感知し開口、Naイオンが流入すると、NaxチャンネルにカップリングしたNa⁺/K⁺-ATPaseが直ちに活性化し、グリア細胞のグルコース代謝が上昇。その結果、乳酸が産生され、この乳酸がグリア細胞が取り巻く抑制性神経細胞の発火頻度を約2倍にまで上昇させる。抑制性神経細胞は、塩分摂取を調節する投射ニューロンを制御していると思われる。これまで神経細胞のサポート役と考えられてきたグリア細胞が、脳内のNa濃度検知においては主役といえる役割を果たしており、神経細胞がグリア細胞によってコントロールされていることを明らかにした。この成果はNeuron 4月5日号に掲載された。

塩分取り過ぎ脳に抑え役

脳内のNa濃度を検知するセンサーが、感覚性脳室周囲器官のグリア細胞に発現していることが明らかになった。野田らは、のどの渇きを覚え、水分の補給を行うとともに、塩分摂取を抑制する。野田らは、これまでに体液中のNa濃度の上昇を検出するセンサーがNaxチャンネルであることを明らかにしていた。今回、Naxは感覚性脳室周囲器官のグリア細胞に発現しており、Na濃度上昇の情報はグリア細胞で検出された後、神経細胞に伝達されるという仕組みが明らかとなった。脳弓下器官において、細胞外液のNa濃度の上昇をグリア細胞膜上のNaxチャンネルが感知し開口、Naイオンが流入すると、NaxチャンネルにカップリングしたNa⁺/K⁺-ATPaseが直ちに活性化し、グリア細胞のグルコース代謝が上昇。その結果、乳酸が産生され、この乳酸がグリア細胞が取り巻く抑制性神経細胞の発火頻度を約2倍にまで上昇させる。抑制性神経細胞は、塩分摂取を調節する投射ニューロンを制御していると思われる。これまで神経細胞のサポート役と考えられてきたグリア細胞が、脳内のNa濃度検知においては主役といえる役割を果たしており、神経細胞がグリア細胞によってコントロールされていることを明らかにした。この成果はNeuron 4月5日号に掲載された。

濃度検知の細胞

基礎生物学研究所 野田昌晴教授らによる研究で、脳内のNa濃度を検知するセンサーが、感覚性脳室周囲器官のグリア細胞に発現していることが明らかになった。野田らは、のどの渇きを覚え、水分の補給を行うとともに、塩分摂取を抑制する。野田らは、これまでに体液中のNa濃度の上昇を検出するセンサーがNaxチャンネルであることを明らかにしていた。今回、Naxは感覚性脳室周囲器官のグリア細胞に発現しており、Na濃度上昇の情報はグリア細胞で検出された後、神経細胞に伝達されるという仕組みが明らかとなった。脳弓下器官において、細胞外液のNa濃度の上昇をグリア細胞膜上のNaxチャンネルが感知し開口、Naイオンが流入すると、NaxチャンネルにカップリングしたNa⁺/K⁺-ATPaseが直ちに活性化し、グリア細胞のグルコース代謝が上昇。その結果、乳酸が産生され、この乳酸がグリア細胞が取り巻く抑制性神経細胞の発火頻度を約2倍にまで上昇させる。抑制性神経細胞は、塩分摂取を調節する投射ニューロンを制御していると思われる。これまで神経細胞のサポート役と考えられてきたグリア細胞が、脳内のNa濃度検知においては主役といえる役割を果たしており、神経細胞がグリア細胞によってコントロールされていることを明らかにした。この成果はNeuron 4月5日号に掲載された。

読売新聞
(2007年4月5日朝刊36面)

貫名 信行

独立行政法人理化学研究所
脳科学総合研究センター
病因遺伝子研究グループ

領域 5

EMBO J.
27:827-839(2008)

ハンチントン病では異常に伸長したポリグルタミンを含む変異ハンチンチンが神経細胞の核に凝集体を形成する。この変異ハンチンチンといくつかの転写因子の結合や、ハンチントン病モデルマウスにおける多くの遺伝子発現低下はハンチントン病病態への転写調節異常の関与を示唆している。我々は転写因子のNF-Yのサブユニットがハンチンチンの凝集体と結合することを示した。またNF-Yによって制御されるといわれているHSP70がモデルマウスにおいて発現低下を示すことから、NF-YのHSP70のプロモーターへの結合を調べたところ、減少していることがわかった。HSP70はハンチントン病においてはその病態に抑制的に働くことが示されており、NF-Yの凝集体への結合がHSP70の発現を減少させることにより病態に大きく影響していることが考えられた。

理研、発症因子を発見

凝集体と結合、症状進行

ハンチントン病の発症因子である変異ハンチンチンが、神経細胞の核に凝集体を形成する。この凝集体は、神経細胞の機能を障害し、最終的に神経細胞の死を引き起こす。理研の研究チームは、この凝集体と結合する転写因子NF-Yのサブユニットが、凝集体と結合することを示した。また、NF-Yによって制御されるといわれているHSP70がモデルマウスにおいて発現低下を示すことから、NF-YのHSP70のプロモーターへの結合を調べたところ、減少していることがわかった。HSP70はハンチントン病においてはその病態に抑制的に働くことが示されており、NF-Yの凝集体への結合がHSP70の発現を減少させることにより病態に大きく影響していることが考えられた。

日刊工業新聞 (2008年3月11日24面)

有賀 寛芳

北海道大学大学院薬学研究院

領域 5

The Journal of Neuroscience

28(4):816-827(2008)

家族性パーキンソン病PARK7の原因遺伝子タンパク質DJ-1は、抗酸化ストレス因子として機能し、その機能破綻は家族性のみならず、大多数を占める孤発性パーキンソン病発症に関与すると考えられている。現在使われているパーキンソン病治療薬は、低下するドーパミンの補充を目的とした対症療法であり、酸化ストレス誘導神経細胞死を抑制する薬剤が根本的な治療薬と考えられる。

DJ-1はC106がSO₂Hに酸化されると活性化され、SO₃Hにまで酸化されると逆に不活化される。孤発性パーキンソン病患者ではこの過剰酸化型DJ-1が蓄積する。今回in silicoで同定した化合物は還元型及びC106-SO₂H型のDJ-1に結合するものであり、結合によりC106のSO₃Hへの酸化が阻止され、活性型DJ-1を維持している。これにより、活性酸素除去、ミトコンドリアcomplex 1の活性増強、チロシンヒドロキシラーゼの活性増強などが起こり、神経細胞死と行動異常が抑制されることをパーキンソン病モデルラットで確認した。また、これらの化合物は、血液脳関門を良く通過することから、パーキンソン病治療薬候補となりうる。



遺伝子から迫る正体 知に挑む

2 発病解明の最前線

パーキンソン病の原因遺伝子DJ-1の機能を明らかにする研究が、神経細胞死を抑制する薬剤の開発に貢献する可能性がある。DJ-1は、酸化ストレス因子として機能し、その機能破綻は家族性のみならず、大多数を占める孤発性パーキンソン病発症に関与すると考えられている。現在使われているパーキンソン病治療薬は、低下するドーパミンの補充を目的とした対症療法であり、酸化ストレス誘導神経細胞死を抑制する薬剤が根本的な治療薬と考えられる。

朝日新聞 (2007年12月4日朝刊26面)

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

領域 5

Cell Death and Differentiation

Jun 29;

[Epub ahead of print] (2007)

脳卒中は癌、心疾患に次いで第3番目に死亡数の多い事が知られる重篤な疾患である。脳卒中による死亡の60%を占める脳梗塞は、傷害中心で生じるネクロシス性神経細胞死とそれに伴う細胞内容物の漏出から、細胞死が周囲へ拡大していく。最近ではこの急性期の神経死保護こそが脳卒中からの予後改善に重要であると考えられている。本研究では、本年3月に脳神経細胞から発見した神経細胞死保護タンパク質プロサイモシン・アルファ (ProTa) が、一回の静脈内投与によって脳卒中による死亡、運動障害をほぼ完全に抑えることをラット一過性中大脳動脈結紮実験モデルによって明らかにした。しかも、虚血開始4時間後に投与することで有意に効果を示すこと明らかになった。ProTaは、脳由来神経栄養因子あるいはエリスロポエチンと言った虚血傷害によって誘導される神経保護分子を介することで、ネクロシスのみならずアポトーシスの細胞死も抑制することが明らかになった。最近、我が国では血栓溶解療法が承認されているが、同時に脳出血の危険性が伴うことが指摘されており、ProTaは安全かつ新しいタイプの治療薬とし期待される。



長崎大教授ら実験成功 脳神経細胞の壊死食い止める

脳梗塞治療に効果期待

脳神経細胞の壊死を食い止めることで、脳梗塞による死亡や運動障害を抑制する可能性がある。長崎大学の植田弘師教授らの研究チームが、脳神経細胞から発見した神経細胞死保護タンパク質プロサイモシン・アルファ (ProTa) が、一回の静脈内投与によって脳卒中による死亡、運動障害をほぼ完全に抑えることをラット一過性中大脳動脈結紮実験モデルによって明らかにした。

読売新聞 (2007年6月29日朝刊)

平成19年度研究成果トピックス

岡澤 均

東京医科歯科大学

領域 5

Nature Cell Biology
9(4):402-414 (2007)

ポリグルタミン病タンパクの多くは核に移行して凝集沈着する。この際、正常核タンパクに様々な影響を与えることが予想されるが、その詳細は不明である。私たちは可溶性正常核タンパクの量的変化を捉えるために、ポリグルタミン病タンパク発現下の神経細胞の可溶性核タンパクを抽出してプロテオーム解析を行った。この結果、複数のポリ

リグルタミン病異常タンパク（ハンチンチン、アタキシン1）の発現により、HMGBタンパクが減少することが分かった。この減少は、細胞の機能と形態の異常を来すとともに、ゲノトキシクストレスを誘導し、細胞のぜい弱性につながっていた。また、HMGB量を外的に補正することで細胞死を抑制できることをショウジョウバエモデルを使って証明した。



日経産業新聞（2007年3月26日）

平成20年度特定領域研究「統合脳」研究成果トピックス

領域	氏名	所属	新聞社・掲載日	掲載タイトル	発表論文
1	伊藤 功	九州大学大学院 理学研究院 生物科学部門	毎日新聞(2008年4月16日夕刊)		PLoS ONE 3(4): e1945(2008)
			読売新聞(2008年4月16日夕刊)		
			西日本新聞(2008年4月16日夕刊)	両「右脳」マウス発見 内臓の左右と関連なし	
			日本経済新聞(2008年4月16日夕刊) NHK夕方ニュース	右脳機能しかないマウス発見	
2	坂上雅道	玉川大学 脳科学研究所	東京新聞(2008年5月26日朝刊22面(第2社会面))	「推論」担う脳細胞、前頭部に思考の仕組み知る手がかり	Nature Neuroscience 11(6): 703-12(2008)
			朝日新聞(2008年6月6日13版朝刊21面(科学1面))	推論する神経回路を解明	
2	柿木隆介	自然科学研究機構 生理学研究所	朝日新聞(2008年4月7日夕刊)	心をのぞく 1: 感じた痛み 測れるかも	Cereb. Cortex 17:1139-1146(2007) Cereb. Cortex 16:1289-1295(2006) Eur. J. Pain 9:581-589(2005)
3	渡辺雅彦	北海道大学 医学研究科	朝日新聞(2008年6月2日朝刊22面)	放射線測定ロボット 運用実験	Journal of Neuroscience 28:4995-5006(2008)
4	三品昌美	東京大学大学院 医学系研究科	朝日新聞 (2008年6月27日朝刊29面科学欄)	学習能力 たんぱく質が制御	PLoS ONE 3:e2297(2008)
4	喜田 聡	東京農業大学 応用生物科学部	東京新聞 (2008年5月13日朝刊19面(科学面))	恐怖記憶を書き換える 神経伝達抑える受容体を特定 PTSD治療短縮も	Learning & Memory 15: 426-433(2008)
			中日新聞 (2008年5月13日夕刊10面(科学面))		
			中日新聞WEB(2008年5月12日)	恐怖記憶を書き換える 神経伝達抑える受容体を特定 PTSD治療短縮も	
4	稲垣直之	奈良先端科学 技術大学院大学	NHK奈良「かんさいニュース1番」 (2008年6月3日)		J. Cell Biol. 181(5): 817-829(2008)
			NHK「関西ローカルニュース」 (2008年6月10日)		
			朝日新聞(2008年6月3日朝刊29面)	神経成長にクラッチ役 軸索伸びる仕組み解明	
			読売新聞(2008年6月3日朝刊2面)	神経細胞軸索成長 たんぱく質を確認	
			毎日新聞(2008年6月3日朝刊3面)	神経伸ばす第三「分子」	
			産経新聞(2008年6月3日朝刊25面)	「神経伸長」に作用 タンパク質を確認	
			日経産業新聞 (2008年6月3日朝刊10面)	神経伸ばす調節役	
			日刊工業新聞 (2008年6月3日朝刊24面)	神経のクラッチ役解明 たんぱく質「シューティン」細胞伸びに関与	
			奈良新聞(2008年6月3日朝刊13面)	神経の「クラッチ」発見	
			京都新聞(2008年6月3日朝刊25面)	神経成長速める物質	
			化学工業日報 (2008年6月5日朝刊11面)	神経細胞再生治療法開発などに期待	
			科学新聞(2008年6月17日2面)	神経のクラッチ役	
			その他6月3日付全国の地方紙 計23紙に掲載	神経成長を加速する物質 奈良先端大、ラットで	

領域	氏名	所属	新聞社・掲載日	掲載タイトル	発表論文
4	大隅典子	東北大学大学院医学系研究科	河北新報 (2008年5月1日朝刊16面・総合)	遺伝子の働き調節するタンパク質 脳腫瘍の“発生源”制御	The Journal of Neuroscience 28(18): 4604-4612 (2008)
			日経バイオテクノロジー		
4	森 郁恵	名古屋大学大学院理学研究科	朝日新聞(2008年4月11日夕刊8面)	においの神経 温度も感知 名大グループ、線虫で発見	Science 320: 803-807 (2008)
			毎日新聞(2008年4月11日夕刊6面)	光・におい伝える「Gたんぱく質」 温度も感知	
			中日新聞(2008年4月11日朝刊3面)	嗅覚細胞が温度も感知 名大院教授 ら線虫の実験で解明 冷え性解消の道	
			日本経済新聞(2008年4月11日)	嗅覚細胞、温度も感知 名古屋大、 線虫で確認	
			日刊工業新聞(2008年4月11日)	線虫の嗅覚、温度も感知 名大が神 経細胞分子解明	
			日経産業新聞(2008年4月11日)	嗅覚神経細胞、温度も感知 名古屋 大 線虫で解明	
			中部経済新聞(2008年4月11日)	嗅覚細胞が温度も感知	
5	松本直通	横浜市立大学 医学研究科遺伝学	日本経済新聞 (2008年5月12日朝刊・科学面)	難治性てんかん 原因遺伝子を特定 横浜市大 発症解明に道	Nature Genetics 40(6): 782-788 (2008)
			SANKEI EXPRESS (2008年5月12日5面)	大田原症候群 てんかん原因遺伝子 発見	
			神奈川新聞 (2008年5月12日朝刊24面)	発達遅れ伴うてんかん 原因遺伝子 を特定	
			中国新聞(2008年5月12日)	てんかん原因遺伝子発見 治療薬開 発に期待	
			茨城新聞 (2008年5月12日朝刊)	てんかん原因遺伝子発見 治療薬開 発に期待	
			信濃毎日新聞(2008年5月12日朝刊)	てんかん原因遺伝子発見	
			WEB配信ニュース等 合計21件	てんかんの原因遺伝子発見 新生児 期に発症、薬効きにくい	
5	内匠 透	大阪バイオ サイエンス研究所・ 神経科学部門	日本経済新聞 (2008年4月30日夕刊22面)	マウス・人間 休み方同じ うつ病 研究に活用も	PLoS ONE 3: e2050(2008)
			東京新聞(2008年4月30日夕刊10面) 他7紙	人とマウス、行動そっくり種を超え た基本法則存在か遺伝子がうつ病に 関係?	

伊藤 功

九州大学大学院
理学研究院生物科学部門

領域 1

PLoS ONE
3(4):e1945(2008)

私たちは最近、マウスの海馬を用いた研究から、その神経回路には記憶の形成に重要な働きをする分子 (NMDA受容体NR2Bサブユニット) が左右非対称に分布することによって、神経回路の構造や機能が左右非対称になることを明らかにしました。これを手がかりとして、脳の左右差を生み出す機構を分子レベルで研究することが可能になりました。

今回私たちは、突然変異によって内臓の配置が正しいもの (内臓正位) と配置が逆転しているもの (内臓逆位) とが1対1の割合で生まれるマウス (ivマウス) を用い、その海馬神経回路におけるNR2Bサブユニットの分布やNMDA受容体の特徴を分析しました。その結果、内臓正位、逆位に関わらずivマウスの海馬では左右の非対称性が消失し、左右の海馬がともに右海馬の性質を示すように変化している (右側異性) ことが解りました。同じマウスにおいて、突然変異の影響が内臓と脳とで異なるということは、左右の非対称性をうみだすメカニズムが両者で異なっていることを意味しています。また、この研究によって我々が示したNR2Bサブユニットのシナプス分布やNMDA受容体の機能特性などが、脳の左右差に関する異常をつきとめる鋭敏で定量性のある指標として有用であることも解りました。

脳の仕組み解明に一歩

西の脳「マウス発見」

内臓の左右と関連なし

九州大学大学院理学研究院生物科学部門の伊藤功教授は、マウスを用いた研究から、脳の仕組み解明に一歩前進した。マウスの海馬にNMDA受容体NR2Bサブユニットが左右非対称に分布することによって、神経回路の構造や機能が左右非対称になることを明らかにしました。これを手がかりとして、脳の左右差を生み出す機構を分子レベルで研究することが可能になりました。

今回私たちは、突然変異によって内臓の配置が正しいもの (内臓正位) と配置が逆転しているもの (内臓逆位) とが1対1の割合で生まれるマウス (ivマウス) を用い、その海馬神経回路におけるNR2Bサブユニットの分布やNMDA受容体の特徴を分析しました。その結果、内臓正位、逆位に関わらずivマウスの海馬では左右の非対称性が消失し、左右の海馬がともに右海馬の性質を示すように変化している (右側異性) ことが解りました。同じマウスにおいて、突然変異の影響が内臓と脳とで異なるということは、左右の非対称性をうみだすメカニズムが両者で異なっていることを意味しています。また、この研究によって我々が示したNR2Bサブユニットのシナプス分布やNMDA受容体の機能特性などが、脳の左右差に関する異常をつきとめる鋭敏で定量性のある指標として有用であることも解りました。

九州大学大学院理学研究院生物科学部門の伊藤功教授は、マウスを用いた研究から、脳の仕組み解明に一歩前進した。マウスの海馬にNMDA受容体NR2Bサブユニットが左右非対称に分布することによって、神経回路の構造や機能が左右非対称になることを明らかにしました。これを手がかりとして、脳の左右差を生み出す機構を分子レベルで研究することが可能になりました。

今回私たちは、突然変異によって内臓の配置が正しいもの (内臓正位) と配置が逆転しているもの (内臓逆位) とが1対1の割合で生まれるマウス (ivマウス) を用い、その海馬神経回路におけるNR2Bサブユニットの分布やNMDA受容体の特徴を分析しました。その結果、内臓正位、逆位に関わらずivマウスの海馬では左右の非対称性が消失し、左右の海馬がともに右海馬の性質を示すように変化している (右側異性) ことが解りました。同じマウスにおいて、突然変異の影響が内臓と脳とで異なるということは、左右の非対称性をうみだすメカニズムが両者で異なっていることを意味しています。また、この研究によって我々が示したNR2Bサブユニットのシナプス分布やNMDA受容体の機能特性などが、脳の左右差に関する異常をつきとめる鋭敏で定量性のある指標として有用であることも解りました。

九州大学大学院理学研究院生物科学部門の伊藤功教授は、マウスを用いた研究から、脳の仕組み解明に一歩前進した。マウスの海馬にNMDA受容体NR2Bサブユニットが左右非対称に分布することによって、神経回路の構造や機能が左右非対称になることを明らかにしました。これを手がかりとして、脳の左右差を生み出す機構を分子レベルで研究することが可能になりました。

今回私たちは、突然変異によって内臓の配置が正しいもの (内臓正位) と配置が逆転しているもの (内臓逆位) とが1対1の割合で生まれるマウス (ivマウス) を用い、その海馬神経回路におけるNR2Bサブユニットの分布やNMDA受容体の特徴を分析しました。その結果、内臓正位、逆位に関わらずivマウスの海馬では左右の非対称性が消失し、左右の海馬がともに右海馬の性質を示すように変化している (右側異性) ことが解りました。同じマウスにおいて、突然変異の影響が内臓と脳とで異なるということは、左右の非対称性をうみだすメカニズムが両者で異なっていることを意味しています。また、この研究によって我々が示したNR2Bサブユニットのシナプス分布やNMDA受容体の機能特性などが、脳の左右差に関する異常をつきとめる鋭敏で定量性のある指標として有用であることも解りました。

西日本新聞
(2008年4月16日夕刊)

坂上 雅道

玉川大学
脳科学研究所

領域 2

Nature Neuroscience.
11(6):703-12(2008)

報酬予測課題遂行中のサルの前頭前野外側部からニューロン活動の記録を行った。この課題は、6つの視覚刺激を2つのグループに分け、1つの刺激を使って報酬との関係を教えたのち、報酬との関係を教えられていない刺激の報酬との関係を予測させるものである。多くのニューロンが、報酬予測に関連する活動を示したが、その中には、特定の刺激と報酬の関係をコードするものもあった。さらに、これらのニューロンの応答特性について、刺激の属するグループとの関係を調べた。ほとんどのニューロンは、刺激が同じグループに属するものであれば、同様の応答を示した。つまり、これらのニューロンは、特定のグループの報酬情報をコードしていることになる。前頭前野外側部にはカテゴリーをコードするニューロンが存在することが知られているが、我々の発見はこのようなカテゴリーをコードするニューロンが、そのカテゴリーの意味を同時にコードしていることを示したことである。サルは異なる状況で獲得した知識 (連合) を、新奇な状況で柔軟に結びつけて使用することができるが、今回発見されたニューロンがこのような能力を可能にしていると考えられる。

推論する神経回路を解明

「推論」する神経回路が、脳の前頭前野にあることを玉川大の坂上雅道教授らのグループがサルの実験で見つけた。コンピューター画像を使い、Aが示されたらBを選び、Bが示されたらCを選ぶようにサルを訓練し、Cを選べば報酬の水を与えた。前頭前野にある神経細胞を調べ、画像を見て活動するものや報酬を予測するものがあることを突き止めた。A→B→Cと連続して画像を示すと、Aを見ただけで、報酬を予測する神経細胞が活動することもわかった。思考など高度な脳の働きの解明につながるという。

(ネイチャーニューロサイエンス)

朝日新聞
(2008年6月6日13日朝刊21面科学1面)

柿木 隆介

自然科学研究機構
生理学研究所

領域 2

Cereb. Cortex
17:1139-1146(2007)
Cereb. Cortex
16:1289-1295(2006)
Eur. J. Pain
9:581-589(2005)

愛知県岡崎市にある生理学研究所の柿木隆介教授は、痛みと情動との関係について研究を続けている。悲惨な情景などを見た時、人間は心が痛いと感じる。英語圏の人達も同様にpainfulという言葉を使う。柿木教授は、脳の中では身体が痛い時と同じ反応が起きているのではないかと仮説を立てた。fMRIを用いて、被験者に、注射や怪我などのような痛みを連想させる写真を見せたところ、実際に痛みを与えた時と非常に良く似た部位に活動が見られた。つまり、「心が痛い」と感じる時には、本当に痛みの中樞が活動していることを示唆する興味ある所見であった。逆に、瞑想に入った場合には全く痛みを感じないというヨガの達人を被験者にし、痛み刺激を与えてfMRIを記録したところ、瞑想していない場合には普通の人と同じ部位に活動が見られたが、瞑想中にはそのような痛みの中樞には全く活動が見られなかった。ヨガの達人は瞑想中は本当に痛みを感じていないことがわかったのだ。痛みは主観的なものであり、その人がどのくらい痛いのかを他人が知る事はできない。最新の科学を使えば、痛みの度合いを測定することができるようになり、治療効果を知ることが可能となるかもしれない。



朝日新聞 (2008年4月7日夕刊)

渡辺 雅彦

北海道大学医学研究科

領域 3

Journal of Neuroscience
28:4995-5006(2008)

年少期における生育環境の重要性は、母国語形成や運動・楽器演奏能力涵養として社会的にも広く認知され、古来より「三つ子の魂百まで」として知られていた。神経科学領域では、シナプス回路発達における「臨界期(敏感期)可塑性」という研究テーマとして注目されていたが、その分子機構は不明なままであった。今回、感覚情報を脳に伝える伝達物質であるグルタミン酸に着目し、シナプス周囲でその濃度調節に関わっている主要な分子であるグルタミン酸トランスポーターの遺伝子欠損マウスを用いて解析を行った。その結果、この遺伝子欠損マウスでは新生児期より脳内グルタミン酸濃度が有意に上昇し、強い感覚刺激を受けた大脳皮質領域が拡大し周囲の弱い領域は縮小するという「臨界期可塑性」が障害されていた。この研究成果は、感覚刺激の大小をシナプス活動の強弱へと反映させる脳内グルタミン酸濃度調節機構が、臨界期に受けた刺激をシナプス回路の効率的な改築へと導く分子機構であることを示唆している。



朝日新聞 (2008年6月2日朝刊22面)

平成20年度
研究成果トピックス

三品 昌美

東京大学大学院医学系研究科

領域 3

PLoS ONE

3:e2297 (2008)

小脳プルキニエ細胞に特異的に発現し、平行線維シナプスに局在するグルタミン酸受容体δ2は小脳の可塑性、運動学習およびシナプス結合に中心的な働きをしている。この受容体に結合する分子として発見したデルフィリンもプルキニエ細胞の平行線維シナプスに局在する。デルフィリンを欠損させたマウスでは、シナプスの長期抑圧が起きやすくなっており、縦縞模様スクリーンの動きを追う眼球の動きの適応は正常マウスより速く起こることを見出した。すなわち、視運動性眼球運動の適応という

運動学習能力が向上していることを明らかにした。眼球運動の制御を行う神経ネットワークの1カ所でシナプス可塑性を亢進させると運動学習が促進されることから、本研究は平行線維シナプスの可塑性が視運動性眼球運動の適応という運動学習において律速となっていることを示唆する。今回の研究は、特定のシナプス部位でのみシナプス可塑性を亢進させるようなアプローチが記憶・学習を制御する神経ネットワークの働きを理解する上で有効であることも示している。

29 科学 13版 2008年(平成20年)6月27日 金曜日 第913号 発行 三品 昌美

科学

✉ kagaku@asahi.com

学習能力 たんぱく質が制御 東大グループ発見

初めは慣れない運動も繰り返すと素早くできるようになる。そんな運動の学習にかかわっている小脳で、東京大や京都大などのグループがマウスを使ってあるたんぱく質を働かなくしたところ、学習能力が高まった。このたんぱく質は学習の速さの調節にかかわっているらしい。米科学誌「プロスワン」に発表した。小脳は運動のうち、精密な運動や無意識の動きを制御している。東京大大学院の三品昌美教授(分子神経生物学)らは、小脳が運動を学習するとき、小脳にある神経伝達物質の受容体が重要な働きをしていることを明らかにしている。グループは今回、この受容体にあるたんぱく質がくっついて

いるのを見つけた。「デルフィリン」と名付けた。さらにその働きをなくしたマウスをつくり、役目を調べた。このマウスを、内側に縦じま模様がある円筒に入れて筒を回し、目が模様を追う様子を観察したところ、1日目から、ふつろのマウスより模様を追うのがやや速かった。2日目には、ふつろのマウスが数日繰り返して学習したのと同じくらいの速さに達した。動物が運動を学習して能力が高まるのは、運動を繰り返すことで小脳の神経細胞のネットワークに変化が生じるからだ。デルフィリンはこの変化の速さを調節していると考えられる。(小西宏)

朝日新聞 (2008年6月27日朝刊29面科学欄)

喜田 聡

東京農工大学応用生物科学部

領域 4

Learning & Memory

15:426-433 (2008)

恐怖記憶はPTSD(心的外傷後ストレス)の原因となる。恐怖記憶制御は本来ヒトを含めた動物の本能的な防御機構であるため、動物に共通する恐怖記憶制御基盤を解明することは、PTSDの発症メカニズムの解明及びその治療方法開発に大きく貢献できるものと期待される。不安定な短期恐怖記憶は遺伝子発現依存的な「記憶固定化」のプロセスを経て安定な長期記憶へと移行する。一方、最近の研究から、恐怖記憶が想起されると、短期記憶と同様に不安定な状態となり、再び安定化されて貯蔵されるために、固定化と類似した「記憶再固定化」が必要とされることが明らかとなっている。

本論文では、これまでに未知であった想起後の恐怖記憶不安定化の分子機構の一端を明らかにすることに成功した。マウスにおける恐怖条件付け文脈学習課題では、恐怖記憶を想起させた前後にタンパク質合成あるいはCREBによる転写活性化を阻害すると、再固定化が阻害されて、恐怖記憶が破壊されるのに対して、恐怖記憶消去との関連が示されているL型電位依存性カルシウムチャンネル(LVGCC)あるいは内因性カナビノイド受容体CB1の阻害剤を海馬に直接注入すると、遺伝子発現阻害による記憶破壊が阻止されることが明らかとなった。また、生化学的解析では、LVGCC及びCB1の阻害剤はアニソマイシンによるタンパク質合成阻害には影響を与えなかった。以上の結果は、CB1あるいはLVGCCの不活性化により記憶不安定化が阻害された結果、遺伝子発現阻害による記憶の破壊が起こらなかったことを示しており、海馬におけるLVGCC及びCB1の活性化が恐怖記憶不安定化に必要であると結論した。また、CB1及びLVGCCの機能を制御することで恐怖記憶の人為的制御が可能となる可能性が示された。

19 科学 2008年(平成20年)5月13日 金曜日 第912号 発行 喜田 聡

科学

恐怖記憶を書き換える

神経伝達抑える受容体を特定 PTSD治療も

記憶の不安定化促進

東京新聞 (2008年5月13日朝刊19面科学面)

稲垣 直之

奈良先端科学技術大学院大学

領域 4

J. Cell Biol.

181(5):817-829(2008)

神経細胞はどのようにして軸索を伸ばすのだろうか？20年前、伸長する軸索の先端のアクチン線維がエンジンのような動きをすることが報告された。また、軸索の先端には路面をとらえるタイヤの役目を果たす「細胞接着分子」も存在する。そこで、軸索伸長の仕組みのひとつとしてエンジンとタイヤを結びつける「クラッチ分子」が軸索の先端に存在すれば、エンジンの

動きをタイヤに伝えて自在に神経が伸びるとい説（クラッチ仮説）が提唱された。しかし、このような「クラッチ分子」の正体は長らく謎であり、クラッチの仕組みが本当に軸索の伸長に関わるかも不明だった。本研究は、京都大学および理化学研究所脳科学総合研究センターとの共同研究で、「シューティン」というタンパク質を調べた。シューティンは軸索先端でアクチン線維ともタイヤ分子L1とも連結することが分かった。シューティンを減少させるか、シューティンとアクチン線維の連結を弱めるかすると、軸索先端におけるL1の動きが遅くなり軸索の伸びが抑えられた。また、逆にシューティンを増加させると、L1の動きは早くなり軸索の伸びも早まった。このことから、シューティンが長らく謎だったクラッチ分子であると示唆された。軸索を伸ばすクラッチ分子の存在が明らかになったのは世界で初めてであり、今回の研究成果はクラッチ理論を支持するものとなった。



朝日新聞（2008年6月3日朝刊29面）

大隅 典子

東北大学大学院医学系研究科

領域 4

The Journal of Neuroscience

28(18):4604-4612(2008)

アストロサイトは、ニューロンの働きを助ける細胞として知られていますが、それだけにとどまらない多彩な機能を持つことが近年明らかにされ、重要性が注目されています。アストロサイトは脳に存在する細胞の中で最も数が多いにもかかわらず、どのように生み出されるのかと

いう発生のメカニズムについては、これまでほとんど知られていませんでした。

我々は今回、脳の発生における重要な働きが知られている転写調節因子Pax6が、アストロサイトに発現していることを発見しました。また、Pax6 遺伝子の機能が失われた変異型マウスでは、アストロサイト前駆細胞の増殖や分化に異常をきたし、アストロサイトの形成が未熟になりやすいことを見いだしました。さらに、Pax6変異型マウス由来のアストロサイトは神経膠腫の細胞に似ていることが判明しました。本研究結果により、未知の点が多かったアストロサイト発生の分子メカニズムの一端が明らかとなり、Pax6が神経膠腫の発生に関わることも示唆されました。このように、本成果は脳の大半を占めるグリア細胞の発生機構の解明への一歩となるとともに、神経膠腫の発生メカニズムの解明にもつながることが期待されます。



河北新報（2008年5月1日朝刊16面総合）

平成20年度研究成果トピックス

内匠 透

大阪バイオサイエンス研究所
神経科学部門

領域 5

PLoS ONE
3:e2050 (2008)

ヒトの身体活動データを数理科学的に解析することにより、活動・非活動継続時間の推移の統計的特徴を抽出することができる。同様にマウスの行動リズムを解析することにより、ヒトとは種も時間スケールも異なるマウスの活動データにおいても、同様の行動普遍則が成り立つことを示した。また、うつ病患者は行動分布を特徴付けるパラメーターの変化として表現され、時計遺伝子 Per2 変異マウスでは、同様の変化がみられた。これらは、ヒトを含む動物個体の行動を非侵襲及び無拘束に継続的に計測することにより、その表現型を定量的に把握する事が可能であることを示唆しており、しかもマウスにおいても行動普遍則が成り立つことは、今後のヒト疾患モデル解析にも有効であることを意味している。

2008年(平成20年)4月30日(木)

マウスと人間の行動は、活動の速さを別にすれば、休息の取り方などのパターンが全く同じである。これを大阪バイオサイエンス研究所(大阪府吹田市)や東京大などの研究チームが突き止めた。三十日付の科学雑誌「プロシエ」に掲載された。

チームは、体内のリズムを生産する時計遺伝子 Per2 を失ったマウスと、うつ病の人の活動パターンが同じことも発見。生物の行動の背後に種を超えた基本法則が存在する可能性を示すとともに、うつ病の原因究明にもつながる成果として注目される。

発表したのは、同研究所の内匠透研究員(神経科学)や山本義典大(理学部)や山本義典大(理学部)らの研究チームが、マウスと人間の行動を比較する実験を行った。マウスは、体内のリズムを生産する時計遺伝子 Per2 を失ったマウスと、うつ病の人の活動パターンが同じことも発見。生物の行動の背後に種を超えた基本法則が存在する可能性を示すとともに、うつ病の原因究明にもつながる成果として注目される。

発表したのは、同研究所の内匠透研究員(神経科学)や山本義典大(理学部)や山本義典大(理学部)らの研究チームが、マウスと人間の行動を比較する実験を行った。マウスは、体内のリズムを生産する時計遺伝子 Per2 を失ったマウスと、うつ病の人の活動パターンが同じことも発見。生物の行動の背後に種を超えた基本法則が存在する可能性を示すとともに、うつ病の原因究明にもつながる成果として注目される。

マウス・人間 休み方同じ

大阪の研究所 東大など

うつ病研究に活用も

「時計遺伝子のうつ病マウスと、うつ病の人は長い休息時間の頻度が高いというパターンが同じだった。Per2 に変異のある人、睡眠障害が起ると知られているが、うつ病との関係は不明。内匠さんは、時計遺伝子の機能が失われることで、うつ病になる可能性はあるとしている。

日本経済新聞 (2008年 4 月30日夕刊22面)

「魅力ある神経科学研究を日本で育てるためには、いま何をすべきか？」

これからの神経科学研究を担う若い研究者にとって、日本の研究体制は魅力的なのでしょうか？最近、神経科学の領域で海外（特に米国）でPIポジションを獲得する日本人研究者が増えているといわれていますが、その背景にはなにがあるのでしょうか？このような素朴な疑問を米国で研究リーダーとして活躍されているお二人の先生にぶつけてみました。お二人から寄せられたご提言やお考えは、大学や研究所の理事や行政担当者にも届くべきもので、日本の研究体制への力強いメッセージです。

日本の神経科学研究を次世代に魅力のあるものにするための一考察

米国国立精神衛生研究所 主任研究員 中沢 一俊

米国のある学会で日本の先生から「如何に日本の神経科学研究を次世代に魅力のあるものにするか」を問われ、小生日本の現状に疎いが為に米国の研究システムの見習うべき点を挙げたら、ぜひそれを書いてくれと言われました。しばし躊躇しましたが日本の神経科学がいつの日か米国を凌駕せんことを祈りつつ、議論の踏み台として書いてみます。

少なくとも数年前まではいわゆる基礎系研究者の多くはポスドクとして日本から米国に数年留学して後そのまま帰国していきました。しかし最近は米国の最初のPIポジション（テニュアトラック）を狙い、獲得する日本人が、少なくとも神経科学分野では増えたように思います。もしそうなら大変頼もしい限りですが、しかし考えてみると今の米国は湾岸戦争後以来の「冬の時代」と言われるほど科学研究費を獲得するのが難しいのです。NIHの内部にいる小生もNIH内部の資金では到底足りず、私設財団のグラント獲得に精を出してもお叱りを受けない始末です。そんな厳しい時代の中でポスドクの後、PIとして米国に居残る理由は何でしょうか？ひとつの大きな理由として米国は有為な若者に独立のチャンスを与えるお国柄であるということです。米国では大学などでPIポジションを獲得すれば、例えば数千万円のスタートアップ資金とスペースと3年間の給料を与えられ、4年目からの大型グラント獲得を期待されます。そこで中小企業の社長のように設備投資をして人を雇い、データを出して獲得した資金（グラント）から所属大学にお金を幾らか還元して採用してくれたご恩に報いるわけです。例えば日本のように教授ポストが空いても下に助教授や助手が居残ることなどは、米国でPIポジションをオファーする場合にはありません。また仮に6-7年して成果が出ず失敗してもPI経験の後は難なくバイオテク会社に就職でき、うまくいけば研究を続けられますからそんなに悲壮感はありません。これらの要件が世界中から優れた人材を募らせ、時に独創的な研究を生み出す土壌を支えています。これに比して日本の研究機関に30歳代の気鋭の基礎系研究者にこのような待遇を与えられるところがどのくらいあるのでしょうか？

翻って「如何に日本の神経科学研究を次世代に魅力のあるものにするか」という問いに対するひとつの答えは、米国のテニュアトラック制のいい点を真似て、選抜された気鋭の若手研究者にスタートアップ研究費と場所を与え、6-7年後にその存続を公平に審査する制度を「全国レベルで」構築することだと思います。この若手登用

で、一流大学を出て社長になるよりも日本で科学研究に献身したいと思うアンビシャスな大学院生も増えるに違いありません。実はこれは多分に何十年も日本国内で既に議論されてきたことでして理研の脳総研BSIなどはその趣旨で作られた先駆けでありましょう。伊藤正男先生らが奔走されて創られた理研BSIは、(1) 既存の大学にある講座制全廃、(2) 新規PIにスタートアップ資金の供与、(3) 任期制と外部の評価システムの導入、(4) 外国人研究者の積極的登用、を実践しています。大学であれ研究所であれ、このような特徴を持った研究施設が神経科学分野で日本に10-15箇所あれば一気に人材の流動性が増し、むしろ世界中から神経科学の研究者を集めて日本は米国の神経科学を凌駕するでしょう。

しかし日本の大学関係者の方々は、日本の大学には(つまり政府には)新規PIにスタートアップ資金を供与するだけの資金がない、と言われるかもしれません。実は米国の大学(州立か私立)だって、連邦政府からの資金補助は限られていますからお金がある訳ではありません。聞くとところによると、米国の大学の学部長クラス以上は、毎年新規にPIを1人雇うためのスタートアップ資金(数億円規模)の金策に血の滲むような努力をしているようです。そのやり方は、学生の授業料から賄う(私立大学)、ファンドレイジングを定期的に行って億単位の寄付を募る、株式投資利潤を充てる、など様々ですが、学生スポーツの興行収入を研究費に回しているという大学もあるようです。その結果、優秀なPIを集めれば名声が上がり、また優秀な学生が集まりその卒業生が寄付をして大学が潤う、つまり大学経営の一環として大学教育があり、科学研究があり、PIの採用がある訳です。勿論この制度は、(5) 大学や研究所に対する個人や企業寄付の減税、(6) 大学発のベンチャービジネスへの税制上の優遇、(7) 人事の交流も支える強固な産学協同体制、など多くの制度上の恩恵に与かっています。世界的に見てもこれだけ新規PIを毎年量産できる国は米国だけで、小生は新規PIを毎年量産できることが、米国の科学が世界を凌駕している一つの理由と見ています。科学研究って博打みたいな要素がありますから、優秀な研究者が次々と登場すれば誰か当てるでしょう。勿論、ある天才の登場で科学が突然変異のように進歩することも全く否定しませんが、国全体として確実性を上げるには人材の裾野が広がるのが大事だと申し上げたいのです。

この問題は結局、先端的な科学研究の実践がどれだけその国に職業として根を下ろし、社会全体がどれだけ科学研究者を尊敬し、その生活を保障するシステムを提供するかにもかかっています。具体的に言えば医学研究や科学研究がどれだけ一般市民に身近な存在であるかで寄付金の程度が決まりますので、米国の研究機関は皆、巨費を投じて研究成果を宣伝して寄付を募り、授業料アップに理解を求めます。概して大手新聞の科学欄記事は書き手がPhDであるため、記事内容に信憑性があります。そして人生途上で研究をやめても、研究キャリアを活かした職(教育職、グラントコーディネーター、研究行政職などを含む)が見つかります。実際、米国では研究行政の立案とその評価はPhD取得者によってなされます。米国はこのシステムを数世紀かけて作りました。「サイエンス」後発の日本が「科学技術立国」を目指すならば、このように「研究すること」が尊敬され大事にされる社会環境を欧米並みに構築していかない限り、一部の自虐的かつ献身的な志望者は除いて、有能な人材は科学研究の社会に入って来ないでしょう。

繰り返しますが、日本の神経科学を次世代に魅力的にするには、米国と比較した場合、(1) から(7)まで列挙したことを推進するなどして、若手研究者が魅力を感じる研究環境を国や大学がもう少し制度として整える必要があると思います。そしてその為にまず大学が国に頼らない財政の自律運営を目指し、産学協同の推進や、例えば企業の寄附講座導入でPIのスタートアップ研究費を捻出するような努力がもう少し必要ではないでしょうか。硬直化した大学運営を打破するためには、米国の私立大学のように経営の専門家が大学を運営するような学術経営分離の大手術などが必要ではないかとも感じます。他方、国は大学等の科学研究に投資する寄付や企業資金の

免税拡充をもっと大胆に行って制度上の補助をし、またバイオテク企業や教育機関での科学研究者の中途採用に対する公的援助を積極的に推進して、人材の適正配置を図るべきでしょう。そのうえで大学は、講座制の全廃とスタートアップ資金供与を含めたtenure-track制度の全国的拡大、外部の研究評価システムの導入、外国人研究者の積極的登用などを、世代交代を考慮して時間をかけて推進すべきと思います。なお閉鎖的な日本の理系大学院教育は、広範な知識の必要な脳科学研究にはその役割をまるで果たしていないという多くの先生方の批判も、米国の大学院教育と比べてみますと、真に的を得ていると思いますがここでは割愛します。

最後に、日本のお役人は現在の研究システム構造に手を加えずに安易に世界的な業績を日本から挙げようとの狙いから、一部の特定の研究者に巨額の研究費を集中させ過ぎているとのぼやきを日本の知人から聞きました。もしこれが本当なら、これでは人材の裾野は広がらず、科学技術立国はとてもおぼつかないのではないのでしょうか。米国では基礎科学分野に限りますとポスドク20人以上のビッグラボは稀で、ラボ運営費もトップラボで1-2億円がほとんどです。研究費の異常な重点配分はやめて、まずは2千万円程度のスタートアップ研究費をラボを開設したり転居したりする研究者に分配することが、優秀な若者を研究に惹きつけ、かつ人事の流動性を上げる速効薬として有効でしょう。しかし長い目で見れば、郵政民営化のような制度と意識の大改革が国の行政側と大学等の研究機関に必要なのではないかと思っています。大学が民営化された昨今こそ、本稿で申し上げました夢物語を考えるいいチャンスだと思いますが如何でしょうか。

日本が世界の脳科学のリーダーとなることを願って：一若手より

ジョンズホプキンス大学精神医学部門・神経科学部門・細胞分子医学大学院
分子精神医学プログラム・ディレクター・准教授 澤 明

このたびは海外の研究状況を書くようにとのご指示をうけた。私以外にNIHの中沢氏が書かれるとのこと。海外の研究状況、特に日本人にとっての状況はNIHとそれ以外ではかなり対比的であるので、私のジョンズホプキンス大学、すなわちNIH外の学術機関、でのつたない経験も多少はお役にたてるのではと考え、このご指示をうけることとした。私は現在基礎部門にも兼任の立場をもつが、臨床部門に第一アポイントメントをもつ。臨床部門はその内部でいくつかのprogramもしくはdivisionに細分化されており、私は昨年来こうした1つのprogramを主宰しており、構成員は研究者、臨床医両方である。学部学生、大学院生、研修医に対する教育の義務も持っている。この拙文では、アメリカと日本を対比するのではなく、アメリカのNIH外に場を持つ場合と日本の現況を比較している。さて、アメリカで研究を行うメリットは基礎神経科学では、ある一点をのぞきほとんどないだろうと私は思っている。

まずアメリカの難点を述べる。第一に、現在NIHグラントの状況はここ数年きわめて悪く、日本人がそれを持つことはきわめて困難になっている。その結果非営利の団体からのグラント、企業からの資金に多くの人が殺到しているが、こうした研究資金はpeer reviewのプロセスによるとは限らないので、研究者のしっかりしたsocial skillが要求され、外国人には不利である。第二は、投機的研究を行うことの難しさである。アメリカのグラントでは準備データの豊富さがあまりに要求されるがために、まだデータは強くないがとても優れたアイデアをもった先進的研究にお金を投資してもらえぬ機会が少ない。R21という投機的研究のためのグラント枠というものもあるが、皮肉にもそれを得るためにはかなりの準備実験とデータが必要である。NIH内にあればこうした心配はないと予想する。日本人がNIH外で活動するのは本当に難しい昨今である。今後ある意味、さらに厳しくなるだろう。

アメリカの唯一の長所とは何か？これは情報量の豊富さでありそのベースとなる「共有」の意識の徹底である。この「共有」の意識の徹底は10以上のラボで1つの超遠心機を共有するといった日本では考えられないような設備投資の貧困さの遠因になったりするのだが（しかし実質的にはそれで困ったりはしないところがまた面白いが）、必要な実験試料はだいたい電話を数カ所にかければ手に入るし、先端の仕事についてはそれらが雑誌に出るだいたい1年から1年半前にはだいたい概要を知ることができる。インターネットの時代となった今、このアメリカの長所はだんだん小さくなっていくのだろうが、どうしても本当に大事な問題はメールでなく、電話や直接会談で処理されることを考えれば、どこまでもアメリカが長所として残せるものなのかもしれない。ちなみにイギリスなど欧州はアメリカとの時差が少なく、また特にイギリス人はちょっとしたことですぐ国内出張の感覚でアメリカにやってくる。アメリカとイギリスの壁は低いだろう。私の専門の精神医学研究では多少事情が違い、精神疾患は本質的には純粋な脳基礎研究によって解決されず、臨床との壁をはらったいわゆるトランスレーショナル研究の枠組みで対応されるべきだが、日本では、このトランスレーショナルを担当するのが日常臨床業務に忙しい臨床医の枠内で考えられがちであるらしい。もしそうであるなら、この研究分野の発展に関して構造上そして本質的な心配があるのかもしれない。この問題は本拙文の目的でないので詳細は割愛する。

これらの諸点を総合し、私はいつも、若き友人たちが基礎神経科学を行う目的でアメリカに残ることを考えた場合には、これに水をかけるようにしている。日本人基礎研究者のアメリカでの将来は必ずしも明るくない。一方で日本の学術コミュニティが日本のもつ利点をさらに強調されるようなことがあれば、すなわち投機的研究に対してかなりまとまったお金を検討され、そうした研究のベースになる設備投資を時代に先んじて行えば、多いに若手を勇気づけることになるのでは、と思う。また何らかの制度上の工夫で、「共有」の意識が徹底されるとさらに良いのかもしれない。そうはいつでも、現実にはかなりの数の日本人がアメリカでPIになるケースもあるようだ。このことに関して一言付記したい。実はアメリカ人から、時折（いや正直に言えばしばしばだ）、一度ファカルティポジションを大学から受けることについて日本人は一般にその責任感に乏しい、と言われ、私はいつもこのトーンに心を痛めている。新しいファカルティに対してスターティングパッケージを準備するケースが多いが、これはその人物がNIHグラントなりを獲得しそこに付属する間接経費がこのスターティングパッケージの額を超えるようになって始めてビジネスとして成立するとも言える。あまり表立っては見えないがアメリカ人の根底に、日本人がファカルティになってもしばしば数年で帰国してしまうケースに対してその「職業倫理」の不足に対する不満があることは、我々日本人はもう少し真剣に考えるのはよいことかもしれない。アメリカ内の施設の移動では、本当に注意深い意見交換が施設間で行われている。私は個人的には日本はアメリカをサイエンスの「質」において超えていく国であると思うし、またそのために少しでもお役にたてればと思っている。ただその過程では、もっとアメリカで行われていること、特に水面下のこと、もしくは表立って言われないことに注意を払い、その意味でも2国間に共通のスタンダードが確立されるなら、その場合こそ、我々の誇るべき日本は真の（特に「質」において）世界のリーダーとなるだろうし、若手はそれを期待し、またそのために貢献したいと願っていると予想する。

●●● 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4年目に入りました。本年度は57名の計画班員と200名の公募班員および29名の班友・分担者で構成されています。公募班員のうち50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、統合脳ニュースを発刊しています。今回は、新たに加わられた公募班員の方に研究紹介をお書きいただきました。すでに、本特定領域研究はこれまでにさまざまな成果を生み出してきましたが、今回は2007年度以降プレス発表された研究成果について、プレス記事と簡単なご説明をそれぞれの方にお問い合わせいたしました。神経科学学会大会の直前で大変お忙しい中にもかかわらず、資料をお集め説明文を作成していただきました先生方に、厚く御礼申し上げます。

さらに、2007年当時NIHとジョンズホプキンス大学で、それぞれ研究プロジェクトを率いられた中沢一俊先生と澤明先生から、ご寄稿いただいた「魅力ある神経科学研究を日本で育てるためには、いま何をすべきか？」を掲載いたしました(この記事は既に統合脳ホームページのニュースレターに載せられています)。中沢先生のご提言は「科学技術立国(?)」日本の脳研究をどのように発展させるか、厳しい言い方をすればどのようにすれば生き残れるか、テニュアトラック制や大学経営や国の予算配分の抜本的改革にまで及んでいます。澤先生は、アメリカでの情報量の多さとそれを共有する精神を強調されつつ、日本は研究の「質」において世界のリーダーになりうる点に期待されています。「統合脳」班員だけでなく、大学や研究所の理事や行政担当者にも是非読んでもらいたいと思う記事です。

特定領域研究「統合脳」5領域の活動は最後の2年間に入りました。更なる発展にむけて班員の皆様の情報交換のために領域内広報委員会は活動させていただきます。「統合脳」かわる情報やニュースやご意見を、是非領域内広報委員会までお知らせください。

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