

成果報告書

脳PRO 文部科学省 脳科学研究戦略推進プログラム

課題

2009-2013



はじめに

文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム(脳プロ)」は、社会への応用を明確に見据えた脳科学研究を推進し、その成果を社会に還元することを目的に平成20年度よりスタートしました。脳プロでは、特に重点的に推進すべき政策課題を選定し、その課題解決に向けた研究組織を構成し、戦略的に研究を推進しております。

このうち、課題D〈社会的行動を支える脳基盤の計測・支援技術の開発〉は、平成21年度より研究を実施していましたが、平成25年度で5年間の事業が終了しました。ここに本事業の成果をご報告させていただきます。

本プログラムの成果を更に発展させ、今後も社会に貢献する脳科学の実現を目指し、一層努力してまいりたいと思います。

平成26年6月

脳科学研究戦略推進プログラム
課題Dプログラムディレクター

津本 忠治

目次

課題Dを進めるにあたって	1
脳科学研究戦略推進プログラム(脳プロ)	2
課題Dの概要	4
神経回路発達における社会性障害関連分子の機能評価系の開発	8
狩野 方伸	
社会性の障害に関連する遺伝子の分子スクリーニング技術の開発と応用	9
廣瀬 謙造	
シナプス動態解析による社会性の障害の評価	10
岡部 繁男	
社会性行動や障害の指標となるフェロモンなど代謝産物の同定	11
東原 和成	
シナプス機能解析と行動解析による、情動異常の神経回路基盤の同定	12
真鍋 俊也	
統合失調症と発達障害のソーシャル・ブレイン・マーカーの開発	13
笠井 清登	
神経経済学に基づく社会性および意志決定のソーシャル・ブレイン・マーカーの開発	14
大竹 文雄	
恐怖情動に関する全脳活性化マッピングによる精神疾患治療薬の評価系の開発	15
小早川 令子	
社会能力の神経基盤と発達過程の解明およびその評価・計測技術の開発	16
定藤 規弘	
社会的意志決定の脳神経基盤の同定	17
木村 實	
統合失調症の発症臨界期に関連するソーシャル・ブレイン・マーカーの開発	18
西川 徹	
劣悪な養育環境が脳に及ぼす影響	19
高橋 琢哉	
遺伝子解析による、統合失調症および自閉症のバイオマーカーの同定	20
吉川 武男	

課題Dを進めるにあたって

脳科学研究は、脳の発生・発達・老化の制御とその異常や、精神・神経疾患及び脳神経変性疾患の病因解明、予防・治療法の開発を通して、医療・福祉の向上に最も貢献できる研究分野の一つだと期待されています。さらに、記憶・学習のメカニズムや脳の感受性期(臨界期)の解明等により、教育等における活用も期待されるなど社会的意義も大変高い分野でもあります。

このような状況を踏まえ、脳科学研究を戦略的に推進し、成果を社会に還元することを目指して、平成20年度より文部科学省の事業として、プログラムディレクターとプログラムオフィサーの統括の下、拠点化研究を推進する「脳科学研究戦略推進プログラム(脳プロ)」が開始されました。取り組むべき研究開発事業の一つとして、平成21年度より、健康な状態から精神・神経疾患や発達障害まで至る広角的視点により社会性の障害の理解・予防・治療や社会性の健全な発達促進に応用することを目指した、課題D「社会的行動を支える脳基盤の計測・支援技術の開発」を実施することとなりました。

5年間の課題実施期間を通して、本課題ではヒトやモデル動物を対象とし、分子・細胞・神経回路・システムなど脳基盤の各階層に対応した、社会的行動や社会性に関連する多くの生物学的指標(ソーシャル・ブレイン・マーカー)候補が見いだされ、一部は社会性の障害(適応障害、行動異常、精神・神経疾患等)の理解・予防・治療に資する技術開発へと展開されてきています。

倫理への取り組み

プログラム開始当初より、倫理的・法的・社会的課題を重要な問題と捉え、倫理グループ部会を立ち上げ、課題内及び課題間での情報提供を行い、様々な問題について検討してきました。また、平成22年6月から倫理相談窓口を開設し、研究中に生じる倫理的な問題に迅速な対応が取れる体制を整備しました。その後、これらの実績から平成24年度には倫理支援体制の事業として、新たな課題「生命倫理課題」を開始しました。

これらの取組によって、倫理的配慮の下、最新の脳科学研究を推進しています。

動物実験について

動物の福祉に十分に配慮した研究を進めるために、本プログラムの開始と同時に、動物実験小委員会を設置しました。最新研究に対応しながら、適切な動物実験の遂行に努力しています。

課題D プログラムディレクター
津本 忠治

課題D プログラムオフィサー
吉田 明



脳科学の二つの意義

科学的意義

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

社会的意義

現代社会は少子高齢化、生活様式の多様化・複雑化が進み、心身ともに様々な問題を抱える人が著しく増えてきています。一方、脳科学研究は近年めざましい発展を遂げており、医療・福祉の向上に最も貢献できる研究分野の一つです。将来的には教育等における活用も期待されています。

脳プロ発足の経緯

このような二つの意義を背景に、**脳科学委員会**における議論を踏まえ、文部科学省は平成20年度より「脳科学研究戦略推進プログラム(脳プロ)」を開始しました。

脳プロは、「社会に貢献する脳科学」の実現を目指して、特に重点的に推進すべき政策課題を選定し、その課題解決に

向けて、社会への応用を見据えた脳科学研究を戦略的に推進するプログラムです。

脳プロでは、それぞれの課題を担当するプログラムディレクター、プログラムオフィサーの指導・助言の下、研究を進めています。

脳科学委員会

平成19年10月、文部科学大臣が科学技術・学術審議会に対し、「長期的展望に立つ脳科学研究の基本的構想及び推進方策について」を諮問しました。

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

る研究体制等を議論し、平成21年6月に第1次答申「長期的展望に立つ脳科学研究の基本的構想及び推進方策について」を取りまとめました。

この答申では、**重点的に推進すべき研究領域等**が設定され、社会への明確な応用を見据えた対応が急務とされる課題について、戦略的に研究を推進することが提言されています。

重点的に推進すべき研究領域等

脳プロの実施課題

本書

脳と社会・教育

(豊かな社会の実現に貢献する脳科学)
発達障害の予防と治療等への脳科学研究の確実な展開、脳科学と人文社会科学との融合により社会へ貢献

社会脳

課題D

社会的行動を支える脳基盤の計測・支援技術の開発

脳と心身の健康

(健やかな人生を支える脳科学)
睡眠障害の予防、ストレスの適切な処理、生活習慣病等及び精神・神経疾患の発症予防・早期診断などに資する研究

生涯健康脳

課題E

心身の健康を維持する脳の分子基盤と環境因子

健康脳

課題F

精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究

脳と情報・産業

(安全・安心・快適に役立つ脳科学)
脳型情報処理システムや脳型コンピュータの実現、脳内情報機序の解明を通じた技術開発により社会へ貢献

BMI技術

BMI技術

BMI技術を用いた自立支援、精神・神経疾患等の克服に向けた研究開発

基盤技術開発

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

霊長類モデル

霊長類モデル

霊長類モデル動物の創出・普及体制の整備

神経情報基盤

課題G

脳科学研究を支える集約的・体系的な情報基盤の構築

実施課題について

BMI
技術

BMI技術を用いた自立支援、精神・神経疾患等の克服に向けた研究開発

BMI技術を用いて、身体機能の回復、代替・補完や精神・神経疾患の革新的な診断・治療・予防につながる研究開発を実施

BMI:ブレイン・マシン・インターフェース。
Brain(脳)とMachine(機械)を相互につなぐ技術です。

社会脳

社会的行動を支える脳基盤の計測・支援技術の開発

ヒトの社会性障害の理解・予防・治療や社会性の健全な発達促進に応用するための研究開発を実施

霊長類
モデル

霊長類モデル動物の創出・普及体制の整備

脳科学研究や創薬を推進する基盤強化のため、利用者のニーズの高い精神・神経疾患に対するモデルマーモセットの遺伝子改変等による創出及び低コストでの供給を可能とする普及体制の整備

生命
倫理

生命倫理等に関する課題の解決に関する研究

実施機関: 東京大学

精神・神経疾患の発症のメカニズムを解明する研究を含む本事業全体の研究を促進するに当たり、倫理的・法的・社会的課題に対する注意深い検討が不可欠であり、新たな問題等を解決するための研究を平成23年度より実施

健康脳

精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究

精神・神経疾患(発達障害、うつ病等、認知症)の発症のメカニズムを明らかにし、早期診断、治療、予防法の開発につなげるための研究開発を実施

生涯
健康脳

心身の健康を維持する脳の分子基盤と環境因子

心身の健康を支える脳の機能や健康の範囲を逸脱するメカニズム等を「分子基盤と環境因子の相互作用」という視点で解明するための研究開発を実施

神経情報
基盤

脳科学研究を支える集約的・体系的な情報基盤の構築

複雑かつ多層質な脳機能を解明するため、様々なモデル動物から発生する多層情報、多層層情報を集約化・体系化した情報基盤の構築を目指した研究を実施

脳プロの歩み



社会に貢献する脳科学の実現を目指す



「社会的行動」とは

人は他者との関わり無しに生きてゆくことはできず、他者との間に適度な距離をもった関係を築くことで「社会」を形成しています。社会においては、言葉によるコミュニケーションだけでなく、微妙な表情や態度から言葉には表されない相手の意図を推し量ったり、その場の雰囲気から、周囲の人々の様子をうかがったりすることが必要になります。つまり「社会性」が必要となってきます。

「社会的行動」とは社会に適応している行動のことを言い、「社会性」がある行動とも言い換えられます。このような社会的行動に不可欠な機能が障害されると、周囲の状況に対し適切な行動ができなくなり、本人の苦痛となったり、社会生活に困難を来したりすることもあります。



●●● 社会的行動の具体例 ●●●

ある女の子が、木に引っ掛かってしまった風船を取ろうと手を伸ばしていますが、届かなくて困っています。

そこで、その風船を取って女の子に渡してあげるという行為、これは正に相手の意図を理解した“社会的行動”だと言えます。



社会性とその障害

「社会性の障害」を主要な症状とする代表的な疾患として、自閉スペクトラム症が挙げられます。診断基準や検診システムの整備に伴い、程度は様々ですが、「社会」との関わりに困難を持つ人が顕在化してきています。また、もう一つの代表的な疾患に統合失調症があります。入院者数が多く、また、多くは思春期から20代前半で発症し、長期間の治療を必要とすることから、大きな問題となっています。

一方、一見、普通に社会生活を送っている人でも、社会への適応に困難を感じている人も多く、不適応の表れとして、うつ病も大きな問題となっています。また、社会に適応するためには、様々な局面で将来や他者のことも踏まえながら、複雑な選択と意思決定を迫られます。それらに重要な動機付けや報酬をつかさどる神経系の機能障害は、嗜癖（衝動制御の障害）や薬物・アルコール依存などとも深く関わっていると考えられています。

- 自閉スペクトラム症
 - 統合失調症
 - 発達障害
 - うつ病
- 等の精神・神経疾患

- 嗜癖^{しへき}
- 依存（薬物・アルコールなど）
- その他
（多重債務などの経済問題）
（肥満などの社会健康問題）

ソーシャル・ブレイン・マーカー開発の必要性

身体の状態や病気の程度と密接に関係する、科学的に立証された指標のことを「バイオマーカー(生物学的指標)」と言います。

高血圧や糖尿病といった「身体の病気」の場合には、血圧や血糖値といった検査の客観的な数値などのバイオマーカーを基に診断が下されています。一方、自閉スペクトラム症や統合失調症といった、「脳(精神)の病気」は、熟練した精神科医が患者さんの行動や訴えと症状から、診断基準に照らし合わせ、経験に基づいて診断を下しています。

しかし、例えば、抑うつや不安などの症状は多くの精神疾患の初期段階で認められることから、これら症状のみでは明確に診断できません。

そこで、もし社会性やその障害を客観的に捉える指標ができたとしたら、精神・神経疾患の診断はより正確で簡便になるはずです。また、早い段階で診断できるようになり、症状が軽いうちに治療を開始して重症化するのを予防できるようになるかもしれません。

さらに、このようなバイオマーカーを複数開発し、それらを組み合わせることで、病気のタイプを分けることができるようになり、それぞれに適した治療法の開発につながるかもしれません。

そこで私たちは、社会的行動に関わる脳の働きや異常と関係する「社会性やその障害」を捉えるバイオマーカーを「ソーシャル・ブレイン・マーカー」と名付け、その開発に取り組みました。

ソーシャル・ブレイン・マーカー開発に向けて

課題Dでは、「ソーシャル・ブレイン・マーカー」の開発を目指し、研究を進めてきました。これまでの膨大な研究から、自閉スペクトラム症や統合失調症の原因の一つとして、生後の発達期において、神経回路が形成される際の微妙な乱れがあると考えられています。また、その他の社会性の障害においても、感情や情動、報酬行動に関わる神経回路に変調が現れるとされています。

しかしながら、ヒトにおいて、このような神経回路の発達や働きについて詳しく調べることはできません。そこで、ヒトを対象とした研究のみならず、モデル動物(マウス・ラット・ニホンザル)による研究も進めてきました。

私たちが開発を進めたソーシャル・ブレイン・マーカーは大きく分類すると、「分子マーカー」、「神経機能マーカー」、「画像/行動マーカー」の3種類があります。主たる成果は下記になります。

分子マーカー

遺伝子やタンパク質など

- モデル動物において、統合失調症の発症時期に関連した、複数の候補遺伝子を同定
- ヒトのゲノム情報から、統合失調症と自閉症に関わる複数の新規遺伝子異常を同定
- ヒトの血液や死後脳サンプルから、統合失調症や発達障害について、ゲノム・エピゲノム・分子の異常を同定

神経機能マーカー

神経回路機能の特性

- 複数の自閉症モデルマウスにおいて、in vivo イメージング技術により、シナプス動態の共通した異常を同定
- マウス発達期のシナプス刈り込みやシナプス機能発達の高効率評価系を開発し、複数の社会性障害関連遺伝子の関与を発見
- マウスにおいて、嗅覚入力による恐怖に伴う生体反応とその基盤となる神経回路を同定
- ニホンザルにおいて、意志決定に関わる神経回路基盤を同定

画像／行動マーカー

画像所見や行動の特性

- 機能的磁気共鳴画像法(fMRI)による視線を介したコミュニケーションに関する神経基盤の解明
- fMRIによる経済学的な指標や異時点間の意思決定に関する脳内機構の解明
- 様々な脳画像・生理指標を用いた統合失調症やうつ病などの評価手法の開発

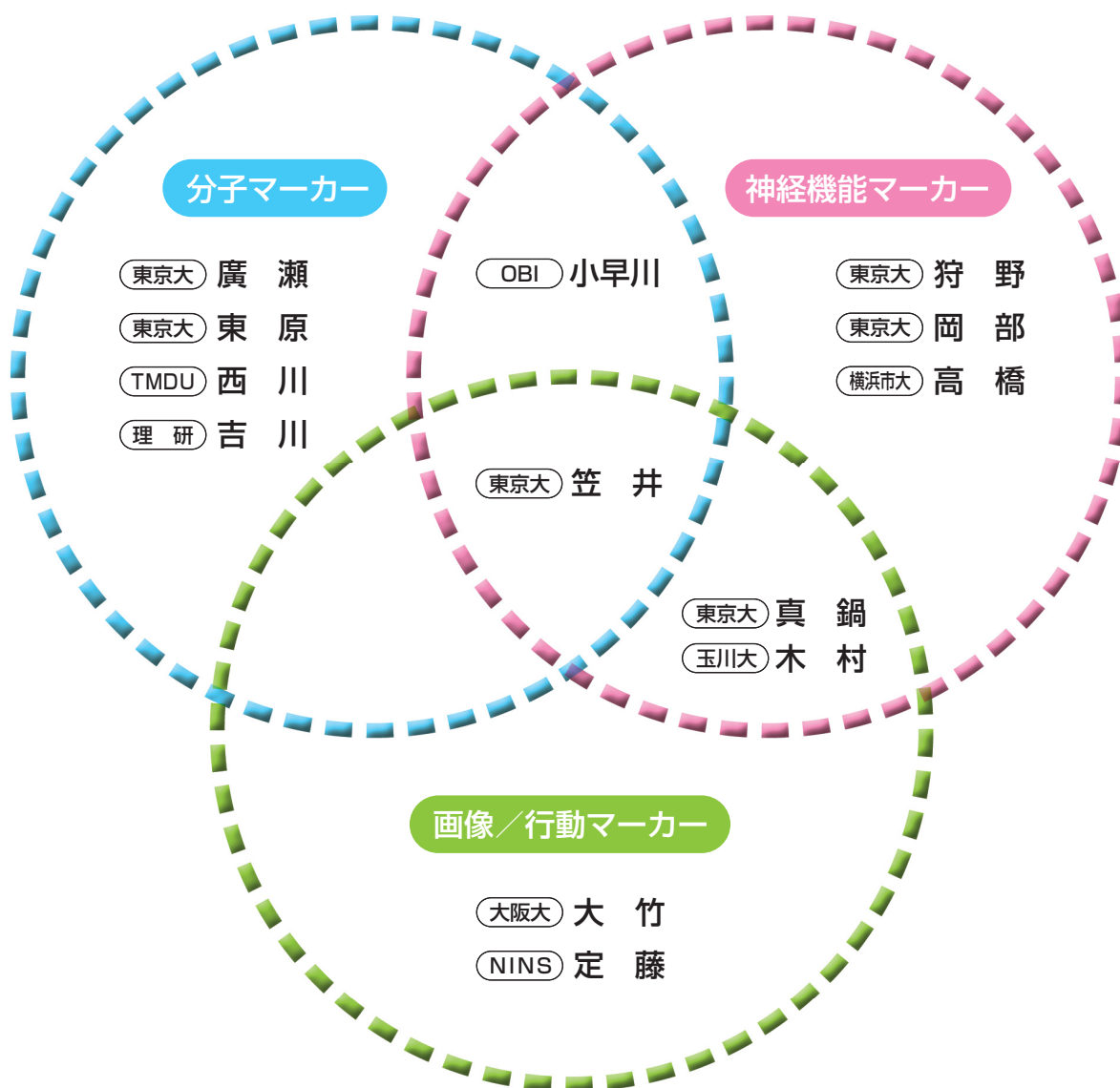
●代表機関

東京大学大学院 医学系研究科 神経生理学分野 教授	狩野 方伸 (拠点長)	社会的行動の基盤となる脳機能の計測・支援のための先端的研究開発
東京大学大学院 医学系研究科 神経生物学分野 教授	廣瀬 謙造	
東京大学大学院 医学系研究科 神経細胞生物学分野 教授	岡部 繁男	
東京大学大学院 農学生命科学研究科 応用生命化学専攻 教授	東原 和成	
東京大学 医科学研究所 神経ネットワーク分野 教授	真鍋 俊也	
東京大学大学院 医学系研究科 精神医学分野 教授	笠井 清登	

●分担機関

大阪大学 社会経済研究所 教授	大竹 文雄	神経経済学に基づく社会的行動と異時点間の意志決定の計測手法の開発
大阪バイオサイエンス研究所(OBI) 神経機能学部門 室長	小早川 令子	哺乳類の社会コミュニケーション反応を計測・制御する新技術の開発
自然科学研究機構(NINS) 生理学研究所 心理生理学研究部門 教授	定藤 規弘	社会能力の神経基盤と発達過程の解明とその評価・計測技術の開発
玉川大学 脳科学研究所 システム神経科学研究部門 教授	木村 實	霊長類モデルによる意思決定と行動発現を支える神経回路基盤と制御
東京医科歯科大学大学院(TMDU) 医歯学総合研究科 精神行動医科学分野 教授	西川 徹	統合失調症の分子異常に対する発達神経科学的解析法の構築と評価技術の開発
横浜国立大学大学院 医学研究科 生理学 教授	高橋 琢哉	発育期社会的隔離ストレスに関連した機能分子スクリーニング系の開発
理化学研究所 脳科学総合研究センター 分子精神科学研究チーム チームリーダー	吉川 武男	統合失調症および自閉症の大規模遺伝子解析

課題Dは中核となる代表機関である東京大学を含め8つの研究機関、計13の研究室によって構成された研究開発拠点です。ソーシャル・ブレイン・マーカーの開発を目指し、それぞれの研究室間で連携を深めていくことにより、これまでにない、融合的な脳科学研究が推進されました。それぞれの研究者が強みを生かし、種々のマーカーの開発に向けて、研究を進めました。



目的

- マウス・ラットの小脳をモデル実験系とした、生後発達期のシナプス刈り込みに関わる社会性障害関連分子の機能評価系の開発
- マウス大脳前頭葉の神経回路発達の機能評価系の開発

成果

- 小脳のシナプス刈り込みの仕組みを明らかにし、それに関わる社会性障害関連分子を発見した。
- 大脳前頭葉の神経回路発達に関わる社会性障害関連分子を発見した。

ヒトの新生児の脳では、盛んにシナプスが作られ、生後12か月頃にピークを迎えますが、その後の発達過程において、必要なシナプスは強められて残り、不必要なシナプスが除去されて、成熟した神経回路が完成します。この過程は「シナプス刈り込み」と呼ばれ、発達期の脳の様々な部位で起こると考えられています。また、シナプス刈り込みは社会性の発達とも密接な関係があり、この過程の異常が、自閉症や統合失調症の発症に関連すると考えられています。

私たちは、マウスとラットを用いてシナプス刈り込みの仕組みを解明し、自閉症や統合失調症などの社会性障害関連分子がこの過程に関わるか否かを、登上線維と小脳のプルキンエ細胞(GABA作動性の抑制性ニューロン)との間のシナプスをモデルとして研究してきました。小脳では、誕生直後に4~10本の登上線維がプルキンエ細胞にシナプスを作りますが、発達の過程でその本数が減るとともに、1本の登上線維の影響が圧倒的に強くなります。こうして、生後3週目までにはほとんどのプルキンエ細胞が僅か1本の登上線維からシナプスを受けるようになります。

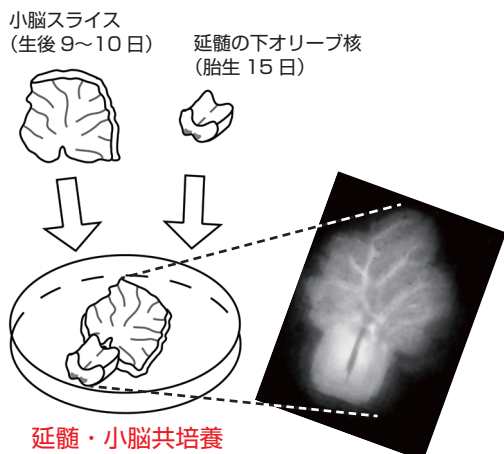
私たちはシナプス刈り込みに関与する可能性がある社会性障害関連遺伝子を素早く、しかも正確にスクリーニングするための培養標本を新たに開発しました(図左)。登上線維は延髄の下オリーブ核という神経核から小脳に伸びてくるのですが、小脳と下オリーブ核を別々に切り出し、培養皿の上で接触させて培養すると、下オリーブ核から小脳に登上線維が伸びてシナプスを形成し、更に培養を続けるとシナプ

スの刈り込みが起こりました。

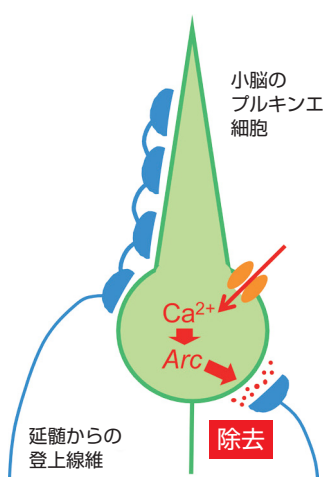
次に、候補分子の働きをRNAi(RNA干渉)という手法で抑制したときに、シナプス刈り込みが影響を受けるか否かを電気生理学的に解析しました。多くの候補分子をスクリーニングした結果、5つの分子がシナプス刈り込みに関与することを発見しました。その中に最初期遺伝子の一つ *Arc* があります。私たちはプルキンエ細胞の活動による細胞内 Ca^{2+} 上昇が *Arc* を活性化し、過剰な登上線維シナプスを刈り込むことを発見しました(図右)。脆弱X症候群(X染色体の異常に起因)や結節性硬化症(常染色体の異常に起因)などの自閉症を伴う遺伝性疾患で *Arc* の発現の異常が認められることから、*Arc* を介するシナプス刈り込みの異常が自閉症の病態の一つではないかと予想されます。

更に私たちは、大脳前頭葉の神経細胞に分化する神経細胞で社会性障害関連遺伝子の発現を抑制し、神経回路機能にどのような影響があるかを評価する実験系を開発しました。そして、多くの候補分子をスクリーニングしたところ、6つの分子の機能抑制によって、前頭葉の神経回路機能に障害が起こることを発見しました。これらの分子の中にはシナプスの形態や数の変化に関与するものもあり、シナプス刈り込みの異常が示唆されます。この結果から、小脳だけでなく、社会的行動を含む脳高次機能をつかさどる前頭葉においても、シナプス刈り込みが正常な機能発現に重要であると考えられます。

共培養標本の確立



Arc の作用



研究成果のご紹介

- Y. Kawamura et al. "Spike timing-dependent selective strengthening of single climbing fiber inputs to Purkinje cells during cerebellar development." *Nature Communications*, 4: 2732, 2013.
- T. Mikuni et al. "Arc/Arg3.1 is a postsynaptic mediator of activity-dependent synapse elimination in the developing cerebellum." *Neuron*, 78: 1024-1035, 2013.
- H. Nakayama et al. "GABAergic inhibition regulates developmental synapse elimination in the cerebellum." *Neuron*, 74: 384-396, 2012.
- K. Hashimoto et al. "Postsynaptic P/Q-type Ca^{2+} channel in Purkinje cell mediates synaptic competition and elimination in developing cerebellum." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108: 9987-9992, 2011.
- A. Tanimura et al. "The endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol produced by diacylglycerol lipase α mediates retrograde suppression of synaptic transmission." *Neuron*, 65: 320-327, 2010.

社会性の障害に関連する遺伝子の 分子スクリーニング技術の開発と応用

東京大学大学院 医学系研究科
神経生物学分野 教授

廣瀬 謙造
HIROSE, Kenzo

目的

- 社会性の障害に関連する候補遺伝子の評価技術の開発
- 自閉症に関連する候補遺伝子の探索、及び社会性の障害モデル動物の開発

成果

- シナプス機能に着目した自閉症関連遺伝子のスクリーニング技術を開発し、自閉症に関連する遺伝子のスクリーニングに成功した。
- スクリーニング結果を基に、社会性の障害のモデル動物の作出に成功した。

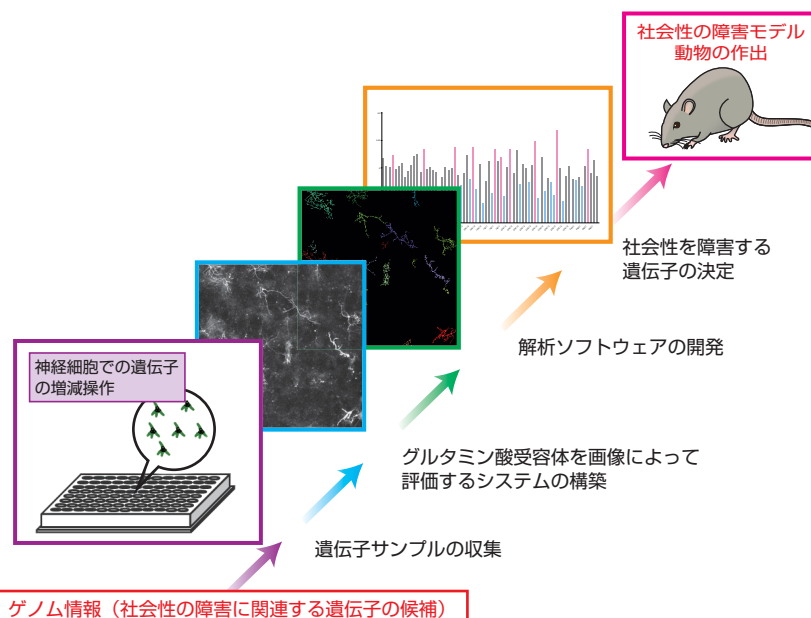
自閉症は、社会性や他者とのコミュニケーション能力に障害が生じる社会性の障害ですが、生物学的には先天性の脳機能障害であって、その病態に多くの遺伝的因子が関与していると考えられています。特に、最近のゲノム研究の進展に伴って自閉症関連遺伝子の候補がリストアップされ、自閉症の発生する仕組みの解明や診断・治療戦略の開発へと進展しています。さらに、近年の研究によって、自閉症ではグルタミン酸作動性シナプスの伝達に異常が生じているという報告が相次いでおり、シナプス機能の異常という視点からの自閉症の病態の理解が期待されています。しかしながら、現在までの研究でリストアップされている自閉症関連遺伝子は候補の数が非常に多く、自閉症に実際に関連する遺伝子が絞り切れていないのが実情です。

私たちの研究は、現在までにリストアップされた膨大な自閉症関連遺伝子の候補の中から、実際に自閉症に関連する遺伝子を同定することを目的としています。そのために、グルタミン酸作動性シナプスの機能の変容に着目し、分子スクリーニング技術を開発するとともに、開発したスクリーニング技術を用いて自閉症関連遺伝子の探索を行いました(図)。具体的には、ゲノム研究の知見から自閉症への関連が疑われる個々の遺伝子を増減させた神経細胞において、グルタミン酸受容体の細胞膜への局在化を画像によって評価す

る分子スクリーニングプラットフォームを開発しました。この評価プラットフォームによって、神経細胞での遺伝子発現の増減や細胞膜上のグルタミン酸受容体の染色、さらに自動顕微鏡による蛍光画像取得・解析を詳細に行うことが可能になりました。実際に本プラットフォームを利用して分子スクリーニングを実施した結果、自閉症関連遺伝子の候補の中から、「グルタミン酸受容体の細胞膜での量を調節して、シナプス機能を制御する遺伝子」を見いだすことに成功しました。

次に、スクリーニングで見いだされた自閉症関連遺伝子候補が実際に自閉症様行動へ寄与しているか否かを調べるために、当該遺伝子のノックアウトマウスを作出し、テストを行いました。その結果、このマウスでは、自閉症特有の繰り返し行動が見られ、さらに社会性やコミュニケーション能力に障害があることも明らかになりました。

この結果は、シナプス機能を指標としたスクリーニングでヒットした分子が自閉症関連遺伝子である可能性が高いことを示すとともに、その遺伝子をノックアウトしたマウスが自閉症のモデル動物として有望であることを示しています。このノックアウトマウスを用いた研究は、社会性の障害の治療・創薬に貢献することが期待できます。



研究成果のご紹介

- ・ Y. Okubo et al. "Imaging extrasynaptic glutamate dynamics in the brain." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 107; 6526-6531, 2010.

目的

- 社会性の障害に関連したシナプス動態異常の同定
- シナプス動態を指標とした社会性の障害の評価方法の開発

成果

- 個体レベルの解析により、社会性の障害に関連したシナプス動態異常を同定した。
- シナプス動態を指標として、複数の自閉症動物モデルの評価が可能であることを確認した。

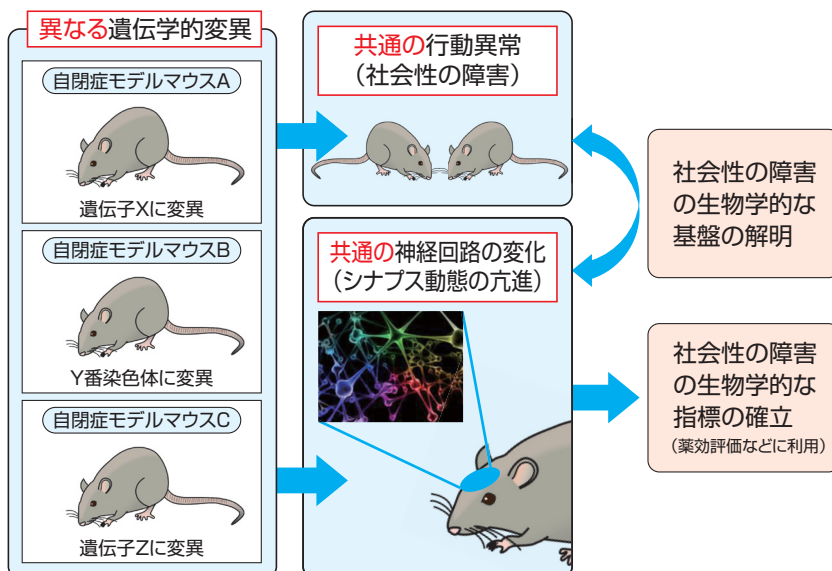
現代社会において社会的な行動・コミュニケーションの障害が大きな問題となっています。科学的な対処法を確立するには、ヒトの研究と動物の研究を融合し、社会的行動やコミュニケーションの障害に対する生物学的な指標（ソーシャル・ブレイン・マーカー）を開発すること、さらにそれを利用して障害・疾患への支援・治療の道筋を明確にすることが必要です。自閉スペクトラム症は、その中核症状に社会的な行動・コミュニケーションの障害を含む疾患です。また、生後の発達の早期から症状が検出されることから、脳の機能発達との関連性についても研究が必要とされています。近年のヒトのゲノム研究の進歩によって、自閉スペクトラム症に関連する遺伝子・染色体の変異が見つかってきました。また、このような遺伝子・染色体の変異を再現した疾患モデルマウスも複数樹立され、これらのモデル動物において社会性の障害が起こることが行動実験によって確認されています。

自閉症モデルマウスの開発により、遺伝子と社会性障害の間の関連性を知ることができます。しかし、社会性の障害や関連疾患への支援・治療へと結び付けるためには、多様な遺伝子・染色体の変異が、脳内の神経細胞やグリア細胞（軸索を覆う細胞や、神経細胞に栄養を供給する細胞）に何らかの影響を及ぼし、その結果、社会性を制御する神経回路を変化させて、動物の行動に障害が生じるに

至るまでの過程を明らかにすることが必要です。もし複数の自閉症モデルマウスにおいて共通の神経回路レベルでの変化を検出することができれば、そのような変化は自閉スペクトラム症に共通の神経回路の障害であると考えられ、この発見を基にして、疾患の本態の解明や信頼性の高い生物学的な指標の確立へとつなげることができます。

私たちは二光子顕微鏡という最先端の顕微鏡技術を利用して、生きたマウスの脳内で神経細胞同士が情報を受け渡す装置である「シナプス」の形成と除去の速さを直接測定する研究を行ってきました。この個体レベルでのシナプス動態（形成と除去の速度）の解析技術を複数の自閉症モデルマウスに適用して、共通の変化が存在する可能性を検討したところ、3種類の全く異なった遺伝学的な変異を持った自閉症モデルマウスにおいて、非常に似通ったシナプス動態の障害（シナプスの形成と除去が異常に速くなっていること）が見いだされました。

複数の自閉症モデル動物の神経回路に共通の変化が存在するという報告はこれまでになく、今回の研究で見いだされた神経回路の変化を新規の指標として利用することで、動物モデルで社会性行動の障害が現れる原因の解明や、社会性行動の障害を改善する薬品の開発などへの応用が進むことが期待されます。



研究成果のご紹介

- ・ E. Shin et al. "Doublecortin-like kinase enhances dendritic remodeling and negatively regulates synapse maturation." *Nature Communications*, 4; 1440, 2013.
- ・ S. Okabe. "Fluorescence imaging of synapse formation and remodeling." *Microscopy*, 62; 51-62, 2013.
- ・ A. Ito-Ishida et al. "Presynaptically released Cbln1 induces dynamic axonal structural changes by interacting with GluD2 during cerebellar synapse formation." *Neuron*, 76; 549-564, 2012.
- ・ I. Kawabata et al. "LIS1-dependent retrograde translocation of excitatory synapses in developing interneuron dendrites." *Nature Communications*, 3; 722, 2012.
- ・ S. Kondo et al. "Long-term changes of spine dynamics and microglia after transient peripheral immune response triggered by LPS in vivo." *Molecular Brain*, 4; 27, 2011.

社会性行動や障害の指標となる フェロモンなど代謝産物の同定

東京大学大学院 農学生命科学研究科
応用生命化学専攻 教授

東原 和成
TOUHARA, Kazushige

目的

- 社会性行動に関わるフェロモンの同定とその受容メカニズムの解明

成果

- オスマウス涙腺から本能的な性行動を制御するフェロモンが分泌されているのを発見し、その受容体および行動に関わる脳部位を同定することに成功した。

多くの生物は、フェロモン物質を使って、同種内の個体同士で社会的なコミュニケーションを取り合います。すなわち、フェロモンを感知するメカニズムの破綻は様々な社会行動の障害につながります。そこで、本研究では、社会行動を規定する神経回路のモデルシステムの確立を目的として、マウスの性行動に関わるフェロモンと受容体を同定すること、さらに、性行動誘発に関わる脳部位を同定することを目指しました。

まず、私たちは、マウスにおいて涙腺から分泌されるある種のペプチドが、異性間のコミュニケーションに使われている可能性を見いだしました。それは、オスマウスの涙にのみ分泌される7kDa(キログルトン。1Daは炭素12の質量の12分の1)ほどのペプチドであることが分かり、ESP1と命名しました。

オスから分泌されたESP1は、個体同士の直接接触を介して、メスマウスの鼻腔に取り込まれます(図)。すると、マウスで社会性行動に深く関わるとされている鋤鼻器^{じよび}という嗅覚器官の神経が活性化します。そのメカニズムを解析したところ、ESP1は鋤鼻神経に発現する特定のGタンパク質共役型受容体V2Rp5で感知されることを見いだしました。活性化されたV2Rp5の情報は、脳の扁桃体領域を経由し、メス特異的に視床下部領域に入力されることが分かりました。フェロモン行動のアウトプットとして、ESP1刺激を受け取ったメスマウスでは、オスに対する性行動受け入れ体勢であるロードシス行動(お尻への接触刺激を受けると、背中を反ら

す行動)が促進されることを発見しました。つまり、ESP1は、メスの性行動を誘導するオスフェロモンであることが実証され、哺乳類において、不揮発性のフェロモンを介した個体間の社会的コミュニケーションが存在することが明らかになりました。

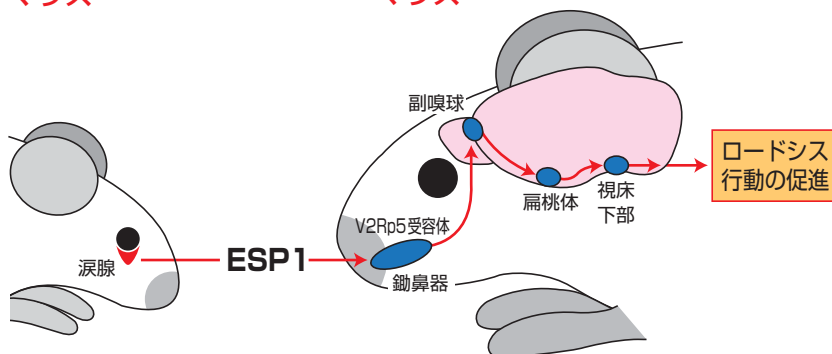
次に、V2Rp5遺伝子欠損マウスを作製し、ESP1刺激を行ったところ、脳への信号入力とロードシス行動の促進が消失しました。ESP1が引き起こすフェロモン行動が、一つの受容体によって制御されていたのです。また、最近、ESP1の相同ペプチドの一つであるESP22が幼少期のマウスに分泌され、成熟オスマウスの性行動を抑制することが分かりました。

一方、ヒトのゲノムでは、ESP1もV2Rp5も欠損しているため、これはマウスに特異的な現象と思われました。しかし、私たちの報告後、イスラエルのグループが、ヒトの涙にもフェロモン様効果のある物質が含まれていることを2011年に報告しています。

本研究により、マウスの社会行動を制御する物質の幾つかが見つかり、「フェロモン→受容体→脳神経→行動」といった一連の情報伝達機構が明らかになって、社会行動を制御する神経回路のモデルシステムの一つを確立することができたと考えられます。

オスマウス

メスマウス



オスの涙腺からESP1(オスフェロモン)が分泌される

メスの鋤鼻神経系で感知され、性行動・社会行動が制御される

研究成果のご紹介

- S. Ihara et al. "Chemosensory signals and their receptors in the olfactory neural system." Neuroscience, 254; 45-60, 2013.
- M. Shirasu and K. Touhara. "The scent of disease: volatile organic compounds of the human body related to disease and disorder." The Journal of Biochemistry, 150; 257-266, 2011.
- S. Haga et al. "The male mouse pheromone ESP1 enhances female sexual receptive behavior through a specific vomeronasal receptor." Nature, 466; 118-122, 2010.

目的

- シナプス機能解析や行動解析による、情動異常の神経回路基盤の解明
- 幼若期のストレスが成熟後にもたらす情動制御メカニズムの解明

成果

- グルタミン酸受容体を介したシナプス伝達の機能異常により、恐怖や不安などの情動に障害が現れることを明らかにした。
- 母子隔離ストレスを与えた幼若マウスは、成熟後に情動制御機構の異常を呈することを発見した。

哺乳類の中樞神経系では、グルタミン酸がシナプスにおいて神経伝達物質として作用することにより、神経の興奮が引き起こされます。シナプスは、神経伝達物質を放出するシナプス前終末と、放出された神経伝達物質を受け取るシナプス後部との二つの要素から成っています。シナプス前終末には、シナプス小胞とよばれる小さな袋状の膜構造物が多数存在し、その中にはグルタミン酸が充填されています。神経活動によりシナプス小胞からグルタミン酸がシナプス間隙に放出され、それがシナプス後部のグルタミン酸受容体に結合することによって、神経情報が伝達されます。このような一連の生理現象をシナプス伝達と呼びます。

私たちは、シナプス伝達に関与する機能分子に遺伝子工学的な手法で変異を導入し、情動に異常を示した遺伝子改変マウスを実験に用いました。

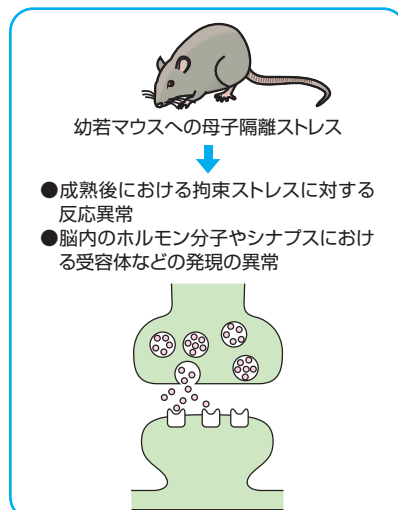
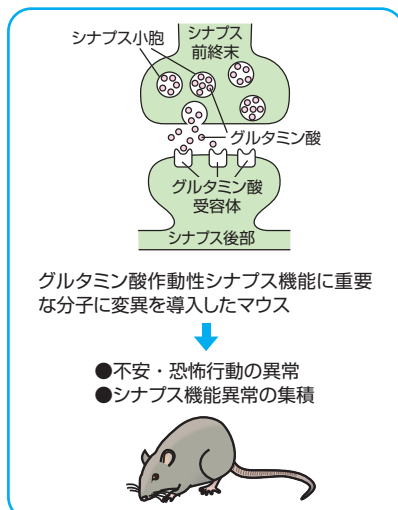
最初に、シナプス小胞からのグルタミン酸の放出に必須であるSNAP-25という分子に変異を導入したマウスを解析しました。この変異マウスは、行動実験で非常に強い恐怖行動を示すことが明らかになっています。この変異マウスの海馬におけるシナプス伝達を調べたところ、神経伝達物質を放出する効率が大きく減少していることが明らかとなりました。このようなシナプス機能の異常が集積することにより、個体レベルでの高次脳機能の異常が引き起こされたと考えられます。(図左)

次に、グルタミン酸受容体の情動における役割を検討し

ました。グルタミン酸受容体には多くの種類が存在しますが、私たちはその中でもNMDA受容体と呼ばれるタイプに焦点を当てました(これまでに、NMDA受容体は海馬が関係するような記憶形成に重要な役割を果たすことが明らかになっています)。私たちの研究では、NMDA受容体が情動の発現にどのような寄与をするかを調べました。NMDA受容体は幾つかのサブユニットが組み合わさって機能しますが、その中のGluN2AあるいはGluN2Bと呼ばれるサブユニットに生化学的な変化が起こらない(グルタミン酸の存在に反応しない)ように操作した遺伝子改変マウスを調べたところ、不安様行動や恐怖反応に異常が見いだされました。したがって、グルタミン酸受容体は、記憶だけでなく、情動においても重要な役割を果たすことが明らかになりました。

さらに、分子レベルで操作するのは逆に、個体のマウスにストレスを与えることにより、シナプスレベルでどのような異常が出現し、それにより恐怖や不安などの情動にどのような変化が現れるかを検討しました。生後しばらくして母親から一定期間隔離した幼若マウスが、成熟した後に拘束ストレスにどのように反応するかを調べたところ、拘束ストレスに対する反応性に異常が見られることが分かりました。それに伴って、脳の各部におけるホルモンなどの生理機能物質やシナプスにおける受容体の発現が大きく変化することも明らかになり、幼若期の母子隔離ストレスが成熟後においても影響を残すことが分かりました。(図右)

シナプス機能解析と個体レベルでの行動解析



研究成果のご紹介

- H. K. Kato et al. "Functional coupling of the metabotropic glutamate receptor, $InsP_3$ receptor and L-type Ca^{2+} channel in mouse CA1 pyramidal cells." The Journal of Physiology, 590: 3019-3034, 2012.
- C. Wakabayashi et al. "Age-dependent regulation of depression-like behaviors through modulation of adrenergic receptor α_1A subtype expression revealed by the analysis of interleukin-1 receptor antagonist knockout mice." Neuroscience, 192: 475-484, 2011.
- F. Arima-Yoshida et al. "The mechanisms of the strong inhibitory modulation of long-term potentiation in the rat dentate gyrus." European Journal of Neuroscience, 33: 1637-1646, 2011.
- H. K. Kato et al. "Non-Hebbian synaptic plasticity induced by repetitive postsynaptic action potentials." The Journal of Neuroscience, 29: 11153-11160, 2009.
- S. Taniguchi et al. "Involvement of NMDAR2A tyrosine phosphorylation in depression-related behaviour." The EMBO Journal, 28: 3717-3729, 2009.

目的

- 統合失調症や発達障害などの精神疾患の診断を、神経画像を用いて補助する検査法の開発
- 精神疾患患者の血液試料、死後脳組織を用いて、統合失調症や発達障害のゲノムや分子の変化を解明

成果

- 症状の似た精神疾患同士の鑑別を補助する方法を、光トポグラフィーにより開発した。
- 統合失調症において、神経細胞のゲノムのなかでLINE-1と呼ばれる転移因子が増えることを明らかにした。

日本国民のおよそ4分の1が生涯に一度は精神疾患にかかると言われており、その克服は社会的に重要な課題です。精神疾患の診断は問診により、患者さんの症状や経過に基づいて行われます。気分が落ち込むなどの抑うつ症状は様々な精神疾患に共通に見られるので、診断を正確に行うには、患者さんや医師の助けとなる客観的な「バイオマーカー(生物学的指標)」が必要ですが、これまでそうした指標がありませんでした。

そこで私たちは、身体への影響がなく簡便に脳機能を測定できる光トポグラフィー(近赤外線スペクトロスコピー: NIRS)を用いて、うつ症状を伴う精神疾患の鑑別診断を補助する検査法を開発しました(図)。複数の医療機関と共同で、うつ症状のある患者さん673名と健常者1,007名に参加していただき、特定のかな文字で始まる言葉を言う課題を施行中に、光トポグラフィーにより前頭葉などの脳賦活(どれくらい活発に活動しているか)を計測しました。その結果から得られた脳機能指標を用いると、うつ病と臨床診断された患者さんのうちの74.6%を、双極性障害もしくは統合失調症と臨床診断された患者さんのうちの85.5%を正確に鑑別できました。

本研究のように患者さんや医師の助けとなるバイオマーカーを確立することは、一人一人の患者さんの診断や治療の質の向上をもたらすと期待されます。

一方、統合失調症は、幻聴、妄想、意欲低下などが出現し、社会生活が障害される精神疾患です。発症メカ

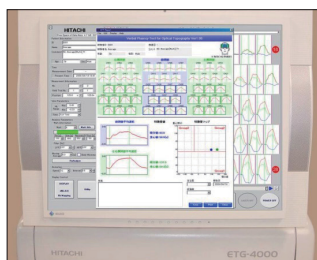
ニズムには、遺伝因子と環境因子との相互作用による脳発達の障害が関係していると考えられていますが、その詳細なメカニズムは分かっていません。ヒトゲノムの約6分の1を占める主な反復配列であるLINE-1(ラインワン)は、ゲノムDNAがRNAに転写された後、逆転写により再びDNAとなり、ゲノムの他の部分を壊して入り込む「レトロトランスポゾン」と呼ばれる転移因子です。ヒトの脳が発達する過程において、神経前駆細胞(神経幹細胞が分裂した二つの娘細胞の一方で、脳の様々な神経細胞に分化していく)でこのLINE-1が活性化し、ゲノムのほかの領域に転移するとされています。

そこで次に私たちは、複数の研究機関と共同で、統合失調症の病態にLINE-1が関係している可能性を考えて研究を行いました。患者さんの脳組織、特に神経細胞におけるDNA中のLINE-1配列の含量を測定したところ、健常な対照群と比較してLINE-1配列の増加が認められ、神経機能に重要な遺伝子に転移していました。さらに、統合失調症の危険因子である発達期の環境因子をシミュレーションした動物モデルを用いた検討や、患者さん由来のiPS細胞から分化させた神経細胞においても、LINE-1配列の増加が認められました。これらの結果は、環境因子及び遺伝因子の双方によってレトロトランスポゾンLINE-1が転移し、神経活動に関わる遺伝子の働きに影響を与えることが、統合失調症の発症や病態に関与していることを示しています。

私たちの研究が、治療法、診断法や発症予防法の開発に寄与すると期待されます。

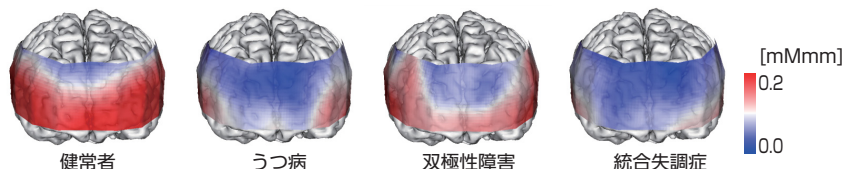
光トポグラフィーによる精神疾患の鑑別補助

検査用プローブを装着して、特定のかなで始まる言葉を想起



計測終了後の検査結果画面

鑑別の例(前頭葉賦活を指標とする)



研究成果のご紹介

- ・ M. Bundo et al. "Increased $\text{I}1$ retrotransposition in the neuronal genome in schizophrenia." *Neuron*, 81: 306-313, 2014.
- ・ R. Takizawa et al. "Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state." *NeuroImage*, 85: 498-507, 2014.
- ・ A. Ishii-Takahashi et al. "Prefrontal activation during inhibitory control measured by near-infrared spectroscopy for differentiating between autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder in adults." *NeuroImage: Clinical*, 4: 53-63, 2013.
- ・ H. Inoue et al. "Association between the oxytocin receptor gene and amygdalar volume in healthy adults." *Biological Psychiatry*, 68: 1066-1072, 2010.
- ・ S. Yamasaki et al. "Reduced gray matter volume of pars opercularis is associated with impaired social communication in high-functioning autism spectrum disorders." *Biological Psychiatry*, 68: 1141-1147, 2010.

目的

- 社会性との関連が指摘されている経済学的指標を計測する実験パラダイムの開発
- 経済学的指標と関連する脳活動等のソーシャル・ブレイン・マーカーの同定

成果

- 「主観的効用」、「符号効果」といった経済学的指標の脳の仕組みを明らかにした。
- 経済学的指標の脳の仕組みから、ソーシャル・ブレイン・マーカーを同定した。

経済行動を生み出す脳の仕組みを解き明かして、より人間らしい経済理論を作ろうとするのが「神経経済学」です。経済学では、意思決定は「効用(うれしさ)」に基づいているとされています。100円に対するうれしさが人によって違うように、効用は人によって異なっていると考えられています(主観的効用)。また、おいしいものやお金などがもらえるまでの時間が長いほど、うれしさが割り引かれることが知られています(時間割引)。近年、この時間割引が多重債務や肥満などの様々な社会問題に関連していることが、経済学的分析で示されています。こうした背景を踏まえ、私たちは、時間割引に関わる脳の機能を調べる実験手法を開発し、これらのソーシャル・ブレイン・マーカーを明らかにするための研究を行いました。

報酬の時間割引率及び損失の時間割引率と、その非対称性(差)である「符号効果」を測定できる実験パラダイムを開発しました。私たちは、符号効果は肥満や多重債務といった社会的要因と関連することを既に示していました。そこで、符号効果の見られた群と見られなかった群で脳活動を比較したところ、線条体の活動に差があることを発見しました。また、報酬と損失で線条体の活動の差が大きいほど、符号効果が大きいことを発見しました。東京大学笠井グループとの連携により、同じ課題をADHD(注意欠如・多動症)患者に適用し、患者群では符号効果が見られないこと、また患者群と健常対照群では、線条体の活動に差がある

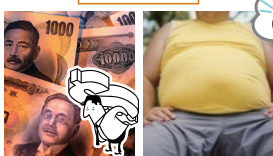
ことを明らかにしました。この結果から、符号効果及び時間割引課題中の線条体の活動が、ADHDの診断基準となる可能性が得られました。

私たちは、生理学研究所定藤グループと連携して、「主観的効用」に関する脳の仕組みを明らかにしました。まずは自分が金銭的報酬を幾らもらったときに、どれぐらいうれしいか(主観的効用)を報告してもらい、そのときの報告の仕方によって、脳の異なる回路が働くことを示しました。この結果は、近年注目されている「幸福度」などのスケールを用いたアンケートでは、報告方法によって異なる脳システムが関わることを示唆しており、「幸福度」研究に新しい方向性を与える画期的な結果と言えます。

このような経済学的指標は、ヒトだけでなくサルでも測定されています。サルとヒトでは経済学的意思決定の脳の仕組みにどのような相違があるのかを調べるために、玉川大学木村グループによるサルの中脳ドーパミン細胞の長期的報酬予測表現の知見に基づいて、ヒトの被験者を対象とした意志決定課題を開発しました。その結果、ヒトにおいて、ドーパミンの投射を受ける脳部位に、長期予測の予測誤差に対応した活動が見られました。さらに、ヒトを対象とした実験の報酬条件の変化により、fMRI実験の単一試行レベルの脳活動から、被験者の時間割引率パラメータを推定できるプロトコルを開発しました。この結果により、ヒトの脳活動から経済学的指標を推定するという新しい方向性を示すことができました。

将来のことを考える力 - 異時点間の意思決定 -

経済学



多重債務・肥満などの社会問題との関与

神経科学



線条体回路及びセロトニンの関与

神経経済学による解析アプローチ

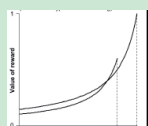
社会的要素



脳活動データ



行動データ



社会的行動と異時点間の意思決定に関わる脳機能を計測する手法及び
ソーシャル・ブレイン・マーカーの開発

研究成果のご紹介

- ・田中 沙織. “予測と意思決定におけるドーパミン、セロトニンの計算論的モデル.” 日本生物学的精神医学会誌, 24: 80-88, 2013.
- ・田中 沙織 他. “衝動的選択に関するセロトニンの計算論とイメージング.” 臨床精神医学, 40: 479-489, 2011.
- ・田中 沙織. “社会行動とセロトニン.” 分子精神医学, 10: 192-197, 2010.
- ・S. Ikeda et al. “Hyperbolic discounting, the sign effect, and the body mass index.” Journal of Health Economics, 29: 268-284, 2010.
- ・S. C. Tanaka et al. “Serotonin affects association of aversive outcomes to past actions.” The Journal of Neuroscience, 29: 15669-15674, 2009.

目的

- 嗅覚系を題材として、先天的な情動と後天的な情動の制御メカニズムを解明
- 情動の計測技術や精神疾患治療薬の新たなスクリーニング技術を開発

情動とは恐怖、食欲、母性など、人や動物の生存に必須の本能を呼び起こす脳の機能です。情動に異常が生じると、治療が困難な精神病や肥満などを誘発する原因にもなりますから、健康な社会の維持には、情動を望ましい状態に保つことが重要だと言えるでしょう。

動物であれば、食べ物の匂いに食欲を刺激され、天敵の匂いに恐怖を感じます。このように、匂い分子は種類に応じて多様な情動を誘発できるという特徴を持っています。本研究では、匂い情報を脳へ伝達する嗅覚神経回路の機能的な役割に着目して、マウスの脳における多様な恐怖情動を制御するメカニズムを解明しました。ここで得られた成果を活用して様々な種類の情動を誘発する技術や計測する技術を開発し、さらに、精神疾患治療薬の評価系の開発を目指しました。

恐怖情動には先天的なものと後天的なものとがあります。両者は脳の恐怖中枢においては統合され同一の情動として処理されるのか、それとも、異なる情動として分離して処理されるのかは不明でした。恐怖情動はすくみ(フリージング)行動を指標にして定量的に計測できます。これまでに知られていた肉食動物に由来する匂い分子では、弱いレベルの先天的恐怖情動しか誘発できませんでした。本研究では、人工物の匂い分子ライブラリーのスクリーニングにより、極めて強力な先天的恐怖情動を誘発する一連の匂い分子群の発見に初めて成功し、さらに、様々な強度で先天的な恐怖情動を誘発する技術を確立しました。

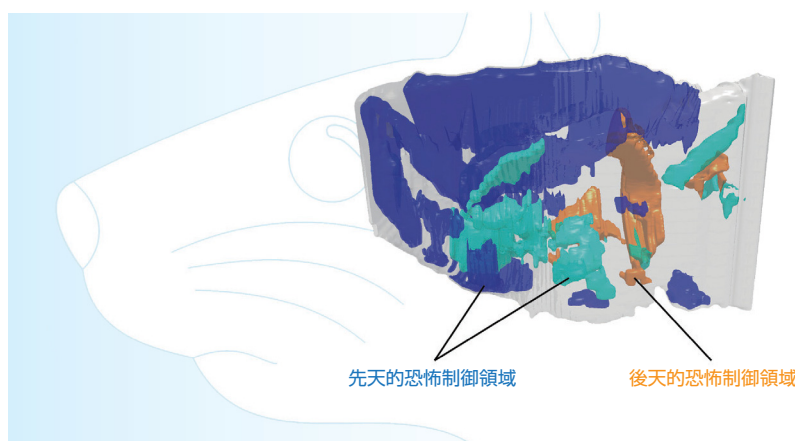
成果

- 先天的な恐怖情動と後天的な恐怖情動とが、恐怖中枢やその他の脳領域において、分離した神経回路により処理されることを解明した。
- 恐怖情動の誘発と計測技術を用いた精神疾患治療薬スクリーニング法を開発した。

同等レベルのフリージング行動を伴う嗅覚入力による先天的な恐怖条件と後天的な恐怖条件とにおいて、活動する脳領域を全脳活性化マッピング法を用いて解析しました。その結果、先天的な恐怖と後天的な恐怖とは、恐怖中枢と考えられている扁桃体やその他の多くの脳領域において、分離した神経回路によって処理されていることが明らかになりました(図)。さらに、先天的な恐怖条件においてのみ、背骨周辺部を中心とした体表面温度と体深部温度の3℃もの低下(「背筋が凍る」)や、心拍数の急速な半減という特異的な生理応答が誘発されることが明らかになりました。これらの結果から、恐怖情動には先天的な冷たい恐怖と後天的な温かい恐怖との、少なくとも2種類の異なるタイプが存在することが明らかになりました。本研究の成果により、先天的な恐怖を後天的な恐怖から分離して、多次元評価する新たな評価系が開発されました。

これまで、精神疾患治療薬の薬効は動物の行動実験を基に評価されてきましたが、行動実験のみを指標にしたのでは、特異的な効果を評価することは困難でした。本研究で開発された「先天的な恐怖情動の多次元評価系」を活用することで、異なる種類の精神疾患治療薬の薬効を区別して評価することに成功しました。さらに、全脳活性化マッピング法を組み合わせることで、精神疾患治療薬の作用部位を解明することも可能になりました。本研究の成果により、精神疾患治療薬の新たなスクリーニング技術が開発され、創薬に活用できます。

先天的・後天的恐怖は脳の様々な領域で分離して処理される



研究成果のご紹介

- ・ K. M. Igarashi et al. "Parallel mitral and tufted cell pathways route distinct odor information to different targets in the olfactory cortex." The Journal of Neuroscience, 32; 7970-7985, 2012.
- ・ T. K. Yokoyama et al. "Elimination of adult-born neurons in the olfactory bulb is promoted during the postprandial period." Neuron, 71; 883-897, 2011.
- ・ S. Haga et al. "The male mouse pheromone ESP1 enhances female sexual receptive behaviour through a specific vomeronasal receptor." Nature, 466; 118-122, 2010.
- ・ H. Matsumoto et al. "Spatial arrangement of glomerular molecular-feature clusters in the odorant-receptor class domains of the mouse olfactory bulb." Journal of Neurophysiology, 103; 3490-3500, 2010.
- ・ 小早川 高, 小早川 令子, "嗅覚系による情動や行動の制御メカニズム," Annual Review神経2011, 35-41, 2011.

目的

- 二者間での脳活動の相互作用という視点から、コミュニケーション能力の神経基盤を研究
- 二者間での相互作用について、コミュニケーション能力の学習と獲得から、さらに自閉症との関連から検討し、社会的行動障害の克服への道筋を探究

成果

- コミュニケーション課題を一緒に行った経験がある二人の場合、アイコンタクト中の脳活動の同期は、右下前頭回で増加していた。
- 視線を介したコミュニケーションを苦手とする自閉症の方では、脳活動の同期は起きなかった。

海外と生中継放送をしているテレビ番組で、通信にかかる時間差のせいで自然な会話のキャッチボールができず、会話がぎこちなくなってしまうのをよく目にします。実は人間は、赤ちゃんの頃からこの即時性(リアルタイム性とも言います)に敏感であることが知られています。赤ちゃんはお母さんとテレビ越しに即時のコミュニケーションをしている間はご機嫌です。ところが途中でこっそりと、ビデオ録画されたお母さんの映像を映し始めると、赤ちゃんは不機嫌になってしまうのです。

ビデオ録画されたお母さんの映像では赤ちゃんが不機嫌になってしまう、通信の時間差があると会話がぎこちなくなる—これらのことは、コミュニケーションには即時の情報交換が重要な役割を果たしていることを示します。ではなぜ、即時の情報交換が重要なのでしょうか？ 私たちは、「即時の情報交換により二人の脳活動が同期し、相手と正に一体となったその状態こそが、良好なコミュニケーションの基盤になっている。また、社会能力の基盤は、脳活動の同期という形で計測できる。」という仮説を立てました。

仮説を検証するために、二人一組の実験協力者に視線を介したコミュニケーション課題を行ってもらい、その最中の脳活動をfMRIにより記録しました。そして、記録された脳活動に対して数学的な手法を適用することで、コミュニケーション課題ではなく、その基盤となっているアイコンタクト状態に対応した脳活動のみを抽出しました。アイコンタクト中の二

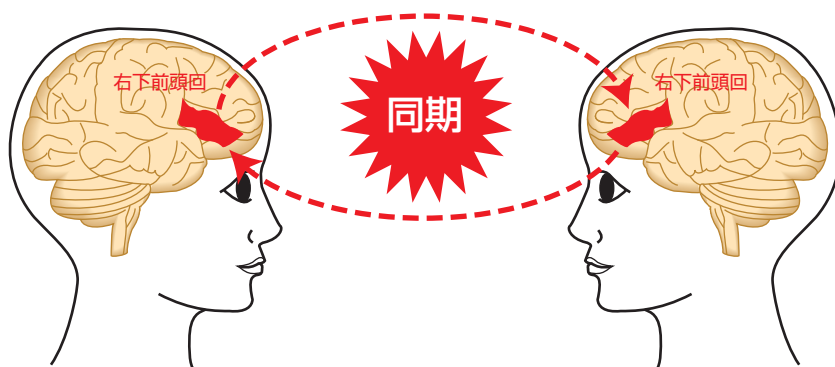
者の脳活動を比較したところ、右側の下前頭回と呼ばれる領域で脳活動が同期していることが明らかになりました(図)。さらに、視線を介したコミュニケーションを苦手とする自閉症の方にも、同じ実験に協力していただきました。その結果、自閉症の方では右下前頭回での同期は存在しないことが明らかになりました。

また、この脳活動の同期は、同一のコミュニケーション課題を一緒に行ったパートナーとの間では、翌日には更に増強されます。しかし、パートナーを変えてしまうと、同期の度合いは初対面のときと同じになってしまうことも明らかになりました。

これらの結果は、(1)二者間での良好なコミュニケーションには、即時の情報交換による脳活動の同期が関係していること、(2)特定のパートナーと脳活動の同期という形で「通じ合う」能力を、人間は学習を通して獲得可能であることを強く示唆しています。

私たちは、より簡易に二者間での脳活動の同期を検出する方法を開発し、脳活動の同期がどのように実社会のコミュニケーションで役立っているのか、その仕組みを解明してきました。私たちの研究成果が、コミュニケーションに困難を抱える人たちへの援助、知識の伝達を効果的に行える教育手法の開発、効率的なコミュニケーションを促す通信デバイスの開発など、広範囲に適用されることが期待されます。

視線を介したコミュニケーションを行っている二人



研究成果のご紹介

- ・ H. Kawamichi et al. "Activation of the reward system during sympathetic concern is mediated by two types of empathy in a familiarity-dependent manner." *Social Neuroscience*, 8; 90-100, 2013.
- ・ H. C. Tanabe et al. "Hard to "tune in": neural mechanisms of live face-to-face interaction with high-functioning autistic spectrum disorder." *Frontiers in Human Neuroscience* 6; 268, 2012.
- ・ A. T. Sasaki et al. "Neural networks for action representation: a functional magnetic-resonance imaging and dynamic causal modeling study." *Frontiers in Human Neuroscience*, 6; 236, 2012.
- ・ D. N. Saito et al. "Stay tuned": inter-individual neural synchronization during mutual gaze and joint attention." *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 4; 127, 2010.

目的

- 意志決定を実現するサルの脳神経回路と情報処理の同定
- ヒトの社会的意志決定に関わる脳部位と情報処理の活動イメージングによる同定

成果

- サルの線条体, 中脳ドーパミン細胞, 視床による短期・長期の報酬予測, 意志決定の情報処理と物質的基盤の一端を解明した。
- ヒトとサルの社会的意志決定における神経基盤を同定した。

意志決定は、歯磨きのような習慣的で無意識に行われるものから、次のテニス大会を楽しむためにつらい練習も我慢する、さらに社会において他者と協調的または利己的に振る舞うか等まで、私たちの心の働きの主要な部分を占めており、意志決定をつかさどる脳のシステムが正常に機能しなくなると、社会的行動が障害されます。私たちは、神経回路、脳システムの生物学的指標の候補を開発することを目的に研究を行いました。

意志決定には大脳皮質、大脳基底核、中脳ドーパミン細胞、扁桃体などのシステムが関与することが示唆されています。私たちは、意志決定の行動課題を行うサルを対象に神経細胞の活動を記録する実験、ヒトを対象とした脳の活動をイメージとして捉える実験、更に情報処理理論からの考察により、社会的行動の基盤となる脳機能の理解と、その機能の計測・評価をしました(図左)。

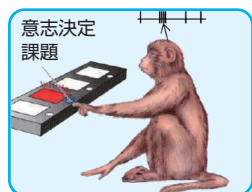
サルの脳神経細胞の活動記録と情報処理理論によって、(1)意志決定の基盤となる行動や報酬の情報は、大脳基底核線条体のGABA細胞が担うこと、(2)アセチルコリン細胞は意志決定の契機となる感覚刺激の検出に関わることを初めて証明しました。さらに、(3)線条体のGABA細胞と内因性カンナビノイド受容体は、過去の経験や行動の文脈から自分にとって好ましい(報酬が得られる)選択肢を予測して期待する役割を担うこと、(4)意志決定が予測どおりの結果で

あったかどうかを評価する役割を担うことを明らかにしました。選択肢の報酬価値が高いか低いかは、現在の予測と将来の目標までの長期的な予測によって異なりますが、(5)中脳のドーパミン細胞が短期・長期の予測と意志決定後に判明する誤差情報を担い、この情報を線条体のGABA細胞に伝達することによって意志決定とその評価に関与することが示唆されました。

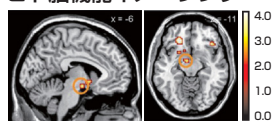
一方、ヒトを対象とした脳の活動をイメージとして捉える実験と情報処理理論によって、(1)ドーパミン系の関与する線条体や大脳皮質が短期・長期の報酬予測に関与すること、(2)線条体の活動を見ればその人が現在の報酬と将来の大きな報酬のどちらを好むかを推定できることが判明しました。自分と他人で報酬を分配する際に不公平を嫌う性質は個人によって異なり、扁桃体と線条体の活動が、(3)不公平を嫌う程度を表現すること、(4)直感的で社会的な意志決定に関与することが判明しました。また、(5)個人が社会的な不公平を嫌う程度は、オキシトシンというホルモンや脳の情報伝達に必須のGABA関連遺伝子多型が一因である可能性が明らかになりました。

この研究は、線条体、中脳ドーパミン細胞、扁桃体、視床と大脳皮質を結ぶシステムの活動と関連分子が、社会性・社会的行動の生物学的指標の候補となることを示しました(図右)。

サルの脳神経細胞の活動記録



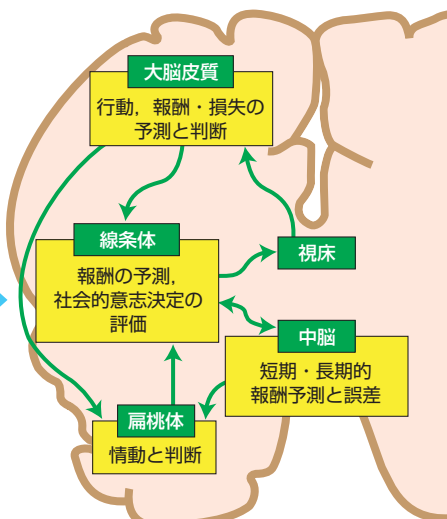
ヒト脳機能イメージング



情報処理理論

- ・強化学習理論
- ・ベイズ推定
- ・情報理論
- ・ゲーム理論

社会性・社会的行動の生物学的指標の候補



研究成果のご紹介

- ・ N. Watanabe et al. "Reward prediction error signal enhanced by striatum-amygdala interaction explains the acceleration of probabilistic reward learning by emotion." The Journal of Neuroscience, 33; 4487-4493, 2013.
- ・ H. Yamada et al. "Coding of the long-term value of multiple future rewards in the primate striatum." Journal of Neurophysiology, 109; 1140-1151, 2013.
- ・ K. Enomoto et al. "Dopamine neurons learn to encode the long-term value of multiple future rewards." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 108; 15462-15467, 2011.
- ・ M. Haruno and C. D. Frith. "Activity in the amygdala elicited by unfair divisions predicts social value orientation." Nature Neuroscience, 13; 160-161, 2010.
- ・ Y. Hori et al. "Neuronal encoding of reward value and direction of actions in the primate putamen." Journal of Neurophysiology, 102; 3530-3543, 2009.

統合失調症の発症臨界期に関連する ソーシャル・ブレイン・マーカーの開発

東京医科歯科大学大学院 歯学総合研究科
精神行動医学分野 教授

西川 徹
NISHIKAWA, Toru

目的

- 統合失調症や薬物性の統合失調症様症状が、ヒトおよび動物モデルにおいて、一定の発達期-臨界期-以降に見られる現象に関わる遺伝子の探索
- 統合失調症発症と関連する診断・治療選択のマーカー遺伝子候補の開発

成果

- 統合失調症動物モデルの発症の臨界期と関連した基礎的・薬物誘発性発現変化を示す脳内遺伝子を発見した。
- 統合失調症のゲノムとの相関や死後脳発現変化を示す臨界期関連性病態マーカー遺伝子候補を発見した。

統合失調症は代表的な精神疾患の一つで、人生早期の主に15～35歳に約0.8%の高率で発症します。幻覚・妄想、感情・思考・意欲の障害、遂行機能の障害等の多様な精神症状が現れ、社会性行動にも大きな支障を来します。治療薬に抵抗する症状によって慢性化・難治化しやすく、多くの患者さんが十分な社会復帰を果たせず、入院患者数は国内だけで約19万人にも及びます。したがって、難治性症状改善、早期診断、発症予防、病態進行防止等のアプローチが急がれています。そこで、私たちは、病因・病態・発症の分子・神経機構の新たなマーカーを開発することを目指してきました。

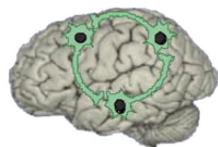
私たちは、発達の視点から研究を進めました。つまり、統合失調症が思春期以降に発症すること、統合失調症様異常発現薬であるドーパミン作動薬、NMDA型グルタミン酸受容体(NMDAR)遮断薬などは、ヒトでは思春期以降、実験動物では一定の発達段階(臨界期)以降に初めて、統合失調症と類似した精神症状や、そのモデルとなる異常行動を引き起こすようになることなどの現象に着目しました。これらの現象から、(1)統合失調症と特異的に関係する脳の神経回路は、思春期頃に成熟し、精神機能の調節に重要な役割を發揮するため、その病的変化や薬物による障害は思春期以降に重大な精神症状となって観察されること、(2)動物でも類似の回路が存在し、そこで働く分子は、臨界期の前後で、基礎的発現や、統合失調症様異常発現薬への応答を変えることが予想されました(発達薬理学的

仮説)。

動物を使って実験したところ、この仮説のとおり、大脳新皮質や視床等の統合失調症と関係の深い脳部位で、基礎的な発現及び、統合失調症様異常発現薬を投与した場合の発現が、臨界期の前後で変化する遺伝子が多数見いだされました。私たちはさらに、統合失調症のゲノムとの相関、死後脳における発現変化、これら遺伝子の改変動物の行動学的・分子細胞生物学的特徴等を解析することによって、分子マーカーとしての有用性の検討を続けてきました。見いだされた多数の遺伝子のうち、現在のところ7種が病態のマーカーとして新しい診断・治療法の開発に役立つ候補であることが分かってきました。7種のいずれも、従来は統合失調症との関連が知られていなかったものです。特に、グルタミン酸伝達(統合失調症で異常が推測されている)と密接に関係する遺伝子については、その相互作用に重要と思われる新規分子を発見しました。

一方、動物の脳では、基礎的発現や薬物への応答が活発な遺伝子が存在している染色体領域が、発達とともに変化するを見いだしました。そのメカニズムの一つとして、ゲノムの構造を認識するのに重要なタンパク質の遺伝子発現が発達によって変動し、ゲノムの三次元構造が変わる可能性が示唆されました。これは、統合失調症の臨界期に脳で働く遺伝子が発現パターンを変える仕組みを理解する手掛かりと考えられ、統合失調症の予防に向けて、発症の神経機構を知るのに役立つと期待されます。

統合失調症関連回路



統合失調症:
思春期以降に発症

薬物性統合失調症様症状:
(ヒト)小児期には誘発され
難く、思春期以降に出現

薬物性統合失調症様症状:
(薬理学的動物モデル)
臨界期以降に出現

誕生 成熟 加齢

発症
思春期

出現
思春期

出現
臨界期

発達薬理学的仮説

関連回路は思春期に成熟し
重要な機能を發揮

成熟した関連回路に
分子異常が生じている

薬物は成熟した関連回路に
分子異常を起こす

統合失調症関連分子は
臨界期以降に薬物による
変化を示す

基本的発現または統合失調症様異常発現薬応答性が臨界期と関連した変化を示す遺伝子の探索

患者さんのゲノムや死後脳での発現変化を示すマーカー遺伝子候補の発見

研究成果のご紹介

- ・ A. Uezato et al. "Further evidence for a male-selective genetic association of synapse-associated protein 97 (SAP97) gene with schizophrenia." Behavioral and Brain Functions, 8; 2, 2012.
- ・ A. Kurumaji and T. Nishikawa. "An anxiogenic drug, FG 7142, induced an increase in mRNA of Btg2 and Adamts1 in the hippocampus of adult mice." Behavioral and Brain Functions, 8; 43, 2012.
- ・ S. Hiraoka et al. "The development-and phencyclidine-regulated induction of synapse-associated protein-97 gene in the rat neocortex." European Neuropsychopharmacology, 20; 176-186, 2010.
- ・ H. Takebayashi et al. "Developmentally regulated and thalamus-selective induction of *leiomodin2* gene by a schizophrenomimetic, phencyclidine, in the rat." The International Journal of Neuropsychopharmacology, 12; 1111-1126, 2009.

目的

- 養育期における社会的に隔離された環境が脳に及ぼす影響の分子細胞メカニズムの解明

精神疾患は、現在のところ疾患のメカニズムが不明なため、医師による客観的な診断や治療ができません。また、分子標的がはっきり分からないので、治療薬の効果も不安定です。そこで、分子細胞生物学的なアプローチが必要となります。

劣悪な養育環境は、その後の精神発達に大きな影響を及ぼします。特に、現在の社会問題となっている虐待を受けた子供は、その後、境界性パーソナリティ障害(感情・行動・対人関係などの不安定)に代表される難治性の精神疾患を患いやすいことが知られています。しかしながら、このような精神疾患の脳でどのようなことが起こっているのかについては不明の点が多く、治療を困難にしています。本研究は、虐待の40%を占める養育放棄(ネグレクト)において見られる「母親やほかの子供から引き離されて一人になってしまっている養育環境」すなわち「養育期の社会的隔離環境」が脳の神経回路形成に及ぼす影響を調べることを目的としています。

脳は外界からの刺激に応答して変化していきます(脳の可塑性)。神経細胞と神経細胞をつなぎ、両者の情報伝達の中心を担っている構造体をシナプスと呼びますが、ある神経細胞(シナプス前細胞)が活性化すると神経伝達物質がシナプス間隙に放出され、この物質が別の神経細胞(シナプス後細胞)の細胞膜(シナプス後膜)上の受容体に結合することにより、情報が伝わります。グルタミン酸は脳内の神

成果

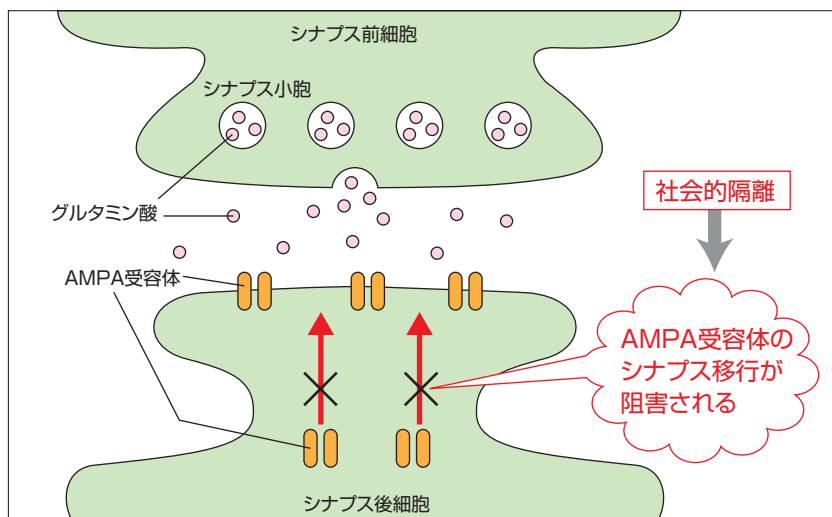
- 養育期の社会的隔離によって、脳の可塑性が低下することを発見した。

経伝達物質の中でも中心的な役割を果たしています。AMPA受容体と呼ばれるタンパク質はグルタミン酸受容体の一つであり、グルタミン酸が結合すると活性化して、シナプス後膜がイオンを通すようになります。そして、シナプス後膜上のAMPA受容体の数が、応答の強さを決定します。外界からの刺激に脳が応答して変化していくとき、シナプス後膜にこのAMPA受容体に移行(移動)し、シナプスの応答が強化されていきます。この現象が記憶や学習などに必要な、非常に重要な現象であることが明らかになっています。

養育放棄などは、その後の精神機能に大きな影響を引き起こします。私たちは、その際の脳の神経回路形成の異常について、分子細胞学的に解析してきました。私たちの研究により、ラットやマウスでは、社会的隔離環境を経験させると、体性感覚野(体の表面や内臓・筋肉の状態を感知する、大脳皮質の領域)においてAMPA受容体のシナプス後膜上への移行が阻害されること、その現象をストレスホルモンの増加が仲介していること、その結果、体性感覚の機能に異常を来すことなどが明らかになりました。また、逆に、トラウマ記憶が形成される際には、海馬という脳領域においてAMPA受容体のシナプス移行が起きることが明らかになりました。

このような研究が、現時点では治療が難しいとされている多くの精神疾患に対する新規治療薬開発につながると期待されます。

社会的隔離によるAMPA受容体のシナプス移行阻害



研究成果のご紹介

- D. Mitsushima et al. "A cholinergic trigger drives learning-induced plasticity at hippocampal synapses." *Nature Communications*, 4; 2760, 2013.
- T. Miyazaki et al. "Social isolation perturbs experience-driven synaptic glutamate receptor subunit 4 delivery in the developing rat barrel cortex." *European Journal of Neuroscience*, 37; 1602-1609, 2013.
- T. Miyazaki et al. "Disrupted cortical function underlies behavior dysfunction due to social isolation." *The Journal of Clinical Investigation*, 122; 2690-2701, 2012.
- D. Mitsushima et al. "Contextual learning requires synaptic AMPA receptor delivery in the hippocampus." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108; 12503-12508, 2011.
- S. Jitsuki et al. "Serotonin mediates cross-modal reorganization of cortical circuits." *Neuron*, 69; 780-792, 2011.

遺伝子解析による、統合失調症および自閉症のバイオマーカーの同定

理化学研究所 脳科学総合研究センター
分子精神科学研究チーム チームリーダー

吉川 武男
YOSHIKAWA, Takeo

目的

- 二つの代表的精神疾患である統合失調症と自閉症に関する、分子レベルでの理解
- 上記2疾患の早期診断・治療に貢献するバイオマーカーの開発

成果

- 統合失調症の大規模ゲノム解析の結果、日本人ではGABA系遺伝子群の個人差が疾患の発症に関与していることを発見した。
- 血清中のASPEC1タンパク質が自閉症の早期診断・治療の標的になることを発見した。

統合失調症は思春期以降に約100人に1人が発症する、頻度の高い精神疾患です。幻聴や妄想などの症状に悩まされ、一旦発症すると、社会生活においてハンディキャップを負う可能性の高い病気です。統合失調症に対しては、ドーパミンという神経伝達物質の受容体に作用する薬が主に使われますが、既存の薬では効果のない患者さんが少なからずいます。

また、自閉症も近年発症する人が増えて、約100人に1人がかかります。言葉や身体機能などの発達に遅れが見られ、専門家によって3歳までに診断可能で、やはり発症すると社会生活においてハンディキャップを負う可能性が高くなります。自閉症には根本的な治療薬がまだ見つかっていません。早期に発見して、なるべく早く療育(他人とのコミュニケーションの取り方のトレーニングなど)を行うことが、予後を良好にするとされています。

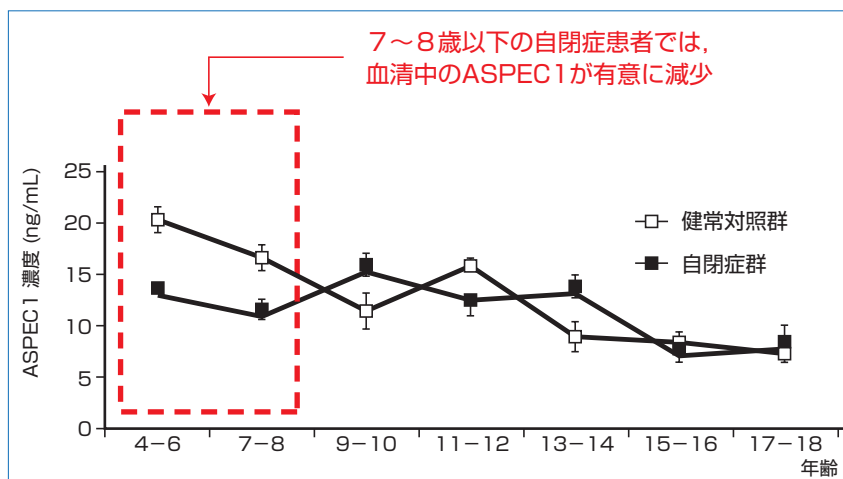
統合失調症や自閉症などの精神疾患へのなりやすさは、遺伝的な素因(ゲノムの個人差)と、受精、誕生、発達を経て発症するまでのいろいろな環境要因とが複雑に絡まって決まるとされています。

そこで、統合失調症に関して、私たちは全ゲノム関連解析(GWAS)という手法を用いて、病気にかかりやすい体質を決めている遺伝子を、ゲノム上でくまなく探索しました。その結果、GABAの合成酵素やその受容体の遺伝子群(ここでは「GABA系遺伝子群」と呼びます)のDNA配列の個

人差が、日本人の統合失調症の発症に関与していることが分かりました。その中でも特に、 $\alpha 1$ 受容体遺伝子が統合失調症と強い関連のあることが判明しました。しかし、このようなDNA配列の個人差は、統合失調症を発症しない多くの人も持っていますし、また、一つ一つのDNA配列の個人差は、病気へのなりやすさをせいぜい1.2倍程度に高めるだけです。しかし、GABA系遺伝子群の複数の遺伝子と統合失調症へのなりやすさとの間に関連が認められるため、GABAの効果を高める薬、特に $\alpha 1$ 受容体に作用する薬を開発することが、統合失調症治療のよりよい新薬を提供する可能性につながると考えられます。

自閉症に関しては、脳は「油のかたまり」とも言えることから、脂質(コレステロールや脂肪酸)の代謝に異常があるのではないかという仮説に基づき、脂質代謝関連の遺伝子解析や、脂質に関連のあるタンパク質の血清中濃度などを調べました。その結果、7~8歳以下の自閉症のお子さんでは、ASPEC1というタンパク質の血清中濃度が有意に減少していることを発見しました(図)。ASPEC1は、脂肪酸や脂溶性の物質を脳に運ぶ働きがあるとされています。これらの結果から、(1)血清中のASPEC1濃度を測定することで、自閉症を早期に、かつ専門家でなくても診断できるようにする可能性、また、(2)ASPEC1が運ぶ物質を特定することで、その物質を自閉症の予防や治療に役立てる可能性、などが考えられます。

血清中の ASPEC1 濃度と年齢



研究成果のご紹介

- A. Takata et al. "A population-specific uncommon variant in *GRIN3A* associated with schizophrenia." *Biological Psychiatry*, 73: 532-539, 2013.
- K. Yamada et al. "Association study of the *KCNJ3* gene as a susceptibility candidate for schizophrenia in the Chinese population." *Human Genetics*, 131: 443-451, 2012.
- K. Yamada et al. "Genome-wide association study of schizophrenia in Japanese population." *PLoS ONE*, 6: e20468, 2011.
- M. Maekawa et al. "Role of polyunsaturated fatty acids and fatty acid binding protein in the pathogenesis of schizophrenia." *Current Pharmaceutical Design*, 17: 168-175, 2011.
- M. Toyosima et al. "Schizophrenia with the 22q11.2 deletion and additional genetic defects: case history." *The British Journal of Psychiatry*, 199: 245-246, 2011.

精神疾患名の訳語変更について

2013年に出版された、アメリカ精神医学会の診断基準『精神障害の分類と診断の手引き(DSM)第5版』の病名や用語に対して、2014年5月28日、日本精神神経学会より『DSM-5病名・用語翻訳ガイドライン』が公表されました。

このため、本報告書においても、本ガイドラインに基づく訳語での病名を用いております。

本報告書内で使用されている精神疾患名の訳語対比表

新 病 名	旧 病 名
自閉スペクトラム症	自閉症スペクトラム障害※
注意欠如・多動症	注意欠如・多動性障害
小児期発症流暢症	小児期発症流暢障害(吃音)
うつ病	大うつ病性障害
不安症	不安障害
強迫症	強迫性障害

DSM-5病名・用語翻訳ガイドライン(初版)より抜粋(日本精神神経学会精神科病名検討連絡会)

※DSM-IVでは、自閉症、アスペルガー症候群、レット症候群、小児期崩壊性障害、特定不能の広汎性発達障害(非定型自閉症を含む)を含めて『広汎性発達障害』と呼んでいましたが、DSM-5に改定された際、自閉症、アスペルガー症候群、小児期崩壊性障害の三つが『自閉症スペクトラム障害』という一つの診断名に統合されました。

脳科学研究戦略推進プログラム 課題D 成果報告書

■ 発行元 **文部科学省研究振興局ライフサイエンス課 脳科学係**

〒100-8959 東京都千代田区霞が関三丁目2番2号

tel: 03-5253-4111 (代表) / fax: 03-6734-4109

<http://www.lifescience.mext.go.jp/> (ライフサイエンスの広場)

脳科学研究戦略推進プログラム事務局

〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺町字西郷中38 生理学研究所内

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

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

平成26年6月発行

本書を無許可で複写・複製することを禁じます

©2014 MEXT SRPBS Printed in Japan



Strategic Research Program for Brain Sciences

Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology - Japan