

平成27年度
革新的先端研究開発支援事業
「脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創
出」研究開発領域
課題事後評価結果

平成28年3月

革新的先端研究開発支援事業
「脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創出」研究開発領域
課題事後評価委員会

— 目 次 —

I. 概要

1. 研究開発領域の概要
2. 評価の概要
 - (1) 評価会の実施時期
 - (2) 評価委員一覧
 - (3) 評価の観点

II. 課題別評価結果

1. 平成22年度採択研究開発課題
 - (1) 代表者：伊藤 啓 (東京大学)
 - (2) 代表者：大木 研一 (九州大学)
 - (3) 代表者：酒井 邦嘉 (東京大学)
 - (4) 代表者：高井 義美 (神戸大学)
 - (5) 代表者：尾藤 晴彦 (東京大学)
 - (6) 代表者：山下 俊英 (大阪大学)
2. 平成23年度採択研究開発課題
 - (1) 代表者：宮下 保司 (順天堂大学)

I. 概要

1. 研究開発領域の概要

本研究領域は、脳神経回路の発生・発達・再生の分子・細胞メカニズムを解明し、さらに個々の脳領域で多様な構成要素により組み立てられた神経回路がどのように動作してそれぞれに特有な機能を発現するのか、それらの局所神経回路の活動の統合により、脳が極めて全体性の高いシステムをどのようにして実現するのかを追求します。また同時に、これらの研究を基盤として、脳神経回路の形成過程と動作を制御する技術の創出を目指します。

具体的には、神経回路の構成素子である神経細胞及び神経回路の形成・動作に大きな影響を与えるグリア細胞の発生・分化・再生・標的認識・移動に関する分子機構の解明、特異的発現分子や蛍光タンパク質を用いた特定神経細胞の可視化／多数の神経細胞の活動の同時記録／ケージド化合物による局所刺激法等の新技术の結集による神経回路の動作様式の解明、モデル動物を用いたネットワークレベル／システムレベルの研究と分子・細胞レベルでのシナプス伝達の調節機構との研究の組み合わせにより脳の高次機能とシナプスの機能変化との関連を明確にする研究、臨界期や障害後の神経回路再編成のメカニズムの解明とそれらの制御法に関する研究、などが含まれます。

2. 評価の概要

(1) 評価の実施時期

研究終了時に実施。

(2) 評価委員一覧

研究開発総括

小澤 滯司 高崎健康福祉大学健康福祉学部 教授

評価委員

伊佐 正 京都大学大学院医学研究科 教授

大森 治紀 京都大学学際融合教育研究推進センター 特任教授

岡部 繁男 東京大学大学院医学系研究科 教授

木村 實 玉川大学脳科学研究所 所長

工藤 佳久 東京薬科大学 名誉教授／東京医科大学八王子医療センター 客員教授

久場 健司 名古屋大学 名誉教授

津田 一郎 北海道大学大学院理学研究院 教授

西澤 正豊 新潟大学脳研究所 所長

本間 さと 北海道大学大学院医学研究科 特任教授

和田 圭司 国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナル・メディカルセンター センター長

(3) 評価項目

本評価委員会においては、以下の評価項目に基づき総合的に評価が実施された。

①研究開発進捗状況について

- ・ 研究開発計画に対する達成状況はどうか

②研究開発成果について

- ・ 予定していた成果が着実に得られたか
- ・ 当初計画では想定されていなかった新たな展開やそれによる成果が得られたか
- ・ 成果は、科学技術上のインパクト、国内外の類似研究と比較した際のレベルや重要度などの点で、質的に高いものであるか
- ・ 成果は医療分野の進展に資するものであるか
- ・ 成果は新技術の創出に資するものであるか
- ・ 成果は社会的ニーズに対応するものであるか
- ・ 成果は研究開発目標の達成に貢献し、社会的なインパクトを与えるものであるか
- ・ 必要な知的財産の確保がなされたか

③実施体制

- ・ 研究開発代表者を中心とした研究開発体制が適切に組織されていたか
- ・ 十分な連携体制が構築されていたか
- ・ 国内外の研究者や臨床医、産業界等との連携によるネットワーク形成がなされたか

④今後の見通し

- ・ 今後研究開発成果のさらなる展開が期待できるか

⑤その他事業で定める事項

- ・ 研究開発費の執行状況は効率的・効果的であったか
(各グループの研究開発費は有効に執行されたか、購入機器は有効に活用されたか等)
- ・ インキュベータータイプに展開すべきものか

⑥総合評価

①～⑤及び下記の事項を勘案して総合評価する

- ・ 生命倫理、安全対策に対する法令等を遵守していたか
- ・ ユニットタイプについては、若手研究者のキャリアパス支援が図られていたか
- ・ 専門学術雑誌への発表並びに学会での講演及び発表など科学技術コミュニケーション活動（アウトリーチ活動）が図られていたか

Ⅱ. 課題別評価結果

1. 平成22年度採択研究開発課題

研究開発課題名

感覚情報を統合する高次神経の回路構造と機能のシステム解析

研究開発代表者名及び研究開発分担者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究開発代表者

伊藤 啓（東京大学分子細胞生物学研究所 准教授）

研究開発分担者

なし

事後評価結果

ショウジョウバエ脳の神経回路網の網羅的解析に基づき、異種感覚情報を統合して行動に結び付ける神経機構の解明を目指す研究で、世界をリードするような優れた研究成果を挙げた。（1）ショウジョウバエ脳を細胞系譜に基づくクローン回路ユニットの集合体として捉え、ほぼすべてのユニット（約 100 個あるとされているユニットのうち 96 個）を同定し、脳領野間の網羅的な結合グラフを作り上げた。（2）体性感覚を担う末梢及び中枢神経系の解剖学的マップを完成させ、さらに体性感覚系の刺激応答を体系的に解析するための精緻な実験システムを確立した。（3）複数感覚の統合に関する研究で、味覚と嗅覚の統合経路を同定し、モノアミン神経系を介したメタ経路の解析を加えることにより、報酬情報に基づく連合学習の神経回路を同定した。また視覚－体性感覚、視覚－嗅覚、視覚－聴覚、味覚－体性感覚などの異種感覚情報間の統合の起こる 7 つの脳領域を同定した。今後、ショウジョウバエがヒトの約 100 万分の 1 のニューロン数からなる小型の脳で五感の感覚情報を統合して個体の生存と種の存続のために必要な行動指令を生成する神経メカニズムを明らかにする研究を継続することにより、生物学的情報処理装置としての脳の構築と動作に関する原理的な理解に至ることが期待される。また、研究代表者は、これまでの研究成果に基づき、国際的な Insect Brain Name（昆虫脳構造名称定義）ワーキンググループを組織し、そのリーダーシップを取ることで体系的脳研究の基盤整備に貢献し、さらに新たに網羅的なショウジョウバエ脳神経回路研究のための国際チームの組織化に成功した。

以上より、全体として極めて優れた成果が得られていると評価する。

研究開発課題名

大脳皮質の機能的神経回路の構築原理の解明

研究開発代表者名及び研究開発分担者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究開発代表者

大木 研一（九州大学大学院医学研究院 教授）

研究開発分担者

田川 義晃（京都大学大学院理学研究科 講師）

事後評価結果

大脳皮質第一次視覚野の機能構築原理を明らかにすることを目的とする研究で、マウスを実験動物として用いて、主として次のような成果を得た。（１）視覚野の基本単位となるミニコラムには、方位選択性の類似するニューロン群からなるものと、多様な方位選択性をもつニューロン群からなるものが混在することを示した。（２）同一の幹細胞から分化したニューロンの方位選択性の類似度が高いことから、細胞系譜が部分的に視覚野ニューロンの方位選択性の決定要因となることを明らかにした。（３）ニューロン機能の生後発達に関する研究で、反応性・方位選択性・方向選択性は、生後の神経活動に依存せずに決定されるが、方位選択性に関する方向バイアスの均等化は開眼後の神経活動に依存することを示し、（２）で述べた結果と合わせることにより、視覚野ニューロンの機能には、細胞系譜依存性に生得的に決められる部分と生後の神経活動によって決められる部分の両方のあることを明らかにした。

（４）視覚野の数百個のニューロン集団の活動パターンから動物が見ている画像を再構成するデコーディング法を開発した。これらは、研究代表者が新たに開発した２光子顕微鏡による３次元の機能イメージング法と共同研究者との連携による分子遺伝学的神経活動操作技術を駆使することによって得られた優れた研究成果であるが、視覚野ニューロンが細胞系譜依存的に方位選択性をもつに至る局所神経回路の形成メカニズムや開眼後に神経活動依存性に方向バイアスの均等化が起こる分子・細胞メカニズムに関する研究では明確な結論が得られなかった。今後はこれらの研究の進展が望まれる。また、視覚野ニューロン集団の活動から視覚画像を復元するデコーディング技術の開発は本研究チームの独創的な試みであり、今後の応用展開が期待される。

以上より、今後課題は残るものの、全体としては妥当な成果が得られていると評価する。

研究開発課題名

言語の脳機能に基づく神経回路の動作原理の解明

研究開発代表者名及び研究開発分担者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究開発代表者

酒井 邦嘉（東京大学大学院総合文化研究科 教授）

研究開発分担者

村垣 善浩（東京女子医科大学先端生命医科学研究所 教授）

福井 直樹（上智大学大学院外国語学研究科 教授）

事後評価結果

文法理解を中心とする言語機能の基盤となる脳神経回路の動作原理の解明と言語機能を保全する脳腫瘍摘出手術の高度化を目指す研究で、主として次のような成果を挙げた。（１）文法構造の複雑さを定量化するために、「併合度」の概念を導入して、それに基づいて作成された文法課題の実行にともなう脳活動を機能的磁気共鳴画像法（fMRI: functional Magnetic Resonance Imaging）によって計測し、文法中枢であるブローカ野と単語中枢である縁上回に併合度依存性の脳活動が誘起されること、また併合度情報は前者から後者へのトップダウン経路によって伝達されることを明らかにした。（２）脳内の様々な部位に腫瘍をもつ患者の文法能力を詳細に調べることにより、14の言語関連領域を同定して、それらの間の機能結合を調べることにより、言語の文法処理に関わる3つの神経回路ネットワークの存在を明らかにした。（３）脳腫瘍摘出手術で、手術中に電気刺激による言語マッピングや皮質間誘発電位の記録により言語機能関連部位を同定して、言語野ないしその伝導経路への侵襲を最小限に留めて腫瘍摘出を行う覚醒下手術法を開発した。これらは、脳機能解析グループ、脳外科臨床グループ、および言語学理論研究グループの間の密接な連携により得られた、国際的に見ても最も先進的な研究成果であるが、一方で、文法処理演算のアルゴリズムがどのようなものであり、そのための演算装置が脳神経回路にどのように実装されているのかという課題に答えるには至らなかった。今後、大域的な文法関連神経回路ネットワークおよび文法中枢内部の局所回路で行われる文法処理演算の実体をより踏み込んだ形で解明する研究への取り組みが望まれる。

以上より、今後課題は残るものの、全体としては妥当な成果が得られていると評価する。

研究開発課題名

海馬神経回路形成における細胞接着分子と関連分子の機能と作用機構

研究開発代表者名及び研究開発分担者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究開発代表者

高井 義美（神戸大学大学院医学研究科 特命教授）

研究開発分担者

溝口 明（三重大学大学院医学系研究科 教授）

事後評価結果

本研究の目的は、研究代表者らの発見した細胞接着分子ネクチンおよびアフアディンの中枢神経系の回路形成と可塑性発現における役割を、特に海馬歯状回顆粒細胞の苔状線維と CA3 錐体細胞間の巨大シナプス（苔状線維シナプス）に焦点を当てて明らかにすることであり、これまでの主たる成果は次のようなものである。（1）アフアディン欠損マウスの苔状線維シナプスでは、野生型ではこのシナプスで特に発達しているシナプス接着構造である Puncta adherens junction (PAJ) がほぼ消失し、シナプスの形態と機能の発達が著しく阻害されることを明らかにした。（2）アフアディンには、1-アフアディンと s-アフアディンの2つのスプライシング変異体があり、1-アフアディンがカテニンを介して PAJ の形成を、また s-アフアディンがマギンを介してシナプス後肥厚の形成に関与することを明らかにした。

（3）苔状線維シナプス終末の形態の観察とシナプス電流の電気生理学的記録を同時に可能とする実験系を開発し、高頻度刺激によるシナプス後電流の増加にともない、シナプス終末に形態変化が誘発され、この可塑性変化の誘導には、シナプス後部のカルシウム濃度の上昇と細胞間逆行性シグナル伝達分子である一酸化窒素 (NO) とアラキドン酸が必要であることを示した。今後、この形態変化と苔状線維シナプスで起こるシナプス前性長期増強との関連を明らかにすることが課題である。一方、ネクチンの機能については、ネクチン1が嗅球僧帽細胞の側方樹状突起の形成に重要な役割を果たすことを明らかにしたが、海馬苔状線維シナプスでの役割は明確にされなかった。

以上全体としては、独創性の高い、興味深い知見が得られているが、最終的な結論に到達していない研究もあり、これまでの結果を早急に取りまとめることが望まれる。

研究開発課題名

可塑的神経回路を支えるシグナル伝達の分子基盤解明と制御

研究開発代表者名及び研究開発分担者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究開発代表者

尾藤 晴彦（東京大学大学院医学系研究科 教授）

研究開発分担者

喜田 聡（東京農業大学応用生物科学部 教授）

菊地 和也（大阪大学大学院工学研究科 教授）

事後評価結果

脳の可塑的神経回路におけるシグナル伝達の分子基盤の解明とその活動を制御するための神経回路制御技術の開発を目的とする研究で、次のような顕著な成果を挙げた。(1) 可塑性刺激に鋭敏に反応する前初期遺伝子 Arc の遠隔エンハンサーSARE (Synaptic Activity Responsive Element) から、強力な改変人工プロモータ Enhanced-SARE を作出し、行動中の実験動物で可塑的神経回路の活動のライブイメージングを実現するとともに、外的操作により恐怖行動の変容をもたらす神経回路制御技術の開発に成功した。(2) シナプス長期可塑性変化における Arc 遺伝子産物の役割について、逆シナプスタギングルールを発見した。(3) 恐怖記憶形成の分子メカニズムの研究で、扁桃体では海馬と異なり cAMP 応答配列結合タンパク質 (CREB: cAMP Response Element Binding Protein) のコアクチベータ CRTCl (CREB-Regulated Transcription Coactivator 1) の活動依存的核移行が恐怖記憶の形成に必要であり、CREB が脳領域特異的に異なるメカニズムにより遺伝子発現を制御することを明らかにした。この他にも、単一シナプスで複数の可塑性シグナルの同時可視化を実現する二重蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET: Fluorescence Resonance Energy Transfer) 法や超高速赤色カルシウム指示薬などの優れた新技術を開発し、可塑的神経回路研究の進展に大きく貢献した。また、恐怖記憶の形成・固定化・想起と再固定化・消去に関する一連の研究成果は、今後、心的外傷後ストレス障害 (PTSD: Post-Traumatic Stress Disorder) の病態の解明と治療法の開発に貢献することが期待される。

以上より、全体として極めて優れた成果が得られていると評価する

研究開発課題名

中枢神経障害後の神経回路再編成と機能回復のメカニズムの解明

研究開発代表者名及び研究開発分担者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究開発代表者

山下 俊英（大阪大学大学院医学系研究科 教授）

研究開発分担者

高田 昌彦（京都大学霊長類研究所 教授）

望月 秀樹（大阪大学大学院医学系研究科 教授）

事後評価結果

中枢性機能障害の回復の神経回路メカニズムを解明し、新しい治療法の創出を目指す研究で、多くの優れた成果を挙げた。主なものは次のとおりである。（１）マウスの片側大脳皮質損傷後に、損傷を免れた皮質脊髄路が頸髄レベルで側枝を形成し、介在ニューロンに結合し、新たな回路を作り、部分的な機能回復をもたらすこと、および新生される軸索の標的細胞への誘導の分子メカニズムを明らかにした。（２）中枢神経障害部位の新生血管から分泌されるプロスタサイクリンが軸索伸展を促進することを明らかにした。（３）ミクログリアが皮質脊髄路ニューロンの軸索伸長の中継地点に集積し、インスリン様成長因子（IGF1: Insulin-like Growth Factor-1）を分泌して神経回路形成に寄与することを明らかにした。（４）神経系に発現する軸索再生阻害因子 RGM (Repulsive Guidance Molecule) のヒト型中和抗体を作製し、脊髄を損傷したサルに投与して、軸索再生にともない運動機能が顕著に修復されることを明らかにし、今後の臨床展開のためのステップを踏み出した。（５）RGM は樹状細胞、Th17 細胞などの免疫細胞にも発現し、神経細胞死や軸索変性をもたらすことから、RGM 抗体が多発性硬化症などの免疫系を介した炎症性中枢神経疾患の治療に有効である可能性を示した。本研究は、脳血管障害、脱髄疾患、脊髄損傷などの中枢神経系疾患からの回復の鍵を握る多種類の機能分子を同定し、さらにその動態を明らかにすることにより、神経回路再生に向けた治療法の開発に直結する成果を多数生み出している。今後、臨床研究への展開を促進することにより、これらの成果に基づく新規治療法の創出が期待される。以上より、全体として極めて優れた成果が得られていると評価する。

Ⅱ. 課題別評価結果

2. 平成23年度採択研究開発課題

研究開発課題名

サル大脳認知記憶神経回路の電気生理学的研究

研究開発代表者名及び研究開発分担者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究開発代表者

宮下 保司（順天堂大学医学部 特任教授）

研究開発分担者

なし

事後評価結果

霊長類の認知記憶の記録と想起を司る大脳皮質の領域間および局所領域内の信号伝播原理の解明を目指す研究で、サルに手がかり図形から記憶対象図形を想起する「図形間対連合記憶課題」を課して大脳側頭葉のニューロン群の活動を解析することにより、次のような顕著な成果を挙げた。(1) 下部側頭葉 TE 野と内側側頭葉 36 野（傍嗅皮質）のニューロン活動の解析により、対連合記憶の形成は、神経表象の前駆コードが低次領野（TE 野）で生成され、それが高次領野（36 野）で増殖することによって行われることを実証した。(2) 「対連合記憶課題」遂行中のサルの 36 野から「手がかり図形保持ニューロン」と「対図形想起ニューロン」の活動を記録し、前者から後者への神経信号伝達が行われる過程を解析し、記憶想起信号が側頭葉内のセル・アセンブリの相互作用によって生み出されることを明らかにした。(3) 対図形想起時の 36 野から TE 野への逆行性信号伝達において、36 野→TE 野深層→TE 野浅層の情報伝達経路の活動が視覚情報の正しい想起に必要であることを明らかにした。また、機能的磁気共鳴画像法（fMRI: functional Magnetic Resonance Imaging）法を用いて、サル大脳皮質、海馬の大域的記憶想起ネットワークの研究を行い、サル後部頭頂葉に 2 つの機能的、構造的に分化した記憶想起に関わる活動領域があること、およびこれらとヒト脳の記憶想起に関わる脳構造との関連を明らかにした。これらの成果は、いずれも認知記憶生成と想起の神経回路メカニズムの研究で世界のトップを走る優れた業績である。また、分子遺伝学、光遺伝学的研究手法をサルの高次機能研究に導入するために多くの新規実験技術を開発して試行しており、今後それらを活用することにより、霊長類における認知記憶の生成・想起の分子・細胞メカニズムの解明に迫ることが期待される。

以上より、全体として極めて優れた成果が得られていると評価する。