

平成28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29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) 評価項目

II. 課題別評価結果

1. 平成23年度採択研究開発課題
 - (1) 代表者：鍋倉 淳一 (生理学研究所)
 - (2) 代表者：星 英司 (東京都医学総合研究所)
 - (3) 代表者：八木 健 (大阪大学)

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 澯司 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 フェロー

本間 さと 北海道大学脳科学研究教育センター 招聘教授

和田 圭司 国立精神・神経医療研究センター神経研究所

疾病研究第4部 部長

(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研究開発達成状況について

- ・ 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へ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
- ・ ユニットタイプについてはチーム内で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
- ・ 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)

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
- ・ インキュベートタイプに展開すべきものか

⑤その他事業で定める事項

- ・ ソロタイプについては、制度として世界レベルの若手研究リーダーの輩出も期待されている観点から、研究開発代表者の研究者としての飛躍につながったか、またはつながると期待されるか(加点項目)

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

平成23年度採択研究開発課題

研究開発課題名

生体内シナプス長期再編におけるグリアーシナプス機能連関

研究開発代表者名及び研究開発分担者名（評価時点）

研究開発代表者

鍋倉 淳一（自然科学研究機構生理学研究所 教授）

研究開発分担者

小泉 修一（山梨大学大学院医学工学総合研究部 教授）

事後評価結果

脳神経回路の形成および再編におけるグリアーシナプス機能連関についての研究で、当初計画に沿って研究を進め、次のような顕著な成果を挙げた。（1）神経障害性疼痛モデルマウスを対象として生体2光子励起顕微鏡による観察を行い、末梢神経損傷による一次体性感覚野（S1）への過剰入力によりS1におけるシナプスのターンオーバーが亢進し、慢性疼痛回路が形成されること、またその分子・細胞メカニズムについて、S1の過活動によりアストロサイトが未熟化して5型代謝調節型グルタミン酸受容体mGluR5が再発現し、この活性化を介してトロンボスポンジンTSP-1（Thrombospondin-1）が放出されてシナプス形成が起こることを明らかにした。（2）マウス体性感覚野において4層から2/3層への神経回路形成過程を解析することにより、発達期の脳の活性型ミログリアが神経細胞の樹状突起に接触し、シナプス前駆構造と考えられるフィロポディア形成を介してシナプス新生を担うことを明らかにした。（3）ミクログリアの神経保護作用について、ミクログリアが過剰興奮を示すS1ニューロンの軸索膨張部位から放出されるATPに誘引されて突起を接触させることにより、当該ニューロンの過剰興奮を制御して、細胞死を抑制することを明らかにした。（1）で述べた神経障害性疼痛は頻度の高い疾患であり、その治療法の開発は臨床的にも極めて重要な課題となっている。本研究チームは、神経障害性疼痛発症に関する分子・細胞・神経回路メカニズムの解明に基づく新規治療法の開発に至る研究を着実に進めており、今後さらにインパクトのある成果の発表が期待できる。以上より、全体として極めて優れた成果が得られたと評価する。

研究開発課題名

霊長類の脳-小脳-基底核ネットワークにおける運動情報処理の分散と統合

研究開発代表者名及び研究開発分担者名（評価時点）

研究開発代表者

星 英司（東京都医学総合研究所認知症・高次脳機能研究分野 プロジェクトリーダー）

研究開発分担者

南部 篤（自然科学研究機構生理学研究所 教授）

高田 昌彦（京都大学霊長類研究所 教授）

小林 和人（福島県立医科大学医学部 教授）

事後評価結果

随意運動を支える神経回路メカニズムの解明を目指して、4つの研究グループの連携により、構造・機能・病態の3つの視点から研究が進められた。多種類の研究が行われたが、主な成果としては次のものが挙げられる。(1) ゴール志向行動課題を実行中のサルのニューロン活動の記録から、前頭前野の腹外側部と背外側部、高次運動野、一次運動野の役割分担を明らかにした。(2) 上記の過程で、大脳基底核・淡蒼球ニューロンの活動を記録し、大脳基底核が前頭葉と同期して行動ゴールの決定に関与するとともに、前頭葉からの行動選択指令の伝播に関与することを示した。(3) 左右の手の使い分けにおける内側高次運動野の機能に関して、帯状皮質運動野 (CMAc) は両側性の入力を受けて両側の手の動きを制御するのに対して、補足運動野 (SMA) は両側性の入力を対側の手の動きに変換すること、および進化的に古い皮質である CMAc から新しい皮質である SMA に向けて機能構築が組織化されることを示した。(4) テトラサイクリン依存的神経路選択的操作法を、サル黒質線条体路において確立し、パーキンソン病症状を可逆的に発現させ、病態の詳細な解析を可能とした。これらは個別には優れた成果といえることができるが、霊長類を実験対象として、神経活動の多領域・多点同時記録法、逆行性越シナプスの多重トレーシング法、神経路選択的操作モデルサルの作製などの多様な先進的実験手法を開発し、それらを駆使することによって、随意運動発動に関わる脳内各領域での情報処理とそれらの統合の仕組みを明らかにするという目的は十全には達成されなかった。今後、これまでに開発した実験技術を集約して、より体系的なアプローチを進めることにより霊長類脳研究のブレイクスルーをもたらす成果を得ることが望まれる。

研究開発課題名

神経細胞の個性がつくる神経回路とセルアセンブリ

研究開発代表者名及び研究開発分担者名（評価時点）

研究開発代表者

八木 健 （大阪大学大学院生命機能研究科 教授）

研究開発分担者

澁木 克栄 （新潟大学脳研究所 教授）

平林 真澄 （自然科学研究機構生理学研究所 准教授）

事後評価結果

研究代表者の発見したクラスター型プロトカドヘリン cPcdh (clustered Protocadherin) 遺伝子群の中樞神経系における発現制御とその多様性発現が神経回路形成に果たす役割を解明することを目的とする研究で次のような優れた成果を挙げた。(1) 神経細胞における cPcdh 遺伝子群のランダムな発現が染色体構造制御因子 CTCF (CCCTC-binding factor) と DNA メチル化酵素 Dnmt3b (DNA methyltransferase 3b) により制御される。(2) 誕生直後に死亡する cPcdh 全欠損マウスの iPS 細胞を用いたキメラマウス、および Dnmt3b 欠損マウスを用いた実験で cPcdh のランダムな発現が大脳皮質感覚野ニューロンの双方向性結合に重要な役割を果たすことを明らかにし、cPcdh が生得的なセルアセンブリの形成に関与することを示唆した。(3) cPcdh α の多様性発現が、マウスの触覚・視覚空間情報の統合における後部頭頂連合野の神経回路再編に必要とされることを明らかにした。(4) cPcdh 遺伝子群の中樞神経系におけるランダムな組合せ発現が神経回路形成にもつ意義を示すために、GMN (Gene Matched Network) モデルを考案した。しかし一方では、cPcdh 分子群の接着活性がシナプス形成において具体的にどのような役割を果たすのか、既知のシナプス形成因子とどのように機能的に関連しているのかについての研究は未完成であり、この点で早急に確定的な結論を得ることが望まれる。全体としては、本チームを構成する3グループの密接な連携により、独創性の高い優れた成果が得られたと評価する。