

領域略称名：臨界期生物学  
領域番号：20A303

令和5年度  
科学研究費助成事業「学術変革領域研究（A）」  
に係る中間評価報告書

「脳の若返りによる生涯可塑性誘導－iP l a s t i c i t y  
－臨界期機構の解明と操作（臨界期生物学）」

領域設定期間

令和2年度～令和6年度

令和5年6月

領域代表者 帝京大学・先端総合研究機構・特任教授・狩野 方伸

# 目 次

## **研究組織**

1	総括班・総括班以外の計画研究	2
2	総括班・総括班以外の計画研究の研究代表者・研究分担者	3
3	公募研究	6

## **研究領域全体に係る事項**

4	研究領域の目的及び概要	10
5	審査結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況	12
6	研究の進展状況及び主な成果	14
7	研究発表の状況	32
8	研究組織の連携体制	37
9	若手研究者の育成に係る取組状況	38
10	アウトリーチ活動に係る取組状況	39
11	研究費の使用状況・計画	40
12	今後の研究領域の推進方策	41
13	総括班評価者による評価	43

**研究組織**

(令和5年6月末現在。ただし完了又は廃止した研究課題は完了・廃止時現在。)

**1 総括班及び総括班以外の計画研究**

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数[2]
X00 総	20H05914 脳の若返りによる生涯可塑性誘導－ iPlasticity－臨界期機構の解明と操作	狩野 方伸	帝京大学・先端総合研究機構・特任教授	10
A01 計	20H05915 発達期小脳におけるシナプス刈り込み の臨界期の解明	狩野 方伸	帝京大学・先端総合研究機構・特任教授	2
A01 計	20H05916 視床のシナプス刈り込みにおけるプレ シナプス機能変化の解明	宮田 麻理子	東京女子医科大学・医学部・ 教授	2
A01 計	20H05917 臨界期における大脳皮質神経回路の多 様性形成メカニズムの解明	大木 研一	東京大学・大学院医学系研究 科(医学部)・教授	1
A01 計	20H05918 臨界期を特徴づけるスパイン構造可塑 性の分子動態の解明	内ヶ島 基政	新潟大学・脳研究所・准教授	1
A01 計	20H05919 The role of experience in critical period modulation: From qualitative to quantitative evidence	辻 晶	東京大学・ニューロインテリ ジェンス国際研究機構・講師	1
A02 計	20H05920 臨界期の神経回路再編成における注意 の役割の解明	ヘンシュ 貴雄	東京大学・ニューロインテリ ジェンス国際研究機構・特任 教授	1
A02 計	20H05921 臨界期の回路網形成に関する注意下の 擬アトラクター理論による基礎理論構 築	金丸 隆志	工学院大学・先進工学部・教 授	4
A02 計	20H05922 脳卒中患者の機能回復における臨界期 の回路研究	高橋 琢哉	横浜市立大学・医学研究科・ 教授	1
A02 計	20H05923 脳卒中後の機能回復臨界期における神 経回路操作	牛場 潤一	慶應義塾大学・理工学部(矢 上)・教授	1
総括班及び総括班以外の計画研究 計 10 件 (廃止を含む)				

[1] 総：総括班、計：総括班以外の計画研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数 (辞退又は削除した者を除く。)

## 2 総括班及び総括班以外の計画研究の研究代表者・研究分担者

研究項目：X00

研究課題名：脳の若返りによる生涯可塑性誘導－iPlasticity－臨界期機構の解明と操作

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	狩野 方伸	帝京大学・先端総合研究機構・特任教授	研究計画の総括、領域企画、班会議、研究交流、技術支援
分担	牛場 潤一	慶應義塾大学・理工学部(矢上)・教授	研究倫理、技術支援
分担	菅谷 佑樹	東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・講師	技術支援
分担	金丸 隆志	工学院大学・先進工学部・教授	広報
分担	内ヶ島 基政	新潟大学・脳研究所・准教授	技術支援、広報
分担	高橋 琢哉	横浜市立大学・医学研究科・教授	班会議、研究交流
分担	辻 晶	東京大学・ニューロインテリジェンス国際研究機構・講師	若手支援
分担	大木 研一	東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・教授	技術支援、班会議、研究交流
分担	ヘンシュ 貴雄	東京大学・ニューロインテリジェンス国際研究機構・特任教授	国際活動支援、技術支援
分担	宮田 麻理子	東京女子医科大学・医学部・教授	若手支援
合計 10 名			

研究項目：A01

研究課題名：発達期小脳におけるシナプス刈り込みの臨界期の解明

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	狩野 方伸	帝京大学・先端総合研究機構・特任教授	研究全般の総括、電気生理学的解析、分子細胞生物学的解析、形態学的解析
分担	菅谷 佑樹	東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・講師	電気生理学的解析、遺伝子改変マウスの作製および維持
合計 2 名			

**研究項目 : A01****研究課題名 : 視床のシナプス刈り込みにおけるプレシナプス機能変化の解明**

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	宮田 麻理子	東京女子医科大学・医学部・ 教授	研究の立案、実行・解析・論文作成
分担	鳴島 円	生理学研究所・基盤神経科学 研究領域・准教授	研究の実行・解析・論文作成
合計 2 名			

**研究項目 : A01****研究課題名 : 臨界期における大脳皮質神経回路の多様性形成メカニズムの解明**

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	大木 研一	東京大学・大学院医学系研究 科（医学部）・教授	研究総括
合計 1 名			

**研究項目 : A01****研究課題名 : 臨界期を特徴づけるスパイン構造可塑性の分子動態の解明**

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	内ヶ島 基政	新潟大学・脳研究所・准教 授	研究の統括、分子標識及び分子イメージング
合計 1 名			

**研究項目 : A01****研究課題名 : The role of experience in critical period modulation: From qualitative to quantitative evidence**

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	辻 晶	東京大学・ニューロインテ リジェンス国際研究機構・ 講師	研究代表者
合計 1 名			

**研究項目 : A02****研究課題名 : 臨界期の神経回路再編成における注意の役割の解明**

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	ヘンシュ 貴雄	東京大学・ニューロインテリジェンス国際研究機構・特任教授	研究代表者
合計 1 名			

**研究項目：A02**

**研究課題名：臨界期の回路網形成に関する注意下の擬アトラクター理論による基礎理論構築**

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	金丸 隆志	工学院大学・先進工学部・教授	研究の統括および数理モデルの数値解析
分担	合原 一幸	東京大学・ニューロインテリジェンス国際研究機構・特別教授	数理モデルのデザイン
分担	信川 創	千葉工業大学・情報科学部・教授	数理モデルの開発
分担	スヴィリドヴァ ニーナ	東京都市大学・情報工学部・講師	非線形データ解析
合計 4 名			

**研究項目：A02**

**研究課題名：脳卒中患者の機能回復における臨界期の回路研究**

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	高橋 琢哉	横浜市立大学・医学研究科・教授	研究統括
合計 1 名			

**研究項目：A02**

**研究課題名：脳卒中後の機能回復臨界期における神経回路操作**

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	牛場 潤一	慶應義塾大学・理工学部(矢上)・教授	研究統括
合計 1 名			

### 3 公募研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
A01 公	21H05674 再編成を続ける記憶回路におけるシナプス刈り込みの意義の解明	令和3年度 ～ 令和4年度	坂口 昌徳	筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・准教授	1
A01 公	21H05675 運動経験に依存した中枢回路再編成の臨界期の解明	令和3年度 ～ 令和4年度	能瀬 聡直	東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授	1
A01 公	21H05677 視覚野の臨界期神経可塑性における分子モーターKIF5Aの機能の解明	令和3年度 ～ 令和4年度	廣川 信隆	東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・特任研究員	1
A01 公	21H05681 臨界期を決定するペリニューロナルネット成熟機構の解明	令和3年度 ～ 令和4年度	宮田 真路	東京農工大学・農学部・准教授	1
A01 公	21H05682 臨界期獲得の分子メカニズムと成熟脳の臨界期への誘導	令和3年度 ～ 令和4年度	鈴木 崇之	東京工業大学・生命理工学院・准教授	1
A01 公	21H05684 臨界期操作が嗅覚刷り込み記憶に及ぼす影響	令和3年度 ～ 令和4年度	坂野 仁	福井大学・学術研究院医学系部門・特命教授	1
A01 公	21H05687 臨界期の母体ストレスが惹起する新奇のGABA-アセチルコリン神経回路	令和3年度 ～ 令和4年度	福田 敦夫	浜松医科大学・医学部・教授	1
A01 公	21H05688 ミクログリアによる異種感覚の可塑性構築機序	令和3年度 ～ 令和4年度	竹田 育子	名古屋大学・医学系研究科・助教	1
A01 公	21H05689 ハエ歌識別学習を用いた臨界期可塑性の機構解明への挑戦	令和3年度 ～ 令和4年度	上川内 あづさ	名古屋大学・理学研究科・教授	1
A01 公	21H05694 認知学習と精神疾患病態の臨界期におけるドーパミン神経伝達機構の解析	令和3年度 ～ 令和4年度	疋田 貴俊	大阪大学・蛋白質研究所・教授	1
A01 公	21H05695 臨界期における小脳への体性感覚経路変化を導く電気的活動の解明	令和3年度 ～ 令和4年度	久保 怜香	広島大学, 医系科学研究科(医), 助教	1
A01 公	21H05696 ニューロン内競合に基づく選択的な神経突起リモデリングの分子機構	令和3年度 ～ 令和4年度	今井 猛	九州大学・医学研究院・教授	1

A01 公	21H05701 乳頭体上核一歯状回新生ニューロン間シナプス形成における臨界期の解明	令和3年度 ～ 令和4年度	橋本谷 祐輝	同志社大学・研究開発推進機構・准教授	1
A01 公	21H05702 オルガネラ動態から紐解く発達期の臨界期回路再編メカニズム	令和3年度 ～ 令和4年度	中川 直樹	国立遺伝学研究所・遺伝形質研究系・助教	1
A01 公	21H05703 光応答性 CaMKII による iPlasticity の分子メカニズムの解明	令和3年度 ～ 令和4年度	村越 秀治	生理学研究所・脳機能計測・支援センター・准教授	1
A02 公	21H05679 自閉スペクトラム症における安静時脳活動の制御法開発と臨界期の再開の可能性の検証	令和3年度 ～ 令和4年度	渡部 喬光	東京大学・ニューロインテリジェンス国際研究機構・准教授	1
A02 公	21H05683 リハビリテーションが誘導する障害後の皮質脊髄路可塑性の分子基盤の解明	令和3年度 ～ 令和4年度	上野 将紀	新潟大学・脳研究所・教授	1
A02 公	21H05685 X 染色体再活性化による臨界期再開を利用した X 連鎖性神経疾患の治療	令和3年度 ～ 令和4年度	森 琢磨	信州大学・学術研究院医学系・助教	1
A02 公	21H05686 neuroligin-3 遺伝子操作による自閉症の臨界期ロールバックに関する研究	令和3年度 ～ 令和4年度	田淵 克彦	信州大学・学術研究院医学系・教授	1
A02 公	21H05692 シナプスタンパク質の生物学的相分離の操作による可塑性、臨界期誘導法の開発	令和3年度 ～ 令和4年度	実吉 岳郎	京都大学・医学研究科・准教授	1
A02 公	21H05697 Nogo 受容体アンタゴニスト LOTUS による老齢期における神経可塑性誘導	令和3年度 ～ 令和4年度	竹居 光太郎	横浜市立大学・生命医科学研究科・教授	1
A02 公	21H05698 前頭前野局所回路の数理モデル構築によるニューロモデュレーション作用機序の解明	令和3年度 ～ 令和4年度	山室 和彦	奈良県立医科大学・医学部・学内講師	1
A02 公	21H05705 炎症病態により誘導される回路再編メカニズムと遺伝学的制御	令和3年度 ～ 令和4年度	下條 雅文	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 脳機能イメージング研究部・主幹研究員	1
A02 公	21H05707 免疫系の若返りによる脳可塑的変化の誘導	令和3年度 ～ 令和4年度	村松 里衣子	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所・部長	1

A01 公	23H04210 レム睡眠の操作が可能なマウスを用いた睡眠の質が臨界期を規定する機構の解明	令和5年度 ～ 令和6年度	林 悠	筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・客員教授	1
A01 公	23H04213 自発的行動出力のフィードバックを介した臨界期運動回路の自己構築	令和5年度 ～ 令和6年度	能瀬 聡直	東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授	1
A01 公	23H04214 核の柔らかさによって規定される臨界期ニューロンの遺伝子発現可塑性の解析	令和5年度 ～ 令和6年度	岸 雄介	東京大学・定量生命科学研究所・准教授	1
A01 公	23H04215 生後のストレス脆弱「臨界期」を担うクロマチン制御と神経回路の解明	令和5年度 ～ 令和6年度	川口 大地	東京大学・大学院薬学系研究科（薬学部）・准教授	1
A01 公	23H04216 細胞小器官による大脳皮質ニューロンの投射先依存的な臨界期制御メカニズムの解明	令和5年度 ～ 令和6年度	壺井 將史	東京大学・大学院工学系研究科（工学部）・助教	1
A01 公	23H04220 臨界期獲得の分子メカニズムと成熟脳の臨界期への誘導	令和5年度 ～ 令和6年度	鈴木 崇之	東京工業大学・生命理工学院・准教授	1
A01 公	23H04221 マイトファジーによる臨界期の調節とその再開	令和5年度 ～ 令和6年度	井上 敬一	新潟大学・医学部・准教授	1
A01 公	23H04224 マウス嗅覚系の臨界期と匂い刷り込み記憶の解明	令和5年度 ～ 令和6年度	西住 裕文	福井大学・学術研究院医学系部門・准教授	1
A01 公	23H04228 ハエ歌識別学習を用いた「興奮性：抑制性バランス」の制御機構の解明	令和5年度 ～ 令和6年度	上川内 あづさ	名古屋大学・理学研究科・教授	1
A01 公	23H04233 後シナプスタシス質の発達依存的かつ網羅的データによる臨界期の理解	令和5年度 ～ 令和6年度	内匠 透	神戸大学・医学研究科・教授	1
A01 公	23H04235 ペリニューロナルネットが制御するマウス聴覚系シナプス刈込み分子機構の解明	令和5年度 ～ 令和6年度	大橋 俊孝	岡山大学・医歯薬学域・教授	1
A01 公	23H04236 思春期に発達する皮質神経回路の解明	令和5年度 ～ 令和6年度	今井 猛	九州大学・医学研究院・教授	1

A01 公	23H04240 海馬新生ニューロンにおけるグルタミン酸とGABA共放出シナプス形成と可塑性の解明	令和5年度 ～ 令和6年度	橋本谷 祐輝	同志社大学・研究開発推進機構・准教授	1
A01 公	23H04241 発達期網膜における非対称神経接続再編成の臨界期の解明	令和5年度 ～ 令和6年度	米原 圭祐	国立遺伝学研究所・遺伝形質研究系・教授	1
A01 公	23H04242 ゴルジ体局在動態から紐解く発達期の臨界期回路再編メカニズム	令和5年度 ～ 令和6年度	中川 直樹	国立遺伝学研究所・遺伝形質研究系・助教	1
A01 公	23H04243 臨界期におけるシナプス成熟の分子メカニズムの解明	令和5年度 ～ 令和6年度	深田 正紀	生理学研究所・分子細胞生理研究領域・教授	1
A01 公	23H04244 遺伝子コード型光応答性分子によるiPlasticityメカニズム解明	令和5年度 ～ 令和6年度	村越 秀治	生理学研究所・脳機能計測・支援センター・准教授	1
A02 公	23H04211 ASD研究に変革をもたらす臨界期再構築戦略	令和5年度 ～ 令和6年度	三好 悟一	群馬大学・大学院医学系研究科・教授	1
A02 公	23H04217 脳活動駆動型神経刺激法の可能性の探究：複数の発達障害に対する統一的治療法の開発	令和5年度 ～ 令和6年度	渡部 喬光	東京大学・ニューロインテリジェンス国際研究機構・准教授	1
A02 公	23H04222 脳障害後の皮質脊髄路可塑性を誘導する分子群の同定	令和5年度 ～ 令和6年度	上野 将紀	新潟大学・脳研究所・教授	1
A02 公	23H04227 臨界期後の遺伝学的操作による神経発達障害モデルの社会行動異常の改善	令和5年度 ～ 令和6年度	田渕 克彦	信州大学・学術研究院医学系・教授	1
A02 公	23H04229 損傷ニューロンのキューを感知した履歴を持つミクログリアによる神経再生能力の賦活化	令和5年度 ～ 令和6年度	桐生 寿美子 (瀬尾 寿美子)	名古屋大学・医学系研究科・准教授	1
A02 公	23H04234 レジリエンスの臨界期を担う神経・炎症・血管相互作用の解明	令和5年度 ～ 令和6年度	古屋敷 智之	神戸大学・医学研究科・教授	1
A02 公	23H04238 Nogo 受容体アンタゴニスト LOTUS による老齢期における神経可塑性誘導	令和5年度 ～ 令和6年度	竹居 光太郎	横浜市立大学・その他の研究科・教授	1
公募研究 計 48 件 (廃止を含む)					

[1] 公：公募研究

[2] 公募研究は研究代表者が1名で実施

## 研究領域全体に係る事項

### 4 研究領域の目的及び概要

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時の領域計画書を基に、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、どのような点が「これまでの学術の体系や方向を大きく変革・転換させる」ものであるか、研究の学術的背景や領域設定期間終了後に期待される成果等を明確にすること。

#### 発達脳における臨界期

ヒトをはじめとする動物の脳機能は、生後発達期の経験に大きく影響されている。それは、脳機能の基盤をなす神経回路が、**生後発達期の特定の時期に外界からの刺激の影響を受けて神経結合が再編成されるため**である。このようにして、環境に適応して生きてゆくための基盤となる神経回路が出来上がるが、このような**神経回路の可塑性が高い特定の時期を「臨界期 (critical period)」**と呼ぶ。したがって、臨界期のメカニズムを追求することは、様々な脳機能がどのように発達するかを理解するために不可欠であり、さらには、自閉スペクトラム症や統合失調症など、神経回路発達が関係することが知られている精神神経疾患の病態に迫るためにも極めて重要である。生まれたばかりの動物の脳には、未熟なシナプス結合が過剰に存在している。これらのうちから、臨界期に、必要なシナプスが強められ、不要なシナプスは除去される。この過程は「**シナプス刈り込み**」と呼ばれており、**動物が環境に適応して生きていくために神経回路を最適化し、機能的で成熟した神経回路を作る過程**と考えられている。

#### 成熟脳における臨界期の再開

臨界期の経験が神経回路に刻み込まれ、神経回路の可塑性は臨界期が過ぎると著しく低下するために、臨界期の影響は一生残る。例えば、視覚野の臨界期に片目の視覚を剥奪すると、その目は弱視になり、視力は決して回復しない。また、外国語の習得を幼少期に開始した場合と、大人になってから開始した場合を比較した場合、後者のほうがはるかに困難である。一旦**終了した臨界期を大人の脳で再開することができれば、失われた神経機能の回復や新たな脳機能の獲得を促進することが期待**できる。実際、ヘンシュラの近年の研究により、マウスにおいて臨界期に関わる分子を操作することにより、臨界期の時期を早めたり遅らせたりすることや、成熟動物において臨界期を再開できる可能性が示されている(図4-1)。

#### 脳損傷からの回復の臨界期

一方で、脳卒中など脳の傷害が発生すると、その後一定期間、可塑性が高まって機能回復が起こりやすい「**臨界期**」が発生する。そのような機能回復の臨界期も脳傷害発生後3か月ほどで閉鎖していく。すなわち、**脳損傷によって、発達期の臨界期に類似した神経回路の可塑性が、一過性に再開される**と考えられる。しかし、

脳傷害によりどういうメカニズムで成熟した脳に臨界期が生じ、数か月以内に閉鎖するのか、といった脳傷害後の機能回復の臨界期の生物学的基盤には不明の点が多い。これを明らかにし、さらに薬物やブレイン・マシン・インターフェース技術で操作することにより、現状では大きな制限がある脳傷害後の機能回復治療に革命が起きると期待できる。

このように、**臨界期を「神経回路再編成の可能性が高い限られた時期」と捉えなおす**と、従来から研究されてきた「**生後発達期の臨界期**」だけでなく「**脳損傷からの回復の臨界期**」も同様な観点から基礎研究の重要な研究対象となる。また、**成熟脳における臨界期の再開**を促す基礎研究は、「**発達期の脳**」と「**成熟期の脳**」との違いを明らかにするだけでなく、脳傷害後の機能回復促進にもつながる。発達期、成熟期、傷害後といった**脳の年齢・状態横断的**、さらにはげっ歯類を主な研究対象としながらも、ショウジョウバエからヒトにわたる**動物種横断的基礎研究**により得られる情報を統合することが、「**生涯にわたる臨界期の解明**」という重要な生命の根本原理の解明につながる。さらには脳卒中などの脳傷害からの機能回復促進という革新的な医療創生につながる極めて重要かつ喫緊の課題であり、学術変革をもたら

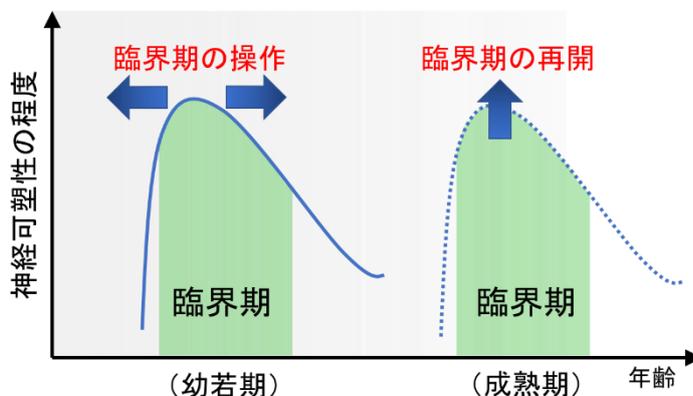


図4-1 臨界期とその操作・再開

すものである。**本研究領域の計画研究代表者9名は、臨界期に関して、国内外に例を見ない独創的な研究で世界をリードしている。**計画研究代表者の専門分野は、分子・細胞神経科学、システム神経科学、計算論、発達心理学、臨床医学をカバーしており、本研究領域では、**専門を異にする研究者が臨界期のメカニズムを追及して脳と心の発達の理解を深め、臨界期への介入・操作法を開発して、「脳の若返り」による生涯可塑性誘導 (iPlasticity) の実現を目指す。**

その目的達成に向けて、研究項目 **A01:「発達期の臨界期神経回路再編成のメカニズム」**と、研究項目 **A02:「臨界期の操作・再開と脳傷害後の臨界期のメカニズム」**を設定し、具体的には、以下に示すような先端的な研究を展開してきた。

#### **研究項目 A01 :**

動物やヒトの乳幼児を対象にした独自のモデル実験系を用い、シナプス刈り込み (Synapse Pruning)、興奮性シナプスと抑制性シナプスの強さのバランス (E/I balance)、社会的相互作用 (Social Interaction)との関連に焦点を当てて臨界期のメカニズムを追及する。具体的には、**狩野が発達期のマウスの小脳において、神経活動が登上線維—プルキンエ細胞間シナプスの刈り込みを制御するメカニズムの解明とこれに関わる主要分子カスケードの同定**を目指した。特に登上線維シナプス刈り込みに必須である P/Q 型電位依存性カルシウムチャンネル (P/Q-VDCC) の下流で働く分子の同定とその作用メカニズムの解明を目指した。**宮田は、発達期のマウスの視床における感覚経験に依存したシナプス刈り込みに関して、強化されるシナプスと刈り込まれるシナプスの違いを明確にする**ことを目指した。将来生存するシナプスと刈り込まれるシナプスをあらかじめ識別することで、両方で神経伝達物質の開口放出能にどのような違いがあるかを明らかにするとともに、これらの違いが生得的に決まっているのか、神経活動がどのような役割を果たすのかの解明を目指した。**大木はマウスの一次視覚野と高次視覚野において、臨界期に神経細胞がその反応性の多様性を獲得するメカニズムの解明**を目指した。従来の研究では、網膜から一次視覚野までの神経回路形成については詳細に調べられてきたが、大脳皮質の領野間をつなぐ無数の結合がどのようなメカニズムで精密に混線なく配線されるのかについてはほとんど分かっていなかった。大木は網膜由来の自発活動の役割に注目し、このメカニズムの解明を目指した。**内ヶ島は樹状突起スパインの構造可塑性の分子動態の描出と解明**に取り組んだ。1つのニューロンにつき数千個もあるスパインのうち、神経回路再編成の鍵となる高い可塑性を示すスパインがどこに分布し、どのような分子発現を示すかは不明である。内ヶ島は1細胞内在タンパク質発現解析技術を駆使することで、1細胞内で高い可塑性を示すスパインの空間分布と分子発現を1スパインレベルで解明することを目指した。**辻はヒトの乳幼児の母語獲得の臨界期に対して言語経験が与える影響**について、これまででない体系性、詳細さ、網羅性で評価できるデータセットを収集することにより、定量的解析を行ってきた。

#### **研究項目 A02 :**

A02 では、臨界期の操作・再開と脳損傷からの回復の促進を目指す。**ヘンシュは臨界期可塑性における、注意 (attention) や覚醒レベルの影響に注目**した。注意がどのような臨界期メカニズムにより影響を受けるか、また注意が神経回路再編や臨界期再開にどのような影響を及ぼすかという双方向のインタラクションのメカニズムの解明を目指した。**金丸は臨界期において、ネットワークが注意状態を実現するような非線形ダイナミクスを獲得していくプロセスを数理的に追求**してきた。特に興奮性シナプスと抑制性シナプスの強さのバランス (E-I balance) に着目し、その臨界期における役割を数値的に解析した。**高橋は脳卒中亜急性期リハビリテーション過程にある患者を対象に、縦断的に AMPA 受容体と GABA<sub>A</sub> 受容体の脳内分布を PET imaging で測定して、E/I balance の変化を調べる**ことにより、**ヒトにおける脳損傷後の機能回復の臨界期の神経回路基盤を追求**してきた。**牛場は、脳卒中後に訪れる機能回復能力の高い「臨界期」を過ぎて、重度な手指麻痺が症状固定に至った場合であっても、脳回路の興奮に応じて駆動するロボティクスにより脳へ体性感覚信号をインプットすることで脳可塑性を再開させる**ことと、これによって**大規模な機能回復が誘導可能**であることの実証を目指した。更に、その背後では脳構造変化がごく短期間に生じていることをイメージング技術によって捉えることを目指した。

以上の計画研究9件に加え、**令和3年度からは、24件の公募研究**を加え、計画研究構成員との連携と共同研究を推進し、研究を加速することを目指した。**令和5年度からは、後半2年間の公募研究24件 (このうち11件は、令和3年度から継続)**とともに、計画研究構成員との連携と共同研究を一層推進して、臨界期のメカニズムの解明と臨界期への介入・操作法の開発による生涯可塑性誘導 (iPlasticity) の実現を目指す。

## 5 審査結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

研究領域全体を通じ、審査結果の所見において指摘を受けた事項があった場合には、当該指摘及びその対応状況等について、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

### 「審査結果の所見」

「審査結果の所見」の中には、特に具体的に求められている事項は見当たらないが、**「領域組織は、これまで臨界期研究を世界的にリードしてきた研究者らによって構成されており、多面的な研究を展開することで「脳の若返り」に関する画期的成果が期待される」**という、本学術変革領域研究全体への期待が述べられている。このコメントに関しては、これまで、以下のように、領域の研究発展に努めてきた。

#### 1. 班員間の研究交流の推進

本領域が採択されてから2年半になるが、その間、**COVID-19のパンデミックのため、領域の活動が大きな制約**を受けざるを得なかった。特に2021年は大半がCOVID-19の感染対策のための緊急事態宣言が発令された期間と重なっており、物理的にも心理的にも研究者の移動が大きく制限されていた。このため、実際に班員が一堂に会して行う会議、シンポジウムの開催は不可能となり、また、研究者が実際に他の班員の研究室を訪問することや、一定期間滞在して共同研究を行うことも大きく制限された。さらに、日本の研究者の海外渡航および外国人研究者の来日のためのハードルが極めて高くなってしまい、実際に研究者が国内外を移動して行う研究交流や国際シンポジウムなどは現実的には不可能になった。そこで、Zoomを利用した**オンラインの会議や情報交換によって、班員間の交流に努めた**。2020年12月には、総括班会議を開催し、総括班員の役割分担の確認と領域全体の方向性や行事等について議論して決定した。2021年1月には、第1回領域班会議を開催し、計画研究班員とその研究協力者および大学院生が、これまでの研究と今後の研究の進め方について活発に議論をし、外部評価委員の先生方にコメントをいただいた。また、**本研究領域と東京大学ニューロインテリジェンス国際研究機構(WPI-IRCIN)の連携体制**をより強固なものとした。計画研究班員9名のうち、狩野、大木、辻、ヘンシュの4名は、もともとWPI-IRCINのメンバーであり、金丸は領域発足時に既にWPI-IRCINのaffiliated faculty(連携研究員)であった。その他の4名(宮田、内ヶ島、高橋、牛場)も審査を経てWPI-IRCINのaffiliated facultyとなった。これで計画研究班員全員がWPI-IRCINのコアファシリティーを優先的に使用できるようになり、より一層共同研究を推進する体制を整備した。affiliated facultyはWPI-IRCINで毎週1回開催される英語のセミナーシリーズ”Science Salon”に参加して意見交換を行い、新たに参加した計画研究班員4名全員が、自身の研究を発表した。また、狩野と宮田、狩野と高橋、高橋と牛場、内ヶ島と狩野、ヘンシュと大木、辻とヘンシュなど、多いものでは月2回程度の頻度で意見交換をし、共同研究の推進に努力してきた。

2022年もCOVID-19のパンデミックは続き、2月と8月に大きな感染のピークがあった。この中で、1月の第2回領域班会議と総括班会議は、完全にオンラインで実施せざるを得なかったが、8月には初めて**対面形式で第3回領域班会議を開催**した。ただし、同じ時期に感染の第7波のピークを迎えていたこともあり、現地参加できない班員や関係者も多かったため、オンラインを併用したハイブリッド形式で行った。また、若手の公募研究代表者を中心に、1回につき1名または2名がその研究内容について1時間程度を使って詳細に紹介し、それについて議論する**「オンライン研究会」を開催**した。2022年5月から12月までに**11回開催し、19名が発表**した。これは、研究の発想に至った経緯や、実験がうまく行かなかった場合の対策など、所謂、研究の裏話が披露されたりする貴重な機会であった。

以上に加え、2021年と2022年の12月には、次世代脳冬のシンポジウムにおいて、**グリアデコード領域(岡部繁男領域代表)と合同で、若手によるシンポジウムを開催**した。

#### 2. 研究成果の公表

各班員はそれぞれの研究の公表に努めており、その内容やプレスリリースをホームページにて公開している (<http://iplasticity.umin.jp/result.html>)。領域が発足して2年半になり、着実に研究成果の論文発表がなされてきている。計画研究から、本研究領域に関する32本の原著論文が発表されているが、この中には、**Nature, Nature Communications, Cell Reports, PNAS, eLifeなどの所謂 high impact journalへの発表論文11本**が含まれている。公募研究24名からも、本研究領域に関する28本の原著論文(この中、上述の注目雑誌へは9本)が発表されている。本領域の発足から2年7か月であることを考慮すると、順調に論文発表がなされていると考えられる。

また「審査結果の所見」の最後には、「**脳と心の発達に関する社会的インパクトも大きい**」というコメントがある。私たちは重要な論文発表の場合には、**積極的にプレスリリース**を行うこととしている。また、新聞、TVなどの**マスメディアを通じて、一般向けに研究内容を発信**することを推奨している。一例として、**牛場は、NHK クローズアップ現代+ (2021年5月25日) に出演**し、「麻痺した手が動いた リハビリと脳科学 最前線」という解説を行った (<https://www.nhk.or.jp/gendai/articles/4548/index.html>)。また、**牛場は2021年11月4日にNHK BSにて放送された「ヒューマニエンス 『“潜在能力” やわらかさという“脳力”』 に出演**し、「ブレイン・マシン・インターフェイス (BMI) を用いたリハビリテーション」と、「念ずることで、モニター上の尻尾を動かす」という実験について解説した (<https://www.nhk.jp/p/ts/X4VK5R2LR1/episode/te/7WQ3L3YYL3/>)。さらに、**宮田とヘンシュは、2021年11月4日にNHK BSにて放送された「ヒューマニエンス 『“三つ子の魂” 小さな体のビックバン』 に出演**し、まさに「臨界期生物学」が研究対象としている生後発達期の臨界期について、わかりやすく解説した (<https://www.nhk.jp/p/ts/X4VK5R2LR1/episode/te/M7Y3X3JGZK/>)。

#### **「留意事項」**

「留意事項」として、「領域代表者は東京大学ニューロインテリジェンス国際研究機構(WPI-IRCN)の主要メンバーであり、計画研究代表者の中には、WPI-IRCNの拠点長も含まれている。**本研究領域と、WPI-IRCNの関連については誤解を生みやすいので、十分に説明できる用意が必要**である。例えば、公募研究ではWPI-IRCNで行われていないような研究も広く求めることが期待される。」というコメントをいただいた。これに対しては、まず、**WPIの経費は研究組織を作るためのものであって、人件費や研究環境の整備・維持に用いるものであり、研究のための消耗品や備品などの研究経費に充てることはできない**ことを再確認しておきたい。WPIに所属する研究者は外部研究資金を獲得して、個々の研究のための消耗品や備品を購入する仕組みになっている。また、WPI-IRCNはHuman Intelligenceの理解を究極の目標としており、発生/発達、ヒトおよび臨床研究、技術開発、計算論的研究といった広範な研究を含んでいる。本研究領域の計画研究代表者でWPI-IRCNに所属する者は、臨界期のメカニズムまたはその操作という観点で、実際の研究を行うために本学術変革領域研究の研究費を使用している。令和3年-4年の公募研究は24件が採択となったが、この中には、「ミクログリアによる異種感覚の可塑性構築機序(竹田育子)」、「ハエ歌識別学習を用いた臨界期可塑性の機構解明への挑戦(上川内あづさ)」、「炎症病態により誘導される回路再編メカニズムと遺伝学的制御(下條雅文)」、「免疫系の若返りによる脳可塑的变化の誘導(村松里衣子)」など、WPI-IRCNで行われていない研究が含まれている。**これら公募研究24件のうち2/3程度はそのようなWPI-IRCNとは異質な研究**であると言える。

#### **「参考意見」**

「参考意見」として、一部の研究はヒトを対象として行うので、必要な手続きを踏まえて慎重に進める必要がある。そのため、**公募研究や研究協力者として、倫理を専門とする研究者が参加することについて、検討が望まれる。**というコメントをいただいた。これに対応して、**横浜市立大学附属病院・次世代臨床研究センター・臨床試験データ管理室の倫理に詳しい専門家に研究協力者となっただき、適宜アドバイスをいただく体制を整えた。**

## 6 研究の進展状況及び主な成果

(1) 及び(2)について、計画研究及びそれと連携している公募研究ごとに、具体的かつ簡潔に記述すること。(一つの計画研究及び連携する公募研究で2頁以内)

(1) 領域設定期間内及び中間評価実施時までには何をどこまで明らかにしようとし、中間評価実施時までにはどこまで研究が進展しているのか

(2) 各計画研究で得られた成果、及びそれぞれの計画研究と連携している公募研究で得られた成果について、(計画研究・連携する公募研究の順で記載すること。なお、本研究領域内の共同研究等による成果の場合はその旨を明確にすること。)

### A01: 狩野 方伸

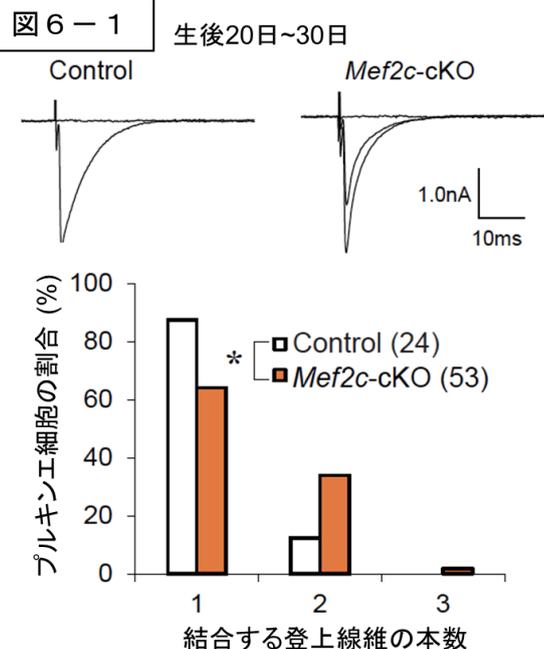
#### (1) 研究の進展状況

シナプス刈り込みは発達期の神経系において普遍的にみられ、大人の神経回路を作るための仕組みと考えられている。小脳の登上線維とプルキンエ細胞間のシナプスの生後発達、シナプス刈り込みの代表例として広く認知されている。出生直後のマウス小脳のプルキンエ細胞は、その細胞体に5本以上の登上線維からほぼ同じ強さの興奮性シナプス入力を受ける。生後3日から7日の間に、1本の登上線維に由来する入力のみが強くなり、強くなった登上線維だけがプルキンエ細胞の細胞体から樹状突起に伸展してシナプス領域を拡大する。一方、プルキンエ細胞の細胞体に残された登上線維シナプスは2段階の過程(前期過程、後期過程)を経て除去され、生後17日以降には殆どのプルキンエ細胞が1本の強い登上線維によって近位樹状突起を支配されるようになる。これらは生後発達の特定の時期に起こり、その異常が永続的な神経回路の障害を起こすことから、それぞれの過程が典型的な臨界期現象といえる。本研究では、これら4つの臨界期を決定するメカニズムについて、神経活動が如何にして永続的なシナプス結合の変化をもたらすかに着目し、その分子細胞レベルおよび神経回路レベルでの解明を目指している。

具体的には、第1のプロジェクトとして、転写因子 Myocyte enhancer factor 2 (MEF2) family の登上線維シナプス刈り込みについて調べた。MEF2 family は神経系で発達期に神経活動依存的に発現する転写因子で、海馬におけるシナプス形成や大脳皮質の発達・維持に重要である。本研究開始時までに、狩野らはプルキンエ細胞における miRNA によるノックダウンスクリーニングにおいて、4種類の MEF2 のうち、2種類が登上線維シナプス刈り込みに関わるという予備的結果を得ていた。本研究では、これら2種類のプルキンエ細胞特異的ノックアウトマウスを解析し、登上線維シナプス刈り込みの4つの過程のうち、どこにどのように関わるか、これが P/Q 型電位依存性カルシウムチャネル (P/Q-VDCC) の下流で働くかについての実験データを、令和4年度までに得ることを目標とした。

令和3年度までに、MEF2 family のうち、プルキンエ細胞に強く発現する *Mef2d* のプルキンエ細胞特異的ノックアウトマウス (*Mef2d*-cKO) を解析し、生後3週目に登上線維シナプス刈り込みが障害されていることと、登上線維のプルキンエ細胞樹状突起への伸展が軽度に障害されていることを明らかにした。また中間評価実施時までには、MEF2D が P/Q-VDCC の下流で働くことを示唆する結果を得たが、*Mef2d*-cKO では平行線維からの興奮性シナプス入力や抑制性シナプス入力に異常は見られなかった。また、小脳の RNA-sequencing を行った結果、*Mef2d*-cKO において、9個の遺伝子が有意な発現低下を示し、62個の遺伝子が有意な発現上昇を示した。また、プルキンエ細胞に発現する別の MEF2 family である *Mef2c* のプルキンエ細胞特異的ノックアウトマウス (*Mef2c*-cKO) を解析し、中間評価実施時までには、生後16日以降の登上線維シナプス刈り込みに変異があることを示す結果を得た(図6-1)。

第2のプロジェクトとして、プルキンエ細胞において、MEF2 family 以外に P/Q-VDCC の下流で働いて、登上線維シナプス刈り込みに関わる分子を同定することを目指した。狩野らが以前に作製して解析したプルキンエ細胞特異的 P/Q-VDCC ノックアウトマウスの小脳において、野生型マウスと比べて発言



が低下している分子に注目した。これらをプルキンエ細胞においてノックダウンしたところ、3つの分子について、登上線維シナプス刈り込みの異常がみとめられたが、このうち、Zinc Finger 型の転写因子に属する ZFP64 について精査した。その結果、令和3年度までに、ZFP64 は生後2週目後半から3週目の後期刈り込みと、登上線維の樹状突起へのシナプス領域の拡大に関わることを見出した。また、中間評価実施時までに、これらが P/Q-VDCC と同じ分子パスウェイを介することを示す結果を得た。さらに、Zfp64 をノックダウンした小脳では、一部のセマフォリンの発現が上昇しており、このセマフォリンをプルキンエ細胞で過剰発現すると、Zfp64KD と同様の登上線維シナプス刈り込みの異常を生ずることを示した。

今後は、Mef2d-cKO および Mef2c-cKO の網羅的行動解析を行うとともに、ZFP64 とセマフォリンがどのように登上線維シナプス刈り込みを制御するか、その関係を明らかにする。また、狩野らの最近の研究により、シナプスオーガナイザー分子群の登上線維シナプス刈り込みへの関与が明らかになってきた。シナプスオーガナイザー分子群は、シナプス形成において極めて重要な役割を果たすが、発達期のシナプス刈り込みにおける役割はよくわかっていない。そこで、登上線維シナプス刈り込みをモデルとして、シナプスオーガナイザー分子群の役割を明確にすることが、シナプス刈り込みのメカニズムの理解には不可欠であると考えた。残りの領域設定期間内に、特に登上線維に発現するシナプス前部オーガナイザーである LAR-RPTPs の役割を集中的に追求する。

## (2) 連携している公募研究で得られた成果

狩野らは、公募研究の A01: 坂口 昌徳、A02: 田淵 克彦、と共同研究を行い、また A01: 久保 怜香、A02: 森 琢磨とは研究協力と共同研究について検討してきた。

**A01: 坂口 昌徳** 自由行動下で光遺伝学とカルシウムイメージングが可能な超小型顕微鏡の開発や、超小型顕微鏡で記録したビデオ画像の Motion artifact の補正技術の開発と、自由行動下でカルシウムイメージングをより高解像度で行うためのマウスの作製を共同で行っており、この成果を現在投稿中である。

坂口は海馬歯状回の新生ニューロンの同期活動とシナプス可塑性が記憶固定化に果たす役割を追求した。恐怖条件付け学習後のマウスで一過性に新生ニューロンの長期抑圧(LTD)を光遺伝学によって抑制すると記憶固定化が障害された。また、レム睡眠中に再活動するニューロンだけを光遺伝学的に抑制した結果、非常にわずかな新生ニューロンの睡眠中の再活動が記憶固定化に必要であることを明らかにした。

**A01: 久保 怜香** 狩野らは発達期小脳のシナプス刈り込みの異常が、小脳から大脳への投射の発達に変調を生じ、大脳の機能異常につながる可能性を検討している。久保は体性感覚信号の小脳への入力経路の解析について、in vivo のマウスの実験に精通しており、この問題について共同研究を検討している。

久保は、ヒゲからの感覚情報はどのような経路を通じて小脳プルキンエ細胞に伝わるかを大人のマウスで研究してきたが、本研究において、その生後発達を検討した。その結果、これらの感覚神経刺激に対するプルキンエ細胞の応答潜時が発達につれて短縮して成熟型に近づくとともに、成熟マウスでこれらの情報伝達に関わる脳幹の領域が、発達期においても情報伝達に関わることを明らかにした。

**A02: 田淵 克彦** 狩野らは田淵らが作製した自閉症モデルである Nlgn3 R451C マウス小脳の発達を共同で調べ、抑制性シナプス入力が亢進し、1本の登上線維入力の強化が阻害されるなどの異常を見出した。

田淵らは、成熟した Nlgn3 R451C マウスにおいて、R451C1 変異を除去して単純なノックアウトに切り替えることで、Nlgn3 R451C マウスにみられる自閉症類似の社会行動の異常が正常化し、内側前頭前皮質スライス第5層の錐体ニューロンの興奮/抑制バランスの異常と PV 陽生抑制性介在ニューロンの発火率低下が回復しうることを見出した。

**A02: 森 琢磨** 森は、X 染色体上の CASK 遺伝子のヘテロ接合欠損によって小脳形成不全が生ずる MICPCH 症候群のメカニズムを追求している。CASK ヘテロノックアウトマウスで小脳顆粒細胞数が発達にともなってアポトーシスにより減少することを明らかにし、CaMK、PDZ、SH3 ドメインが小脳顆粒細胞の生存に重要であることを示した。また、MICPCH 症候群患者で認められる CASK の上記の機能ドメインのミスセンス変異は、Liprin-a2 と CASK の結合を不安定化させる変異であることを明らかにした。これらを踏まえ、発達期に起こる顆粒細胞のアポトーシスが、小脳皮質のシナプス形成と発達に与える影響について、狩野らと連携して追求する可能性について検討した。

以上の4名に加えて、公募研究 A01: 今井 猛、橋本谷 祐輝とも研究技術の共有や共同研究の可能性について、情報交換を行ってきた。

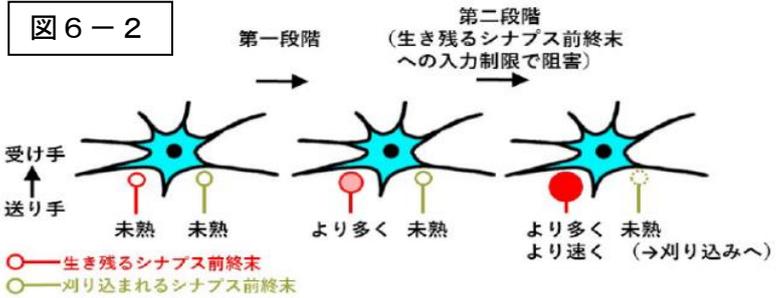
## A01: 宮田 麻理子

### (1) 研究の進展状況

視床における感覚線維の刈り込み現象において、最終的に生き残るシナプスと刈り込まれるシナプスは機能的にどのような違いがあるのか？その刈り込みには感覚経験依存性の

臨界期が存在するが、それと神経活動との関係、さらに刈り込みの末、完成された成熟型神経回路（臨界期の閉鎖）は神経損傷など、その後の生体に対するストレスにより可塑性が再開されるのか、されるのであればどのようなメカニズムなのかを明らかにすることを、本計画研究全体の目的に掲げている。頬ヒゲ触覚を司る視床 VPM 核の入力する感覚線維（内側毛帯線維 LFT）のうち、勝者シナプスであるヒゲ由来線維（勝者 LFT）と刈り込まれる非ヒゲ線維（敗者 LFT）

を予め識別し、それぞれのシナプス前終末から記録することにより、発生過程における「勝ち」「負け」のシナプス終末の伝達物質放出機構の違いを明らかにすることを本研究の目標の一つに掲げた。「勝者」シナプス終末の経験依存的な活動は、ヒゲの抜去などで感覚入力を容易に操作することができるため、これらの利点を最大限いかして、発達期刈り込みにおける前シナプス機能の解明を上半期の目標とした。蛍光標識により、勝者 LFT と敗者 LFT を区別し、シナプス前終末から直接パッチクランプ記録を行った。発達段階は、P4-6 (シナプス形成期)、P8-14 (機能分化期)、P16-25 (成熟期) の3つに分けられた。感覚経験依存性は、P12-P13 から記録日までのヒゲ抜去による感覚遮断により検討した。これまでの研究により、ヒゲ抜去の条件下では、単一 VPM ニューロンのシナプス除去が阻止される。従来、複数線維支配から単一线維支配への移行は、機能分化期に勝者シナプスと敗者シナプスが競合し、成熟期には強い勝者シナプスが生き残りシナプス入力を支配すると考えられてきた。勝者シナプスでは、P8-14 において最大静電容量が P16-25 の成熟シナプスに匹敵する値になっていた。一方、P8-14 の敗者 LFT の容量は非常に小さく、P4-6 の勝者 LFT と同様であった。シナプスの競合仮説に反して、機能分化期に敗者 LFT の強化が見られないことは驚くべきことである。P8-14 から P16-25 の期間、敗者 LFT の伝達物質放出動態は基本的に同じであったが、勝者 LFT のそれはさらに成熟していた。また、短時間の脱分極に対する容量ジャンプは大きくなり、放出可能なプール的高速成分が発達していることが示された。ヒゲ抜去により、勝者 LFT における高速放出成分の発現が阻害されたことから、この過程には感覚体験が必要であった。ヒゲ抜去により冗長線維の刈り込みが阻害されることから、勝者線維の選択的強化・生存には、放出可能なプール的高速成分の発達が必要であることが示唆された。以上のように、宮田らは、神経回路網の成熟過程におけるシナプス前部機能の経路特異的な成熟を明らかにした。P8-14 の「分化」期には、VPM ニューロンが複数の比較的強い線維から入力を受けており、勝者 LFT と敗者 LFT からの入力が混在していると考えられてきたため、敗者 LFT での伝達物質放出強化が見られないのは意外な発見であった。宮田は、P8-14 の「発達臨界期」の時期に支配される複数の強い線維は、すべて勝者線維によって媒介され、放出可能なプールの速い成分の増大が、単一の勝者線維を最終的に選択する重要なステップであることを提案している。これらの成果は *PNAS* (2021 緑川 宮田) に報告した。また、電位依存性ナトリウムイオンチャネルの制御が神経伝達の最初のステップとなるにもかかわらず、それは発達過程で影響を受けず、その下流のアクティブゾーンのシナプス放出機構に依存して発達変化を起こすことを示唆するデータを得た。上記の成果から、勝者 LFT で経験依存的に高速放出成分が増えることに着目し、そのアクティブゾーンでの分子基盤を明らかにするために、現在、東京大学の廣瀬研究室と STED 顕微鏡を用いて電位依存性カルシウムチャネルと解放放出部の距離の測定を行い、そのモデル化を試みている。神経損傷に関しては脳幹部(プレシナプス)のミクログリア活性が視床回路改編に関わることを *Cell Rep.* (2021



#### これまでの研究成果のまとめ

生存するシナプスはシナプス強度と伝達の速さにおいて二段階の成熟をみせるが、刈り込まれるシナプスは未熟のままである。

植田・宮田)に発表した。また、研究分担者の鳴島は、視覚系の神経回路の可塑性が個体の行動に与える影響を検証するため、視覚刺激に対する防御行動の解析系を確立した。視覚刺激に対する防御行動のうち逃避反応が視覚経験依存的に発達することを明らかにし、*J. Physiol. Sci.*に発表した、視覚経験の遮断後に通常飼育に戻すことで逃避反応の獲得が可能な期間が存在することから、逃避反応を司る神経回路の発達に臨界期が存在することが明らかになった。今後は、刈り込みと回路維持の分子基盤、活動依存的な関係などのシナプス可塑性に関わる素子を明らかにするとともに、生体における臨界期に着目して、思春期の脳の脆弱性や末梢神経損傷における回路改編の臨界期メカニズムについて研究を進める。すでに自閉スペクトラム症モデルマウスの研究や神経損傷による慢性疼痛の臨界期研究の成果の一部を、*Nat. Comm.* 2 報 (三好ら 2022、尾崎ら 2022) に発表した。

## (2) 連携している公募研究で得られた成果

宮田麻理子らは、**A01：宮田 真路** と共同研究を開始し、**A01：村越 秀治**、**A02：下條 雅文**、**A02：山室 和彦**らとは、共同研究や研究協力を検討してきた。

### **A01：宮田 真路**

宮田(真)はペリニューロナルネット(PNN)の臨界期への機能について研究を進めてきた。AggrecanとHAPLN1を共発現させると、興奮性神経細胞に異所的にネット構造をもつPNNを形成することができた。宮田(麻)らは、視床回路の改編についてPNNの関与を調べており、神経損傷によって、一週間以内にある種のPNNの発現が減少することを見出だしている。今後、宮田(麻)らが、異所性PNNが発現した神経細胞の電気生理学的特性、シナプス機能を解析するとともに、異所性PNNの強制発現で視床回路の改編現象を操作する方法を開拓する共同研究を行う。

### **A01：村越 秀治**

村越らはCaMKIIを光照射依存的に活性化することが可能で、かつ低リーク活性、高活性の遺伝子コード型光応答性CaMKIIの開発に成功している。また、高速原子間力顕微鏡(HS-AFM)を用いて、ラットCaMKIIがリン酸化によってキナーゼドメイン内部の凝集を起こし、脱リン酸化酵素への耐性が強いことを明らかにした。宮田(麻)の研究分担者の鳴島は村越 秀治と上丘の研究に関連して、固定標本の免疫組織化学的染色後のデータ解析方法について情報交換を行った。また視床の研究に関連して、新規に開発したウィルスの機能確認実験を村越との共同研究により実施する予定である。

### **A02：山室 和彦**

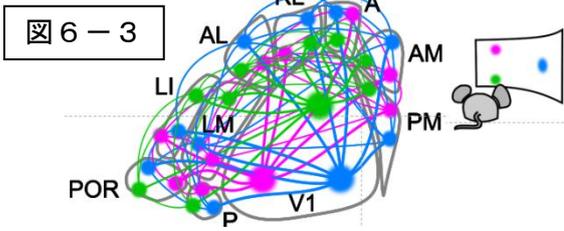
山室は、マウスの深部脳刺激(DBS)の方法を確立し、それによる前頭葉の錐体細胞と抑制細胞のE/Iバランスを変調させることに成功した。宮田(麻)らは、神経損傷マウスにおいて、皮質視床路の活動が低下することで視床回路が改編する傍証を得ている。そこで、山室と連携し、皮質視床路の刺激として、DBSを用いることを予定している。

### **A02：下條 雅文**

下条らは、アルツハイマー病モデルマウスでタウ蛋白の凝集によるグリア細胞と抑制性ニューロンの活動性の変化を見るために、細胞選択的なポジトロン断層撮像法(PET)によるレポーターイメージング技術法の確立と二光子顕微鏡によるカルシウムイメージングで画像計測を行っている。これらの画像の検証のため、下条らはパッチクランプ計測による皮質局所回路の解析を立ち上げようとしており、宮田らが技術支援を行う計画にある。

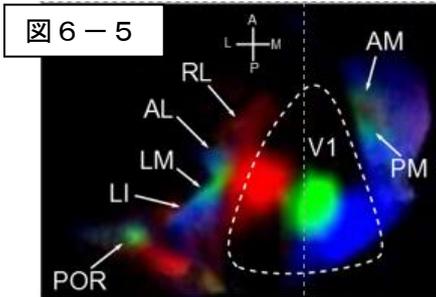
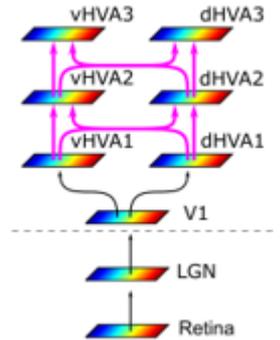
その他、**A01：坂口 昌徳**とは、マウスNREM,REMの自動検出ソフトの提供を受ける予定であり、**A01：疋田 貴俊**の研究者からは情動行動の評価に関しての情報の提供を受けた。**A02：田淵 克彦**から、Neurexin1-3のfloxedマウスの供与をうけた。**A01：竹田 育子**からは、Aldh1l1プロモーター情報の提供をうけ、視床アストロサイトでの発現効率を高めることにつながった。

(1) 研究の進展状況

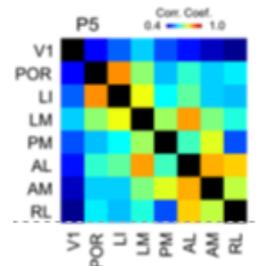


ヒトの脳皮質には 180 にも及ぶ多数の領野が存在し、これらの領野間を結ぶ数千にも及ぶ精密な神経回路による階層的かつ並列的な情報処理は、私たちの脳が複雑かつ汎用的な知性を獲得するための基盤となっている。従来の神経回路発達の研究では、感覚器から脳皮質の入り口まで（視覚の場合、網膜から一次視覚野まで）の神経回路形成については詳細に調べられてきた。一方、大

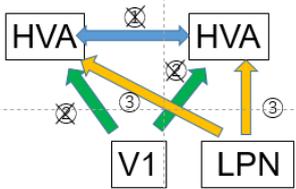
脳皮質の領野の網膜座標が対応した部位間をつなぐ無数の結合（図 6-3）がどのようなメカニズムで 3 次元の脳内で精密に混線なく配線されるのかについてはほとんど分かっていなかった。そのメカニズムの一つとして領野の階層性に従ってより低次な領野からより高次な領野へと順に形成していけば（図 6-4）混線なく配線できると考えられるが、マウスでは生後から開眼までの 2 週間の間に多数の領野間の結合を全て作る必要があり、このメカニズムでは時間がかかり過ぎる。それでは、このような複雑な無数の領野間結合を短時間に混線なく形成するためのメカニズムは何だろうかという問題に取り組み、中間評価実施時まで、その解明を達成した。



生後まもないマウス（5 日齢、P5）の脳皮質の自発活動を観察し、機能的結合のマップを作成したところ、V1 および各高次視覚野に既にレチノトピー（網膜部位対応）が存在し、V1 および高次視覚野のレチノトピーが対応する場所が、同期して自発活動を示すことが観察された（図 6-5 は自発活動の機能的相関マップ）。マウスの両眼を除去したところ、この自発活動は大きく減少することが観察され、網膜由来の活動が、V1 と高次視覚野に伝わっていることが示唆された。それでは、P5 の時点で高次視覚野にみられる自発活動は、V1 から伝わるのだろうか、それとも高次視床（LPN）から伝わるのだろうか。

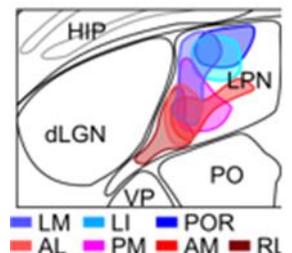


P5での機能的結合の強さを調べたところ、高次視覚野間の相関は強いが、V1と各高次視覚野の間の相関は弱かった（図 6-6 は機能的相関の値の行列）。また、高次視覚野間でも、背側経路の高次視覚野同士の相関は高く、腹側経路の高次視覚野同士の相関も高いが、背側経路と腹側経路に属する高次視覚野間の相関は低かった。



背側経路または腹側経路に属する高次視覚野間で高い相関を示す同期自発活動がどの経路で伝わっているかを検証するため、P5で各高次視覚野に、トレーサーを注入し、P5の段階で、どの解剖学的結合が存在するかを調べた。V1から高次視覚野（HVA）への皮質間投射は

P5でほとんど発達していないことがわかった（図 6-7①）。高次視覚野（HVA）間の皮質間投射もほとんど発達していないことがわかった（図 6-7②）。一方、高次視床（LPN）から高次視覚野への投射は、P5の段階で十分発達していることがわかった（図 6-7③）。背側経路の高次視覚野、腹側経路の高次視覚野はLPNの同じ部位から投射を受けているのかを検証したところ、背側経路・腹側経路によって、LPNの異なる部位から投射を受けていることがわかった（図 6-8）。このことから、P5の段階では、網膜由来の自発活動が、V1を介さず、上丘とLPNを介して高次視覚野に到達している（図 6-10左のP5）ことが示唆され、さらにLPNから背側経路と腹側経路で経路が分離している（図 6-10左のP5）ことが示唆された。実際この経路を網膜由来の自発活動が伝わっていることを、以下の二つの方法で検証した。(1)上丘をGABAアゴニストで抑制すると、高次視覚野の自発活動はとくに腹側経路で大きく減少することを示した (2)LPNをGABAアゴニストで抑制すると、高次視覚野の自発活動は大きく減少することを示した。以上により、各高次視覚野に、上丘と高次視床経由で、網膜由来の自発活動が伝わっていることがわかった（図 6-10左のP5）。



さらに、この網膜から高次視床経由で高次視覚野に伝わってくる自発活動の役割について検証した。

この自発活動は、V1から高次視覚野、または高次視覚野間の結合の形成に重要であると仮説を立てた。これを検証するため、生後すぐにマウスの両眼を除去したところ、V1から高次視覚野、または高次視覚野間の結合の発達が重篤に障害された(図6-9下の図)。

以上、領野間結合が形成される前に、網膜と大脳皮質の多数の視覚関連領野をつなぐ経路が先に形成されることを見いだした(図6-10左のP5)。さらに、この経路を伝播する網膜由来の自発活動により、網膜の場所をあらゆる情報が多数の視覚関連領野に伝えられ、これが教師信号となって、大脳皮質の多数の視覚関連領野の網膜座標が対応

する場所を精密に結ぶ結合が形成される(図6-10右のP10)ことが示された(Murakami et al., 2022, *Nature*)。

本研究は大脳皮質の領野間結合の形成メカニズムを初めて明らかにしただけでなく、早期失明の病態を理解する上でも重要であり、また汎用的人工知能の開発に寄与する可能性がある。

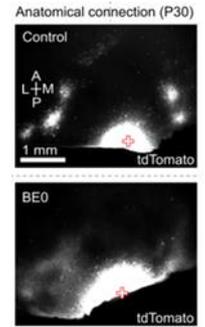


図6-9

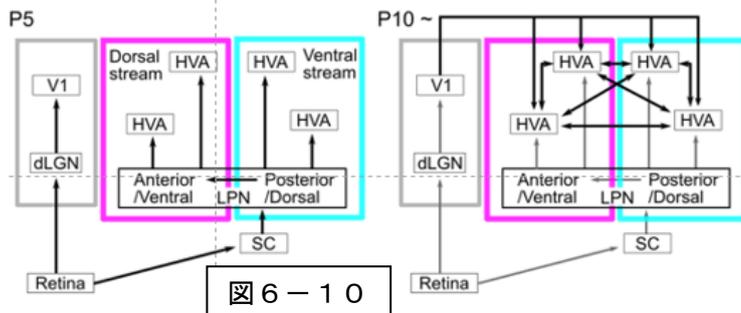


図6-10

## (2) 計画研究と連携している公募研究で得られた成果について

大木らは、公募研究のA01: 廣川 信隆、今井 猛と共同研究を行い、計画研究の内ヶ島、宮田に視覚実験の技術指導を行った。また計画研究の金丸の研究分担者である合原 一幸と共同研究を行っている。

**A01: 廣川 信隆** 臨界期中の視覚野内神経細胞の活動及びシナプスの構造変化について樹状突起内における分子メカニズム、特に同一樹状突起上に存在する複数のシナプスを含んだ領域を対象とした樹状突起リモデリングの基盤となる分子機構の実態についてはほとんど研究が進んでいない。廣川は視覚臨界期中の分子モーターの役割に焦点をあて、マウス視覚野臨界期に相当する生後22日から28日まで、6日間の暗黒飼育をマウスに施し、その後最長で24時間の明環境暴露による光刺激を与え、分子細胞生物学的・遺伝学的解析を行った。臨界期中のマウスの視覚野内の特定 KIF の発現量及びその積み荷の可能性のあるグルタミン酸受容体特定サブユニットの量に著明な変化を認めた。特定 KIF 発現量の分子細胞生物学的或いは、分子遺伝学的操作による視覚機能への影響を解析し、この実験系において二光子顕微鏡によるカルシウムイメージングにより視覚刺激に対する視覚野内の神経活動応答性を解析した。特定 KIF の発現量の操作による視覚機能への影響、可塑的な形態変化の解析、ポストシナプス膜上に存在する特定 KIF の積み荷グルタミン酸受容体量の解析の3点に焦点をあてた研究を行った。これらの結果を論文にまとめている。

**A01: 今井 猛** 生後発達期の臨界期には神経回路のリモデリングが起こることで特異的な神経回路がつくられる。しかしながら、リモデリングの過程において、どのようにして特定の神経突起のみが強化され、それ以外の突起が刈り込まれるのかはよく分かっていなかった。神経突起の刈り込みは、「シナプス競合」によって生じることが知られている。すなわち、一つのポストシナプス細胞において、相対的に強く同期した入力を行うシナプスが強化される一方、弱く、同期しない入力を行うシナプスは刈り込まれる。シナプス競合の実体を明らかにするため、今井はマウス僧帽細胞をモデルとして研究を行った。

神経活動を操作する実験や CRISPR-Cas9 を用いた遺伝学実験により、「勝者」となる樹状突起からの NMDA 受容体入力が、「敗者」となる樹状突起の刈り込みを促進していること、これが RhoA を介して生じていることが判明した。さらに、RhoA の FRET イメージングを行ったところ、NMDA 受容体からの入力は、遠方にある突起では RhoA を活性化するにもかかわらず、活性化された受容体においては局所的に RhoA の抑制を行っており、刈り込みから守っていることが判明した。つまり、NMDA 受容体の活性化は、局所の保護 (save-me signal) とグローバルな刈り込み促進 (lateral inhibition) という二つのシグナルを使ってシナプス競合を引き起こしていることが明らかとなった。このシグナルはマウスバレル野4層の樹状突起リモデリングにおいても重要であることが示され、NMDA 受容体依存的なシナプス除去に普遍的なメカニズムであると考えられる (Fujimoto et al., *Dev Cell* 2023)。基本的な原理は明らかになったが、今後 RhoA が異なる制御を行うための分子機構の解明が待たれる。

## A01: 内ヶ島 基政

### (1) 研究の進展状況

内ヶ島らは、本領域設定期間内に、①独自の生体脳におけるゲノム編集を用いた 1 細胞内在シナプスタンパク質標識技術と、②1 つのニューロン全体から 1 スパインレベルの解像度で定量的に蛍光標識タンパク質を検出するためのイメージング法と、③得られた蛍光シグナルに基づいて個々のスパインの分子発現プロファイルを網羅的に調べる解析手法を開発・統合することで、脳組織中に含まれる 1 ニューロン上の全スパインの分子発現プロファイルを網羅的に計測するための解析パイプラインを構築する。このパイプラインを神経回路再編成に必要なスパイン構造可塑性に関与する内在シナプスタンパク質に適用することで、臨界期に特有の 1 細胞スパイン分子発現プロファイルを明らかにする。これにより、臨界期を支えるスパインの分子基盤から、再編成される神経回路の時空間分布に至るまでが理解可能となり、将来の臨界期操作に向けた生物学的基盤の構築が推進される。

中間評価までの約 2 年半で、1 ニューロン上の多数のスパインを 1 スパインレベルで網羅的に計測・解析するための解析パイプラインの構築と、スパイン構造可塑性関連タンパク質への応用を当初の計画通り達成した。具体的内容を以下に述べる。

まず、生体脳におけるゲノム編集技術と化学タグを融合させた 1 細胞内在シナプスタンパク質標識技術を確認した。これまでに 12 種類のシナプス分子やシグナル伝達分子に対するゲノム編集分子標識ツールを作製した。この中にはスパインの可塑性発現に重要とされる AMPA 型または NMDA 型グルタミン酸受容体のサブユニットや、シナプス後部の主要な足場タンパク質である PSD95、同じくシナプス後部に局在する RasGAP タンパク質が含まれる。化学タグ蛍光リガンドの豊富なレパートリーを利用することで、同一タンパク質の中で細胞表面と細胞内に局在するそれぞれの亜集団を標識仕分けることや、異なる種類の化学タグを用いて別々の内在タンパク質を同一細胞にて同時に標識することに成功した。

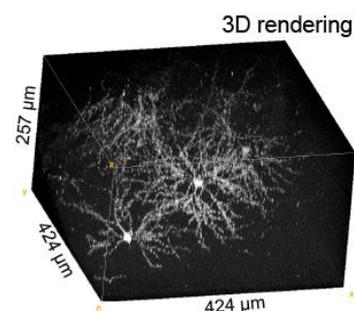
次に、内在タンパク質が標識された単一ニューロンのイメージング条件の最適化を行った。深部観察に優れたシリコン油浸対物レンズを用いて、厚みのある固定脳組織切片（厚さ 80-100  $\mu\text{m}$ ）を観察することで、147 x 147 x 100  $\mu\text{m}$  の広範囲から、個々のスパインを識別するのに十分な高い解像度とシグナルの定量性を兼ね備えたスタック画像の取得に成功した。さらに、組織透明化法 SeeDB2G（公募研究 A01: 今井猛が開発）との組み合わせにより、より厚みのある組織切片から 424 x 424 x 257  $\mu\text{m}$  のイメージングボリュームを得た（図 6-11）。これは単一ニューロンの樹状突起の大部分をカバーしており、後述の方法にて最大 4025 個のスパインが検出された。

さらに、得られた画像の解析を最適化するため、シグナルの輝点を画像上で半自動的に識別しながら興味領域を設定し、それぞれの蛍光輝度値を計測

する ImageJ マクロや、得られた各スパインにおける蛍光輝度値をカラーマッピングするための Matlab コードを独自に作成した。従来、数千個にも及ぶスパインの蛍光画像解析は、労力と時間のコストを考えるとほぼ不可能であったが、本研究によって 1 細胞あたり最短で 30 分程度に短縮され、解析効率が格段に向上した（図 6-12）。さらなる解析効率の向上を図るため、九州大学備瀬竜馬准教授との共同研究で人工知能による深層学習の導入を試みている。解析効率の向上に加え、樹状突起の各フラグメント間の比較が可能になる等、有望な結果を得つつある。これまでに、計 12 個のニューロンからニューロン 1 個あたり 1108~4025 個にも及ぶスパインにおける内在シナプスタンパク質の発現プロファイリングに成功した。

以上の内容は、現在、臨界期研究に資する技術開発論文として投稿準備中である。また、これ以外の成果の一部については、化学タグを用いたイメージング法に関する共同研究論文として発表した（Hanaoka et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2022）。さらに、臨界期との関連が知られる自閉症関連シナプス接着分子 Nlgn3 についての総説論文を筆頭責任著者として発表した（Uchigashima et al., *Front. Mol. Neurosci.* 2021）。この他

図 6-11



内在 AMPAR が化学タグ標識された単一大脳皮質ニューロンのボリュームイメージング

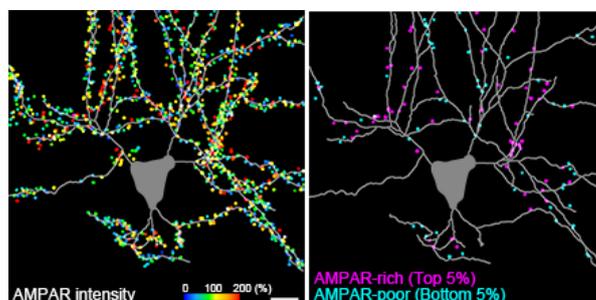


図 6-12 各スパインにおける内在 AMPAR の発現強度マッピング

に、脳組織における 1 ニューロン上の各スパインの分子発現プロファイルの網羅的解析方法に関する成果発表として、同志社大学脳科学セミナー等にて招待講演を 4 回、学会発表を 3 回行なった。

今後は、これまでに開発した 1 細胞網羅的スパイン分子発現プロファイル解析をマウス 1 次視覚野の臨界期に応用することによって、臨界期を特徴づけるスパイン分子発現プロファイリングを進める予定である。一方、当初の計画では、生体脳内にて蛍光標識された内在シナプスタンパク質に加えてスパインの構造もタイムラプス観察することで、スパインの分子発現と構造変化の相関までを明らかにする予定であったが、内在タンパク質の標識蛍光が想定以上に暗いため、定量的な観察に至っていない。標識に用いるタグを変更する等の改善が必要と考えている。

## (2) 計画研究と連携している公募研究で得られた成果について

内ヶ島らは、公募研究の **A01: 竹田 育子、中川 直樹、A02: 実吉 岳郎**と共同研究を行い、**A01: 鈴木 崇之**と共同研究の可能性について検討してきた。

### **A01: 鈴木 崇之**

鈴木は、ショウジョウバエの羽化直後にのみ認められる匂い刺激特異的な神経軸索退縮に伴う神経回路の再編成を臨界期のモデルとして、その神経回路再編成が起きる時期と起きない時期の神経軸索終末に発現するタンパク質の相違を BioID 技術によって網羅的に探索している。内ヶ島は、鈴木らが BioID による探索によって得たタンパク質の臨界期における機能を調べるため、それらのタンパク質を可視化あるいは操作可能とするゲノム編集技術の提供を検討している。

### **A01: 竹田 育子**

竹田は、神経回路再編成におけるミクログリアの果たす役割に着目し、異種感覚間可塑性に伴うミクログリアの遺伝子発現変化、神経回路の機能的結合の変化、個体レベルでの感覚識別学習効率の変化を階層別に調べている。これまでに、単眼遮蔽モデルマウスの高次視覚野におけるミクログリア依存的な神経回路再編成を明らかにした。ここでの生体脳内ミクログリアの観察は、頭蓋骨除去を通じて行われるため、ミクログリアの好ましくない活性化を引き起こす危険性を孕んでいる。そこで、インタクトなミクログリアのイメージングを行うため、内ヶ島は自らが開発中の頭蓋骨透明化による低侵襲生体脳イメージング法を竹田の課題に応用するための共同研究を行った。

### **A01: 中川 直樹**

中川は、臨界期の神経回路再編成の細胞メカニズムとして樹状突起精緻化に着目し、その制御機構をゴルジ体という観点から調べている。これまでに、大脳皮質一次感覚野 4 層ニューロンにて NMDA 受容体を介した興奮性入力によるゴルジ体の細胞内局在制御機構の存在を示し、同機構が樹状突起精緻化に必要であることを明らかにした。さらに、樹状突起精緻化の過程をシナプスレベルで調べるため、内ヶ島はゲノム編集を介した 1 細胞内在分子標識技術の提供を通じて、興奮性シナプス伝達に関わる NMDA 受容体と AMPA 受容体の発現局在を可視化するための共同研究を行った。これまでに大脳皮質一次感覚野 4 層ニューロンの臨界期において AMPA 受容体の可視化に成功した。

### **A02: 実吉 岳郎**

実吉は、臨界期シナプス可塑性におけるシナプス強度を維持するためのメカニズムとしての液-液相分離に着目し、液-液相分離の薬理学的操作の実現とそれを用いた臨界期の操作を目指している。これまでに、液-液相分離の形成における CaMKII 分子のシナプス内局在の重要性を明らかにした。内ヶ島らは、すでに確立したゲノム編集技術を介した内在 CaMKII 分子標識ツールを提供した上で、内在 CaMKII 分子の局在操作に応用するための共同研究を行った。実吉らの手によって神経細胞における CaMKII 遺伝子のゲノム編集による改変に成功しており、今後の研究の進展が見込まれる。

この他に、**A01: 今井 猛**とは、今井らが独自に開発した組織透明化技術を内ヶ島の計画研究へ応用するための情報交換を行なった。

## A01: 辻 晶

### (1) 研究の進展状況

By the end of the project period, the present project aims to collect two complementary datasets to assess how much variability in critical period (CP) timing of human infants can be explained by environmental differences. The overall and mid-term goals as well as the current execution state of both sub-projects are discussed in turn.

#### **Longitudinal individual differences dataset**

This dataset has the goal to link two main relevant sources of environmental input, linguistic and social, to infants' language outcomes on the levels of sounds, words, and syntax. Environmental input is collected via at-home recordings to obtain a faithful representation of infants' actual input, while language outcomes are assessed in rigorous lab experiments and parental questionnaires.

##### Project content and its modifications

Data collection was originally planned as a combination of at-home environmental language recordings and in-lab behavioral and electroencephalography (EEG) experiments on language outcomes, starting at 1 month of age. This plan had to be modified due to pandemic restrictions, to still start longitudinal data collection early enough to finish within the project period. We excluded EEG data collection from the longitudinal sample since it requires prolonged close contact. Instead, we now collect a cross-sectional sample of EEG data, which is possible now that pandemic constraints have eased. We also raised the starting age from 1 to 6 months, a less vulnerable population which still allows to straddle critical periods for speech sounds. Outcomes will be quantitative data on infants' linguistic input (e.g., quantity of speech sounds and words) as well as social-communicative environment (e.g. turn-taking, number of talkers, communicative content) on the one hand, and language outcomes (early speech perception, word recognition, vocabulary and syntactic development). This dataset will allow us to assess the degree to which variability in linguistic and social input can predict language outcomes on multiple levels.

##### Project timeline and its modifications

We are around a year delayed in terms of longitudinal data collection since we had to pause data collection completely for more than a year. We made up for this by raising the starting age from 1 to 6 months, overall longitudinal data collection per infant now only takes 12 instead of 17 months, which, given the staggered starting dates of individual data collection, means that we can end overall data collection around the end of FY2024 as foreseen, and to dedicate the remainder of the project period to continued analysis and write-ups.

##### Project status

As of now, we have collected a sample of 40 6-months-old infants' data which are progressively followed through at 9, 12, 15, and 18 months of age (we foresee having 30 infants in the final sample). We have started hand-coding part of these data as well as developing automatic analysis pipelines for large at-home audio data (Li et al., 2022; we will have ca. 2400h of audio at the end of data collection).

#### **Cross-sectional dataset**

The second dataset will zoom in on one particular phenomenon: Perceptual attunement to native speech sound contrasts. By testing infants on an unprecedented large variety of contrasts in an online study, we will provide a detailed account of environmental influences on infants' early speech sound acquisition.

##### Project content and its modifications

We will test infants on speech sound contrasts varying in nativeness, frequency of occurrence, and acoustic distance. In order to make it possible to test infants on such a large amount of contrasts, we will use online studies, that is, test infants via webcam remotely from their homes. The bulk of this project is therefore technological development of online testing methods for this purpose.

##### Project timeline and its modifications

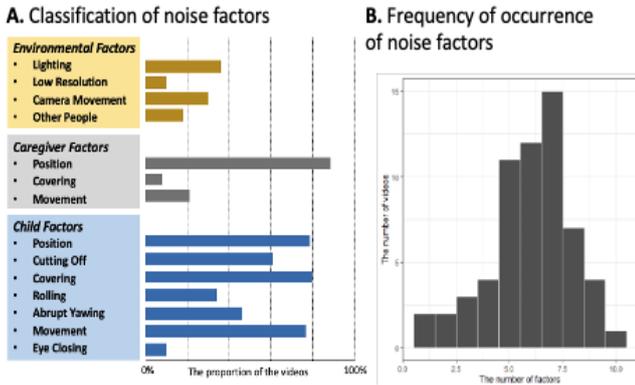


図 6 - 1 3 Identified noise factors in infant online experiments.

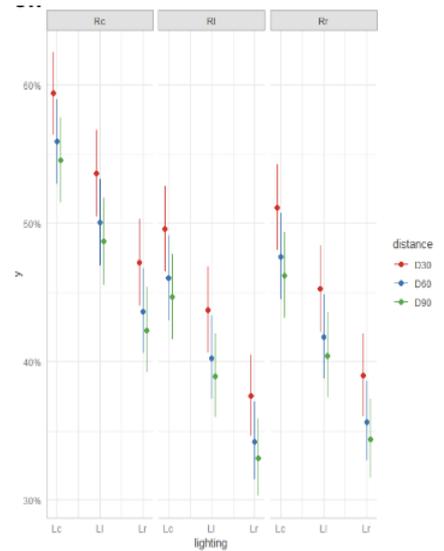
### Project status

We have progressed on technological development. We first collected pilot online data from around 50 US American infants on an English-language platform to test the procedure and develop protocols. We are now actively working on translating the platform to Japanese so that Japanese caregivers can access it (Zaadnordijk et al., 2021). In parallel, we have analyzed 61 videos from infant at-home experiment to identify sources of noise (図 6 - 1 3), and we have conducted rigorous tests with adults to find out which of these noise sources are most detrimental to automatic gaze direction coding (Hagihara et al., 2022; Tsuji et al., 2022).

### Other work

During the first period of the pandemic where we were not able to run experiments, we analyzed existing datasets to gain insights on the role of household factors on vocabulary development (Havron et al., 2022).

図 6 - 1 4 Noise factors (lighting, distance from screen, head orientation) differentially affect automatic gaze direction coding.



## (2) 計画研究と連携している公募研究で得られた成果について

辻らは、公募研究の A01: 福田 敦夫、A01: 疋田 貴俊と研究協力と共同研究について検討してきた。

### A01: 福田 敦夫

出生前の母親の精神的ストレスが統合失調症や自閉症のリスクの環境要因であるという疫学的証拠に基づき、福田らは、この関連性を説明する遺伝子と環境の相互作用を調査している。母親のストレスが早期言語習得にも影響するかどうかを調べるために、母親のストレスが早期言語の結果に与える影響に関する疫学データを報告した (Havron et al., 2022)。福田の研究で解明された経路が、母親のストレスが言語習得に与える影響の説明にも適用できる可能性があるか議論する。

### A01: 疋田 貴俊

社会的相互作用は、幼児期や思春期の臨界期における学習を推進する重要な要素である。疋田らは、遺伝子と社会環境の相互作用が、神経回路の可塑性と思春期の精神疾患の発症に果たす役割を研究している。また、辻は、臨界期の社会環境が言語習得の結果に及ぼす役割についても調査している。そこで、社会的遮断が遅延した言語習得結果に与える影響を説明するのに、疋田の研究結果が役立つかを議論する。

## A02: ヘンシュ 貴雄

### (1) 研究の進展状況

生後初期には脳のさまざまな機能が発達する臨界期が存在することが知られている。これまでは視覚や聴覚など比較的単純な機能の臨界期メカニズムが研究対象とされてきた。これまでの研究で、ヘンシュは、視覚系における臨界期可塑性の開始時には、高まった注意度と従来関連づけられているガンマ振動が、感覚遮断にて一時的に上昇することを発見した (PNAS 2023)。一方、認知や注意などの高次機能の発達にも同様に生後初期の臨界期の存在が示唆されているものの、その詳細は明らかになっていない。また、臨界期はその終了後においても、特定の神経回路の操作により再開することが可能である場合がある。この操作は主に分子的・薬理的手法により行われてきたが、近年ヘンシュらは、これが行動的な過程により可能であることを示唆する結果を得ている。特に、特定のモダリティに対する注意がその対象で起こる可塑性を促進し、神経回路を再編成することにより臨界期を再開できる可能性がある。

本研究では注意がどのような臨界期メカニズムにより影響を受けるか、また注意が神経回路再編と臨界期再開にどのような影響を及ぼすかという双方向のインタラクションを解明することを目指している。注意の形成に重要な臨界期を特定するために、生後初期の複数の時期にストレス等の外的刺激を与え、成体での注意機能に及ぼす影響を行動実験により測定する。また注意と関連の深い前頭前野等を主なターゲットとして、臨界期での外的刺激が引き起こす分子レベルでの神経系の変化を測定し、その注意との因果関係をを検証する。注意が臨界期可塑性に及ぼす影響を調べるためには、まず既知の可塑性関連分子や神経活動が注意過程により変化するかどうか検証する。そして同定された神経系の変化を実験的操作により引き起こし、成熟動物で臨界期が再開されるかどうかを検証する。

これまでは主に注意を形成する臨界期の特定、およびその分子メカニズムの同定に取り組んだ。まず生後初期の複数の時期において育児放棄を模倣した心理的ストレスをマウスに与え、マウスが成体に成長した時点での注意機能を2選択肢視覚的注意課題により測定した。その結果、生後1週間 (P2-9) の時期におけるストレスが成体での注意機能を阻害することがわかり、注意発達の臨界期が生後初期に存在することがわかった。次にこの臨界期ストレス後のマウスにおいて前頭前野の遺伝子発現変化を調べたところ、注意と関連の深いドーパミン受容体の特定のサブタイプにおいて発現量が変化することが分かった。この発現量変化に拮抗する薬理学的操作を前頭前野に施したところ、注意機能が改善することが確かめられた。これらの結果から、生後1週間の臨界期での経験は前頭前野のドーパミン受容体の変化を介して、注意機能を形成することが明らかになった。

さらに、臨界期ストレスは視床下部において覚醒促進因子であるオレキシンの発現量を増加させること、またノンレム睡眠を低下させることが分かった。これと関連して、前頭前野に酸化ストレスの上昇が見られた。この睡眠障害を模倣する断眠プロトコルを通常育成マウスに施したところ、臨界期ストレス後マウスに見られる前頭前野の酸化ストレス上昇、ドーパミン受容体の変化と注意障害の全てを模倣することが分かった。このことから、注意形成に必要な臨界期は睡眠機能の形成にも密接に関わることが示唆された。

図6-15は、臨界期可塑性、注意、神経回路再編、睡眠制御、酸化還元バランス、ドーパミン受容体との関係を示している。

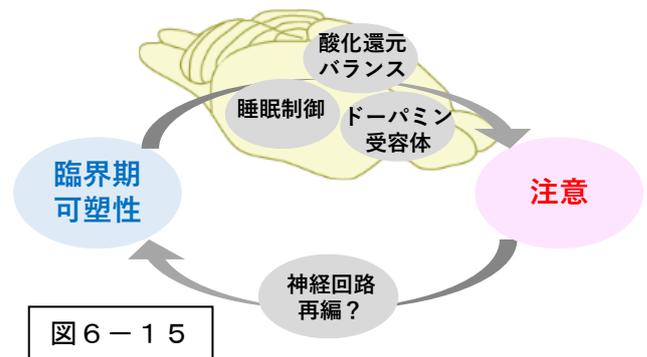


図6-15は、臨界期可塑性、注意、神経回路再編、睡眠制御、酸化還元バランス、ドーパミン受容体との関係を示している。

### (2) 計画研究と連携している公募研究で得られた成果について

ヘンシュは、A02: 渡部 喬光が見出した自閉スペクトラム症患者における全脳神経遷移ダイナミクス

の特徴と同様の現象が、自閉症モデルマウスにおいて認められるかどうかを、共同研究により調べている。さらに、**A01：坂野 仁**とは、嗅覚刷り込み記憶の臨界期における眼窩前頭皮質の可塑性について、**A01：上川内 あづさ**とは、ショウジョウバエの歌識別学習の臨界期における *neuromodulator* の役割について情報交換を行い、これらの臨界期現象の基盤となる共通原理の解明に向けた共同研究を計画している。坂野と上川内は、これまでに以下のような成果を挙げた。

#### **A01：坂野 仁**

マウスは個体や種の存続のために、嗅覚系を介して、エサの探索や仲間の識別、天敵からの回避などの本能判断を下している。しかしこれまでの坂野らの研究から、幼少の臨界期に特定の匂いを嗅がせておくと、好意的な匂いとして刷り込み記憶されることが明らかとなった。そこで本研究では、幼少期の匂い暴露によって、脳内の神経回路にどのような影響が生じ、匂いの質感が変化するかを調べた。

授乳期の母親の腹に、忌避性の匂いである 4-メチルチアゾール(4MT)を塗布して刷り込むと、仔マウスは 4MT に対して誘引行動を示すようになった。このような匂い刷り込みによって影響を受ける脳領域を特定するため、神経活動の指標となる *c-fos* 遺伝子の発現を *in situ hybridization* 法によって解析した。その結果、4MT を含む忌避的な匂い物質によって活性化される脳領域 (室傍核、分界条床核、扁桃体中心核) の活性化が、4MT の刷り込み記憶によって抑制されていることを確認した。一方、報酬学習や意思決定に関わると考えられている領野 (眼窩前頭皮質) の活動が、4MT の刷り込み記憶によって新たに活性化されることを見出した。更に、4MT の刷り込みを行ったマウスでは、化学構造上は全く似ていない別の不快臭 (プロピオン酸) に対する忌避行動も抑制されていることを発見した。以上の知見は、仔マウスが生得的な質感に関わらず、生存のために様々な環境の匂いに順応できる能力を有していることを明らかにした。

#### **A01：上川内 あづさ**

ショウジョウバエは「求愛歌」と呼ばれる種に固有なリズムの羽音を用いて求愛する。この求愛歌は近縁種間で異なるリズムを持ち、異種間交配を避ける一要因となる。近年上川内らは、音声認識学習のメカニズム研究を進めるモデルとして、ショウジョウバエの歌識別学習パラダイムを確立した。これは、歌のリズムの聞き分け能力が、同種のリズムを持つ歌を聞く経験によって向上する現象である。本研究課題では、この現象を利用して、臨界期での可塑性を担う神経機構に迫ることを目的とした。まず、この歌識別学習に関与する神経修飾因子のスクリーニングを実施した。哺乳類にも共通する神経修飾因子であるドーパミンやセロトニンの関与を調査するため、RNAi 法を用いて、特定のニューロンでのドーパミン受容体、セロトニン受容体の発現を個別に抑制した個体を作製した。これらの遺伝子発現抑制個体を用いた歌識別学習行動を解析した結果、それぞれ関与が示唆される受容体の同定に成功した (Imoto et al., 投稿準備中)。また、歌識別の神経回路機構を理解するため、異なる歌リズムを持つ近縁種の歌識別神経回路の構造及びリズム応答性をキイロショウジョウバエと比較した。その結果、特定リズムの歌への応答制御に関わる聴覚二次ニューロンの応答性に、種間差があることを見出した (Ohashi et al., 2023)。以上により、ショウジョウバエの歌識別学習を制御する神経機構の一端が明らかになった。

(1) 研究の進展状況

金丸らは、臨界期の開始・終了・再開のメカニズムを計算論的神経科学の観点から明らかにすることを目指している。臨界期の開始には、神経回路の興奮性シナプスと抑制性シナプスの強さのバランス (E-I balance) が、臨界期の終了には注意に関わるニコチンアセチルコリン受容体 (nAChR) をもつニューロンの働きの抑制が関わっていることが明らかになりつつある。そこで E-I balance や注意の効果を大脳皮質の層構造に取り入れたモデルを作成し、臨界期のメカニズムを数値的に解析する。さらに、臨界期の「神経回路網再編成の可能性が高い限られた時期」という性質を、ネットワークの情報処理能力の高さととらえ、その学習性能を評価することで臨界期の性質を理解する。

以上の目標に対し、中間評価実施時までにはモデルの構築とそのダイナミクス解析、さらにはモデルの学習性能を評価するための枠組みが決定されている必要があった。

モデルの構築に関しては、計画研究班のヘンシュの協力のもと、皮質第 2/3 層の興奮性ニューロン集団と皮質 4 層の抑制性ニューロン集団、そして皮質 1 層の nAChR を持つ抑制性ニューロン集団からなるネットワークモデルを構築し、そのダイナミクスを解析することができた。

ネットワークの E-I balance を評価する指標として、入力 E/I 比 (iE/I) と機能的 E/I 比 (fE/I) を導入した。iE/I は興奮性ニューロンへの興奮性シナプス入力との総和と抑制性シナプス入力の総和の比であるが、実験系で iE/I を求めることは難しい。一方、fE/I は Bruining ら (2020) により定義されたものであり、一次元時系列のみから計算することができ、モデルと実験との比較が容易であるという特長がある。我々のモデルでは、おおむね同一の活動度で iE/I と fE/I がともに 1 付近となり E-I balance が

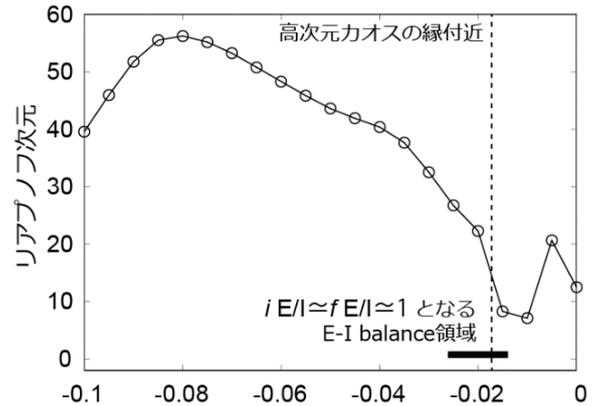


図 6-16 抑制性細胞集団の活動度

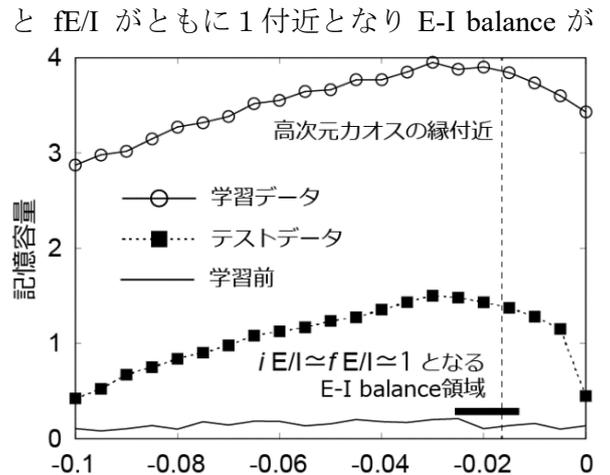


図 6-17 抑制性細胞集団の活動度

と fE/I がともに 1 付近となり E-I balance が実現されることが明らかになった。

E-I balance 領域の周辺でリアプノフスペクトラムおよびリアプノフ次元による非線形解析を行うと、ネットワークのダイナミクスが高い次元を持つカオスダイナミクスであることが明らかになった (図 6-16)。これは、Vreeswijk と Sompolinsky (1996) の先駆的な研究とも対応する結果である。さらに、E-I balance 領域の近くでは、高次元ダイナミクスと低次元ダイナミクスとの間でネットワークの状態がランダムに遷移する高次元カオスの縁と呼ばれるべき現象も見出された。これらはネットワークの情報処理能力に関わる性質である。

ネットワークの学習性能の評価に関しては、機械学習のリザーブ計算の仕組みを用い、外部入力情報をネットワークに留めておく短期記憶タスクにおいて、E-I balance が保たれているときに (すなわち、高次元カオスの縁の近くにおいて) 記憶容量が最大化することを見出した (図 6-17)。これは、E-I balance 下のネットワークの情報処理能力が高いことを示す一例と言える。図 6-16 および図 6-17 は E-I balance の実現、高次元カオスの縁、記憶容量の最大化がほぼ同じ活動度の領域で実現されることを示している。この事実が、臨界期の性質を考える上で重要になると考えられる。今後は、ネットワークの学習に関してより詳細な研究を進めていく。

さらに現在、実際の神経ネットワークで観測される E-I balance に密接に関連する興奮性シナプス後電位 (EPSP) のロングテール分布特性やニューロンの持つ多様な時間履歴効果を組み込んだリザーブの構築を行い、実際の神経ネットワークに近い環境下での E-I balance やダイナミクス特性の情報処理能力に関する研究を進めている。現在までに、テール部分に位置する EPSP が、gamma 波帯域の再帰的な神経活動の相互作用を強化することで、リザーブの性能向上を引き起こし、その性能向上は強い E-I 比への依存性を示すことを明らかにした。また、ニューロンの複数の時間履歴効果についてもリザーブの性能を向上する適切な組み合わせが存在することを明らかにしている。

また、このようなネットワークモデルを利用した研究だけでなく、アセチルコリン神経系や青斑核といった注意に関連する神経活動特性を含有する瞳孔径から、内在する神経活動のアトラクタを再構成することを目標に、瞳孔径に対して非線形時系列解析を進めている。現在までに、非線形時系列解析に必要なハイパーパラメータの値域を特定し、実際の注意機能に関連した特徴量（時系列パターンの複雑性と左右瞳孔径の同期性）を捉えている。

## （２）計画研究と連携している公募研究で得られた成果について

金丸らは、**A01：能瀬 聡直**、**A01：橋本谷 祐輝**との研究協力と共同研究について検討してきた。また、研究分担者の**合原**は計画研究代表者の**大木**と共同研究を行っている。

### **A01：能瀬 聡直**

金丸らのモデルには電気シナプスと化学シナプスが存在するが、成長の過程におけるそれらの役割の変化は現時点では考慮していない。一方、公募研究班の能瀬は、ショウジョウバエの胚発生過程における電気シナプス依存性回路とそれによる運動経験と感覚フィードバックの作用の重要性を議論し、それが化学シナプスによる完成回路へ至るプロセスとその臨界期制御機構の解明を目指している。また、一般的な機械学習においては、学習を担うシナプスは化学シナプスのみを想定していることがほとんどである。以上より、学習過程における電気シナプスの役割の検討は金丸らの研究の拡張に関する方向性として重要であり、今後の連携を検討する。

能瀬は、ショウジョウバエ幼虫の体性感覚を担うニューロンにおいて、運動回路編成には臨界期が存在することを示している。さらに、神経回路再編に関して、運動出力を介した体性感覚フィードバックが必須であることを示している。

### **A01：橋本谷 祐輝**

金丸らは、臨界期での E-I balance 下ネットワークにおける学習（機械学習も含む）について研究を進めている。一般に、ニューラルネットワークによる機械学習では、学習の過程においてシナプスが興奮性／抑制性の両方の性質を持ち得ることが通常想定されている。一方、生体においては、神経細胞は興奮性か抑制性のどちらか一種類であり、機械学習的なシナプスの興奮性／抑制性の性質の変化は起こり得ないと考えられてきた。この問題に関連し、橋本谷は、乳頭体上核と歯状回における興奮性ニューロンに形成されるシナプスにおいて、グルタミン酸と GABA が共放出されることを明らかにしており、その臨界期における役割を議論している。このように一つのシナプスに「興奮性」と「抑制性」の両方の機能が現れることは、ネットワークの学習アルゴリズムを考える上では重要になると思われるため、連携して研究を行う。

橋本谷は、乳頭体上核線維から歯状回新生ニューロン（新生顆粒細胞）へのシナプスにおいて、グルタミン酸と GABA の共放出が成熟するまでの発達分化過程を調べている。その結果、GABA 応答のみが見られ、グルタミン酸応答が生じないことが明らかになっており、どの時期からどのようなメカニズムでグルタミン酸応答が生ずるのかを今後調べる計画である。

## A02: 高橋 琢哉

### (1) 研究の進展状況

脳卒中後に神経回路の可塑性が上昇し機能回復の能力が高い一種の「臨界期」が生じることが知られているが、そのメカニズムと発達期臨界期の共通点や相違は明らかになっていない。本計画研究では、神経可塑性を中核的に担う興奮性グルタミン酸 AMPA 受容体と抑制性 GABA 受容体の PET プローブ ( $^{11}\text{C}$ ]K-2,  $^{11}\text{C}$ ]flumazenil)を用いて、脳卒中亜急性期における麻痺や失語の機能回復程度と $^{11}\text{C}$ ]K-2 と $^{11}\text{C}$ ]flumazenil の PET 画像から測定される脳内 AMPA 受容体/GABA 受容体発現比との相関を解析し、脳内 E-I balance と機能回復との関係を明らかにすることを領域設定期間内における目的としている。中間評価時点までに、横浜市立大学病院において $^{11}\text{C}$ ]flumazenil の合成と PET 撮像体制を確立すること及び上記目的を達成するための特定臨床研究の開始を目的としていたが、両者は予定通りに達成された。特定臨床研究は実施計画番号 jRCTs031220365 として jRCT (臨床研究等提出・公開システム) に登録されている。また予備的検討として、上記と並行して、これまでに得られたデータに基づいてリハビリテーション開始前の脳内 AMPA 受容体発現密度とリハビリテーション効果の予後の相関を示す脳内領域を明らかにするための解析を行なった。さらに、対照として用いることになる健常者 (非疾患対象者) の $^{11}\text{C}$ ]K-2 と  $^{11}\text{C}$ ]flumazenil の PET 画像の収集を行った。また、計画研究班の牛場と連携し、脳卒中リハビリテーションに対する BMI 介入時の E-I balance を検討するための臨床研究計画について策定を開始した。

### (2) 各計画研究で得られた成果、及びそれぞれの計画研究と連携している公募研究で得られた成果について

高橋は、A02: 竹居 光太郎および A02: 村松 里衣子と連携して研究を進めた。

#### A02: 竹居光太郎

横浜市立大学の学内の研究連携組織を活用しつつ、機能回復に関する医師主導治験・臨床研究の情報交換を行なった。今後、特にヒトにおける機能回復の治験・臨床研究に関してのミーティングを重ねていく予定である。

竹居は、神経回路形成因子 LOTUS に関して、以下の成果を得た。

LOTUS-Tg マウスでは老齢化しても海馬における LOTUS 発現量は WT マウスに比して約 1.5 倍の量が存在し、培養海馬神経細胞におけるシナプス密度は有意に高く、生体においても同様でことから、LOTUS の過剰発現は加齢によって減少するシナプス密度を阻止したと考えられた。また、老齢化 WT マウスに IL-6 を投与したところ、海馬におけるシナプス密度は WT マウスに比して増加する傾向が示され、IL-6 投与による誘導的過剰発現によって神経可塑性の減弱を阻止する可能性が考えられた。さらに、老齢化 LOTUS-Tg マウスと IL-6 投与老齢 WT マウスの記憶・学習能を社会的認知機能テストを用いて解析したところ、WT マウスでは記憶能が加齢に伴って減弱していたのに対して、LOTUS-Tg マウスでは有意に記憶能が亢進していた。また、IL-6 投与老齢マウスでも WT マウスに比して記憶能が保持される傾向が示された。

#### A02: 村松里衣子

国立精神・神経センターの村松とは、秘密保持契約を締結した上で、定期的に相互の研究室の研究員が発表・討論を行う形式でセミナーを行なった。

2021 年 11 月 16 日 宮崎智之(横浜市立大学)

2022 年 2 月 1 日 田辺章悟(国立精神・神経医療研究センター)

2022 年 4 月 15 日 阿部弘基(横浜市立大学)

2022 年 10 月 25 日 植田堯子 (国立精神・神経医療研究センター)

2023 年 4 月 21 日 永露 毅 (横浜市立大学)

村松は、アルツハイマー型認知症モデルにおける脳機能変化に対して末梢の環境が与える影響を検討した。特に老化に伴う免疫系の変化に着目し、若齢マウス由来の骨髄と老齢マウス由来の骨髄をアルツハイマー型認知症モデルに移植し、分子・組織・行動に与える作用を検討した。その結果、若齢骨髄移植群と比較して、老齢骨髄移植群では、脳内の免疫系細胞における遺伝子発現に顕著な差が認められた。特にミクログリアやマクロファージにおける遺伝子発現の変動が認められ、その中には Nlrp3 などインフラマソームに関わる遺伝子が含まれていた。免疫老化に伴う分子発現変化が脳組織に与える作用として、スパインの数の減少を検出した。恐怖条件付け試験を行い、老齢骨髄移植群では若齢骨髄移植群と比較し、freezing 時間が長い様子を観察した。また今後、老化骨髄細胞に対して Nlrp3 の発現抑制を施し、同

細胞をアルツハイマー型認知症モデルに移植して検討を行うため、骨髄細胞でのゲノム編集手法を確立した。

## A02: 牛場 潤一

### (1) 研究の進展状況

2020-2021年度は、実験プロトコルと解析パイプラインの確定を目標として研究活動を推進した。具体的にはまず、近隣大学に設置されている3テスラMRI施設を実験実施場所として研究計画を起草して学内生命倫理委員会に提出し、承認を得た。安全委員会からも実施許諾を得た。次に、手指運動想起課題中の脳状態を頭皮脳波から同定し、一側半球体性感覚運動野の興奮性上昇にともなう電動装具をアクチュエートするBMIをMRI前室に設置するための各種手続きを完了させ、装置設置を完了した。また、健康成人28名を被験者として、1回60分の操作訓練を実施し、脳波へのノイズ重畳性を検証した。ノイズ低減のための装置改修とプログラムの修正を経て、ヒストリカルデータと同等の信号品質が取得できることを確認した。次に、BMI前後で計測するrsfMRIのパラメータプロトコルの作成をおこなった。TR 3,000ミリ秒にて安静開眼10分間のrsfMRIを計測し、全脳ダイナミクスを取得することを想定し、各種ノイズ除去パイプラインを調整し、脳領域間の相関マップやそのほか構造変化を捉えるための分析基盤の整備と表示のためのダッシュボード整備を実施した。また、神経回路の電気生理学的興奮性を確認するために、MRIナビゲート下で経頭蓋磁気刺激を適用し、誘発筋電図上の変化を取得する系の構築を実施し、慶應義塾大学理工学部に整備した。以上の検討を通じて、脳回路操作が可能となるBMI実験プロトコルと解析パイプラインの2021年度版ドラフトを完成させた。

2022年度は確立したBMI実験プロトコルと解析パイプラインを運用し、健康者を対象にBMIパラメータの異なる4アームの並行間比較対象試験(各群18名)を実施し、MRI等を用いた機能評価によって、被殻、中心前回、ローランド弁蓋部等で有意な脳活動の検出に成功した。

2023年度は、承認を得た倫理申請内容に基づいてブレイン・マシン・インターフェース(Brain-Machine Interface, 以後BMI)を用いた一側手指ハンドグリップ想起課題の介入試験を実施して、頭皮脳波および磁気共鳴画像を取得して、機能代償回路の形成をガイダンスし分析するための至適な介入量と解析パイプラインの同定を試みた。当初想定では、過去の経験に基づいて、60分程度の反復的なBMI介入を2週間ほど介入する設定であったが、実験効率を優先してこれを短縮してトライアルした結果、最終的には30分間の単回介入であっても運動関連脳領域(灰白質領域)および皮質脊髄路(白質領域)に部位特異的な構造変化を誘導することが確認できた(図6-19)。この予備的検討の結果は学術成果として切り出して、一部追加実験結果を加えて *Cerebral Cortex* 誌への掲載に至った。

また、頭皮脳波に対する信号処理方法を改善させた結果、従来よりも高い感度で大脳皮質運動野の活動情報を読み出すことができるようになったことから、この技術を利用して脳梁を介した大脳半球間抑制の自己調整訓練をBMIで行えるのではないかと着想し、その検証を行なった。その結果、被験者はBMIを利用することで随意的な半球間抑制が調節できるようになり、経頭蓋磁気刺激法によってその生理学的裏付けを担保することに成功した。以上の成果は *eLife* 誌への掲載に至った。

以上、本計画研究は当初計画通り、BMIの継時的利用によって特定の脳回路の機能的、構造的な修飾をガイダンスするための手法を明らかにすることができ、想定以上の成果導出を達成した。

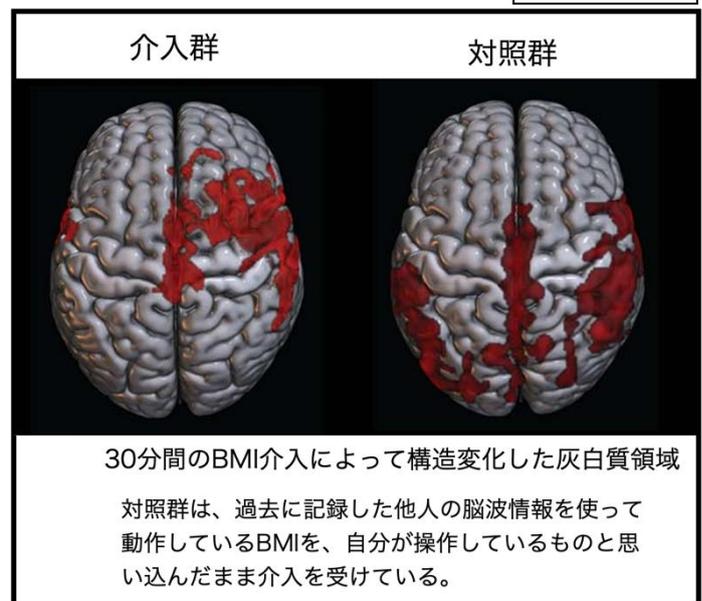
### (2) 計画研究と連携している公募研究で得られた成果について

牛場は、A01: 坂口 昌徳、A02: 上野 将紀、A02: 渡部 喬光と共同研究について検討してきた。

#### A01: 坂口 昌徳

坂口は公募研究のなかで、新生ニューロンのシータ周期同期活動が既存ニューロンとの間のシナプス可塑性に影響を与え、記憶固定化が促されることを明らかにした。牛場は、坂口が見出した睡眠時シータ周期同期活動の知見に基づいて、ヒトでの睡眠時神経同期現象と記憶固定化のメカニズム研究を立案中

図6-19



である。具体的には、睡眠時シータ振動は動物種間で再現性高く確認できる神経活動であることに着目し、牛場が計画研究で確立した「ヒト脳波に対するノイズ除去アルゴリズム」と「特定波形の AI 分類アルゴリズム」を改変して、坂口のシータ周期ニューロン振動がリアルタイム検波できる技術を構築した。現在までに予備検討として、ヒトの睡眠時脳波のシータ振動をリアルタイム推定する技術の検証を行っており、良好な結果を得ている。坂口が公募研究でおこなっている動物での細胞生物学的なメカニズム解明に対して、牛場がヒトでの臨床的有効性検証を共同で展開することにより、基礎的なメカニズムの理解とヒトでの応用を推進し、記憶回路の臨界期に関する知識体系の革新に挑戦する。

#### **A02: 上野 将紀**

上野は公募研究のなかで、マウスの大脳皮質領域に任意のサイズの梗塞を起こし、脳損傷サイズ別の皮質脊髄路の再編様式を体系立って明らかにすることに成功した。脳損傷サイズに応じた遺伝子発現の系統だった変動をニューロンおよびグリアで同定したほか、リハビリテーションによる神経軸索枝の伸長促進効果とも関連があることを見出している。牛場は、これと対応するヒトでの計測系の構築を上野と共同で進めている。具体的には、牛場が研究計画で成果を上げた BMI リハビリテーション前後での脳構造イメージング技術をベースに、脳損傷サイズの計量と皮質脊髄路の束量計測のアルゴリズム構築を検討している。このことに加えて、末梢血血清中に漏出する代謝産物から遺伝子発現量変化の定量が可能か予備的な検討を進めている。また、リハビリテーション介入プロトコルの情報共有を進めている。これにより、上野が進める皮質脊髄路可塑性の分子基盤の理解（マウス）と、牛場が進める大脳皮質可塑性の脳回路基盤の理解（ヒト）を統合して理解することを試みる。

#### **A02: 渡部 喬光**

渡部は公募研究のなかで、高密度の脳波計を導入してガンマ振動脳波の解析を行い、渡部が持つ独自の脳波エネルギー地形解析に基づく非侵襲神経刺激法の開発に成功した。この手法は、脳活動のダイナミクスを大規模力学系として捉える、独自性と応用性の高い手法である。そこで牛場は、渡部が開発した脳波エネルギー地形解析の品質を更に向上させる研究を共同で検討している。具体的には、牛場が計画研究で開発した「教師なし学習」と「畳み込みオートエンコーダ」の組み合わせによる脳波波形分類 AI を用いて、実環境や fMRI 環境中に脳波に混入するノイズに対して極めて頑健にガンマ振動脳波を検出し、その上で渡部の解析にデータを供する信号処理パイプラインを立案した。今後、牛場が保有する脳卒中症例の脳波にこれを適応し、重症度や回復余地の推定への応用を検討している。

## 7 研究発表の状況

研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で、本研究領域により得られた研究成果の発表の状況（主な雑誌論文、学会発表、書籍、産業財産権、主催シンポジウム等の状況。令和5年6月末までに掲載等が確定しているものに限る。）について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。なお、雑誌論文の記述に当たっては、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究代表者（発表当時、以下同様。）には二重下線、研究分担者には一重下線、corresponding author には左に\*印を付すこと。

### X00: 総括班

（主催シンポジウム）：「臨界期生物学」総括班として、以下のシンポジウムを主催した。

- ・「臨界期生物学」公開シンポジウム（2021年1月22日）オンライン
- ・第1回グリアデコード領域との若手合同シンポジウム（2021年12月15日、「次世代脳」プロジェクト冬のシンポジウム2021）オンライン
- ・NEURO2022における企画シンポジウム”iPlasticity”（2022年7月1日）ハイブリッド
- ・第2回グリアデコード領域との若手合同シンポジウム（2022年12月16日、「次世代脳」プロジェクト冬のシンポジウム2022）オンライン
- ・IRCN-iPlasticity International Symposium（2023年1月10日-11日）ハイブリッド

### A01: 計画研究

#### 狩野 方伸

（雑誌論文）

Okuno Y, Sakoori K, Matsuyama K, Yamasaki M, Watanabe M, Hashimoto K, \*Watanabe T, \*Kano M. PTP $\delta$  is a presynaptic organizer for formation and maintenance of climbing fiber to Purkinje cell synapses in the developing cerebellum. *Front. Mol. Neurosci.* 16: 1206245, 2023.

Obi-Nagata K, Suzuki N, Miyake R, MacDonald ML, Fish KN, Ozawa K, Nagahama K, Okimura T, Tanaka S, Kano M, Fukazawa Y, Sweet RA, \*Hayashi-Takagi A. Distorted neurocomputation by a small number of extra-large spines in psychiatric disorders. *Sci. Adv.* 9: eade5973, 2023.

Itami C, Uesaka N, Huang J-Y, Lu H-C, Sakimura K, Kano M, \*Kimura F. Endocannabinoid-dependent formation of columnar axonal projection in the mouse cerebral cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 119: e2122700119, 2022.

Lai ESK, Nakayama H, Miyazaki T, Nakazawa T, Tabuchi K, Hashimoto K, Watanabe T, \*Kano M. An autism-associated neuroligin-3 mutation affects developmental synapse elimination in the cerebellum. *Front. Neural Circuits* 15: 676891, 2021.

Nagahama K, Fujino S, Watanabe T, Uesaka N, \*Kano M. Combining electrophysiology and optogenetics for functional screening of pyramidal neurons in the mouse prefrontal cortex. *STAR Protoc.* 2: 100469, 2021.

（学会発表）

Kano, M. Calcium-dependent regulation of climbing fiber synapse elimination in the developing cerebellum. The 12th International Symposium of the RESEARCH ON THE CEREBELLUM AND ATAXIAS (SRCASRCA2022). October 21-22, 2022

Kano, M. Calcium-dependent synapse pruning in the developing cerebellum. The 10th International Meeting on Metabotropic Glutamate Receptors. October 1-6, 2021

#### 宮田 麻理子

（雑誌論文）

\*Osaki H, Kanaya M, Ueta Y, \*Miyata M. Distinct nociception processing in the dysgranular and barrel regions of the mouse somatosensory cortex. *Nat. Commun.* 13: 3622, 2022

Miyoshi G, Ueta Y, Natsubori A, Hiraga K, Osaki H, Yagasaki Y, Kishi Y, Yanagawa Y, Fishell G, Machold PR, \*Miyata, M. FoxG1 regulates the formation of cortical GABAergic circuit during an early postnatal critical period resulting in autism spectrum disorder-like phenotypes. *Nat. Commun.* 12: 3773, 2021.

Ueta Y, \*Miyata M. Electrophysiological and anatomical characterization of synaptic remodeling in the mouse whisker thalamus. *STAR Protoc.* 2: 100743-, 2021.

\*Midorikawa M, \*Miyata M. Distinct functional developments of surviving and eliminated presynaptic terminals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 118: e2022423118, 2021.

\*Ueta Y, \*Miyata M. Brainstem local microglia induce whisker map plasticity in the thalamus after peripheral nerve injury. *Cell Rep.* 34: 108823, 2021.

Narushima M, Agetsuma M, \*Nabekura J. Development and experience-dependent modulation of the defensive behaviors of mice to visual threats. *J. Physiol. Sci.* 72: 5, 2020.

（学会発表）

Miyata M. Distinct transmitter release kinetics from surviving and eliminating presynaptic terminals. NEURO2022 (The 45th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society) Symposium, June30-July3, 2022.

#### 大木 研一

（雑誌論文）

- Murakami T, \*Ohki K. Thalamocortical circuits for the formation of hierarchical pathways in the mammalian visual cortex. *Front. Neural Circuits*. 17:1155195, 2023.
- Tezuka Y, Hagihara KM, Ohki K, Hirano T, \*Tagawa Y. Developmental stage-specific spontaneous activity contributes to callosal axon projections. *eLife*. 11: e72435, 2022.
- Murakami T, Matsui T, Uemura M, \*Ohki K. Modular strategy for development of the hierarchical visual network in mice. *Nature* 608: 578-585, 2022.
- Kondo S, Kiyohara Y, \*Ohki K. Response selectivity of the lateral posterior nucleus axons projecting to the mouse primary visual cortex. *Front. Neural Circuits*. 16: 825735, 2022.
- Chatterjee S, Ohki K, \*Reid RC. Chromatic micromaps in primary visual cortex. *Nat. Commun*. 12: 2315, 2021.
- Hagihara KM, Ishikawa AW, Yoshimura Y, Tagawa Y, \*Ohki K. Long-range interhemispheric projection neurons show biased response properties and fine-scale local subnetworks in mouse visual cortex. *Cereb. Cortex* 31: 1307-1315, 2021.
- (学会発表)
- Ohki K. Modular strategy for development of the hierarchical visual system. NEURO2022 (The 45th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society) Symposium, June30-July3, 2022.

#### **内ヶ島 基政**

(雑誌論文)

- \*Hanaoka K, Iwaki S, Yagi K, Myochin T, Ikeno T, Ohno H, Sasaki E, Komatsu T, Ueno T, Uchigashima M, Mikuni T, Tainaka K, Tahara S, Takeuchi S, Tahara T, Uchiyama M, Nagano T, \*Urano Y. General Design Strategy to Precisely Control the Emission of Fluorophores via a Twisted Intramolecular Charge Transfer (TICT) Process. *J. Am. Chem. Soc.* 144: 19778-19790, 2022.
- \*Uchigashima M, Cheung A, \*Futai K. Neuroligin-3: A Circuit-Specific Synapse Organizer That Shapes Normal Function and Autism Spectrum Disorder-Associated Dysfunction. *Front. Mol. Neurosci*. 14: 749164, 2021.
- (書籍)

Uchigashima M, Hayashi Y, Futai K. Regulation of presynaptic release machinery by cell adhesion molecules. Molecular Mechanisms of Neurotransmitter Release, Second edition, Springer Nature, in press.

#### **辻 晶**

(雑誌論文)

- Havron N, Lovcevic I, Kee MZL, Chen H, Chong YS, Daniel M, Broekman BFP, \*Tsuji S. The effect of older sibling, postnatal maternal stress, and household factors on language development in two- to four-year-old children. *Dev. Psychol.* 58(11): 2096, 2022.
- Zaadnoordijk L, Buckler H, Cusack R, Tsuji S, \*Bergmann C. A Global Perspective on Testing Infants Online: Introducing ManyBabies-AtHome. *Front. Psychol.* 13: 3811, 2021.

#### **A01: 公募研究**

##### **坂口 昌徳**

(雑誌論文)

- \*Vergara P, Wang Y, Srinivasan S, Cherasse Y, Naoi T, Sugaya Y, Sakurai T, Kano M, \*Sakaguchi M, CaliAli, a tool for long-term tracking of neuronal population dynamics in calcium imaging. *BioRxiv*. 2023.
- Koyanagi I, Tezuka T, Yu J, Srinivasan S, Naoi T, Yasugaki S, Nakai A, Taniguchi S, Hayashi Y, Nakano Y, \*Sakaguchi M. Fully automatic REM sleep stage-specific intervention systems using single EEG in mice. *Neurosci. Res.* 186: 51-58, 2022.

##### **能瀬 聡直**

(雑誌論文)

- Fukumasu K, Nose A, \*Kohsaka H. Extraction of bouton-like structures from neuropil calcium imaging data. *Neural Networks* 156: 218-238, 2022.
- Zeng X, Komanome Y, Kawasaki T, Inada K, Jonaitis J, Pulver SR, Kazama H, \*Nose A. An electrically coupled pioneer circuit enables motor development via proprioceptive feedback in Drosophila embryos. *Curr. Biol.* 31: 5327.e5, 2021.
- (学会発表)

Nose, A. Functional development of neural circuits that regulate animal behaviors The Neurophysics of Locomotion, 2022.7.28, California, USA.

##### **廣川 信隆**

(学会発表)

Iwata, S. Kondo, S., Takei, Y. Ohki, K. and N. Hirokawa. Study of the role of molecular motors (KIFs) in visual critical period. IRCN-iPlasticity International Symposium. Jan 10-11, 2023.

##### **宮田 真路**

(雑誌論文)

- Egorova D, Nomura Y, \*Miyata, S. Impact of hyaluronan size on localization and solubility of the extracellular matrix in the mouse brain. *Glycobiology*. in press.
- Mubuchi A, Katsumoto S, Tsuboi M, Ishikawa H, Nomura Y, Higashi K, \*Miyata, S. Isolation and structural

characterization of bioactive glycosaminoglycans from the green-lipped mussel *Perna canaliculus*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 612: 50-56, 2022.

**鈴木 崇之**

(雑誌論文)

Osaka J., Yasuda H, Watanuki Y, Kato Y, Nitta Y, Sugie A, \*Sato M and \*Suzuki T. Identification of genes regulating stimulus-dependent synaptic assembly in *Drosophila* using an automated synapse quantification system. *Genes Genet. Syst.* 97(6):297-309. 2023.

**坂野 仁**

(雑誌論文)

Mori K., \*Sakano H. Processing of Odor Information During the Respiratory Cycle in Mice. *Front. Neural Circuits* 16: 861800, 2022.

(学会発表)

Sakano H. Circuit formation and synaptic plasticity in the mouse olfactory system. *International Conference on Neuroscience and Psychiatry*, Nov. 2021.

**福田 敦夫**

(雑誌論文)

\*Egawa K, Watanabe M, Shiraiishi H, Sato D, Takahashi Y, Nishio S, \*Fukuda A. Imbalanced expression of cation-chloride cotransporters as potential therapeutic target in an Angelman syndrome model mouse. *Sci. Rep.* 13: 5685, 2023.

Hosoi Y, Akita T, Watanabe M, Ito T, Miyajima H, \*Fukuda A. Taurine depletion during fetal and postnatal development blunts firing responses of neocortical layer II/III pyramidal neurons. *Front. Mol. Neurosci.* 15: 806798, 2022.

\*Tochitani S, Furukawa T, Bando R, Kondo S, Ito T, Matsushima Y, Kojima T, Matsuzaki H, \*Fukuda A. GABA<sub>A</sub> receptors and maternally derived taurine regulate the temporal specification of progenitors of excitatory glutamatergic neurons in the mouse developing cortex. *Cereb. Cortex*, 31: 4554-4575, 2021.

**竹田 育子**

(雑誌論文)

Hashimoto A, Kawamura N, Tarusawa E, Takeda I, Aoyama Y, Ohno N, Inoue M, Kagamiuchi M, Kato D, Matsumoto M, Hasegawa Y, Nabekura J, Schaefer A, Moorhouse AJ, Yagi T, \*Wake H. Microglia enable cross-modal plasticity by removing inhibitory synapses. *Cell Rep.* 42: 112383, 2023.

**上川内 あづさ**

(雑誌論文)

Takuro S. Ohashi, \*Yuki Ishikawa, Takeshi Awasaki, Matthew P. Su, Yusuke Yoneyama, Nao Morimoto, \*Kamikouchi A. Evolutionary conservation and diversification of auditory neural circuits that process courtship songs in *Drosophila*. *Sci. Rep.* 13: 383, 2023.

**疋田 貴俊**

(雑誌論文)

\*Nishioka T, Attachaipanich S, Hamaguchi K, Lazarus M, de Kerchove d'Exaerde A, \*Macpherson T, \*Hikida T. Error-related signaling in nucleus accumbens D2 receptor-expressing neurons guides inhibition-based choice behavior in mice. *Nat. Commun.* 14: 2284, 2023.

Aomine Y, Sakurai K, Macpherson T, Ozawa T, Miyamoto Y, Yoneda Y, Oka M, \*Hikida T. Importin  $\alpha$ 3 (KPNA3) deficiency augments effortful reward-seeking behavior in mice. *Front. Neurosci.* 16: 905991, 2022.

\*Macpherson T, Kim JY, \*Hikida T. Nucleus accumbens core dopamine D2 receptor-expressing neurons control reversal learning but not set-shifting in behavioral flexibility in male mice. *Front. Neurosci.* 16: 885380, 2022.

**久保 怜香**

(学会発表)

Kubo R, Hashimoto K. Perioral sensory signaling pathways to the cerebellum via the mesodiencephalic and pontine regions. IRCN-iPlasticity International Symposium. January 10-11, 2023.

**今井 猛**

(雑誌論文)

Fujimoto S, Leiwe MN, Aihara S, Sakaguchi R, Muroyama Y, Kobayakawa R, Kobayakawa K, Saito T, \*Imai T. Activity-dependent local protection and lateral inhibition control synaptic competition in developing mitral cells in mice. *Dev. Cell* in press.

(学会発表)

Imai T. Lateral inhibition signals for intraneuronal synaptic competitions. NEURO2022 (The 45th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society) Symposium, June30-July3, 2022.

**橋本谷 祐輝**

(雑誌論文)

Hirai H, Sakaba T, \*Hashimotodani Y. Subcortical glutamatergic inputs exhibit a Hebbian form of long-term potentiation in the dentate gyrus. *Cell Rep.* 41: 111871, 2022.

Tabuchi E, Sakaba T, \*Hashimotodani Y. Excitatory selective LTP of supramammillary glutamatergic/GABAergic cotransmission potentiates dentate granule cell firing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 119: e2119636119, 2022.

(学会発表)

Hashimotodani Y. Long-term plasticity in the supramammillary-dentate gyrus circuit. The Spring Hippocampal Research Conference. May 28-June 2, 2023. Verona, Italy.

**中川 直樹**

(学会発表)

Nakagawa, N., Iwasato, T. Golgi apparatus polarity shift facilitates dendritic refinement in the neonatal barrel cortex. Development and Plasticity of the Brain, October 21-23, 2022. Mie, Japan.

**村越 秀治**

(雑誌論文)

Ueda HH, Nagasawa Y, Sato A, Onda M, and \*Murakoshi H. Chronic neuronal excitation leads to dual metaplasticity in the signaling for structural long-term potentiation. *Cell Rep*. 38: 110153, 2022.

\*Murakoshi H, Ueda HH, Goto R, Hamada K, Nagasawa Y, and \*Fuji T. In-vivo three- and four-photon fluorescence microscopy using a 1.8  $\mu\text{m}$  femtosecond fiber laser system. *Biomed. Opt. Exp*. 14: 326-334, 2022.

**A02: 計画研究**

**ヘンシュ 貴雄**

(雑誌論文)

\*Kanamaru T, Hensch TK, Aihara, K. Maximal memory capacity near the edge of chaos in balanced cortical E-I networks. *Neural Comput*. in press, 2023.

Wu C, Gaier ED, Nihalani BR, Whitecross S, \*Hensch TK, Hunter DG. Durable recovery from amblyopia with donepezil. *Sci. Rep*. in press. 2023.

Quast KB, Reh RK, Caiati MD, Kopell N, McCarthy NM, \*Hensch TK. Rapid synaptic and gamma rhythm signature of mouse critical period plasticity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 120: e212318212, 2023.

Matsuda YT, Miyamoto H, Joho RH, \*Hensch TK. Kv3.1 channels regulate the rate of critical period plasticity. *Neurosci. Res*. 167: 3-10, 2021.

(学会発表)

Hensch TK. Oscillatory signature of critical period plasticity. NEURO2022 (The 45th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society) Symposium, June30-July3, 2022.

**金丸 隆志**

(雑誌論文)

\*Kanamaru T, Hensch TK, Aihara K. Maximal memory capacity near the edge of chaos in balanced cortical E-I networks. *Neural Comput*. 2023. in press.

(学会発表)

Sviridova N, Artoni P, Fagiolini M, Hensch TK, \*Aihara K. Dynamical characteristics of wild-type mouse spontaneous pupillary fluctuations. In Proceedings of 2021 43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC), IEEE, 853-856, 2021.

**高橋 琢哉**

(雑誌論文)

Eiro T, Miyazaki T, Hatano M, Nakajima W, Arisawa T, Takada Y, Kimura K, Sano A, Nakano K, Mihara T, Takayama Y, Ikegaya N, Iwasaki M, Hishimoto A, Noda Y, Miyazaki T, Uchida H, Tani H, Nagai N, Koizumi T, Nakajima S, Mimura M, Matsuda N, Kanai K, Takahashi K, Ito H, Hirano Y, Kimura Y, Matsumoto R, Ikeda A, \*Takahashi T. Dynamics of AMPA receptors regulate epileptogenesis in patients with epilepsy. *Cell Rep. Med*. 4: 101020, 2023.

Arisawa T, Kimura K, Miyazaki T, Takada Y, Nakajima W, Ota W, Ichijo S, Sano A, Hirao Y, Kurita J, Nishimura Y, \*Takahashi T. Synthesis of [ $^{18}\text{F}$ ] fluorine-labeled K-2 derivatives as radiotracers for AMPA receptors. *Nucl. Med. Biol*. 110-111: 47-58, 2022.

Miyazaki T, Takayama Y, Iwasaki M, Hatano M, Nakajima W, Ikegaya N, Yamamoto T, Tsuchimoto S, Kato H \*Takahashi T. Epileptic discharges initiate from brain areas with elevated accumulation of  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptors. *Brain Commun*. fcac023, 2022.

Hatano M, Tomoyuki M, Ishiwata Y, Nakajima W, Arisawa T, Kuroki Y, Kobayashi A, Takada Y, Ogawa M, Kawamura K, Zhang M R, Higuchi M, Taguri M, Kimura Y, \*Takahashi T. Biodistribution and radiation dosimetry of the positron emission tomography probe for AMPA receptor, [ $^{11}\text{C}$ ]K-2, in healthy human subjects. *Sci. Rep*. 11: 1598, 2021.

(学会発表)

Takahashi, T. Translational medicine with the PET tracer for glutamate AMPA receptor. 13th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology (WFNMB 2022). September 7-11, 2022.

Takahashi, T. AMPA receptor PET study in epilepsy surgery candidates. 13<sup>th</sup> Asian & Oceanian Epilepsy Congress (13<sup>th</sup> AOEC). June 10-13, 2021.

**牛場 潤一**

(雑誌論文)

Kodama M, iwama S, Morishige M, \*Ushiba, J. Thirty-minute motor imagery exercise aided by EEG sensorimotor rhythm neurofeedback enhances morphing of sensorimotor cortices: a double-blind sham-controlled study. *Cereb. Cortex*. Bhac525, 2023. (Online ahead of print)..

Hayashi M, Okuyama K, Mizuguchi N, Hirose R, Okamoto T, Kawakami M, \*Ushiba, J. Spatially bivariate EEG-neurofeedback can manipulate interhemispheric inhibition. *eLife*. 11: e76411, 2022.

(学会発表)

Hayashi M, Okuyama K, Mizuguchi N, Hirose R, Okamoto T, Kawakami M, Ushiba J. Interhemispheric balancing of M1 excitability through BCI-based neurofeedback. Society for the Neural Control of Movement. July 25-29, 2022.

## A02: 公募研究

渡部 喬光

(雑誌論文)

Watanabe T. Autism spectrum disorder and brain state dynamics. *Folia pharmacol. Japonica* 158(2):154-158. 2023.

(学会発表)

Watanabe T. Brain state dynamics underpinning perceptual internal model and controlling cognitive modes. NEURO2022 (The 45th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society) Symposium, June30-July3, 2022.

上野 将紀

(雑誌論文)

Nakamura Y, Kurabe M, Matsumoto M, Sato T, Miyashita S, Hoshina K, Kamiya Y, Tainaka K, Matsuzawa H, Ohno N, \*Ueno M. Cerebrospinal fluid-contacting neuron tracing reveals structural and functional connectivity for locomotion in the mouse spinal cord. *eLife* 12: e83108, 2023.

森 琢磨

(雑誌論文)

Q. Guo, E. Kouyama-Suzuki, Y. Shirai, X. Cao, T. Yanagawa, T. Mori and K. \*Tabuchi K. Structural Analysis Implicates CASK-Liprin- $\alpha$ 2 Interaction in Cerebellar Granular Cell Death in MICPCH Syndrome. *Cells*. 12: 1177, 2023.

田淵 克彦

(雑誌論文)

Uemura T, Suzuki-Kouyama E, Kawase S, Kurihara T, Yasumura M, Yoshida T, Fukai S, Yamazaki M, Fei P, Abe M, Watanabe M, Sakimura K, Mishina M, \*Tabuchi K. Neurexins Play a Crucial Role in Cerebellar Granule Cell Survival by Organizing Autocrine Machinery for Neurotrophins. *Cell Rep*. 39: 110624, 2022.

実吉 岳郎

(書籍)

\*Saneyoshi T. and Hayashi Y. Imaging of Structural Plasticity of Dendritic Spines with Two-Photon Microscopy. "Neuronal Morphogenesis - Methods and Protocols" *Meth. in Mol. Biol.* 2023.

竹居 光太郎

(雑誌論文)

Matsubayashi J, Kawaguchi Y, Kawakami Y, \*Takei, K. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) induces antagonistic action to Nogo signaling by the upregulation of lateral olfactory tract usher substance (LOTUS) expression. *J. Neurochem.* 164: 29-43, 2023.

山室 和彦

(雑誌論文)

Okamura K, \*Yoshino H, Ogawa Y, Yamamuro K. Kimoto S, Yamaguchi Y, Nishihata Y, Ikehara M, Makinodan M, Saito Y, Kishimoto T. Juvenile social isolation immediately affects the synaptic activity and firing property of fast-spiking parvalbumin-expressing interneuron subtype in mouse medial prefrontal cortex. *Cereb. Cortex* 33:3591-3606, 2023.

下條 雅文

(雑誌論文)

\*Shimojo M. Ono M, Takuwa H, Mimura K, Nagai Y, Fujinaga M, Kikuchi T, Okada M, Seki C, Tokunaga M, Maeda J, Takado Y, Takahashi M, Minamihisamatsu T, Zhang MR, Tomita Y, Suzuki N, Maximov A, Suhara T, Minamimoto T, Sahara N, \*Higuchi M. A genetically targeted reporter for PET imaging of deep neuronal circuits in mammalian brains. *EMBO J.* 40: e107757. 2021.

村松 里衣子

(主催シンポジウム)

第44回日本神経科学大会・CJK第1回国際会議「障害脳の多角的攻略」(2021年7月29日)オーガナイザー:高橋 琢哉、村松 里衣子

## 8 研究組織の連携体制

研究領域全体を通じ、本研究領域内の研究項目間、計画研究及び公募研究間の連携体制について、図表などを用いて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

計画研究と他の計画研究および公募研究との連携状況は、以下のTableに示すとおりである。

	狩野	宮田	大木	内ヶ島	辻	ヘンシュ	金丸	高橋	牛場
<b>A01 計画</b>									
狩野		◎		◎		○			○
宮田	◎		○	◎					
大木		○		◎			◎		
内ヶ島	◎	◎	◎					◎	
辻									○
<b>A02 計画</b>									
ヘンシュ	○						◎※		
金丸			◎			◎※			○
高橋				◎					○
牛場	○				○		○	○	
<b>A01 公募</b>									
坂口	◎※	○							◎
能瀬						○	○		
廣川			◎						
宮田(真)		◎							
鈴木				○					
坂野						○			
福田					○				
竹田		◎		○					
上川内						○			
疋田		○			○				
久保	○								
今井	○		◎	◎					
橋本谷	○						○		
中川				◎					
村越		○							
<b>A02 公募</b>									
渡部			○			◎	○		◎
上野									○
森	○								
田淵	◎※	◎							
実吉				◎					
竹居								○	
山室		○							
下條		○							
村松								○	

◎：具体的な共同研究、技術共有、研究リソースの共有

※：共著論文作成

○：技術協力、情報交換、共同研究予定

## 9 若手研究者の育成に係る取組状況

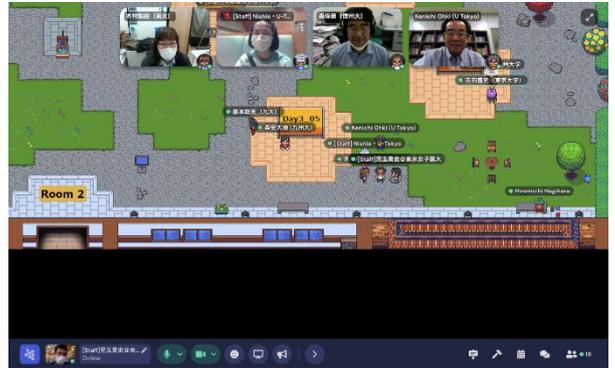
研究領域全体を通じ、本研究領域の研究遂行に携わった若手研究者（研究協力者やポスドク、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組状況について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。なお、本研究領域が育成に取り組んだ「若手研究者」の定義を始めに示すこと。

本領域における若手研究者の定義は、大学院生～40歳代前半までの中堅研究者とした。ただし、若手研究者の出張経費の支援に関しては、原則大学院生～学位取得後5年以内のポスドクに限定した。本研究領域の若手研究者は大きく以下の4種類の支援を行った。

- ① コロナ禍での若手研究者同士の交流の促進
- ② 若手研究者に研究発表と議論の機会を与える
- ③ 若手研究者を対象とした講習会の実施
- ④ 若手研究者の臨界期生物学の研究促進のために必要な共同研究、講習会、成果発表等の旅費の支援（原則大学院生～学位取得後5年以内のポスドク対象）

### ① コロナ禍での若手研究者同士の交流の促進

研究領域が発足した頃はコロナ禍であり、ほとんどの学会はリモートで開催される状況にあった。公募班員も加わった2021年度の第二回領域班会議もZoomでの開催をせざるを得なかったため、若手研究者にとっては若手同士の人的交流の機会が大きく奪われていることが懸念された。そのため第二回領域班会議に合わせて、若手研究者のポスター発表とその後の交流の場をGather Townというサイバー空間（右図）の中で行った。東京女子医科大学、横浜市立大学、東京大学の若手研究者らが中心となり、企画からプラットフォームの構築、開催など運営のすべてを若手研究者で行った。彼らが主体的に声掛けしたこともあり、ポスター発表数は52件ののぼり、ポスター発表後の議論や交流もさかんに行われた。今年度になり対面での学会の機会が増えつつあるが、この機会にできたオンラインの交流を保つため、現在、Slackを用いた若手研究者の交流プラットフォームも計画中である。



### ② 若手研究者に研究発表と議論の機会を与える

若手研究者が、自らの歩みをふりかえり、研究の発想に至った経緯、実験上の工夫や苦勞など交えて、自らの研究成果を講演し、時間をかけてフランクに議論することは貴重な機会であり、発表者本人だけではなく参加する若手研究者にとっても学びが多い。このような趣旨で、「オンライン交流会」を開催し、公募班員の中から主に若手研究者を講演者として選び、一回に約一時間半をかけて十分議論をつくる交流会を現在までに11回開催した。PIの研究者だけでなく大学院生やポスドクなども多く参加し、活発な議論がなされた。また次世代脳プロジェクト冬のシンポジウム2021および2022において、若手研究者を講演者とする合同シンポジウムをグリアデコード領域（岡部繁男領域代表）とともに開催した。

### ③ 若手研究者を対象とした講習会の実施

IRCNと連携し、若手研究者を対象にPIになるためのキャリアパスと研究費獲得に関する講習会を企画した。キャリアパスの講習会ではドイツマックスプランク協会のHead of Career Servicesに、PIになるための若手支援の現状について講演をいただいた。研究費獲得の講習会は外部の会社（ロバストジャパン）に様々な研究費の申請の仕方、採択されるポイントなどを講演してもらった。これらは若手研究者に好評であった。今後もIRCNと連携し、日本の若手支援についてのセミナーを計画中である。

### ④ 若手研究者の臨界期生物学の研究促進のために必要な共同研究、講習会、成果発表等の旅費の支援

原則大学院生～学位取得後5年以内のポスドクを対象に、臨界期生物学研究の促進を目的とした、共同研究、研究室見学、技術講習会、成果発表等のための旅費支援を行った。領域代表の狩野および若手支援担当の宮田と辻が旅費申請の審査にあたり、その妥当性を十分に検討して支援を行っている。また、内容と会計報告は領域研究のメンバーに報告をしている。これまでに公募班員が所属する若手研究者の支援の申請が海外出張を含め3件あり許可した。支出額は総額約80万円である。

## 10 アウトリーチ活動に係る取組状況

研究領域全体を通じ、一般向けのアウトリーチ活動に係る取組状況について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

以下に、「臨界期生物学」の研究者によるアウトリーチ活動をまとめた(主要なもののみ記載)。

### テレビジョン番組・ラジオ番組への出演

1. 牛場 潤一：NHK「クローズアップ現代+『麻痺(まひ)した手が動いた リハビリと脳科学 最前線』(2021年5月25日)」に出演
2. 牛場 潤一：NHK BSプレミアム「ヒューマニエンス 40億年のたくらみ『“潜在能力”やわらかさという“脳力”』(2021年11月4日放送)」に出演
3. 宮田 麻理子、ヘンシュ 貴雄：NHK BSプレミアム「ヒューマニエンス 40億年のたくらみ『“三つ子の魂” 小さな体のビックバン』(2022年4月26日放送)」に出演
4. 辻 晶：NHK「NHKスペシャル『つながれ！チエノワ #子育てのもやもや解消』(2022年5月29日初回放送)」に出演
5. 牛場 潤一：J-WAVE INNOVATION WORLD「KYOCERA TECHNOLOGY COLLEGE『気持ちに寄り添う”優しいブレイン・マシン・インターフェース”』(2023年2月3日、10日、17日、24日放送)」に出演

### 新聞掲載

1. 宮田 麻理子：科学新聞 第3882号(2022年7月22日発行)、「*Nat. Commun.* 13: 3622, 2022」の内容に関する報道
2. 大木 研一：日本経済新聞(2022年8月4日発行)「東大、大脳皮質の多数の領野を結ぶ結合を効率よく作るための並列モジュール戦略を解明」*Nature* 608: 578-585, 2022」の内容に関する報道

### Web Newsでの報道

1. 宮田 麻理子：マイナビニュース(2021年6月18日)「自閉スペクトラム発症を制御する抑制回路の仕組みを解明」*Nat. Commun.* 12: 3773, 2021」の内容に関する報道
2. 大木 研一：Medical Express(2022年8月4日)、「New insight into the development of the visual system in mice」
3. 大木 研一：Science Daily(2022年8月4日)、「How the visual system develops in mice」
4. 大木 研一：Nach Welt(2022年8月5日)、「Studie enthüllt Details über die komplizierten visuellen Netzwerkformen bei Mäusen」
5. 大木 研一：News Medical Lifesciences(2022年8月5日)、「Study reveals details about the complicated visual network forms in mice」

※ 上記2-5は、「*Nature* 608: 578-585, 2022」の内容に関する国際報道

### 社会貢献活動

1. 宮田 麻理子：鴻巣市保育士協会の講演会(一般市民向け講演、2023年2月22日)、埼玉県 こうのすけシネマ
2. 大木 研一：日本科学未来館 ビジヨナリーラボ第2期「知脳を〇〇する一脳をみて、脳をつくる研究者たち」常設展示ゾーン「未来をつくる」情報提供、企画、2021年3月25日~2022年3月
3. 大木 研一：BeyondAI 第5回サイエンスカフェ「脳の情報処理と人工知能」出演 オンライン配信およびYoutubeによる一般公開、2022年3月18日
4. 大木 研一：東京大学総合文化研究科・教養学部駒場博物館 「知脳を〇〇する一脳をみて、脳をつくる研究者たち」未来をつくる」の展示 情報提供 2022年10月1日 - 2022年11月27日
5. 辻 晶：The International Association for the Study of Child Language (IASCL) へのブログ投稿、「Collecting child language data online using eye-tracking」
6. 辻 晶：雑誌「Precious」4月号(小学館、2022年3月22日発行)に「続ける未来のために、私がしていること【My Action for SDGs】子供の平等な教育に貢献したい」という記事が掲載された
7. ヘンシュ 貴雄：(一般市民向け web 講演)「World Science Festival “Rewiring the Brain: The Promise and Peril of Neuroplasticity”」に出演 2023年3月9日放送

<https://www.worldsciencefestival.com/videos/rewiring-the-brain-the-promise-and-perils-of-neuroplasticity/>

## 11 研究費の使用状況・計画

研究領域全体を通じ、研究費の使用状況や今後の使用計画、研究費の効果的使用の工夫、設備等（本研究領域内で共用する設備・装置の購入・開発・運用、実験資料・資材の提供など）の活用状況について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

### 領域の立ち上げと班会議およびシンポジウムについて：

2020年12月の領域発足後ただちに領域ホームページを開設し、ニュースレター第1号を2021年7月に発行した。ニュースレターは、第2号を2022年1月に発行し、第3号は現在編集中で、本年7月に発行予定である。その他、WPI-IRCNとの連携体制の構築など、領域研究の体制構築はほぼ当初の予定どおりに遂行できた。一方、領域発足から本年の5月まで、COVID-19のパンデミックのため、物理的にも心理的にも研究者の移動が大きく制限され、実際に班員が一堂に会して行う対面での会議、シンポジウムの開催は大きな制約を受けた。このため、第1回公開シンポジウム、第1回および第2回領域班会議、グリアデコード班との合同による第1回および第2回の若手シンポジウムは、全てオンラインで行わざるを得なかった。このため、オンライン環境の整備が必要になり、総括班経費の一部を使用した。また、第2回領域班会議では、若手研究者のポスター発表とその後の交流の場をGather Townというサイバー空間の中で行った。一方、2022年度になって、社会的に徐々に対面での会議が容認されるようになったこともあり、第3回領域班会議は2022年8月に東京大学の講堂にて開催したが、オンラインを併用したハイブリッド形式で行わざるを得なかった。また、2023年1月には東京大学の講堂にて、海外からの6名の招待講演者を含め、講演者15名による国際シンポジウムをハイブリッド形式で開催した。これらの会議のハイブリッド配信を専門の業者に委託し、また、国際シンポジウムの海外講演者の招聘するために、総括班経費を使用した。

今後は、領域班会議は、班員全員が宿泊施設に宿泊して、密度の高い交流を行う目的で、リトリート形式で行うことを計画している。このための会場費などに総括班経費を使用する予定である。

### 若手研究者交流と若手支援に関して：

COVID-19のパンデミックのために、研究者の移動が大きく制限されたため、2020年度と2021年度は、当初計画していた若手研究者の国際学会などでの成果発表や、研究技術習得のために他の研究室に一定期間滞在するための出張旅費の支援は全く行うことが出来なかった。一方、2022年度になって人の移動や対面での会議が徐々に容認されたことに伴い、大学院生の成果発表のための旅費の支援と、国際会議での成果発表および海外研究室訪問のための出張旅費の支援を行うことが出来た。今後、これらの若手研究者支援をより一層充実される予定である。

### 研究技術支援に関して：

技術支援のための備品として、狩野は微小顕微鏡システム（nVoke in-vivo システム）を購入し、無麻酔自由行動下のマウス脳内の多数の神経細胞の活動をカルシウムイメージングによって記録する技術を班員に提供した。既に公募研究の坂口と共著論文の執筆に至っている。内ヶ島は、班員からリクエストのあった神経細胞内機能分子に対する1細胞内在タンパク質標識ツールの開発及び解析を行うため、ツール開発に必要な消耗品の購入と、開発したツールを用いた固定脳及び生体脳内における分子局在解析に必要な共焦点レーザー顕微鏡（FV3000、エビデント社）と2光子顕微鏡（Bergamo II、ソーラボ社）を総括班経費で購入した。これまでに、計画研究の狩野と高橋、公募研究の中川と実吉からリクエストのあった5種類の分子に対する1細胞内在タンパク質標識ツールの開発と分子局在解析を行なった。これらには、これまでに有効な局在検出方法がなかったシナプス接着分子や、臨界期に関するシナプスレベルの研究に汎用性の高いグルタミン酸受容体やその足場タンパク質、タンパク質リン酸化酵素が含まれており、領域研究の進展に大きな役割を果たしている。牛場は、経頭蓋磁気刺激システム一式を総括班経費で購入し、頭皮脳波を計測しながら脳刺激を行える実験系の共用を開始した。また、頭皮脳波の計測に対して非接触の眼球運動計測を時間同期させるユーザビリティの高いシステム開発をおこなってこれをGitHub上で制限公開し、研究ツールとして領域全体に供与した。計画研究の辻、高橋、金丸と連携するとともに、公募研究の坂口、上野、渡部と共同研究を検討している。

これまでの2年半で構築した研究技術基盤をもとに、今後は、領域内の研究者の研究支援および共同研究をより一層推進していく。

## 12 今後の研究領域の推進方策

研究領域全体を通じ、今後の本研究領域の推進方策について、「これまでの学術の体系や方向を大きく変革・転換させることを先導する」観点から、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、今後実施する公募研究の役割を明確にすること。また、研究推進上の問題点がある場合や、国際的なネットワークの構築等の取組を行う場合は、その対応策や計画についても記述すること。

### 総括班活動について：

本研究領域発足以来、現在までの2年7か月は、COVID-19のパンデミックの制約を大きく受けざるを得なかった。研究者同士が直接会って意見交換する機会が激減することとなり、研究者の連携と共同研究の推進による学術変革という目標達成に暗雲が垂れ込めた。それでも、パンデミック下で一般的になったZoom等によるオンラインでの会議や情報交換の手法を最大限活用し、領域班会議やシンポジウムなどを行ってきた。また、特に若手研究者を対象にしたオンライン研究交流会を計11回開催するなど、パンデミックの状況を逆手に取った試みも行ってきた。これらの努力により、「8 研究組織の連携体制」にまとめたように、研究者間の連携・共同研究が伸展しており、「7 研究発表の状況」に記載したように、順調に論文発表が行われており、これらには*Nature*、*Nature communications*、*PNAS*などのHigh Impact papersが含まれている。このように、領域全体としては、ほぼ順調に進展していると考えられる。

今後は、COVID-19の感染症法上での分類が5類に移行したことに伴い、**領域班会議をリトリート形式で行い、研究者の移動と対面による情報交換の機会を増し、若手研究者の学会への参加や研究室訪問の支援を拡充する。**ただし、単にパンデミック以前の領域活動に回帰するのではなく、**パンデミック下で築き上げたオンラインでの情報交換と研究交流の方法を、基本的に併用し、状況に合わせて変更・発展させてゆく。**基本的に、対面での共同研究や打ち合わせを増やして、深い相互理解に基づく共同研究の推進に努める。動物実験系、ヒト臨床研究系、理論系の研究者が率直に意見交換して、学術変革をもたらす環境を醸成する。一方、患者や乳幼児など感染リスクが高い被験者層とのフィジカルコンタクトが必要な研究は依然として注意が必要なため、オンラインでの打ち合わせや資料共有を引き続き積極的に行う。

### 学術変革につながる研究の推進策について：

本学術変革領域研究の大きな目的の一つは、いうまでもなく、臨界期のメカニズムの理解を進めることにある。これまで、計画研究および公募研究において、研究者はそれぞれの実験モデルを用いて、研究を進め、成果を挙げてきた。このあたりで、**臨界期のメカニズムのキーワードともいえるべき「シナプス刈り込み」、「活動依存性」「E/I balance」という観点から、異なる動物種および異なる脳部位でみられた臨界期現象を見つめ直し、そのメカニズムの共通性と独自性を整理する**試みが必要であると思われる。そのためのシンポジウムや雑誌の特集号の企画を検討する。

本研究領域の目標である「ヒト脳における任意の時期の臨界期再開」には、ヒト脳における神経可塑性発現メカニズムを分子レベルで知ることが重要である。ヒト脳の研究に制約がある以上、生物種に依らず保存された可塑性発現の分子メカニズムが役立つ。本研究領域には様々なモデル生物を用いた研究者が参画していることを最大限に活かすため、領域として各自の研究内容の相違を一覧にして整理することに加え、それぞれのモデル生物を扱う研究者の可塑性に対する幅広い知識を統合する機会を設けることによって、**種間を超えて保存された分子レベルの可塑性現象の発見または再確認**を推進する。

マウスをはじめとした実験動物を対象とした研究とヒトを対象とした研究の間には、依然として大きなギャップがある。ヒトを対象とした心理学的研究や臨床研究では、多変量解析などのデータ駆動型解析によって仮説が提示されるが、そのような仮説をマウス等の動物実験によって検証することは容易ではない。一方、マウス等の実験動物を対象とした研究は仮説駆動型研究がほとんどであり、得られた知見をヒトにおいて検証するには、技術的および倫理的に大きな障壁がある。**実験動物を対象とした研究とヒトを対象とした研究のトランスレーションをどのように実現するか、理論研究がこれにどのように貢献するかについて、セミナーやシンポジウムを企画する。**一例として、ヘンシュラの最近の研究によると、ヒトにおいて、3~5歳以下の幼児期に受ける心理的ストレスと注意障害との間に相関が見られており、またこの注意障害は、睡眠障害を介して引き起こされることも判明している。注意や睡眠の神経回路はマウスにおいて研究することが可能であり、また光遺伝学的手法などでその神経回路を操作することもできるので、この現象に関して、マウスからヒトへのトランスレーション研究が現実味を帯びてくる。理論研究では、金丸が臨界期のE-I balance下における神経ネットワークの情報処理能力を調べる目的で、

機械学習による学習理論（リザーブ計算）を用いてネットワークの学習性能を評価している。生理学的な実験事実と学習理論を結びつけることも重要である。

#### 今後実施する公募研究の役割について：

2023-2024 年度の公募研究 24 件は、2021-2022 年度の公募研究 24 件から継続のものは 11 件のみで、13 件が新たな研究課題であった。**継続研究課題 11 件は、基本的に前半 2 年間の研究を継続する内容であり、これまでの研究を発展させて論文発表につなげていただくことを期待する。新規研究課題 13 件については、計画研究でカバーしていない研究を進め、関連する計画研究と連携・協力することで臨界期研究の新たな領域を開拓するような革新的研究を期待する。**例えば、**林 悠**は、レム睡眠の操作可能なマウスを用いて、睡眠の質と臨界期の神経可塑性との関係を研究することで、狩野、宮田、大木、ヘンシュなどの臨界期の神経回路発達の研究に、「睡眠の質」という新たな要因を加えることが期待される。**川口 大地と岸 雄介**は、クロマチン制御や遺伝子発現可塑性といった観点から中枢ニューロンと神経回路発達を研究することで、そのメカニズム解明に新たな展開をもたらすことを期待する。**内匠 透と深田 正紀**は、いずれも多くの実績があるシナプス分子の専門家であり、シナプス後部分子群と臨界期の神経回路成熟の関係について、世界をリードする成果を挙げるとともに、特に計画研究の内ヶ島、ヘンシュ、高橋と連携して、臨界期のシナプス成熟におけるシナプス後部分子の役割の理解とその操作による iPlasticity 実現に向けた研究の飛躍を期待する。**壺井 将史と井上 敬一**は、細胞内小器官の構造変化や動態と神経細胞の成熟および神経回路形成との関連について研究している。計画研究にはない視点であり、継続公募研究課題の中川 直樹によるゴルジ体の局在と神経回路再編成の研究とともに、臨界期のメカニズム解明に細胞内小器官の構造・機能変化という観点を加えることを期待する。**大橋 俊孝**はペリニューロナルネットの研究の専門家であり、同じくペリニューロナルネット研究の専門家であり 2023-2024 年度の公募研究代表者であった宮田 真路と入れ替わる結果となった。ペリニューロナルネットは視覚野をはじめとする大脳皮質の臨界期可塑性に極めて重要であり、引きつづき、計画研究のヘンシュ、宮田、大木、内ヶ島らと連携して、臨界期のメカニズム解明に貢献することを期待する。**西住 裕文と米原 圭祐**は、それぞれ嗅球と網膜という独自の実験系において、臨界期の神経回路成熟の研究を進めるとともに、他の脳部位で臨界期の神経回路成熟や再編成の研究を進める計画研究および公募研究の研究者と情報交換し、連携を進めることで、それぞれの実験系に特有な点を明らかにするとともに、共通する原理やメカニズムの発見につなげることを期待する。**三好 悟一**はモデルマウスを用いて、自閉スペクトラム症発症の臨界期に特異的なファクター X の同定を目指している。シナプス刈り込み、E/I balance といった臨界期の神経回路発達の鍵となる現象の異常が自閉スペクトラム症の発症に関わることは広く知られており、三好が、計画研究の狩野、宮田、大木、内ヶ島、辻、ヘンシュ、金丸だけでなく、公募研究の、田淵、内匠、深田などと密接に連携して研究を進めることを期待する。**桐生（瀬尾） 寿美子**は、損傷ニューロン由来のシグナルを、ミクログリアが感知して神経再生を促すメカニズムを追求する。計画研究の高橋、牛場および公募研究の上野などと連携して、脳損傷後の iPlasticity 実現に向けた研究を進展させることを期待する。最後に、**古屋敷 智之**は、マウスの社会ストレスモデルを対象に、レジリエンスの分子メカニズムを追求する。計画研究にはない視点であり、レジリエンスに様々な遺伝子発現応答、ミクログリアの転写・エピゲノム制御、脳血管の機能変容を伴うことから、計画研究の高橋、牛場および公募研究の上野などと連携して iPlasticity 実現に向けた研究を進展させることを期待する。

#### 国際的なネットワークの構築：

本学術変革領域研究は、発足当時から、計画研究代表者のヘンシュが機構長を務める東京大学の WPI であるニューロインテリジェンス国際研究機構（WPI-IRCIN）と密接な連携のもとに運営してきた。計画研究代表者は全員が WPI-IRCIN の主任研究者であるか、または連携研究者となっており、WPI-IRCIN が誇る国際ネットワーク（<https://ircin.jp/partners>）に組み込まれている。計画研究代表者は WPI-IRCIN で行われる Science Salon に参加、発表するなど、この国際ネットワークのメリットを最大限に利用できる立場にある。このネットワークを活用し、海外から 6 名の講演者を招待して、本年 1 月には第 1 回の国際シンポジウムをハイブリッド形式で開催した。今後も、WPI-IRCIN との連携を維持するだけでなく、COVID-19 の影響が実質的になくなったことから、より積極的な研究者の交流を進めて行く予定である。

## 13 総括班評価者による評価

研究領域全体を通じ、総括班評価者による評価体制（総括班評価者の氏名や所属等）や本研究領域に対する評価コメントについて、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

### 下條 信輔（カリフォルニア工科大学生物・生物工学部/計算神経系・教授）

「臨界期」における中枢・末梢神経系の可塑性を理解することは、それ自体として生物学的に重要なだけでなく、神経科学（特に発生・発達・障害研究）を介して認知科学・心理学（特に発達・学習・記憶研究）とも連携し、臨床的インパクトも大きい。このように当プロジェクトは当初から、きわめて学際的で野心的な試みとして期待された。

これまでの活動を、まず表面的な組織や活動実績から見ると、定期的な領域班会議、総括班会議、シンポジウムは当然として、オンライン研究会やHPなどによるアウトリーチングなど、狩野代表の強いリーダーシップのもと、できることはほぼすべて真摯な協力体制で実行してきたと評価できる。むろんより肝心なのは研究の中身・アウトプットだが、その面でも公募班を含む各メンバーが着実に成果を挙げていることが、*Nature*, *PNAS*, *Nat. Commun.* など高インパクト誌を含む専門誌への公刊や学会発表からも見て取れる。中でも、シナプス・細胞レベルでの可塑性の機序が、さまざまな動物種・感覚系で明らかにされつつあるのは心強い。

今後後半に向けての展望として、評価者の主観的な観察・希望を述べておくと、第一に、今のところまだ各メンバーの従来の研究の強みを活かした延長線上での成果が多いように見える。もちろんまだ前半であるし、安易に成員間のコラボレーションを勧めることは、評価者自身の経験からも妨害的な効果しか持たない場合もある。それでもなお、相互の新知見に触発された新しい探索的研究を見てみたい。第二に関連して、このプロジェクトは *genetic, molecular* なレベルからシステム・行動・心理のレベルまで、非常に大きな広がりカバーしている。また動物種でも *drosophila* からヒト（障害・健常）まで多様である。今後は、あるレベルでの新知見が異なるレベル（種）での新研究の火種になるところを見てみたい。最終的には「臨界期生物学」という大きなコンセプトで多様なアプローチを統合して何か大きな枠組みやメッセージにつながるか、が問われる。その点に特化したシンポジウムなどのアウトプットも期待したい。

### 井ノ口 馨（富山大学・大学院医学薬学研究部（医学）・教授）

臨界期を「神経回路再編成の可能性が高い限られた時期」と捉えなおし、「生後発達期の臨界期」のみでなく、成熟期、傷害後までを含めた「生涯にわたる臨界期の解明」という目標は、野心的かつ挑戦的で魅力的な設定である。個別の研究は計画班・公募班ともに順調に進んでおり、それなりの成果も出つつある。

領域の運営に関しては、コロナ禍の最中に領域が発足し難しい舵取りを強いられながらも、領域班会議、公開シンポジウムや国際シンポジウムなどを活発に行うとともに、頻繁にオンライン研究会を開催し班員間の交流を促してきたことは高く評価できる。特に若手研究者の育成に力を入れており、サイバー空間でのポスター発表や講習会などを領域代表と総括班の努力により開催し、成果が上がっていると評価できる。

計画班員、公募班員それぞれの研究者が成果をあげつつあるので、生命科学分野に学術変革をもたらすという目標達成のための大きな課題としては、得られつつある研究成果をレベルの高い学術論文として国際的トップジャーナルに公表していくことが求められる。後半の期間は各班員がこのことを十分に意識してコミットすることが肝要であるが、領域代表のリーダーシップの下、十分に可能であると期待したい。

### 山本 亘彦（大阪大学・生命機能研究科・招聘教授、名誉教授）

本研究領域は、神経科学分野の中で最も中心的な問題である脳の可塑性とその臨界期に焦点を当て、脳の機能獲得や機能修復の根本的メカニズムの解明を目指しており、我が国の脳研究を牽引する研究領域である。領域代表者を含む計画班員は国内外で認知された研究者から構成され、公募班員は若手からシニアまで異なる視点を提供する研究者が参入し、相互補完的な研究推進体制が構築されている。これまでの成果として、各班員は生理学的あるいは細胞分子生物学的な視点から、神経回路の特異性、シナプス形成・再編、損傷からの機能回復、可塑的学習制御を担うメカニズムに関する論文発表を着実に行って

きた。実際、発足して2年半余り経過した時点で、計画研究班員から32本の原著論文が発表され、その中 *Nature*, *Nature* 姉妹誌、*Science* 姉妹誌、*Cell Rep*、*PNAS*、*eLife* など注目される雑誌への論文発表は11本に達している。2021-2022年度の公募班員24名からも計27本の原著論文（このうち、上述の注目雑誌へは9本）が発表されている。数の点からは決して多いとは言えないが、そのほとんどが班員の責任著者の論文であることを考慮すると目標達成への強い意欲が伺われる。これら個々の成果は我が国の当該分野におけるステータス向上に貢献するだけでなく、領域内における相互理解によって有効な共同研究に繋がることを期待できる。共同研究体制を促進するために本領域ならではの活動が企画され、中でも領域会議とは別途、集中的な学術交流である研究交流会が定期的で開催されていることは注目に値する。通常、これまでの新学術領域や学術変革領域の会議では10~20分程度の発表を年に1、2回行うのがほとんどであり、細部に亘る議論には及ぶことは少なかったと言って良い。本領域では、コロナ禍で浸透したオンライン会議を逆手にとって、一人約1時間半に及ぶ発表と討論を行う研究交流会を実施し、問題点を徹底的に洗いざらいにして次の一手に結びつけている。これにより、個々の研究戦略の推進だけでなく、相互理解が深まることによる共同研究推進、ひいては研究領域全体の向上にも繋がることが予想される。

### 林（高木） 朗子（理化学研究所・脳神経科学研究センター・チームリーダー）

神経発達期の脳には、神経の可塑性が極めて高い「臨界期」があり、臨界期を過ぎた場合には神経可塑性が著しく低下する。このことは、さまざま脳関連疾患や中枢神経系損傷からの回復の大きな障壁となっており、この障壁を克服するためには、臨界期のメカニズム解明およびその因果関係を理解し、その操作を可能とすることが必須である。この目標が達成できたならば、生涯にわたる可塑性誘導（iPlasticity）という人類の究極的な目標を達成することが視野に入り、それは少子超高齢化社会の現代において、喫緊の課題である。このような時宜を得た研究目標に対して、神経発達分野で世界的な業績を上げている狩野方伸代表を中心に、臨界期研究、脳卒中研究、最先端脳イメージング研究などで著明な業績を上げている研究者を計画班、公募班として布陣している。各班員の実績、分野のバランス（実験-理論、動物モデル-ヒト、基礎-応用）、ダイバーシティ（国際性、ジェンダー、若手）ともに申し分ない。このような実力者が iPlasticity という旗の元に結集し、発足2年班で既に大きな成果が出ている。例えば、A01・計画・大木班の視覚野の階層的神経発達形成機序の解明（Murakami et al, 2022, *Nature*）は、教科書に掲載されるレベルの成果であるし、A02・計画・牛場班の EEG-based brain-computer interfaces に関する RCT 研究（Kodama et al, 2023, *Cereb Cortex*）は、iPlasticity の到来を強く期待させる成果である。他にも領域の趣旨に沿った興味深い研究が精力的に進行しており、領域の運営が良好であることが見て取れる。また学術変革の重要な側面の一つに人材育成も挙げられる。コロナ禍であるにもかかわらず、若手を中心としたオンライン研究交流会を11回も開催しており、非常に高く評価できる。

### 榎本 和生（東京大学・大学院理学系研究科・教授）

生物の生後発達初期における数ヶ月から数年の期間に、その個体の経験や外部環境に基づいて脳神経回路が再編され機能的に最適化される。この生物固有の神経機能や個性の発達に重要な期間を臨界期と呼ぶ。臨界期における脳神経回路の再編異常は、自閉症などの発達障害とも大きく関連する。本学術変革領域は、臨界期および臨界期の回路再編を規定する神経メカニズムの解明を目指して「臨界期生物学」を推進し、さまざまな生物種をモデルとした基礎研究から共通原理の理解を目指している。さらに本領域の大きな特色は、基礎研究だけに止まらず、ヒト疾患への臨床応用を明確に見据え、霊長類を対象とする研究や新規 PET プローブを含む技術開発を精力的に展開している点である。本研究領域に参加している研究者は、高い研究アクティビティを發揮しており、また班内共同研究（50件以上）も積極的に行われている。実際、班員独自の研究が、*Nature*、*Nature Commun*、*PNAS* などのインパクトの高いジャーナルに発表されている。本研究期間の前半は、コロナ禍という困難な期間に直面したが、ZOOM などのオンラインツールを最大限活用し、定期的に若手班員を中心とする「オンライン交流会」を開催して班内インタラクションを活性化するなど、狩野代表を中心とする執行部のマネジメントが秀逸であった。また、ヘンシュ教授（東大 IRCN・ハーバード大学）の国際ネットワークを最大限に生かし、臨界期研究における一線級の研究者を東大に招聘して国際シンポジウム（令和5年1月）を開催し、ユニークな班活動を世界へとアピールした発信力も高く評価できる。後半においても、班内の融合研究の成果と、若手研究者の育成が大いに期待できる。