

令和元年9月5日現在

機関番号：21601

研究種目：国際共同研究加速基金（国際活動支援班）

研究期間：2015～2018

課題番号：15K21715

研究課題名（和文）行動適応を担う脳神経回路の機能シフト研究を推進するための国際連携活動

研究課題名（英文）International cooperation for promoting the study of adaptive circuit shift

研究代表者

小林 和人（Kobayashi, Kazuto）

福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：90211903

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 30,700,000円

研究成果の概要（和文）：本領域では、神経回路を操作し、解析するための新しい技術を駆使して、学習過程での神経回路の発達や遷移、回路の損傷に対する機能代償と再編成のメカニズムの解明に迫る学術領域の創成に取り組んだ。この目的を達成するために、神経回路動態制御のための基盤技術開発（A01）、行動制御に関わる神経回路の発達と遷移（A02）及びその障害と再編（A03）に焦点をあて、9つの計画班を組織した。国際活動支援班では、領域全体の発展を目指し、計画班を中心に、国際共同研究、国際技術交流を促進するとともに、若手研究者の国際学会、シンポジウムなどへの参加・発表の支援を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経回路機能の障害は、精神・神経疾患の発病や病態に深く関与するため、本領域で取り組む神経回路の機能シフトの研究は、学術的な重要性ばかりでなく、臨床医学的にも重要な意義を持つ。これらの研究成果は高次脳機能障害の病態を発現するメカニズムや損傷後に起こる機能代償メカニズムについて、神経回路レベルでの理解に結び付き、将来、効果的な教育・訓練法の開発や疾患の病態を改善し、回復させるため科学的エビデンスに基づいた合理的な治療法・リハビリテーションの開発に繋がる。本支援活動は、われわれの研究を国際的な視点で進めるために重要であり、若手研究者の支援は、今後、この研究分野を牽引する研究者の育成に結び付く。

研究成果の概要（英文）：Here we applied our new strategy to manipulate specific neural types and pathways and to characterize dynamic changes of the neural circuit and aimed to elucidate the mechanisms underlying the development and transition of neural circuit during learning processes and the functional compensation of the circuit against neural injury. To achieve this purpose, we focused on the basic technology for neural circuit control (A01), development and transition of neural circuit for behavioral control (A02), and its impairment and recovery of the circuit (A03), organized 9 planned members, and further accepted publicly selected groups (35 groups for the first and second stages, respectively). Based on the integrated research activity including research supporting system, we promoted the interaction and collaboration between research groups.

研究分野：分子神経生物学

キーワード：行動適応 神経回路 機能シフト 国際共同研究 国際技術交流 若手国際活動

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

私たちの脳機能の基盤は、膨大な数の神経細胞が結びついたネットワーク(神経回路)にある。神経回路は、動物の発達や学習の段階に応じて、ダイナミックな遷移を繰り返すことが知られている。たとえば、試行錯誤によって行動を学ぶオペラント学習において、行動を獲得する過程とそれを獲得した後に習慣的に実行する過程では、行動を媒介する回路が異なる。また、脳や脊髄の一部の損傷により運動機能が損なわれた後、訓練やリハビリテーションによって機能回復が認められる際、脳内では大規模な回路の再編が次々と誘導される。このような遷移と再編を含めた回路の機能シフトは、環境変化に応じて行動を柔軟に調節するために、また、失われた機能を代償し、回復するために、動物にとって極めて重要な適応戦略であり、回路機能シフトは個体の生存や種の存続に必須である。しかし、それが何故、どのように起きるのかというメカニズムについては、これまでほとんど研究が進んでいなかった。そこで、本領域では、神経回路を操作し、解析するための新しい技術を駆使して、行動の調節に重要な神経回路の発達や遷移、回路の損傷に対する機能代償と再編成のメカニズムの解明に迫る学術領域の創成に取り組んだ。

### 2. 研究の目的

行動の基礎になる神経回路の機能を明らかにするためには、回路を構成する単位である神経細胞や神経路の機能を操作し(回路操作)、脳全体の活動や行動がどのように変化するかを観察することが必要であり、その結果として、回路と機能の因果関係を明らかにすることが可能となる。私たちが開発した特定の神経路の機能を操作する技術を動物モデルに利用し、さらに脳機能の画像化や計算論のアプローチを駆使し、回路の動態の変化の解明に挑む。この変化と行動を結びつけることによって、動物が行動を学習する際、あるいは、それを切り替える際に、神経回路がどのように働くか、そして、機能シフトを起こすのかを明らかにする。また、脊髄や脳の一部を損傷した場合、回路がどのように再編成を起こし、機能の回復に結びつくのかという脳内機構の解明に迫ることとした。この目的を達成するために、本領域では、神経回路の動態制御を目的とした基盤技術(A01)を発展させるとともに、行動制御に関わる神経回路の発達と遷移(A02)及びその障害と再編(A03)に焦点をあて、行動適応の基盤となる脳神経回路の機能シフトの動態メカニズム解明に取り組んだ。計画研究として、A01項目は、経路選択的な神経回路の操作・制御技術(小林)、神経回路活動の非侵襲的イメージング技術(尾上)、行動と神経活動を結び数理計算モデル技術(小池)より構成した。A02項目は、オペラント学習による行動獲得と転換を実現する神経回路制御(磯村)、運動学習の獲得と実現に関わる神経回路の構造基盤と機能変化(藤山)、社会学習による音声スキルの獲得と固定化を媒介する神経回路制御(渡邊)から構成した。A03項目は、脳・脊髄損傷後の機能回復過程における神経回路の動的変容(伊佐)、情動・注意の制御に関わる大脳皮質間神経回路の適応動態(筒井)、ストレス対処行動におけるモノアミン制御経路の障害と回復(相澤)を含んだ。さらに、公募研究を採択し(前期と後期にそれぞれ35班)、計画研究の活動を補うとともに、先進的で活発な研究グループに参画してもらうとともに、各研究グループの連携や共同研究を推進した。国際活動支援班では、領域活動の一環として、国際共同研究を推進するとともに、われわれの持つ独自の技術を海外の研究者に拡大する、あるいは、海外の技術をわれわれの研究のために導入するなど、双方向の研究技術交流を深めることに取り組んだ。さらに、若手研究者の海外で開催される国際学会、シンポジウム、セミナーなどへの参加・発表を支援し、将来、国際的に活躍する若手研究者の育成につながるよう努力した。

### 3. 研究の方法

ここでは、特に、国際支援活動における取組について焦点をあてて記載する。第一に、海外の研究者との国際共同研究を推進した。われわれの持つ独自の技術である、ウィルスベクター、脳機能イメージング、数理モデリング、回路構造解析、電気生理計測、磁気刺激技術などを応用し、複数の欧米、アジア諸国との国際共同研究に取り組んだ。計画研究班から研究者あるいは研究に従事する大学院生を海外に派遣して、海外で共同実験を行う、あるいは、海外の研究者を招聘し、国内で共同研究を行った。これらの計画の中で、専門の異なる複数の計画研究班が連携することによって、海外のグループとの共同研究の推進を加速させた。第二に、国際的な研究技術交流の支援を行った。領域内で行っていた、研究技術交流をさらに海外にまで拡大し、諸外国の研究者との技術交流を行った。われわれの技術を海外へ紹介することにより国内にある独創性の高い技術の価値を理解してもらい、国際的にも広く活用した。国内では十分に進んでいない分野については、直接、海外の研究者の技術を習得する機会を設け、研究の進展を図った。第三に、若手研究者による国際活動の支援を行った。本領域では、若手研究者の支援・育成のため、国際学会やシンポジウム、セミナーなどへの参加・発表を支援した。

上記の国際支援活動を領域内で合理的に進めるために、総括班会議の際に、前年度の活動の紹介を行うとともに、当該年度の活動計画について話し合う機会を設けた。領域活動の目的にあわせ、一つの研究班で活動するばかりでなく、複数の研究班が密接に連携し、海外の研究室との共同研究や研究交流を行えるように計画した。

### 4. 研究成果

上記の国際支援活動について、活動項目ごとに整理して示す。

### 1) 国際共同研究

**小林班**：ウィルスベクターによる病態回路研究のため、Navarra 大学・Lanciego 博士にウィルスベクターを作製・供給し、Lanciego 博士を招聘し、共同研究の打ち合わせを行うとともに同大学の研究員を受け入れ、共同研究のための技術支援を行った。Lausanne 大学と新規化学遺伝学技術の開発について、Sussex 大学とオペラント行動解析に関する国際共同研究を行った。**尾上班**：脳機能イメージングの基盤として重要な非ヒト霊長類 Connectome パイプラインの開発について Washington 大学・Van Essen 博士、Glasser 博士らと国際共同研究を行った。**小池班**：米国カリフォルニア大学サンディエゴ校と信号源推定に関して、フランス CNRS と脳波測定に関する共同研究を進めた。ポーランド IFJ-PAN と脳波解析に関する共同研究を進めた。その成果は、新しい脳情報のデコーディング手法の開発につながった。**磯村班**：アルベルトアインシュタイン医科大学 khodakhah 博士を招聘したところ、同班の独自のラットの行動実験系に強い興味を示されて、翌年より研究協力者 1 名(吉田純一)をポスドクとして雇用してもらい、大脳基底核-小脳連関に関する共同研究に発展した。**藤山班**：磯村班と連携して Oxford 大学・Magill 博士と基底核回路構造解析に関する打ち合わせ・講演会を、Oxford 大学・中村博士、NIH・Crittenden 博士、Oxford 大学・Bolam 博士らと基底核回路形態解析のための打ち合わせを行った。**渡邊班**：Buenos Aires 大学・Mindlin 博士らとの音声学習の神経機能解析に関する国際共同研究に関する打ち合わせのため、連携研究者を派遣した。**伊佐班**：Leuven Katholic 大学・Vanduffel 博士との意思決定に関する国際共同研究のために、大学院生を招聘した。Newcastle 大学・Baker 教授、Soteropoulos 博士との頸髄神経の機能遮断に関する国際共同研究のために大学院生をイギリスに派遣した。チュラロンコン大学・Sooksawate 博士、Leuven Katholic 大学・Vanduffel 博士、ウェスタン大学 Everling 博士、ニューキャッスル大学 Soteropoulos 博士、Dandrite 研究所 Yonehara 博士との国際共同研究を行った。**筒井班**：Oxford 大学・Buckley 博士と前頭連合野機能に関する共同研究の打ち合わせを行い、Cambridge 大学・Schultz 博士と報酬予測と前頭連合野に関する共同論文の打ち合わせを行った。KU Leuven・Janssen 博士(頭頂連合野) Zurich 大学・Tobler 博士(脳機能イメージング) ノルウェー科学技術大学・Witter 博士(分子生物学的技術開発) UCL・Bestmann 博士(前頭連合野)と共同研究を推進した。Harvard 大学・Somerville 博士、NIH・Atlas 博士との共同研究打ち合わせを行った。**相澤班**：中野助教の Arizona 大学・Heien 博士への派遣及びサウスカロライナ大学・Hashemi 博士の招聘により、脳内モノアミン高速測定技術の共同研究を行い、機能回路シフトを駆動するモノアミン動態の解析が進んだ。

### 2) 国際研究技術交流

**小林班**：モントリオール大学・Trudeau 博士と UCSD・Borrelli 博士を招聘し、ドーパミン伝達に関する技術交流を行った。**尾上班**：林が米国 Washington 大学を訪問するとともに、同大学の Van Essen 博士を招聘し、技術交流を行った。フランス Claude Bernard 大学 Lyon Neuroscience Research Center の Zimmer 教授を訪問しマルチモダリティ計測に関する脳機能イメージングについての技術交流を行った。**小池班**：UCSD の Makeig 博士と脳計測技術交流のため博士学生を招聘し、測定技術の提供を受けた。数理モデルを用いた行動解析技術開発のため、米国南カリフォルニア大学研究員らを招聘した。**磯村班**：Ludwig-Maximilians 大学・Sirota 博士、Janelia Research Campus・Pastalkova 博士を招聘し、マルチニューロン記録解析技術の最新化を行った。ピッツバーグ大学・Stauffer 博士を招聘し、ドーパミン細胞特異的なウィルスベクターの技術提供を受けた。チュービンゲン大学・Chakrabarti 博士と Born 博士に同班のラットの行動実験技術を供覧し、共同研究を検討した。**藤山班**：NIH・Crittenden 博士に免疫電顕手法について助言をし、技術交流を行った。**渡邊班**：Oldenburg 大学・Ashida 博士のもとに連携研究者を派遣し、内視顕微鏡により取得したデータの数理的解析手法について技術交流を行った。Max Planck 脳研究所の Ito 博士のもとに連携研究者を派遣し、自由行動下の脳深部イメージング新技術について技術交流を行った。**筒井班**：UCL・Bestmann 博士と大規模電気生理データの分析技術について技術交流を行った。**相澤班**：サウスカロライナ大学・Hashemi 博士を招聘し、技術交流を通して、本領域へのモノアミン高速測定技術導入に貢献した。

### 3) 若手研究者支援

**小林班**：北米神経科学会に、連携研究者を派遣し、学習過程での神経活動シフトについて研究発表を行った。**尾上班**：若手研究者の北米神経科学会での発表を支援した。**小池班**：カリフォルニア大学サンディエゴ校 Makeig 研究室に若手研究者を派遣した。**磯村班**：北米神経科学会に連携研究者・研究協力者を派遣し、適応行動に関わる大脳皮質回路に関する研究成果を発表した。帰路、元公募班の船水博士の所属研究室を訪問しげっ歯類の大脳皮質活動を計測するための技術交流をおこなった。**藤山班**：若手研究者の北米神経科学会におけるドーパミン受容体発現に関する研究発表を支援した。**渡邊班**：Neuroethology 国際会議に連携研究者の若手連携研究者を派遣し、会議およびサテライトシンポジウムで研究成果について発表した。北米神経科学会に若手連携研究者を派遣し、研究成果について発表を行った。**筒井班**：Oxford 大学 Burkley 研究室に、若手研究者を派遣した。**相澤班**：アリゾナ大学及びカリフォルニア大学デビス校に若手研究者

を派遣し、脳活動測定技術に関する研究活動支援を図った。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 16 件) 代表的な 9 件を記載する。

1. Tsutsui KI, Hosokawa T, Yamada M, Iijima T (2016) Representation of functional category in the monkey prefrontal cortex and its rule-dependent use for behavioral selection. **J Neurosci** 36: 3038-3048. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2063-15.2016.
2. Hamaguchi K, Tanaka M, Mooney R. (2016) A distributed recurrent network contributes to temporally precise vocalizations. **Neuron** 91, 680-693. doi:10.1016/j.neuron.2016.06.019.
3. Yoshimura N, Tsuda H, Kawase T, Kambara H, Koike Y. (2017) Decoding of finger movement in humans using synergy of EEG cortical current signals. **Sci Rep** 7:11382. doi:10.1038/s41598-017-09770-5.
4. Oh Y-M, Karube F, Takahashi S, Kobayashi K, Takada M, Uchigashima M, Watanabe M, Nishizawa K, Kobayashi K, Fujiyama F. (2017) Using a novel PV-Cre rat model to characterize pallidonigral cells and their terminations. **Brain Struct Funct** 222: 2359-2378. doi: 10.1007/s00429-016-1346-2.
5. Takakuwa N, Kato R, Redgrave P, Isa T (2017) Emergence of visually-evoked reward expecting signals in dopamine neurons via the superior colliculus in V1 lesioned monkeys. **eLife** 6: pii e24459. doi: 10.7554/eLife.24459.
6. Saiki A, Sakai Y, Fukabori R, Soma S, Yoshida J, Kawabata M, Yawo H, Kobayashi K, Kimura M, Isomura Y (2018) In vivo spiking dynamics of intra- and extratelencephalic projection neurons in rat motor cortex. **Cereb Cortex** 28: 1024-1038. doi: 10.1093/cercor/bhx012.
7. Nonomura S, Nishizawa K, Sakai Y, Kawaguchi Y, Kato S, Uchigashima M, Watanabe M, Yamanaka K, Enomoto K, Chiken S, Sano H, Soma S, Yoshida J, Samejima K, Ogawa M, Kobayashi K, Nambu A, Isomura Y, Kimura M (2018) Monitoring and Updating of Action Selection for Goal-Directed Behavior through the Striatal Direct and Indirect Pathways. **Neuron** 99: 1302-1314. doi:10.1016/j.neuron.2018.08.002.
8. Pignataro D, Sucunza ., Rico AJ, Dopeso-Reyes IG, Roda E, Rodríguez-Perez AI, Labandeira-Garcia JL, Broccoli V, Kato S, Kobayashi K, Lanciego JL (2018) Gene therapy approaches in the non-human primate model of Parkinson's disease. **J Neural Transm** 125: 575-589. doi: 10.1007/s00702-017-1681-3.
9. Fukutomi H, Glasser .F, Zhang H, Autio JA, Coalson TS, Okada T, Togashi K, Van Essen DC, Hayashi T. (2018) Neurite imaging reveals microstructural variations in human cerebral cortical gray matter. **Neuroimage** 182: 488-499. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.02.017

〔学会発表〕(計 33 件) 代表的な 8 件を記載する。

1. Kosuke Hamaguchi, Distributed encoding of vocal timing revealed by brain cooling and intracellular recordings in singing birds, International Congress of Neuroethology 2016, 2016/3/30-4/3, Montevideo (Uruguay).
2. Junichi Yoshida, Distinct roles of orbitofrontal cortex in response execution and inhibition during a stop-signal task, The Annual Meeting of the Society for Neuroscience 2016, 2016/11/12-16, San Diego.
3. Fumino Fujiyama, Basal Ganglia Circuits for Motor and Behavioral, Emotional Performances, 21st International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, 2017/6/4-8, Vancouver.
4. Hyeonseok Kim, Classification of movement direction from EEG signals before movement, 4th International Conference on Biomedical and Bioinformatics Engineering, 2017/11/12-14, Seoul.
5. Stefan Everling, The common marmoset as an additional primate model for functional imaging and oculomotor physiology, 186<sup>th</sup> Kyoto University Academic Lecture, 2019/1/19, Kyoto.
6. Philippe Tobler, Neural and pharmacological coding of costs and benefits, Tohoku University Special Lecture, 2017/7/25, Sendai.
7. Parastoo Hashemi, New Frontiers in In Vivo Voltammetry: Novel Technical Advancements for Studying the Roles of Histamine and Serotonin in Affective Disorders, Kyoto University Special Lecture, 2017/08/04, Kyoto.
8. Setogawa S, Takashi O, Hu D, Shigeta M, Hayashinaka E, Onoe K, Wada Y, Hikishima K, Onoe H, Cui Y, Kobayashi K. Dynamic shifts of striatal activation pattern during acquisition of an auditory discrimination task. Annual Meeting for Society for Neuroscience 2018, 2018/11/2-9, San Diego.

〔その他〕ホームページ: <https://www.fmu.ac.jp/acs/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：尾上 浩隆

ローマ字氏名：Hiroataka Onoe

所属研究機関名：京都大学

部局名：脳機能総合研究センター

職名：特定教授

研究者番号(8桁)：80214196

研究分担者氏名：小池 康晴

ローマ字氏名：Yasuharu Koike

所属研究機関名：東京工業大学

部局名：[バイオインタフェース研究ユニット](#)

職名：教授

研究者番号(8桁)：10302978

研究分担者氏名：磯村 宜和

ローマ字氏名：Yoshikazu Isomura

所属研究機関名：玉川大学

部局名：脳科学研究所

職名：教授

研究者番号(8桁)：00415077

研究分担者氏名：藤山 文乃

ローマ字氏名：Fumino Fujiyama

所属研究機関名：同志社大学

部局名：脳科学研究科

職名：教授

研究者番号(8桁)：20244022

研究分担者氏名：渡邊 大

ローマ字氏名：Dai Watanabe

所属研究機関名：京都大学

部局名：医学研究科

職名：教授

研究者番号(8桁)：10175127

研究分担者氏名：伊佐 正

ローマ字氏名：Tadashi Isa

所属研究機関名：京都大学

部局名：医学研究科

職名：教授

研究者番号(8桁)：20212805

研究分担者氏名：筒井 健一郎

ローマ字氏名：Ken-Ichiro Tsutsui

所属研究機関名：東北大学

部局名：生命科学研究科

職名：教授

研究者番号(8桁)：90396466

研究分担者氏名：相澤 秀紀

ローマ字氏名：Hidenori Aizawa

所属研究機関名：広島大学

部局名：医歯薬保健研究科(医)

職名：教授

研究者番号(8桁)：80391837

### (2) 研究協力者

研究協力者 合計 32 名

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。