

令和元年9月5日現在

機関番号：21601

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2014～2018

課題番号：26112001

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機構

研究課題名(英文) Mechanisms underlying the functional shift of brain neural circuitry for behavioral adaptation

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) 85,000,000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、さらに公募班(第1期と第2期にそれぞれ35班)を加えた。総括班活動(研究支援システムを含む)を基軸に、研究グループ間の連携や共同研究を推進した。

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、さまざまな精神・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脳や脊髄の損傷後に起こる機能代償の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、詳細な回路動態の解明は、疾患の病態を改善し、回復させるための科学的エビデンスに基づいた合理的な治療法やリハビリテーションのアプローチの開発に繋がることが期待される。また、発達や学習の脳内機序の理解は、効果的な教育・訓練法の開発につながる可能性を持つ。

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：分子神経科学

キーワード：行動適応 神経回路 機能シフト 会議開催 広報 研究支援

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。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。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、神経回路の動態制御を目指した基盤技術(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ぶ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。総括班では、領域会議や国際シンポジウム、研究戦略ワークショップを開催するばかりでなく、研究班間の連携を促進するために、研究の方法に述べるように、研究支援活動や広報活動に尽力した。評価委員として国内の専門家および海外アドバイザーを置き、研究の進め方についてアドバイスをいただき、研究計画にフィードバックした。

3. 研究の方法

ここでは、特に、総括班活動における取組について焦点をあてて記載する。総括班に企画運営、研究集会、研究支援、広報、評価に関する委員会を置いた。企画運営委員会では、その他の委員会を束ね、毎年の活動の年間計画を立案するとともに、長期的視野にたつて、それらが研究のゴールに向かうように調整を行うこととした。毎年、総括班会議を2度行い、平成27年度から平成30年度には、領域会議にあわせ開催し、企画運営について議論した。研究集会委員会では、領域会議(夏と冬の班会議)、国際シンポジウムを開催するとともに、他の新学術領域との合同シンポジウム、若手シンポジウムなどを開催した。研究支援委員会では、本領域活動の推進に役立つ技術交流のために、研究戦略ワークショップやトレーニングコースを開催するとともに、

計画班の持つ専門的な技術を生かして、研究支援班(ウィルスベクター技術、イメージング・構造解析技術、計算モデリング技術、電気生理実験技術、大規模刺激・計測・行動分析技術)を構成し、領域内の研究支援を行った。また、研究室滞在型支援制度を設け、若手研究者、大学院生を中心に、所属研究室とは別の研究室において技術指導を受ける、あるいは、関連の研究に参画できる支援を行い、旅費や滞在費(比較的長期間)の援助を行った。広報委員会では、領域活動のホームページ(<https://www.fmu.ac.jp/acs/>)を維持管理し、最新の研究成果の公表を一般向けにわかりやすく行うとともに、年に1度にNews Letterを発行し、領域活動のPRに努めた。また、公募班(35班)の連携を深めるために、それぞれの研究分野と専門を考慮して、10チームに再編成した。前期は、分子遺伝学ツール、遺伝子発現誘導、形態・活動記録、回路発達、知覚発達、運動発現、認知機能、脳機能障害、脊髄損傷、分子病態のチームに、後期は、前期の知覚発達チームを記憶形成チームに、認知機能チームを認知・情動チームに改組し、その他の8チームを維持し、共同研究の推進を促した。

4. 研究成果

上記の総括班活動について、項目ごとに整理して示す。

1) 領域会議

- ・第1回領域会議 2015年6月25日-26日 福島県耶麻郡北塩原村
- ・第2回領域会議 2015年12月16日-17日 東京都文京区
- ・第3回領域会議 2016年6月30日-7月1日 福島県耶麻郡猪苗代町
- ・第4回領域会議 2016年12月19日-20日 東京都千代田区
- ・第5回領域会議 2017年6月15-16日 福島県福島市
- ・第6回領域会議 2017年12月18-19日 東京都千代田区
- ・第7回領域会議「人工知能と脳科学」「適応回路シフト」合同領域会議
2018年5月10日-11日 沖縄県恩納村
- ・第8回領域会議 2018年12月14日-15日 東京都千代田区

2) 国際シンポジウム

- ・International Symposium on Adaptive Circuit Shift 2016: Integrative Network Linking Multiple Brain Areas for Behavioral Adaptation 2016年3月3日-4日 京都市
- ・International Symposium on Adaptive Circuit Shift 2017: Behavioral Adaptation and Functional Recovery from Pathological States 2017年12月18日-19日 千代田区

3) 合同シンポジウム、若手シンポジウム

- ・「適応回路シフト」「記憶ダイナミズム」「マイクロ精神病態」3領域合同シンポジウム
2015年12月19日 東京都千代田区
- ・The Seventh International Neural Microcircuit Conference: Recent Advances in the Analysis of Cortical Microcircuits – 2016年12月9日-10日 愛知県岡崎市
- ・「適応回路シフト」「記憶ダイナミズム」「マイクロ精神病態」3領域合同若手シンポジウム
2016年12月21日 東京都千代田区
- ・International Workshop on Basal Ganglia Functions 2017 (南部領域共催)
2017年7月23日 東京都町田市
- ・4領域合同若手シンポジウム[記憶ダイナミズム][人工知能と脳科学][オシロロジー]
[適応回路シフト] 2017年12月20日 東京都千代田区
- ・若手の会合同シンポジウム[意志動力学][適応回路シフト]
2018年12月12日 東京都千代田区 学術総合センター
- ・5領域合同シンポジウム[適応回路シフト][身体性システム][オシロロジー]
[人工知能と脳科学][脳情報動態] 2018年12月12日 東京都千代田区

4) 公開シンポジウム

- ・「適応回路シフト」領域成果報告シンポジウム: 脳の機能・病態・回復を発現する神経回路ネットワーク 2018年12月14日-15日 東京都千代田区

5) 研究戦略ワークショップ

- ・第1回研究戦略ワークショップ 2015年9月4日-5日 東京都町田市

- ・第2回研究戦略ワークショップ 2016年7月1日-2日 福島県耶麻郡猪苗代町
 - ・第3回研究戦略ワークショップ Adaptive Circuit Shift International Workshop on the Strategy for Neuroscience: Viral Vector Technology for Neural Circuit and Pathology Research 2016年12月8日 愛知県岡崎市
 - ・第4回研究戦略ワークショップ: MRI/PET を活用した脳研究の最前線 2017年6月16日 福島市
 - ・第5回研究戦略ワークショップ: 神経活動解析に関する実践数理モデルワークショップ 2017年11月20日 横浜市
 - ・第6回研究戦略ワークショップ 2018年5月9日 沖縄県恩納村
- 6) 研究支援班活動
- ・ウィルスベクター技術: 平成26年度54件、平成27年度126件、平成28年度59件、平成29年度81件、平成30年度36件
 - ・イメージング技術: 平成26年度2件、平成27年度5件、平成28年度8件、平成29年度8件、平成30年度5件
 - ・計算モデリング技術: 平成26年度2件、平成27年度3件、平成28年度1件、平成29年度2件、平成30年度1件
 - ・電気生理実験技術: 平成26年度2件、平成27年度5件、平成28年度2件、平成29年度1件、平成30年度2件
 - ・大規模刺激/計測/行動技術: 平成26年度7件、平成27年度11件、平成28年度3件、平成29年度2件、平成30年度2件

6) 研究室滞在型支援

2015年度 3件、2016年度 7件、2017年度 3件、2018年度 4件

9) ニュースレター

No.1 2015年、No.2 2016年、No.3 2017年、No.4 2018年、No.5 2019年(3月)

これらの活動を通じて、計画班と公募班間の連携が進み、多くの共同研究が促進され、多数の研究成果に結びついた。以下の実績には、計画班の主な活動について集計した結果を記載するが、領域全体の業績については、事後評価報告書において示す計画である。

5. 主な発表論文等

[学会発表](計 80 件) 代表する 10 件のみを示す。

1. 小林和人他、研究内容の紹介と公募班員の募集について、行動適応を担う脳神経回路の機能シフト機構・キックオフシンポジウム, 2014年9月11日、横浜
2. 小林和人, 経路選択的な神経回路の操作・制御技術を活用した回路機能シフト機構の解明, 第1回適応回路シフト領域会議, 2015年6月25日-26日, 北塩原村
3. 尾上 浩隆, PET 分子イメージングによる脳機能マッピング, 第2回適応回路シフト領域会議, 2015年12月16日, 文京区
4. Dai Watanabe, Genetic and neural circuit basis of learned vocalization, International Symposium on Adaptive Circuit Shift 2016: "Integrative Network Linking Multiple Brain Areas for Behavioral Adaptation", 2016.3.3-4, Kyoto.
5. 磯村宜和, 行動の実行と抑制の大脳皮質適応回路, 第3回適応回路シフト領域会議, 2016年6月30日-7月1日, 猪苗代町
6. 小池 康晴, 行動と脳の神経活動を結ぶ数理計算モデル技術: 脳活動とモデルの比較, 第4回適応回路シフト領域会議, 2016年12月19日-20日, 文京区
7. 伊佐 正、筒井健一郎、相澤秀紀, 疾患・障害からの回復過程での回路シフト, 第5回適応回路シフト領域班会議, 2017年6月15日-16日, 福島市
8. Hidenori Aizawa, Dopaminergic and serotonergic transmission and stress-coping behaviors, International symposium of adaptive circuit shift 2017, 2019/12/18-19, Chiyoda-ku
9. 藤山 文乃, 新しい大脳基底核回路の検証, 第8回適応回路シフト領域会議, 2018年12月14日-15日, 千代田区
10. 筒井 健一郎, 経頭蓋磁気刺激によるサル精神疾患モデル, 新学術領域研究「適応回路シ

フト」成果報告シンポジウム：脳の機能・病態・回復を発現する神経回路ネットワーク，2018
年12月15日，千代田区

〔図書〕(計 5 件)

適応回路シフトニュースレター No.1 (2015年3月)～No.5 (2019年3月)

〔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：ハ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

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。