

平成22年 5月31日現在

研究種目：特定領域研究  
 研究期間：2004～2009  
 課題番号：16069101  
 研究課題名（和文） 脳の神経回路の機能解明  
 研究課題名（英文） Elucidation of neural network function in the brain

研究代表者  
 狩野 方伸 (KANO MASANOBU)  
 東京大学・大学院医学系研究科・教授  
 研究者番号：40185963

研究成果の概要（和文）：脳の神経回路の機能解明を目指す特定領域研究（領域番号020）の総括班として、研究方針の決定、研究項目の策定、研究の評価と情報発信などを行った。研究組織はA01：神経回路の形成、A02：神経回路の機能的成熟、A03：神経回路の特異的機能発現、の3項目から成り、12名の計画研究班員と、5年間で79名の公募研究班員から構成した。これらの班員の間で極めて活発に連携や共同研究がおこなわれた。5年間に、班員からNature, Science, Cell, Neuronなどの一流国際学術誌に900編を超える論文が発表された。また、新聞報道をはじめとして研究成果の一般への発信も盛んに行われた。

研究成果の概要（英文）：This project aimed at supervising the research group that was organized to elucidate neural network function in the brain (Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas-020-from MEXT). The research of the group consists of the following three categories; A01: formation of neural circuits, A02: functional maturation of neural circuits, A03: specific functions of neural circuits. The group consists of 12 core designated scientists and overall 79 researchers who were selected through peer review of their research proposals. Many collaborations and interactions among the members have been carried out. During the 5 years' research, more than 900 papers have been published in high rank journals including Nature, Science, Cell, and Neuron. Moreover, a number of research outcomes became known to the public through newspapers and magazines.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2004年度	3,500,000	0	3,500,000
2005年度	4,400,000	0	4,400,000
2006年度	4,300,000	0	4,300,000
2007年度	4,400,000	0	4,400,000
2008年度	4,500,000	0	4,500,000
2009年度	4,300,000	0	4,300,000
総計	25,400,000	0	25,400,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学・神経科学一般、神経筋肉生理学

キーワード：分子・細胞神経科学、ニューロン・シナプス・神経回路、神経発生・神経発達・神経再生・神経再建、姿勢・運動制御

## 1. 研究開始当初の背景

我が国の神経回路研究の歴史は長く、歴代の特定領域研究を中心として世界をリードする成果が多く挙げられてきた。本特定領域研究の前には、平成12年度に発足した特定領域研究「神経回路の成熟と特異的機能発現のメカニズム」(平成12年度-16年度;略称「神経回路」)と特定領域研究C「脳科学の先端的研究」(平成12年度-16年度;略称「先端脳」)があった。さらに遡れば、特定領域研究「神経回路の機能発達」(平成7年度-10年度;略称名「神経回路発達」)、「神経可塑性の分子機構」(平成7年度-10年度;略称名「神経可塑性」)、さらには、重点領域研究「中枢シナプスの分子生物学」(平成4年度-6年度;略称名「中枢シナプス」)におけるシナプスの機能的な研究にまで辿り着く。これらの特定・重点領域研究では、計画班員が比較的若い研究者により構成され公募班員の多くも30歳代の若い研究者であり、活発でオープンな研究環境が提供されていたのが特徴であった。80年代から90年代にかけて分子生物学が目覚ましい発展を遂げ、特に重点領域研究「中枢シナプスの分子生物学」の発足当時は、この流れが隆盛を極めた時期であった。これより以前には、神経科学研究は神経生理学や神経解剖学の研究者が中心であったが、この時期に多くの分子生物学者が神経科学分野に参入し、多くの革新的な研究が生まれる契機となった。その後の発生工学や細胞生物学が新たな展開を遂げる中で推進された「脳研究の総合的推進に関する研究」(平成10年度-14年度;略称「総合脳」)では、公募研究を通して主に30歳代の若手研究者による萌芽的内容の研究を支援し、神経回路に関する極めて質の高い研究も多数生まれた。このような生命科学の潮流は、従来の研究領域の垣根を越えた研究への転換を促し、平成16年度に発足した本特定領域研究は、このような学際的な研究環境の中で育ってきた「神経回路」領域の研究者が中核となって組織された。

## 2. 研究の目的

脳の機能は、神経細胞がそれぞれ単独で機能することでは実現できない。個々の神経細胞は神経突起を伸ばし、他の多くの神経細胞と「シナプス」という接点で選択的な連結することによって「神経回路」を形成する。次に、関連する数多くの神経回路が連携して特定の神経機能を発現し、全体として多様な神経機能をシステムとして発現する脳が構築される。この発達した階層性とそれにより生み出される機能的な多様性が、脳と他の臓器とを区別する最大の違いといっても過言ではない。さらに、脳の中で情報を表す単位は一

つ一つの神経細胞が持つ固有で固定的な細胞特性ではなく、セルアセンブリと呼ばれる多数の神経細胞が自在に協調して作る柔軟なネットワークである。柔軟なはたらきをする神経回路により、無限の情報が表現され、認識・記憶などの高次脳機能が可能になる。したがって、脳機能の理解のためには、構成要素を対象とした分子・細胞レベルの研究に立脚した神経回路機能の解明が不可欠であると同時に、分子脳科学とシステム脳科学と有機的に連携し橋渡しする神経回路領域の研究が重要である。このような神経回路研究を推進することにより、神経回路機能の統合として生み出される脳のはたらきを真に理解することが可能になる。

「神経回路」は、動物のからだが出来上がるにつれて「形成」され、成長・発達するにつれて機能的に「成熟」する。動物が成体となるまでに、脳領域の特異性に応じて「発現」される個々の神経回路の独特な機能が完成する。本研究領域では、神経回路の機能的側面に重点を置き、生理学をはじめとする様々な研究手法を結集して、これら3つのプロセスを分子細胞レベルで解明することを目指した。

## 3. 研究の方法

### (1) 研究班の組織

上記の目的を達成するため、A01:「神経回路の形成」、A02:「神経回路の機能的成熟」、A03:「神経回路の特異的機能発現」、という3つの研究項目を設定し、わが国を代表する12名の研究者による計画研究と、領域の研究方針の策定、企画調整、評価等の目的で総括班を置いた。これらに公募研究を加え、「脳の神経回路の機能解明」をめざして研究を推進した。

### (2) 総括班の組織

総括班は研究の推進のため、研究方針の策定、各研究項目の企画、班員間の情報交換と共同研究の支援、評価による研究の方向付け、さらには研究成果の一般への公開などの活動を行った。研究代表者の狩野と4名の連携研究者によって総括班を組織し、以下のように役割を分担した。

#### 【研究代表者】

狩野方伸：研究の統括

#### 【連携研究者】

五十嵐道弘：領域の研究方針の策定、研究項目A01の企画担当

真鍋俊也：領域の研究方針の策定、研究項目A02の企画担当

大森治紀：領域の研究方針の策定、研究項目A03の企画担当

渡辺雅彦：班会議の運営と領域全体の資料とりまとめ

### (3) 総括班の活動

本研究領域（020：神経回路機能）と同時に、「脳機能の統合的研究（018：統合脳）」、「脳の高次機能システム（019：脳の高次機能学）」、「分子レベルからの脳機能構築機構の解明（021：分子脳科学）」、「脳の病態解明（022：病態脳）」のいわゆる「統合脳5領域」が発足していた。本研究領域は、これらの領域と密接に連携し、「神経回路機能」の研究を推進するための以下の諸活動を行った。

- ① 「統合脳5領域」合同で開設したホームページを利用し、「脳機能の統合的理解」とそのための「神経回路機能」領域の役割について、広く情報発信した。
- ② 「統合脳5領域」合同で8月にワークショップを行った。計画班員および公募班員が一同に会し、最新の研究知見について情報交換を行うとともに、他の4領域の研究者と積極的に交流し、脳研究の階層を越えたブレークスルーと共同研究を促進した。
- ③ 夏のワークショップの際に、各年度の第一回の班会議を開催し、班員の成果発表（口頭発表及びポスター発表）を行った。
- ④ 12月に各年度の第二回の班会議を開催し、班員の成果発表（口頭発表及びポスター発表）を行った。
- ⑤ 12月に公開シンポジウムを「統合脳5領域」で共催し、一般への情報発信を行った。
- ⑥ 8月と12月の班会議の際に、総括班会議を開催し、研究評価者の助言を得て、「神経回路機能」領域の研究方針の策定、領域の運営方針の検討、および各研究項目の企画を行った。
- ⑦ 上記以外に、必要に応じて、領域の活動方針や評価に関して、評価委員を交えての討論の機会を持った。

#### 4. 研究成果

##### (1) 研究班の活動と成果

5年間の研究は、2度の中間評価をはさんで3期に分かれている。平成17年度は合計49件の公募研究（A01:20件、A02:19件、A03:10件）を採択した。平成18-19年度は42件の公募研究（A01:15件、A02:17件、A03:10件）で研究を遂行した。平成20年度は合計35件の公募研究（A01:8件、A02:14件、A03:13件）を採択し、平成21年度まで研究を継続した。この間、参加した公募班員は79名にのぼる。

これらの結果、班員から Nature (7編), Science (6編), Cell (7編), Neuron (18編), Nature Neuroscience (15編), Proceedings of National Academy of Science USA (21編) などをはじめとして、一流国際学術誌に900編にのぼる論文が発表された。また、新聞報道をはじめとして研究成果の一般への発信も盛んに行われた。

##### (2) 領域班会議、研究交流、研究発表

- ① 本研究領域は、同時に発足した脳関連の4特定領域研究（018:統合脳、019:高次脳機能学、021:分子脳科学、022:病態脳）との密接な連携と協力の下に、統合脳5領域として運営した。毎年8月と12月に5領域が同じ会場で、それぞれの領域班会議を開催するとともに、5領域合同のワークショップ（8月）と公開シンポジウム（12月）を開催した。これにより、計画班員および公募班員が毎年2回、一同に会して最新の研究知見について情報交換を行うとともに、脳研究の階層を越えて他の4領域の研究者と積極的に交流した。
- ② 毎年8月に「統合脳5領域」合同でワークショップを開催したが、平成19年度のワークショップにおいて、本特定研究領域が全体ワークショップと統合シンポジウムを企画・担当した。

全体ワークショップはカルシウムシグナリングについて、この分野で先端的研究を推進している国内外の3名（飯野正光[東京大]、Bernardo L. Sabatini [Harvard Medical School]、Ilya Bezprozvanny [University of Texas]）が講演した（2007年8月22日）。

統合シンポジウムは、「樹状突起・スパイン」、「小脳」、「感覚神経回路」という3つのテーマについて、並行してシンポジウムを開催した。5領域からそれぞれの分野で最先端の研究を推進している研究者を選抜し、最新の成果発表を行った（2007年8月22日）。

- ③ 毎年12月に公開シンポジウムを「統合脳5領域」で共催し、一般への情報発信をおこなった。本特定研究領域の計画班員のうちから毎年1名が領域を代表し講演を行った。

- ・渡辺雅彦「競合的シナプス回路発達の分子機構」（東京、2005年12月21日）
- ・森憲作「嗅球・嗅皮質における」匂いの情報表現と内部状態に依存した情報処理モードの切り替え」（東京、2006年12月17日）
- ・村上富士夫「大脳皮質介在ニューロンの移動のダイナミクスと成熟への足跡」（東京、2007年12月22日）
- ・真鍋俊也「シナプス可塑性と高次脳機能の分子機構」（東京、2008年12月12日）
- ・狩野方伸「シナプスの刈り込みと神経回路発達」（東京、2009年12月17日）

##### (3) 班員間の連携・共同研究の実績

班員の間で、きわめて多くの共同研究が発見に進められてきた。本研究領域「020：神経回路機能」の中での班員間の共同研究は130件以上にのぼるが、その中から Nature, Cell, Neuron, Nature Neuroscience, PNAS, Journal of Neuroscience クラスのトップジャーナルに12編の論文が発表されている。また、本研究領域の班員と他の統合脳領域（「018：統合脳」、「019：脳の高次機能学」、「021：分子脳科学」、「022：病態脳」）の班

員との共同研究は200件以上にのぼるが、この中からも上記のトップジャーナルに13編の論文が発表されている。

#### (4) マスコミへの情報発信

本特定領域研究の成果は学問的に国内外で高く評価されているだけでなく、多くの新聞・雑誌・テレビニュース等で取り上げられた。本特定領域の成果に対する、一般の関心の高さを示している。これらは、総数で141件にのぼるが、以下はこれらのうちの代表例である。

- ① 朝日新聞 (2007年6月15日朝刊、23面、科学面) 「神経突起つくる酵素解明」(A01計画班員:尾藤晴彦)
- ② 新潟日報 (2009年9月29日朝刊)「脳の神経回路形成:遺伝子17種を特定:脳梗塞、発達障害治療に道」(A01計画班員:五十嵐道弘)
- ③ 朝日新聞 (2008年6月2日朝刊、22面)「三つ子の魂百まで:仕組み解明に一步」(A02計画班員:渡辺雅彦)
- ④ 読売新聞 (2009年7月27日朝刊、科学面)『脳の神経回路、生後減少 必要最低限に「刈り込み」』(A02計画班員:狩野方伸)
- ⑤ 朝日新聞 (2005年4月21日)「深い眠り、五感もお休み」(A03計画班員:森憲作)
- ⑥ 毎日新聞 (2006年11月30日朝刊、3面)「音の方向なぜわかる?軸索の仕組みを解明」(A03計画班員:大森治紀)

#### (5) その他の活動

本特定領域研究の班員は、数多くの国際シンポジウムや、国内でのシンポジウム・学術研究会を主催した。その数は、5年間で国際シンポジウムが19件、国内学会におけるシンポジウムの企画が35件、国内での研究会の企画が9件にのぼる。

#### (6) 本研究班の成果に関する評価の状況

① 総括班評価委員による助言と評価  
各年度に2回ずつ総括班会議を開催し、評価委員・総括班員・計画班員が本領域全体の研究の進め方や運営方針について種々意見交換し、評価委員より研究進捗状況の評価や助言をいただいた。平成18年6月には、本領域全班員の平成17年度の研究成果報告に対して、評価委員による助言と評価をいただいた。さらに、平成19年7月には総括班評価者4名に外部評価委員2名を加えた6名により、計画班員12名の研究進捗状況の評価を行った。

#### ② 科学研究費補助金審査部会による中間評価結果

本研究領域は、科学研究費補助金審査部会による中間評価を、平成17年9月7日(第1回)と平成19年9月14日(第2回)の2回受けた。いずれも事前に「研究経過等の報告書」を提出し、審査会当日は15分のプレゼンテーションを行い、審査員の質問に回答し

た。審査結果はいずれも最高のA評価(現行のまま推進すればよい)であった。

#### 5. 主な発表論文等

(〔雑誌論文〕(計234件))

- ① Hashimoto, K., Ichikawa, R., Kitamura, K., Watanabe, M. & Kano, M. Translocation of a "winner" climbing fiber to the Purkinje cell dendrite and subsequent elimination of "losers" from the soma in developing cerebellum. *Neuron* **63**, 106-118 (2009) (査読有).
- ② Kano, M. & Hashimoto, K. Synapse elimination in the central nervous system. *Curr Opin Neurobiol* **19**, 154-161 (2009) (査読有).
- ③ Hashimoto, K., Yoshida, T., Sakimura, K., Mishina, M., Watanabe, M. & Kano, M. Influence of parallel fiber-Purkinje cell synapse formation on postnatal development of climbing fiber-Purkinje cell synapses. *Neuroscience* **162**, 601-611 (2009) (査読有).
- ④ Kano, M., Ohno-Shosaku, T., Hashimoto, Y., Uchigashima, M. & Watanabe, M. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol. Rev.* **89**, 309-80 (2009) (査読有).
- ⑤ Taniguchi, S., Nakazawa, T., Tanimura, A., Kiyama, Y., Tezuka, T., Watabe, A. M., Katayama, N., Yokoyama, K., Inoue, T., Izumi-Nakaseko, H., Kakuta, S., Sudo, K., Iwakura, Y., Umemori, H., Inoue, T., Murphy, N. P., Hashimoto, K., Kano, M., Manabe, T. & Yamamoto, T. Involvement of NMDAR2A tyrosine phosphorylation in depression-related behavior. *EMBO J.* **28**, 3717-3729 (2009) (査読有).
- ⑥ Takasaki, C., Okada, R., Mitani, A., Fukaya, M., Yamasaki, M., Fujihara, Y., Shirakawa, T., Tanaka, K. & Watanabe M. Glutamate transporters regulate lesion-induced period plasticity in the developing somatosensory cortex. *J. Neurosci.* **28**, 4995-5006 (2008) (査読有).
- ⑦ Kano, M., Hashimoto, K. & Tabata, T. Type-1 metabotropic glutamate receptor in cerebellar Purkinje cells: a key molecule responsible for long-term depression, endocannabinoid signalling and synapse elimination. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* **363**, 2173-2186 (2008) (査読有).
- ⑧ Kamikubo, Y., Tabata, T., Kakizawa, S., Kawakami, D., Watanabe, M., Ogura, A., Iino, M. & Kano, M. Postsynaptic GABA<sub>B</sub> receptor signalling enhances LTD in mouse

cerebellar Purkinje cells. *J. Physiol.* **585**, 549-563 (2007) (査読有).

⑨ Kishimoto, Y. & Kano, M. Endogenous cannabinoid signaling through the CB<sub>1</sub> receptor is essential for cerebellum-dependent discrete motor learning. *J. Neurosci.* **26**, 8829-8837 (2006) (査読有).

⑩ Nakazawa, T., Komai, S., Watabe, A. M., Kiyama, Y., Fukaya, M., Arima-Yoshida, F., Horai, R., Sudo, K., Ebine, K., Delawary, M., Goto, J., Umemori, H., Tezuka, T., Iwakura, Y., Watanabe, M., Yamamoto, T. & Manabe, T. NR2B tyrosine phosphorylation modulates fear learning as well as amygdaloid synaptic plasticity. *EMBO J.* **25**, 2867-2877 (2006) (査読有).

⑪ Kuba, H., Ishii, M.T. & Ohmori, H. Axonal site of spike initiation enhances auditory coincidence detection. *Nature.* **444**, 1069-1072 (2006) (査読有).

⑫ Kakizawa, S., Miyazaki, T., Yanagihara, D., Iino, M., Watanabe, M. & Kano, M. Maintenance of presynaptic function by AMPA receptor-mediated excitatory postsynaptic activity in adult brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **102**, 19180-19185 (2005) (査読有).

[学会発表] (計 309 件)

① Kano, M. Activity-dependent regulation of climbing fiber synapse elimination during postnatal cerebellar development. Gordon Research Conference on Neural Circuits & Plasticity. Jun 8, 2009. Newport, RI, USA.

② Kano, M., Hashimoto, Y., Ohno-Shosaku, T. & Fukami, K. Mechanisms of Ca<sup>2+</sup>-driven endocannabinoid release: A pharmacological and genetic approach. 17th Neuropharmacology Conference "Cannabinoid signaling in the nervous system." Oct 31, 2007. San Diego, USA.

[図書] (計 36 件)

① Tabata, T. & Kano, M. Synaptic plasticity in the cerebellum. In: *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology 3rd Edition Neural Signaling Mechanisms*. Abel Lajtha (ed), K. Mikoshiba (Volume ed), Springer Sciencet Business Media, LLC., 63-86, (2009).

② 田端俊英、狩野方伸：小脳におけるシナプス可塑性。(シリーズ 脳科学5、分子・細胞・シナプスからみる脳：甘利俊一／監修、古市貞一／編) 7. 3 節 pp230-263、

東京大学出版会 (2008).

[産業財産権]

○取得状況 (計 2 件)

① 名称: polypeptide having intracellular calcium ion indicator function  
発明者: Ohmori H., Ishii T, Takatsuka K  
権利者: Kyoto University  
種類: US Patent  
番号: US Patent  
取得年月日: Jan 12, 2010  
国内外の別: 国外

② 名称: 細胞内カルシウムイオン指示機能を有するポリペプチド  
発明者: 大森治紀、石井孝広、高塚賢二  
権利者: 京都大学  
種類: 特願  
番号: 出願 2005-238034 (公開 2007-049943)  
取得年月日: 平成 19 年 3 月 1 日  
国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

<http://www.togo-nou.nips.ac.jp/>

<http://plaza.umin.ac.jp/~neurophy/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

狩野 方伸 (KANO MASANOBU)

東京大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 40185963

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者 (H16~H19: 研究分担者)

五十嵐 道弘 (IGARASHI MICHIIHIRO)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号 50193173

真鍋 俊也 (MANABE TOSHIYA)

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号: 70251212

大森 治紀 (OHMORI HARUNORI)

京都大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 30126015

渡辺 雅彦 (WATANABE MASAHIKO)

北海道大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号 70210945