領域略称名：メゾ神経回路
領 域 番 号：3206

平成２７年度科学研究費補助金「新学術領域研究（研究領域提案型）」に係る事後評価報告書

「メゾスコピック神経回路から探る脳の情報処理基盤」

（領域設定期間）

平成２２年度～平成２６年度

平成２７年６月

領域代表者　（東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授・能瀬　聡直）

目　　次

１．研究領域の目的及び概要・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5

２．研究領域の設定目的の達成度・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7

３．研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 12

４．審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 14

５．主な研究成果（発明及び特許を含む）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 16

６．研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）・・・・・・・・・・ 21

７．研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 28

８．研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 32

９．当該学問分野及び関連学問分野への貢献度・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 36

10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 37

11. 総括班評価者による評価・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 38

研究組織

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00	22115001 メゾスコピック神経回路から探る脳の情報処理基盤	平成 22 年度～平成 26 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	15
A01 計	22115002 時空間パターンを生み出すメゾ回路の作動原理の解明	平成 22 年度～平成 26 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	3
A01 計	22115003 メゾ回路のグラフ依存的な演算特性の解析	平成 22 年度～平成 23 年度	池谷　裕二	東京大学・薬学研究科(研究院)・准教授	1
A01 計	22115004 大脳新皮質第Ｖ層微小カラムの機能解析	平成 22 年度～平成 26 年度	細谷　俊彦	理化学研究所 局所神経回路研究チーム･チームリーダー	1
A01 計	22115005 大脳メゾ回路におけるシナプス情報統合様式の解析	平成 22 年度～平成 26 年度	松崎　政紀	基礎生物学研究所･教授	1
A01 計	22115006 遺伝学的摂動を用いた樹状突起ジオメトリーの演算原理の追究	平成 22 年度～平成 26 年度	上村　匡	京都大学 生命科学研究科・教授	1
A01 計	23115101 大脳皮質における非カラム的局所回路の作動原理の究明	平成 23 年度～平成 26 年度	金子　武嗣	京都大学 医学系研究科・教授	3
A02 計	22115007 視覚情報処理の基盤をなす皮質内メゾ回路の構築と形成	平成 22 年度～平成 23 年度	吉村　由美子	自然科学研究機構･教授	3
A02 計	22115008 小脳メゾ回路編成における樹状突起リモデリングの機構	平成 22 年度～平成 23 年度	見学　美根子	京都大学･物質細胞統合システム拠点・准教授	2
A02 計	22115009 マウス体性感覚系回路の発達期リモデリング	平成 22 年度～平成 26 年度	岩里　琢治	国立遺伝学研究所･教授	2
A02 計	22115010 大脳皮質視覚野の経験依存的可塑性を誘発する神経活動の解明	平成 22 年度～平成 26 年度	畠　義郎	鳥取大学・医学（系）研究科（研究院）・教授	1
A02 計	22115011 マウス感覚連合のメゾ回路	平成 22 年度～平成 26 年度	澁木　克栄	新潟大学・脳研究所・教授	4
A02 計	23115102 メゾ回路編成における軸索分岐リモデリングの制御機構	平成 23 年度～平成 26 年度	山本　亘彦	大阪大学･生命機能研究科・教授	1
A02 計	23115103 覚醒を作り出すメゾ回路機能の操作による機能解析	平成 22 年度～平成 26 年度	山中　章弘	名古屋大学･環境医学研究所・教授	2
A03 計	22115012 多次元データに基づくメゾ回路のシステム同定法の開発	平成 22 年度～平成 26 年度	石井　信	京都大学・情報学研究科・教授	1
A03 計	22115013 回路活動データの解析法と局所神経回路のモデリング	平成 22 年度～平成 26 年度	深井　朋樹	理化学研究所･脳回路機能理論チーム･チームリーダー	3
計画研究　計　16　件					
A01 公	23115501 樹状突起における情報処理ダイナミクスの解明	平成 23 年度～平成 24 年度	八尾　寛	東北大学･生命科学研究科・教授	1
A01 公	23115502 発達期マウス脊髄におけるフィードバック回路の結合様式と機能発達	平成 23 年度～平成 24 年度	西丸　広史	筑波大学・医学医療系・准教授	4
A01 公	23115504 小脳皮質小規模回路の作動原理とその生理的意義	平成 23 年度～平成 24 年度	喜多村　和郎	東京大学･医学(系)研究科(研究院)・准教授	2
A01 公	23115507 高速トラッキングによる局所神経回路の機能動態	平成 23 年度～平成 24 年度	塚田　祐基	名古屋大学・理学(系)研究科(研究院)・助教	1
A01 公	23115513 ランダムな神経細胞の個性化メカニズムとメゾスコピック神経回路	平成 23 年度～平成 24 年度	八木　健	大阪大学･生命機能研究科・教授	1
A01 公	23115516 大脳皮質聴覚野機能単位のメゾ回路	平成 23 年度～平成 24 年度	宋　文杰	熊本大学・教授	1

	基盤に関する研究				
A01 公	23115517 二次嗅覚メゾ回路の抽出	平成 23 年度～ 平成 24 年度	平田　たつみ	国立遺伝学研究所･准教授	1
A01 公	23115518 方向選択性網膜神経節細胞の方向選択性決定機構	平成 23 年度～ 平成 24 年度	作田　拓	基礎生物学研究所･助教	1
A01 公	23115520 脳内メゾ神経回路の同定に向けた活動神経回路の可視化とその定量的解析基盤の確立	平成 23 年度～ 平成 24 年度	深澤　有吾	名古屋大学・医学(系)研究科(研究院)･准教授	1
A01 公	23115522 皮質回路シナプス可塑性に伴う生体脳神経グリア回路の変化	平成 23 年度～ 平成 24 年度	平瀬　肇	理化学研究所・研究員	1
A01 公	25115701 樹状突起における情報処理ダイナミクスの解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	八尾　寛	東北大学･生命科学研究科・教授	1
A01 公	25115702 脳幹セロトニンニューロンによる脊髄運動メゾスコピック神経回路の制御様式の解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	西丸　広史	筑波大学･医学医療系・准教授	2
A01 公	25115704 グルタミン酸イメージングによる神経回路内プレシナプス機能解析技術の開発	平成 25 年度～ 平成 26 年度	並木　繁行	東京大学・医学（系）研究科（研究院）・助教	2
A01 公	25115705 運動制御における小脳小規模回路の機能	平成 25 年度～ 平成 26 年度	喜多村　和郎	東京大学･医学(系)研究科(研究院)・准教授	1
A01 公	25115707 神経回路の活動と行動の対応付けに基づく連合学習の神経機構の解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	國友　博文	東京大学・理学（系）研究科（研究院）・助教	2
A01 公	25115708 嗅覚情動行動を担う嗅皮質機能単位の解析	平成 25 年度～ 平成 26 年度	山口　正洋	東京大学・医学（系）研究科（研究院）・講師	1
A01 公	25115712 脳内メゾ神経回路の可視化技術の確立と応用	平成 25 年度～ 平成 26 年度	深澤　有吾	名古屋大学・医学(系)研究科(研究院)･准教授	3
A01 公	25115720 ランダムな神経細胞の個性化メカニズムとメゾスコピック神経回路	平成 25 年度～ 平成 26 年度	八木　健	大阪大学･生命機能研究科・教授	1
A01 公	25115725 聴覚視床 - 皮質間の並列回路と回路間クロストークに関する研究	平成 25 年度～ 平成 26 年度	宋　文杰	熊本大学・教授	1
A01 公	25115726 光遺伝学とマウスｆＭＲＩを用いた脳領域間の動的結合特性の解析	平成 25 年度～ 平成 26 年度	高田　則雄	慶應義塾大学･医学部・講師	4
A01 公	25115729 低侵襲生体内グリア活動の可視化による神経からグリアへの信号伝達経路の解析	平成 25 年度～ 平成 26 年度	松井　広	生理学研究所・助教	4
A01 公	25115730 大脳皮質における興奮性と抑制性サブネットワークの相互制御機構	平成 25 年度～ 平成 26 年度	大塚　岳	生理学研究所・助教	1
A01 公	25115731 経路選択的光遺伝学機能操作法による行動制御	平成 25 年度～ 平成 26 年度	伊佐　正	生理学研究所・教授	4
A01 公	25115732 匂い認識の神経システム機構	平成 25 年度～ 平成 26 年度	風間　北斗	理化学研究所･リームリーダー	1
A01 公	25115733 メゾ回路形成の分子機構と、その破綻による精神疾患病理の解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	星野　幹雄	国立精神･神経医療研究センター・部長	2
A01 公	25115735 脊椎動物四肢リズム運動形成機構のプロトタイプの解析	平成 25 年度～ 平成 26 年度	東島　眞一	自然科学研究機構･准教授	1
A02 公	23115503 抑制性ニューロン特異的遺伝子操作を容易にするトランスジェニックマウスの開発	平成 23 年度～ 平成 24 年度	柳川　右千夫	群馬大学･医学(系)研究科(研究院)・教授	1
A02 公	23115506 発生・移動期のＧＡＢＡモーダルシフト摂動による生後の大脳皮質メゾ神経回路書き換え	平成 23 年度～ 平成 24 年度	福田　敦夫	浜松医科大学･医学部・教授	1
A02 公	23115508 相同ニューロンより構成される特徴抽出機構の形成	平成 23 年度～ 平成 24 年度	小田　洋一	名古屋大学・理学（系）研究科（研究院）・教授	1

A02 公	23115515 ２つの相反するスパイクタイミング依存性可塑性の協調によるメゾ神経回路の構築	平成 23 年度～ 平成 24 年度	木村　文隆	大阪大学・医学（系）研究科（研究院）・准教授	1
A02 公	23115521 光操作法による初期視覚回路特性の抽出と書き換えに伴う構造変化の解析	平成 23 年度～ 平成 24 年度	松井　広	生理学研究所・助教	1
A02 公	23115523 可塑性を誘発する神経微小回路の解析	平成 23 年度～ 平成 24 年度	惣谷　和広	理化学研究所・研究員	1
A02 公	25115703 加齢脳におけるメゾ回路の機能障害	平成 25 年度～ 平成 26 年度	殿城　亜矢子	千葉大学・薬学研究科（研究院）・助教	1
A02 公	25115713 後脳の基本構造にもとづいたニューロン回路構築	平成 25 年度～ 平成 26 年度	小田　洋一	名古屋大学・理学（系）研究科（研究院）・教授	1
A02 公	25115716 小脳抑制性シナプス可塑性の役割	平成 25 年度～ 平成 26 年度	平野　丈夫	京都大学・理学（系）研究科（研究院）・教授	1
A02 公	25115717 先天的情報と後天的情報を繋ぐ神経活動依存的遺伝子発現機構	平成 25 年度～ 平成 26 年度	安部　健太郎	京都大学・医学（系）研究科（研究院）・講師	1
A02 公	25115721 複数の異なるスパイクタイミング依存性可塑性の相互作用によるメゾ神経回路の構築	平成 25 年度～ 平成 26 年度	木村　文隆	大阪大学・医学（系）研究科（研究院）・准教授	1
A03 公	23115505 複雑な規則に基づく行動制御のメゾスコピック神経回路メカニズム	平成 23 年度～ 平成 24 年度	森田　賢治	東京大学･教育学研究科（研究院）・講師	1
A03 公	23115510 神経信号からメゾスコピック神経回路の働きを同定する大規模データ解析手法の確立	平成 23 年度～ 平成 24 年度	篠本　滋	京都大学･理学(系)研究科(研究院)・准教授	1
A03 公	23115511 複数のリズムが絡んだ局所神経回路の解析と機能的意味の検証	平成 23 年度～ 平成 24 年度	青柳　富誌生	京都大学・情報学研究科・准教授	1
A03 公	23115512 メゾ回路内の情報伝達から発火活動を理解する	平成 23 年度～ 平成 24 年度	田中　琢真	東京工業大学･総合理工学研究科(研究院)･助教	1
A03 公	23115524 集団発火時系列に対する情報量解析を用いた大脳皮質情報処理機構の解析	平成 23 年度～ 平成 24 年度	竹川　高志	理化学研究所・研究員	1
A03 公	25115709 動作の学習のための動作情報保持の神経細胞・回路機構	平成 25 年度～ 平成 26 年度	森田　賢治	東京大学･教育学研究科（研究院）・講師	1
A03 公	25115710 多様な皮質領野を統べる回路形成原理の探求	平成 25 年度～ 平成 26 年度	田中　琢真	東京工業大学･総合理工学研究科(研究院)･助教	1
A03 公	25115718 神経細胞集団を階層的組織にクラスタリングする方法の開発と応用	平成 25 年度～ 平成 26 年度	篠本　滋	京都大学･理学(系)研究科(研究院)・准教授	1
A03 公	25115719 複数のリズムを内在する神経ネットワークの推定手法の開発と機能的意味の検証	平成 25 年度～ 平成 26 年度	青柳　富誌生	京都大学・情報学研究科・准教授	1
A03 公	25115722 網膜の活動電位応答タイミングに関わるメゾ神経回路－脳型人工視覚による仮想実験解析	平成 25 年度～ 平成 26 年度	八木　哲也	大阪大学・工学（系）研究科（研究院）・教授	1
A03 公	25115728 マクロ神経回路活動とメゾ神経回路構造を同定するデータ解析技術の開発	平成 25 年度～ 平成 26 年度	小林　亮太	国立情報学研究所･助教	1
公募研究　計　48　件					

１．研究領域の目的及び概要（２ページ程度）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を発展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

脳研究におけるメゾスコピック神経回路の重要性

分子や細胞、すなわち物質の集合に過ぎない脳になぜ情報処理機能が出現するのかは、生命科学最大の謎の一つである。これまでの、分子・細胞などの脳の物質基盤を明らかにしようとするミクロレベルの研究手法や、脳の各領域を対象とするマクロレベルの研究手法だけでは、この謎に迫るのは困難である。なぜなら、ミクロとマクロとの中間の未開拓なメゾスコピックレベルにおいて、謎の本質に関わる現象、すなわち、物質基盤から情報基盤への変換による情報処理システムの創出が起こるからである。そこで、本領域では、比較的少数のニューロン集団からなり追跡可能な規模をもつ「メゾスコピック神経回路」（以下、メゾ回路）を脳から可視化・抽出し、その作動原理を追求することにより、脳の情報処理基盤を探ることを目的とした(図 1)。

従来、メゾ回路の解析には脳回路に特有の以下の３つの障壁があった。(1）多数かつ多様な細胞が交錯する超複合体である脳の中でメゾ回路の構造を特定し解析することが難しい。(2）メゾ回路の中をどのように情報が流れるのかを調べることが難しい。(3）仮にメゾ回路内を流れる情報の時空間パターンを測定できても、回路内の神経細胞集団の活動（ノイズを多く含む大量のデータ）から意味のある法則を抽出し解析することが難しい。本領域では、以上の問題点を克服するため、革新的技術をもつ実験・理論のトップランナーを集結し、多角的かつ有機的な共同研究を行うことで、これまで困難であったメゾ回路の研究を大きく進めることをめざした。革新的技術とは具体的には、(1)メゾ回路の同定を可能にする遺伝解剖学（例：分子細胞工学による神経細胞とその微細構造の可視化)、(2)回路を流れる情報の動的実体を明らかにする光生理学（例：光活性化型チャネルや高精細 Ca2+イメージングを用いた神経活動の解読、操作)、(3)神経細胞の集団活動から情報を抽出する数理・計算的手法（例：機械学習理論、大規模シミュレーション)、などである。以上の多岐にわたる革新的技術を収斂することにより、複雑な脳のなかから、基本的な「機能単位」となるようなメゾ回路を切り出し、その基盤構造と演算様式を明らかにすることを領域目標とした。メゾ回路の解読は、個々の細胞の形態や特性などミクロレベルの知見をメゾ回路の作動に関連づけ、また大脳皮質の働きなどのマクロレベルの知見をメゾ回路の機能に還元することを可能にし、さらに機能単位を並列・複雑化したモデルで脳を再構築することにより、得られた個々の法則を「統一理論」へ導く道を拓くと期待される。特に、以下のようなメゾ回路の特性に着目し研究を進めることとした。

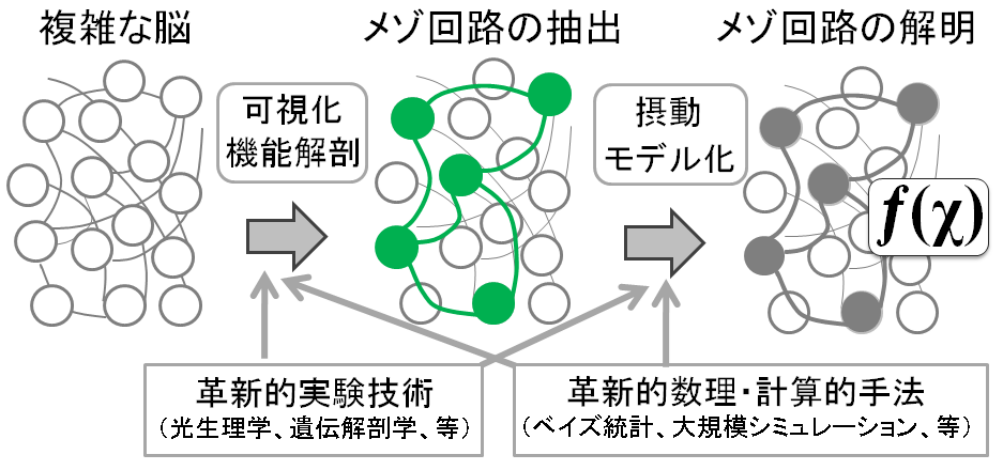


図１：本領域の目的と構想の概略

メゾ回路の特性 その１（基盤構造と動態）

メゾ回路は、ニューロンが集団として作動する多入力、多出力の「演算モジュール」である。メゾ回路が正常に機能を発揮するためには、自己組織化した基盤構造（樹状突起の形態や軸索配線）が重要であり、その精細な回路配線に基づいて活動動態が規定される。すなわち、メゾ回路においては構造と動態が密接に関係しており、物質基盤から情報基盤への変換が行われると考えられる。

メゾ回路の特性 その２（自己書き換え性）

脳は、自身の駆動によって自身の入出力特性を変化させる「自己書き換え」性を有する点で、一般的なコンピュータと決定的に異なる。メゾ回路はこの書き換えの担い手となっている。メゾ回路は、感覚入力、あるいは、内発的に生み出される自発活動に応じて、敏感にその配線を組み換え、演算機能を可塑的に変調させる。この能力は発達期に強いものであるが、成熟後も働く。この機能変化が合目的的な場合には、学習・成長と呼ばれ、そうでない場合は疾患・異常と呼ばれる。しかし、どのような作動原則に従って、メゾ回路は適切に、あるいは不適切に、自己を書き換えるのか。例えば、同時活動する細胞間の自己アセンブリが機能的な回路の構築につながる可能性はないか。また、細胞の微細構造の変化が回路の変化へ、そして回路の変化が情報処理システムの変化へと、どのようにしてつながるのか。こうした疑問を解決することは、発達期障害や老年期障害など、可塑性不全に由来する疾患の理解への一助となるだけでなく、自律制御を可能とする革新的な人工知能の創出においても有用な知見を提供するであろう。

領域構成

以上のメゾ回路の特性を解明するため、３つの研究項目（A01～A03）を設け、以下のような戦略に基づく研究を計画した。項目 A01 では「メゾ回路の基盤構造と動態」を、項目 A02 では「メゾ回路の自己書き換え」の背景にある回路の性質を、実験的に探る。このため、メゾ回路の可視化、活動様式や機能的接続の解剖、摂動（様々な刺激パターンの強制的入力や特定の神経細胞の活動阻害など）等の実験を進める。一方、項目 A03 は、メゾ回路を解析するための計算手法を開発するとともに、実験班が得た大量かつ複雑なデータから意味のある情報を抽出し、さらにモデル化を行うことにより、「メゾ回路の計算原理」を解明・実証する。以上の研究計画を軸とし、さらに計画研究を補完する優れた公募研究を採用することで、メゾ回路を中心とした新しい脳神経科学の枠組みを構築することを目指した。また、異分野間の有機連携に基づいた共同研究を促進し、班員が有する多岐に富む実験技術や数理理論を相補的に活用することで、これまで困難であったメゾ回路研究を強力に主導することを総括班の役割とした。

領域推進の意義・波及性

本新学術領域の推進は、1.異なった学問分野（分子遺伝学、生理学、計算神経科学など）において異なった角度から脳にアプローチしてきた研究者のアイデアの交換により脳神経科学の新しい方向性を開拓する点、2.多様な先端技術をもつ研究者が連携し多角的に共同研究を進める点、において当該研究領域の学術水準の向上・強化につながると我々は考えた。さらに本新学術領域の発展は、少なくとも次の４点において他の研究領域の発展や社会の利益にもつながると期待された。（１）生命科学で最大の謎とされる脳の作動原理への理解が深まる（純科学的な探求心）。（２）うつ病や統合失調症、自閉症など病因が明らかでない疾患が、メゾ回路の機能欠陥である可能性があり、この場合には新たな治療・予防法の開発につながる（臨床医療への貢献）。（３）脳の機能をミクロレベルの知見に結びつけることで、分子・細胞レベルの広い研究領域の成果を脳の理解に生かせる（他の研究領域への波及）、（４）メゾ回路の研究が進むことで、人類はまったく新しい計算原理を手にすることができ、次世代型コンピュータや革新的な人工知能の開発につながることが期待される（人類の利便性と安全性への貢献）。

２．研究領域の設定目的の達成度（３ページ程度）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしての達成度合いについて、具体的に記載してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

本領域では、比較的少ない数の神経細胞集団から構成される神経回路（メゾ回路）を、脳機能の基本単位として捉え、その構造と作動原理を解明することにより、脳の機能を実際の回路の形態やつながりに立脚して理解することを目指した。そのために、A01:メゾ回路の基盤構造と動態、A02：メゾ回路の自己書き換え、A03:メゾ回路の計算原理、の３つの項目を設けた。以下において、各項目における当初の目的と成果について記述し、最後に領域全体としての達成度について述べる。個別の研究成果については、「５．主な研究成果」において記載するので、ここでは、公募研究に適宜触れながら、主に計画班員の連携により達成された成果に焦点を当てる。

「A01：メゾ回路の基盤構造と動態」の計画研究においては、ショウジョウバエの感覚運動回路とマウス大脳皮質に焦点を当て、実験的にメゾ回路を同定し、その機能を解剖するとともに、入出力関係を定量的に解析することで、その作動原理を探った。以下に明らかとなった代表的なメゾ回路について述べる。能瀬（計画班員、領域代表）と上村（計画班員）は協力し、比較的シンプルなショウジョウバエ幼虫の神経回路を用いた研究を行った。能瀬は、行動中の幼虫にオプトジェネティクスを適用することで、運動速度を調節するメゾ回路を同定することに成功した（Curr. Biol., 2014)。このメゾ回路では、個々の運動神経細胞の活動を前運動介在神経細胞が適切なタイミングで抑制し、筋肉が縮む時間をコントロールすることによって、 幼虫が動く速さを制御していた。魚類、両生類の遊泳、哺乳類の運動回路においても同様の介在神経細胞が見出されていることから、このメゾ回路は動物種を超えて共有され、運動速度制御を担っていることが示唆された（図２)。一方、上村（計画班員）は、幼虫のポリモーダル侵害覚神経細胞の樹状突起の形態が生み出される分子機構を解明する(Dev. Cell, 2013)とともに、この神経細胞が２つの異種感覚刺激を異なる発火パターンによって弁別的に符号化するメゾ回路として機能することを示した(投稿中)。

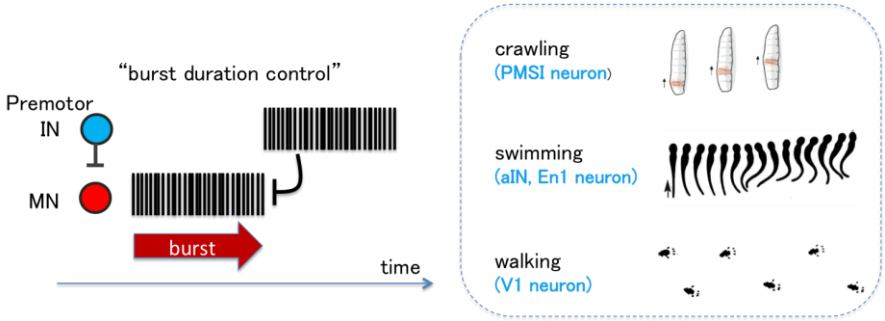


図２：運動速度を制御する普遍的なメゾ回路

金子（計画班員)、細谷（計画班員)、吉村(A02、計画班員)は連携し、ほ乳類大脳皮質の情報処理の基本単位の同定とその作動原理の解明を目指した。金子は運動野において層間結合に、数細胞程度の空間分解能を持って精密に形成されている回路があることを発見した。吉村は視覚野においてケージドグルタミン酸による光刺激法と電気生理学的手法を組み合

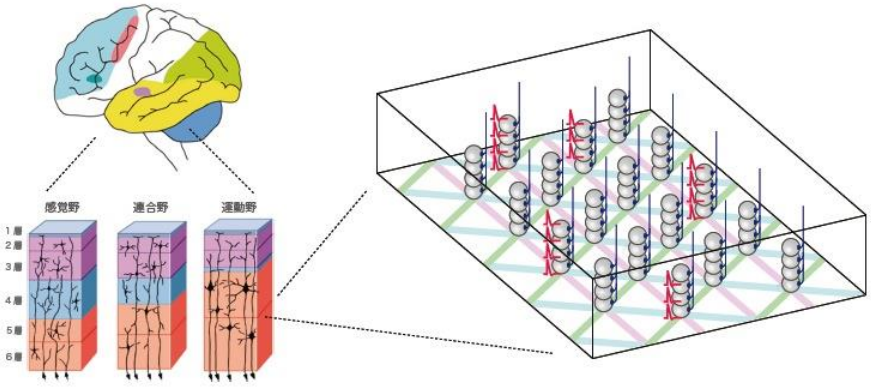


図３：大脳皮質の基本メゾ回路

わせ、機能的に関連のある神経細胞間に精密な神経結合を見出した。これらの知見に基づき、細谷は大脳皮質の領野を超えて存在する、細胞１－２個程度の直径を持つ微小カラムを発見した(図３、JNS, 2011)。微小カラムは特異的な神経結合を持ち、その細胞は生体内で同期した活動を示した。さらに、さまざまな機能領野で機能単位としてふるまうことから、皮質の基本的なメゾ回路であることが明らかとなった（投稿準備中)。一方、松崎（計画班員）は喜多村（公募班員）と協力して、マウスが道具を使って運動課題を学習する過程２週間において、大脳皮質運動野の 2/3 層と 5a 層での神経細胞の活動を２光子カルシウムイメージング法で計測した。金子が得た解剖学的設計図に基づき、情報理論における新しい数式を用いて細胞活動を運動情報量として定量化することで、学習した運動が 5a 層、特に大脳基底核投射細胞の新たなメゾ回路として保持されることを示した(図 4、Nature Neurosci., 2014)。池谷(計画班員)は、スパインのカルシウム蛍光を通じて単一神経細胞におけるシナプス入力の時空パターンを捉え、同期入力が樹状突起の局所に集中することを発見した（Science, 2012)。

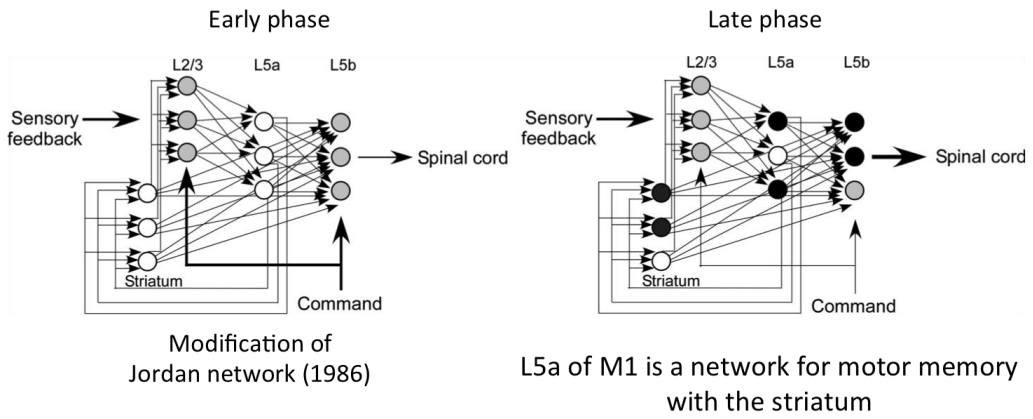


図 4：運動学習を担うメゾ回路のモデル

メゾ回路の解明においては、その「共通性」と「個別性」の理解が重要である。そこで、公募研究において、多様なメゾ回路を対象とする研究を進めた。無脊椎動物では、風間（公募班員）がハエの嗅覚細胞の活動と行動の関係を定量的に解析するための実験と理論にまたがるアプローチの開発を行った。また國友（公募班員）は線虫の味覚依存的な連合学習に関わるメゾ回路の結合様式および作動原理を明らかにした。脊椎動物では、西丸（公募班員）がマウスの歩行パターン、東島（公募班員）がサカナの遊泳パターンを生み出すメゾ回路を明らかにした。喜多村は運動学習に関わるマウス小脳の神経回路を、遺伝学的手法を用いて可視化し、二光子イメージングすることによって、その作動機序を明らかにした。一方、光操作技術の開発と応用に関する研究も進展した。八尾（公募班員）は様々な特性をもつチャネルロドプシンを開発し、さらにラットの皮膚の感覚器官に発現させることにより、光刺激で触覚を誘導することに成功した。松井（公募班員）は光遺伝学を用いてマウス脳におけるグリア細胞の機能を解明した。

以上のように、研究項目 A01 では多様な生物の多彩な系を対象とした研究を行うことによって、メゾ回路の同定と作動原理の解明が大きく進んだ。また、光遺伝学やイメージングなどの最先端技術を開発・改良することで、数多くの研究成果を得たことは特筆すべき点である。

「A02：メゾ回路の自己書き換え」では、脳が神経回路を自ら変更する能力、即ち「自己書き換え」性に着目し、どのようなメゾ回路がどのような作動原理に基づいて形成され、機能を獲得するのかを

解明するために研究を進めた。メゾ回路は、遺伝子プログラムと神経活動の相互作用によって、敏感にその配線を組み換え、演算機能を実現させる。この能力は発達期には「成長」、成熟後は「学習」として働く。計画研究では、哺乳類の大脳皮質における「自己書き換え」に焦点をあて研究を進めた。

視床皮質メゾ回路（視床から皮質に伸びる軸索と皮質神経細胞の樹状突起が作る回路）は、外界からの入力を大脳皮質に最初に届けるメゾ回路であり、比較的シンプルであること、出入力の操作を行いやすいこと等の特徴をもつ。計画班員の岩里、山本、畠、吉村らは、生後発達期に、このメゾ回路内で神経活動依存的に大幅な軸索・樹状突起の再編成が起こることに着目し、連携して研究を進めた。岩里は最新鋭のマウス遺伝学と２光子イメージングを組み合わせることで、新生仔においてメゾ回路が再編成する過程を直接観察することに世界で初めて成功した。その結果、神経細胞が樹状突起を激しく伸び縮みさせながら、結合すべき相手のいる領域に向かって選択的に突起を広げることで、正しいメゾ回路を形成することを突き止めた。また、吉村と協力し、この過程への NMDA 受容体の関与を示した(図 5、Neuron, 2014)。山本は畠と協力し、視床皮質メゾ回路を培養系で再構築し、視床からの投射パターンが神経活動と遺伝子発現の相互作用によってどう制御されるかを解明した。すなわち、感覚入力が皮質でのネトリン４遺伝子の発現を誘導し、それが視床軸索の分岐を促進し感覚入力を変化させるという「自己書き換え」性を解明した(PNAS, 2014)。一方、澁木（計画班員）は高次脳機能に関わるメゾ回路を探索することを目的として、複数の感覚情報を統合する連合野に着目した研究を行った。マウス後部頭頂連合野が、臨界期マウスにおいてヒゲと眼によって得られる空間感覚を統合し、そのブレを調整することを発見し、連合野が下位の感覚野の「自己書き換え」性に重要な役割を持つことを発見した。さらに八木(健)(A01 公募班員）と協力し、この「自己書き換え」過程へのプロトカドヘリンの関与を示した(Cell Rep., 2013)。

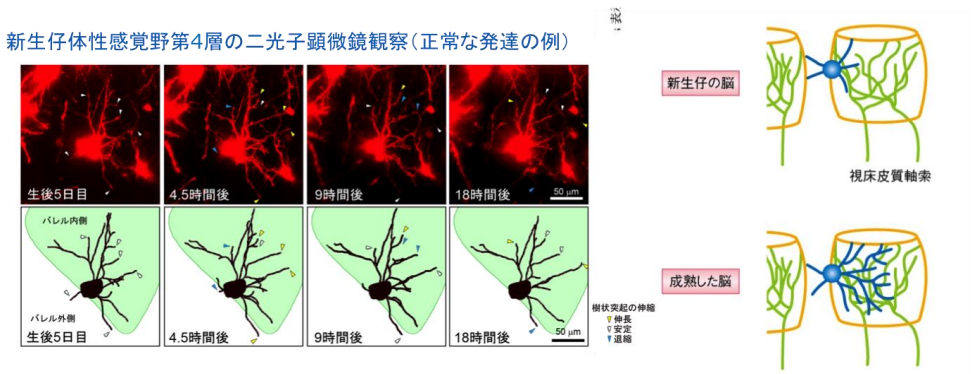


図 5：メゾ回路書き換えの生体内可視化

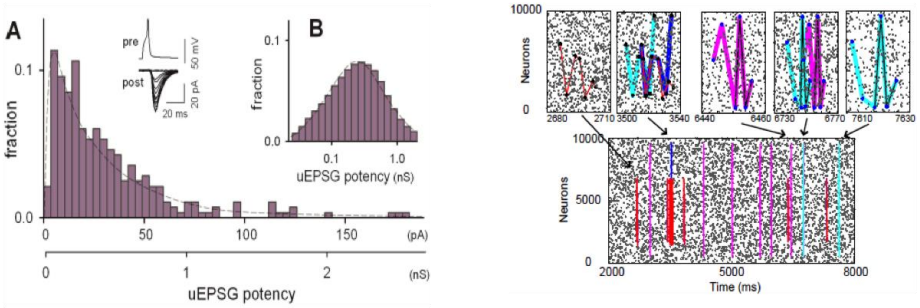
一方、公募班を含めた研究により、大脳皮質以外の系においても「自己書き換え」性の理解が進んだ。運動学習に重要な役割を果たす小脳において、平野（公募班員）は小脳からの唯一の出力を担うプルキンエ細胞における抑制性シナプスの可塑性が運動学習に大きく寄与することを発見した。見学（計画班員）はプルキンエ細胞樹状突起同士が接触せずに特徴的な樹状突起を形成する分子機構を明らかにした。一方、山中（計画班員）はマウス個体において、光遺伝学を用いて特定のメゾ回路を活性化する手法を開発した。この技術を睡眠・サイクルの背景にある視床下部メゾ回路の解析に活用した。その結果、覚醒メラニ ン凝集ホルモンを発現する視床下部神経細胞が、ノンレム睡眠とレム睡眠を調節することを突き止めた（JNS, 2014)。山中はまた、光操作研究会の開催などを通じ、光遺伝学の手法を領域内外の研究者に普及するのに大きな貢献をした。この他、鳴禽類の生後音声習得（安部、公募班員)、硬骨魚後脳の網様体脊髄路ニューロン群（小田、公募班員)、ショウジョウバエキノコ体（殿城、公募班員）における「自己書き換え」性の研究も進められた。以上のように、研究項目 A02 では哺乳類の大脳皮質とそれ以外の脳部位やモデル動物を活用し「自己書き換え」性に着目したメゾ神経回路の解明が大幅に進んだ。

「A03 ：メゾ回路の計算原理」では、メゾ回路の形態や活動を記録したデータから神経活動の時空間パターンを検出し、そこに含まれる情報を抽出する理論的方法の創出や実用的なデータ解析ツールの開発を行った。また、神経活動の背景にある原理を回路モデル化し、メゾ回路の計算原理を予測し、実験的研究に指針を与えることも目指した。特に計画研究では、ベイズ統計・システム同定法による回路構造の予測や、６層構造をもつ大脳皮質局所回路モデルのシミュレーションを行うとともに、開発した理論手法を実験班（A01, A02）が得たデータに適用することにより、メゾ回路の計算原理を明らかにすることを目標とした。

神経活動のデータ解析において、石井（計画班員）はカルシウムイメージングのデータを対象に、超解像度解析やベイズ推定などの最先端の画像処理技術や機械学習アルゴリズムを適用し、多数の神経細胞の位置情報と活動の時間情報を抽出する方法を開発した（神経システム同定法）。深井（計画班員）と竹川（公募班員）は、変分ベイズ推定法を用いて多電極記録データから個々のユニット（細胞）のスパイク列を分離する新しい手法を開発し、リニアプローブ・データなどに適用して、大脳皮質の異なる層の神経活動を分離した。この他、小林（公募班員）は機能的結合を、篠本（公募班員）は不規則神経活動を解析する理論手法を開発した。

神経回路モデルにおいても多数の進歩がみられた。石井と深井は、大規模神経回路シミュレーション技術の国際的な共同開発に参加し、深井は視覚野の６層局所回路モデルを構築して、空間注意と特徴注意に関わる異なる細胞応答を再現した。さらに森田（公募班員）は大脳皮質回路と大脳基底核回路の連携を詳細に検討して、強化学習に関わる報酬予測誤差信号を計算する回路機構についての重要な仮説を提唱した。田中（公募班員）は脳が自然画像の解析に情報量最大化原理に基づく学習を用いている可能性を示し、八木（公募班員）は網膜回路の電子実装を行い、脳の視覚情報処理をロボット工学に応用するための道を拓いた。青柳（公募班員）はリズム活動を示す神経回路モデルに連続可変な位相同期状態を埋め込むことに成功した。大脳皮質回路シミュレーションが予言する各層の挙動や、報酬予測誤差計算に関する仮説を確認することは、今後の実験的確認を待たねばならないが、神経回路の計算原理に着目した研究成果によって、理論・工学研究と生物学的・実験的研究の距離は急速に縮まりつつある。

実験班との共同による理論・実験融合研究も大きく進展した。深井は池谷が得た実験データをもとに回路モデルのシミュレーションを行い、CA3 領域の興奮性シナプス可塑性が海馬回路の演算にとって不可欠であることを示した(JNS, 2011)。さらに両班員は、海馬や大脳皮質の安定な自発発火は、シナプス伝達効率の対数正規分布に起因する可能性を初めて示した(図 6、Sci Rep,2012, Cereb Ctx 2013,)。石井は自らが開発した神経システム同定法を池谷(A01)が海馬から記録したデータに適用し、グリア・ニューロンの機能的結合を決定した（PLoS Comp. Biol., 2014 他)。同様に能瀬(A01)がショウジョウバエ幼虫の単離脳において得たカルシウムイメージングデータに適用し、運動パターン出力中の多数の細胞集団の活動遍歴の巨視的振る舞いを捉えることに成功している(30 ページ、図 9 参照、投稿準備中)。これらの研究は、領域が目指した実験と理論の密な連携の好例である。この他、青柳と田中は金子(A01)と協力し、フィードフォワード神経回路のシミュレーション実験に成功している。また、萌芽的ではあるが、小林と西丸



海馬シナプス強度の対数正規分布　　モデル化とシミュレーション

図 6：**シナプス強度の対数正規分布**

(A01)、石井と松崎(A01)、高田(A01)、森田と松崎との間で、データ解析やモデル化に関する共同研究が進行中である。

以上のように、研究項目 A03 では神経活動のデータ解析や神経回路モデルにおいて数多くの研究成果が達成された。さらに開発された理論手法を実験班が得たデータに適用した理論・実験融合研究も大きく進展した。

以上述べたように、数多くの重要な研究成果が生み出され、理論と実験の融合など多くの領域内共同研究が促進されるなど、A01、A02、A03 の各研究項目、また、領域全体として当初の目的は順当に達成できたと考える。その原動力として、比較的少ない数の神経細胞集団から構成される神経回路（メゾ回路）に着目して脳の作動原理を解明するという、本領域の戦略が大きく寄与した。また光遺伝学や多彩なイメージング技法、数理的解析法の発達など、実験・理論における技術的な進歩をいち早く取り入れ領域全体で共有したことも有効であった。本領域活動により、分野横断的なメゾ回路共同研究体制が確立されたことの意義は大きい。本領域を核とする共同研究は今も加速しながら発展しており、今後さらに大きな成果が得られることが期待される。また、本領域での若手の成長も、今後の神経科学に大きな貢献を果たすであろう。以上のように当領域の成果は脳の情報処理基盤の解明に向け、大きな一歩となったと考える。

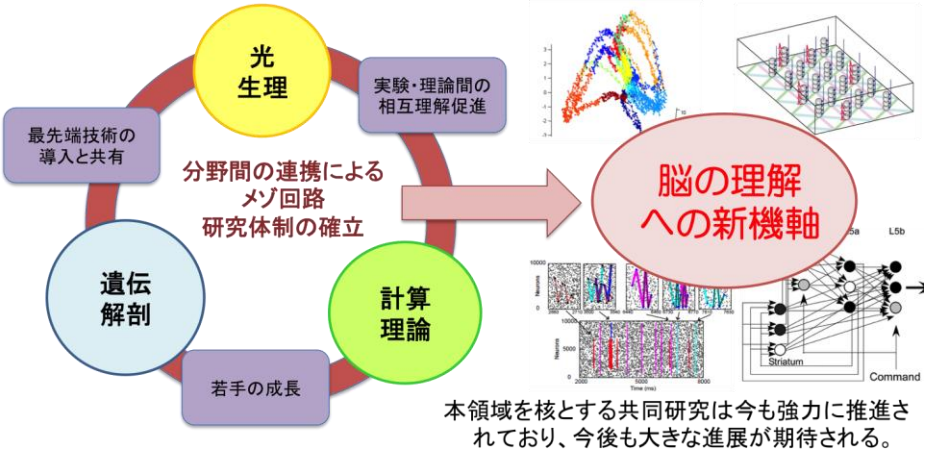


図 7：**本領域の成果のまとめ**

３．研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（１ページ程度）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

1. 異分野間の相互理解、共同研究促進

本領域の最大の特色は実験・理論における多様な革新的技術を集結し、メゾ神経回路に関する多角的かつ有機的な共同研究を進めることにある。しかしながら、従来異なった学問分野（分子遺伝学、生理学、計算神経科学など）に属していた研究者が、お互いを理解しあい実質的な共同研究を開始するのは容易なことではない。そこで領域が発足する以前より 3 回の研究合同集会を開催し、時間無制限のブレーンストーミングを行った。さらに公募班員が加入後の領域会議においても、他の分野の研究者に対しても分かりやすい発表を徹底し、議論に十分時間を割くようにした。また、班員間の共同研究を強く推奨し、そのための打ち合わせ旅費を総括班から支援した。その結果、多くの共同研究が開始され、次々と成果が論文として発表されている（31 ページ、共同研究一覧参照）。

2. 革新的実験技術の共有・普及

上記の共同研究に加え、革新的実験技術を領域内外において共有・普及することも領域推進上重要であった。そこで、様々なワークショップ、勉強会を領域主催で開催した（37 ページ参照）。特に、光遺伝学に関するワークショップを年一回領域主催で開催した。例えば、神経活動の操作・測定に関するプローブは次々に改良版が開発されているが、実際に使ってみると様々な困難に遭遇することが少なくない。ワークショップを継続して開催することにより、新規プローブへの対応を含めた情報共有が達成され、領域研究に大きく寄与した。一方、領域内共有の高額実験装置の設置および実験手法の技術支援も進めた。神経活動の記録・操作を高精細に可能にする実験装置の構築は、様々な試行錯誤を伴うものであり、先端的技術をもつ班員が構築した高額かつ最新鋭の装置を共有することで、領域全体としての研究を効率良く推進することができた。

3. 一部計画研究の組織変更

平成 23 年度（領域発足 2 年目）に計画班員の池谷、吉村、見学の 3 名が最先端・次世代研究開発支援プログラムに採択されたため、計画研究の組織を変更する必要が生じた。そこで、それぞれ池谷、吉村、見学と研究の方向性や有する実験技術について共通部分が大きく、当該分野において優れた実績をあげている、金子、山中、山本を新代表者とする組織変更を申請し、承認された。新代表者は旧代表者とは独立した研究者であるので、具体的な研究内容については当然異なっている。このため、領域計画研究として予定していた共同研究の推進に影響が出ることが懸念された。そこで、旧代表者の共同研究者を新計画研究の分担研究者とし、特に領域内の共同研究に密接に関わる部分について当初の研究を継続するようにした。また、この共同研究を円滑に進められるよう旧代表者も連携研究者として計画研究に参画することとした。その結果、今回の組織変更により、本領域の目標達成には大きな支障は出ていない。むしろ、新計画班員を核として新たな共同研究の広がりができ、従来にも増して領域内連携の厚みが増すなど良い効果が出ている。

4. 計画研究でカバーしきれない研究分野の補強

本領域の研究対象は多岐にわたっている。まず、比較的単純な構成をもつモデル動物からほ乳類の脳領域にいたる様々なスケールのメゾ回路を解明する必要がある。また、分子遺伝学、機能生理学、数理・計算論における多様な最先端技術を融合的に駆使する必要がある。当然のことながら、このような多岐にわたる実験系や技術をすべて計画研究においてカバーするのは不可能である。したがっ

て、領域申請時より公募研究により補うことを計画していたが、前期の公募において、この目的はおおむね達成された。すなわち、計画研究に含まれていなかった線虫やゼブラフィッシュ等のモデル動物、網膜、嗅覚系、脊髄回路などの優れたメゾ回路を対象とする研究や、神経活動操作・測定技術や新規理論の開発に関する研究を採択することができた。一方、当初期待していた、メゾ回路の研究を病態脳の理解に生かすような研究や人工知能や脳型デバイスに応用するような研究については、残念ながら前期の公募においては採択することができなかった。これらは波及効果の大きい重要な新規分野なので、後期の公募に向けて当該分野の研究者との交流の場を積極的に模索した結果、幸いにして、病態に関連したメゾ神経回路を探る星野班員(A01)、脳型デバイスへの応用を図る八木(哲)班員(A03)を採用することができた。

４．審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況（２ページ程度）

審査結果の所見及び中間評価において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

＜審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況＞

審査結果の所見においては、「ショウジョウバエと大脳皮質のメゾ回路の機能解明を中心に据え、複雑系の脳からメゾ回路の細胞形態・神経活動・入出力関係のダイナミクスを抽出、分析してこれをモデル化することができれば、他の研究領域の発展への波及効果のみならず、新興・融合領域の創成が期待できる」点、「領域代表の優れたリーダーシップのもと、若手研究者中心の研究組織体制が構成されており、研究領域が一体となって目標達成を目指している点」、などが評価された。一方で、３点の指摘があり、それに対して以下のように対応した。

１）コメント１および、それへの対応

コメント１：研究対象が多岐にわたることから、研究者ごとに対象とするメゾ回路の大きさが異なる可能性があるため、「メゾ回路という機能単位の解明」という共通目標を共有しながら、本研究領域を推進していくことを期待する。

対応：確かに当領域が対象とするメゾ回路は多岐に渡っており、例えば一つの神経細胞内の樹状突起での演算から脳内の広範な領域を含む情報処理まで、その大きさも異なっている。そこで、領域会議等において、それらに共通する「機能単位」を解明するという領域の目標意識を徹底して周知し、共通目標を共有できるようにした。

２）コメント２および、それへの対応

コメント２：実験研究から理論構築をするという流れだけでなく、理論研究による研究成果を実験結果で実証するなどの有機的な連携を図るべきではないか。

対応：まずは多細胞活動記録や回路構造に関する実験データから回路の機能的結合や機能に関する理論モデルをたてるという方向の研究を進めることが先決であるが、次の段階として、理論研究による予想を実験で検証するという逆方向の流れも重要であることは申請時より我々も認識しており、このコメントに従い、このような展開を次段階の研究として視野に入れて研究を進めた。

３）コメント３および、それへの対応

コメント３：メゾ回路研究において、計画研究でカバーしきれない部分については、公募研究で補うべきではないかという意見、最終的には実験研究と理論研究の研究成果を統合的に示す必要があるという意見もあった。

対応：「研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況」にも記載したように、当領域が対象とするメゾ回路および活用する実験・理論技術は多岐にわたっていることから、計画班だけでそのすべてをカバーするのは不可能であることは我々自身認識していた。したがって公募班員によって補うことを当初より計画していた。幸いにして、公募研究において、様々な実験モデル系や、理論・理論技術を扱う研究を採用することで、この問題点を解決することができた。また、指摘の通り、実験研究と理論研究の研究成果を統合することにより、最終的にメゾ回路を解明するのが当領域の目標であり、総括班の主導により、領域期間を通じて実験・理論融合研究の推進を徹底して促した。

＜中間評価で指摘を受けた事項への対応状況＞

中間評価コメントにおいては、「領域全体として数多くの論文が発表されており、その中で、領域内共同研究成果としても原著論文が 13 報公刊されている」点、「若手研究者の人材育成について、技術講習会やスクールの開催、計画研究や公募研究で若手研究者を多く登用するなど積極的に取り組んでいる」点について良い評価を受けた。一方、２点のコメントがあり、それに対し以下のように対応した。

１）コメント１および、それへの対応

コメント１：「メゾ回路による脳の情報処理基盤」解明を目指した実験と理論（A03）間の連携による共同研究が比較的少ない印象がある。今後総括班が中心となり、実験と理論研究のより有機的な連携による共同研究を積極的に推進していただきたい。

対応：本コメントを受け、総括班会議を開催し、領域期間後半において、理論・実験間の共同研究をさらに推進していくことを、計画班員全員で再確認するとともに、公募班員にも協力を呼びかけた。また、実験・理論間の共同研究を促進するため、研究打ち合わせ旅費の支援を行った。その結果、以下に述べるように多くの共同研究が新たに開始され、成果につながった。

石井計画班員（理論）は、池谷計画班員（実験）と共同で、ニューロンの速い回路動態とアストロサイトのゆっくりとした回路動態を同時並行で推定検出できるアルゴリズムを開発し、新たなニューロン-グリア相互作用の様式を解明した(PLoS Comput. Biol., 2014)。また、能瀬計画班員（実験）と共同で、ショウジョウバエ幼虫運動回路のイメージングデータから神経活動ダイナミクスを自動抽出することに成功し、得られた大量データを統計的に処理する手法を開発した(投稿準備中、2014 年日本神経科学学会)。さらに、石井は松崎計画班員（実験）のマウス運動回路の in vivo 二光子イメージングにおいて、スパイン画像抽出で協力している。深井計画班員（理論）は山中計画班員（実験）と、睡眠覚醒調節に伴う大脳皮質神経細胞の活動変化を神経活動シミュレーションにより理解することを目指し共同研究を開始した。青柳公募班員（理論）と金子計画班員（実験）はマウス一次体性感覚野にて、parvalbumin（PV）発現細胞同士が樹状突起で互いにシナプス結合している理由を探る目的で、数理モデルを構築し、細胞の形状（細胞体の大きさ・樹状突起の長さ等）によって、シナプス結合部位による同期特性が変わることを見出している。また、森田公募班員（理論）と松崎計画班員（実験）の間でも線条体―運動野のループ回路に関する共同研究が進行中である。

２）コメント２および、それへの対応

コメント２：実験研究において、無脊椎動物とほ乳類の多岐にわたる神経機能や脳領域内回路が「メゾ回路」同定や再編解析の対象となっているため、枚挙的、拡散的に進められている感が否めないため、今後、領域の最終目的に向けて研究方向性を明確にし、研究を推進する必要がある。

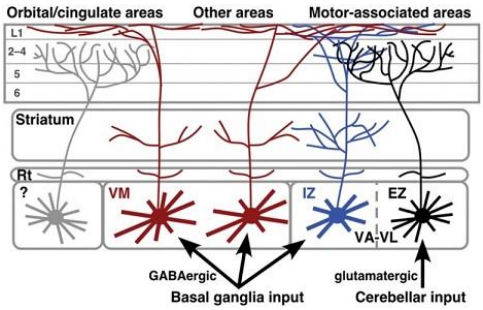
対応：コメントに従い、平成 25 年度開始の公募班においては、ある程度研究対象を絞り込むとともに、総括班主導で、領域で扱う個々のモデル系や異なったレベル（樹状突起から脳領域まで）において見いだされた知見から共通の原理を導くよう努力した。例えば、別の回路で構築された理論の他の回路への適用検討や、異なった回路モデル間の比較による類似性と特殊性の探索を、各研究課題に対し総括班から提案し、領域全体として「普遍性」を探索した。

５．主な研究成果（発明及び特許を含む）［研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する］

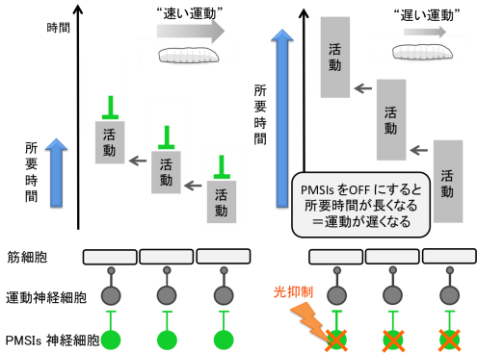
（３ページ程度）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。

研究項目 A01　メゾ回路の基盤構造と動態

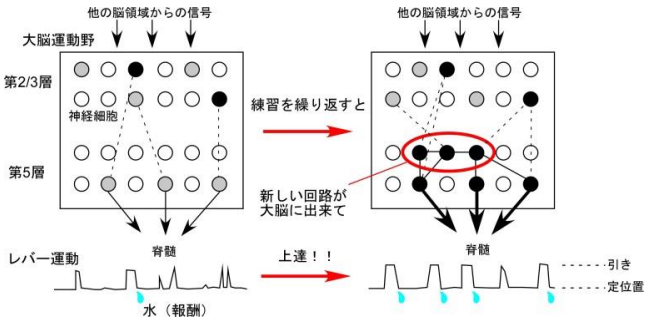


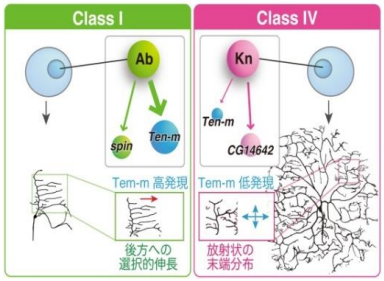
● **大脳皮質の非カラム的局所回路の作動原理の解明（金子 武嗣）**：小脳および大脳基底核から出力される運動調節情報は、運動性視床核によって中継され、大脳皮質へと伝達される。その投射様式を単一神経細胞レベルで解析したところ、カラム様構造は認められなかった。運動関連皮質による運動制御の作動原理が、カラム構造に基づく感覚系皮質の情報処理原理とは大きく異なることを示した（Kuramoto et al, Cereb Cortex, 2015）。



● **運動を制御する神経回路機構を、行動中の動物において細胞レベルで解明することに成功（能瀬 聡直）**：ショウジョウバエ幼虫で光遺伝学を用いた活動操作を行うことで、適切な運動速度を支える神経細胞群（PMSIs）を同定した。この細胞群は、個々の運動神経細胞の活動を適切なタイミングで抑制し、筋肉が縮む時間をコントロールすることによって、幼虫の身体全体の動く速さを制御していた。（Kohsaka et al, Curr Biol, 2014）。

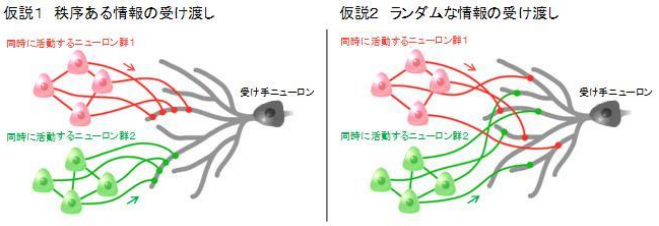
● **大脳メゾ回路のシナプス情報統合様式の解明（松崎 政紀）**：マウスの運動学習の過程において、２光子顕微鏡イメージングにより大脳皮質運動野の浅層から深層に至るまで、神経細胞の活動を２週間にわたって計測することに世界で初めて成功した。その結果、学習した運動の記憶が大脳皮質深層、特に大脳基底核へ信号を送る細胞の新たな活動パターンとして保持されることを示した(Masamizu et al, Nat Neurosci, 2014)。喜多村和郎公募班員との共同研究。

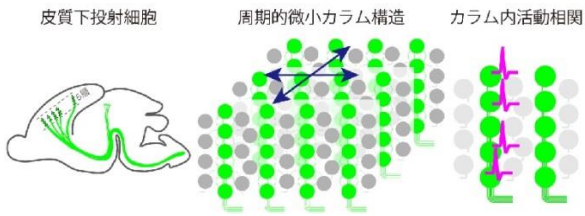




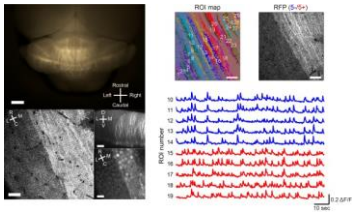
● **ゲノムワイドな手法を用いた、神経細胞の樹状突起形態の多様性を生み出す転写調節プログラムの解明(上村 匡)**：ハエをモデルとして神経細胞が分化する際に、各々の細胞タイプに特異的な遺伝子を発現する一方で、*Ten-m* 遺伝子などの共通の遺伝子を、細胞タイプ毎に異なるレベルで発現することで、各細胞タイプに選択的な形態的特徴が生み出されることを示した（Hattori et al, Dev Cell, 2013）。

● **樹状突起に見るメゾ神経回路の局所活動の解明（池谷 裕二）**：スパインのカルシウム蛍光を通じて単一神経細胞におけるシナプス入力の時空パターンを捉え、同期入力が樹状突起の局所に集中することを発見した（Takahashi et al, Science, 2012）。





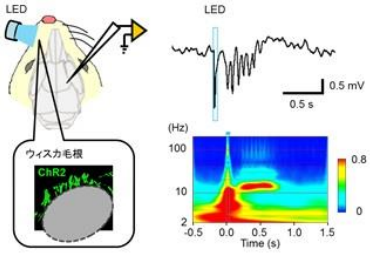
● **大脳皮質の機能単位を解明（細谷 俊彦）**：大脳皮質第５層の皮質下投射細胞が微小なカラムを形成し周期的に配置されていることを見出した。同一微小カラム内の細胞は似た活動パターンを示した。微小カラムの神経細胞は発生期には電気的に結合し、共通入力による同期したシナプス活動を示すことがわかった。(Maruoka et al, J Neurosci, 2011)



● **小脳帯域の構造機能相関の解明（喜多村 和郎）**：小脳帯域を可視化するマウスを作製し、２光子イメージングにより小脳帯域と登上線維応答の同期性が１ニューロンレベルで一致していることを明らかにした。また、覚醒状態では複数の帯域が協同的に働くことで感覚情報を処理していることを示唆した（Tsutsumi et al, J Neurosci, 2015）。

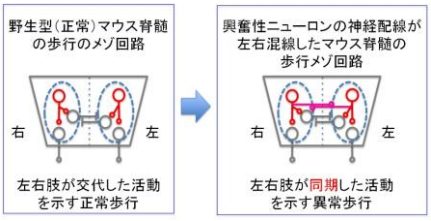
● **匂い認識の神経システム機構の解明（風間 北斗）**：二光子イメージングを用いて、ショウジョウバエ成虫のほぼ全ての嗅覚二次細胞から匂い応答を取得した。また、仮想空間において飛行する動物の匂い応答を解析した。これらのアプローチを組み合わせ、嗅覚二次細胞群の活動から匂いに対する行動を定量的に説明及び予測するモデルを作成した。(Kazama, Neuroscience, 2015)

● **海馬活動伝播先の全脳での解明（高田 則雄）**：光遺伝学とマウス fMRI とを融合し、海馬活動はその出力先の脳領域のごく一部のみを強く賦活化することを示した(Takata et al, PLoS One, 2015)。

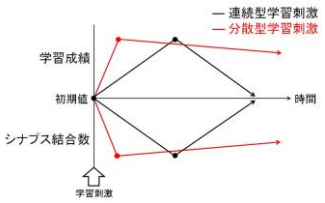


● **触覚脳内表現メゾ神経回路のオプトジェネティクス（八尾 寛）**：一次機械受容ニューロン特異的にチャネルロドプシン２(ChR2)を発現するラットを開発し、皮膚の光刺激が触覚を誘発することを報告した。(Honjoh et al, PLoS One, 2014)。深澤有吾公募班員との共同研究。

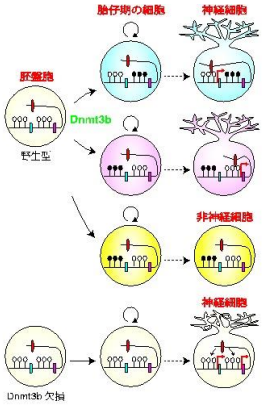
● **脊髄の歩行神経回路における興奮性ニューロンの役割の解明（西丸 広史）**：マウス遺伝学を駆使し、αキメリンおよびEphA4を発現する興奮性ニューロンが歩行運動神経回路の重要な構成要素であることを示した。(Borgius et al, J Neurosci, 2014)。岩里琢治計画班員との共同研究。



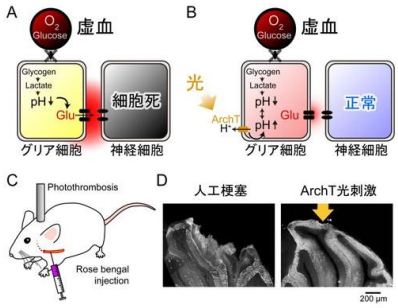
● **長期記憶の形成･減衰速度とシナプスの除去速度の相関の発見（深澤 有吾）**：マウス眼球運動を用いて、運動訓練の時間構造と学習成立・維持の時間推移および責任回路の形態学的変化との関係を解析した。訓練の時間構造は、長期記憶の形成と減衰の両方の速度に影響し、小脳皮質内平行線維－プルキンエ細胞シナプスの除去速度が両速度に相関することを見出した(Aziz et al, PNAS, 2014)。



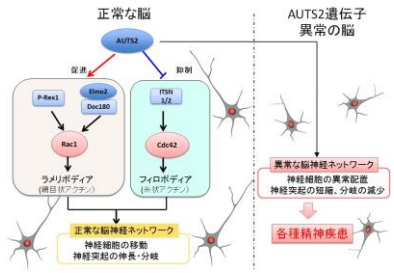
● **クラスター型プロトカドヘリン遺伝子の確率的な発現の制御機構を解明（八木 健）**：Dnmt3b が、クラスター型プロトカドヘリン遺伝子のプロモーター領域を差次的に DNA メチル化し確率的な発現の頻度を制御していること、また、プルキンエ細胞の樹状突起のパターン形成に必要であることを示した（Toyoda et al, Neuron, 2014）。吉村由美子班員との共同研究。



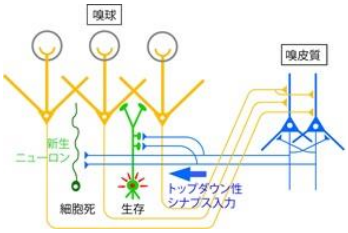
● **聴覚野における周波数の場所表現の定量的解明（宋文杰）**：大規模光計測法を用いて、大脳皮質一次聴覚野における音の周波数が空間的に表現されていることを記述する方程式を示した（Nishimura & Song, NeuroImage, 2014）。



● **グリア - 神経細胞間信号伝達の新規メカニズムの解明（松井 広）**：グリア細胞の活動を光操作する技術を用いて、脳虚血時にはグリア細胞の異常な活動が過剰なグルタミン酸放出を引き起こし、その結果、脳細胞死が生じることを明らかにした。放出のメカニズムは、グリア細胞内の酸性化が引き金となるという、予想外のものであった。さらに、光操作技術でグリア細胞をアルカリ化すると、グルタミン酸放出が抑制され、虚血時における脳組織の破壊を食い止めることができた（Beppu et al, Neuron, 2014）。山中章弘計画班員、深澤有吾公募班員との共同研究。



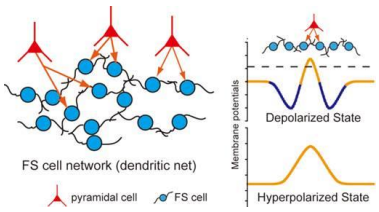
● **各種精神疾患に関連する AUTS2 遺伝子の機能と関連疾患病理の解明（星野 幹雄）**：AUTS2 が神経細胞の神経突起に存在し Rho ファミリーG 蛋白質の活性を制御することで、アクチン細胞骨格系を再構成することを見いだした。ノックアウトマウス解析から、AUTS2 が神経細胞の移動や突起伸長を促進し、神経ネットワーク形成に関与していることを明らかにした。(Hori et al, Cell Rep, 2014)



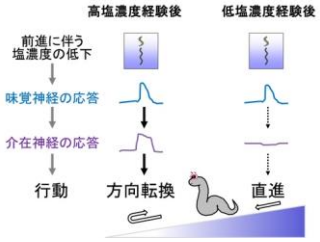
● **嗅球ニューロン選別を促進するシグナルの解明（山口 正洋）**：電気刺激や薬理学による神経活動の促進や抑制を通じて、嗅皮質から嗅球へのトップダウン性シナプス入力が嗅球新生ニューロンの選別を促進するシグナルであることを明らかにした(Komano-Inoue et al, Eur J Neurosci, 2014)。

● **シナプスでのグルタミン酸放出ダイナミクスの解析技術開発（並木繁行）**：高性能蛍光性グルタミン酸プローブを開発し、培養海馬神経細胞でグルタミン酸放出ダイナミクスを単一シナプスレベルの解像度で可視化し、短期可塑性がシナプス毎に多様であることを明らかにした（Takikawa et al. Angew Chem Int Ed Engl, 2014)。

● **サカナの遊泳運動を制御する神経細胞群の解明（東島 眞一）**：光遺伝学を用いて、ゼブラフィッシュ幼魚の後脳に存在する V2a 神経細胞群が、遊泳運動を駆動するのに必要不可欠であることを示した（Kimura et al, Curr Biol,2013)。八尾寛公募班員との共同研究。



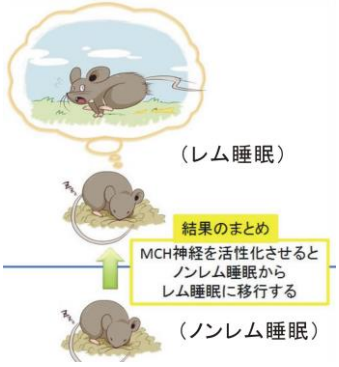
● **電気結合した抑制性細胞ネットワークへの錐体細胞の選択的な投射パタン解明（大塚 岳）**：大脳皮質の錐体細胞が、FS 抑制性細胞の電気的に結合したネットワークに対して共通入力を形成していること、及び、錐体細胞からの入力は、回路状態依存的に抑制または興奮の作用を FS 細胞ネットワークに及ぼすことを実験と回路モデルを併用して示した（Otsuka & Kawaguchi, J Neurophysiol, 2013)。



● **線虫の塩走性が連合学習であることを解明（國友 博文）**：変異体の行動分析や神経活動のライブイメージング、光遺伝学による神経活動の人為的操作等を用いて、味覚神経から介在神経へのシナプス伝達効率が経験に依存して変化し、それが行動を制御する機構のひとつであることを示した（Kunitomo et al, Nat Commun, 2013)。

● **ウィルスベクターによる経路選択的神経伝達遮断（伊佐 正）**：高頻度逆行性レンチウィルスベクターと順行性 AAV ベクターを用い、経路選択的かつ可逆的に破傷風毒素を発現させ、マウスの指向運動発現を抑制することに成功した(Sooksawate et al. Front Neurosci, 2013)。

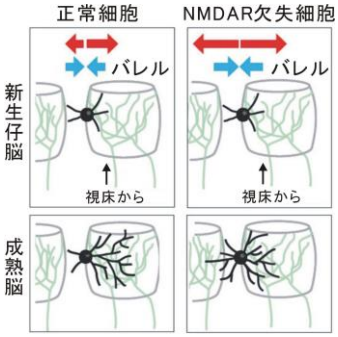
研究項目 A02 メゾ回路の自己書き換え

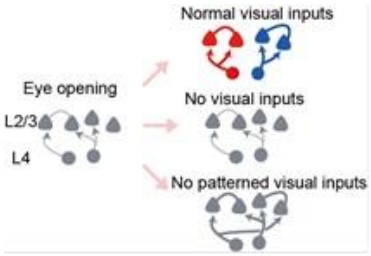


● **視床下部メラニン凝集ホルモン産生神経の睡眠覚醒調節（山中 章弘）**：視床下部メラニ ン凝集ホルモン(MCH)産生神経(MCH 神経) は、摂食行動やエネルギー代謝に関わるとされてきた。MCH 神経を光遺伝学で活性化すると、ノンレム睡眠がレム睡眠に変わり、時期特異的に脱落させるとノンレム睡眠が減少した。MCH 神経がノンレム睡眠とレム睡眠の調節に関わっていることが判った(Tsunematsu et al, J Neurosci, 2014)。

● **感覚刺激が大脳軸索分岐を促進する分子機構（山本 亘彦）**：視床皮質投射において、感覚刺激によって大脳皮質細胞からネトリン４遺伝子の発現が増大し、視床軸索の分岐を促進することを明らかにした（Hayano et al, PNAS, 2014)。畠義郎計画班員との共同研究。

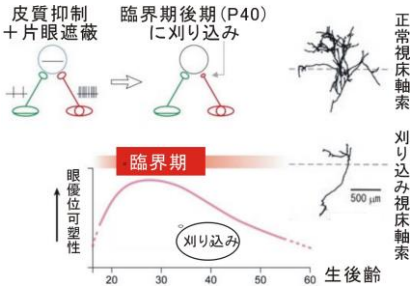
● **新生仔マウス大脳皮質における神経回路リモデリング（岩里 琢治）**：大脳皮質神経細胞樹状突起と視床皮質軸索を標識し、二光子顕微鏡で新生仔期における視床皮質回路リモデリングを直接観察することに世界で初めて成功した。感覚野第 4 層の神経細胞（バレル細胞）の樹状突起は伸び縮みしながら、結合相手の視床皮質軸索に向かって広がった。NMDA 受容体を欠失したバレル細胞樹状突起は、伸び縮みの程度が大きくなり、ランダムな方向に広がることがわかった（Mizuno et al, Neuron , 2014)。吉村由美子計画班員との共同研究。





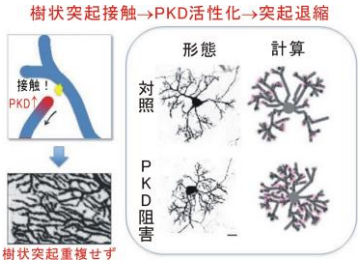
● **視覚情報処理基盤の皮質内メゾ回路の構築と形成（吉村 由美子）**：ケージドグルタミン酸による光刺激法と電気生理学的手法を組み合わせ、大脳皮質一次視覚野内の微小神経回路網の形成には生後の正常な視覚体験が必要であることを見出した（Ishikawa et al, J Neurosci, 2014)。

● **視覚系視床-皮質軸索刈り込みの年齢依存性（畠 義郎）**：薬理学的に抑制した視覚皮質への入力軸索の形態を解析し、視覚入力により駆動される入力軸索の刈り込みが、これまで想定されてきた臨界期の後期の一時期にのみ生じることを明らかにした。これは皮質機能発達が完了した後、不要な回路の刈り込みにより固定されるというプロセスを示唆する（Morishima et al, Cereb Cortex, 2013)。



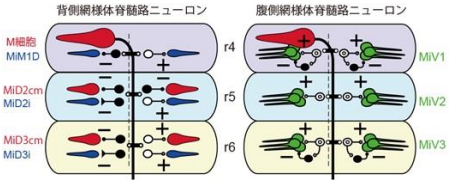
● **マウス視覚系連合野機能の解明（澁木 克栄）**：成長期マウスの後部頭頂連合野がヒゲと眼によって得られる空間感覚のブレを調整することを発見した。ヒゲと眼の空間情報をずらすと、視覚野応答が特定の部位だけ抑圧され、空間情報のブレを解消する方向に視覚地図が移動した。この現象は、後部頭頂連合野破壊やプロトカドヘリンαノックアウトで消失した（Yoshitake et al, Cell Rep, 2013)。八木健公募班員との共同研究。

● **回路混線を防ぐ樹状突起パターンの獲得機構（見学 美根子）**：小脳プルキンエ細胞培養系で樹状突起発達を観察し、突起パターンが伸長・分岐・退縮のバランスで決定されることを観察とシミュレーションで実証した。突起同士が衝突すると、PKD 活性化により退縮が誘導され、突起重複が解消される分岐パターンが獲得された（Fujishima et al, Development, 2011)。



● **鳴禽類の生後音声習得の鍵となる転写制御因子の解明 （安部 健太郎）**：鳴禽類は生後臨界期に、他個体を手本に「さえずり」を習得し、経験依存的に神経回路の発達を促進する。本研究では神経活動依存的な転写因子である CREB の活性を亢進および阻害するような遺伝子改変鳴禽類を作成し、CREB の活性が、生後の「さえずり」習得に重要であることを示した（Abe et al, PNAS, 2015 in press)。

● **加齢性記憶障害を引き起こすメゾ神経回路の破綻（殿城 亜矢子）**：学習前後における可塑的変化を生体カルシウムイメージングにより評価し、繰り返し学習後にショウジョウバエの記憶中枢であるキノコ体神経細胞の一部で形成される可塑的変化が老齢個体では形成されないことを示した（Tonoki & Davis, J Neurosci, 2015)。

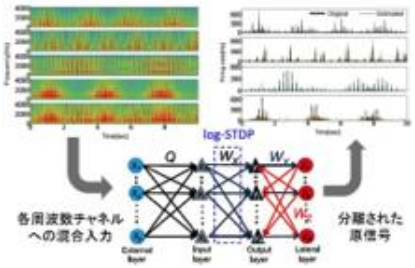


● **相同ニューロンから構成されるメゾ神経回路（小田 洋一）**：硬骨魚後脳の分節構造にしたがって配置される網様体脊髄路ニューロン群は、複数の相同ニューロン群から構成される。その中でも逃避運動をトリガーするマウスナー細胞と他のニューロンとの間に、形態学的相同性を反映したシナプス結合を見出し、それらが逃避運動を制御する機能モチーフを構成することを示した（Neki et al, J Neurosci, 2014)。

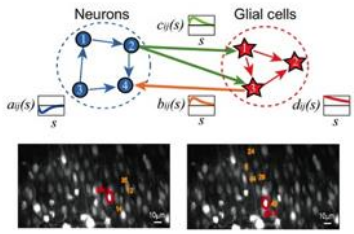
● **運動学習への抑制性シナプス可塑性の寄与（平野 丈夫）**：運動学習基盤して、小脳内シナプスの経験依存的情報伝達変化が重要である。本研究は星状細胞・プルキンエ細胞間抑制性シナプスの活動依存的増強（RP）が運動学習に関与することを明らかにし、抑制性シナプス可塑性の運動学習への寄与を示した（Tanaka et al, J Neurosci, 2013)。

● **臨界期開始時の層間スパイクタイミング依存性可塑性（木村 文隆）**：臨界期可塑性には 4－2/3 層間シナプスが重要である。本研究は 4－2/3 層の発火順序依存性可塑性が生後 13 日頃に劇的に変化することを示した。この変化は、4 層細胞の終末でカンナビノイド受容体機能の開始・皮質内抑制回路の完成と同期していた。この変化は、4 層細胞終末でカンナビノイド受容体が機能し始める事、皮質内抑制回路の完成と同期していることを明らかにした（Itami & Kimura, J Neurosci, 2012)。

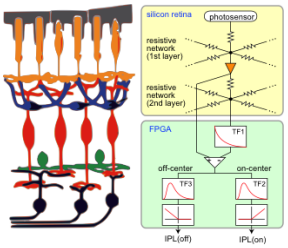
研究項目 A03 メゾ回路の計算原理



● **カクテルパーティ効果の神経機構（深井 朋樹）**：脳は複数の信号源からの入力が混ざった感覚情報を受け取り、信号源を分離することで、外界を認識する。並列分散処理の過程において、同一信号源からの入力は、弱い相関をもつ神経発火列で処理される仮定し、信号分離を学習する回路を提案した。この機能は、聴覚系では「カクテルパーティ効果」と呼ばれている(Hiratani & Fukai, PLoS Comput Biol, 2015).

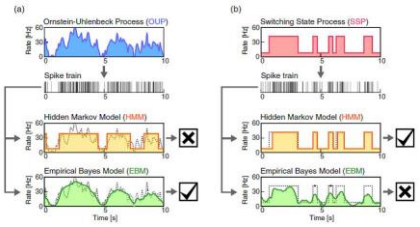


● **多次元データに基づくメゾ回路のシステム同定法の開発（石井 信）**：ラットの海馬 CA3 領域のスライス標本から神経とグリアを機能的多ニューロンカルシウムイメージングで同時記録したデータに基づき、神経－グリア間の機能的結合解析と得られた得られた結合全体に対する評価の手法を開発した(Nakae, et al., PLoS Comput Biol, 2014)。池谷裕二計画班員との共同研究。



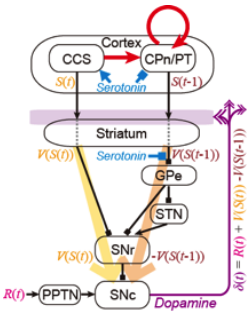
● **網膜緩電位応答のハードウェアモデルによる実時間再構築（八木 哲也）**：脊椎動物網膜の緩電位による視覚情報処理に関わる基本神経回路を、アナログ集積回路と Field Programmable Gate Array(FPGA)により再構築し、自然画像処理を実時間で再現した。この回路は、網膜の動的視覚情報処理の解析のみならず、ロボットビジョンとして応用可能である（Okuno et al., IEEE Trans Biomed Circuits Syst, 2015)。

● **脳内情報のアナログ対デジタルコーディング（篠本 滋）**：神経発火が、発火頻度というアナログ情報と，活性・不活性というデジタル情報のどちらを用いているかを判定する解析手法を開発した。この方法を in vivo 発火時系列に適用して，各データをデジタル表現とアナログ表現に分類することに成功した(Mochizuki & Shinomoto, Phys Rev E, 2014)。

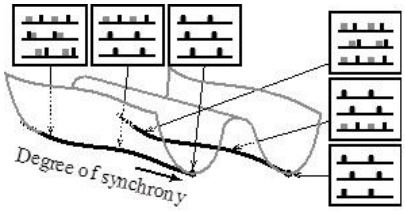


● **情報を最大化する視覚的特徴抽出（田中 琢真）**：多層神経回路モデルに自然画像を入力し、出力の情報量を最大化するように学習を行うと、第一層に単純型細胞、第二層に複雑型細胞に似た選択性をもつ細胞が出現することを明らかにした（Tanaka & Nakamura, Front Comput Neurosci, 2013)。

● **シナプス結合を推定する手法の開発（小林 亮太）**：複数の神経細胞から計測されたスパイクデータからシナプス結合を推定する手法を開発した。神経回路のシミュレーションデータを用いて，開発手法は既存手法に比べて推定精度が向上することを示した（Kobayashi & Kitano, J Comput Neurosci, 2013)。



● **報酬予測誤差計算の神経回路機構についての新奇な仮説（森田 賢治）**：強化学習において重要な役割を果たす報酬予測誤差が、中脳ドーパミン細胞およびその上流の神経回路によってどのように計算されるかに関して、新しい検証可能な仮説を提案した。この仮説は、大脳皮質・基底核回路についての新しい知見と、大脳皮質５層から大脳基底核線条体に投射する、異なる種類の錐体細胞集団の生理学・解剖学的解析の結果に基づいている（Morita et al, Trends in Neurosci, 2012)。



● **同期状態にスカラー量を記憶可能なメゾ神経回路（青柳 富誌生）**：神経修飾物質や樹状突起の形状を考慮した３体相互作用をもつ神経回路モデルを構築して、発火の同期度に複数のスカラー量を連続可変に符号化できることを示し、スカラー量を記憶する新しいメカニズムを提案した（Tanaka and Aoyagi, Phys Rev Lett, 2011)。田中琢真公募班員との共同研究。

６．研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（５ページ程度）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に＊印を付してください。また、一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。また、別添の「（２）発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。

(1) 主な論文、書籍等一覧

（以下には抜粋した「査読あり」の英文のみ記載。共同研究による成果については責任著者の項に含め共同研究を行った班員名を記載した。また、プレスリリースを行った論文について、その旨示した。）

研究項目 A01　メゾ回路の基盤構造と動態

能瀬聡直

1. Kohsaka, H., Takasu, E., Morimoto, T. & *Nose, A. A Group of Segmental Premotor Interneurons Regulates the Speed of Axial Locomotion in Drosophila Larvae, *Curr. Biol.* **24**, 2643-2651 (2014). **プレスリリース**
2. Okusawa, S., Kohsaka, H. & *Nose, A. Serotonin and downstream leucokinin neurons modulate larval turning behavior in Drosophila. *J Neurosci.* **34**, 2544-2558 (2014).
3. Fushiki, A., Kohsaka, H. & *Nose, A. Role of sensory experience in functional development of Drosophila motor circuits. *PLoS One.* **8**, e62199 (2013).
4. Inada, K., Kohsaka, H., Takasu, E., Matsunaga, T. & *Nose, A. Optical dissection of neural circuits responsible for Drosophila larval locomotion with halorhodopsin. *PLoS One* **6**, e29019 (2011).
5. Inaki, M., Shinza-Kameda, M., Ismat, A., Frasch, M. & *Nose, A. *Drosophila* Tey represses transcription of a repulsive cue Toll and generates neuromuscular target specificity. *Development* **137**, 2139-2146 (2010).

金子武嗣

1. Nakamura, H., *Hioki, H., Furuta, T. & Kaneko, T. Different cortical projections from three subdivisions of the rat lateral posterior thalamic nucleus: a single-neuron tracing study with viral vectors. *Eur. J. Neurosci.* **41**, 1294-310 (2015).
2. Kuramoto, E., （4 名省略）, Hioki, H. & *Kaneko, T. Ventral Medial Nucleus Neurons Send Thalamocortical Afferents More Widely and More Preferentially to Layer 1 than Neurons of the Ventral Anterior-Ventral Lateral Nuclear Complex in the Rat. *Cereb. Cortex.* **25**, 221-35 (2015).
3. Sonomura, T., *Furuta, F., （7 名省略） & Kaneko, T. Correlative analysis of immunoreactivity in confocal laser-scanning microscopy and scanning electron microscopy with focused ion beam milling. *Front. Neural. Circuits.* **7**, 26 (2013).
4. Hioki, H., （6名省略） & *Kaneko, T. Cell type-specific inhibitory inputs to dendritic and somatic compartments of parvalbumin-expressing neocortical interneuron. *J. Neurosci.* **3,** 544-55 (2013).
5. ◎Kameda, H., Hioki, H., Tanaka, Y.H., Tanaka, T., （4名省略） & *Kaneko, T. Parvalbumin-producing cortical interneurons receive inhibitory inputs on proximal portions and cortical excitatory inputs on distal dendrites. *Eur. J. Neurosci.* **35**(6), 838–854 (2012). **田中琢真(A03)との共同研究**

細谷俊彦

1. Maruoka, H., Kubota, K., Kurokawa, R., Tsuruno, S. & *Hosoya, T. Periodic Organization of a Major Subtype of Pyramidal Neurons in Neocortical Layer V. *J. Neurosci.* **31 (50)**, 18522-42(2011). **プレスリリース**

松崎政紀

1. Masamizu, Y., Tanaka, Y.R., Hira, R., Ohkubo, F., Kitamura, K., Isomura, Y., Okada, T. & *Matsuzaki, M. Two distinct layer-specific dynamics of cortical ensembles during learning of a motor task. *Nature Neurosci.* **17**, 987-994 (2014). **プレスリリース　喜多村和郎(A01)との共同研究**
2. Hira, R., Ohkubo, F., Ozawa, K., Isomura, Y., Kitamura, K., Kano, M., Kasai, H. & *Matsuzaki, M. Spatiotemporal dynamics of functional clusters of neurons in the mouse motor cortex during a voluntary movement. *J. Neurosci.* **33**, 1377-1390 (2013). **プレスリリース　喜多村和郎(A01)との共同研究**
3. Hira, R., Ohkubo, F., Masamizu, Y., Ohkura, M., Nakai, J., Okada, T. & *Matsuzaki, M. Reward-timing-dependent bidirectional modulation of cortical microcircuits during optical single-neuron operant conditioning. *Nat. Commun.* **5**, 5551 (2014). **プレスリリース**
4. Hira, R., Ohkubo, F., Tanaka, Y.R., Masamizu, Y., Augustine, G.J., Kasai, H. & *Matsuzaki, M. In vivo optogenetic tracing of functional corticocortical connections between motor forelimb areas. *Front. Neural Circuits.* **7**, 55 (2013).

上村匡

1. Shimono, K.,（5 名省略）., Kengaku, M., Toyoda, A. & *Uemura, T. An evolutionarily conserved protein CHORD regulates scaling of dendritic arbors with body size. *Sci. Rep.* **4**, 4415 (2014). **プレスリリース 見学美根子(A02)との共同研究**
2. Hattori, Y., Usui, T.,（4 名省略）., Shirahige, K. & *Uemura, T. Sensory-neuron subtype-specific transcriptional programs controlling dendrite morphogenesis: genome-wide analysis of Abrupt and Knot/Collier. *Dev. Cell.* **27**, 530-44 (2013). **プレスリリース**
3. Matsubara, D., Horiuchi, S.Y., Shimono, K., *Usui, T. & Uemura, T. The seven-pass transmembrane cadherin Flamingo controls dendritic self-avoidance via its binding to a LIM domain protein, Espinas, in Drosophila sensory neurons. *Genes. Dev.* **25**, 1982-96 (2011). **プレスリリース**

池谷裕二

1. Asada, A.,（3名省略）, S., Ishii, S., Matsuki, N., & *Ikegaya, Y. Subtle modulation of ongoing calcium dynamics in astrocytic microdomains by sensory inputs. Physiological Reports, in press (2015). **石井信(A03)との共同研究**
2. Mizunuma, M.,（5名省略）., Hioki, H., Kaneko, T.,（3名省略）& *Ikegaya, Y. Unbalanced excitability underlies offline reactivation of behaviorally activated neurons. *Nat. Neurosci.* **17**, 503-5 (2014). **金子武嗣(A01)との共同研究**
3. Takahashi, N., Kitamura, K., Matsuo, N., Mayford, M., Kano, M., Matsuki, N. & *Ikegaya, Y. Locally synchronized synaptic inputs. *Science.* **335**, 353-356 (2012). **プレスリリース 喜多村和郎(A01)との共同研究**
4. Sasaki, T., Matsuki, N. & *Ikegaya, Y. Action-potential modulation during axonal conduction. *Science.* **331**, 599-601 (2011). **プレスリリース**
5. ◎*Takahashi, N.,（5名省略）, Ishii, S. & Ikegaya, Y. High-speed multineuron calcium imaging using Nipkow-type confocal microscopy. *Curr. Protoco. Neurosci.* **2**:Unit2.14. (2011). **石井信(A03)との共同研究**
6. ◎Kimura, R.,（4名省略）., Fukai, T. & *Ikegaya, Y. Hippocampal polysynaptic computation. *J. Neurosci.* **31**, 13168-13179 (2011). **深井朋樹(A03)との共同研究**

八尾寛

1. *Asano, T., Ishizuka, T., Morishima, K. & Yawo, H. Optogenetic induction of contractile ability in immature C2C12 myotubes. *Sci. Rep.* **5**, 8317 (2015). **プレスリリース**
2. Ji, Z.-G.,（4 名省略）, Fukazawa, Y. & *Yawo, H. Light-evoked somatosensory perception of transgenic rats which express channelrhodopsin-2 in dorsal root ganglion cells. *PLoS ONE.* **7**, e32699 (2012). **プレスリリース 深澤有吾(A01)との共同研究**

西丸広史

1. Borgius, L., Nishimaru, H (co-1st authors).,（5 名省略）, Iwasato, T. & *Kiehn, O. Spinal glutamatergic neurons defined by EphA4 signaling are essential components of normal locomotor circuits. *J. Neurosci.* **34**, 3841-53 (2014). **岩里琢治(A02)との共同研究**
2. *Nishimaru, H., Sakagami, H., Kakizaki, M. & Yanagawa, Y. Locomotor-related activity of GABAergic interneurons localized in the ventrolateral region in the isolated spinal cord of neonatal mice. *Journal of Neurophysiology,* **106**, 1782-92 (2011). **柳川右千夫(A02)との共同研究**

喜多村和郎

1. Tsutsumi, S.,（4名省略） *Kano, M. & *Kitamura, K. Structure-function relationships between aldolase C/zebrin II expression and complex spike synchrony in the cerebellum. *J. Neurosci.*, **35**, 843-852 (2015).
2. Kawamura, Y.,（3名省略） *Kitamura, K. & *Kano, M. Spike timing-dependent selective strengthening of single climbing fibre inputs to Purkinje cells during cerebellar development. *Nat. Commun.* **4**, 2732 (2013).
3. *Kitamura, K. & *Häusser, M. Dendritic calcium signaling triggered by spontaneous and sensory-evoked climbing fiber input to cerebellar Purkinje cells *in vivo. J. Neurosci.* **31**, 10847-10858 (2011).

深澤有吾

1. Aziz, W.,（3 名省略）, *Fukazawa, Y. & Shigemoto, R. Distinct kinetics of synaptic structural plasticity, memory formation and memory decay in massed and spaced learning. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **111**, E194-202 (2014).
2. Parajuli, LK., Nakajima, C., *Kulik, A., Matsui, K., Schneider, S., Shigemoto, R. & *Fukazawa, Y. Quantitative regional and ultrastructural localization of $Ca_v2.3$ subunit of R-type calcium channel in mouse brain. *J. Neurosci.* **32**, 13555-67 (2012). **松井広(A01)との共同研究**

八木健

1. Kaneko, R.,（4 名省略） Yanagawa, Y. & *Yagi, T. Expansion of stochastic expression repertoire by tandem duplication in mouse Protocadherin-a cluster. *Sci. Rep.* **4,** 6263 (2014).
2. ◎Toyoda, S.,（7 名省略）, Yoshimura, Y.,（4 名省略）& *Yagi T. Developmental epigenetic modification regulates stochastic expression of clustered Protocadherin genes, generating single neuron diversity.

Neuron 82, 94-108 (2014). プレスリリース 吉村由美子(A02)との共同研究
3. ◎Hirayama, T., Tarusawa, E., Yoshimura, Y., Galjart, N. & *Yagi, T. CTCF is required for neural development and stochastic expression of clustered Pcdh genes in neurons. *Cell Rep.* 2, 345-357 (2012). 吉村由美子(A02)との共同研究

宋文杰

1. Nishimura, M., & *Song, W.-J. Greenwood frequency-position relationship in the primary auditory cortex in guinea pigs. *NeuroImage*. 89, 181-191 (2014).
2. Nishimura, M., & *Song, W.-J. Temporal sequence of visuo-auditory interaction in multiple areas of the guinea pig visual cortex. *PLoS ONE*. 7, e46339 (2012).
3. Lu, M.-H., （8 名省略） & *Song, W.-J. Deficiency of sphingomyelin synthase-1 but not sphingomyelin synthase-2 causes hearing impairments in mice. *J. Physiol.* 590, 4029-44 (2012).

高田則雄

1. *Takata, N., Yoshida, K., Komaki, Y., Xu, M., Sakai, Y., Hikishima, K., Mimura, M., Okano, H. & *Tanata, K. F. Optogenetic Activation of CA1 Pyramidal Neurons at the Dorsal and Ventral Hippocampus Evokes Distinct Brain-Wide Responses Revealed by Mouse fMRI. *PLoS ONE.* 10, e0121417 (2015).
2. Takata, N., （4 名省略）& *Hirase, H. Imaging of Astrocytic Activity in Living Rodents. *Neuromethods* 85, 191–207 (2014).
3. *Takata, N., （5 名省略） & *Hirase, H. Cerebral blood flow modulation by Basal forebrain or whisker stimulation can occur independently of large cytosolic Ca^{2+} signaling in astrocytes. *PLoS ONE.* 8, e66525 (2013).

松井広

1. Beppu, K., Sasaki, T., Tanaka, K., Yamanaka, A., Fukazawa, Y., Shigemoto, R. & *Matsui, K. Optogenic countering of glial acidosis suppresses glial glutamate release and ischemic brain damage. *Neuron* 81, 314-320 (2014). プレスリリース 深澤有吾(A01)、山中章弘(A02)との共同研究
2. Budisantoso, T., Harada, H., Kamasawa, N., Fukazawa, Y., Shigemoto, R. & *Matsui K. Evaluation of glutamate concentration transient in the synaptic cleft of the rat calyx of Held. *J. Physiol.* 591, 219-239 (2013). 深澤有吾(A01)との共同研究
3. Sasaki, T., Beppu, K., Tanaka, K., Fukazawa, Y., Shigemoto, R. & *Matsui, K. Application of an optogenetic byway for perturbing neuronal activity via glial photostimulation. *PNAS.* 109, 20720-25 (2012). プレスリリース 深澤有吾(A01)との共同研究
4. Budisantoso, T., *Matsui, K., Kamasawa, N., Fukazawa, Y. & Shigemoto, R. Mechanisms underlying signal filtering at a multi-synapse contact. *J. Neurosci.* 32, 2357-2376 (2012). プレスリリース 深澤有吾(A01)との共同研究

大塚岳

1. *Otsuka, T. & Kawaguchi, Y. Common excitatory inputs to electrically connected cortical fast-spiking cell networks. *J. Neurophysiol.* 110, 795-806 (2013).

伊佐正

1. *Sooksawate, T., Isa, K., Matsui, R., Kato, S., Kinoshita, M., Kobayashi, K., Watanabe, D., Kobayashi, K. & *Isa, T. Viral vector-mediated selective and reversible blockade of the pathway for visual orienting in mice. *Front. Neural Circuits*. 11, 162 (2013).

星野幹雄

1. Seto, Y., （20 名省略）& *Hoshino, M. Temporal identity transition from Purkinje cell progenitors to GABAergic interneuron progenitors in the cerebellum. *Nat. Commun.* 5, 3337 (2014). プレスリリース
2. Hori, K., （13 名省略） & *Hoshino, M. Cytoskeletal regulation of AUTS2 in neuronal migration and neuritogenesis. *Cell Rep.* 9, 2166-2179 (2014). プレスリリース
3. Yamada, M., （7 名省略） & *Hoshino, M. Specification of spatial identities of cerebellar neuronal progenitors by Ptf1a and Atoh1 for proper production of GABAergic and glutamatergic neurons. *J. Neurosci.* 34, 4786-4800 (2014). プレスリリース

東島眞一

1. Kimura, Y., Hisano, Y., Kawahara, A., & *Higashijima, S. Efficient generation of knock-in transgenic zebrafish carrying reporter/driver genes by CRISPR/Cas9-mediated genome engineering. *Sci. Rep.* 4, 6545 (2014).
2. Kimura, Y., （5名省略）, Yawo, H. & *Higashijima, S. Hindbrain V2a neurons in the excitation of spinal locomotor circuits during zebrafish swimming. *Curr. Biol.* 23, 843-849 (2013). 八尾寛(A01)との共同研究
3. Satou, C., （4 名省略） & *Higashijima, S. (2013). Transgenic tools to characterize neuronal properties of discrete populations of zebrafish neurons. *Development.* 140, 3927-3931 (2013).

國友博文

1. Kunitomo, H., （5 名省略） & *Iino, Y. Concentration memory-dependent synaptic plasticity of a taste circuit regulates salt concentration chemotaxis in *Caenorhabditis elegans*. *Nat. Commun.* 4, 2210 (2013). プレスリリース

山口正洋

1. Komano-Inoue, S., （4 名省略）& *Yamaguchi, M. Top-down inputs from the olfactory cortex in the postprandial period promote elimination of granule cells in the olfactory bulb. *Eur J. Neurosci.* **40**, 2724-2733 (2014).

平瀬肇

1. Shinohara, Y., Hosoya, A. & Hirase, H. Experience enhances gamma oscillations and interhemispheric asymmetry in the hippocampus. *Nat. Commun.* **4**, 1652 (2013). **プレスリリース**

研究項目 A02　メゾ回路の自己書き換え

山中章弘

1. Tsunematsu, T., （7 名省略） & *Yamanaka A. Optogenetic manipulation of activity and temporally-controlled cell-specific ablation reveal a role for MCH neurons in sleep/wake regulation. *J. Neurosci.* **34**, 6896-909 (2014). **プレスリリース**
2. Tabuchi, S., （7 名省略）, *Kilduff, T.S. & *Yamanaka, A. Conditional ablation of orexin/hypocretin neurons: A new mouse model for the study of narcolepsy and orexin system function. *J. Neurosci.* **34,** 6495-509 (2014). **プレスリリース**
3. Black, S.W., （4 名省略） *Yamanaka, A. & *Kilduff, T.S. GABAB agonism promotes sleep and reduces cataplexy in murine narcolepsy. *J. Neurosci.* **34,** 6485-494 (2014).
4. *Tanaka, K.F., Matsui, K., （6 名省略）Yanagawa, Y., Hasuwa, H., Okabe, M., Deisseroth, K., Ikenaka, K. & Yamanaka, A. Expanding the repertoire of optogenetically targeted cells with an enhanced gene expression system. *Cell Rep.* **2**, 397-406 (2012). **プレスリリース　松井広(A01)、柳川右千夫(A02)との共同研究**
5. Tsunematsu, T., （4 名省略） & *Yamanaka, A. Acute optogenetic silencing of orexin/hypocretin neurons induces slow-wave sleep in mice. *J. Neurosci.* **31**, 10529-39 (2011).

山本亘彦

1. *Bruining, H., （12 名省略）, Yagi, T., Kaneko, R., Burbach, J.P., Yamamoto, N. & Kas, M.J. Genetic mapping in mice reveals the involvement of pcdh9 in long-term social and object recognition and sensorimotor development. *Biol. psychiatry.* in press (2015). **八木健(A01)との共同研究**
2. ◎Hayano, Y., （5 名省略）, Hata, Y., Kitada, K. & *Yamamoto, N. Netrin-4 regulates thalamocortical axon branching in an activity-dependent fashion. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* **111**, 15226-31 (2014). **プレスリリース　畠義郎(A02)との共同研究**
3. ◎Malyshevskaya, O., Shiraishi, Y., Kimura, F. & *Yamamoto, N. Role of electrical activity in horizontal axon growth in the developing cortex: a time-lapse study using optogenetic stimulation. *PLoS One.* **8**, e82954 (2013). **木村文隆(A02)との共同研究**
4. Hayano, Y., （4 名省略）& *Yamamoto, N. The role of T-cadherin in axonal pathway formation in neocortical circuits. *Development* **141**, 4784-93 (2014).
5. Sato, H., （5 名省略） & *Yamamoto, N. Thalamus-derived molecules promote survival and dendritic growth of developing cortical neurons. *J. Neurosci.* **32**, 15388-402 (2012). **プレスリリース**

岩里琢治

1. Suzuki, A., （5 名省略） & *Iwasato, T. Thalamic adenylyl cyclase 1 is required for barrel formation in the somatosensory cortex. *Neurosci.* **290**, 518-529. (2015).
2. ◎Mizuno, H., （4 名省略）, Yoshimura, Y., Itohara, S. & *Iwasato, T. NMDAR-Regulated Dynamics of Layer 4 Neuronal Dendrites during Thalamocortical Reorganization in Neonates. *Neuron* **82**, 365-379, (2014). **プレスリリース　吉村由美子(A02)との共同研究**
3. Iwata, R., （8 名省略） *Itohara, S. & *Iwasato, T. RacGAP α2 chimaerin function in development adjusts cognitive ability in adulthood. *Cell Rep.* **8**, 1257-1264 (2014). **プレスリリース**

畠義郎

1. Ohmura, N., Kawasaki, K., Satoh, T. & *Hata, Y. In vivo electroporation to physiologically identified deep brain regions in postnatal mammals. *Brain Struct. and Funct.* **220**, 1307-16 (2015).
2. Yoneda, T., （4 名省略）& *Hata, Y. Developmental and visual input-dependent regulation of the CB1 cannabinoid receptor in the mouse visual cortex. *PLoS ONE* **8**, e53082 (2013).
3. Morishima, Y., （4 名省略）& *Hata, Y. Critical period of experience-driven axon retraction in the pharmacologically inhibited visual cortex. *Cerebral Cortex* **23**, 2423-28 (2013).

澁木克栄

1. Watanabe, T., Sasaki, M., Komagata, S., Tsukano, H., Hishida, R., Kohno, T., Baba, H. & *Shibuki, K. Spinal mechanisms underlying potentiation of hindpaw responses observed after transient hindpaw ischemia in mice. *Sci. Rep.* In press.
2. Meguro, R., Hishida, R., Tsukano, H., Yoshitake, K., Imamura, R., Tohmi, M., Kitsukawa, T., Hirabayashi, T., Yagi, T., Takebayashi, H. & *Shibuki, K. Impaired clustered protocadherin-α (cPcdh-α) leads to aggregated retinogeniculate terminals and impaired visual acuity in mice. *J. Neurochem.* **133,** 66-72 (2015). **八木健(A01)との共同研究**
3. Yoshitake, K., Tsukano, H., Tohmi, M., Komagata, S., Hishida, R., Yagi, T. & *Shibuki, K. Visual map shifts based on whisker-guided cues in the young mouse visual cortex. *Cell Rep.* **5,** 1365-1374 (2013).

プレスリリース 八木健(A01)との共同研究

4. Yamashita, H., Chen, S., Komagata, S., Hishida, R., Iwasato, T., Itohara, S., Yagi, T., Endo, N., Shibata, M. & *Shibuki, K. Restoration of contralateral representation in the mouse somatosensory cortex after crossing nerve transfer. *PLoS ONE* **7,** e35676 (2012). **八木健(A01)との共同研究**
5. Komagata, S., Chen, S., Suzuki, A., Yamashita, H., Hishida, R., Maeda, T., Shibata, M. & *Shibuki, K. Initial phase of neuropathic pain within a few hours after nerve injury in mice. *J. Neurosci.* **31,** 4896-4905 (2011).

吉村由美子

1. Ishikawa, A.W., Komatsu, Y. & *Yoshimura, Y. Experience-dependent emergence of fine-scale networks in visual cortex. *J. Neurosci.* **34**(37), 12576-86 (2014) **プレスリリース**

見学美根子

1. Fukumitsu, K., Fujishima, K., Yoshimura, A., Wu, Y.K., Heuser, J. & *Kengaku, M. Synergistic action of dendritic mitochondria and creatine kinase maintains ATP homeostasis and actin dynamics in growing neuronal dendrites. *J. Neurosci.* **35**, 5707- 5723 (2015).
2. Wu, Y.K., Fujishima, K. & *Kengaku, M. Differentiation of Apical and Basal Dendrites in Pyramidal Cells and Granule Cells in Dissociated Hippocampal Cultures. *PLoS One.* **10(2)**, e0118482 (2015).
3. *Fujishima, K., Horie, R., Mochizuki, A. & *Kengaku, M. Principles of branch dynamics governing shape characteristics of cerebellar Purkinje cell dendrites. *Development.* **139**, 3442-3455 (2012).
4. Kaneko, M., （8名省略）& *Kengaku, M. Remodeling of monoplanar Purkinje cell dendrites during cerebellar circuit formation. *PLoS One.* **6,** e20108 (2011).

殿城亜矢子

1. Tonoki, A. & *Davis, R.L. Aging impairs protein synthesis-dependent long-term memory in Drosophila. *J. Neurosci.* **35**, 1173-80 (2015).

小田洋一

1. Neki, D., Nakayama, H., Fujii T, Matsui-Furusho, H. & *Oda, Y. Functional motifs composed of morphologically homologous neurons repeated in the hindbrain segments. *J. Neurosci.* **34**, 3291-3302 (2014). **プレスリリース**
2. Inoue, M., *Tanimoto, M. & *Oda, Y. The role of ear stone size in hair cell acoustic sensory transduction. *Sci. Rep.* **3**, 2114 (2013). **プレスリリース**
3. Kohashi, T., Nakata, N. & *Oda, Y. Effective sensory modality activating an escape triggering neuron switches during early development in zebrafish. *J. Neurosci.* **32**, 5810-20 (2012).
4. *Takeuchi, Y., Hori, M. & Oda, Y. Lateralized kinematics of predation behavior in a Lake Tanganyika scale- eating cichlid fish. *PLoS ONE.* **7**, e29272 (2012). **プレスリリース**
5. Nukazuka, A., Tamaki, S., Matsumoto, K., Oda, Y., Fujisawa, H. & *Takagi, S. A shift of the TOR adaptor from Rictor towards Raptor by semaphorin in C. elegans. *Nat. Commun.* **2**, 484 (2011). **プレスリリース**

平野丈夫

1. Tanaka, S., Kawaguchi, S. Shioi, G. & *Hirano, T. Long-term potentiation of inhibitory synaptic transmission onto cerebellar Purkinje neurons contributes to adaptation of vestibulo-ocular reflex. *J. Neurosci.* **33**, 17209-20 (2013). **プレスリリース**

安部健太郎

1. *Abe, K., Matsui, S. & *Watanabe, D. Transgenic songbirds with suppressed or enhanced activity of CREB transcription factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* In press. (2015).

木村文隆

1. Itami, C. & *Kimura, F. Developmental switch in spike timing-dependent plasticity at layers 4-2/3 in the rodent barrel cortex. *J. Neurosci.* **32**, 15000-15011 (2012).

平田たつみ

1. Mita, S., de Monasterio-Schrader, P., Fünfschilling, U., Kawasaki, T., Mizuno, H., Iwasato, T., Nave, K.A., Werner, H.B. & *Hirata, T. Transcallosal Projections Require Glycoprotein M6-Dependent Neurite Growth and Guidance. *Cereb. Cortex*. In press. **岩里琢治(A02)との共同研究**
2. *Hirata, T., Kumada, T., Kawasaki, T., Furukawa, T., Aiba, A., Conquet, F., Saga, Y. & Fukuda, A. Guidepost neurons for the lateral olfactory tract: expression of metabotropic glutamate receptor 1 and innervation by glutamatergic olfactory bulb axons. *Dev. Neurobiol.* **72**, 1559-76 (2012). **福田敦夫(A02)との共同研究**

研究項目 A03　メゾ回路の計算原理

石井信

1. *Skibbe, H., Reisert, M., Maeda, S., Koyama, M., Oba, S., Ito, K. & Ishii, S. Efficient Monte Carlo image analysis for the location of vascular entity. *IEEE Trans. Med. Imaging*. **34**, 628-643 (2015).
2. Morioka, H., Kanemura, A., Hirayama, J., Shikauchi, M., Ogawa, T., Ikeda, S., Kawanabe, M. & *Ishii, S. Learning a common dictionary for subject-transfer decoding with resting calibration. *NeuroImage*. **111**, 167-178 (2015).
3. ◎Nakae, K., Ikegaya, Y., Ishikawa, T., Oba, S., Urakubo, H., Koyama, M. & Ishii, S. A statistical

method of identifying interactions in neuron–glia systems based on functional multicell calcium imaging. *PLoS Comput. Biol.* **10,** e1003949 (2014). **池谷裕二(A01)との共同研究**

4. ◎Kunkel, S., Schmidt, M., Eppler, J.M., Plesser, H.E., Masumoto, G., Igarashi, J., Ishii, S., Fukai, T., Morrison, A., Diesmann, M. & *Helias, M. Spiking network simulation code for petascale computers. *Front. Neuroinform.* doi: 10.3389/fninf.2014.00078 (2014). **深井朋樹(A03)との共同研究**
5. Morioka, H., Kanemura, A., Morimoto, S., Yoshioka, T., Oba, S., Kawanabe, M. & *Ishii, S. Decoding spatial attention by using cortical currents estimated from electroencephalography with near-infrared spectroscopy prior information. *NeuroImage*, **90**C, 128-139 (2014).

深井朋樹

1. *Hiratani, N. & *Fukai, T. Mixed signal learning by spike correlation propagation in feedback inhibitory circuits. *PLoS Comput. Biol.* **11**, e1004227, 1-36. (2015).
2. *Takekawa, T., Ota, K., Murayama, M. & *Fukai, T. Spike detection from noisy neural data in linear-probe recordings. *Eur. J. Neurosci.* **39**, 1943–1950. (2014).
3. Igarashi, J., Isomura, Y., Arai, K., Harukuni, R. & *Fukai, T. A θ-γ oscillation code for neuronal coordination during motor behavior. *J. Neurosci.* **33**, 18515–18530. (2013).
4. *Isomura, Y., Takekawa, T., （4 名省略） & Fukai, T. Reward-modulated motor information in identified striatum neurons. *J. Neurosci.* **33**, 10209 –10220. (2013).
5. *Teramae, J., Tsubo, Y. & *Fukai, T. Optimal spike-based communication in excitable networks with strong-sparse and weak-dense links. *Sci. Rep.* **2**, 1-6. (2012).

6. 森田賢治

1. *Morita, K. & Kato, A. Striatal dopamine ramping may indicate flexible reinforcement learning with forgetting in the cortico-basal ganglia circuits. *Front. Neural Circuits.* **8**, 36 (2014).
2. *Morita, K. Differential cortical activation of the striatal direct and indirect-pathway cells: reconciling the anatomical and optogenetic results by a computational method. *J. Neurophysiol.* **112**, 120-146 (2014).
3. *Morita, K., Morishima, M., Sakai, K. & Kawaguchi, Y. Dopaminergic control of motivation and reinforcement learning: a closed-circuit account for reward-oriented behavior. *J. Neurosci.* **33**, 8866-8890 (2013).

田中琢真

1. *Tanaka, T. Solvable model of the collective motion of heterogeneous particles interacting on a sphere. *New J. Phys.* **16**, 023016 (2014).
2. *Tanaka, T. & Nakamura, K. Information maximization principle explains the emergence of complex cell-like neurons. *Front. Comput. Neurosci.* **7**, 165 (2013).
3. ◎*Tanaka, T., Aoyagi, T. & Kaneko, T. Replicating receptive fields of simple and complex cells in primary visual cortex in a neuronal network model with temporal and population sparseness and reliability. *Neural Comput.* **24**, 2700-25 (2012). **金子武嗣(A01)、青柳富誌生(A03)との共同研究**

篠本滋

1. Onaga, T. & Shinomoto, S. Bursting transition in a linear self-exciting point process. *Phys. Rev. E.* **89**, 042817 (2014).
2. Koyama, S., Omi, T., Kass, R.E. & Shinomoto, S. Information transmission using non-Poisson regular firing. *Neural Comput.* **25**, 854-876 (2013).
3. Kim, H. & Shinomoto, S. Estimating nonstationary input signals from a single neuronal spike train. *Phys. Rev. E.* **86**, 051903 (2012).

青柳富誌生

1. ◎*Hayakawa, T., Kaneko, T. & Aoyagi, T. A biologically plausible learning rule for the Infomax on recurrent neural networks. *Front. Comput. Neurosci.* **8**, 143-62 (2014). **金子武嗣(A01)との共同研究**
2. ◎Saito, M., Tanaka, T., Sato, H., Toyoda, H., Aoyagi, T. & *Kang, Y. A mathematical model of negative covariability of inter-columnar excitatory synaptic actions caused by presynaptic inhibition. *Eur. J. Neurosci.* **38**, 2999–3007 (2013). **田中琢真(A03)との共同研究**
3. *Aoki, T. & Aoyagi, T. Scale-free structures emerging from co-evolution of a network and the distribution of a diffusive resource on it, *Phys. Rev. Lett.* **109**, 208702 (2012).

八木哲也

1. Okuno, H., Hasegawa, J., Sanada, T. & *Yagi, T. Real-Time Emulator for Reproducing Graded Potentials in Vertebrate Retina. *IEEE Trans. Biomed. Circuits Syst.* **9**, 284-295 (2015).
2. Yasukawa, S., Okuno, H., Kameda, S. & *Yagi, T. A vision sensor system with a real-time multi-scale filtering function. *Int. J. Mechatronics and Automation* **4**, 248-258 (2014).

小林亮太

1. *Kobayashi, R., He, J. & Lansky, P. Estimation of the synaptic input firing rates and characterization of the stimulation effects in an auditory neuron. *Front. Comput. Neurosci.,* **9**, 59 (2015).
2. *Kobayashi, R., Namiki, S., Kanzaki, R., Kitano, K., Nishikawa, I. & Lansky, P. Population coding is essential for rapid information processing in the moth antennal lobe. *Brain Res.*, **1536**, 88–96 (2013).
3. Kobayashi, R. & *Kitano, K. Impact of network topology on inference of synaptic connectivity from

multi-neuronal spike data simulated by a large-scale cortical network model. *J. Comput. Neurosci.,* **35**, 109-124 (2013).

発明・特許（計 11 件）

山中章弘

1. 発明者：田中謙二　山中章弘、テトラサイクリン遺伝子発現誘導システムにおける発現量を増幅させる遺伝子座とノックインによる増幅の効果、出願番号　特願 2011-193680、出願日　2011 年 9 月 6 日

池谷裕二

1. 発明者：平田唯史、池谷裕二、脳観察用カッタおよび観察用カッタの製造法、特許出願番号 2011-144609、出願日 2011 年 6 月 29 日

(2) ホームページ（URL: http://www.meso-neurocircuitry.jp/index.html）

研究概要・研究組織・活動内容・研究成果について紹介するとともに、ニュースとして領域会議報告、シンポジウム・ワークショップ・技術講習会・コース・アウトリーチ情報、ニュースレター等を発信した。アクセス解析(2010/7/21～2015/6/15)：訪問数：37,020(日本から 34,728、日本以外 2,292)、ユーザー数：21,132、ページビュー数：178,243

(3) シンポジウム等開催

領域主催公開国際シンポジウム

1. 第 2 回領域主催公開国際シンポジウム「Neuronal Circuits: Cutting edge approaches to the complexity」、2013 年 6 月 19 日、稲森財団記念館（オルガナイザー：細谷、金子、能瀬）：海外から 4 名、領域内から 3 名（山本、細谷、松崎）が講演した。
2. 第 1 回領域主催公開国際シンポジウム「Neuronal circuits at the intersection of theory and experiment」、2012年7月7日、東京大学　小柴ホール（オルガナイザー：細谷、深井、能瀬）：海外から3名、国内から1名、領域内から３名（能瀬、深井、池谷）が講演した。

領域共催公開国際シンポジウム

1. Neuro2014 (第37回日本神経科学大会)シンポジウム「理論と実験の共軛による神経回路の機能解剖」（オルガナイザー：上村、石井)、2014年9月11日～13日、パシフィコ横浜
2. 国際学会「Behavioral Neurogenetics of larval Drosophila: Molecules, Circuits, Computation & Robotics」（オルガナイザー：能瀬、上村)、2014年3月9日～12日、KKR熱海、10か国72名が集まり、昆虫のメゾ神経回路について活発な議論を行った。
3. 「分子行動学」「大脳新皮質構築」「メゾ神経回路」３領域合同公開国際シンポジウム、2012年11月27日～28日、東京大学小柴ホール
4. Neuro2012(第 35 回日本神経科学大会)シンポジウム「光操作で探る神経回路の作動原理」（オルガナイザー：能瀬、山中)、2012 年 9 月 18 日、名古屋国際会議場
5. 第84回日本生化学学会大会シンポジウム「革新的技術によるメゾスコピック神経回路へのアプローチ」（オルガナイザー：吉村、見学)、2011年9月21日、京都国際会館
6. 日本発生生物学会第44回大会シンポジウム「Neural Development: from circuits to behavior 」（オルガナイザー：能瀬)、2011年5月19日、沖縄コンベンションセンター
7. Neuro 2010 (第 33 回日本神経科学大会・第 53 回日本神経化学会大会・第 20 回日本神経回路学大会)シンポジウム「小規模回路から探る脳の情報処理基盤」（オルガナイザー：能瀬、細谷)、2010 年 9 月 3 日、神戸コンベンションセンター

この他、領域班員が企画した研究会等を領域共催として 6 件支援した。領域主催で開催したワークショップ、技術講習会、スクール等については「10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況」に記載。

(4) アウトリーチ活動

主な論文一覧に記したように、計 36 件の論文の発表に際してプレスリリースを行い、テレビや新聞等のメディアを介して多数の研究成果が一般社会に発信された。また、以下のような活動によっても、アウトリーチを積極的に行った。

1. ニュースレター発行：第1号(2011年12月発行)、第2号(2014年2月発行)、第3号(2015年3月発行)の３回、それぞれ800部発行した。他研究領域も含めた研究者やマスメディアに向け、当領域の趣旨、研究成果、活動状況について発信した。
2. 「大脳新皮質構築」「シナプス病態」「メゾ神経回路」3領域合同公開シンポジウム、2014年12月13日、ホテル東京ガーデンパレス：包括脳ネットワーク冬のワークショップの行事のひとつとして開催した。各領域の代表が領域活動を報告するとともに、各領域 1 名の班員が研究成果を発表した。公開の場における平易な発表により一般社会に研究成果を発信するとともに、研究領域間の研究交流の場としても効果をあげた。
3. 高校への出張講義：福岡県立小倉高等学校（SSH指定校、参加者数　約１０００名)、2012年2月28日講師：池谷裕二、講義タイトル：「脳を知って、脳を活かす――新学術領域『メゾ回路』」をはじめ、16名の班員が計49件の高校出張講義や一般向け講演を行った。

７．研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（２ページ程度）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

研究組織

本領域は、12 件の計画研究と 21 件（前期）、27 件（後期）の公募研究により推進した。平成 23 年度に計画班員の池谷、吉村、見学の３名が最先端・次世代研究開発支援プログラムに採択されたため、それぞれ金子、山中、山本を新代表者とする組織に変更した。また平成 26 年度に伊佐公募班員が他新学術領域に計画班員として移行した。これらの班員を以下の３つの研究項目に配置し、メゾ回路の解明を目指した。

研究項目 A01　メゾ回路の基盤構造と動態
研究項目 A02　メゾ回路の自己書き換え
研究項目 A03　メゾ回路の計算原理

連携体制

「研究領域の目的及び概要」「研究を推進する上での問題点と今後の対応策」においてすでに述べたように、当領域の特色は実験・理論における様々な革新的技術を集結することにより、従来不可能であったメゾ回路研究を推進することである。この目的を達成するためには、従来異なった研究分野において活躍していた計画班員、公募班員がお互いを良く理解し、さらにこれを堅実な共同研究に発展させることが不可欠である。そこで、領域発足以前より予定計画班員が３回にわたり会合をもち、それぞれの研究背景や研究計画を紹介するとともに、共同研究の可能性について議論した。さらに、公募班員も加えた領域会議においても、異分野間の相互理解、親睦を誘起するように工夫した。特に熱海で開催した 5 回の領域会議は同じホテルに全員が宿泊する合宿形式をとったが、研究の理解を深め人的な交流を促進するのに非常に有効であった。また、支援班を設け、実験・理論における最先端技術を領域内に普及できるようにし、技術支援のための研究打ち合わせ旅費を総括班から支援した。研究組織、各研究項目との関係および連携体制を図式化したものを以下に示す。

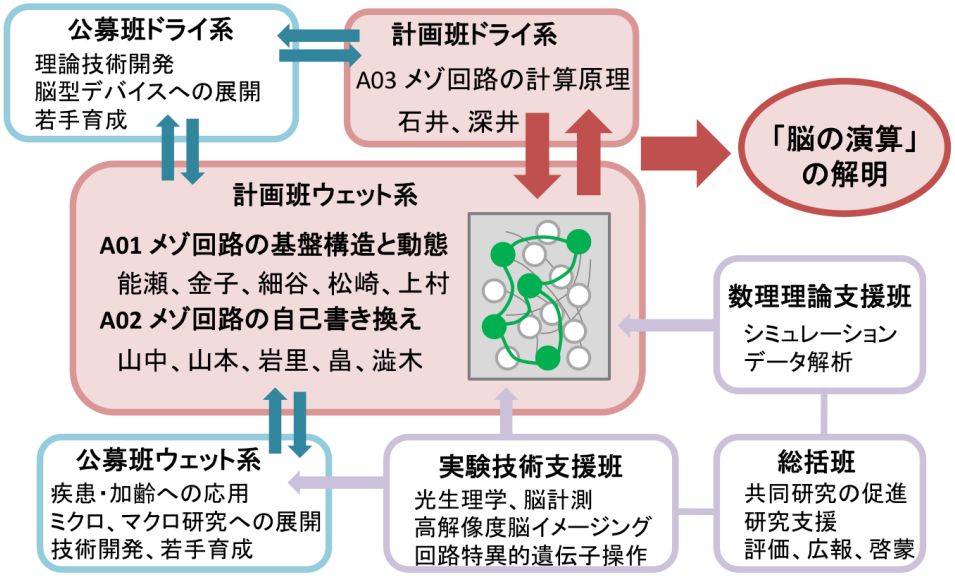


図 8：領域連携の組織図

領域会議等の活動内容

領域発足に向けた研究集会

2009 年 5 月 21 日「第 1 回メゾスコピック神経回路に関する研究合同集会」@東大・山上会館

2009 年 8 月 10 日「第 2 回メゾスコピック神経回路に関する研究合同集会」@ウェルシティ札幌

2010 年 2 月 20 日「第 3 回メゾスコピック神経回路に関する研究合同集会」@東大・山上会館

領域会議

第 1 回：2010 年 7 月 29 日 @ホテルさっぽろ芸文館（旧北海道厚生年金会館）

第 2 回：2010 年 10 月 19 日—20 日@KKR 熱海

第 3 回：2011 年 8 月 21 日—22 日@神戸国際会議場

第 4 回：2011 年 10 月 26 日—27 日@KKR 熱海

第 5 回：2012 年 7 月 24 日—26 日@仙台国際センター

第 6 回：2012 年 11 月 7 日—8 日@KKR 熱海

第 7 回：2013 年 9 月 21 日－23 日＠KKR 熱海

第 8 回：2014 年 9 月 29 日－30 日＠KKR 熱海

第 9 回：2014 年 12 月 11 日＠ホテル東京ガーデンパレス

連携状況

以上のような連携体制に基づいた領域活動の結果、70 件を超える領域内共同研究が開始し、順調に推進された。その成果はすでに 33 本の共著論文として発表されており、今後もさらに増える見込みである。具体的には以下のような共同研究が実を結んでいる。

１）実験・理論融合研究

理論家と実験家の綿密な議論により、神経活動測定から得られる膨大なデータを統計解析し、さらに各実験系に密着したモデルを構築することで、メゾ回路の特性を抽出するような研究が進展した（研究項目 A03 と A01, A02 間)。代表例として、カルシウムイメージングデータの解析から神経間相互作用の同定、グリアの機能同定を行った池谷（A01)、石井（A03）の共同研究（PLOS Comput. Biol., 2014 他)、同じく神経活動データから海馬演算回路のモデル化に成功した池谷(A01)、深井（A03）の共同研究（JNS, 2011)、ショウジョウバエ幼虫の神経活動データから運動回路における機能的結合とそこに埋め込まれた力学構造の抽出に成功した能瀬（A01)、石井(A03)の共同研究(図９，投稿準備中、日本神経科学会，2014)などがあげられる。

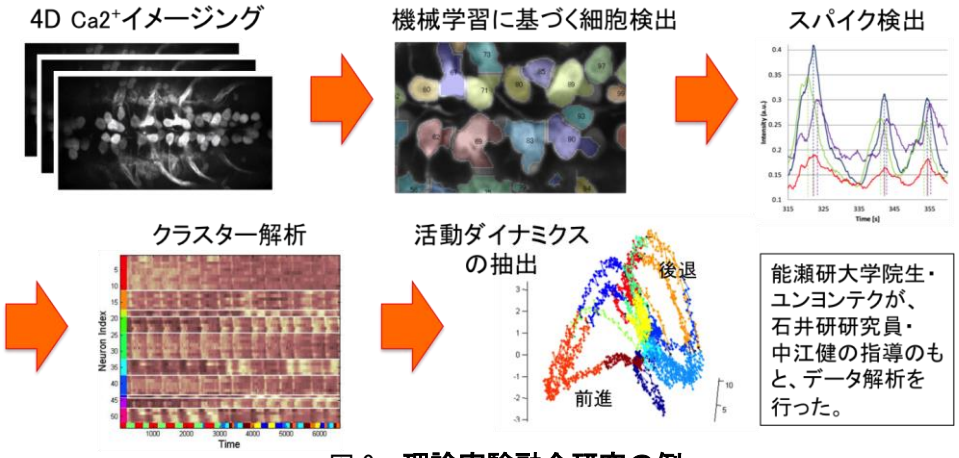


図 9：**理論実験融合研究の例**

２）分子−生理融合研究

分子遺伝学的アプローチを得意とする班員と生理学的アプローチを得意とする班員が協力することで包括的なメゾ回路研究に成功した共同研究も数多く推進された。特筆すべき成果として、岩里(A02)が作成した単一 NMDA 受容体ノックアウト細胞におけるシナプスの電気生理学的性質を吉村（A02）が解析した共同研究（Neuron, 2014）やプロトカドヘリンの脳機能を分子・生理融合研究により明らかにした澁木（A02)、八木(A01)の共同研究（Cell Reports, 2013）があげられる。また、上村（A01）と松崎(A01)の共同研究から、精密に調節した感覚刺激下での発火パターンと細胞内カルシウム応答の同時計測系が構築され、特徴的な発火パターンが定型的な行動の指令信号として働くことが示された（投稿中、日本神経科学会, 2014)。

３）実験研究間共同研究

その他の実験研究者間の共同研究も多数進展した。特に、異なる先端的技術をもつ実験家同士が、相互補助的に専門的知識と実験的知見を持ち寄ることで、研究が大きく進展した（研究項目 A01 内, A02 内、および A01・A02 間)。顕著な業績として、最新鋭のイメージング技術と in vivo パッチクランプ計測を組み合わせた、松崎(A01)−喜多村(A01)(Nature Neurosci., 2014)や池谷(A01)−喜多村(A01)(Science, 2012)の共同研究があげられる。また神経活動操作を可能にするプローブや遺伝子改変動物、組織特異的発現や解析を可能にする遺伝子改変動物等の共有（研究項目 A01 内, A02 内、および A01・A02 間）についても多数の共同研究が発展した。特に岩里(A02)が開発した組織特異的遺伝子発現制御を可能にする遺伝子改変動物や山中(A02)、八尾(A01)が開発した神経活動の光操作を可能にするプローブ・ウィルスベクター・遺伝子改変動物は多数の班員との共同研究につながり多くの研究成果を生んだ。

４）理論研究間共同研究

異なった理論解析技術をもつ班員間の共同研究も推進された。例えば、深井(A03)と石井(A03)は共同して神経活動データから背景にある神経回路のシナプス結合を推定する手法を開発した(Frontiers in Neuroinfo., 2014)。このような共同研究はメゾ回路解析のための強力な理論手法の開発において相乗的な効果を生み出した。

共同研究以外にも、技術支援のワークショップを開催することで光生理学等の実験技術の支援・共有を図るとともに、スクールを開催することで理論・実験間の相互理解を促進した。領域会議、ワークショップ、スクールにおいては、計画班、公募班の代表者だけでなく、関係する多数の大学院生や若手研究者なども議論や交流に加わっており、人的ネットワークを含め将来にわたって本研究領域の裾野を広げることに役立ったと考えている。

共同研究の一覧を次ページに掲げる。

共同研究一覧

実験一理論		内容	論文・学会発表
能瀬（A01）	石井(A03)	ショウジョウバエ運動回路の活動ダイナミクスの抽出	*JNS meeting,* 2014
池谷(A01)	石井(A03)	多ニューロン活動データからの回路同定法の研究	Plos Comput. Biol., 2014
池谷(A01)	深井(A03)	多ニューロン活動データからの海馬演算回路のモデル化	JNS., 2011
西丸(A01)	小林(A03)	脊髄神経回路におけるシナプス入力の推定	*SFN meeting, 2014*
金子(A01)	青柳(A03)	相互結合神経回路の学習のシミュレーション実験	Front. Comput. Neurosci., 2014
金子(A01)	青柳(A03)、田中(A03)	フィードフォワード神経回路のシミュレーション実験	Neural Comput, 2012
松崎(A01)	石井(A03)	超解像によるスパイン画像解析	
高田(A01)	石井(A03)	fMRI 実験結果の統計理論解析	
他3件			
分子一生理			
八木(A01)	澁木(A02)	プロトカドヘリンの脳機能に関する共同研究	Cell Reports., 2015
八木(A01)	吉村(A02)	プロトカドヘリンの脳機能に関する共同研究	Neuron, 2014, 他1編
岩里(A02)	吉村(A02)	NMDA 受容体 KO シナプスの電気生理学的性質の解析	Neuron, 2014
上村(A01)	松崎(A01)	パッチクランプ記録のための技術の提供	*JNS meeting,* 2014
西丸(A01)	八木(A01)	運動の発達分化におけるプロトカドヘリンの機能解析	
実験間			
松崎(A01)	喜多村(A01)	マウス運動課題装置の開発	Nature Neurosci, 2014
池谷(A01)	金子(A01)	海馬回路の記憶痕跡の再生に関する共同研究	Nature Neurosci., 2014
池谷(A01)	喜多村(A01)	海馬樹状突起の活動パターンの解析	Science, 2012
八尾(A01)	深澤(A01)	新規光遺伝学プローブの開発とその応用	PLoS ONE, 2012
深澤(A01)	松井(A02)	シナプスの3次元微細形態と生理学的機能の再構築	PNAS, 2013,他4編
東島(A01)	八尾(A01)	光操作新規プローブ、遺伝子改変動物の提供	Curr. Biol., 2013
山本(A02)	八木(A01)	プロトカドヘリン 9 の機能解析のための KO マウス作製	Biol. psychiatry, 2015
山本(A02)	木村(A02)	皮質内線維の伸張と細胞内活動の研究	PLoS One, 2013
山本(A02)	畠(A02)	視床皮質軸索の分岐形成に関する共同研究	PNAS, 2014
山中(A02)	松井(A02)	光操作を可能にする遺伝子改変マウスの提供	Neuron, 2014
岩里(A02)	西丸(A01)	各種遺伝子変異マウスの提供	JNS, 2014
岩里(A02)	平田(A02)	Supernova 法の提供	Cereb. Cortex, 2015
西丸(A01)	柳川(A02)	脊髄神経回路網の分子遺伝学研究と生理学研究の提携	J. Neurophy., 2011
平田(A01)	福田(A02)	嗅覚系軸索投射路に関する研究	Dev. Neurobiol., 2012
他40件			
理論間			
深井(A03)	石井(A03)	神経活動データからのシナプス結合の推定手法を開発	Front. Neuroinfo., 2014
青柳(A03)	田中(A03)	三体間相互作用によるアナログ情報の記憶の研究	Eur. J. Neurosci., 2013
小林	篠本	多細胞スパイク時系列データからシナプス結合を推定	*JNNS meeting, 2014*

８．研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（１ページ程度）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

領域の推進においては、多数の神経細胞の活動を計測したり、微細な細胞構造を可視化したりするために、最新鋭の共焦点顕微鏡システムが必須である。このため、東京大学（能瀬、池谷）、京都大学（上村）、国立遺伝学研究所（岩里）に、それぞれ異なった研究目的に特化したシステムを構築・設置した。これらはいずれも領域内共用とした。特に、池谷の高速 4D スキャン共焦点レーザー顕微鏡システムは、支援活動の一環として設置した。これらの機器の活用状況について以下に記載する。これら以外にも、計算機クラスタ（石井）、ニューロン形態解析装置（畠）、共焦点レーザー走査型顕微鏡（見学）などの高額備品を購入し、研究成果に結びつけた。また、専任の博士研究員や実験補助員を雇用することにより研究を効率よく推進した。その他、消耗品・旅費についても各研究代表者が責任をもって研究推進に役立てた。総括班においては、国際シンポジウム、技術ワークショップ、スクールの開催を支援するとともに、大学院生や若手研究者がこれらに参加するための旅費支援を行っている。また、領域内の共同研究を促進するための研究打ち合わせを多数支援した。広報誌の発行、HP の作成と維持、領域事務局の運営にも効果的に研究費を使用した。

● 池谷裕二

高速 4D スキャン共焦点レーザー顕微鏡システム（平成 22 年購入）

震災の影響で当該装置の耐震化の対応が遅れ、稼働できたのは 2011 年 6 月である。その後、セットアップは完了し、日常的に使用できる状況になった。様々な実験系における in vivo イメージングにも応用できるように、周辺整備を行い、いつでも他の班員に使用してもらえる状態を整えた。また当該装置の多色撮影の性能を活かし、さらに本領域の各班員の研究を大きく拡張するため、GCaMP を赤色に変更した RCaMP を開発し、この色素が青色駆動の ChR2 と並行使用できるようにした。その結果、石井、金子、喜多村ら多くの班員の共同研究のデータを得るための実験に適用された。

● 能瀬聡直

共焦点レーザ走査型顕微鏡（平成 22 年購入）

従来、平面＋時間の3次元でのみ神経活動イメージングを行なってきたが、対物ピエゾシステムや2色蛍光同時観察装置、固体2色レーザーコンバイナー装置の導入によって、空間＋時間や平面＋時間＋多波長の4次元イメージングが実現できた。また、共焦点レーザー走査型顕微鏡と神経細胞電気活動測定システムの導入によって、局所的光照射による神経活動制御と神経活動の電気測定を同時に行なう系を確立し、神経回路の摂動応答解析が可能になった。

● 上村 匡

赤外レーザー照射システム付き高速共焦点顕微鏡システム（平成 22 年購入）

FRET プローブを用いた2波長画像を高速取得し、独立した2画像の高精度での重ね合わせを可能にしている。ホールマウントもしくは解剖個体中の温度感覚細胞を、同軸での赤外線レーザー照射により局所的に熱刺激し、時空間的に高い分解能での細胞内カルシウム応答解析を可能にした。

● 岩里琢治

プリズム分光型レーザー共焦点顕微鏡（平成 22 年購入）

本機は、組織学解析および細胞培養実験において高頻度に使用された。また、本機をフル活用して開発・評価した単一神経細胞高輝度標識法や各種新規遺伝子改変マウスは、未発表の段階から領域内外の複数研究室に提供し、その研究進展に貢献した。

・研究費の使用状況

（１）主要な物品明細（計画研究において購入した主要な物品（設備・備品等。実績報告書の「主要な物品明細書」欄に記載したもの。）について、金額の大きい順に、枠内に収まる範囲で記載してください。）

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価（円）	金額（円）	設置(使用)研究機関
２２	正立顕微鏡用共焦点顕微鏡システム	横河電機（株）CSU-Frontier	１式	25,326,000	25,326,000	東京大学
	プリズム分光型レーザー共焦点顕微鏡	ライカマイクロシステムズ社製 TCS SP5 Ⅱ-SUV	１式	23,992,500	23,992,500	国立遺伝学研究所
	共焦点スキャナシステム	横河電機（株）製 CSU-X1 YS-C/YSP7	１式	19,650,750	19,650,750	京都大学
	共焦点レーザ走査型顕微鏡	オリンパス(株)製 FV1000-TOKYO/NOSE	１式	15,750,000	15,750,000	東京大学
	共焦点レーザー走査型顕微鏡	オリンパス株式会社製・FV1000-D	１式	14,210,201	14,210,201	京都大学
	大規模データ処理システム装置の主記憶メモリ増強	8GB Memory (4GB DIMMx2, DDR2-667)	１式	7,875,000	7,875,000	理化学研究所
	クラスタ型計算機	DellPowerEdgeR610	4	1,181,250	4,725,000	京都大学
２３	固体２色レーザーコンバイナー装置	（株)ソリューションシステムズ製	１式	5,734,050	5,734,050	東京大学
	64ch 細胞外電位記録システム	MED-SYS64N01 アルファメッドサイエンティフィック社製	１式	4,688,250	4,688,250	国立遺伝学研究所
	高出力･高安定 LED 光源（青）高速カメラ	ブレインビジョン株式会社製 LEX2-B	1	3,242,925	3,242,925	京都大学
	BX 用外部 GaAsP PMT ディテクタ	オリンパス製 FV10-BXD-GAP-S	1	3,150,000	3,150,000	基礎生物学研究所
２４	インテリジェント顕微鏡	ドイツ国ライカマイクロシステムズ社製 DM6000CS	1	7,461,300	7,461,300	京都大学
	デジタルカメラセット C11578-22C	浜松ホトニクス株式会社製 ORCA-Flash4.0	1	3,241,875	3,241,875	京都大学
２５	ライカ社製超高感度ハイブリッドディテクター	HyD 156501493	１台	3,045,000	3,045,000	国立遺伝学研究所
	顕微鏡用回転ティストステージ	オリンパス製 FV-FREE-STAGE	1	2,959,950	2,959,950	基礎生物学研究所
	高感度ハイブリッド検出器	ライカ・HyD	1	2,642,850	2,642,850	京都大学
２６	顕微鏡用門型フレーム Z 駆動部	オリンパス製 FVRS-FRAME-Z	1	2,996,460	2,996,460	基礎生物学研究所

（2）計画研究における支出のうち、旅費、人件費・謝金、その他の主要なものについて、年度ごと、費目別に、金額の大きい順に使途、金額、研究上必要な理由等を具体的に記述してください。

【平成 22 年度】
・旅費
光操作研究会参加旅費支援、総額 336,520 円、領域関係若手研究者への技術支援のため
システム神経生物学スプリングコース講演者招聘旅費、総額 816,700 円、学会主催スクール開催のため

・人件費・謝金
計画研究（澁木他、計 4 件）研究補助員雇用費、総額 2,416,526 円、研究の効率良い推進のため
総括班補佐員雇用費、総額 2,289,535 円、総括班事務局運営のため

・その他
領域 HP 作成費・維持費、総額 141,750 円、領域研究成果の発信のため
領域会議会場代、138,222 円、領域会議開催のため

【平成 23 年度】
・旅費
システム神経生物学スプリングコース講演者招聘旅費、総額 763,680 円、学会主催スクール開催のため
発生生物学会シンポジウム講演者招聘旅費、総額 1,067,472 円、学会共催シンポジウム開催のため
日本生化学学会大会シンポジウム講演者招聘旅費、総額 173,300　円、学会共催シンポジウム開催のため
光操作研究会講演者招聘旅費、総額 202,850 円、領域関係者技術支援のため
共同研究打ち合わせ旅費支援、総額 277,870 円、共同研究促進のため
オータムスクール ASCONE2011、講演者招聘旅費、総額 46,360 円、領域共催スクール開催のため
オータムスクール ASCONE2011、参加旅費支援、総額 83,120 円、領域関係若手研究者への技術支援のため

・人件費・謝金
計画研究（澁木他、計 5 件）研究補助員雇用費、総額 16,756,013 円、研究の効率良い推進のため
計画研究(能瀬、石井、深井)研究員雇用費、総額 14,232,587 円、研究の強力な推進のため
総括班補佐員雇用費、総額 3,319,738 円、総括班事務局運営のため

・その他
領域会議会場代、総額 247,844 円、領域会議開催のため
領域 HP 維持費、総額 31,500 円、領域研究成果の発信のため
ニュースレター発行費、総額 906,700 円、領域研究成果の発信のため

【平成 24 年度】
・旅費
システム神経生物学スプリングコース講演者招聘旅費、総額 705,670 円、学会主催スクール開催のため
光操作研究会講演者招聘旅費、総額 353,540 円、領域関係者技術支援のため
共同研究打ち合わせ旅費支援、総額 140,460 円、共同研究促進のため
Neuro2012 シンポジウム講演者招聘旅費、総額 815,331 円、領域共催シンポジウム開催のため
本領域共催・遺伝研研究会講演者招聘旅費、総額 619,541 円、領域共催研究会開催のため

・人件費・謝金
計画研究(能瀬、石井、深井)研究員雇用費、総額 19,687,316 円、研究の強力な推進のため
計画研究（澁木他、計 7 件）研究補助員雇用費、総額 10,697,394 円、研究の効率良い推進のため
総括班補佐員雇用費、総額 3,503,501 円、総括班事務局運営のため

・その他
本領域主催第 1 回公開国際シンポジウム講演者開催費、総額 634,852 円、領域主催シンポジウム開催のため
領域会議会場代、総額 327,944 円、領域会議開催のため
領域 HP 維持費、総額 31,500 円、領域研究成果の発信のため

【平成 25 年度】
・旅費
本領域主催第 2 回公開国際シンポジウム講演者招聘旅費、総額 1,969,348 円、領域主催シンポジウム開催のため
システム神経生物学スプリングコース講演者招聘旅費、総額 679,336 円、学会主催スクール開催のため
光操作研究会講演者招聘旅費、総額 430,558 円、領域関係者技術支援のため

共同研究打ち合わせ旅費支援、総額 548,852 円、共同研究促進のため
本領域共催・遺伝研研究会講演者招聘旅費、総額 244,940 円、領域共催研究会開催のため

・人件費・謝金
計画研究（澁木他、計 9 件）研究補助員雇用費、総額 21,339,771 円、研究の効率良い推進のため
計画研究(能瀬、石井、深井)研究員雇用費、総額 15,437,278 円、研究の強力な推進のため
総括班補佐員雇用費、総額 4,043,512 円、総括班事務局運営のため

・その他
領域会議会場代、総額 470,766 円、領域会議開催のため
領域 HP 維持費、総額 21,672 円、領域研究成果の発信のため
ニュースレター発行費、総額 733,500 円、領域研究成果の発信のため
国際学会 Maggot Meeting 会場代、総額 795,888 円、領域共催国際学会開催のため

【平成 26 年度】
・旅費
システム神経生物学スプリングコース講演者招聘旅費、総額 749,960 円、学会主催スクール開催のため
光操作研究会講演者招聘旅費、総額 720,560 円、領域関係者技術支援のため
共同研究打ち合わせ旅費支援、総額 134,720 円、共同研究促進のため
本領域共催・遺伝研研究会講演者招聘旅費、総額 542,996 円、領域共催研究会開催のため
第 8 回 Motor Control 研究会講演者招聘旅費、総額 44,398 円、領域共催研究会開催のため
Neuro2014 シンポジウム講演者招聘旅費、総額 181,460 円、領域共催シンポジウム開催のため

・人件費・謝金
計画研究(能瀬、石井、深井、畠、岩里)研究員雇用費、総額 29,205,374 円、研究の強力な推進のため
計画研究（澁木他、計 7 件）研究補助員雇用費、総額 15,629,972 円、研究の効率良い推進のため
総括班補佐員雇用費、総額 3,120,830 円、総括班事務局運営のため

・その他
領域会議会場代、総額 343,200 円、領域会議開催のため
領域 HP 維持費、総額 22,291 円、領域研究成果の発信のため
ニュースレター発行費、総額 766,721 円、領域研究成果の発信のため

（３）最終年度（平成２６年度）の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

能瀬聡直：平成 26 年 9 月、神経結合解析における新しい手法に関する研究成果が、他のグループより発表された。本研究遂行上、この新たな手法を導入し、有効性を検討した上で、神経結合様式解析を実施する必要が生じた。繰越額: 14,100,000 円。

山本亘彦：平成 26 年 7 月、トランスジェニックマウス（Tg マウス）による実験・データ解析で netrin-4 の発現解析を行った結果、当初予定していたものより微弱な遺伝子発現で、目的とする変化が検出できないことが判明したため、導入する DNA を再構築し、新たな Tg マウス作製するために大幅な遅延が生じた。繰越額：5,800,000 円。

岩里琢治：平成 26 年 9 月に、Krox20Cre マウスを用いて作成した「神経活動関連分子 AC1 の脳幹特異的な条件的ノックアウトマウスを用いた解析」で表現型が予想外に弱いことが判明した。その後の解析で Krox20Cre マウスのノックアウト効率が低いこと（約 57%）が原因であることを究明したが、Krox20Cre マウスは実績ある系統であり、この結果は想定外であった。同時に、R2Cre と Krox20Cre の両方を用いるとノックアウト効率が十分高く（約 89%）なることも明らかにした。したがって、R2Cre と Krox20Cre の両方を用いて AC1 をノックアウトする必要が生じた。新規マウス作成（交配と繁殖）に 4 ヶ月、初歩的解析に 2 ヶ月かかった。繰越額：2,450,000 円。

９．当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（１ページ程度）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

本領域は、「メゾ神経回路」というコンセプトの基に異なった学問分野（分子遺伝学、生理学、計算神経科学など）の研究者が結集し、そのアイデアや技術を共有しながら共同研究を促進することによって、神経科学研究における新しいトレンドを生み出すことに成功した。例えば松井（A01)、山中（A02)、深澤（A01）の共同研究の成果は、光遺伝学という最先端の手法を用いてメゾ回路におけるグリア細胞の役割を明らかにしたものであり、NHK ニュースや朝日新聞などで取り上げられた。岩里（A02）と吉村（A02）の共同研究として、大脳皮質メゾ回路が形成される最初期である新生児期のマウスの脳の中を観察する技術を世界ではじめて確立し、神経活動依存的に脳の回路が成長する仕組みを明らかにした。池谷（A01)、石井（A03)、深井（A03）の一連の共同研究は、実験的研究と理論的研究が、「メゾ神経回路」というコンセプトを介して見事に融合した実例を示すものである。

本領域はまた、「メゾ神経回路」というコンセプトが線虫やショウジョウバエといったモデル動物から哺乳類の高次連合野まで広く当てはまり、今後の神経科学研究を進める上で非常に有用な概念であることを証明した。ショウジョウバエ幼虫を用いた能瀬（A01）の運動回路研究、上村の（A01）の感覚受容細胞研究、大脳皮質運動野ニューロンからなるメゾ回路の学習による変化を世界で初めて 2 光子顕微鏡によって長期間詳細に解析した松崎（A01）の研究、光遺伝学を用いて睡眠・覚醒を制御するメゾ神経回路を切れ味鋭く同定した山中（A02）の研究、澁木（A02）と八木（A01）の手になる、特定分子に依存する高次連合野メゾ神経回路の発見は、「メゾ神経回路」というコンセプトの一般性、有効性を如実に示すものである。

本領域が担ったもう一つの大きな貢献として、重要技術の国内での普及促進活動がある。上でも述べた光遺伝学が近年開発され、脳科学に革命的進歩をもたらしている。そうした光遺伝学のトップランナーを多数擁する本領域は、光操作研究会を毎年開催することによって国内の神経科学分野への光遺伝学技術の普及に大きく貢献した。また本領域における活動によって、神経細胞や神経集団の活動から情報を抽出するための優れたデータ解析手法が多数得られた。これらの汎用性の高い技術はオープンソフトウェアとして公開され（http://etos.sourceforge.net)、国内外の神経科学の研究において広く利用されつつあり、多細胞活動や機能的結合を高効率かつ高信頼度で解析する技法の改良・開発、カルシウムイメージングと光遺伝学を融合した大規模メゾ神経回路の解析技術の改良・開発と相俟って、今後の国内外の神経科学の発展に、大きく貢献すると期待される。

本領域の重要な波及効果として、ロボティクスや情報工学への影響が挙げられる。そもそも「メゾ神経回路」というコンセプトは複雑な生体現象の背景にある単純な回路機能を抽出するためのものであり、生物学的研究を工学分野へと応用するために有効性を持つと期待される。例えば八木（A03）は網膜神経回路を人工的なハードウェアとして再構成することに成功した。このような試みは、新しいロボットビジョンに直接応用可能である。カクテルパーティ効果の解明、報酬予測誤差回路の解明、情報量最大化原理に基づく神経情報処理の研究は、脳の計算原理を情報処理やビッグデータ解析法等へと工学的に応用する道を開くものである。

本領域のもう一つの波及効果として、ヒトの脳神経疾患の病態解明への貢献が挙げられる。例えば、星野（A01）は、精神疾患との関連が示唆されながら機能が不明であった AUTS2 遺伝子の働きを「メゾ神経回路」という観点から解明することに成功した。これは従来単一の神経細胞という観点からのみ解析されがちであった脳神経疾患の病態解析に「メゾ神経回路」というコンセプトを持ち込むことが有効であり、そのような試みによって、精神疾患などより複雑な脳病態解明への道が開けるという可能性をも示している。

10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（１ページ程度）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者の研究終了後の動向等を記述してください。

本領域では若手研究者の育成に特に注力した。以下に、そのための方策および主な実績・動向を述べる。

1. 若手育成の方策

1) 当領域では計画班員の多くが領域発足当時４０代以下の若手研究者であり、公募班員についても若手研究者を多く採用した。

2) 若手研究者（特に公募班員）を支援するための技術支援、技術講習会開催を総括班主導で行った。

3) 大学院生・博士研究員を含めた若手研究者を対象とし、オプトジェネティックス等の最新技術の共有や異分野間の相互理解を目指した研究会・勉強会を開催した。さらに、これらの運営も若手研究者が中心となり行った。これにより、分子・生理・理論等の既存の学問の枠組みを超えた「トータルサイエンス」の担い手の育成を目指した。

2. 実績

1) 光操作研究会：オプトジェネティクスによる神経活動操作および関連したイメージング技術における最新情報の共有を図るため毎年開催した。当領域の若手班員が世話人を務めた。

・2010 年 9 月 9 日～10 日、岡崎カンファレンスセンター（世話人代表：松崎計画班員）
・2011 年 09 月 29 日～30 日、岡崎カンファレンスセンター（世話人代表：尾藤晴彦博士）
・2012 年 09 月 27 日～28 日、岡崎カンファレンスセンター（世話人代表：山中計画班員）
・2013 年 09 月 26 日～27 日、慶應義塾大学三田キャンパス（世話人代表：田中謙二博士）
・2014 年 08 月 18 日～ 25 日、東北大学星陵キャンパス（世話人代表：松井公募班員）

2) システム神経生物学スプリングコース：大学院生などの若手研究者を対象に、数理モデル研究、分子生物学、生理学・ナノテクノロジーなどの計測技術研究を融合した学際教育を目指したスクール。石井計画班員らが企画し毎年開催した。塚田公募班員など領域に関係する若手研究者が世話人を務めた。

・2011 年 3 月 12 日～14 日、コープイン京都
・2012 年 3 月 6 日～9 日、コープイン京都
・2013 年 3 月 10 日～12 日、アイアイランド(大阪府四条畷市)
・2014 年 3 月 7 日～9 日、コープイン京都
・2015 年 3 月 6 日～8 日、コープイン京都

3) 高速共焦点顕微鏡の技術支援・講習会：領域共有の高速共焦点顕微鏡の技術支援のため池谷計画班員が開催した。

・2011 年 1 月 20 日、東大柏キャンパス
・2011 年 1 月 26 日、東北大学大学院医学系研究科

4) フラビン蛋白蛍光イメージング実習コース：渋木計画班員らが企画し、毎年新潟大学脳研究所で開催した。

3. 若手研究者の動向

領域推進期間内に、松崎計画班員（基生研）、細谷計画班員（理研）、山中計画班員（名大）、池谷計画班員（東大）、見学計画班員（京大）、喜多村公募班員（山梨大）、深澤公募班員（福井大）、平田たつみ公募班員（遺伝研）が教授（級）へ昇進した。また、松井公募班員（東北大）が准教授へ昇進した。さらに、領域内若手研究者３名（池谷・見学・吉村）が「最先端・次世代研究開発支援プログラム」に採択されたことは特筆すべきである。この他、多くの領域関係者（学生・博士研究員）が常勤・非常勤の職を得て研究者として活躍している。

11. 総括班評価者による評価（２ページ程度）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

総括班評価委員の三品昌美先生（専門：分子脳科学）、狩野方伸先生（専門：神経生理学）、銅谷賢治先生（専門：理論神経科学）は、当領域に関連する研究分野において顕著な業績をあげておられる有識者である。領域期間を通じ、それぞれのご専門分野はもちろん、高い視点から広くご助言をいただいた。領域発足直後の総括班会議においては、3名の先生全員にご出席いただき、領域推進の方策や総括班活動のあり方についてご助言をいただいた。特に支援のあり方や理論モデルの進め方についてご助言をいただき、その後の領域推進に活用させていただいた。領域会議（第３，５，９回。包括脳ネットワークとの共催のもの）にも、部分的ではあるがご出席いただき、ご指導をいただいた。また、中間評価にあたっては、代表の能瀬が直接、領域推進の状況をご報告し、コメントをいただいた。いただいたコメントを受け、理論実験融合研究をより一層強化する、他領域との合同シンポジウムを企画する等の方策をとった。今回の事後評価においても能瀬が直接領域の研究成果をご説明し、ご質問等にお答えした上で、以下の評価コメントをいただいた。

三品　昌美　評価委員（立命館大学総合科学技術研究機構・教授、東京大学名誉教授）

本新学術領域研究の活動により、多くの研究成果があげられ、一流誌に発表されたことは高く評価出来る。さらに、36篇の論文発表に際してはプレスリリースが行われるなど、研究成果の社会への発信にも努めた。メゾスコピック神経回路の基盤構造と動態に関して、哺乳類大脳皮質において微小カラムを発見し、運動野神経細胞活動を定量化し運動学習記憶を保持する回路を明らかにするとともにショウジョウバエの運動速度を制御する回路を同定するなど特筆すべき成果をあげた。メゾスコピック神経回路の自己書き換えに関して、大脳皮質感覚野が発達期に形成、再編成されるメカニズムが明らかにされるなどの成果をあげた。さらに、メゾスコピック神経回路の計算原理に関して、最先端の画像処理技術や機械学習アルゴリズムの適用による神経システム同定法とビッグデータ解析法の開発などの数理研究と実験研究が密接に連携することにより大脳皮質や海馬の多数の神経細胞活動を捉えることに成功するなど先駆的な成果があげられている。したがって、本新学術領域研究は、メゾスコピック神経回路に焦点を当てることにより、モデル生物で発展している分子遺伝学、最先端の光遺伝学、神経活動を可視化するイメージング技術および数理解析を集中的に駆使する統合的脳研究を展開したと評価される。しかしながら、神経情報システムの統一理論への道を拓くまでには至っていないと思われ、今後さらなる展開が望まれる。

分子遺伝学、光遺伝学、イメージング技術に数理解析を加えた先端技術を駆使するために、分子遺伝学、生理学、計算神経科学の専門家を結集し、ブレインストーミングや領域会議により異分野連携と共同研究を推進したことは本新学術領域研究の存在意義を示したものと評価される。本新学術領域研究の活動により、メゾスコピック神経回路の研究が促進されたことは脳研究に重要な貢献をしたと認められる。現在脳の全神経回路網を解析するブレインプロジェクトが進められており、これらの研究成果を取り入れることによりメゾスコピック神経回路の実体解明が進むことを期待したい。本新学術領域研究の活動により、メゾスコピック神経回路に焦点を当てた研究領域の重要性と有効性が示され、当該領域の発展が促されたと評価できる。複雑な脳神経系解明のためにメゾスコピック神経回路に焦点を当てた研究領域を創成しようとする本新学術領域研究の目標は達成されたと思われる。

狩野　方伸　評価委員（東京大学・教授）

本研究領域は、比較的少数のニューロン群から構成されるメゾスコピック神経回路（メゾ回路）を脳の情報処理基盤ととらえ、その構築、機能、可塑性を解析することで、脳の情報処理解明を目指し

て平成22年に発足した。現在、新しい解析技術を駆使した神経回路の動作と機能解析が世界の神経科学の主要研究分野の一つになっているが、本研究領域は5年前に既にそのトレンドを先取りしていたということができ、その目的のために、神経活動の光操作やイメージング技術をはじめとして、神経回路研究のための新たな研究技術開発を得意とする多くの若手を班員に加えて組織された。また、実験系の研究者約7割に対して、モデリングの研究者約3割を加えて、両者の連携と共同研究による相乗効果とブレークスルーを目指している点もこの領域の特長である。計画班は3つに分かれ、メゾ回路の基盤構造と動態（実験系）、メゾ回路の自己書き換え（実験系）、メゾ回路の計算原理（理論系）から成り、それぞれの分野で我が国を代表する研究者と30代から40代前半の独立間もない研究者を加えて、強力な研究グループを形成した。当初から領域代表の強力なリーダーシップのもとで、光遺伝学や多細胞同時活動イメージング法などの技術革新と班員への普及を目指して技術ワークショップや技術講習会を数多く開催し、特に若手研究者の育成に貢献した点は高く評価できる。また、これも領域代表と総括班の努力によって、班員間の情報交換と連携を活発に行い、その結果として、数多くの共同研究が実現し、複数の班員による共著論文が既に数多く出版されている。中間評価では、実験系と理論系の研究者の間の共同研究が進んでいないという指摘はあったが、後半では、領域代表らの努力によって、実験系と理論系の共同研究は目に見えて増加し、いくつかの重要な論文として結実したことは注目に値する。また、平成23年度に領域の主要な計画班員3名が最先端プログラムに採択されたことにより、計画研究の組織変更を余儀なくされるという事態に遭遇したが、新たに3名の実績十分の研究者を計画班員に加え、上記3名も連携研究者として継続して領域に関与する体制を整えた。その結果、領域全体としてかえって研究の幅が広がるという結果をもたらした。このような相乗効果は、新学術領域研究という組織の中での班員間の努力の賜物であり、我が国の神経科学研究に新たなトレンドを生み出し、最新の解析技術の革新と普及に貢献し、若手研究者の育成に貢献したという点から、総合的に判断して、新学術領域研究の目的は十二分に達したものと極めて高く評価できる。

銅谷　賢治　評価委員（沖縄科学技術大学院大学・教授）

「メゾスコピック神経回路」というテーマは、領域スタート時点ではあまり聞きなれない言葉であったが、その後海外を含め多くの研究者が使うようになり、その研究の流れの先を行く構想であったと言える。このような研究への関心の高まりは、細胞種を特定したイメージングと操作手法、またそのための光学技術と情報技術の進歩による部分が大きいが、それらにおいて先端的な技術開発を行えるメンバーを揃えたことはこの領域への求心力を高めたと考えられる。

このようにスタートした領域は、メンバー間の積極的な共同研究のもと新たな知見をもたらしている。例えば松崎、喜多村、金子らの共同研究であるMasamizu et al.,（Nature Neuroscience, 2014）は、大脳皮質の深部までの計測を可能にする２光子イメージング技術を活用することにより、運動学習における一次運動野の2/3層と5層のニューロンの情報表現の違いを明らかにした。また、渋木、八木の共同研究であるYoshitake et al.（Cell Reports, 2013)は、ヒゲによる触覚と視覚野からの視覚情報が統合され変化に適応していく過程を具体的に明らかにした。石井、能瀬の共同研究は、これまで未知であったショウジョウバエの運動生成の回路機構を、大量のイメージングデータのクラスタ解析により導き出した。

公募研究でも多くの若手研究者に成長のステップを与え、期間中に複数の若手が独立したポジションを得るなど、人材育成という点でも実績を上げている。総合的に見て、「メゾスコピック神経回路」はその新領域確立のための役割を十分に果たし、当初予想した以上の成果を上げたものと評価する。