

1. 研究領域名：(3214) 神経細胞の多様性と大脳新皮質の構築
2. 研究期間：平成22年度～平成26年度
3. 領域代表者：山森 哲雄（基礎生物学研究所・脳生物学研究部門・教授）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

本領域では、大脳新皮質の多様な神経細胞を生み出す過程を、発生時間軸に沿った3段階に分け、各段階で見られる多様性形成機構の特徴を解明することにより、大脳新皮質構築機構の全体像を明らかにすることを目的としている。

A01研究項目：本研究項目では、神経細胞の多様性形成の第1段階である、脳室帯の上皮細胞層が分裂を繰り返して、幹細胞から多数の神経細胞を生ずる機構を解明する。

A02研究項目：本研究項目では、神経細胞の多様性形成の第2段階である、視床等、脳の各部位から大脳皮質への神経投射によってもたらされる外来性シグナルと、既にある程度ポテンシャルの決定した神経幹細胞との相互作用によって多様な神経細胞と神経回路が生み出される機構を解明する。

A03研究項目：本研究項目では、多様性形成の第3段階である、分裂を停止し成熟しつつある神経細胞における環境入力に応じた神経コード（神経細胞の結合と活動パターンによる情報表現）の変化に関与する機構を解明する。その為、形態・機能の異なる神経細胞が多様な階層性を持つ構造へと組織化され、高度な情報処理が可能となる機構を分子・細胞・システムレベルから解明する。

これら各項目における深く掘り下げた研究を推進すると共に、3項目間の緊密な連携を図ることにより、大脳新皮質構築の総合的理解を目標とするユニークかつレベルの高い学術領域が形成されるものと期待している。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

各研究項目における以下のような研究により、大脳新皮質構築を制御する分子機構の解明が進んだ。

A01 研究項目：ヒストンメチル化酵素 ESET、クロマチン凝集に関与する転写因子 HMGA、グリア産生移行に重要な役割を担う Coup-TFI/II の下流で働く複数の miRNA の機能解明等により、神経細胞産生期とグリア産生期における神経幹細胞の機能的差異に関する分子基盤の解明が進んだ。

A02 研究項目：転写制御因子ネットワークや、Cyclin D2 の細胞内局在、エピジェネティック制御等の多様かつ精緻な制御機構により、層特異的神経細胞の産生や配置が厳密に制御されることを明らかにした。神経軸索投射における、糖鎖修飾酵素の重要性を明らかにした。腫瘍抑制因子 Reck が脳虚血に対する抵抗性や機能修復に関わることを見出した。

A03 研究項目：小脳と大脳におけるシナプス形成の分子機構の違いを明らかにした。霊長類視覚野で顕著に発現する遺伝子の機能は、昼と夜で107以上も違う光量に対して視覚の恒常性を維持することにあると考えられ、その為、活動依存的な遺伝子発現制御様式が進化したと考えられるが、霊長類（マーモセット）一次視覚野の活動依存性遺伝子群を明らかにした。線虫の走温性の分子メカニズムを解析し、異なる感覚神経から同一の介在神経に対して興奮性と抑制性の異なる神経伝達があることを明らかにした。これらの研究から、線虫走温性関連遺伝子と霊長類視覚野活動依存性遺伝子との間の共通性が見出された。

5. 審査部会における所見

A （研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの進展が認められる）

1. 総合所見

本研究領域は、神経幹細胞の増殖分化から大脳皮質の神経回路形成・機能発現までの過程を神経発生研究者、分子遺伝学者、細胞生物学者、形態・生理研究者を糾合して集中的に研究することで、機能発現のメカニズムの理解を格段に進展させることを目的としている。領域代表者のリーダーシップのもと、総括班が中心となって、領域内の積極的な研究交流が行われていると評価できる。個別研究としては、非常に質の高い研究成果が生み出されているため、今後、領域代表者の強い指導力のもとで有機的共同研究や領域内での成果の共有等をさらに推進することで、大脳皮質の機能発現を統合的に理解するための鍵となる発見がなされることを期待する。また、研究成果の国際的情報発信、若手研究者の育成、アウトリーチ活動についても積極的に行われおり、評価できる。

2. 評価の着目点毎の所見

(1) 研究の進展状況

「多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指すもの」としては、領域代表者のリーダーシップのもと、計画研究代表者が中心となり、各研究項目内外の研究者間の相互理解が進み新たな共同研究や研究技術の共有化が行われている。そのような緊密な連携により、脳の発生・発達・機能発現を統合的に理解する新たな展開が順調に生み出されていると評価できる。「当該領域の研究の発展が他の研究領域の研究の発展に大きな波及効果をもたらすもの」としては、今後、発達障害原因遺伝子のシナプス形成機構への関与の発見や霊長類の視覚野特異的な遺伝子発現の解析などの研究成果が、個別研究から発展して本領域の核となる仕事に発展すれば、他の脳科学領域への波及効果も大きいと思われる。

(2) 研究成果

「多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指すもの」及び「当該領域の研究の発展が他の研究領域の研究の発展に大きな波及効果をもたらすもの」としては、ヒストンメチル化酵素の発現と神経細胞産生の関係性、クロマチン・リモデリングに関連する分子とグリア分化の関連、線虫の走温性の制御機構の研究など、国際的にもレベルの高い成果が上がっており、本研究領域の研究の質の高さを示している。今後、これら個別の分野での先端的な研究成果を大脳皮質の構築と機能発現という大枠の中で相互に関係付けていくことが望まれる。

(3) 研究組織

神経発生から細胞の移動、神経細胞の形態形成、さらに神経回路の構築から機能発現に至る過程を大脳皮質というヒトの高次機能の発現に最も重要な脳領域において集中的に解析するという明確なテーマに沿った研究領域である。このような集学的なアプローチの実現には領域代表者の強いリーダーシップが必要であり、実際にそのような指導力はこれまでの活動の中で、様々なワークショップや技術講習会の開催という形で発揮されている。

(4) 研究費の使用

特に問題点はなかった。

(5) 今後の研究領域の推進方策

領域代表者のリーダーシップにより、さらなる有機的な共同研究を推進することで、新学術領域研究ならではの成果を上げる努力を続けていただきたい。