

領域略称名：記憶ダイナミズム  
領域番号：3505

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)」に係る中間評価報告書

「(研究領域名) 多様性から明らかにする記憶ダイナミズムの  
共通原理」

(領域設定期間)

平成25年度～平成29年度

平成27年6月

領域代表者 (東京都医学総合研究所・基盤技術研究センター・センター長・  
齊藤 実)

# 目 次

## 研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要	6
2. 研究の進展状況	8
3. 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	11
4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	12
5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	14
6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	19
7. 若手研究者の育成に関する取組状況	21
8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	22
9. 総括班評価者による評価	23
10. 今後の研究領域の推進方策	25

## 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	25115001 多様性から明らかにする記憶ダイナミズムの共通原理	平成 25 年度 ～ 平成 29 年度	齊藤 実	東京都医学総合研究所・基盤技術研究センター・センター長	10
A01 計	25115002 げっ歯類の記憶再固定化システムをモデルとした記憶ダイナミズムの共通原理の理解	平成 25 年度 ～ 平成 29 年度	井ノ口馨	富山大学・医学薬学研究部・教授	8
A01 計	25115003 記憶情報を担う細胞集団の時空間的变化の解析	平成 25 年度 ～ 平成 29 年度	松尾直毅	大阪大学・医学（系）研究科（研究院）・准教授	5
A01 計	25115004 哺乳類の脳機能老化メカニズムの解明を通じた記憶ダイナミズムの理解	平成 25 年度 ～ 平成 29 年度	久恒辰博	東京大学・新領域創成科学研究科・准教授	6
A01 計	25115005 ゼブラフィッシュにおける嗅覚記憶ダイナミズムの分子・細胞・神経回路メカニズム	平成 25 年度 ～ 平成 29 年度	吉原良浩	理化学研究所・シナプス分子機構研究チーム・シニアチームリーダー	
A01 計	25115006 記憶情報の変換ダイナミズムを担うショウジョウバエ神経・分子マシナリーの解明	平成 25 年度 ～ 平成 29 年度	齊藤 実	東京都医学総合研究所・基盤技術研究センター・センター長	
A01 計	25115007 ショウジョウバエ聴覚馴化システムをモデルとした記憶ダイナミズムの共通原理の解明	平成 25 年度 ～ 平成 29 年度	上川内あづさ	名古屋大学・理学（系）研究科（研究院）・教授	
A01 計	25115008 ショウジョウバエの匂い記憶情報処理の時空間ダイナミズムの解明	平成 25 年度 ～ 平成 29 年度	多羽田哲也	東京大学・分子細胞生物学研究所・教授	

A01 計	25115009 線虫 C. elegans の忘却 制御機構から探る記憶 のダイナミズム	平成 25 年度 ～ 平成 29 年度	石原 健	九州大学・理学（系）研究科（研究 院）・教授	
A01 計	25115010 学習記憶に関わる新規 分子の発見と神経系に おける動態・機能の解明	平成 25 年度 ～ 平成 29 年度	飯野雄一	東京大学・理学（系）研究科（研究 院）・教授	
計画研究 計 10 件					
A01 公	26115501 記憶の形成と精緻化の 神経機構の解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	細川貴之	東北大学・生命科学研究科・助教	3
A01 公	26115502 睡眠中の新生ニューロ ンの活性化が記憶に及 ぼす機能	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	坂口昌徳	筑波大学・国際統合睡眠医科学研究 機構・准教授	4
A01 公	26115503 睡眠中の神経回路ダイ ナミズム	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	林 悠	筑波大学・国際統合睡眠医科学研究 機構・助教	3
A01 公	26115504 運動学習における長期 記憶機構の研究	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	中井淳一	埼玉大学・理工学研究科・教授	
A01 公	26115505 老化に伴う代謝恒常性 の破綻による記憶低下 機構の解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	殿城亜矢子	千葉大学・薬学研究科（研究院）・助 教	
A01 公	26115506 覚醒睡眠サイクルに基 づく匂い学習記憶と嗅 覚神経回路の可塑性の 解析	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	山口正洋	東京大学・医学（系）研究科（研究 院）・講師	
A01 公	26115507 Dual FRET 技術を用い た長期神経可塑性機構 の解読	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	尾藤晴彦	東京大学・医学（系）研究科（研究 院）・教授	
A01 公	26115508 社会認知を介した意思 決定に関わる神経ネッ トワークの解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	竹内秀明	岡山大学・理学研究科・准教授	

A01 公	26115509 神経ネットワークの内部状態による記憶の形成、想起の制御	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	野村 洋	東京大学・薬学研究科（研究院）・助教	
A01 公	26115512 小脳神経回路にコードされる恐怖応答記憶のメカニズムの解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	日比正彦	名古屋大学・生物機能開発利用研究センター・教授	
A01 公	26115513 記憶の多様な形成と再形成を実現するセル・アセンブリの解析	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	櫻井芳雄	京都大学・文学研究科・教授	
A01 公	26115514 長期記憶の不安定化を司る分子メカニズムと神経基盤の解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	平野恭敬	京都大学・医学（系）研究科（研究院）・准教授	
A01 公	26115515 Cellular environment-dependent RNA methylation at synapse during learning and memory	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	王 丹	京都大学・物質－細胞統合システム拠点・助教	
A01 公	26115516 記憶ダイナミズムをもたらす局所回路形成メカニズムの解析	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	八木 健	大阪大学・生命機能研究科・教授	
A01 公	26115518 エピソード学習で動的に変化する海馬発火活動と CA1 シナプスの多様な可塑性	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	美津島 大	山口大学・医学（系）研究科（研究院）・教授	
A01 公	26115519 記憶ダイナミクスの時空間的解析	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	高橋琢哉	横浜市立大学・医学（系）研究科（研究院）・教授	
A01 公	26115521 運動に関わる局所神経回路の流動性が担う機能	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	木村 梨絵	生理学研究所・視覚情報処理研究部門・助教	
A01 公	26115522 学習記憶能力を賦与するホルモンの脳内作用	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	本間 光一	帝京大学・薬学部・教授	

	メカニズムの解明				
A01 公	26115523 情動記憶ダイナミズム の解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	渡部文子	東京慈恵会医科大学・医学部・准教授	
A01 公	26115524 光で記憶を操作するケ ミカルプローブの開発	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	古田寿昭	東邦大学・理学部・教授	
A01 公	26115525 神経と多臓器間で制御 される温度適応メモリ ーの解析	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	久原 篤	甲南大学・理工学部・准教授	
A01 公	26115526 注意レベルによって制 御される聴覚記憶形成 のための神経メカニズ ムの解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	杉山 (矢崎) 陽子	沖縄科学技術大学院大学・臨界期の 神経メカニズム研究ユニット・准教授	
A01 公	00716186 報酬に基づく学習記憶 ダイナミズムの高次制 御機構	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	小川正晃	生理学研究所・認知行動発達機構研 究部門・助教	
A01 公	26115529 幼児性健忘における歯 状回成熟度の意義の解 明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	高雄 啓三	生理学研究所・准教授	
A01 公	26115530 海馬における動的な記 憶情報表現の可視化と そのメカニズムの解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	佐藤正晃	理化学研究所・脳科学総合研究セン ター・研究員	
A01 公	26115532 活性酸素種が担うマウ ス運動記憶の分散効果	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	遠藤 昌吾	活性酸素種が担うマウス運動記憶の 分散効果	
公募研究 計 26 件					

# 研究領域全体に係る事項

## 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進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。

【本研究領域の学術的背景—多様性から明かされる共通原理】我々は各種動物の特徴的な表現型を利用して多くの共通原理を見出してきた。例えば昆虫には自然免疫系しかないといった特徴から、自然免疫系の鍵となる Toll 受容体が Hoffmann によりショウジョウバエから見出され、これを契機に自然免疫系という新しい研究領域が興り、哺乳類も含めた共通原理が確立された（2011 年ノーベル生理学・医学賞）。また Nüsslein-Volhard, Lewis, Wieschaus らによる、昆虫に特徴的な体節構造の遺伝学的解析は、細胞移植などの胚操作から遺伝学へと発生学の革新を起こし、分節遺伝子、ホメオティック遺伝子による形態形成の共通原理が発見された（1995 年ノーベル生理学・医学賞）。

学習記憶も動物ごとに特徴的な表現型を示す。例えば 1) マウスは 1 回の恐怖条件付けで長期記憶を形成するが、ショウジョウバエで同様の記憶は、通常“間”を空けた繰り返し学習が必要である（Tully et al, *Cell* 1994）。2) 昆虫では細胞外  $Mg^{2+}$ 濃度が約 20 mM と哺乳類の数十倍もあり、NMDA 受容体は哺乳類と異なり  $Mg^{2+}$ 感受性と  $Ca^{2+}$ 透過性に相関が無い。3) 体長が 1 mm 程度で神経細胞が 302 個しかない線虫は、活動電位を発することなく神経伝達を行い、温度走性学習では一つの嗅覚神経細胞を、感覚受容と記憶形成の場としている（Kuhara et al, *Science* 2008）。実際こうした学習記憶システムの特徴により 1) では短期記憶と長期記憶の分離解析が可能となり、2) では  $Mg^{2+}$ ブロックがこれまで考えられていた連合学習ではなく、長期記憶形成に必須の機構であることが示された（Miyashita et al, *Neuron* 2012）。また 3) では観察すべき細胞を絞って感覚情報から記憶情報へ変換されていく過程での生理学・生化学的变化をイメージングなどでリアルタイムに解析できるようになった。こうしたモデル動物の有用性を背景に、本研究領域では下記に示す「記憶ダイナミズム」の共通原理を明らかにしていく。

【本研究領域の目指すもの—新たな研究フォーカス：記憶ダイナミズム】心的外傷後ストレス障害による記憶の消去障害や、記憶情報をコードする特定神経細胞集団の賦活化による記憶の想起などは、形成された記憶が質的・空間的に不動化される記憶の静的な側面を示している。一方で安定とされる長期記憶情報も分子・空間的に留まることのない側面を持つことが各種モデル動物の研究から示唆されている。例えば長期記憶は想起により脆弱化し、その再固定化に新たな遺伝子発現を必要とする。また長期記憶の維持にも持続的な転写が必要であり且つその転写機構は時系列に沿って変換して行くことが示唆されている。さらに近年、学習記憶機構も、加齢だけでなく空腹状態、睡眠の過不足などの生理状態により変化することが分かってきた。こうした記憶情報・記憶機構の変化の表現型「記憶ダイナミズム」の解明が記憶機構の本質の理解に不可欠といえるが、解析は従来困難であった。しかし新学術領域「分子行動学」（平成 20 年度～平成 24 年度実施）でのイメージング技術と行動解析系の進展は学習記憶行動をアウトプットとしたリアルタイム解析を可能とし、記憶ダイナミズムにフォーカスを当てた研究領域確立の機が熟した。本研究領域では各モデル動物の特徴を利用

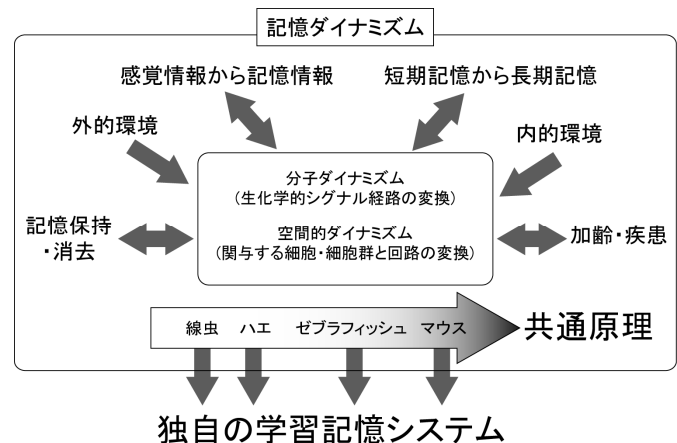
して記憶ダイナミズムの共通原理を世界に先駆けて明らかにする一方で、各モデル動物の学習記憶システムの独自性を見出し、これら成果を世界に向けて発信して研究領域を確立しリードしていく。

【研究期間内の目標】各モデル動物で学習記憶行動を指標に神経生理学、分子生物学、イメージング技術、光操作技術などを融合させ、以下の記憶ダイナミズムを解析し、その共通原理と独自性を明らかにする。

1) 記憶情報の形成過程：感覚情報が統合され“慣れ”や“連合記憶”へと変換される過程を担う回路や分子機構。

2) 記憶情報の質的・空間的变化：例えば脆弱な短期記憶から安定した長期記憶へと変換され、それを能動的に保持する機構、記憶情報が再固定・アップデートされる過程や消失する過程で起こる記憶回路の変換と、それを担う分子・神経機構の動態。

3) 環境・生理状態に応じた学習記憶機構変化：加齢・疾患・空腹・睡眠など内的・外的要因による変化と、それを担う神経機構やそれを担う分子機構の実体



【公募要領の対象及び本領域の取り組みと発展が与えるインパクト】本領域は過去の新学術領域「分子行動学」(平成20年度～平成24年度実施)の成果を踏まえ、線虫、ショウジョウバエ、ゼブラフィッシュ、マウスと異なるモデル動物で学習記憶や感覚情報処理の分子・生理機構の解明をリードしてきた研究者が集まり、新しい概念である「記憶ダイナミズム」の共通原理を見出すことを目標としている。多様なモデル動物の示す学習記憶・情報処理システムの特徴を利用した研究推進は、**新学術領域公募要領対象の(1)**に該当し、各モデル動物で顕著な業績を挙げている多様な研究者が一つの具体的な共通の目標に向かう。同時に、公募研究では学習記憶に限らず、記憶研究への還元が期待される研究領域や技術開発の研究者を取り込むことで本領域を発展させる。実際新しいイメージングシステムの開発、マウスモデルへのfMRI解析の適用などで理工学系の分担・連携研究者が参画することは**公募要領対象(2)**に該当する。学習記憶行動は遺伝子・神経細胞・シナプス・神経回路の機能集積により達成される、重要な脳高次機能である。従って本領域の発展により、「記憶ダイナミズム」の包括的理解が進めば、たちどころに脳科学の重要な研究領域である神経遺伝学、神経生理学、神経回路学の研究水準を向上させることは明白であり、これは**公募要領の対象(4)**に該当する。記憶は情動、人格形成、思考・判断といった精神活動の基盤であり、本研究領域からの成果はこれら高次機能の理解に重要な貢献を担う。加齢や認知症による学習記憶障害は生活の質を低下させるが、本領域の発展により学習記憶の本質的理解が進むことは生活の質の向上、疾患の克服に貢献できる。一方、動物が環境に応じて個体保存と系統維持のバランスを巧妙に達成した背景には、各動物が独自に獲得した学習記憶システムの寄与が大きい、従って学習記憶システムの独自性の理解は単に共通原理の同定のみならず、動物の固有進化の謎を解き明かすにも有用な知見を与えるであろう。



## 2. 研究の進展状況 [設定目的に照らし、研究項目又は計画研究ごとに整理する] (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、現在までにどこまで研究が進展しているのか記述してください。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、どのように発展したかについて研究項目又は計画研究ごとに記述してください。

本研究領域では 1) 記憶情報の形成過程、2) 記憶情報の回路・分子レベルでの動的特性と、3) 生理状態・環境変化に応じた記憶機構の変化を担う神経回路と分子機構について、共通原理と独自性を明らかにすることを研究目標として設定している。本領域が始まった 2013 年から 2105 までの 3 年間で発表した英文論文数は合計 125 報 (共同研究による重複含む) であり、研究代表者が主体 (筆頭著者または責任著者) となって発表した論文は 55 報にのぼる。発表された論文の中には Science (飯野、齊藤/平野)、Nature (飯野)、Neuron (吉原、齊藤/平野、尾藤、八木、美津島、佐藤)、Nature Neuroscience (小川)、Nature Methods (尾藤/中井)、Cell Reports (井ノ口、松尾、渡部)、Nature Communication (飯野、中井、久原)、Journal of Neuroscience (吉原、齊藤、飯野、林、殿城、山口、野村 2 件、木村、渡部)、Journal of Cell Biology (齊藤)、Development (多羽田)、EMBO Reports (中井) PNAS (中井、高雄 2 件)、Current Biology (野村)、Plos Genetics (殿城、竹内、日比)、Elife (中井) など (青字は代表者が主体) 一流誌にも数多く発表されるなど、順調に研究が進展している。以下に各研究目標に対する主な進展状況を、計画研究を中心に記す。

### 1) 記憶情報の形成過程 :

線虫の神経系は接続が明らかな 302 個のニューロンから構成され、身体が透明なため、生きた状態のまま、単一の細胞レベルで学習記憶過程における分子イメージングや光遺伝学的な解析が可能といった特長を持つ。飯野らは特定の塩濃度の存在下で餌と共に飼育された線虫が、経験していた塩濃度付近に向かうようになる食性塩濃度学習がどのような神経機構により成立するのか? リアルタイム  $Ca^{2+}$  イメージングを行い、塩濃度学習により塩の受容に関わる ASER 神経から介在神経 AIB へのシナプス伝達の可塑的変化がホスホリパーゼ PLC-1 依存性に起こること、さらに PLC/DAG/PKC 経路を担う DAG (ジアシルグリセロール) の機能イメージング解析から、ASER での DAG レベルが塩濃度学習により増減することなどを見出した (Nat Commun 2013)。これは感覚受容細胞 ASER での DAG レベルが塩濃度記憶の生化学的記憶痕跡となることを初めて示した例である。

一方特定の塩濃度で飢餓を経験した線虫が経験した塩濃度を避けるように行動する嫌悪性塩濃度学習ではインスリン/PI3K 経路が重要な働きをするが、飯野らはこの学習に必要なインスリン受容体の中で DAF-2c とよぶアイソフォームが特に必須であり、DAF-2c のイメージング解析から飢餓条件下での塩濃度学習過程で DAF-2c が線虫のカルシテニンホモログ CASY-1 によりシナプスの存在する軸索部に運ばれることを示し (Science 2014)、学習の成立を裏打ちするシナプス伝達の可塑的変化に重要であることを示唆した。興味深いことに齊藤らは *in vitro* イメージング解析系 (後述) により、飢餓状態のショウジョウバエでインスリンシグナル依存性にドーパミン (DA) 作動性シナプス伝達が亢進することを、平野らと共同で見出している。この亢進にも飯野らが見出した DAF-2c 輸送機構と同じ機構が働いている可能性がある。

ショウジョウバエの匂い条件付け連合学習では、条件刺激 (CS) となる匂い情報が触覚葉 (AL) という嗅覚 2 次中枢により記憶中枢のキノコ体 (MB) に伝達され、そこで無条件刺激 (US; 報酬または罰情報) と統合され、記憶情報が形成される。齊藤と多羽田らはキノコ体を中心とした、所謂学習回路の、記憶形成過程での動作特性を明らかにするための *in vivo*、*in vitro* 解析を行っている。この中で多羽田らは顕微鏡下に開頭・固定したショウジョウバエに匂い CS と US 電気ショックを与えて、嫌悪性匂い連合学習の形成過程をリアルタイムでイメージングする *in vivo* イメージング解析系を開発した。またキノコ体を構成する Kenyon 細胞 (KCs) が CREB への応答により 2 つのグループ P (CRE マーカーでラベルされる) と N (CRE マーカーでラベルされない) に分類できることを見出し、P と N が相互抑制機構を持つこと、報酬記憶や罰記憶の獲得、および固定過程では P と N の相互抑制バランスの偏重が報酬記憶・罰記憶形成のスイッチとして働くことが示唆された (未

発表)。これは記憶デバイスのMBが、学習によりCSに接近する、又は忌避するといった全く異なることなるアウトプットをどのように生み出すかを説明し得る重要な知見といえる。

一方、齊藤らは取り出した脳のAL経路と、体性感覚情報を伝達する上行性腹側神経束経路（AFV）とを同時刺激し、匂い条件付け連合学習を取り出した脳に人為的に再現するin vitroイメージング解析系を開発し（*J Physiol* 2013）、キノコ体、AL経路、AFV経路と、連合学習で強化シグナルとして働くドーパミン（DA）の動作機序を調べた。その結果DAがこれまでショウジョウバエで考えられていたようなAFV経路の伝達物質ではないこと、DAの放出は、ALとAFVからの連合入力を受けた、DA神経の標的であるキノコ体から逆行性に誘導されることを見出した（投稿中）。これは動物種共通に広い投射領域を持つDA神経が、どのようにして特定の情報統合の場（標的細胞）を強化するのか？従来のDA volume transmissionモデルでは説明できない事象に対する解答となる。

ショウジョウバエモデルで多羽田、齊藤らが匂い記憶を対象とする一方、上川内らは羽を震わせて出す求愛歌音を手掛かりとする求愛行動を指標に、これまで未踏の聴覚記憶を対象として、その形成過程の解明に挑んでいる。ショウジョウバエでは聴覚情報の脳内での処理経路について未だ不明である。聴覚記憶形成過程の解析基盤として二次聴覚神経細胞を網羅的に同定し、音情報は脳内で並列分散処理されることが示唆された（*Front Physiol* 2014）。これは嗅覚情報が脳内で収束処理されるのとは異なる一方、ショウジョウバエも哺乳類同様、音情報を脳内で分散処理する共通原理をもつことを示唆している。オスの聴覚記憶による行動表現型として、短期の聴覚行動可塑性、長期の聴覚行動可塑性の実験系を開発し、行動特性の記載を行った一方、メスの聴覚記憶による行動可塑性の実験系も整備し、その神経機構として働く脳領域としてMBと楕円体、それらに投射するDA神経細胞群を同定した（未発表）。

ゼブラフィッシュは線虫、ショウジョウバエといった下位モデル動物と上位哺乳類モデルとの中間に位置するといえる。従ってゼブラフィッシュによる学習神経機構の解明から、共通する記憶ダイナミズム原理に多くの知見を得ることが期待される。しかし匂い学習機構解明の基盤となる嗅球から高次嗅覚中枢への嗅覚情報伝達経路は依然不明であった。吉原らは嗅覚記憶のダイナミズムを理解するための解剖学的基盤を整備するため、遺伝学的単一ニューロン蛍光標識法と、画像レジストレーション法を組み合わせることにより、ゼブラフィッシュ二次嗅覚神経回路（嗅球から高次嗅覚中枢への軸索投射）を包括的に解析し、匂い情報は嗅球から4つの高次脳領域に伝達され、それぞれの脳領域では、匂い情報が異なる様式で表現されることを見出した（*Nat Commun* 2015）。また匂い条件付け行動の解析システムに加えて、サケの母川回帰と同様の嗅覚長期記憶行動（嗅覚インプリンティング）を、実験室内のゼブラフィッシュで再現できる行動実験システムを初めて確立し（未発表）、学習記憶過程で神経活動の履歴を可視化するシステムを開発した。

## 2) 記憶情報の回路・分子レベルでの動的特性：

記憶情報は獲得された後も様々な外的・内的要因により変換、修飾、書き換え、消去される、といった流動性を示す。長期記憶は分散学習（“間”を空けた繰り返し学習）により効率的に短期記憶から変換されるが、“間”の生理学的役割については未だ不明である。齊藤らは“間”で特異的に活性が上昇するERKにより、転写因子CREBと、CREB活性により発現するc-fosとの間に転写サイクルが細胞自律性に形成されること、このサイクルの形成が長期記憶形成に必須であることを見出した。さらに“間”がなくともERK活性が上昇するよう遺伝学的操作を行うと、本来長期記憶が形成されない（“間”が無い）詰め込み学習でもc-fosとCREBで転写サイクルが形成され、長期記憶への変換が起こることを見出した（未発表）。これらの結果は長らく不明であった“間”の生理機能について初めて明らかにした成果であると共に、細胞自律性に転写サイクルを形成する神経細胞集団に記憶情報が分配されることを示唆している。これに関連して松尾らは、マウスで文脈記憶の獲得に使われた神経細胞集団を、再学習で薬理遺伝学的に選択して抑制すると、通常みられる記憶の増強が起こらな

いが、他の異なる文脈記憶は正常に獲得・想起することを見出した (**Cell Rep 2015**)。これらの結果から、一旦特定の細胞集団に記憶情報が配分されると、同じ学習を行う際にも再び使われ、代替え補償が効かないことが示唆された。

また松尾らはマウス文脈恐怖条件付けを行うと、時間経過とともに記憶の汎化が生じることも行動学的に見いだした。活動履歴可視化マウスを用いて、文脈学習時に活動した神経細胞集団と、想起時に汎化が生じた条件下での活動神経細胞集団の同定・比較を行い、汎化により、想起時の海馬での神経細胞集団活動に、学習した文脈特異性が失われることを見出した (**revise 中**)。

記憶の消失 (忘却) は受動的な現象ではなく、動物が変化する環境に適応して生存するために必要な、能動的過程である。記憶は思い出したときに脆弱化し、再固定化を経ないと消失してしまう。では記憶情報の脆弱化はどうして起こるのか? 井ノ口らは記憶の想起に伴う脆弱化の分子生理機構をマウスモデルで調べ、オートファジーの活性が記憶の想起に伴う脆弱化を促進し、完全な逆行性健忘を惹起すること、想起を模したシナプス再活性化に伴うシナプス伝達の減弱が、オートファジーにより促進することを初めて明らかにした。また神経新生が海馬の記憶容量を確保する働きを持つことを示唆する実験結果を得ているが (未発表)、これは大脳皮質等に比べて遙かに記憶容量の小さい海馬が、どうして常に新しい記憶に対処できるのか? 説明し得る重要な成果といえる。

一方、石原らは線虫で非連合学習の嗅覚順応と、連合学習の一つと考えられるブタノンエンハンズメント (ブタノンと餌との連合学習) を行動指標とした解析から、嗅覚順応の消去を制御する因子として膜タンパク MACO-1、受容体チロシンキナーゼ SCD-2、ブタノンエンハンズメントの消去を制御するシナプス関連タンパク SNT-3 などを同定するとともに、嗅覚順応の形成メカニズムが異なる神経細胞では、忘却を制御する際に異なるシグナル経路を用いていることを明らかにした (未発表)。また忘却過程を、中枢神経回路全体を俯瞰して、個々の神経細胞でイメージングするシステムを確立し、ブタノンエンハンズメントによる感覚神経細胞のブタノン応答増加が記憶消去後も維持されていることを見出している。これは記憶情報が消去されても記憶痕跡は残存することを示唆しており (未発表)、ヒトの PTSD で何故フラッシュバックが起こるのか? そのメカニズムに迫る重要な知見である。

### 3) 生理状態・環境変化に応じた記憶機構の変化 :

加齢による記憶力の低下 (加齢性記憶障害) は恐らく学習記憶能力を持つ全ての動物でみられる記憶機構の変化であるが、その原因は依然として不明な点が多い。齊藤らはショウジョウバエで見つけた加齢性記憶障害の抑制変異体を用いたプロテオミクス解析と、その結果を基にした行動遺伝学的解析から、神経細胞ではなく、グリア細胞の代謝を担うピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) の発現が加齢により上昇し加齢性記憶障害を起こすことを見出した。さらに PC 遺伝子の行動遺伝学的解析と生化学的解析を行い、グリア細胞の PC 活性が上昇することでセリンラセマーゼの活性が低下し、記憶形成に重要な役割を担う NMDA 受容体の修飾因子 D-セリンの産生が低下することが示唆された (**Neuron 2014**)。これは加齢による記憶機構の変化に神経-グリア相互作用が重要な役割果たすことを示した初めての成果である。

糖尿病によるアルツハイマー病の発症リスクは、内因的環境変化による記憶機構の変化の一表現型である。久恒は糖尿病併発型アルツハイマー病モデルマウスに高脂肪食を投与し糖尿病を併発させ早期に記憶障害を誘導すると脳組織内でミクログリアが活性化され、脳内炎症に関わる複数のケモカイン類遺伝子が発現上昇することを見出した。同様に脳梗塞モデルマウスでもミクログリアの活性化を伴う脳内炎症と、認知機能低下の関係性が示された。これらの結果から、ミクログリアの活性化を伴う脳内炎症反応により、神経回路が過度に活動することが加齢に伴う学習記憶機能低下の原因として示唆された (未発表)。

### 3. 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（2 ページ程度）

審査結果の所見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。

審査結果の所見では「霊長類やマウスの研究が不十分である」との意見、「数理モデルの解析が必要ではないか」との意見を頂いた。こうした意見への対応として公募研究ではマウスを用いた研究課題を、計画研究での3課題に加えて13課題採択した。

一方、霊長類での研究者や数理研究者からの応募が思いのほか少なく霊長類を用いた研究課題は1課題にとどまり、数理研究課題の採用は出来なかった。これは霊長類で運動・感覚機能の研究を行うため、学習記憶課題を利用する研究者が多い反面、記憶そのものを研究課題としている研究者が少ないためとも考えられる。これに対する対策として、代表者が組織委員として参加している生理学研究所での研究会「記憶回路研究会」（世話人：喜田聡・東京農大教授）や、主宰するセミナーに霊長類での記憶や記憶関連研究を行っている研究者に講演をお願いした。

記憶回路研究会では星英司・東京都医学総合研究所・副参事研究員から「行動制御におけるサル前頭葉—大脳基底核連関」、平林敏行・東大助教（現放射線医学総合研究所研究員）から「サル下部側頭葉における物体の表象と記憶想起を司る局所回路の計算原理」について話を伺うと共に、他のモデル動物での記憶研究者との交流を持ってもらった。また東京都医学研セミナーに松本正幸・筑波大教授を招聘し「Distinct representations of cognitive and motivational signals in midbrain dopamine neurons」について話を伺った。

所見での指摘にある通り、数理研究者の参入は各モデル動物からの知見の統合的理解、また全脳イメージングなどから得られる複雑・膨大なイメージングデータからの特徴抽出などに必要なスキルである。しかし今回の公募研究では思いのほか応募少なく、領域の目標に合致したものが無かった。これに対する対策として次回の公募要領では数理モデル、数理解析の研究者からの参加を呼び掛けると共に、公募に先だって数理ワークショップなどを開催し、数理研究者との交流を深めるなどの方策を採る。



## 4. 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。

### 計画研究

**記憶情報配分の法則の解明 (Matsuo, Cell Report 2015 に発表)**：記憶情報を割り振られた細胞集団はその後どのような振る舞いを示すのか？松尾らは学習時に働いた神経細胞群のみをテタヌス毒素で一時的に活動抑制できる遺伝子改変 (Tg) マウスを作製した。文脈恐怖条件付けをされた野生型マウスでは、同じ文脈での再条件付けにより、記憶が増強（すくみ反応の増加）する。一方 Tg マウスでは、最初の条件付けのときに活動した神経細胞集団を抑制した状態で、同じ文脈条件付けを再び行っても記憶は強化されなかった。しかし上記と異なる文脈において条件付けを行うと、新たな文脈依存的恐怖記憶を獲得・想起することができた。これらの結果は、一旦文脈記憶情報が特定の細胞集団に割り当てられると、同じ文脈学習を行う際に、同じ細胞集団が再び使われることを示唆する。記憶の強化や定着には反復学習が有効であるが、今回の発見は、それを担保する仕組みと考えられる。

**塩濃度学習におけるインスリン-PI3 キナーゼ経路の役割の解明 (Ohno et al., Science 2014 に発表)**：神経系において機能するインスリン-PI3 キナーゼ経路は、シナプスの可塑性や認知機能に関与する。しかしこの経路が、神経系を含むさまざまな組織において、多彩な機能を発揮する機構については未知の部分が多い。飯野らは飢餓と組み合わせられた塩濃度学習に必要な線虫インスリン受容体の新規アイソフォーム DAF-2c を同定し機能を解析した。その結果 DAF-2c はカルシニエニンのホモログ CASY-1 によりシナプス領域へと輸送され、この輸送によりシナプス領域においてインスリン-PI3 キナーゼ経路が活性化することで、外界の塩濃度と飢餓による連合学習が成立することを見出した。さらに餌のシグナルを伝達すると考えられる Ras-MAP キナーゼ経路が CASY-1 による DAF-2c の輸送を負に制御していることも明らかにした。以上の結果はインスリン受容体に機能の多様性が付与される分子機構を明らかにし、学習能への関与が示唆されてきたカルシニエニンとインスリン-PI3 キナーゼ経路との密接な関係性を示している。

**グリア代謝異常と加齢による記憶機構の変化 (Yamazaki et al., Neuron 2014 に発表)**：加齢による記憶力低下、加齢性記憶障害の原因はよくわかっていない。齊藤ら平野らと共同でショウジョウバエを使い、ニューロンではなく、グリア細胞ミトコンドリアで働く代謝酵素ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) の加齢による発現上昇が加齢性記憶障害の原因になっていることを明らかにした。PC はピルビン酸からオキサロ酢酸を合成するが、加齢により PC の発現が上昇するとピルビン酸の代謝のバランスが崩れる。その結果グリア細胞から放出される NMDA 受容体の修飾因子、D-セリンの合成が抑制され記憶力が低下すること、D-セリンを摂食させると記憶力が回復することが分かった。この研究からグリア細胞の機能活性化により加齢性記憶障害が改善される可能性が示唆された。

### 公募研究

**新規遺伝子コード型 Ca<sup>2+</sup>センサーの開発 (Inoue et al., Nat Methods 2015 に発表)**：線虫からサルに至るまで、神経活動およびシナプス活動を計測する方法として蛍光 Ca<sup>2+</sup>センサーが良く利用されているが、これまでの Ca<sup>2+</sup>センサーは計測波長域が緑色域に限定されており、複数の分子プローブを同時利用することが難しかった。尾藤と中井らは共同で Ca<sup>2+</sup>との結合領域に新規の配列を用いることにより Ca<sup>2+</sup>に対する結合能を上げ、高頻度の神経発火の計測に可能な超高感度、かつ超高速の赤色 Ca<sup>2+</sup>センサー“R-CaMP2”を開発した。本研究で開発された R-CaMP2 により、神経活動をモニターしながら、光遺伝学的手法による神経活動操作、多様な分子プローブとの併用が可能となり、記憶ダイナミズムを担う神経回路の動作原理解明が飛躍的に進むことが期待される。

**細胞集団活動を裏打ちするクラスター型プロトカドヘリンのエピジェネティック制御 (Toyoda et al., Neuron 2014):** 記憶ダイナミズムは、脳における個々の神経細胞がつくる集団的活動によりもたらされていると考えられており、この集団的活動の基盤には、個々の神経細胞がつくる複雑なネットワークの性質が関与することが示唆されている。八木らは個々の神経細胞において異なる組み合わせで発現する細胞接着分子群、クラスター型プロトカドヘリン (cPcdh) の集団的活動との関連性に着目し、この cPcdh の個々の神経細胞でのランダムな組み合わせ発現に、発生初期に発現する Dnmt3b による DNA メチル化が関与していることを明らかにした。

**脳部位特異的な CRTCI による長期記憶形成機構の発見 (Nonaka et al., Neuron 2014 に発表):** 長期記憶の形成には遺伝子の発現が必要であり、重要な転写因子のひとつに CREB がある。尾藤らは CREB の転写補助因子である CRTCI に着目し、海馬と扁桃体の両方が必要とされる文脈恐怖条件付けで、CRTCI 核移行 (活性化) が扁桃体で起こるが海馬では起こらないこと、扁桃体での CRTCI 活性が記憶形成に必須だが海馬では不要なこと、一方で活性型 CRTCI を海馬で発現すると記憶の向上がみられることを見出した。CREB/CRTC の活性化が長期記憶形成機構の一つであることは、齊藤と平野がショウジョウバエで見出しているが、尾藤らの結果は CRTCI による遺伝子転写が長期記憶形成を担う神経回路動作の共通原理であることを示唆する成果と言える。

**尾藤と中井の共同研究による成果:** 「カルシウム指示遺伝子」に関する特許/発明者: 尾藤晴彦, 井上昌俊, 竹内敦也, 中井淳一, 大倉正道/出願人: 科学技術振興機構/出願番号: 特願 2014-120828/出願年月日: 2014 年 06 月 11 日

**中井淳一:** 「特定部位のアミノ酸を置換した緑色蛍光蛋白質またはそのホモログを用いたカルシウムセンサー蛋白質」に関する特許/発明者: 中井淳一, 大倉正道/出願人: 埼玉大学/特許番号: 特許第 5669080 号/登録年月日: 2014 年 12 月 26 日

## 5. 研究成果の公表の状況（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。

論文・書籍・ホームページ・主催シンポジウム 青字は代表者が主体となったもの。全件中の代表的なものを示す。  
計画研究

井ノ口馨（全8件）

1. Artificial Association of Pre-stored Information to Generate a Qualitatively New Memory. [Ohkawa N](#), [Saitoh Y](#), Suzuki A, Tsujimura S, Murayama E, Kosugi S, Nishizono H, Matsuo M, Takahashi Y, Nagase M, Sugimura YK, Watabe AM, Kato F, \*[Inokuchi K](#). *Cell Rep*. 2015;11(2):261-9.
2. Does autophagy work in synaptic plasticity and memory? [Shehata M](#), \*[Inokuchi K](#). *Rev Neurosci*. 2014;25(4):543-57.
3. Role of adult neurogenesis in hippocampal-cortical memory consolidation. Kitamura T, \*[Inokuchi K](#). *Mol Brain*. 2014;7:13.

松尾直毅（全4件） <http://www.mbn.med.osaka-u.ac.jp/mbn/Home.html>

1. Irreplaceability of neuronal ensembles after memory allocation. \*[Matsuo N](#). *Cell Reports* 2015: S2211-1247(15)00321-6.

久恒辰博（全11件 内主催シンポジウム1件） <http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/hisatsune-lab/>

1. Research and development of Ultra High Field MRI. \*[Hisatsune T](#). *Magnetics Jpn*. 2014. 9: 180-186.
2.  $\beta$ -Alanyl-L-Histidine rescues cognitive deficits caused by feeding a high fat diet in a transgenic mouse model of Alzheimer's Disease. Herculano BA, Tamura M, Ohba A, Shimatani M, Kutsuna N, \*[Hisatsune T](#). *Journal of Alzheimer's Disease* 2013. 33, 983-997.
3. Diazepam treatment blocks the elevation of hippocampal activity and the accelerated proliferation of hippocampal neural stem cell after focal cerebral ischemia in mice. Nochi R, Kaneko J, Okada N, Terazono Y, Matani A, \*[Hisatsune T](#). *Journal of Neuroscience Research* 2013. 91, 1429-1439.

吉原良浩（全20件 内主催シンポジウム3件） HP: <http://www.brain.riken.jp/jp/faculty/details/53>

1. Contactin-4 Mediates Axon-Target Specificity and Functional Development of the Accessory Optic System. Osterhout JA, Stafford BK, Nguyen PL, [Yoshihara Y](#), \*Huberman AD. *Neuron*. 2015;86(4):985-999.
2. The habenulo-raphé serotonergic circuit encodes an aversive expectation value essential for adaptive active avoidance of danger. Amo R, Fredes F, Kinoshita M, Aoki R, Aizawa H, Agetsuma M, Aoki T, Shiraki T, Kakinuma H, Matsuda M, Yamazaki M, Takahoko M, Tsuboi T, Higashijima S, [Miyasaka N](#), [Koide T](#), Yabuki Y, [Yoshihara Y](#), Fukai T, \*Okamoto H. *Neuron*. 2014;84(5):1034-48.
3. Olfactory projectome in the zebrafish forebrain revealed by genetic single-neuron labelling. \*[Miyasaka N](#), Arganda-Carreras I, Wakisaka N, Masuda M, Sumbül U, Seung HS, \*[Yoshihara Y](#). *Nat Commun*. 2014 Apr 9;5:3639.
4. Goofy coordinates the acuity of olfactory signaling. Kaneko-Goto T, Sato Y, Katada S, Kinameri E, Yoshihara S, Nishiyori A, Kimura M, Fujita H, [Touhara K](#), Reed RR, \*[Yoshihara Y](#). *J Neurosci*. 2013;33(32):12987-96, 12996a.

齊藤 実（全10件 内主催シンポジウム3件） HP: <http://www.igakuken.or.jp/memory/index.html>

1. Long-term memory formation in *Drosophila* requires training-dependent glial transcription. Matsuno M, Horiuchi J, Yuasa Y, Ofusa K, Miyashita T, Masuda T, \*[Saitoe M](#). *J Neurosci*. 2015;35(14):5557-65.
2. Glial dysfunction causes age-related memory impairment in *Drosophila*. Yamazaki D, Horiuchi J, Ueno K, Ueno T, Saeki S, Matsuno M, Naganos S, Miyashita T, [Hirano Y](#), Nishikawa H, Taoka M, Yamauchi Y, Isobe T, Honda Y, Kodama T, Masuda T, \*[Saitoe M](#). (2014). *Neuron*. 2014;84(4):753-63.
3. Perlecan regulates bidirectional Wnt signaling at the *Drosophila* neuromuscular junction. Kamimura K, Ueno K, Nakagawa J, Hamada R, [Saitoe M](#), \*Maeda N. *J Cell Biol*. 2013 Jan 21;200(2):219-33.
4. Fasting Launches CRTC to Facilitate Long-term Memory Formation in *Drosophila*. \*[Hirano Y](#), Masuda T, Naganos S, Matsuno M, Ueno K, Miyashita T, Horiuchi J, \*[Saitoe M](#). *Science* 2013;339(6118):443-6.

上川内あづさ（全10件 内主催シンポジウム2件）

1. Identification of novel vibration- and deflection-sensitive neuronal subgroups in Johnston's organ of the fruit fly. \*Matsuo E, Yamada D, Ishikawa Y, Asai T, Ishimoto H, \*[Kamikouchi A](#). *Frontiers in Physiology* 2014;5:179.
2. Selectivity and plasticity in a sound-evoked male-male interaction in *Drosophila*. Yoon J, Matsuo E, Yamada D, Mizuno H, Morimoto T, Miyakawa H, Kinoshita S, Ishimoto H, \*[Kamikouchi A](#). *PLOS ONE* 2013. 8, e74289.

多羽田哲也（全4件） HP: <http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/fly/htmls/index.htm>

1. Principal component analysis of odor coding at the level of third-order olfactory neurons in *Drosophila*. [Hiroi M](#), Ohkura M, Nakai J, Masuda N, Hashimoto K, Inoue K, Fiala A, \*[Tabata T](#). *Genes Cells*. 2013;18(12):1070-81.
2. The NAV2 homolog Sickie regulates F-actin-mediated axonal growth in *Drosophila* mushroom body neurons via the non-

canonical Rac-Cofilin pathway. [Abe T](#), [Yamazaki D](#), [Murakami S](#), [Hiroi M](#), Nitta Y, Maeyama Y, \* [Tabata T](#). *Development*. 2014;141(24):4716-28.

3. Glial dysfunction causes age-related memory impairment in Drosophila. [Yamazaki D](#), Horiuchi J, Ueno K, Ueno T, Saeki S, Matsuno M, Naganos S, Miyashita T, Hirano Y, Nishikawa H, Taoka M, Yamauchi Y, Isobe T, Honda Y, Kodama T, Masuda T, \* Saitoe M. *Neuron*. 2014;84(4):753-63.

石原 健 (全3件)

1. Metabotropic glutamate receptors: modulators of context-dependent feeding behaviour in *C. elegans*. Dillon J, Franks CJ, Murray C, Edwards RJ, Calahorra F, [Ishihara T](#), Katsura I, Holden-Dye L, \* O'Connor V. *J Biol Chem*. 2015 Apr 13. pii: jbc.M114.606608. [Epub ahead of print]
2. Automated detection and tracking of many cells by using 4D live-cell imaging data. Tokunaga T, Hirose O, Kawaguchi S, Toyoshima Y, [Teramoto T](#), Ikebata H, [Kuge S](#), [Ishihara T](#), Iino Y, \* Yoshida R. *Bioinformatics*. 2014;30(12):i43-51.

飯野雄一 (全5件)

1. Kato HE, Inoue K, Abe-Yoshizumi R, Kato Y, Ono H, Konno M, Hososhima S, Ishizuka T, Hoque MR, [Kunitomo H](#), Ito J, Yoshizawa S, Yamashita K, Takemoto M, Nishizawa T, Taniguchi R, Kogure K, Maturana AD, [Iino Y](#), Yawo H, Ishitani R, Kandori H, \* Nureki O. Structural basis for Na(+) transport mechanism by a light-driven Na(+) pump. *Nature*. 2015;521(7550):48-53.
2. Regulation of experience-dependent bidirectional chemotaxis by a neural circuit switch in *Caenorhabditis elegans*. Satoh Y, Sato H, [Kunitomo H](#), Fei X, Hashimoto K, \* [Iino Y](#). *J Neurosci*. 2014;34(47):15631-7.
3. Role of synaptic phosphatidylinositol 3-kinase in a behavioral learning response in *C. elegans*. Ohno H, Kato S, Naito Y, [Kunitomo H](#), \* [Tomioka M](#), \* [Iino Y](#). *Science*. 2014;345(6194):313-7.
4. Concentration memory-dependent synaptic plasticity of a taste circuit regulates salt concentration chemotaxis in *Caenorhabditis elegans*. [Kunitomo H](#), Sato H, Iwata R, Satoh Y, Ohno H, Yamada K, \* [Iino Y](#). *Nat Commun*. 2013;4:2210.

公募研究

坂口昌徳 (全4件) <http://sakurai-sakaguchi.wpi-iiis.tsukuba.ac.jp/publications.html>

1. Inhibiting the activity of CA1 hippocampal neurons prevents the recall of contextual fear memory in inducible ArchT transgenic mice. \* [Sakaguchi M](#), Kim K, Yu LMY, Hashikawa Y, Sekine Y, Okumura Y, Kawano M, Hayashi M, Kumar D, Boyden ES, McHugh TJ, \* Hayashi Y, *PLoS One*, 2015, in press
2. Posttraining ablation of adult-generated olfactory granule cells degrades odor-reward memories. Arruda-Carvalho M, Akers KG, Guskjolen A, [Sakaguchi M](#), Josselyn SA, \* Frankland PW. *J Neurosci*. 2014;34(47):15793-803.

林 悠 (全5件) HP: <http://hayashi.wpi-iiis.tsukuba.ac.jp/index.html>

1. Thalamic NMDA receptor function is necessary for patterning of the thalamocortical somatosensory map and for sensorimotor behaviors. Arakawa H, Suzuki A, Zhao S, Tsytsarev V, Lo FS, [Hayashi Y](#), Itohara S, Iwasato T, \*Erzurumlu RS. *J Neurosci*. 2014;34(36):12001-14.

中井淳一 (全10件 内主催シンポジウム1件) HP: <http://www.igakuken.or.jp/memory/>

1. Reward-timing-dependent bidirectional modulation of cortical microcircuits during optical single neuron operant conditioning. Hira R, Ohkubo F, Masamizu Y, [Ohkura M](#), [Nakai J](#), Okada T, \* Matsuzaki M. *Nat. Commun*. 2014; 24: 5551.
2. Rational design of a novel high-affinity, ultrafast, red calcium indicator R-CaMP2. Inoue M, Takeuchi A, Horigane S, [Ohkura M](#), [Gengyo-Ando K](#), Fujii H, Kamijo S, Takemoto-Kimura S, Kano M, \* [Nakai J](#), \* Kitamura K, \* Bito H. *Nat. Methods* 2015; 12: 64-70.
3. RING finger protein 121 facilitates the degradation and membrane localization of voltage-gated sodium channels. Ogino K, Low SE, Yamada K, Saint-Amant L, Zhou W, [Muto A](#), Asakawa K, [Nakai J](#), [Kawakami K](#), Kuwada JY, \* Hirata H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2015; 112: 2859-64.

殿城亜矢子 <http://www.p.chiba-u.jp/lab/seika/>

1. Aging impairs protein synthesis-dependent long-term memory in Drosophila. [Tonoki A](#), and \*Davis RL. *J Neurosci*. 2015; 35(3):1173-80.
2. Caspase inhibition of select olfactory neurons rejuvenates innate attraction behavior in aged Drosophila. Chihara T., Kitabayashi A., Morimoto M., Takeuchi K., Masuyama K., [Tonoki A](#), Davis RL., Wang JW., \*Miura M. *PLoS Genet*. 2014 Jun 26; 10(6): e1004437.

山口正洋 (全11件 内主催シンポジウム2件)

1. Rapid induction of granule cell elimination in the olfactory bulb by noxious stimulation in mice. Komano-Inoue S, Murata K, Mori K, \*[Yamaguchi M](#). *Neurosci Lett*. 2015;598:6-11.
2. Top-down inputs from the olfactory cortex in the postprandial period promote elimination of granule cells in the olfactory bulb. Komano-Inoue S, Manabe H, Ota M, Kusumoto-Yoshida I, Yokoyama TK, Mori K, \*[Yamaguchi M](#). *Eur J Neurosci*. 2014;40(5):2724-33.
3. Continuous postnatal neurogenesis contributes to formation of the olfactory bulb neural circuits and flexible olfactory associative learning. Sakamoto M, Ieki N, Miyoshi G, Mochimaru D, Miyachi H, Imura T, [Yamaguchi M](#), Fishell G, Mori K, Kageyama R, \*Imayoshi I. *J Neurosci*. 2014;34(17):5788-99.



尾藤晴彦 (全4件) HP: <http://www.neurochem.m.u-tokyo.ac.jp/>

1. Rational design of a high-affinity, fast, red calcium indicator R-CaMP2. Inoue M, Takeuchi A, Horigane S, Ohkura M, Gengyo-Ando K, Fujii H, Kamijo S, Takemoto-Kimura S, Kano M, \*[Nakai J](#), \*[Kitamura K](#), \*[Bito H](#). *Nature Methods*. 2015;12(1):64-70.
2. Region-specific activation of CRT1-CREB signaling mediates long-term fear memory. Nonaka M, Kim R, Fukushima H, Sasaki K, Suzuki K, Okamura M, Ishii Y, Kawashima T, Kamijo S, Takemoto-Kimura S, Okuno H, Kida S, \*[Bito H](#). *Neuron*. 2014; 84(1):92-106.

竹内秀明 (全3件)

1. An Essential Role of the Arginine Vasotocin System in Mate-Guarding Behaviors in Triadic Relationships of Medaka Fish (*Oryzias latipes*). Yokoi S, Okuyama T, [Kamei Y](#), Naruse K, Taniguchi Y, Ansai S, Kinoshita M, Young LJ, Takemori N, Kubo T, \*[Takeuchi H](#). *PLOS Genetics* 11, e1005009 (2015)

野村 洋 (全4件)

1. Long-delayed expression of the immediate early gene Arc/Arg3.1 refines neuronal circuits to perpetuate fear memory. Nakayama D, Iwata H, Teshirogi C, Ikegaya Y, Matsuki N, \*[Nomura H](#). *J Neurosci*. 2015 Jan 14;35(2):819-30.
2. Frontal association cortex is engaged in stimulus integration during associative learning. Nakayama D, Baraki Z, Onoue K, Ikegaya Y, Matsuki N, \*[Nomura H](#). *Curr Biol*. 2015 Jan 5;25(1):117-23.
3. Synaptic plasticity associated with a memory engram in the basolateral amygdala. Nonaka A, Toyoda T, Miura Y, Hitora-Imamura N, Naka M, Eguchi M, Yamaguchi S, Ikegaya Y, Matsuki N, \*[Nomura H](#). *J Neurosci*. 2014;34(28):9305-9.

日比正彦 (全4件 内主催シンポジウム1件)

1. Establishment of Gal4 transgenic zebrafish lines for analysis of development of cerebellar neural circuitry. Takeuchi M, Matsuda K, Yamaguchi S, Asakawa K, Miyasaka N, Lal P, Yoshihara Y, Koga A, Kawakami K, [Shimizu T](#), \*[Hibi M](#). *Dev Biol*. 2015;397(1):1-17.
2. Sox5 functions as a fate switch in medaka pigment cell development. Nagao Y, Suzuki T, Shimizu A, Kimura T, Seki R, Adachi T, Inoue C, Omae Y, Kamei Y, Hara I, Taniguchi Y, Naruse K, Wakamatsu Y, Kelsh RN, [Hibi M](#), \*[Hashimoto M](#). *PLoS Genet*. 2014;10(4):e1004246.

櫻井芳雄 (全5件)

1. Spike-coding mechanisms of cerebellar temporal processing in classical conditioning and voluntary movements. \*[Yamaguchi K](#), [Sakurai Y](#). *Cerebellum*. 2014;13(5):651-8.
2. Brain-machine interfaces can accelerate clarification of the principal mysteries and real plasticity of the brain. \*[Sakurai Y](#). *Front Syst Neurosci*. 2014;8:104.
3. Volitional enhancement of firing synchrony and oscillation by neuronal operant conditioning: interaction with neurorehabilitation and brain-machine interface. \*[Sakurai Y](#), Song K, Tachibana S, Takahashi S. *Front Syst Neurosci*. 2014;8:11.

平野恭敬 (全5件)

1. Glial dysfunction causes age-related memory impairment in Drosophila. Yamazaki D, Horiuchi J, Ueno K, Ueno T, Saeki S, Matsuno M, Naganos S, Miyashita T, [Hirano Y](#), Nishikawa H, Taoka M, Yamauchi Y, Isobe T, Honda Y, Kodama T, Masuda T, \*[Saitoe M](#). *Neuron*. 2014;84(4):753-63.
2. Hunger and memory; CRT1 coordinates long-term memory with the physiological state, hunger. \*[Hirano Y](#), [Saitoe M](#). *Commun Integr Biol*. 2013;6(5):e25152.
3. Fasting launches CRT1 to facilitate long-term memory formation in Drosophila. \*[Hirano Y](#), Masuda T, Naganos S, Matsuno M, Ueno K, Miyashita T, Horiuchi J, \*[Saitoe M](#). *Science*. 2013;339:443-6.

八木 健 (全7件) HP: <http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labs/yagi/index.html>

1. Expansion of stochastic expression repertoire by tandem duplication in mouse Protocadherin-a cluster. Kaneko R, Abe M, Hirabayashi T, Uchimura A, Sakimura K, Yanagawa Y, \*[Yagi T](#). *Sci Rep*. 2014;4:6263.
2. Developmental epigenetic modification regulates stochastic expression of clustered protocadherin genes, generating single neuron diversity. Toyoda S, Kawaguchi M, Kobayashi T, Tarusawa E, Toyama T, Okano M, Oda M, Nakauchi H, Yoshimura Y, Sanbo M, Hirabayashi M, Hirayama T, Hirabayashi T, \*[Yagi T](#). *Neuron* 2014;82(1):94-108.

美津島大 (全4件)

1. Stoichiometry and phosphoisotypes of hippocampal AMPA-type glutamate receptor phosphorylation. Hosokawa T, [Mitsushima D](#), Kaneko R, \*[Hayashi Y](#). *Neuron*, 85(1): 60-67, 2014.
2. Developmental trajectory of contextual learning and 24-h acetylcholine release in the hippocampus. Takase K, [Sakimoto Y](#), Kimura F, \*[Mitsushima D](#). *Scientific Reports* 4, 3738 doi:10.1038/ srep03738, 2014.

木村梨絵 (全3件)

1. Curtailing effect of awakening on visual responses of cortical neurons by cholinergic activation of inhibitory circuits. Kimura R, Safari MS, Mirnajafi-Zadeh J, [Kimura R](#), Ebina T, Yanagawa Y, \*[Sohya K](#), \*[Tsumoto T](#). *J Neurosci*. 2014;34(30):10122-33.

本間光一 (全2件)

1. Expression of the voltage-sensing phosphatase gene in the chick embryonic tissues and in the adult cerebellum.

Yamaguchi S, Aoki N, Kitajima T, Okamura Y, \* [Homma KJ](#). *Commun Integrative Biol.* 2014;7(5):1-4.

2. ©Potential role of voltage-sensing phosphatases in regulation of cell structure through the production of PI(3,4)P2. Yamaguchi S, Kurokawa T, Taira I, Aoki N, Sakata S, \* Okamura Y, [Homma KJ](#). *J Cell Physiol.* 2014;229:422-433.

渡部文子 (全8件 内主催シンポジウム2件)

1. [The lateral parabrachial nucleus is actively involved in the acquisition of fear memory in mice.](#) Sato, M., Ito, M., Nagase, M., Sugimura, Y.K., Takahashi, Y., \* [Watabe, A.M.](#), Kato, F. *Mol. Brain* (2015) 8:22, 1-15
2. Artificial Association of Pre-stored Information to Generate a Qualitatively New Memory. Ohkawa, N., Saitoh, Y., Suzuki, A., Tsujimura, S., Murayama, E., Kosugi, S., Nishizono, H., Matsuo, M., Takahashi, Y., Nagase, M., Sugimura, Y.K., [Watabe, A.M.](#), Kato, F., Inokuchi, K. *Cell Rep.* (2015) 11, 261-269.
3. On-Site Energy Supply at Synapses through Monocarboxylate Transporters Maintains Excitatory Synaptic Transmission. Nagase, M., Takahashi, Y., [Watabe, A.M.](#), Kubo, Y., and Kato, F. *J Neurosci* . (2014) 34(7): 2605-2617.

古田寿昭 (全3件)

1. [Synthesis of nucleobase-caged peptide nucleic acids having improved photochemical properties.](#) Watanabe T, Hoshida T, Sakyo J, Kishi M, Tanabe S, Matsuura J, Akiyama J, Nakata M, Tanabe Y, Suzuki A, Watanabe S, \* [Furuta T](#). *Org. Biomol. Chem.* 2014, 12, 5089-5093.

久原篤 (全8件 内主催シンポジウム1件) HP: <http://kuharan.com/research2.html>

1. [Light and pheromone-sensing neurons regulates cold habituation through insulin signalling in Caenorhabditis elegans.](#) Ohta A, Ujisawa T, Sonoda S, \* [Kuhara A](#). *Nat Commun.* 2014;5:4412. doi: 10.1038/ncomms5412.

小川正晃

1. Noninvasive optical inhibition with a red-shifted microbial rhodopsin. Chuong AS, Miri ML, Busskamp V, Matthews GA, Acker LC, Sørensen AT, Young A, Klapoetke NC, Henninger MA, Kodandaramaiah SB, [Ogawa M](#), Ramanlal SB, Bandler RC, Allen BD, Forest CR, Chow BY, Han X, Lin Y, Tye KM, Roska B, Cardin JA, \* Boyden ES. *Nat Neurosci.* 2014;17(8):1123-9.

高雄啓三 (全10件) HP: <http://www.nips.ac.jp/contents/event/entry/2014/10/2014.html>

1. [Reply to Warren et al. and Shay et al.: Commonalities across species do exist and are potentially important.](#) [Takao K](#), Hagihara H, \* [Miyakawa T](#). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(4):E347-8.
2. [Genomic responses in mouse models greatly mimic human inflammatory diseases.](#) [Takao K](#), \* [Miyakawa T](#). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(4):1167-72. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(10):E1163-7.

佐藤正晃 (全3件 内主催シンポジウム1件)

1. A top-down cortical circuit for accurate sensory perception. Manita S, Suzuki T, Homma C, Matsumoto T, Odagawa M, Yamada K, Ota K, Matsubara C, Inutsuka A, [Sato M](#), Ohkura M, Yamanaka A, Yanagawa Y, Nakai J, Hayashi Y, Larkum ME, \* Murayama M. *Neuron*, published online May 21, 2015.
2. [Generation and Imaging of Transgenic Mice that Express G-CaMP7 under a Tetracycline Response Element.](#) \* [Sato M](#), Kawano M, Ohkura M, Gengyo-Ando K, Nakai J, Hayashi Y. *PLoS One.* 2015;10(5):e0125354.

遠藤昌吾 (14件) HP: [http://www2.tmig.or.jp/Mn\\_B/Japanese/index.html](http://www2.tmig.or.jp/Mn_B/Japanese/index.html)

1. [Yanai S, Semba Y, and Endo S. The effect of diazepam on mouse PTSD-like behaviors induced by the 2011 Tohoku earthquake. Behav Sci Res 53, 27-36, 2014.](#)
2. [Deep cerebellar nuclei play an important role in two-tone discrimination on delay eyeblink conditioning in C57BL/6 mice.](#) Sakamoto T, [Endo S](#). *PLoS One.* 2013;8(3):e59880.

## アウトリーチ活動

### 計画研究

井ノ口馨

2014. 5. 22 記憶の人為的にコントロールについて。富山西ロータリークラブ例会で講演を行った。他1件

松尾直毅

2014.11.12 滋賀県立虎姫高等学校のSSH研究発表のための取材協力と研究室見学を行った。他1件

吉原良浩

2014.4.19 理化学研究所和光地区一般公開において「匂いを感じる脳のしくみ」と題した体験学習・研究内容説明を約500名の参加者に対して行った。

齊藤 実

2015. 2. 3 「遺伝子と記憶」の演題で東京都医学総合研究所にて学芸大附属高校学生に講演を行った。参加者20名 他1件

上川内あづさ

2014.11. 7-9 科学技術振興機構が主催するサイエンスアゴラ2014の展示パネルで、一般市民に対して「音を理解する脳のしくみを探る」の演題でパネル発表を行った。他8件

多羽田哲也

2014.12.10 東大にて、長崎北陽台高校の学生に対して顕微鏡によるイメージングについて講演した。他2件

石原 健

2014.11.17 福岡県立春日高校の生徒に「遺伝子からみた情報処理」の演題で線虫を使った記憶研究について講演した。

## 公募研究

坂口昌徳

2015.1.26 筑波大プログラムに選抜された小学生～高校生に対して「脳の再生」の演題で、新生ニューロンの医療応用と記憶研究について講演を行った。他1件

林悠

2014.4.19 筑波大学科学技術週間「キッズ・ユニバーシティ」において小学生に対して「睡眠のミステリー」という演題で、最新の睡眠科学について講演を行った。他1件

中井淳一

2014.9.6 科学者の芽育成プログラム「神経細胞の活動を光で見よう！」（講義・実験複合）対象：小学校5・6年生～中学生およびその保護者

八木 健

2015.3.16 静岡県立韮山高校の学生に「生物学で心を捉える」の演題で、遺伝子を用いた脳研究について講演を行った。

美津島大

2014.11.4-6 山口県立宇部高等学校の学生にスーパーサイエンスハイスクール（SSH）先端医学体験学習「自己開発コースへの参加体験」を実施した。スライスパッチクランプ法を用いて海馬シナプス機能の解析法について説明し、医学研究の体験学習を行った。

木村梨絵

2014.10.4 生理学研究所一般公開「脳とからだのしくみ サイエンス・アドベンチャー！」にて、視覚と運動を支える脳内メカニズムについて体験展示を行った。

渡部文子

2015.2 私立青稜高校の学生に「理系大学の研究室ってどんなところ？」のタイトルで職業紹介の講演を行った。

古田寿昭

2014.6.20 千葉県習志野市の要請で来校したタスカルーサ市（アラバマ州，アメリカ）の高校生，東邦大学附属中学高校教員，習志野市職員に対して，研究内容の説明と研究室見学を実施した。他1件

久原篤

2014.6.9 甲南大学春期公開講座にて一般市民に対して「動物が温度を感じて適応するしくみ」の演題の中で、線虫を使った温度記憶研究について講演を行った。他4件

日比正彦

2013.5.31 日本発生物学会第47回大会にともなう市民公開講座を企画、名古屋大学野依記念学術交流館にて開催。

高雄啓三

2014.10.4 生理学研究所の一般公開において、「遺伝子・脳・行動—遺伝子改変マウスを用いた研究—」の演題で、展示および実演を行った。

遠藤昌吾

2013.11.5 「記憶の整理学～昔取った杵柄～」の演題で講演 東京都東村山老人ホーム・新生大学講座 緑生館にて講演

## 6. 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、研究組織間の連携状況について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。

研究項目は一つしか設定していないため、項目間の連携は当たらないが、班会議やワークショップなどを契機に、共同研究に留まらず、技術・試料・情報の提供や研究成果や遂行上の問題点に対する助言など、下に示す活発な研究連携があった。下にあるように動物モデルを越えて行われた共同研究や技術・試料・情報の提供や助言などは、これまでの記憶研究が各モデル動物で半ば孤立して進められてきたことを鑑みると特筆すべき成果と言える。

### 共同研究など

1. 吉原良浩（計） x 日比正彦（公）ゼブラフィッシュ小脳発達メカニズムの遺伝学的解析についての共同研究（論文5にその成果を発表）
2. 吉原良浩（計） x 中井淳一（公）GCaMP7, 8をGal4/UASシステムによって発現するゼブラフィッシュ系統の共同開発
3. 吉原良浩（計） x 高雄啓三（公）神経細胞接着分子テレンセファリン、BIG-1、BIG-2 遺伝子欠損マウスの行動学的表現系についての共同研究
4. 齊藤 実（計） X 坂井貴臣（計画分担）触角葉ーキノコ体シナプスにおける活動依存的な神経可塑性分子メカニズムの共同研究
5. 齊藤 実（計） x 坂井貴臣（分担）求愛行動を指標とした精神疾患モデルバエの共同開発
6. 齊藤 実（計） x 久恒辰博（計）マウスドーパミン神経投射様式の経時変化の解析で共同研究
7. 上川内あづさ（計） x 坂井貴臣（分担）求愛行動を指標とした配偶者選択機構の解明研究
8. 坂口 昌徳（公） x 林 悠（公）新規の睡眠制御部位の機能解析に供する光遺伝学技術
9. 中井淳一（公） x 尾藤晴彦（公）蛍光カルシウムプローブの開発および英文総説の共同執筆
10. 中井淳一（公） x 佐藤正晃（公）蛍光カルシウムプローブによる蛍光イメージングに関する技術協力および英文総説の共同執筆
11. 野村洋（公） x 林悠（公）薬理遺伝学的手法を用いた記憶関連ニューロンの制御
12. 王 丹（公） x 坂口 昌徳（公）Reactivation of adult-born neurons during sleep in memory consolidation
13. 平野恭敬（公） x 齊藤 実（計）長期記憶の分子機構に関する英文総説の共同執筆
14. 尾藤晴彦（公） x 木村梨絵（公）大脳皮質の細胞の活動を操作したときの知覚に及ぼす影響に関する共同研究
15. 齊藤 実（計） x 古田寿昭（公）可逆的表現型を生み出す薬理遺伝学的手法の共同開発
16. 高雄啓三（公） x 久恒辰博（計）fMRIを用いた精神疾患モデルマウスの機能的神経回路連絡の評価
17. 飯野雄一（計） x 石原健（計）4Dイメージングシステムの共同開発
18. 飯野雄一（計） x 石原健（計）イメージングの総説の共同執筆
19. 八木 健（公） x 井ノ口馨（計）セル・アセンブリについての共同研究

### 研究協力：技術・試料・情報の提供や助言など

1. 松尾直毅（計）↔ 王丹（公）記憶研究に関する共同セミナーを毎月開催
2. 坂口昌徳（公）→松尾直毅（計）plasmidの提供
3. 野村 洋（公）→ 坂口 昌徳（公）光遺伝学技術に関する助言
4. 坂口 昌徳（公）↔ 小川 正晃（公）光遺伝学法を個体行動解析に応用するための技術的側面での議論
5. 坂口 昌徳（公）→ 松尾 直毅（計）経シナプス移行性分子発現プラスミドの供与
6. 多羽田哲也（計）→殿城亜矢子（公）記憶行動解析に用いるトランスジェニックハエの情報共有と提供
7. 多羽田哲也（計）→齊藤 実（計）顕微鏡下 in vivo イメージングセットアップに関する助言
8. 久原 篤（公募）→石原健（計）線虫最適化光遺伝学ツールの提供
9. 中井 淳一（公募）→石原健（計）イメージングツールに関する情報提供
10. 平野恭敬（公）→殿城亜矢子（公）記憶行動解析機器セットアップに関する助言
11. 平野恭敬（公）→上川内あづさ（計）ショウジョウバエ神経細胞の初代培養に関する技術提供
12. 中井淳一（公）→日比正彦（公）Ca<sup>2+</sup>インディケーター-G-CaMPをコードする遺伝子および発現するトランスジェニックフィッシュの提供
13. 中井淳一（公）→竹内秀明（公）メダカの神経活動の蛍光イメージングに関する技術協力
14. 中井淳一（公）→杉山（矢崎）陽子（公）in vivo カルシウムイメージング手法について実験立ち上げに関する助言
15. 日比正彦（公）→中井淳一（公）ゼブラフィッシュプルキンエ細胞特異的プロモーターDNAの提供
16. 平野恭敬（公）→王丹（公）ショウジョウバエ行動解析に関する助言
17. 平野恭敬（公）→上河内あづさ（計）神経初代培養に関する助言
18. 平野恭敬（公）→齊藤 実（計）長期記憶保持過程での遺伝子発現に関する情報提供
19. 平野恭敬（公）→王 丹（公）ショウジョウバエを使った記憶行動実験手法と解析手法
20. 尾藤晴彦（公）→木村梨絵（公）活動依存的 E-SARE プロモーターの下流にて Cre タンパク質を発現するウイルス等の提供
21. 木村梨絵（公）→小川正晃（公）頭部固定ラット実験についての情報提供



## 7. 若手研究者の育成に係る取組状況（1ページ程度）

領域内の若手研究者の育成に係る取組状況について記述してください。

若手研究者の育成は当学術領域を今後発展させるためにも重要なミッションであるが、そのためには研究の機会（研究費の配分）と発表の機会を与えることが必要と考える。

研究の機会を与える最も有効な方法は研究の資金的支援である。このことを踏まえて計画班では9名中30代の研究者を1名、40代前半の研究者を1名（それぞれ応募時）を加えた。公募研究においてもさらに若手に対する研究支援を行うべく、若手研究者からの応募に対しては研究実績もさることながら、研究計画の新規性・斬新さを第一に考慮した。その結果26名中15名が30代～40代前半の助教、准教授クラスからの採用となった。

若手育成には、彼/彼女らの研究成果を広く領域内外の研究者に対して知らせ、知り合いを多く作る機会を与えることが必要である。こうした観点から本学術領域では次に挙げる施策をとっている。

**1) 班会議での育成:** 領域班会議では研究代表者の口頭発表だけでなく、代表者が主催若しくは所属する研究室の若手（ポストドクや大学院生）にもポスター発表を募ると共に、自分の研究成果を限られた時間内で簡潔に説明するトレーニングの一環として、ポスターの内容に関する3分トークを行っている。研究発表の手段として国際誌また国際シンポジウムでの発表が主流となっていることや、班会議に参加する評価委員の母国語が英語であること等から班会議での発表は英語で行っている。またナイトディスカッションとしてポスター会場を夜間開放し、若手研究者同士、またシニア研究者を相手にじっくりと研究について語り合う時間を設けた。

**2) シンポジウムを利用した育成:** 包括脳ネットワークを利用し、他の新学術領域と合同若手シンポジウムを実施している。平成26年度は「マイクロ精神病態」（領域代表：喜田聡）と若手シンポジウムを合同で開催し、本学術領域からは佐藤正晃（理研・BSI）、杉山（矢崎）陽子（OIST）、竹内秀明（東大）、上野耕平（東京都医学研）らが、マイクロ精神病態の演者4人と発表を行った。またシンポジウムの後意見交換会を開催し、領域外の研究者とも交流を持つ機会を設け21名に及ぶ参加を得た。合同シンポジウムは平成27年度も「マイクロ精神病態」に加えて「適応回路シフト」（領域代表：小林和人）とで合同若手シンポジウムを開催する予定である。

**3) ワークショップを利用した育成:** 研究成果をなるべく高いレベルの雑誌に発表することが若手育成では極めて有効な手段である。そこで高いレベルの雑誌で発表するための論文発表のノウハウを若手研究者に知ってもらうため、元Neuron誌の編集者であったCharles Yokoyama氏に評価委員となって頂き、班会議やシンポジウムで個々の研究発表に対して、どのように成果をまとめ良い論文とするか、意見を述べてもらっている。これらの活動の一環として今年度の班会議ではワークショップを開催し、Yokoyama氏に効果的なカバーレターの書き方についてレクチャーをして貰う予定である。



## 8. 研究費の使用状況（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。

総括班で購入した 10,000 千円以上の共有設備・装置について記す。

三軸高速多光子レーザー走査型顕微鏡（74,000 千円）：共同利用機器として平成 25 年度に購入した。現在顕微鏡下に固定したショウジョウバエで、匂い条件付けを行ったときの脳神経活動を深部でイメージング観察する *in vivo* イメージング（多羽田、齊藤）と、取り出した脳で疑似的な連合学習を行い、統合過程を全脳レベルでイメージングする *in vitro* イメージングを行っている。現在この装置はショウジョウバエモデルで研究を行っているグループ（齊藤、多羽田、坂井）によるイメージング利用が主となっているが、ショウジョウバエだけでなく、哺乳類モデルでのイメージング解析にも役立つため、装置の操作法と特徴に関する講習会をイメージングワークショップとして平成 27 年度の夏に開催する。

多光子レーザー顕微鏡 AIMP 用超高速焦点移動装置（16,000 千円）：上記多光子レーザー走査型顕微鏡でショウジョウバエ全脳 4D イメージングをビデオレート（10Hz オーダー）で行うための超高速 z 軸走査装置。KTN 結晶に電場を与えることでこれを通る光の屈折率を変えることで、瞬時（nsec）数百  $\mu\text{m}$  間で焦点を移動させることが出来る。平成 26 年度に購入し付設したが光収差の問題などが起こり現在これを開発した NTT と NIKON で対応中である。今年度中には改良が終了する予定であるが、これによりショウジョウバエはもちろんマウススライス等でも異なる深度でのイメージング観察をほぼ同時に行うことが可能となり、多光子レーザー顕微鏡の応用範囲が格段に広がる。

超高磁場 MRI 用超伝導磁場コイル（31,200 千円）：東京大学・新領域創成科学研究科に設置している MRI 装置を利用して、覚醒マウス・ラットから fMRI 画像を取得しするために購入した。コイルの作成に予定より時間が取られたが、fMRI 画像習得のための条件設定を行った。現在この装置を使って齊藤らと共同でドーパミン神経の軸索投射様式を、時系列を追って調べる研究を進めているところである。またこの装置の中で視覚学習を遂行させるための装置を作成しているところである。これにより学習中の脳回路活動をイメージングすることが可能となり、記憶形成過程での神経回路動態を明らかにすることが期待される。本装置はマーモセットなどにも適応できるため今後領域内の研究に広範に役立つと予想される。

以上有効な設備の活用がなされていると考えている。

## 9. 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。

総括班評価者に三品昌美（立命館大学・総合科学技術研究機構・教授）、森 憲作（前東京大学・医学部・教授）、桂 勲（国立遺伝学研究所・所長）、Charles Yokoyama（理化学研究所・研究業務担当部長）の4名の方々に就任して頂き、班会議などで研究計画、進展状況、論文の作成などに関する助言を頂いている。以下に、これまでの班会議、今回の中間評価報告書をもとに、評価をして頂いたので以下にそのまま写す。

森 憲作（前東京大学・医学部・教授）

本研究領域では、様々なモデル動物の神経系を利用して「記憶ダイナミズム」の共通原理を世界に先駆けて解明しようとする、斬新で意欲的な試みを行っている。個々の動物モデルについてはすでに顕著な成果を上げているものがいくつかみられ、領域全体としても順調に研究が進展していると拝察される。今後、異なったモデル動物の研究者間の連携をより深めて、目標とする「動物種を超えた記憶ダイナミクスの共通原理」解明へ至ることを期待する。

総括班評価者：桂 勲（国立遺伝学研究所・所長）

新学術領域「記憶ダイナミズム」（平成25～29年度）は、同「分子行動学」（平成20～24年度）と計画研究班員がかなり重なっており、後者の築いた基盤の上に始まったと考えられる。様々なモデル生物を主な研究材料とし、行動の鍵となる分子と神経回路を同定し、遺伝学に加えて分子可視化技術・数理科学などを使って、種を越えて保存された行動の分子機構（あるいは種による違い）を解明する点は、「分子行動学」と共通である。しかし、「記憶ダイナミズム」は、行動全般ではなく学習・記憶に焦点を絞り、特に(1)記憶情報の形成過程、(2)記憶情報の質的・空間的变化、(3)環境・生理状態による学習・記憶機構の変化の3種類の研究を行うことが特徴である。

この方針は、研究の発展方向を考えるとタイムリーであった。実際に、主な研究業績として、中間報告書では、上記(1)からは、飯野らの線虫の塩濃度学習のメカニズムの研究、(2)からは、松尾の「学習時に働いた神経細胞群のみを一時的に活動抑制するトランスジェニック・マウス」を使った文脈依存的恐怖記憶にかかわる細胞群の研究、(3)からは、斉藤らと平野らが行った加齢によるグリア細胞のピルビン酸代謝の変化が引き起こすショウジョウバエの記憶障害の研究が取り上げられているが、これら以外にも興味ある研究成果が出ている。このように、最初の2年間として順調な成果を出しているので、ぜひ、この努力を続けて欲しい。

また、研究の最前線を開拓するために、新しい実験手法や学習測定法に挑戦する班員がいることは、将来性を感じさせる。班員間の連携が盛んで、若手研究者育成に配慮していることも好ましい。共同研究を増やし、才能と意欲のある若手を育てることは、重点領域研究の重要な役割であるので、その成果が出ることを期待したい。一方で、中間報告書にも書かれているが、今後のより大きな発展を考えると気になるのは、公募時に優れた応募が少なかったとはいえ、数理科学的方法と実験材料としての霊長類の導入が十分でないことである。単純な因果関係から複雑な時間・空間的变化の解明へと進む研究が増えると数理科学的方法の必要性が増すし、ヒトの記憶・学習との関連を突き詰めるには霊長類を用いた研究がもう少し必要になるからである。今後、これらの点を修正することで、更に将来につながる研究を発展させて欲しい。

三品昌美（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）

本新学術領域の研究は活発に行われており、記憶情報に関する多くの成果が一流誌に発表されていること



は高く評価される。とくに、モデル生物の利点を生かし、先端的イメージング技術を駆使して解析を進めていることも適切である。インスリン受容体 DAF-2c の軸索部への輸送が線虫の学習過程に重要であるとの知見は特筆される。したがって、記憶情報の形成過程に関する研究は順調に進展することが期待される。記憶情報の回路・分子レベルでの動的特性や生理状態・環境変化に応じた記憶機構の変化に関する研究はやや立ち後れているように見受けられる。未発表ではあるが興味深い知見が得られているので、これらが具体的な成果として結実し、本領域の目標達成につながることを期待したい。

また、班会議やワークショップは意欲的に行われており、班員間の共同や連携が促進されていることも評価される。

記憶研究は、記憶痕跡（エングラム）の実体としてのセルアセンブリを中心に展開している。したがって、記憶に関与する分子や神経細胞の研究も重要ではあるが、モデル生物の特徴を生かして、記憶を担う神経回路、セルアセンブリに重点を置いた発展が望まれる。このためには、高額機器を導入して進めている全脳レベルのイメージングから如何にして記憶回路に焦点を絞り込み、領域の研究を発展させるかの戦略を明確にすることが望まれる。このような方向で研究を進めるためには、すでに指摘のあった数理モデルの導入が必須である。残念ながら我が国における数理研究者は少数であり、多くのプロジェクトに引っ張りだこの状況である。単なる公募では不十分であると思われるので、より積極的な取組みが望まれる。また、齊藤らによるショウジョウバエのドーパミンをはじめとするアミン神経回路網の全容解明などモデル生物のプロジェクトが進展しており、これらブレインプロジェクトとの緊密な連携も重要であると思われる。

Charles Yokoyama (理化学研究所・研究業務担当部長)

The Memory Dynamism grant of MEXT has identified an important and unexplored knowledge domain in biomedical sciences and addressed it with multidisciplinary approaches, innovative technologies, and diverse animal models. The selection of PIs in the grant appears to be prudent and well planned, revealing the strength of the research concept and plan for addressing key questions in memory dynamics. The publication output supported by the grant is impressive, with multiple papers appearing in high profile journals. Together, the group is well positioned to make major contributions in the field of learning and memory. Discussions in the grant meetings that I attended were vigorous and insightful, involving researchers with different perspectives and ideas on memory systems. In looking ahead, I would like to suggest more systematic efforts by the organizers to stimulate collaboration to address critical questions in the field using the power of the group's collective size and resources. Rather than relying on collaboration depending solely on random PI-initiated interactions at meetings, I would recommend a more organized effort to identify important early project questions and mid to late project bottlenecks that could benefit from intense collaboration. For example, PIs working on the same species could share technologies and help each other to complete papers more efficiently. Likewise, groups working in different species could collaborate more on common principles. Perhaps reserving a part of the funding for collaborative work would stimulate more cooperation. Finally, I would suggest that memory dynamism as a topic may benefit from greater integration of computational approaches, similar to how the decision-making field has gained from reinforcement learning, Bayesian, and predictive coding models. Theory-based approaches will make the empirical findings easier to interpret in quantitative and conceptual frameworks that could create a solid foundation for the future direction of the memory and learning field.

## 10. 今後の研究領域の推進方策（2ページ程度）

今後どのように領域研究を推進していく予定であるか、研究領域の推進方策について記述してください。また、領域研究を推進する上での問題点がある場合は、その問題点と今後の対応策についても記述してください。また、目標達成に向け、不足していると考えているスキルを有する研究者の公募研究での重点的な補充や国内外の研究者との連携による組織の強化についても記述してください。

3月17日に運営委員会を開催し、中間評価に向けてこれまでの領域活動を総括し、問題点の抽出と今後の領域運営についての議論を行った。公募研究の採択が決定してすぐ、昨年6月に班会議を開催したが、これにより各研究代表者がお互いの顔と研究とを早く知ることが出来、有意義な研究交流と情報交換ができたとの意見が多かった。実際、これを機に領域内での共同研究や研究協力が活発に行われていることは「6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況」に記した通りである。特に無脊椎動物での記憶研究者と脊椎動物の記憶研究者との間で、同じ記憶研究を行っていながら、これまで殆ど交流が無かったことを鑑みると、本学術領域で両研究者が互いの研究を知って理解し、さらに共同研究や研究協力に至ったことは特筆すべき成果と考える。

本領域の残りの2年半の課題はこれらの共同研究や研究協力から得られた成果を如何に形にするか、如何に領域の目的を達成する研究成果としてまとめ、高い次元で論文などの形で発表することができるか、ということであるとの認識を共有した。また今回の公募班では採択の少なかった、霊長類での記憶研究や数理研究を行う研究者からの応募を如何に増やすかについても議論した。こうした議論の結果、以下の領域活動を計画した。

### 1) 研究成果の概要の配布

ニュースレター、HPを活用することで相互の研究内容の理解を助けるため、各班員がそれぞれの研究の概要を記載し、優れた研究成果に対してはトピックスとしてHPやニュースレターに載せる。

### 2) 技術ワークショップの開催

研究の発展に新しい技術の貢献が大きいことは言を俟たない。共通利用機器として導入した多光子レーザー顕微鏡やマウス・ラット用fMRIの利用講習会を開催する。さらに、領域班会議などで新規の実験技術などを開発・発表した班員に、当該技術に関する自由参加のミニワークショップなどを開いてもらう。会場は当該班員の研究室とし、この機会に研究室見学と抱き合わせで研究発表会を開催し、当該テーマについて議論と情報交換を行う。またこれらワークショップで班員間の研究交流を促進するために交流推進旅費を創設し、総括班から班員間の行き来のための旅費を支出する。

### 3) 論文書き方ワークショップの開催

如何に優れた研究成果を出そうと、それが世に出て多くの目に触れなくては研究領域としての発展は望めない。また研究成果を論文として発表するにも、出来るだけ多くの目に触れる雑誌に発表されたほうが研究の今後の発展にも効果的である。こうしたことを鑑みて評価委員のCharles Yokoyama氏に効果的なカバーレターや論文の書き方、編集者はどのようにして論文の採択を決めるかなどについて班会議の折に、元編集者の立場からワークショップで講演してもらう。

### 5) 国内外研究者との交流・連携

研究組織の強化に資する国内外研究者との交流・連携を行うため、各種研究会、シンポジウムなどを活用する。具体的には国内研究者との交流・連携を行うため、包括脳ネットワークを利用して他の新学術領域「マイクロ精神病態」（代表・喜田聡・東京農大）と「適応回路シフト」（代表・小林和人・

福島県立医大) とで合同若手シンポジウムを開催し、組織目標の一つである若手の育成を強化する。また 11 月に開催する班会議に続けて国際シンポジウム(京大・稲盛ホール)を開催し、各種モデル動物で記憶研究をリードする下記の研究者を国外から招聘し、本領域からの研究成果を伝達すると共に、研究テーマや新規方法論、概念の創出に向けた討議を行う。

Ann-Shyn Chiang, Brain Research Center, National Tsing Hua University, Taiwan (ショウジョウバエ)

Florian Engert, Department of Molecular and Cellular Biology, Harvard University (ゼブラフィッシュ)

Noelle L'Etoile, Department of Cell and Tissue Biology, UCSF (線虫)

Mark Mayford, Dorris Neuroscience Center, The Scripps Research Institute (マウス)

記憶を裏打ちする脳神経系の可塑性などに関する研究も含めると、記憶研究の裾野は広く、ショウジョウバエや線虫などの単純なモデル生物からマウス・ラット・サルといった複雑な脳神経系を持つ動物で行われている。しかしこれら動物での記憶研究はそれぞれが半ば孤立した状況で進められてきたため、記憶機構の共通原理を見出す機運に乏しかった。国外の研究者も含めて研究成果を摺り合わせることで領域目標「共通する記憶機構の原理を解明する」の達成効率を上げる。

## 6) 本領域に不足しているスキルを有する研究者の、公募研究での重点的な補充

ここまでの研究で、記憶の数理モデルを立てるために必要な実験データの集積が進んできた。一方今後予定している全脳イメージングでは膨大なデータが得られることから、データの意味づけが必要となる。審査結果の所見でも指摘されているが、各モデル動物から得られた成果を、回路レベルで統合的に理解するため、また画像解析やインフォマティクスなどで得られるビッグデータからの特長抽出などに数理研究者の参加が望ましい。一方で評価者の三品先生から御指摘の通り、“数理研究者多くのプロジェクトに引っ張りだこの状況”である。そこで数理ワークショップなどを開催することで、数理研究者の関心呼び込むと共に、次回の公募研究では数理研究者の補充を行う。

## 7) 評価者による指摘への対応

複数の評価者から意見を頂いた霊長類での研究者と、数理研究者との連携は、上記のとおり適宜セミナーやワークショップを開催して当領域への関心を喚起し、領域内外で共同研究・連携を進めていく。共通機器として購入した多光子レーザー顕微鏡による全脳 4D イメージングは、高速焦点移動装置の開発が遅れているが、三品先生から指摘された「全脳イメージングによる記憶回路への焦点の絞り込み」を当該装置で実現させるための組み換え系統と、学習課題の開発は逐次進めていく予定である。また同じく三品先生から「記憶情報の回路・分子レベルでの動的特性や生理状態・環境変化に応じた記憶機構の変化に関する研究」がやや立ち遅れているとのご指摘を受けたが、同時に「興味深い知見が得られている」との評価も頂いている。これは研究成果としては重要な知見が得られている一方で、研究開始から計画班で 2 年半、公募班で 1 年半しかたっておらず、得られた研究成果を“良い論文”として発表するに至らないことが背景にある。そこで上述の「論文書き方ワークショップ」などを活用し論文作成の効率を高めていく。