

領域略称名：適応回路シフト 領域番号：3603
----------------------------

平成28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

「行動適応を担う脳神経回路の機能シフト機構」

(領域設定期間)

平成26年度～平成30年度

平成28年6月

領域代表者 (福島県立医科大学・医学部・教授・小林 和人)

# 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	7
2. 研究の進展状況	9
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	12
4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	13
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）	16
6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	21
7. 若手研究者の育成に関する取組状況	23
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）	24
9. 総括班評価者による評価	25
10. 今後の研究領域の推進方策	27

研究組織 (総括：総括班, 支援：国際活動支援班, 計画：総括班及び国際活動支援班以外の計画研究, 公募：公募研究)

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 総括	26112001 行動適応を担う脳神経回路の機能シフト機構	平成 26 年度 ～ 平成 30 年度	小林 和人	福島県立医科大学・医学部・教授	9
Y00 支援	15K12345 行動適応を担う脳神経回路の機能シフト研究を推進するための国際連携活動	平成 27 年度 ～ 平成 30 年度	小林 和人	福島県立医科大学・医学部・教授	25
A01 計画	26112002 経路選択的な神経回路の操作・制御技術	平成 26 年度 ～ 平成 30 年度	小林 和人	福島県立医科大学・医学部・教授	4
A01 計画	26112003 神経回路活動を計測する非侵襲的イメージング技術	平成 26 年度 ～ 平成 30 年度	尾上 浩隆	国立研究開発法人理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター・グループディレクター	5
A01 計画	26112004 行動と脳の神経活動を結ぶ数理計算モデル技術	平成 26 年度 ～ 平成 30 年度	小池 康晴	東京工業大学・科学技術創成研究院・教授	3
A02 計画	26112005 オペラント学習による行動獲得と転換を実現する神経回路制御	平成 26 年度 ～ 平成 30 年度	礪村 宜和	玉川大学・脳科学研究所・教授	2
A02 計画	26112006 運動学習の獲得と実現に関わる神経回路の構造基盤と機能変化	平成 26 年度 ～ 平成 30 年度	藤山 文乃	同志社大学大学院・脳科学研究科・教授	4
A02 計画	26112007 社会学習による音声スキルの獲得と固定化を媒介する神経回路制御	平成 26 年度 ～ 平成 30 年度	渡邊 大	京都大学大学院・医学研究科・教授	6
A03 計画	26112008 脳・脊髄損傷後の回復過程における神経回路の動的変容	平成 26 年度 ～ 平成 30 年度	伊佐 正	京都大学大学院・医学研究科・教授	5

A03 計画	26112009 情動・注意の制御にかかわる大脳皮質間神経回路の適応動態	平成 26 年度 ～ 平成 30 年度	筒井 健一郎	東北大学・大学院生命科学研究科・准教授	3
A03 計画	26112010 ストレス対処行動におけるモノアミン制御経路の障害と回復	平成 26 年度 ～ 平成 30 年度	相澤 秀紀	広島大学・医歯薬保健学研究院(医)・教授	7
計画研究 計 9 件					
A01 公募	15H01411 光遺伝学を用いた霊長類の視覚－運動変換系の神経経路選択的な伝達遮断法の確立	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	木下 正治	弘前大学・医学研究科・准教授	1
A01 公募	15H01412 ショウジョウバエ求愛行動の経験依存的指向性シフトの神経基盤の解明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	小金澤 雅之	東北大学・生命科学研究科・准教授	2
A01 公募	15H01415 遺伝子改変マウスとウイルスによる抑制性ニューロン選択的遺伝子発現システムの構築	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	柳川 右千夫	群馬大学・医学研究科・教授	5
A01 公募	15H01417 行動適応における海馬場所細胞の再生パターンの解析	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	佐々木 拓哉	東京大学・薬学研究科(研究院)・助教	1
A01 公募	15H01425 行動適応にかかわる覚醒システムの機能解明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	櫻井 武	筑波大学・医学医療系・教授	1
A01 公募	15H01427 大脳皮質領野間フィードバック結合の層特異的な機能の解析	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	小坂田 文隆	名古屋大学・創薬科学研究科・講師	1
A01 公募	15H01430 回路シフトの制御・可視化・構造解析の効率化に向けた基盤技術の開発	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	日置 寛之	京都大学・医学研究科・助教	5

A01 公募	15H01431 神経回路の選択的可視化と操作を実現するウイルスベクターシステムの開発	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	井上 謙一	京都大学・霊長類研究所・助教	3
A01 公募	15H01453 二次嗅覚並行回路の機能的シフトの研究	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	平田 たつみ	国立遺伝学研究所・総合遺伝研究系・教授	1
A02 公募	15H01413 発達期神経回路再編成の定量コネクトミクス解析	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	八尾 寛	東北大学・生命科学研究科・教授	5
A02 公募	15H01418 モノアミン作動性ニューロンによる嗅覚嗜好性制御機構の解明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	榎本 和生	東京大学・大学院理学系研究科・教授	3
A02 公募	15H01419 サル前頭葉一側頭葉ネットワークにおける光制御と多細胞同時記録による想起回路の解明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	平林 敏行	放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・主任研究員	1
A02 公募	15H01422 発達に伴う大脳基底核回路変遷におけるモノアミン入力役割	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	一瀬 宏	東京工業大学・生命理工学院・教授	1
A02 公募	15H01426 運動制御・運動記憶における大脳-小脳動的連関の解明とその操作	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	喜多村 和郎	山梨大学・総合研究部・教授	2
A02 公募	15H01436 大脳皮質における神経活動依存的な遺伝子発現による回路シフト制御	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	山本 亘彦	大阪大学・大学院生命機能研究科・教授	1
A02 公募	15H01437 両眼立体視における腹側経路・背側経路の適応的機能制御	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	藤田 一郎	大阪大学・生命機能研究科・教授	1
A02 公募	15H01440 弱視とその回復に伴う視覚系神経回路の再編	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	畠 義郎	鳥取大学・医学系研究科・教授	1

A02 公募	15H01442 学習による大脳皮質異 モダリティー応答獲得 の神経機構に関する研 究	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	宋 文杰	熊本大学・大学院生命科学研究部・ 教授	2
A02 公募	15H01447 柔軟な判断を可能にす る神経回路シフトメカ ニズムの解明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	宇賀 貴紀	順天堂大学・医学部・准教授	1
A02 公募	15H01449 臨界期を有する学習神 経回路の遷移メカニズ ムの解明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	本間 光一	帝京大学・薬学部・教授	3
A02 公募	15H01452 行動戦略依存的な動的 神経回路シフトの解明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	船水 章大	沖縄科学技術大学院大学・神経計算 ユニット・研究員	2
A02 公募	15H01454 新生仔マウス体性感覚 野における回路機能シ フトの動態と機構	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	岩里 琢治	国立遺伝学研究所・個体遺伝研究系・ 教授	2
A02 公募	15H01455 文脈依存的な行動シフ トを実現する大脳皮質 運動回路の解明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	松崎 政紀	東京大学・大学院医学系研究科（医 学部）・教授	1
A02 公募	15H01456 前頭皮質の動的経路変 更機構	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	川口 泰雄	生理学研究所・基盤神経科学研究領 域・教授	2
A02 公募	15H01457 知覚学習の大脳皮質神 経回路基盤	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	吉村 由美子	生理学研究所・基盤神経科学研究領 域・教授	2
A03 公募	15H01421 経路選択的シナプス遮 断法を用いた随意性眼 球運動系の神経回路の 障害とその再編	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	高橋 真有	東京医科歯科大学・医歯学総合研究 科・助教	1
A03 公募	15H01428 オレキシン神経脱落に よる機能シフトが情動 脱力発作を引き起こす メカニズム解明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	山中 章弘	名古屋大学・環境医学研究所・教授	1

A03 公募	15H01429 嗅内皮質-海馬歯状回シ ナプス分子欠乏による 空間失認と適応的代償 機構の解析	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	木下 専	名古屋大学・理学研究科・教授	4
A03 公募	15H01434 サル脊髄損傷モデルを 用いた代償性神経回路 再編メカニズムの解明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	高田 昌彦	京都大学・霊長類研究所・教授	2
A03 公募	15H01438 随意運動神経回路の機 能シフト	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	山下 俊英	大阪大学・医学系研究科・教授	1
A03 公募	15H01443 大脳新皮質神経細胞の 脱落に伴って起きる神 経細胞の新生現象の解 明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	玉巻 伸章	熊本大学・生命科学研究部・教授	1
A03 公募	15H01445 脳出血後のリハビリに よる上肢機能の回復過 程における皮質赤核路 の関与に関する研究	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	飛田 秀樹	名古屋市立大学・大学院医学研究科・ 教授	1
A03 公募	15H01446 成体神経新生を利用し た障害脳神経回路の機 能的再建	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	坪井 昭夫	奈良県立医科大学・医学部・教授	3
A03 公募	15H01450 脳脊髄損傷後再生にお ける神経回路再編の動 態解析－細胞外環境制 御とウイルス導入系－	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	武内 恒成	愛知医科大学・医学部・教授	2
A03 公募	15H01458 大脳基底核変性疾患に おける回路変動と不随 意運動出現の因果関係	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	佐野 裕美	生理学研究所・システム脳科学研究 領域・助教	2
公募研究 計 35 件					

# 研究領域全体に係る事項

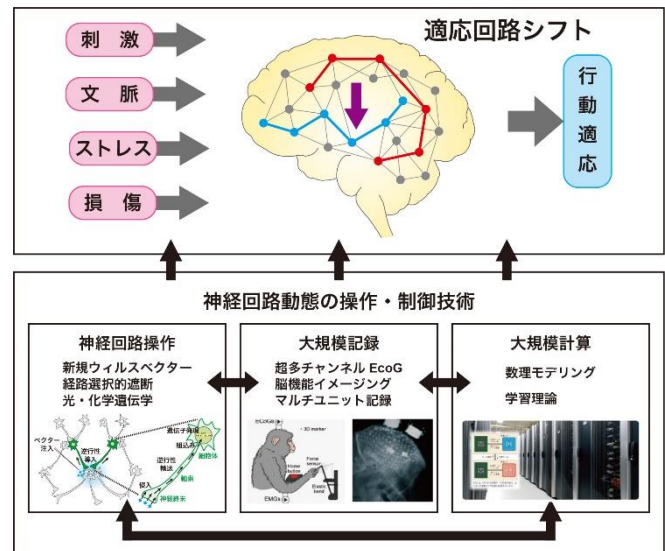
## 1. 研究領域の目的及び概要（2 ページ以内）

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。

### ① 研究領域の研究目的及び全体構想

脳機能の基盤となる神経回路は、発達や学習の段階などの状況に応じて活動の遷移を繰り返し、また、損傷からの回復期においても大規模な回路の再編を示す。たとえば、試行錯誤によって行動を学ぶオペラント学習において、行動を獲得する過程と、それを獲得した後に習慣的に実行する過程では、行動を媒介する回路のネットワークが異なることが知られている。また、脳や脊髄の損傷により運動機能が損なわれるが、訓練あるいはリハビリテーションによって機能回復が認められる際、脳内ではダイナミックな回路の再編が次々と誘導されることが知られている。このような遷移と再編を含めた回路の機能シフトは、環境変化に応じて行動を柔軟に調節するために、また、失われた機能を代償し、回復するために動物にとって極めて重要な適応戦略となっている。回路機能シフトは個体の生存や種の存続に必須であるにも関わらず、それが何故、どのように起きるのかというメカニズムについてはほとんど理解されていない。

本研究領域では、動物が環境に適応するための行動制御に関わる神経回路の機能シフトとして、回路の発達・遷移および回路の損傷に対する機能代償・再編成の動態や機構の解明を目指す。この目的のために、脳全体や複数の領域にまたがる神経活動やその関係性を記録・解析しつつ、その構成要素である個々の神経路や細胞種の機能を操作し、それによって大規模神経回路全体の動的特性がどのように変化するかを行動の変容と関連づけて解析する（右図）。「A01 項目：神経回路動態制御の基盤技術」では、経路選択的な神経回路

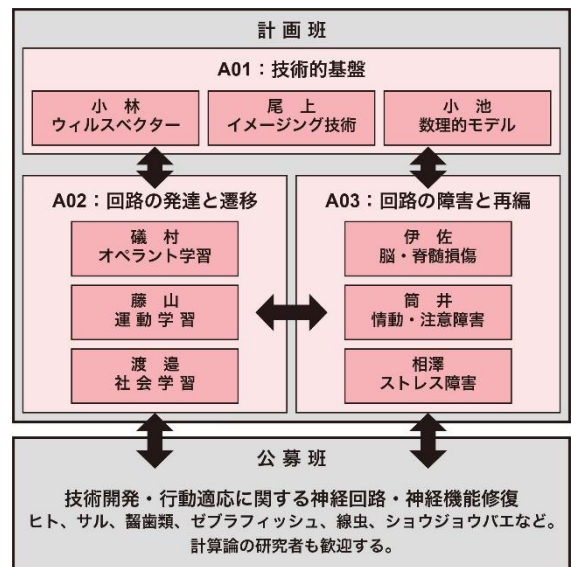


の操作・制御技術（小林班）、神経回路活動の非侵襲的イメージング技術（尾上班）、行動と神経活動を結ぶ数理計算モデル技術（小池班）の開発に取り組み、「A02 項目：行動制御回路の発達と遷移」では、種々の行動の獲得や実行フェーズにおいて学習機能を媒介する神経ネットワークを同定するために、オペラント学習による行動獲得と転換を実現する神経回路制御（磯村班）、運動学習の獲得と実現に関わる神経回路の構造基盤と機能変化（藤山班）、社会学習による音声スキルの獲得と固定化を媒介する神経回路制御（渡邊班）の研究に取り組む。「A03 項目：行動制御回路の障害と再編」では、脳や脊髄の損傷モデルにおいて障害時とそこから回復した際に機能する神経ネットワークを同定するために、脳・脊髄損傷後の機能回復過程における神経回路の動的変容（伊佐班）、情動・注意の制御に関わる大脳皮質間神経回路の適応動態（筒井班）、ストレス対処行動におけるモノアミン制御経路の障害と回復（相澤班）の研究に取り組む。このような学習フェーズ間や障害からの回復期において神経回路がひとつの状態から別の状態へ機能シフトを起こす際の回路モデルを構築し、そのモデルを含めた大規模計測により追跡する。これらの計測から得られたデータおよび神経解剖学的な結合検証するために経路選択的な神経機能の促進、抑制、あるいは活動パターンの変化を誘導することによって各経路に介入することにより機能シフトに関わる神経メカニズムの解明に迫る。



## ② 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

神経回路の機能シフトの機構を理解するためには、多数の情報処理モジュールから構成され、それらが並列的・階層的に結び付いた大規模な神経回路の動態を解明する必要があり、回路の機能要素（細胞種や経路）に特異的な操作技術とマルチスケールな計測・分析技術を組み合わせた、因果論的なアプローチが必要不可欠である。近年、我々の研究グループは、そのような問題を克服するための技術的革新に取り組んできた。本領域では、これらの新しい研究手法を統合し、脳全体さらには筋骨格系も含めた入出力システム全体を見ながら、個々の経路や細胞種の活動を操作し、全体の活動と行動がどう変化するかを観察するという、これまでできなかった新しい研究パラダイムを確立する。計画班では、分子神経生物学、脳機能イメージング、システム神経科学、計算論神経科学等を専門とする研究者が緊密に連携するチームを結成し、目的とするパラダイムの実験的検証が可能な動物モデル(齧歯類、鳥類、霊長類)を用いて課題に取り組む(右図)。従来の研究では、大規模な遷移や再編を伴う神経回路の動態を取り扱うことは不可能であり、この課題に取り組むためには、我々の技術を結集してはじめて実践できるパラダイムシフトを必要とする。本研究は、行動を適合理化するために重要な「回路の機能シフト」の機構解明を目指す先端的・革新的な取り組みであり、学術水準の向上および強化に繋がる研究領域であることに疑いない。



## ③ 研究の学術的背景（着想に至った経緯、応募時までの研究成果）

本領域の計画研究班は、学習、運動、情動・注意という行動制御に重要な神経回路の研究を行ってきた。たとえば、領域代表者の小林は、オペラント行動の獲得や実行を媒介する大脳皮質—基底核回路の機構について齧歯類の遺伝子改変モデルを利用した研究を行い、学習の過程において種々の神経経路の役割が変遷することを見出した。伊佐は、マカクザルの脊髄や視覚野損傷モデルを用いて運動機能の代償に関わる脳内神経回路の再編を見出した。磯村は、ラット皮質基底核回路にオペラント行動を特徴づける神経活動を発見し、藤山は、ラット運動学習に関わる神経回路モデルを構築した。渡邊はソングバード皮質基底核内に音声多様性に関わる情報表現を見出した。筒井は、前頭葉における報酬・情動情報の局在・階層性を見出し、相澤は、情動行動に関与する大脳辺縁系・脳幹の機能動態の研究を進めてきた。計画班のそれぞれの専門を活かし、全体が連携を深めることによって、適応のために神経回路が機能シフトを起こす動態メカニズムの解明に取り組もうと考えた。一方、研究技術の側面からみた場合、本課題の達成を可能にする新しい技術革新の中心となるのが、小林らが開発したウィルスベクターを用いた神経回路の選択的機能操作法であり、神経終末部位より遠方に存在する細胞体まで軸索内を輸送され、高頻度な遺伝子導入を示す新規ベクターを開発し、本ベクターを利用して複雑な神経回路を構成する特定の経路のみを選択的に操作することを可能とした。顕著な一例として、小林、伊佐、渡邊らとの連携により、マカクザル脊髄の特定ニューロンの神経伝達を一過性に遮断し、手指の精密把持運動を司る回路の同定に成功した。もうひとつの大きな展開は神経活動記録の大規模化であり、尾上、伊佐により機能的磁気共鳴画像 (fMRI)/陽電子断層撮影法 (PET) が動物モデルに適用され、皮質脳波 (ECoG) 電極記録法や計算技術の発展とあわせ、時間空間的な活動計測が進展した。小池による学習理論モデルの開発も発展し、経路選択的操作の影響を脳全体の活動変化として捉え、数理モデルによりその機構の理解に繋げる新たな研究の展開が可能となった。

## 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ページ以内）

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。

### 【A01 項目：神経回路動態制御の基盤技術】

#### 小林班：経路選択的な神経回路の操作・制御技術

我々の独自の遺伝子操作技術を発展させ、神経回路の経路選択的な活動制御を目的に、光や化学物質に応答して活動をコントロールする新規技術の開発に取り組むとともに、これらの技術を応用し、大脳皮質—基底核—視床を連関する神経ネットワークに着目し、行動の獲得や実行フェーズにおける神経回路の機能シフトのメカニズムの解明を目指す。第一に、二重遺伝子導入法により、経路あるいは細胞種特異的に促進性あるいは抑制性の光受容タンパク質を発現させるとともに、化学遺伝学のための代謝型受容体の発現誘導に成功した。新規の化学遺伝学による活動制御のために、昆虫フェロモン受容体および線虫塩素イオン透過型受容体遺伝子を利用する実験系を確立し、レポーター系統とベクター発現系を樹立した。また、大脳皮質—基底核—視床を連関する神経回路を構成する種々の神経路あるいは細胞種の役割が刺激弁別学習や行動感作の獲得と実行プロセスにおいてシフトすることを見出した。この責任経路あるいは領域の時間変化を脳全体の活動変化として検出するために、尾上班と共同して非侵襲イメージング法による課題の獲得・遂行中の活動記録実験を開始し、今後、小池班の数理計算モデルを用いた分析を加え、行動適応の基盤となる機構の解明に結び付ける。

#### 尾上班：神経回路活動の非侵襲的イメージング技術

PET および MRI による非侵襲イメージング法を用いて、遺伝子改変マウスや非ヒト霊長類であるマカクサルにおける機能的神経回路網を解析するためのイメージング基盤技術を開発し、学習や発達の段階で遷移する神経回路や脳・脊髄損傷後の機能代償に関する回路の特定を目指している。マカクサルを対象とした専用高感度コイルシステムを開発し、神経突起微細構造評価のための高空間分解能拡散強調画像法や安静時大規模脳ネットワークの評価のための fMRI における高時間分解能撮像シーケンスの開発を行い、マウスを対象とした超高感度コイルシステムの導入、高分解能標準脳テンプレートを作成、画素毎形態評価法 (VBM) を確立した。神経変性、脳損傷モデルの機能的神経ネットワークの時空間的変化の解析、遺伝子改変マウスにおける脳活動、拡散テンソル解析、オプトジェネティクスとの併用による特定神経細胞群の刺激による活動の四次元的解析などについて応用展開を進めており、小林班とは、行動適応の基盤となるメカニズムの解明のために、無麻酔下でのラット脳活動イメージング測定技術を使った学習の獲得・実行の過程や障害、および回復過程での機能的神経回路シフトの解析を行っている。

#### 小池班：行動と神経活動を結ぶ数理計算モデル技術

行動を特徴付ける変数として、外部座標系で計測できる情報には限りがある。筋肉、脊髄など、運動を発生・修飾する器官の情報を用いて大量のデータを計算論的モデルにより解析することで、これまで見いだせなかった領野間の運動指令の生成過程を明らかにし、学習過程での情報処理の変化も含めて解明するための技術開発に取り組むとともに、これらの技術を応用し、脳内の回路シフトのメカニズムの解明を目指す。これまでに、行動データとして、それぞれの筋活動だけでなく、協調して活動するシナジーという概念を用いて運動の特徴を反映するシナジーが計算でき、熟練度や病気などにより特有のシナジーが現れることを見いだした。また、脳波から fMRI の情報を用いることでその信号源である信号を推定することで、筋活動を推定するだけでなく、信号源同士の時空間的関係を解析する技術を開発した。これらの技術を伊佐班で計測された ECoG のデータに適応を開始した。また、信号源推定の技術がラットなどの齧歯類にも適応できるかを尾上班と共同で確認している。今後は、他の班員にもこの技術を広め、行動の変化と脳の回路シフトの解明に結びつける。

## 【A02 項目：行動制御回路の発達と遷移】

### 磯村班：オペラント学習による行動獲得と転換を実現する神経回路制御

動物は、目的に応じて適切な行動をとることを試行錯誤と報酬獲得の繰り返しにより、徐々にオペラント学習し、やがて習慣化する。このような目標指向行動の変化の過程には、大脳皮質-基底核回路の並列ループ間での機能シフトが関与していると推察されている。本研究では、オペラント学習中のラットにおける大脳皮質-基底核回路の並列ループ間での機能シフトの仕組みの解明を目指している。まず、頭部固定下のラットに前肢でスパウトレバー操作を実行する行動をオペラント学習させ、その進行の過程や抑制性を安定して観察できる行動課題「キャンセル-シグナル課題」を新規に確立した。この行動課題を遂行中のラットについて大脳皮質、特に一次運動野、二次運動野、眼窩前頭野、後頭頂連合野の神経活動を多領域マルチニューロン記録法により記録し、特に二次運動野と眼窩前頭野を中心に多様な機能的発火活動を多数見出した。現在、実験データを蓄積しつつ、詳細を解析中である。また、研究分担者(酒井)も実験データの解析を支援するとともに、オペラント学習を説明する理論モデル化を進めており、実験と理論の両面から統一的に機能シフトを理解したいと考えている。

### 藤山班：運動学習の獲得と実現に関わる神経回路の構造基盤と機能変化

本研究では、膜移行性シグナルを利用したウィルスベクターを用いて単一神経細胞およびその投射様式の解析を進めるとともに、A01 項目の小林班からパルブアルブミン Cre ラットの提供を受け、Cre リコンビナーゼ依存的にチャンネルロドプシンと赤色蛍光タンパク質 tdTomato を共発現するアデノ随伴ウィルスベクターを使用することで、細胞種特異的な神経経路の解析を、形態学的（静的）および電気生理学的（動的）に進めている。その結果、単一神経細胞標識を用いて、線条体の生化学的・発生学的コンパートメント構造（ストリオソーム・マトリックス構造）に規定される視床線条体投射様式および淡蒼球外節-線条体投射を解明した。さらに、パルブアルブミン Cre ラットとアデノ随伴ウィルスベクターを使用して、形態学的にはドーパミンニューロンにバスケット状にアポジションする淡蒼球外節パルブアルブミンニューロン由来の軸索終末を発見し、スライス標本を用いたホールセル記録において、光刺激により淡蒼球外節パルブアルブミン陽性ニューロンが黒質緻密部のドーパミンニューロンを直接抑制することを解明した。

### 渡邊班：社会学習による音声スキルの獲得と固定化を媒介する神経回路制御

音声学習中に神経活動依存的な転写因子である CREB のリン酸化が亢進することから、社会的接触を媒介する神経情報と転写因子 CREB の関係について解析を進めた。できる限り先天的な要素を排除するために、オスの仮親を 2nd チューターとして音声学習をさせたところ、「地鳴き (call)」と呼ばれる先天的な音声の音韻には CREB の活性は影響しないが、後天的な学習によって獲得される「さえずり (song)」の音韻制御には、CREB の活性化が必須であることが明らかとなった(Abe et al., PNAS 2015)。CREB 活性化に至る上流のシグナル分子動態と神経情報の推移を解析するために内視顕微鏡によるイメージングの条件検討に取り組み、自由行動下でのイメージング技術を確立しつつある。さらにソングバードでの音声学習に関する知見から、種を超えて普遍的な神経回路機構を見出すために、種間の比較が容易な分子レベルの解析にも有用な内視顕微鏡による FRET イメージングの条件検討に取り組み、マウスの認知行動課題実施中に同技術を使った計測を行う予定である。マウスの認知行動課題としてオペラント学習を行い、ソングバードの音声制御系と相同な大脳皮質-基底核回路を計測対象とすることで、哺乳類と鳥類に共通する知見が得られると期待している。

## 【A03 項目：行動制御回路の障害と再編】

### 伊佐班：脳・脊髄損傷後の機能回復過程における神経回路の動的変容

サルの上肢 C5 髄節で側索背側部を通過する皮質脊髄路を遮断すると、一過性に手指が麻痺するが、訓練により 1-2 か月で精密把持運動が回復するというモデルを用いて、中枢神経系の回路シフトを研究してきた。その結果、脳機能イメージングと局所機能障害実験により、損傷前は、反対側の一次運動野 (M1) が主に運動に寄与するのに対し、回復初期 (損傷後 1 か月) では両側 M1、そして安定期 (回復後 3-4 ヶ月) では反対側の M1 と両側の運動前野 (PM) が回復に寄与することが分かったが、その背景にあるメカニズムは不明だった。今回、2 頭のサルにおいて、両側の M1 と PM に 15 チャンネルずつの皮質脳波電極を慢性的に留置し、健常時から回復過程の活動を縦断的に記録し、その大規模データを次元圧縮と Granger 因果の手法を用いて解析したところ、2 つの主要なネットワークの存在がわかった。ひとつめは、運動遂行中に反対側の PM から M1 へ向かう high- 帯域の周波数の活動の流れで、もう一つは運動開始前から運動遂行中に反対側 PM 及び M1 から同側 PM 及び M1 へ交叉する 帯域の信号の流れである。前者は損傷後一過性に亢進するが、すぐに低下するのに対し、後者は回復過程に並行して増加し、回復が安定するとやや低下する。このような回路の機能シフトが機能回復の基盤となっている可能性が示唆された。

### 筒井班：情動・注意の制御に関わる大脳皮質間神経回路の適応動態

サルの前部帯状回 (ACC) の前方部とその周辺の内側前頭連合野 (mPFC) の神経活動を低頻度経頭蓋磁気刺激 (rTMS) により抑制すると、自発行動量の減少、課題遂行意欲の低下、社会行動の消極化などの症状が現れることを見出した。数日間にわたって同領域への低頻度 rTMS 施術を続けると、長期間にわたってその症状が持続することが明らかになった。一方で、前頭葉のほかの領域を同様に刺激しても、そのような情動や気分に対する目立った影響はなく、ACC とその周辺の mPFC が情動・気分の調節にとりわけ重要な役割を果たしていることが明らかになった。遅延反応課題を遂行中のサルの大脳皮質の異なる領域に連発 TMS を施し、その結果に生じる行動の障害を調べた。遅延期間の開始直後における DLPFC への TMS は対側視野にターゲットがある条件での成績を、遅延期間中の PMC への TMS は対側の手を使った条件での成績を、刺激呈示直前や運動直前の PPC への刺激は同側の手を使って対側視野のターゲットに対して反応する条件での成績を、それぞれ低下させることが明らかになった。DLPFC、PMC、PPC の役割分担が明らかになるとともに、課題の進行に伴って、情報処理を主導している皮質領域がシフトしていることが示唆された。

### 相澤班：ストレス対処行動におけるモノアミン制御経路の障害と回復

拘束や恐怖等のストレス環境におかれた動物は「すくみ」や回避といった受動的行動もしくは「もがき」や攻撃などの能動的行動のいずれかを二者択一的なストレス対処行動を示す。広範囲の大脳神経活動を修飾し意思決定に関与する事で知られるモノアミン神経系とその制御経路は、このようなストレス対処行動の適応的シフトに関与する可能性が高い。本研究では、これまでに領域内の A02 磯村班と共同し脳幹部モノアミン産生領域に入力を送る手綱核がストレス下における適応行動を受動的対処行動へとシフトさせる事を明らかにし論文発表した。さらに、領域内の A01 小林班及び A03 伊佐班と共同し、ゲノム編集と高効率ウィルスベクターを組み合わせた in vivo ノックアウト技術を開発し、ドーパミン受容体等のモノアミン制御経路に発現する分子の特異的解析が可能となった。また、複数の線条体垂領域におけるドーパミン放出の高速測定技術 (多点ボルタンメトリー法) を開発し、尾懸垂ストレスのマウスを用いて、能動的対処行動へと行動が遷移する際の脳内ドーパミンの動態を明らかにした。今後、これらの技術を組み合わせ、ストレス対処行動の障害や回復に重要な経路や神経回路修飾法を見出し、適応回路機能シフトの実態に迫る。

### 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ページ以内）

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。

本領域の提案に対する審査結果の所見では、行動適応の基盤となる神経回路の機能シフトの解明を図る提案として成果が期待されること、また神経回路を操作する最新技術を駆使することによって、動物種の壁を越えて行動と適応の統合的な研究領域を可能としている点で高い評価を得た。一方、様々な動物種を用いて共通性を見出そうとする計画構成となっているが、そのための具体的な方策がやや不十分な点も見受けられるとのご指摘をいただいた。本領域では、齧歯類、鳥類、マカクザルを主な実験動物として用い、それぞれの研究班が特徴的な行動課題を用いて研究を進めている。動物種や行動課題は異なるものの、その行動プロセスで起こる脳内の活動をイメージングや電気生理学的手法で捉え、そこに経路選択的な操作・介入を行うことによって特定の経路や細胞種の機能と行動との因果関係を見出すとともに、数理計算モデルの技術を導入し、回路シフトの機構を明らかにしようとする方法論において質的に類似のアプローチを用いて課題に取り組んでいる。このアプローチを揃えることによってデータの種類や品質が互いに比較検討可能なものとなる。また、行動の発現や変容を起こす基盤となる神経回路の構造について、上記の実験動物種で比較解析を行い、構造基盤としての共通性や相違点を明らかにする計画である。総括班活動では、上記のように、共通研究プラットフォームの整備に向けて、ウィルスベクター系、脳機能イメージング、数理モデリング等の技術を活用できるように、基本技術の教習から具体的な共同研究の事例の紹介までを含めたワークショップやチュートリアル等を開催しており、今後も継続していく予定である。さらに、それぞれの研究成果を領域班会議において発表・議論することによって、様々な動物種の脳内で起こる回路シフトの動態・機構に認められる共通点とそれぞれに特徴的な点を明らかにし、「行動適応を担う回路機能シフトの動態と機構」の全容の解明を進めていく考えである。

また、本領域の国際活動支援に対する審査結果所見では、国際的に評価の高い研究者の招聘や若手研究者の海外派遣を促進する計画となっており、今後多くの国際交流が支援され、有効に機能して領域全体の活性化に寄与することが期待されている。一方で、国際活動支援班内の各組織の具体的な役割や研究成果の目標などが明記されておらず、本研究課題全体としてのアウトカムがイメージしにくく、今後領域全体の活性化につなげるために、多種多様な個別の国際交流を総括し、その成果を全体に還元する仕組みづくりが必要であるとの示唆を得た。このコメントに対応して、個々の計画班の国際活動支援に係る役割の記載が書類上不鮮明であったが、計画研究の役割に基づいて国際活動支援を展開することを確認し、その成果を計画研究の発展につなげ、計画班間の連携を通じて、領域全体の発展に結びつけることを再度確認した。個別の国際交流の成果を全体に還元する仕組みとして、総括班会議において、毎年度、国際活動支援の成果報告会を開催することとし、各班の活動を紹介し、その成果を総括班として共有することとした。平成27年度の活動については本年6月30日—7月1日に開催を予定している第3回の領域会議の会期中に行う第5回の総括班会議において成果報告会を実施する予定である。この報告会を通じて、それぞれの計画班の成果をお互いに取り入れるとともに、新たな共同研究や技術交流を企画し、領域全体の連携を深める計画である。

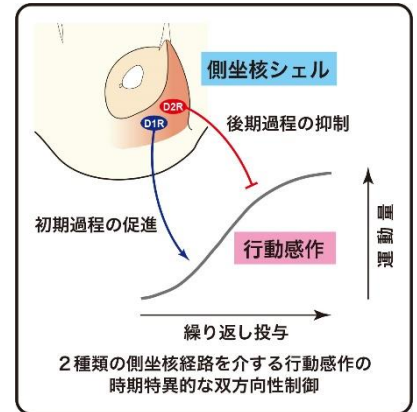
4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する]  
（3 ページ以内）

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。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

【A01 項目 計画研究・公募研究】

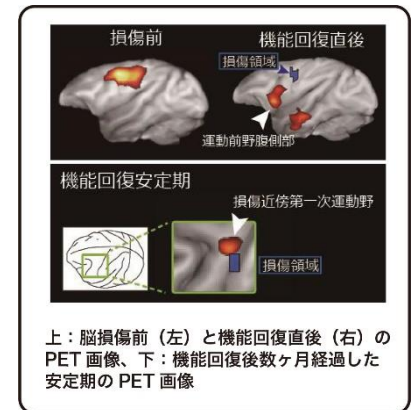
1. Differential roles of the nucleus accumbens shell neurons containing dopamine D1 and D2 receptors in behavioral sensitization. Kai N, Nishizawa K, Ueda S, \*Kobayashi K. *J Neurochem* 135: 1232-1241 (2015).

経路選択的な細胞除去技術を利用して、行動感作の形成過程における側坐核のドーパミン D1 あるいは D2 受容体を含有する投射神経細胞の役割を解析した。D1 受容体経路はドーパミン放出に関係して行動獲得の初期過程を促進し、D2 受容体経路はその後期過程を抑制的に制御することが判明した。行動感作の進行過程で 2 種類の投射経路が双方性に機能のシフトを起こすことが示唆された。



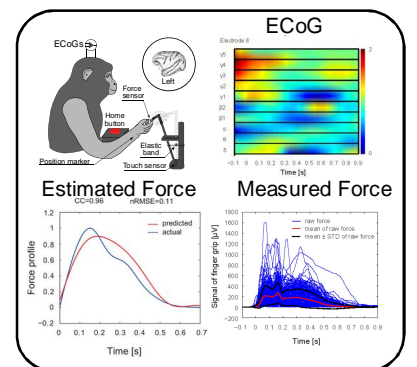
2. Temporal Plasticity Involved in Recovery from Manual Dexterity Deficit after Motor Cortex Lesion in Macaque Monkeys. \*Murata Y, Higo N, Hayashi T, Nishimura Y, Sugiyama Y, Oishi T, Tsukada H, Isa T, Onoe H. *J Neurosci* 35: 84-95 (2015).

PET による脳機能イメージング法を利用して大脳皮質一次運動野損傷モデルサルにおいてリハビリテーションによる運動機能の回復過程での機能的神経ネットワークの時空間的变化の解析を行った。回復時には残存する脳領域の活動が変化し損傷した領域の機能を肩代わりしていた。本研究成果は、脳機能のメカニズムに基づいた新しいニューロリハビリテーションの方法を構築する上で鍵となる。



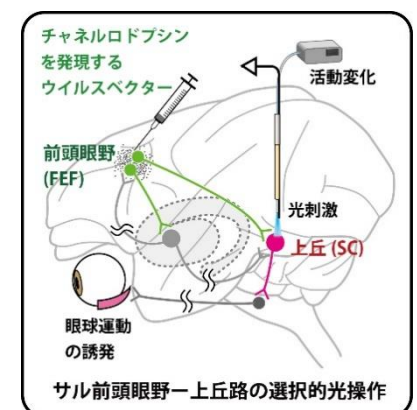
3. Decoding grasp force profile from electrocorticography signals in non-human primate sensorimotor cortex. Chen C, \*Shin D, Watanabe H, Nakanishi Y, Kambara H, Yoshimura N, Nambu A, Isa T, Nishimura Y, Koike Y. *Neurosci Res* 83: 1-7 (2014).

サルの運動関連領域の活動を ECoG により計測し、同時に計測したレバーの把持力を推定した。生理学的研究と計算論的研究の融合研究により脳活動と行動(力)の関係が調べられ、力の推定に相関のある脳部位が解析された。その結果、中心溝に近い運動野の活動が力の推定に寄与していることが分かった。



4. Neuronal and behavioural modulations by pathway-selective optogenetic stimulation of the primate oculomotor system. Inoue K, Takada M, \*Matsumoto M. *Nat Commun* 6: 8378 (2015).

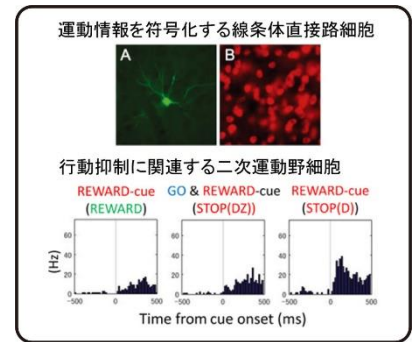
霊長類において世界で初めて標的の神経路を光によって活性化することに成功した。サル前頭眼野ニューロンに ChR2 を発現させ、上丘へ光照射を行った結果、前頭眼野—上丘路の活動上昇とともに、眼球運動が誘発されることが確認された。本手法は、霊長類において特定の神経路が学習や機能回復に伴ってその機能をシフトさせたことを検出する、有用な神経回路制御技術となる。



【A02 項目 計画研究・公募研究】

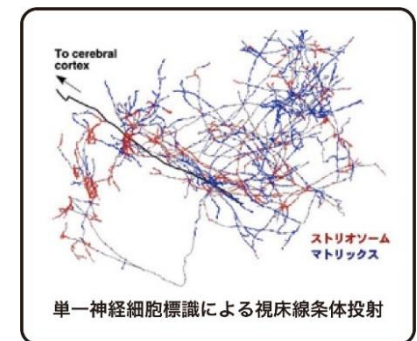
1. Reward-modulated motor information in dorsolateral striatum neurons. \*Isomura Y. **Advances in Cognitive Neurodynamics (IV)**, ed. Liljenström, Springer (New York), 459-464 (2015).

ラットのオペラント学習行動に関与する大脳皮質-基底核ループ各領域の行動関連活動をマルチニューロン記録により順次解析している。大脳基底核では直接路も間接路も運動情報と報酬情報を伝えていた。大脳皮質では一次運動野、二次運動野、後頭頂連合野、眼窩前頭野が行動の実行と抑制にそれぞれ特徴ある活動を示した。



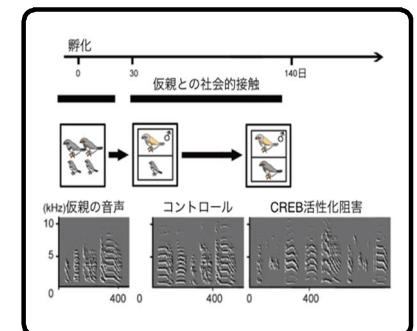
2. Quantitative analysis of the projection of individual neurons from the midline thalamic nuclei to the striosome and matrix compartments of the rat striatum. Unzai, Kuramoto, E, Kaneko, T, \*Fujiyama F. **Cereb Cortex in press** (2016).

ウィルスベクターによる単一神経細胞標識法により、視床線条体投射を解析した。視床線条体投射は線条体内を不規則に広がるストリオソーム/マトリクス構造に規定され、各々のコンパートメントに特異的に投射する視床垂核は、その線条体領域を支配する大脳皮質へ投射することが初めて明らかになった。



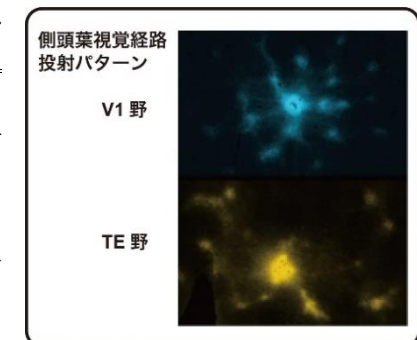
3. Transgenic songbirds with suppressed or enhanced activity of CREB transcription factor. \*Abe K, Matsui S, \*Watanabe D. **Proc Natl Acad Sci USA** 112:7599-7604 (2015).

分子遺伝学的に CREB 活性操作を行い、音声学習における CREB の関与について解析した。CREB 活性阻害は、先天的な音声(call)には影響しないが、学習により獲得される音声(song)の音韻制御に影響することから、後天的な音声スキルの獲得に CREB の活性化が必須であることが示唆された。



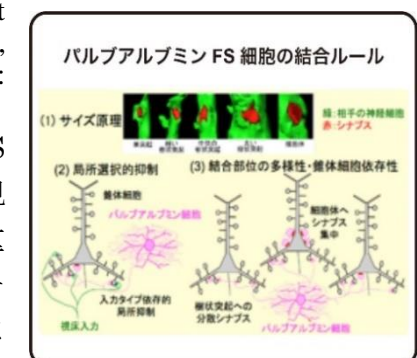
4. Postnatal development of intrinsic horizontal axons in macaque inferior temporal and primary visual cortices. Wang Q, Tanigawa H, \*Fujita I. **Cereb Cortex in press** (2016).

大脳皮質の領野内在性神経連絡の重要な要素である錐体細胞水平軸索の投射パターンは側頭葉視覚経路の初段 V1 野と最終段 TE 野の間で大きく異なる。この投射パターンは生後 1 週には原型ができているものの、その後の長期の発達過程を経て成体型の特徴を獲得する。この神経回路最適化には長時間を要する。



5. Functional effects of distinct innervation styles of pyramidal cells by fast spiking cortical interneurons. \*Kubota Y, Kondo S, Nomura M, Hatada S, Yamaguchi N, Mohamed AA, Karube F, Lübke J, Kawaguchi Y. **eLife** 4: e07919 (2015).

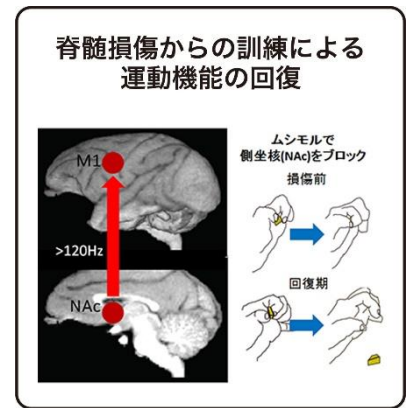
電気生理と電子顕微鏡の手法で、前頭皮質パルブアルブミン FS 細胞のシナプス結合を定量解析した。認知学習やそれに伴う振動現象に関与する FS 細胞の定量的結合のルールに関するいくつかの重要な情報が明らかとなった。本研究は、藤山班との連携および数理モデルとの異分野融合によって行われたとともに、国際共同研究によって得られた成果である。



【A03 項目 計画研究・公募研究】

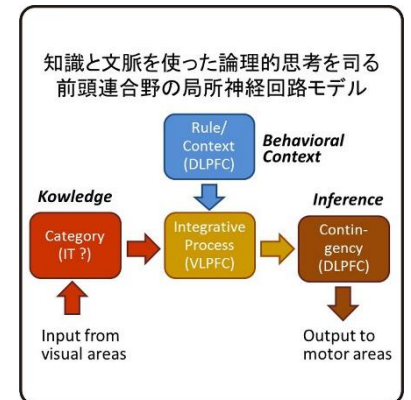
1. Function of the nucleus accumbens in motor control during recovery after spinal cord injury. Sawada M, Kato K, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Onoe H, Isa T, \*Nishimura Y. *Science* 350: 98-101 (2015).

サルの頸髄で皮質脊髄路を遮断すると、一過性に手指が麻痺するが、訓練により 1-2 か月で精密把持運動が回復する。その際、損傷反対側の運動野の活動が亢進するが、今回、回復初期に選択的に、モチベーションの中核とされる側坐核から運動野への高周波帯域の信号の流れが増強し、運動野の活動を亢進させることが機能回復の基盤にあることが明らかになった。



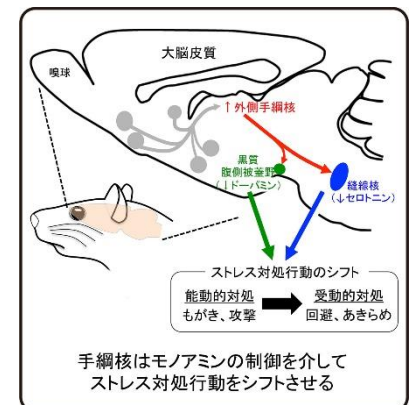
2. Representation of functional category in the monkey prefrontal cortex and its rule-dependent use for behavioral selection. \*Tsutsui KI, Hosokawa TA, Yamada M, Iijima T (Å equally contributed) *J Neurosci* 36: 3038-3048. (2016).

注意や情動の制御に中心的な役割を果たしている前頭連合野内の情報処理特性を明らかにするために、課題行動中のサルより単一ニューロン活動を記録した。記録したニューロン活動を情報論的処理に基づいて解析したところ、前頭連合野では、感覚入力をカテゴリなどの認知的枠組みに照合することによって、将来事象の予測をしている可能性が示唆された。



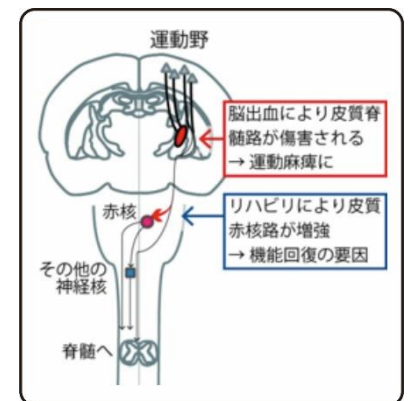
3. Glial dysfunction in the mouse habenula causes depressive-like behaviors and sleep disturbance. Cui W, Mizukami H, Yanagisawa M, Aida T, Nomura M, Isomura Y, Takayanagi R, Ozawa K, \*Tanaka K, \*Aizawa H. *J Neurosci* 34: 16273-16285 (2014)

ストレス下における動物の対処行動シフトには脳幹部の限られた領域から大脳の広範な神経回路活動を修飾する脳内モノアミンが関与する可能性が高い。脳内モノアミン代謝を制御する手綱核の活動を過剰に活性化させたマウスは、急性及び慢性ストレス下において無動や回避などの受動的な対処行動へと行動がシフトしており、うつ病様の行動異常を示すことが明らかとなった。



4. Causal link between the cortico-rubral pathway and functional recovery through forced impaired limb use in rats with stroke. Ishida A, Isa K, Umeda T, Kobayashi K, Kobayashi K, Hida H, Isa T. *J Neurosci* 36: 455-467 (2016).

脳内(内包)出血後の麻痺肢への集中的リハビリテーションによる上肢機能の回復メカニズムを解析した。リハビリテーションによる出血側運動野の体部位再現マップの拡大と赤核投射の増加を確認し、皮質赤核路とリハビリテーションによる上肢機能回復の因果関係を証明した。経路選択的神経遮断法による明確な因果関係の証明は、領域内連携による成果である。





## 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ページ以内）

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。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

- 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。
- 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。
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したもの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したもののについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください。）。
- 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。

---

【主な論文・書籍等】（以下を含め、国際論文 157 件、国内論文 46 件）

### A01 計画研究・公募研究

1. Altering entry site preference of lentiviral vectors into neuronal cells by pseudotyping with envelope glycoproteins. Kobayashi K, Kato S, Inoue K, Takada M, \*Kobayashi K. **Methods Mol Biol** 1382: 175-186 (2016). 査読有
2. Differential roles of the nucleus accumbens shell neurons containing dopamine D1 and D2 receptors in behavioral sensitization. Kai N, Nishizawa K, Ueda S, \*Kobayashi K. **J Neurochem** 135: 1232-1241 (2015). 査読有
3. Distinct roles of basal forebrain cholinergic neurons in spatial and object recognition memory. Okada K, Nishizawa K, Kobayashi T, Sakata S, \*Kobayashi K. **Sci Rep** 5: 13158 (2015). 査読有
4. Double virus vector infection to the prefrontal network of the macaque brain. Oguchi M, Okajima M, Tanaka S, Koizumi M, Kikusui T, Ichihara N, Kato S, Kobayashi K, \*Sakagami M. **PLoS One** 10: e0132825 (2015). 査読有
5. Enhanced flexibility of place discrimination learning by targeting of striatal cholinergic interneurons. Okada K, Nishizawa K, Fukabori R, Kai N, Shiota A, Ueda S, Tsutsui Y, Sakata S, Matsushita N, \*Kobayashi K. **Nat Commun** 5: 3778 (2014). 査読有
6. Application of q-Space Diffusion MRI for the Visualization of White Matter. Fujiyoshi K, Hikishima K, Nakahara J, Tsuji O, Hata J, Konomi T, Nagai T, Shibata S, Kaneko S, Iwanami A, Momoshima S, Takahashi S, Jinzaki M, Suzuki N, Toyama Y, \*Nakamura M, \*Okano H. **J Neurosci** 36: 2796-808 (2016). 査読有
7. Temporal Plasticity Involved in Recovery from Manual Dexterity Deficit after Motor Cortex Lesion in Macaque Monkeys. \*Murata Y, Higo N, Hayashi T, Nishimura Y, Sugiyama Y, Oishi T, Tsukada H, Isa T, Onoe H. **J Neurosci** 35: 84-95 (2015). 査読有
8. Optogenetic Activation of CA1 Pyramidal Neurons at the Dorsal and Ventral Hippocampus Evokes Distinct Brain-Wide Responses Revealed by Mouse fMRI. \*Takata N, Yoshida K, Komaki Y, Xu M, Sakai Y, Hikishima K, Mimura M, Okano H, \*Tanaka KF. **PLoS One** 10: e0121417 (2015). 査読有
9. A voxel-based analysis of brain activity in high-order trigeminal pathway in the rat induced by cortical spreading depression. \*Cui YL, Toyoda H, Sako T, Onoe K, Hayashinaka E, Wada Y, Yokoyama C, Onoe H, Kataoka Y, Watanabe Y. **NeuroImage** 108: 17-22 (2015). 査読有
10. Individualistic weight perception from motion on a slope. Kalanyu ZA, Shin D, Kambara H, Yoshimura N, \*Koike Y. **Sci Rep** 13: 25432 (2016). 査読有
11. Decoding of Covert Vowel Articulation Using Electroencephalography Cortical Currents, \*Yoshimura N, Nishimoto A, Belkacem AN, Shin D, Kambara H, Koike Y. **Front Neurosci** 10: 1-15 (2016). 査読有
12. ◎Decoding grasp force profile from electrocorticography signals in non-human primate sensorimotor cortex. Chen C, \*Shin D, Watanabe H, Nakanishi Y, Kambara H, Yoshimura N, Nambu A, Isa T, Nishimura Y, Koike Y. **Neurosci Res** 83: 1-7 (2014). 査読有
13. ◎Dissociable neural representations of wrist motor coordinate frames in human motor cortices. \*Yoshimura N, Jimura K, DaSalla Charles S, Shin D, Kambara H, Hanakawa T, Koike Y. **NeuroImage** 97: 53-61 (2014). 査読有
14. The neural circuitry that functions as a switch for courtship versus aggression in Drosophila males. Koganezawa M, Kimura K, \*Yamamoto D. **Curr Biol in press** (2016). 査読有
15. Corticofugal GABAergic projection neurons in the mouse frontal cortex. Tomioka R, Sakimura K, Yanagawa Y. **Front Neuroanat** 9: 133 (2015). 査読有
16. Homeostatic changes in neuronal network oscillations in response to continuous hypoperfusion in the mouse forebrain. Nishimura Y, Abe R, \*Sasaki T, \*Ikegaya Y. **Neurosci Res in press** (2016). 査読有
17. Subcellular calcium dynamics during juvenile development in mouse hippocampal astrocytes. Nakayama R, \*Sasaki T, Tanaka KF, \*Ikegaya Y. **Eur J Neurosci** 43: 923-932 (2016). 査読有
18. Early failures benefit subsequent task performance. Igata H, \*Sasaki T, \*Ikegaya Y. **Sci Rep** 6: 21293 (2016). 査読有
19. Comprehensive behavioral analysis of male Ox1r (-/-) mice showed implication of orexin receptor-1 in mood, anxiety, and social behavior. Abbas MG, Shoji H, Soya S, Hondo M, Miyakawa T, \*Sakurai T. **Front Behav Neurosci** 9:324 (2015). 査読有
20. Cellular clocks in AVP neurons of the SCN are critical for interneuronal coupling regulating circadian behavior rhythm. Mieda M, Ono D, Hasegawa E, Okamoto H, Honma K, Honma S, \*Sakurai T. **Neuron** 85: 11036

1116 (2015). 査読有

21. Afferent inputs to neurotransmitter-defined cell types in the ventral tegmental area. Faget L, Osakada F, Duan J, Ressler R, Johnson AB, Proudfoot JA, Yoo JH, Callaway EM, \*Hnasko TS. **Cell Rep** *in press* (2016). 査読有
22. ScaleS: an optical clearing palette for biological imaging. Hama H, Hioki H, Namiki K, Hoshida T, Kurokawa H, Ishidate F, Kaneko T, Akagi T, Saito T, Saido T, \*Miyawaki A. **Nat Neurosci** 18: 1518-1529 (2015). 査読有
23. Different cortical projections from three subdivisions of the rat lateral posterior thalamic nucleus: a single neuron tracing study with viral vectors. Nakamura H, \*Hioki H, Furuta T, Kaneko T. **Eur J Neurosci** 41: 1294-1310 (2015). 査読有
24. Neuronal and behavioral modulations by pathway-selective optogenetic stimulation of the primate oculomotor system. Inoue K, \*Takada M, \*Matsumoto M. **Nat Commun** 6: 8378. (2015). 査読有
25. Transcallosal projections require glycoprotein M6-dependent neurite growth and guidance. Mita S, Monasterio-Schrader P, Fünfschilling U, Kawasaki T, Mizuno H, Iwasato T, Nave K-A, \*Werner HB, \*Hirata T. **Cereb Cortex** 25: 4111-4125 (2015). 査読有

#### A02 計画研究・公募研究

1. Balanced motor primitive can explain generalization of motor learning effects between unimanual and bimanual movements. \*Takiyama K, Sakai Y. **Sci Rep** 6: 23331 (2016). 査読有
2. Anomalous neuronal responses to fluctuated inputs. \*Hosaka R, Sakai Y. **Phys Rev E** 92: 042705 (2015). 査読有
3. Gamma oscillation and its cross-frequency coupling in the primate hippocampus during sleep. Takeuchi S, Mima T, Murai R, Shimazu H, Isomura Y, \*Tsujiimoto T. **Sleep** 38: 1085-1091 (2015). 査読有
4. Reward-modulated motor information in dorsolateral striatum neurons. \*Isomura Y. *Advances in Cognitive Neurodynamics (IV): Proceedings of the Fourth International Conference on Cognitive Neurodynamics (Liljenström H, ed), pp. 459-464 (2015), Springer Science and Business Media (New York).*
5. Quantitative analysis of the projection of individual neurons from the midline thalamic nuclei to the striosome and matrix compartments of the rat striatum. Unzai T, Kuramoto E, Kaneko T, \*Fujiyama F. **Cereb Cortex** *in press* (2016). 査読有
6. A single-neuron tracing study of arky pallidal and prototypic neurons in healthy rats. \*Fujiyama F, Nakano T, Matsuda W, Furuta T, Udagawa J, Kaneko T. **Brain Struct Funct** *in press* (2016). 査読有
7. The diversity of cortical inhibitory synapses. \*Kubota Y, Karube F, Nomura M, Kawaguchi Y. **Front Neural Circuits** 10: 27 (2016). 査読有
8. Morphological elucidation of basal ganglia circuits contributing reward prediction. \*Fujiyama F, Takahashi S, Karube F. **Front Neurosci** 9: 1-8 (2015). 査読有
9. Selective thalamic innervation of rat frontal cortical neurons. Shigematsu S, Ueta Y, Mohamed AA, Hatada S, Fukuda T, Kubota Y, \*Kawaguchi Y. **Cereb Cortex** 26: 2689-2704 (2016). 査読有
10. Transgenic songbirds with suppressed or enhanced activity of CREB transcription factor. \*Abe K, Matsui S, \*Watanabe D. **Proc Natl Acad Sci USA** 112: 7599-7604 (2015). 査読有
11. © A wireless neural recording system with a precision motorized microdrive for freely behaving animals. Hasegawa T, Fujimoto H, Tashiro K, Nonomura M, Tsuchiya A, \*Watanabe D. **Sci Rep** 5: 7853 (2015). 査読有
12. Simultaneous visualization of extrinsic and intrinsic axon collaterals in Golgi-like detail for mouse corticothalamic and corticocortical cells: a double viral infection method. Watakabe A, Takaji M, Kato S, Kobayashi K, Mizukami H, Ozawa K, Ohsawa S, Matsui R, Watanabe D, \*Yamamori T. **Front Neural Circuits** 8: 110 (2014). 査読有
13. A novel reporter rat strain that conditionally expresses the bright red fluorescent protein tdTomato. \*Igarashi H, Koizumi K, Kaneko R, Ikeda K, Egawa R, Yanagawa Y, Muramatsu S, Onimaru H, Ishizuka T, Yawo H. **PLoS One** 11: e0155687. 査読有
14. © Near-infrared (NIR) up-conversion optogenetics. Hososhima S, Yuasa H, Ishizuka T, Hoque MR, Yamashita T, Yamanaka A, Sugano E, Tomita H, \*Yawo H. **Sci Rep** 5: 16533 (2015). 査読有
15. Adult Drosophila sensory neurons specify dendrite boundaries independently of dendritic contacts through the Wnt5-Drl signaling pathway. Yasunaga K, Tezuka A, Ishikawa N, Dairyo Y, Togashi K, Koizumi H, \*Emoto K. **Genes Dev** 29: 1763-1775 (2015). 査読有
16. Local endocytosis triggers dendrite thinning and pruning in Drosophila sensory neurons. Kanamori T, Yoshino J, Yasunaga K, Dairyo Y, \*Emoto K. **Nat Commun** 6: 6515 (2015). 査読有
17. Top-down regulation of laminar circuit via inter-area signal for successful object memory recall in monkey temporal cortex. Takeda M, Koyano KW, Hirabayashi T, Adachi Y, \*Miyashita Y. **Neuron** 86: 840-852 (2015). 査読有
18. Dopamine or biopterin deficiency potentiates phosphorylation at 40Ser and ubiquitination of tyrosine hydroxylase to be degraded by the ubiquitin proteasome system. Kawahata I, Ohtaku S, Tomioka Y, \*Ichinose H, Yamakuni T. **Biochem Biophys Res Commun** 465: 53658 (2015). 査読有
19. © Single-molecule imaging reveals dynamics of CREB transcription factor bound to its target sequence. Sugo N, Morimatsu M, Arai Y, Kousoku Y, Ohkuni A, Nomura T, Yanagida T, \*Yamamoto N. **Sci Rep** 5: 10662 (2015). 査読有
20. Synapse-dependent and independent mechanisms of thalamocortical axon branching are regulated by neuronal activity. Matsumoto N, Hoshiko M, Sugo N, Fukazawa Y, \*Yamamoto N. **Dev Neurobiol** 76: 323-336. (2016). 査読有
21. Postnatal development of intrinsic horizontal axons in macaque inferior temporal and primary visual

- cortices. Wang Q, Tanigawa H, \*Fujita I. *Cereb Cortex in press* (2016). 査読有
22. Pooled, but not single-neuron, responses in macaque V4 represent a solution to the stereo correspondence problem. Abdolrahmani M, Doi T, Shiozaki HM, \*Fujita I. *J Neurophysiol* 115: 1917-1931 (2015). 査読有
  23. Computation of object size in cortical area V4 as a neural basis for size constancy. Tanaka S, \*Fujita I. *J Neurosci* 35: 12033-12046. 査読有
  24. Regulation of membrane KCNQ1/KCNE1 channel density by sphingomyelin synthase 1. Wu MK, Takemoto M, Taniguchi M, Takumi T, Okazaki T, \*Song WJ. *Am J Physiol Cell Physiol in press* (2016). 査読有
  25. Identification of the somatosensory parietal ventral area and overlap of the somatosensory and auditory cortices in mice. Nishimura M, Sawatari H, Takemoto M, \*Song WJ. *Neurosci Res* 99: 55-61 (2015). 査読有
  26. Involvement of nucleotide diphosphate kinase 2 in the reopening of the sensitive period of filial imprinting of domestic chicks (*Gallus gallus domesticus*). Yamaguchi S, Aoki N, Takehara A, Mori M, Kanai A, Matsushima T, \*Homma KJ. *Neurosci Lett* 612: 32-37 (2016). 査読有り
  27. Critical role of the neural pathway from the intermediate medial mesopallium to the intermediate hyperpallium apicale in filial imprinting of domestic chicks (*Gallus gallus domesticus*). Aoki N, Yamaguchi S, Kitajima T, Takehara A, Katagiri-Nakagawa S, Matsui R, Watanabe D, Matsushima T, \*Homma KJ. *Neuroscience* 308: 115-124 (2015). 査読有
  28. Developmental RacGAPa 2-chimaerin signaling is a determinant of the morphological features of dendritic spines in adulthood. \*Iwata R, Matsukawa H, Yasuda K, Mizuno H, Itohara S, \*Iwasato T. *J Neurosci* 35: 13728-44 (2015). 査読有
  29. Thalamic adenylyl cyclase 1 is required for barrel formation in the somatosensory cortex. Suzuki A, Lee LJ, Hayashi Y, Muglia L, Itohara S, Erzurumlu RS, \*Iwasato T. *Neuroscience* 290: 518-529 (2015). 査読有
  30. Distinct functional modules for discrete and rhythmic forelimb movements in the mouse motor cortex. Hira R, Terada S, Kondo M, \*Matsuzaki M. *J Neurosci* 35: 13311-13322 (2015). 査読有
  31. © Functional effects of distinct innervation styles of pyramidal cells by fast spiking cortical interneurons. \*Kubota Y, Kondo S, Nomura M, Hatada S, Yamaguchi N, Mohamed AA, Karube F, Lübke J, Kawaguchi Y. *eLife* 4: e07919 (2015). 査読有
  32. © Computing reward prediction error: an integrated account of cortical timing and basal-ganglia pathways for appetitive and aversive learning. \*Morita K, Kawaguchi Y. *Eur J Neurosci* 42: 200362021 (2015). 査読有
  33. Temporal structure of neuronal activity among cortical neuron subtypes during slow oscillations in anesthetized rats. Ushimaru M, \*Kawaguchi Y. *J Neurosci* 35: 11988-12001 (2015).
  34. Identity of neocortical layer 4 neurons is specified through correct positioning into the cortex. Oishi K, Nakagawa N, Tachikawa K, Sasaki S, Aramaki M, Hirano S, Yamamoto N, Yoshimura Y, \*Nakajima K. *eLife in press* (2016) 査読有
  35. TNF is required for the production of T-type Ca<sup>2+</sup> channel-dependent long-term potentiation in visual cortex. Sugimura T, Yoshimura Y, \*Komatsu Y. *Neurosci Res* 96: 37-44 (2015). 査読有

#### A03 計画研究・公募研究

1. Signal detection analysis of blindsight in monkeys. Yoshida M, \*Isa T. *Sci Rep* 5: 1-5 (2015). 査読有
2. Increased expression of the growth-associated protein-43 gene after primary motor cortex lesion in macaque monkeys. Murata Y, Higo N, Oishi T, \*Isa T. *Neurosci Res* 98: 64-69 (2015). 査読有
3. ▲Function of nucleus accumbens in motor control during recovery after spinal cord injury. Sawada M, Kato K, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Onoe H, Isa T, \*Nishimura Y. *Science* 350: 98-101 (2015). 査読有
4. In vivo two-photon imaging of dendritic spines in marmoset neocortex. Sadakane O, Watakabe A, Ohtsuka M, Takaji M, Sasaki T, Kasai M, Isa T, Kato G, Nabekura J, Mizukami H, Ozawa K, Kawasaki H, \*Yamamori T. *eNeuro* 2: ENEURO.0019-15 (2015) 査読有
5. \*Isa T, Nishimura Y. Plasticity after partial spinal cord injury-hierarchical organization-. *Neurosci Res* 78: 3-8 (2014). 査読有
6. Neck collar for restraining head and body movements in rats for behavioral task performance and simultaneous neural activity recording. Tateyama Y, Oyama K, Lo CWC, Iijima T, \*Tsutsui KI. *J Neurosci Methods* 263: 68-74. (2016). 査読有
7. Representation of functional category in the monkey prefrontal cortex and its rule-dependent use for behavioral selection. \*Tsutsui KI, Hosokawa T, Yamada M, Iijima T (Equally contributed) *J Neurosci* 36: 3038-3048. (2016). 査読有
8. Discrete coding of stimulus value, reward expectation, and reward prediction error in the dorsal striatum. Oyama K, Tateyama Y, Hernádi I, Tobler PN, Iijima T, \*Tsutsui KI. *J Neurophysiol* 114: 2600-2615 (2015). 査読有
9. Effects of G-gene deletion and replacement on rabies virus vector gene expression. Sato S, Ohara S, Tsutsui KI, \*Iijima T. *PLoS ONE* 10: e0128020 (2015). 査読有
10. Dopaminergic and serotonergic modulation of anterior insular and orbitofrontal cortex function in risky decision making. Ishii H, Ohara S, Tobler PN, Tsutsui KI, Iijima T. \**Neurosci Res* 92: 53-61 (2015). 査読有
11. Glial dysfunction in the mouse habenula causes depressive-like behaviors and sleep disturbance. Cui W, Mizukami H, Yanagisawa M, Aida T, Nomura M, Isomura Y, Takayanagi R, Ozawa K, \*Tanaka K, \*Aizawa H. *J Neurosci* 34: 16273616285 (2014). 査読有
12. ©Atomistic design of microbial opsin-based blue-shifted optogenetics tools. Kato HE, Kamiya M, Sugo S,

- Ito J, Taniguchi R, Orito A, Hirata K, Inutsuka A, Yamanaka A, Maturana AD, Ishitani R, Sudo Y, Hayashi S, \*Nureki O. **Nat Commun** 6: 7177 (2015). 査読有
13. How genetically engineered systems are helping to define, and in some cases redefine, the neurobiological basis of sleep and wake. \*Fuller PM, \*Yamanaka A, \*Lazarus M. **Temperature** 2: 406-417 (2015). 査読有
  14. A CDC42EP4/septin-based perisynaptic glial scaffold facilitates glutamate clearance. Ageta-Ishihara N, Yamazaki M, Konno K, Nakayama H, Abe M, Hashimoto K, Nishioka T, Kaibuchi K, Hattori S, Miyakawa T, Tanaka K, Huda F, Hirai H, Hashimoto K, Watanabe M, Sakimura K, \*Kinoshita M. **Nat Commun** 6: 10090 (2015). 査読有
  15. Methods for immunoblot detection and high-resolution subcellular mapping of septin subunits in mammalian nervous systems. Parajuli LK, Ageta-Ishihara N, Ageta H, Fukazawa Y, \*Kinoshita M. **Methods Cell Biol in press** (2016). 査読有
  16. Reorganization of corticospinal tract fibers after spinal cord injury in adult macaques. \*Nakagawa H, Ninomiya T, Yamashita, T, Takada M. **Sci Rep** 5:11986 (2015). 査読有
  17. Microglia in central nervous system repair after injury. Jin X, \*Yamashita T. **J Biochem in press** (2016). 査読有
  18. Glutamate Decarboxylase 67 Deficiency in a Subset of GABAergic Neurons Induces Schizophrenia-Related Phenotypes. Fujihara K, Miwa H, Kakizaki T, Kaneko R, Mikuni M, Tanahira C, Tamamaki N, Yanagawa Y. **Neuropsychopharmacology** 40: 2475-86 (2015). 査読有
  19. Causal link between the cortico-rubral pathway and functional recovery through forced impaired limb use in rats with stroke. Ishida A, Isa K, Umeda T, Kobayashi K, Kobayashi K, Hida H, \*Isa T. **J Neurosci** 36: 455-467 (2016). 査読有 (融合論文の場合、生物学と工学)
  20. Molecular mechanisms regulating the dendritic development of newborn olfactory bulb interneurons in a sensory experience-dependent manner. Yoshihara S, Takahashi H, \*Tsuboi A. **Front Neurosci** 9: 514 (2016). 査読有
  21. Odorant Receptor Gene Regulation. \*Tsuboi A, \*Sakano H. Handbook of Olfaction and Gustation, Third Edition, Wiley-Blackwell 6: 123-132 (2015). 査読有
  22. A newly identified mouse hypothalamic area having bidirectional neural connections with the lateral septum: the perifornical area of the anterior hypothalamus rich in chondroitin sulfate proteoglycans. Horii-Hayashi N, Sasagawa T, Hashimoto T, Kaneko T, \*Takeuchi K, Nishi M. **Eur J Neurosci** 42: 2322-2334 (2015). 査読有
  23. Zonisamide induces striatonigral dopaminergic neurodegeneration in a mouse genetic model of Parkinson's disease. Sano H, Murata M, \*Nambu A. **J Neurochem** 134: 371-381 (2015). 査読有

【主なメディア報道等】(以下を含め、合計 152 件)

**A01 計画研究・公募研究**

1. 「場所の記憶と物体の記憶：2 神経細胞の役割解明」 福島民友 2015 年 8 月 7 日
2. 「アルツハイマー型認知症：新薬や治療法開発に光」 福島民報 2015 年 8 月 7 日
3. 「問題解決型ロボに注目」 日刊工業新聞 2014 年 7 月 18 日
4. 「人の隣で働くロボット・夢の「一体化」へ」 ワールドビジネスサテライト・テレビ東京 2014 年 7 月 23 日
5. 「横浜 ROBOT～ともに暮らすロボットたち～」 ハマナビ・テレビ神奈川 2014 年 9 月 27 日
6. 「東大、マウスの行動を解析し学習初期に失敗するほど成績が伸びることを発見」 日本経済新聞 2016 年 2 月 17 日
7. 「マウス実験 初期に失敗するほど成績伸びる」 日本テレビ 2016 年 2 月 17 日
8. 「脳細胞 体内時計を安定」 北國新聞 2015 年 3 月 5 日
9. 「ナルコレプシー」 NHK E テレビ ハートネット TV 2016 年 2 月 2 日
10. 「動物はなぜ眠るのか～睡眠の科学～」 NHK E テレビ 地球ドラマチック 2016 年 4 月 16 日
11. 「アルツハイマー病の組織病変をズームインー老齢マウスやヒトの死後脳に適応可能な新しい透明化技術」 理化学研究所ウェブサイト、2015 年 9 月 15 日
12. 「サルの大脳神経 光で操作」、日本経済新聞、2016 年 9 月 22 日
13. 「光で脳刺激 神経操る」、読売新聞、2016 年 10 月 26 日
14. 「超の世界・霊長類の大脳神経回路を光で操作」、自動車技術、2016 年 3 月
15. 「光の刺激で大脳神経の操作に成功」、関西テレビ(関西のニュース)、2016 年 9 月 22 日

**A02 計画研究・公募研究**

1. 「謎に満ちた手を動かす仕組み」 科学新聞 2015 年 3 月 27 日
2. 「青色光で筋肉成長・ALS 治療開発法に道」 河北新報 2015 年 4 月 2 日
3. 「光により筋肉を再生」 東北大学新聞 2015 年 4 月 22 日
4. 「東北大など、赤外光で脳の神経活動を制御する要素技術を開発」 日刊工業新聞(電子版) 2015 年 11 月 11 日
5. 「大脳神経のスパイン構造、形成の仕組み解析 遺伝研の研究グループ」 伊豆新聞 2015 年 10 月 15 日
6. 「記憶形成に関わるスパイン 遺伝研理研 形態調整の仕組み明らかに」 科学新聞 2015 年 10 月 23 日

### A03 計画研究・公募研究

1. 「鬱病に似た症状を発症：マウス脳で細胞発見 東京医科歯科大学」日経産業新聞 2014年12月5日
2. 「東京医科歯科大、グリア細胞の機能不全がうつ病に似た行動異常を引き起こすことを発見」財経新聞 Web、2014年12月5日
3. 「東京医科歯科大など、うつ状態引き起こす脳神経の状態解明ーグリア細胞の活動関与」日刊工業新聞 2014年12月4日
4. 「興奮性神経伝達物質をシナプスから浄化する仕組みを解明」医療技術ニュース 2016年1月8日
5. 「脳出血まひ 改善なぜ？リハビリすると神経に新ルート」朝日新聞 2016年1月14日
6. 「リハビリ効果 科学で解明 脳出血でまひ 神経回路増強 生理学研と名市大」読売新聞 2016年1月14日
7. 「脳出血後の集中リハビリ効果の仕組み解明 代替神経が増強、効率的な運動機能の回復が期待」産経新聞 2016年1月14日
8. 「脳出血後 集中リハビリ効果 代替神経で運動機能回復 生理学研など ラット実験」毎日新聞 2016年1月14日
9. 「脳出血後のリハビリ 仕組み解明 神経増強で機能回復 生理学研など」日本経済新聞 2016年1月14日
10. 「脳卒中リハビリ 代替神経で伝達 名市大など 回復過程を解明」中日新聞 2016年1月14日
11. 「リハビリ効果の仕組み解明 生理学研と名市大 脳出血後、代替神経が増強」中部経済新聞 2016年1月14日
12. 「リハビリ効果の仕組み解明 脳出血後、代替神経が増強」北海道新聞、東奥日報、デーリー東北、岩手日報、河北新報、秋田魁新報、山形新聞、福島民友、東京新聞、下野新聞、上毛新聞、千葉日報、神奈川新聞、新潟日報、北日本新聞、福井新聞、信濃毎日新聞、岐阜新聞、静岡新聞、京都新聞、大阪日日新聞、神戸新聞、日本海新聞、山陰中央新報、山陽新聞、中国新聞、徳島新聞、四国新聞、愛媛新聞、高知新聞、西日本新聞、佐賀新聞、長崎新聞、熊本日日新聞、大分合同新聞、宮崎日日新聞、南日本新聞、琉球新報、沖縄タイムス 2016年1月14日
13. 「解明 リハビリはなぜ効く？」 CBC テレビ「イッポウ」 2016年1月18日
14. “Link between intensive post-stroke rehabilitation and recovery demonstrated in rats” Eureka alert! (The Global Source for Science News), 18-Feb-2016
15. 「生理学研など、脳出血による麻痺がリハビリで回復する仕組みを発見」マイナビニュース 2016年1月14日
16. 「リハビリ効果の仕組み解明 脳出血後、代替神経が増強」共同ニュース 2016年1月14日
17. 「脳出血まひ、回復の「道」判明 リハビリ積むと代替神経」朝日新聞デジタル 2016年1月14日
18. 「リハビリ効果、初の科学的解明…生理学研と名市大」読売オンライン 2016年1月14日
19. 「脳卒中リハビリ 代替神経で伝達 名市大など 回復過程を解明」中日新聞 web 中日メディカルサイト 2016年1月14日
20. 「脳出血後の集中リハビリ効果の仕組み解明 代替神経が増強、効率的な運動機能の回復が期待」産経 WEST 2016年1月14日
21. パーキンソン病薬効く仕組み解明、日経産業新聞、2015年5月12日

#### 【ホームページ】

領域ホームページ (<http://www.fmu.ac.jp/acs/>)、その他班員のホームページ 42件

#### 【特許】 2件

#### 【主催・共催シンポジウム等】 (参加人数)

- ・キックオフシンポジウム・公募説明会 2015年9月11日、横浜市 (154名)
- ・3領域若手合同シンポジウム 2015年12月19日、千代田区
- ・適応回路シフト国際シンポジウム ACS2016 2016年3月3日ー4日、京都市 (124名)
- ・第5回玉川大学脳科学トレーニングコース 2015年6月11日ー13日、町田市
- ・Molecular Imaging Summer School 2015年8月6日ー7日、神戸市
- ・第1回研究戦略ワークショップ 2015年9月4日ー5日、町田市
- ・オータムスクール脳科学への数理的アプローチ 2015年10月31日ー11月3日、長野県諏訪市
- ・第16回「脳と心のメカニズム」冬のワークショップ 意思決定のダイナミクス 2016年1月6日ー8日、北海道蛇田郡留寿都村
- ・第6回玉川大学脳科学トレーニングコース (予定) 2015年6月23日ー25日、町田市
- ・3領域若手合同シンポジウム (予定) 2016年12月21日、千代田区
- ・第1回国際研究戦略ワークショップ (予定) 2016年12月8日、岡崎市
- ・生理学研究所・適応回路シフト合同シンポジウム (予定) 2016年12月9日ー10日、岡崎市

#### 【一般向けアウトリーチ】

- ・適応回路シフト News Letter No. 1, No.2
- ・玉川夏休み高校生体験理科教室 2015

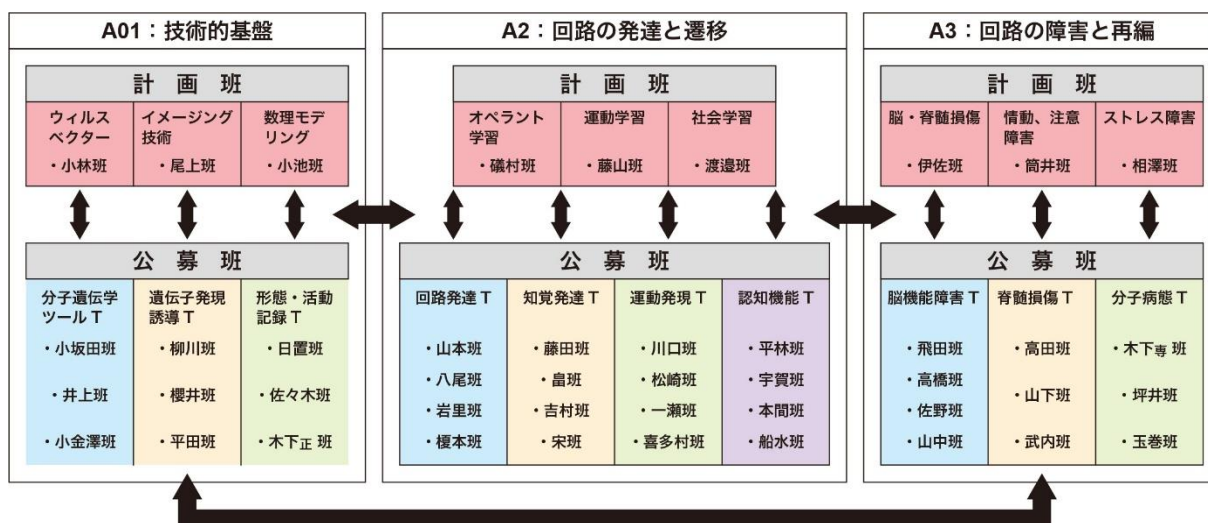
## 6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2 ページ以内）

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。

### ① 領域内の計画・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

本領域では、行動適応のための神経回路機能シフトの動態と機構を解明することを目的に、3つの研究項目を設け、緊密な連携のもと研究を推進している。3項目における計画班の役割や主な成果はすでに述べた。平成27年度より公募班が35班加わったが、戦略的に研究を進めるために、それぞれの専門に従ってA01項目では3つのチーム（分子遺伝学ツール、遺伝子発現誘導、形態・活動記録）に、A02項目では4つのチーム（回路発達、知覚発達、運動発現、認知機能）に、A03項目では3つのチーム（脳機能障害、脊髄損傷、分子病態）に再編成し、チーム内の連携を築くとともに、計画班との連携や項目間連携を一層深める組織体制を構築することとした（下図）。

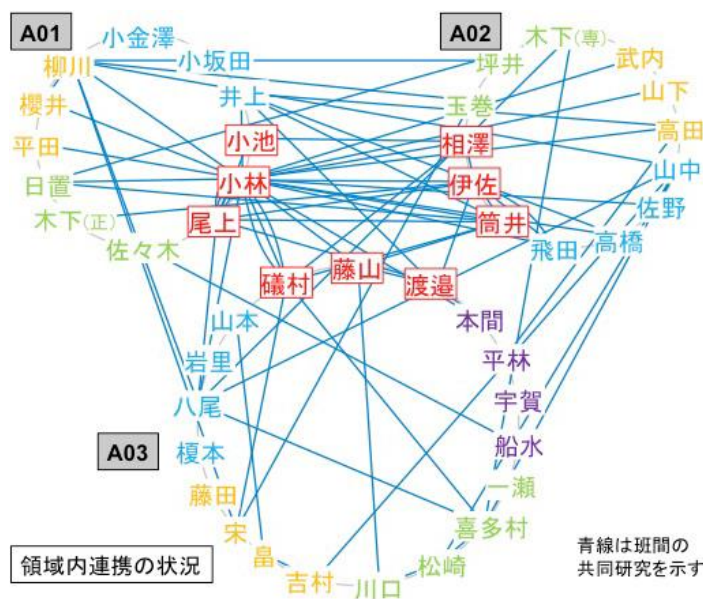
A01項目の分子遺伝学ツールチームでは、狂犬病ウイルスベクター（小坂田班）、霊長類用ウイルスベクター（井上班）、ハイスループット技術（小金澤班）を開発し、遺伝子発現誘導チームでは、細胞種特異的遺伝子発現（柳川班）、光・化学遺伝子発現（櫻井班）、時期特異的遺伝子発現（平田班）の技術開発に取り組む。形態・活動解析チームでは、脳透明化（日置班）、多点活動記録（佐々木班）、霊長類脳活動計測（木下<sub>正</sub>班）の技術開発を推進する。A02項目の回路発達チームでは、活動依存的回路形成（山本班）や発達期軸索投射（八尾班）の機構を研究するとともに、体性感覚野回路（岩里班）や嗅覚嗜好性回路（榎本班）の発達と形成の研究に取り組む。知覚発達チームでは、視覚野発達（藤田班）、視覚野可塑性（吉村班）、臨界期可塑性（畠）、聴覚野発達（宋）に伴う回路シフトの研究を進め、運動発現チームでは、前頭皮質回路（川口班）、皮質運動回路（松崎班）、黒質一線条体回路（一瀬班）、大脳一小脳連関（喜多村班）における学習と関係した回路の機能変化を解析する。認知機能チームでは、記憶想起（平林班）、行動柔軟性（宇賀班）、インプリングと学習（本間班）、行動戦略と意思決定（船水班）に係る脳神経回路についてその神経基盤を明らかにする。A03項目の脳機能障害チームでは、皮質赤核路（飛田班）、随意性眼球運動系（高橋班）、皮質一基底核運動制御系（佐野班）、情動制御系（山中班）に注目し、脳機能障害からの回復に係る回路シフトを解析し、脊髄損傷チームでは、損傷からの回復時の脊髄内代償性回路（高田班）、脳内の代償性回路（山下班）、運動神経の再生（武内班）に関する機構の解明に取り組む。分子病態チームでは、海馬機能（木下<sub>専</sub>班）、嗅覚神経系（坪井班）、大脳皮質における障害と神経新生に係る分子機能の研究を推進する。



このように各研究項目の目的や戦略に沿って、計画班と公募班は連携して、研究を進めており、公募班の研究は計画班の活動を強化し、それぞれの項目を推進するために役立っている。実際に「4.主な研究成果」で取り上げたように、A01 項目の井上班は、光遺伝学を用いてマカクザルの行動変容を誘導した世界初の技術を報告した。A02 項目の藤田班は、視覚神経路の投射パターンが生後の長期間の発達過程を経て形成される動態を明らかにし、川口班は、藤山班と連携した形態学・電気生理学の共同研究に、さらに数理モデルのアプローチを導入することによって、認知学習やそれに伴う振動現象に関与する大脳皮質介在ニューロンの結合様式ルールについて新しい知見を見出した。A03 項目の飛田班は、伊佐班との共同研究において、小林班のウィルスベクター技術を活用し、脳損傷からの機能回復において皮質―赤核路が代償機能を媒介するために重要な役割を担うことを明らかにし、リハビリテーションの効果に科学的なエビデンスを与えた。本成果の一般的な重要性は、国内外の多くのマスメディアによって取り上げられたことから理解できる。

## ② 研究組織間の連携状況

本領域では、領域内の共同研究や連携を推進するさまざまな体制を整備してきた。総括班に、研究支援班を置き、計画班の持つ専門的な技術を利用し、多くの研究支援を行うとともに、研究室滞在型制度を活用し、年間数件の長期間におよぶ共同研究実験をサポートしている。神経回路研究に必要な技術について、研究戦略ワークショップやトレーニングコースを開催し、研究者間の技術交流や情報交換を媒介している。平成 26/27 年度に行われた領域内の共同研究は合計 72 件であり、計画班間の連携 23



件、計画班と公募班の連携 26 件、公募班間の連携 23 件が含まれる（上図参照）。ここには、2 つの班の連携ばかりでなく、3 つ以上の複数の班が連携した活動も含まれる。さらに、A01/A02/A03 の項目内連携は 28 件、異なる項目間の連携は 44 件である。たとえば、小林班と尾上班による学習過程での PET イメージング（A01 項目内）、磯村班と藤山班による皮質―基底核の構造・機能関連研究（A02 項目内）、伊佐班と筒井班によるマカクザル EcoG 記録法開発（A03 項目内）等が進展するとともに、項目間の共同研究として小林班と磯村班による学習過程での神経活動記録（A01-A02 間）、相澤班・小林班・伊佐班による経路選択的なゲノム編集技術、小池班と相澤班による脳活動からの睡眠状態推定（A01-A03 間）、磯村班と筒井班の投射細胞同定（A02-A03 間）等の共同研究が進んでいる。計画班と公募班による連携として磯村班―宋班による聴覚野の多細胞記録技術、渡邊班一本間班による神経回路の機能的成熟、伊佐班―高橋班による眼球運動系の伝達遮断等が、公募班間の連携として日置班と木下<sup>専</sup>班による海馬回路構造の研究や佐々木班と船水班による行動生理データの理論解析等が開始された。上記のように、すでに飛田班・伊佐班・小林班、伊佐班・尾上班、川口班・藤山班による共同研究が国際論文として発表されているばかりでなく、多くの共同研究が進行中であり、近い将来にさらに研究成果が増加することが期待される。これらの組織体制に加え、国際支援活動による国際共同研究、技術交流、若手活動支援も含めた形で研究組織間連携を深めたいと考えている。今後ともこれまでに構築した連携の仕組みや実際の共同研究支援を継続するとともに、領域内で新たに芽生える共同研究を支援し、領域全体が発展するように努力したい。

## 7. 若手研究者の育成に係る取組状況（1 ページ以内）

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。

申請時に「領域代表者の領域推進に当たってのビジョン」の項目で述べたが、本領域では研究課題を推進する中で、将来の脳システム回路研究を牽引し、国際的に活躍する若手研究者の育成に力をいれたいと考えてきた。そのために、総括班および国際活動支援班の活動の中で、若手研究者の育成のためにいくつかの取り組みを行ってきた。

総括班活動において、研究支援委員会のもと、若手研究者によるシンポジウム、ワークショップ、トレーニングコースを開催、あるいは他の新学術領域・研究機関と共催するとともに、研究室滞在型支援制度を設け、領域内共同研究において若手研究者を相手先機関へ派遣する支援を行ってきた。平成 27 年度には、「マイクロ精神病態（喜田代表）」、「記憶ダイナミズム（齋藤代表）」領域と連携し、3 領域若手合同シンポジウムを開催し、本領域より 3 名の若手研究者が研究発表を行った（12 月 19 日、千代田区）。また、第 5 回玉川大学脳科学トレーニングコースを共催し、若手研究者に対する研究技術の教習を行った（6 月 11 日—13 日、町田市）。研究室滞在型支援では、6 件の応募のあった中、3 件の支援を行い、共同研究に若手研究者の参画をサポートした（3 件の合計で旅費 50 万円ほど）。平成 28 年度には、上記と同様の 3 領域若手合同シンポジウム（12 月 21 日、千代田区）と第 2 回研究戦略ワークショップにおける若手研究者の研究発表（7 月 1 日—2 日、猪苗代町）を計画している。研究室滞在型支援では、平成 27 年度に応募者が多数にわたったため、予算を増額し（旅費 100 万円ほど）、平成 28 年度は 6 件ほどの支援を行う計画である（前期ですでに 4 件の派遣を決定しており、一部はすでに実施済）。また、各班に所属する若手研究者や大学院生が自主的に「適応回路シフト」若手の会を結成し（会員 46 名、吉田委員長・玉川大学）、若手研究者間の研究交流を活発に行っている。代表的な活動として本領域の研究課題を進める主要な技術であるウィルスベクター、電気生理、構造解析等について学習するため、すでに 3 か所の研究室訪問を行っている。若手の会ニュースレター計 3 報を発行し、同世代の学術交流を図っている。

国際活動支援班では、若手研究者の国際活動の支援を目的に、国際学会・国際シンポジウム・セミナー等への参加・発表を支援する計画である。また、国際共同研究や研究技術交流においても若手研究者の積極的な参画を目指している。平成 27 年度は、採択後、若手研究者の国際活動を計画する時間が少なかったため、派遣件数は 2 件であったが、渡邊班の連携研究者である濱口講師を Neuroethology 国際会議に派遣し、鳥モデル研究の国際的動向の把握と情報交換を行うとともに、Buenos Aires 大学・Mindlin 博士との国際共同研究に関する打ち合わせを行った。相澤班の連携研究者である中野助教をアメリカ Arizona 大学・Heien 博士の教室に派遣し、脳内モノアミン高速測定技術を用いた共同研究の打合せを行った。平成 28 年度は、小林班から連携研究者の西澤助教を国際シンポジウム・Dopamine2016 へ派遣するなど、礪村班、藤山班、渡邊班、相澤班で若手研究者を国際学会などに派遣する予定であり、伊佐班、筒井班では国際共同研究のため、若手研究者を海外に派遣する計画である。



## 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ページ以内）

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。

### ① 研究領域内で共有する設備・装置の購入と運用

本研究の推進のために必要な共用設備として、特に研究支援活動のために必要な機器として、平成26年度総括班予算より、32ch脳波計測システム（MRI併用）と高頻度磁気刺激装置を購入した。前者は生理学研究所に設置し、サル脳においてMRIと脳波同時記録を可能にし、領域内共同研究に活用されている（伊佐の京都大学への異動に際しては、当面生理学研究所で継続できる体制を維持し、京都大学手の体制が確立できた後に移動させる）。後者は、東北大学に設置し、大脳皮質の同時刺激に利用されている。これまでTMS講習会を開催するとともに、領域内共同研究に利用している。

本領域では、研究支援委員会のもと、ウィルスベクター（小林、伊佐）、イメージング・構造解析（尾上、藤山）、数理モデリング（小池）、電気生理（渡邊、磯村）、大規模刺激・計測・行動分析（筒井、相澤）の5つの研究支援班を設置し、計画班および公募班との共同研究の支援を行っている。ウィルスベクター班では、福島県立医科大学と生理学研究所内ベクター開発室とで連携し、このベクター作成に必要な設備類（炭酸ガスインキュベーター、クリーンベンチ、超遠心機、高速遠心機、カラムクロマトグラフィー等）はすでに両機関に備えられており、共同研究のために有効に利用されている。イメージング・構造解析班では、理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センターが脳機能イメージングの支援を、同志社大学が脳形態の解析支援を担当し、これらの解析に必要な動物用CT（マウス、ラット）、動物用PET（マウス、ラット、サル）、11.7T MRI（マウス、ラット）、3T MRI（サル）を提供している。数理モデリング支援は、東京工業大学が担当し、データ解析用計算機（TSUBAME, VT64 Workstation）を提供している。電気生理支援班は、玉川大学と京都大学が連携し、多チャンネル電気記録装置（プリアンプ、メインアンプ、データ記録器）、スパイク・ソーティング・システム、頭部固定行動実験装置、脳定位手術台等の設備がすでに設置されている。大規模刺激・計測・行動分析支援は、東北大学と広島大学が連携し、多点ボルタンメトリ測定装置などの機器が整備され、支援活動に有効に提供されている。

### ② 実験試料や資材の提供

領域内の共同研究のために、ウィルスベクター班では、種々のベクターを計画班や公募班に提供し、平成26年度に54件、平成27年度に126件のベクターを供給した。イメージング・構造解析班では平成26年度に2件、平成27年度に5件の支援を、数理モデリング班では平成26年度に2件、平成27年度に3件の支援を行った。電気生理班では平成26年度に2件、平成27年度に5件の支援を、行動分析班では平成26年度に7件、平成27年度に11件の支援を行った。

## 9. 総括班評価者による評価（2 ページ以内）

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。

### ① 総括班評価者による評価体制

本領域の活動の評価のために、霊長類のシステム神経科学で著名な木村實教授（玉川大学脳研究所・所長）、計算論で著名な銅谷賢治教授（沖縄科学技術研究基盤整備機構）、分子神経生物学に詳しい山森哲雄教授（理化学研究所・脳科学総合研究センター・高次脳機能分子解析チーム・チームリーダー）に依頼し、領域班会議等の会議に出席いただき、活動に対する評価をいただき、それらを総括班活動にフィードバックしている。

### ② 研究領域に対する評価コメント

#### ・木村 委員

本領域は、ヒトや動物が発達や学習を通して環境に適応し、また自らの機能の障害を補うために、脳の回路機能を再編し、回路システムの遷移を生み出す高度な生命機能を神経科学、分子生物学、遺伝子工学、脳機能イメージングや計算理論により総合的に解明しようとするものである。領域代表のリーダーシップにより、技術基盤開発 (A01)、回路の発達と遷移 (A02)、回路の障害と再編 (A03) という 3 グループの研究者が自由な発想で独創性の高い研究を推進しつつ、グループ間連携研究によって、個別の研究では困難な取り組みを可能にし、当初の目的を達成するために順調に進捗したと判断される。総括班活動として、近年の脳科学研究のパラダイムシフトを生み出した遺伝子組み換え動物、光遺伝学、化学遺伝学、大脳皮質・皮質下の神経細胞活動イメージングなどの先端技術の導入に積極的に取り組んでいる。特に、神経回路機能操作のために種々のウィルスベクターを計画班や公募班との共同研究の要望に従って、多数（平成 26、27 年度に計 180 件）供給した。若手研究者育成の取り組み、国際性を高めるための取り組みにも配慮されている。現在までの研究成果が *Science*、*Nature* 姉妹誌を含めて、国際論文として 156 件、国内論文として 46 件発表されているが、今後、伝統的な手法では得られなかった独創的な研究によって、回路機能の再編やシステム遷移の原理を解明する研究が多数生み出されることを期待する。一方、神経回路活動の非侵襲的イメージング技術、行動と神経活動を結ぶ数理計算モデル技術は、領域の目的を実現するために重要であるものの、更に有効に機能するような工夫が必要である。回路機能の遷移の基盤となる脳機能の原理の解明には、実験観察と共に脳の計算過程の理解が欠かせない。本年度の夏の研究戦略ワークショップの中で、数理モデリングのチュートリアルを計画されており、こういった活動が領域の目的達成に生かされることを期待したい。

#### ・銅谷 委員

適応回路シフト新領域は、小林和人領域代表が開発した HiRet, NeuRet など経路選択的な神経イメージングと操作の技術をコアとして、それを領域の多数のグループが様々な回路に対して活用するとともに、活動操作のための新たな受容体ラインなど新たな技術開発に取り組んでいる。

すでにその成果は、伊佐-小林グループによる脳損傷回復の論文 (Ishida et al., *J. Neurosci*, 2016) などとして結実しつつあり、尾上グループによる PET と MRI、筒井グループによる TMS など他の神経回路イメージングと操作の手法ともあわせ、着実な展開が期待できる。

総括班においては、国際シンポジウム ACS2016 や各種の技術チュートリアル、「若手の会」の結成など、領域内外の研究交流に向け有効な活動が進められている。国際活動支援班では、海外の研究室との共同研究を促進するため若手研究者の派遣を含む具体的なサポートが進行中であり、その役割を果たしている。

今後、様々な動物種や脳部位における神経回路の機能シフトの実体を明らかにするとともに、それらに共通する適応回路シフトの原理に迫るために、数理系の研究者の役割がさらに重要になると考えられる。計画班の中では小池グループがその役割を一手に担っているが、公募班、さらに海外の共同研究者として数理系の研究者を積極的に領域に取り込み、得られた実験データの解析とモデル化だけでなく、理論的な予測を検証するための新たな実験を企画するなど、さらなる共同作業が期待される。

#### ・山森 委員

私は、当領域の評価委員の一人として、以下の4つのワークショップ・シンポジウムに参加させていただいた。

1. キックオフシンポジウム (2014.9/11 横浜国際会議場)
2. 第1回領域会議 (夏の班会議) (2015.6/25-27, ホテルグランデコ、福島)
3. 第2回領域会議 (冬の班会議) (2015.12/16-17, 東京医科歯科大学)
4. 領域国際シンポジウム (2016.3/3-4, 同志社大学室町キャンパス)

以上の4会議への参加から、中間評価のコメントをしたい。グループ研究としての新学術領域の難しさは、個々の研究が優れているだけではなく、それらの研究の有機的共同研究の発展、新しい学術領域の開拓という高い目標性にある。これらの点について、私が参加した上記会議から、以下の感想を得た。

1. 領域は、技術開発 (A1)、神経回路の発達と遷移 (A2)、回路の障害と再編 (A3) という3つの班から構成されている。これらの班を担当する各3人の計画班員は、実績のある研究者であり領域の中心的役割を果たしている。班間の連携も良く考えられている。
2. 平成27年度に採択された公募班員は、実力のある研究者を採択し、既に優れた成果を上げている班員もいる。一方、未だ、準備段階にある研究計画もあり、今後、限られた期間内で、成果を上げることが求められるであろう。
3. 各種の技術支援が積極的に当初から計画されており、領域運営に重要な役割を果たしている。

本報告書にも記載されているように、領域では、私が参加した会議以外にも、幾つかのワークショップや技術講習会を開催しており、技術支援、情報交換に加えて、研究展望についての意見交換を積極的に行っている点も評価されるであろう。

以上を要するに、代表のリーダーシップにより、本領域は、目標に向けて各種の取り組みを有機的に活用して、当初の目標を上回る成果をあげつつあると考えている。今後の課題として、これまでの領域活動についての自己評価と中間評価を踏まえて、方針を更に明確化し、次期公募班員の採択に臨み、領域として、国際的に評価される成果を上げることが期待している。

## 10. 今後の研究領域の推進方策（2ページ以内）

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。

本研究領域では、動物が環境に適応するための行動制御に関わる神経回路の機能シフトとして、回路の発達・遷移および回路の損傷に対する機能代償・再編成の動態や機構の解明を目指している。この目的のために、脳全体や複数の領域にまたがる神経活動やその関係性を記録・解析しつつ、その構成要素である個々の神経路や細胞種の機能を操作し、それによって大規模神経回路全体の動的特性がどのように変化するかを行動の変容と関連づけて解析するという研究戦略を打ち立てた。計画班では、分子神経生物学、脳機能イメージング、システム神経科学、計算論神経科学等を専門とする研究者が緊密に連携するチームを結成し、これらの技術を結集して、行動を適合化するために重要な「回路の機能シフト」の動態と機構の解明に取り組むこととした。平成27年度には、研究技術の開発および回路の発達・遷移、機能代償・再編成の研究を強化するために、公募班として35班を加えた。公募班については、それぞれの専門を考え、いくつかのチームに再編成し、互いの連携を深めることとした。領域内の共同研究を進展させるために、研究支援班の活動を促進し、ウィルスベクター、イメージング・構造解析、数理モデリング、電気生理、大規模刺激・計測・行動分析の面から多くのサポートを行った。また、これらの技術を理解するために、研究戦略ワークショップやトレーニングコースを開催するとともに、研究室滞在型支援制度を利用して共同研究の促進に結び付けた。「4. 主な研究成果」に示したように、共同研究が迅速に進んだ例として、飛田班、伊佐班、小林班の連携によって、経路選択的神経遮断法により皮質赤核路がリハビリテーションによる上肢機能回復に重要な役割を持つことを明らかにした (J. Neurosci. 2016)。また、川口班、藤山班の連携により、認知学習やそれに伴う振動現象に関与する大脳皮質介在ニューロンの結合様式が明らかになった (eLife 2016)。「研究組織と連携状況」に示したように、項目内あるいは項目間での多くの共同研究が進むとともに、公募班の採択後、計画班と公募班による連携や公募班間の連携も次々に開始された。これまでの施策は非常に有効に機能しており、領域全体の前進に大きな役割を果たしていると思われる。今後の研究においてもこれらを継続していくことによって行動適応に伴う神経回路のシフトの機構がより多くの事例で明らかになることが期待される。

「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」で述べたように、多くの実験動物種を用いてさまざまな行動課題の過程で起こる回路機能シフトについて共通原理を見出すためには、アプローチの手段を揃えることによってデータの種類や品質を互いに比較検討可能なものとし、さらに、行動の発現や変容を起こす基盤となる神経回路の構造について比較解析を加えることによって、その共通性や相違点を明らかにしていきたいと考えている。総括班活動を通じて共通研究プラットフォームの整備を進め、国際支援活動を通じて国際連携を深め、それぞれの研究成果を領域班会議や総括班会議において発表・議論することによって、様々な動物種の脳内で起こる回路シフトの動態・機構に認められる共通点とそれぞれに特徴的な点を明らかにし、「行動適応を担う回路機能シフトの動態と機構」の全容の解明を進めていく。

領域研究を推進する上での特別な問題点があるとは考えておらず、ここまで述べたように、当初の研究戦略に従って、領域活動の企画・運営にあたりとともに、総括班と国際支援班活動を通じて、領域全体のマネジメントを図っていく考えである。

本研究領域の公募研究では、計画研究を補完するばかりでなく、研究領域全体の発展を促進する

独創的・革新的な研究を採択することとしていた。また、公募研究の分野として、システム研究に重要であり、研究者間の連携を促すための技術として、効率的な遺伝子導入技術、光遺伝学、化学遺伝学などの回路操作・計測技術、多チャンネル神経活動記録・解析、電気・磁気刺激法、数理モデリングに関わる画期的な技術開発に加え、適応に必要な脳機能、たとえば、知覚・運動、認知、学習、情動、恒常性維持、ストレス応答などの神経機能を媒介するネットワークの作動機構を解明しようとする研究、脳機能障害を回路レベルでの動態変化として追及する研究、脳・脊髄損傷からの回復に関わる回路機構を解明しようとする研究を求めており、さらに、脳機能の障害やその回復の研究を進めるために、ヒト健常、病態時の脳活動計測に関わる研究について公募研究を通じて補完したいと考えていた。平成 27-28 年度の公募研究では、おおむね上記の方針に沿って 35 班の公募研究を採択し、実際の活動にあたっては、いくつかのチームに再編成し、連携を進める施策を実施してきた。一方で、平成 27-28 年度においては、適応回路シフト領域の研究成果としてひとつの重要な側面である、脳機能の障害やその回復の研究を進めるためのヒト健常・病態時の脳活動計測に関わる研究を公募班として採択できていない。この点については、公募研究の審査会において議論になったが、平成 27-28 年度は実験動物を用いた回路シフトに係る基礎的な研究を重点的に進め、平成 29-30 年度の後半の研究において、ヒト健常、病態時の脳活動計測に関わる研究を補充することとした。ある種の疾患において、あるいは、障害からの回復期において脳内で実際に起こる神経回路シフトの動態については、後半の研究期間において進めていきたいと考えている。

国内外の研究者との連携による組織の強化に関して、領域内の研究班の連携については、上述した。また、海外の研究者との連携を深めるために、国際活動支援班を通じて、国際共同研究や国際技術交流を展開していく。それぞれの研究班の活動の成果について総括班会議において成果発表会を行い、総括班としてその成果を共有することによって、個々の活動によって得られた成果を他の研究班の活動にも反映させ、さらに連携を深めることによって領域全体を強化し、活性化する。