

領域略称名：適応回路シフト  
領域番号：3603

令和元年度科学研究費助成事業  
「新学術領域研究（研究領域提案型）」  
に係る事後評価報告書

「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

令和元年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

1. 研究領域の目的及び概要	11
2. 研究領域の設定目的の達成度	13
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	16
4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況	17
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	19
6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	22
7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況	27
8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	29
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	33
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	34
11. 総括班評価者による評価	35

**研究組織** (総：総括班, 支：国際活動支援班, 計：総括班及び国際活動支援班以外の計画研究, 公：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	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	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	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	7
A01 計	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	京都大学・医学研究科・附属脳機能総合研究センター・特定教授	6
A01 計	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	5
A02 計	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	磯村 宜和	玉川大学・脳科学研究所・教授	7
A02 計	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・脳科学研究科・教授	14
A02 計	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・医学研究科・教授	13
A03 計	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・医学研究科・教授	6

A03 計	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・生命科学研究科・教授	5
A03 計	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・医歯薬保健学研究科・ 教授	9
総括・支援・計画研究 計 11 件					
A01 公	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	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	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	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・薬学系研究科・助教	1
A01 公	15H01425 (廃止) 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	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	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	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	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	15H01413 発達期神経回路再編成の定量コネクティクス解析	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	15H01418 (廃止) 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・理学系研究科・教授	3
A02 公	15H01419 サル前頭葉—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	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	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	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・生命機能研究科・教授	1
A02 公	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	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	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・生命科学研究部・教授	2
A02 公	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	山梨大学・総合研究部・教授	1
A02 公	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	15H01452 (廃止) 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	15H01454 (廃止) 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	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・医学系研究科・教授	1
A02 公	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	15H01457 (廃止) 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	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	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	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	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	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	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・医学研究科・教授	1
A03 公	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	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	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
A01 公	17H05543 qAIM-MRI による大脳 皮質-基底核-視床ルー プの神経回路シフト解 析法の確立	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	小山内 実	東北大学・医学系研究科・准教授	5

A01 公	17H05544 ショウジョウバエ求愛 解発機構に対するセロ トニンによる社会的経 験の刻印	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	小金澤 雅之	東北大学・生命科学研究科・准教授	2
A01 公	17H05545 記憶学習において作動 する神経回路の遷移	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	谷本 拓	東北大学・生命科学研究科・教授	5
A01 公	17H05550 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 発現システムの確立	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	柳川 右千夫	群馬大学・医学研究科・教授	6
A01 公	17H05551 目的志向型の適応行動 における海馬回路表象 の解析	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	佐々木 拓哉	東京大学・薬学系研究科・助教	1
A01 公	17H05561 リン酸化シグナルに基 づいた報酬計神経回路 の操作技術開発	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	貝淵 弘三	名古屋大学・医学系研究科・教授	9
A01 公	17H05562 大脳皮質の領野特異的 かつ層特異的なフィー ドバック結合の神経活 動操作法と機能解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	小坂田 文隆	名古屋大学・創薬科学研究科・准教授	2
A01 公	17H05565 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 29 年度 ～ 平成 30 年度	井上 謙一	京都大学・霊長類研究所・助教	3
A01 公	17H05575 海馬から海馬外への情 報出力経路の行動適応	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	北西 卓磨	大阪市立大学・医学研究科・講師	2
A01 公	17H05587 二次嗅覚並行回路の機 能的シフトの研究	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	平田 たつみ	国立遺伝学研究所・総合遺伝研究 系・教授	2
A02 公	17H05549 母親特有の適応的社 会行動を司る神経回路 の解析	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	小川 園子	筑波大学・人間系・教授	3



A02 公	17H05552 性的二型回路シフト： シナプスレベルの性差 とその発生機構	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	宮道 和成	国立研究開発法人理化学研究所・ 生命機能科学研究センター・チーム リーダー	1
A02 公	17H05553 (廃止) 文脈依存的な行動シフ トを実現する脳神経回 路の機能遷移の解明	平成 29 年度	松崎 政紀	東京大学・医学系研究科・教授	1
A02 公	17H05554 体性感覚フィードバッ クによる発生期運動回 路の編成と機能シフト	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	能瀬 聡直	東京大学・新領域創成科学研究科・ 教授	1
A02 公	17H05555 発達に伴うモノアミン ニューロンの代謝シフ ト機構の解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	一瀬 宏	東京工業大学・生命理工学院・教授	5
A02 公	17H05558 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 29 年度 ～ 平成 30 年度	宇賀 貴紀	山梨大学・総合研究部・教授	1
A02 公	17H05559 (廃止) 運動適応における大脳 小脳連関の回路シフト 解明と操作	平成 29 年度	喜多村 和郎	山梨大学・総合研究部・教授	4
A02 公	17H05560 プレシナプス分子の動 作原理から捉える適応 回路メカニズム	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	大塚 稔久	山梨大学・総合研究部・教授	1
A02 公	17H05563 視床下部 MCH 神経脱 落による機能シフトは 記憶力を向上させる	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	山中 章弘	名古屋大学・環境医学研究所・教授	1
A02 公	17H05566 ノルアドレナリンによ る反射性眼球運動の入 力依存性シフト機構	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	平野 丈夫	京都大学・理学研究科・教授	3
A02 公	17H05569 大脳皮質ニューロンの 後天的な軸索投射シフ トの制御機構	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	山本 亘彦	大阪大学・生命機能研究科・教授	2

A02 公	17H05578 動物の環境適応における機能シフト機構	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	平田 普三	青山学院大学・理工学部・教授	2
A02 公	17H05579 運動学習をささえる小脳シナプス回路シフト	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	掛川 渉	慶應義塾大学・医学部・准教授	5
A02 公	17H05581 恐怖から消去への回路シフトのスイッチ機構の解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	喜田 聡	東京農業大学・生命科学部・教授	4
A02 公	17H05586 先天的と後天的な恐怖情動を制御する神経メカニズム	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	小早川 令子	関西医科大学・附属生命医学研究所・学長特命教授	4
A02 公	15H01456 (廃止) 前頭皮質の経路依存的制御機構	平成 29 年度	川口 泰雄	生理学研究所・基盤神経科学研究領域・教授	1
A02 公	17H05591 Hypothalamic control of hippocampal action selection	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	Thomas McHugh	国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・チームリーダー	2
A03 公	17H05547 内臓痛の鎮痛適応を起こす神経回路シフト	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	福土 審	東北大学・医学系研究科・教授	8
A03 公	17H05556 脳障害後の神経回路再編促進モデルによる回路シフトの解析	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	上野 将紀	新潟大学・脳研究所・特任教授	3
A03 公	17H05564 嗅内皮質-海馬歯状回シナプス機能不全による空間弁別障害と適応的代償機構の解析	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	木下 専	名古屋大学・理学研究科・教授	9
A03 公	17H05567 サル脊髄損傷モデルにおける大脳運動関連領野の可塑的神経メカニズムの解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	高田 昌彦	京都大学・霊長類研究所・教授	3
A03 公	17H05571 随意運動神経回路の機能シフト	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	山下 俊英	大阪大学・医学系研究科・教授	7

A03 公	17H05572 ストレス抵抗性を司る神経回路の同定と内側前頭前皮質神経細胞形態変化の役割	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	古屋敷 智之	神戸大学・医学研究科・教授	7
A03 公	17H05574 脳出血後のリハビリによる上肢機能の回復過程に関する神経回路の解析	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	飛田 秀樹	名古屋市立大学・医学研究科・教授	4
A03 公	17H05577 脳梗塞モデルマウスを用いた病態時における適応回路シフトの機構解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	坪井 昭夫	奈良県立医科大学・医学部・教授	3
A03 公	17H05583 行動適応を担う脳神経回路の機能シフト機構	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	船戸 弘正	東邦大学・医学部・教授	3
A03 公	17H05584 細胞外環境制御による脳・脊髄損傷後の再生治療とその機能回路回復	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	武内 恒成	愛知医科大学・医学部・教授	4
A03 公	17H05590 大脳基底核変性疾患におけるシグナル伝達異常、回路変動と不随意運動の因果関係	平成 29 年度 ～ 平成 30 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	3
公募研究 計 73 件					

## 1. 研究領域の目的及び概要（2ページ以内）

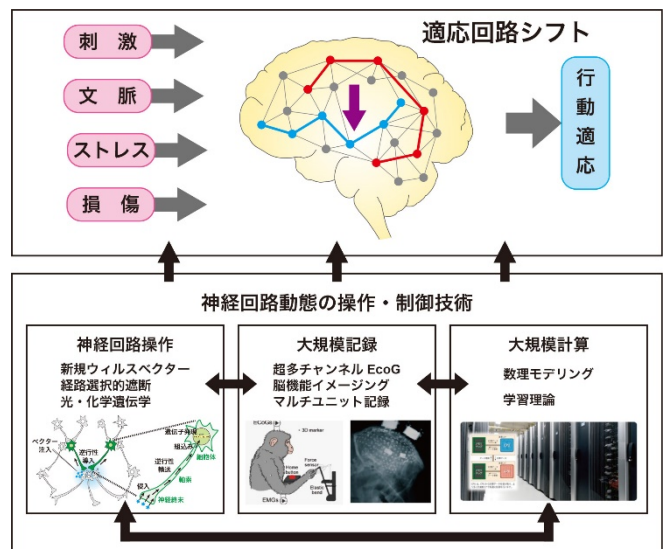
研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募研究領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

### 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かった。

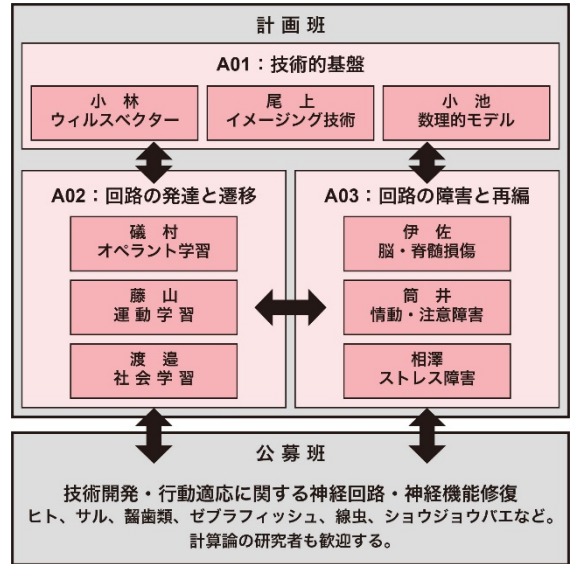
本研究領域では、動物が環境に適応するための行動制御に関わる神経回路の機能シフトとして、回路の発達・遷移および回路の損傷に対する機能代償・再編成の動態や機構の解明を目指した。この目的のために、脳全体や複数の領域にまたがる神経活動やその関係性を記録・解析しつつ、その構成要素である個々の神経路や細胞種の機能を操作し、それによって大規模神経回路全体の動的特性がどのように変化するかを行動の変容と関連づけて解析した（右図）。「A01 項目：神経回路動態制御の基盤技術」では、経路選択的な神経回路の操作・制御技術（小林班）、神経回路活動の非侵襲的イメージング技術（尾上班）、行動と神経活動を結ぶ数理計算モデル技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

「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）の研究に取り組んだ。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した。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を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った。



## 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。領域発足以前より、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、これらの独自の研究手法を統合し、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の確立を目指した。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、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、霊長類等)を用いて課題に取り組んだ(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した。本研究は、行動を適合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と考えた。



## 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路の役割の研究を進めてきた。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. 研究領域の設定目的の達成度（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、どの程度達成できたか、また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしての達成度合いについて、具体的に記述してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

### 1. 研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか

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きた。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。第1期（平成27-28年度）には、領域研究を強化するために、公募班として35班を加え、第2期にも一部班員の入れ替えがあったが、35班の公募班が参画した。公募班については、それぞれの専門を考え、10のチームに再編成し、互いの連携を深めることとした（チーム編成の詳細は後述）。領域内の共同研究を発展させるために、基盤技術プラットフォームとして研究支援班や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るとともに、これらの技術の理解を促すために、研究戦略ワークショップやトレーニングコースを開催した（支援活動や連携状況の詳細も後述）。さらに、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た。また、審査結果の所見や中間評価の所見ではたいへん有意義なコメントをいただいた。コメントに対応して、さまざまな仕組みを導入し、領域活動を促進できるよう配慮した。詳細は、「4. 指摘事項への対応状況」の項目で述べる。

以下の「研究項目ごとの状況」で詳述するように、神経回路動態を制御する基盤技術として、神経回路操作や記録に有益な新規ウィルスベクターの開発やバージョンアップが進み、脳機能イメージングによる活動動態の高解像度化や数理モデルによる信号源推定、活動同期の時系列パターン検出などの新たな技術開発が進展した。これらの技術の向上は、領域内の連携研究に大きな推進力を与えた。行動制御回路の発達と遷移として、運動や認知機能の基盤となる神経回路にこれまで知られていなかった詳細な神経連絡の存在することが明らかとなり、オペラント学習、運動学習、社会学習などの種々の学習の獲得、固定化、切り替えを媒介する神経回路の機構やそこで働く分子の役割が次々と明らかになった。回路の発達過程での投射パターン変化やその基盤となる分子機構、特徴的な神経活動を支えるシナプスレベルの研究も多く成果を得た。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する場合に、他の神経回路が代替する、または、軸索投射の拡大の起こる機構が明らかとなり、認知・情動機能を媒介する脳内機構が回路レベルで明らかとなるとともに、ストレス障害を媒介する新規の回路機構やその基盤となる分子細胞機構が見出された。

ここまで述べたように、本領域では、当初の研究戦略に沿って領域活動の企画・運営にあたりるとともに、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ることができた。その結果として、環境に適応する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代表的な事例について、その基盤となる重要なメカニズムを解明することができ（領域全体で、国際論文544件、国内論文105件、メディア報道など321件）、当初の設定目的に関しておおよそその課題を達成できたと考えている。一方、本領域の進展により、行動制御を担う神経回路の構造はより複雑であり、適応の過程における機能シフトも脳のより広い領域で

起こる複雑な過程であることも明らかとなり、当初推測できなかった、新たな課題も発生した。これらの課題を解決し、その全容を解明するためには新たなステージの研究が必要となることを付加えたい。

## 2. 応募時に設定した研究の対象に照らしての達成度合い、公募研究も含めた研究項目ごとの状況

以下に、発足時に設定した研究体制における研究項目ごとに、計画班と公募班（代表例）の達成度合いについて記載する。

### A01 項目：神経回路動態制御の基盤技術

本項目では、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、他班に技術提供し、連携を深めることによって、行動適応を担う脳神経回路の機能シフトを起こす機構の解明に活用した。小林班では、経路選択的操作に有益な高頻度逆行性導入ウィルスベクターの性能改善を行い、マカクザルおよび齧歯類で高い遺伝子導入効率を示すベクターを開発した (Mol Biol Methods, 2016; J Neurosci Methods, 2019)。これらのベクターは、多くの研究班に提供され、優れた研究成果に繋がった。刺激弁別学習の学習過程において視床線条体路のサブサーキットが機能シフトをおこすこと (Cell Rep, 2018)、尾上班と連携し、小動物用 PET を用いて学習過程において神経活動が線条体前部から後部へとシフトする、これまで知られていなかった機能変化の起こることを見出した（準備中）。尾上班では、神経経路活動の非侵襲的イメージング技術の高度化を目指し、小動物およびマカクザルにおける測定技術の改善を行い、特にマウスでは、7テスラの高磁場 MRI と超高感度コイルシステムを導入し、近交系マウスの高分解能の標準脳テンプレートを作成し、Web 上にも公開した (Sci Rep, 2017)。伊佐班と連携し、マカクザルの脊髄損傷モデル、一次視覚野損傷モデルの損傷後の脳機能イメージングを行い、回復過程における機能変化に関わる神経回路を明らかにした (Science, 2015; Nat Commun, 2019)。小池班では、大規模データ解析手法の開発として、運動関連領域だけでなく他の領域も含めた脳活動データを同時に解析し、信号源同士の同期的な活動を信号源シナジーとして分析する新しい手法を開発し、指の運動方向識別において高い精度を実現した (Sci Rep, 2017)。脳全体の多数の時系列パターンの同期を検出する新しい手法を開発し、脳波の識別において高い精度を示すことを確認した (Chaos, 2019)。公募班研究の代表的な成果の例として、井上班は、マカクザルにおける光遺伝学の技術を開発し、眼球運動に必須の経路を明らかにした (Nat Commun, 2015)。日置班は、山中班と連携し、ウィルスベクターを用いた単一神経細胞トレーシング法を開発し、視床細胞の前頭皮質への投射パターンを明らかにした (J Comp Neurol, 2016)。佐々木班は、多点神経記録技術の開発を行い、空間認識学習過程での海馬での活動パターンの変化を見出した (Cell Rep, 2019)。

### A02 項目：行動制御回路の発達と遷移

本項目では、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（礒村班）、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）の研究に取り組んだ。礒村班では、頭部を固定したラットに前肢のレバー操作を適応的にオペラント学習させる行動実験系を確立し、一次・二次運動野、眼窩前頭野、後頭頂連合野の神経細胞による前肢運動の同側・対側制御 (J. Neurosci, 2017; 2019) やプロアクティブ抑制 (Neuroscience, 2018) への関与を解明した。また、報酬経験に基づく行動選択を担う大脳基底核投射路の役割を光遺伝学的に調べ、線条体直接路は報酬を得た特定の行動を再選択し、間接路は無報酬の場合別の行動に転換する役割に関与することを明らかにした (Neuron, 2018)。藤山班では、学習過程において回路シフトを担う視床線条体投射および大脳基底核内投射について、単一神経細胞トレーシング法および遺伝子改変動物を用いて明らかにするとともに (Brain Struct Funct, 2016;

Cereb Cortex, 2017; Brain Struct Funct, 2017)、共焦点顕微鏡を用いた解析により視床線条体投射と皮質線条体投射とのシナプス入力様式の差異を明らかにした (J Neurosci Res, 2018; Neurochem Int, 2019)。渡邊班では、ソングバードにおいて分子遺伝学的技術により神経活動依存的転写因子 CREB 活性を操作し、先天的な音声である地鳴きは CREB 活性の操作に影響されないが、社会学習により獲得される囀りの発達には CREB 活性を必要とすることを明らかにした (Proc Natl Acad Sci, 2015)。神経活動と活動依存的な細胞内シグナル動態の関係を研究するための手法として、他波長励起・計測可能な内視顕微鏡を開発し、自由行動下の動物個体から Ca<sup>2+</sup>イメージングによる神経活動と FRET イメージングによる ERK 活性の同時計測に成功した。公募班研究の代表的な成果の例として、川口班は、藤山班と連携し、電気生理記録に数理モデル解析を導入し、認知学習やそれに伴う振動現象に關与する前頭皮質パルブアルブミン含有細胞のシナプス結合のルールに關する重要な情報を明らかにした (eLife 2015)。藤田班は、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軸索の投射パターンは、発達期において標的領域によって時間空間的に異なるパターンで形成することを見出した (Cereb Cortex 2016)。宮道班は、マウスの性行動の促進と抑制は、2 種類のフェロモンによって受容体レベルおよび神経回路レベルで異なる機構で制御されることを明らかにした (Nat Commun, 2018)。能瀬班は、ショウジョウバエ遺伝学を利用し、からだの異なる部位への感覚入力をそれぞれの入力に対応した逃避行動の実行に結びつける神経回路機構を明らかにした (Neuron, 2017)。

### **A03 項目：行動制御回路の障害と再編**

本項目では、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・注意の制御に關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) の研究に取り組んだ。伊佐班では、脳や脊髄損傷後の機能代償に關わる回路を証明するために、小林班、渡邊班と共同開発した逆行性ベクターを投射先に、アデノ随伴性ベクターを細胞体の位置に注入する二重感染法による経路選択的伝達遮断法を用いて、公募の飛田班と連携して、内包部へのコラゲナーゼ注入による脳出血モデルラットの麻痺肢強制使用モデルの機能回復が皮質-赤核路の可塑性によることを証明した (J Neurosci, 2016)。同一個体に 2 つの経路選択的遮断法 (破傷風毒素の誘導的発現と化学遺伝学抑制) を組み合わせて、皮質赤核路が遮断された場合に皮質-網様体-脊髄路が機能代償に關与することを示した (改訂中)。同じ方法によりサルの大脳皮質脊髄路損傷モデルにおいて脊髄固有ニューロン系が機能代償に關わることを証明した (Proc Natl Acad Sci, 2017)。筒井班では、経頭蓋磁気刺激 (TMS) を利用した脳機能介入によって、前頭連合野外側部が注意の制御に、腹内側部が情動・気分の制御に關わることを発見した (準備中)。連合野外側部では、神経情報が行動のトップダウン制御のために統合されること (Nat Commun, 2016; J Neurosci, 2016; Sci Rep, 2018)、出力情報は行動のトップダウン制御に使われ、ボトムアップ制御には關与しないことを見出した (準備中)。相澤班では、ストレス下に置かれた適応行動を制御する領域として手綱核を同定し、磯村班との共同によりこの活性化が脳幹部のドーパミンやセロトニン神経の活動を修飾し、ストレス下におけるマウスの行動選択を受動的対処行動へとシフトさせることを見出した (J Neurosci, 2014)。小林班、伊佐班と共同でドーパミン神経伝達の遺伝子改変を効率化するゲノム編集技術を開発し (準備中)、ノックイン技術の効率化にも成功した (BMC Genomics, 2016)。これらの技術を応用して腹側線条体ドーパミン放出が急性ストレス下の行動選択に關与することを明らかにした (投稿中)。公募班研究の代表的な成果の例として、古屋敷班は、精神ストレス障害に前頭皮質回路におけるミクログリアの活性化が關与することを見出した (Neuron, 2018)。高田班は、山下班と連携し、軸索伸長阻害因子に対する抗体の投与により、脊髄損傷からの回復が促進されることを見出し、新規治療法の可能性を示唆した (Cereb Cortex, 2019)。



### 3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1 ページ以内）

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

#### 1. 問題点とそれを解決するための対応策

本領域活動では、当初の計画に沿って、行動適応の基盤となる脳神経回路の機能シフトの機構解明を目指し、計画班および公募班が互いの専門と技術を持ち寄り、緊密に連携して研究を推進することを目指した。このため、発足当初より、計画班で研究支援班を構成し、ウィルスベクター技術、イメージング・構造解析技術、計算モデリング技術、電気生理実験技術、大規模刺激・計測・行動分析技術などの専門的な技術を用いて、領域内の研究を支援する体制を構築し、活動を開始した。さらに、研究室滞在型支援制度を導入し、研究室滞在型支援制度を設け、若手研究者、大学院生を中心に、所属研究室とは別の研究室において技術指導を受ける、あるいは、関連の研究に参画できる支援を行い、旅費や滞在費（比較的長期間）の援助を行った。これらの活動は、研究班間の連携を深めるとともに、共同研究を促進し、研究を効率よく前進させるために役立ったと考えている。一方、本領域では、公募班を第1期（平成27-28年度）、第2期（平成29-30年度）ともに35班という比較的多くの班を採択したため、第1期の開始時に連携をとることに若干の難しさを覚えたが、公募班のそれぞれの研究分野と専門を考慮して、10チームに再編成し、チーム間での情報や人材の交流を促すように誘導した。第1期は、A01項目は分子遺伝学ツール、遺伝子発現誘導、形態・活動記録チームに、A02項目は回路発達、知覚発達、運動発現、認知機能チームに、A03項目は脳機能障害、脊髄損傷、分子病態のチームに再編成した。第2期に、一部の公募班メンバーの入れ替わりがあったため、このチーム編成を再考慮し、知覚発達チームは記憶形成チームに、認知機能チームは認知・情動チームに改組し、その他の8チームはそのまま維持することとした（同一チーム内において一部の公募班メンバーの入れ替わりは存在した）。このように、公募班の自発的な交流や連携に任せるだけでなく、チームでの活動を促すことにより、領域内の共同研究を活性化することができたと考えている。この点は、中間評価において審査所見でも、ご評価をいただいたことである。

次に、中間評価においてご指摘のあった点で、詳細は「中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況」の項で説明するが、生命現象の解明に数理モデル研究を有効に活用するための方策を考慮した。このために、領域発足時から数理モデルのチュートリアル、ワークショップなどを毎年、段階的に開催し、徐々に数理モデルの研究者との交流や連携を深めていった。その結果として、本領域からも、専門家である小池班ばかりでなく、他の計画班や公募班から、数理モデルを活用した、優れた研究成果を発表することに繋がった。また、発表にまでは至っていないが、多くの研究班がモデル活用の有用性を理解し、自らの研究への活用に取り組んでいると考えている。

#### 2. 組織変更による効果

計画班の組織変更ではないが、一部の計画班員が領域活動途中で所属機関の異動があった。しかし、いずれの班員も研究活動に支障はなく、当初の計画に従って、新しい所属機関においても研究を継続した。具体的には、尾上（A01）は、平成29年度4月より理化学研究所から京都大学に異動したが、理化学研究所の研究分担者との共同を継続し、京都大学では伊佐班、渡邊班と連携することにより研究に支障は生じなかった。小池（A01）は、東京工業大学・ソリューション研究機構・教授から改組により、平成28年度4月に科学技術創成研究院バイオインタフェース研究ユニット・教授に所属変更したが、研究に支障はなく、むしろ、研究スペースの拡大もあり、その体制が強化された。伊佐（A03）は、平成27年10月に自然科学研究機構生理学研究所から京都大学大学院医学研究科に異動になったが、生理学研究所で実施できていた体制を京都大学に円滑に移動させることができた。相澤（A03）は、平成27年6月に東京医科歯科大学から広島大学へ異動したが、分担研究者及び連携研究者との密な連絡体制を維持でき、研究の推進に支障はなかった。

#### 4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況（2ページ以内）

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

##### <審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況>

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、マカクザル等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た。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だ。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と考えた。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ことも視点にした。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、領域内の連携や共同研究が促進されるように努めた。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」の解明を目指した。研究成果および総括班活動による連携については、後に述べる。

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年度夏に行った、第5回の総括班会議から、この方式を取り入れ、毎年度、夏の総括班会議の際に国際活動支援に関わる打ち合わせを行うことによって、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ように努めた。

##### <中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況>

平成28年度に行われた中間評価の所見では、本研究領域の設定目的に向けて、損傷された神経機能の回復、そして様々な適応行動は神経回路のダイナミックな変化に基づくという新しいコンセプトの

下に、(1) 領域代表者を中心とした技術開発とその連携が研究領域内で積極的に進められていること、(2) 35 の公募研究については 10 チームに再編成した上で計画研究と有機的連携を深める組織体制を構築し、活発な研究活動を行っていること、(3) 国際シンポジウム、研究会、チュートリアル、共同研究のための旅費支援などを通じて若手研究者の育成にも工夫と努力をしていること、(4) アウトリーチ活動も精力的に行い、成果の公表にも積極的に国際的に評価の高い学術雑誌に多くの論文が掲載されつつあること、(5) ラット脳卒中モデルの回復過程における皮質赤核路の再編研究は、研究領域内の代表的な研究成果と言え、今後もこのようにインパクトがあり世界をリードする成果が発表され、本研究領域におけるこれまでにない新しいコンセプトによる新たな学術領域の創成が期待されることなど、多くの点で高い評価 (A 判定: 研究領域の設定目的に照らして、期待通りの進展が認められる) をいただいた。

一方で、数理モデル研究との連携については、「本研領域の特色の一つであることから、今後さらに充実させることが必要であり、留意事項として、数理モデル研究との融合が期待されて本研究領域がスタートしていることから、今後さらに充実させることが必要である。また、これが生命現象の解明にどのようにつながるのかなど、本研究領域における役割を明確にするような取組や成果を示すことも求められる」とのご指摘をいただいた。このご指摘は、本領域でも重要な課題のひとつとして捉えており、生命現象に対する数理モデル研究との融合を促進するために、領域発足時から数理モデルのチュートリアル、ワークショップなどを毎年、段階的に開催してきた。具体的には、第 1 回研究戦略ワークショップ (2015 年 9 月開催) において本領域で活用する技術全般を紹介する中で、数理モデル研究について外部講師を招き、そのイントロダクションを行い、第 2 回の研究戦略ワークショップ (2016 年 7 月開催) では、研究分担者で数理モデル研究の専門家である玉川大学・酒井裕教授からチュートリアル形式でその考え方に関する講習を受けた。引き続いて、第 5 回研究戦略ワークショップ (2017 年 11 月開催) では、数理モデル研究の専門家で、本領域の計画班である東京工業大学の小池班の主催で、神経活動解析における数理モデル研究の実践的な応用に関するワークショップを行った。さらに、第 8 回の領域会議 (2018 年 5 月開催) では、数理モデル研究の専門家で、本領域の評価委員もご担当いただいている沖縄先端科学技術大学の銅谷賢治教授が代表を務める「人工知能と脳科学」領域との合同領域会議を持ち、さまざまな分野で数理モデルを応用する多くの研究者との交流を持った。このような活動を基盤に、本領域からも、小池班ばかりでなく、他の計画班や公募班から、数理モデルを活用した、優れた研究成果を発表することができた。具体的には、川口班は、電気生理記録に数理モデル解析を導入し、認知学習やそれに伴う振動現象に関与する前頭皮質パルブアルブミン含有細胞のシナプス結合のルールに関する重要な情報を明らかにした (eLife, 2015)。船水班は、大脳皮質の頭頂連合野が外界に対する位置情報をベイズ推定により表現していることを理論モデルと実験データにより証明した (Nat Neurosci, 2016)。磯村班は、大脳基底核の直接路と間接路が行動選択に関与する因子を理論的解析により評価した (Neuron, 2018)。また、伊佐班では、脊髄損傷後の機能回復過程における側坐核と皮質運動野の活動の関係を Granger 因果解析によって解析し、その結果を可逆的機能阻害実験で証明した (Science, 2015)。また、両側大脳皮質の活動の関係性を Granger 因果解析と FARAFAC という次元圧縮法を組み合わせ明らかにした (Cereb Cortex, 2018)。以上のように、数理モデルを有効に活用することによって、学習、認知機能、損傷回復などの基盤となる脳機能の仕組みの解明に結び付いたものと考えている。

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

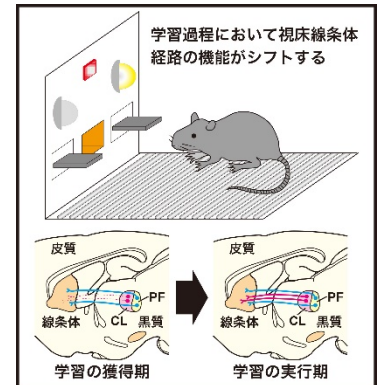
（3 ページ以内）

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】

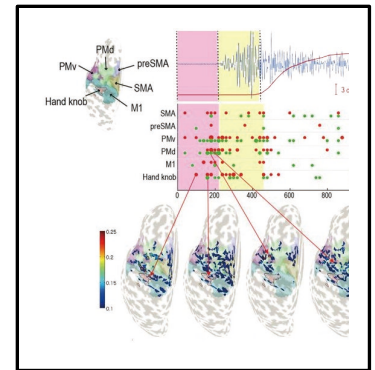
1. Action selection and flexible switching controlled by the intralaminar thalamic neurons. Kato S, Fukabori R, Nishizawa K, Okada K, Yoshioka N, Sugawara M, Maejima Y, Shimomura K, Okamoto M, Eifuku S, \*Kobayashi K. *Cell Rep*. 22: 2370-2382 (2018). (計画研究)

経路選択的な細胞除去と化学遺伝学技術を利用して、視床外側中心核 (CL) から線条体に投射する経路は刺激弁別課題の実行過程と逆転学習や注意シフトを含む行動切り替えに必須の役割を持つことを明らかにした。また、東傍核 (PF) と CL に由来する視床線条体路の役割は学習のフェーズによって異なり、学習が進行する過程で、前者から後者に機能の遷移が起こることが示唆された。



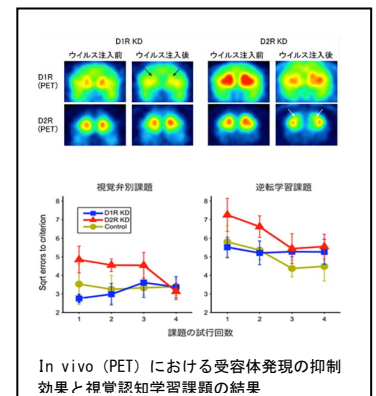
2. Decoding finger movement in humans using synergy of EEG cortical current signals. Yoshimura N, Tsuda H, Kawase T, Kambara H, \*Koike Y. *Sci Rep* 7: 11382 (2017). (計画研究)

脳波から皮質に仮定した電流源を推定する技術を用いて、8つの指の運動方向を識別するデコーダを作成した。多数の電流源が同期して活動するパターンを主成分分析と独立成分分析を用いて抽出することで識別率を向上した。また、デコーダのパラメータを解析することで、運動関連領域のネットワークが運動の計画段階、実行段階と変化する様子を観察することが可能となった。



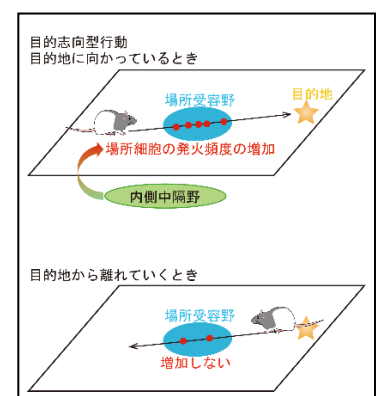
3. Distinct roles for primate caudate dopamine D1 and D2 receptors in visual discrimination learning revealed using shRNA knockdown. Takaji M, Takemoto A, Yokoyama C, Watakabe A, Mizukami H, Ozawa K, \*Onoe H, \*Nakamura K, \*Yamamori T. *Sci Rep* 6: 35809 (2016). (計画研究)

アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを用いて、遺伝子発現を抑制する shRNA を霊長類であるマーモセットの線条体尾状核に導入し、脳内の線条体尾状核の D1R および D2R の発現の抑制に成功した。この個体に視覚認知学習課題を行わせたところ、D2R を発現抑制した個体は成績が悪化し、D1R を抑制した個体には変化がみられず、線条体尾状核の D2R が認知学習へ関わることを明らかにした。



4. Integration of goal-directed signals onto spatial maps of hippocampal place cells. Aoki Y, Igata H, Ikegaya Y, \*Sasaki T. *Cell Rep* 27: 1516-1527 (2019). (公募研究)

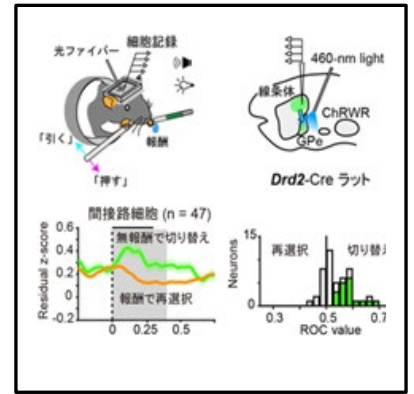
多点電気生理技術の構築に取り組み、最大 100 本の金属電極をラット脳に埋め込むことで、自由行動中に海馬の神経活動を多数同時に記録できる計測法を開発した。本法を用いて、目的志向型の適応行動を遂行中のラットの神経活動を解析し、海馬の場所細胞の発火頻度が特定の目的志向行動によって増大することを示した。また、こうした活動の増強には内側中隔野からのコリン作動性シグナルが関与することを示した。



**【A02 項目 計画研究・公募研究】**

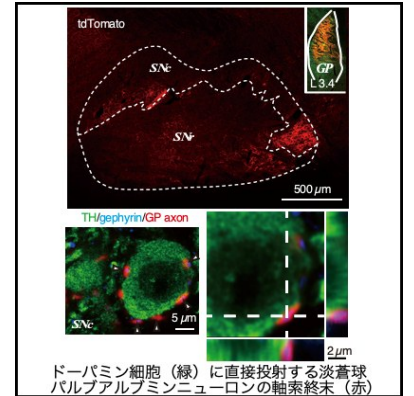
5. Monitoring and updating of action selection for goal-directed behavior through the striatal direct and indirect pathways. Nonomura S, Nishizawa K, Sakai Y, Kawaguchi Y, Kato S, Uchigashima M, Watanabe M, Yamanaka K, Enomoto K, Chiken S, Sano H, Soma S, Yoshida J, Samejima K, Ogawa M, Kobayashi K, Nambu A, \*Isomura Y, \*Kimura M. **Neuron** 99:1302-1314 (2018). (計画研究)

経験に基づき行動を選択する脳機能の仕組みを調べるために、遺伝子改変ラットと AAV ベクターに多細胞活動記録と光遺伝学操作を組み合わせて、線条体直接路は、報酬を得た特定の行動を選択し、間接路は無報酬であった場合に別の選択に切り替える役割に関与することを明らかにした。(領域内共同研究)



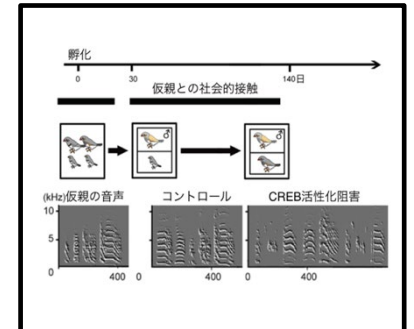
6. Using a novel PV-Cre rat model to characterize pallidonigral cells and their terminations. Oh Y-M, Karube F, Takahashi S, Kobayashi K, Takada M, Uchigashima M, Watanabe M, Nishizawa K, Kobayashi K, \*Fujiyama F. **Brain Struct Funct** 222: 2359-2378 (2017). (計画研究)

小林班が作成したパルブアルブミン (PV) 陽性細胞特異的に Cre 遺伝子を発現する PV-Cre ラットを用いて、淡蒼球 PV 細胞からの投射軸索を可視化した。形態学および光遺伝学を用いた電気生理学的解析により、ドーパミン細胞が淡蒼球から GABA 受容体を介する強い抑制を受けることを証明した。ドーパミン細胞に対する新しい調節機構が解明された。(領域内共同研究)



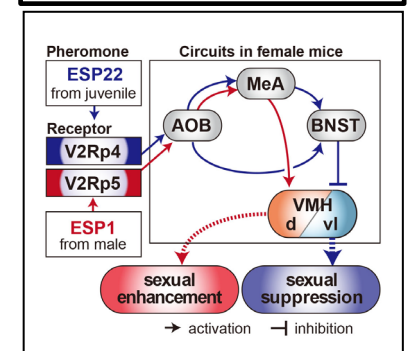
7. Transgenic songbirds with suppressed or enhanced activity of CREB transcription factor. \*Abe K, Matsui S, \*Watanabe D. **Proc Natl Acad Sci USA** 112: 7599-7604 (2015). (計画研究)

分子遺伝学的にソングバードでの神経細胞特異的な 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、先天的な音声には影響しないが、学習により獲得される音声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。



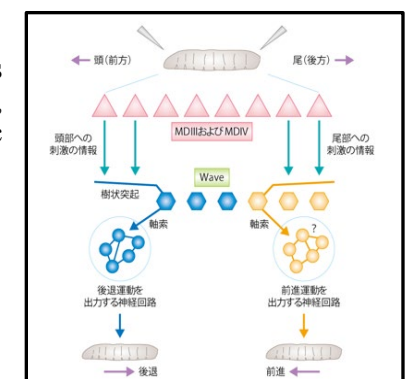
8. Sexual rejection via a vomeronasal receptor-triggered limbic circuit. Osakada T, Ishii KK, Mori H, Eguchi R, Ferrero DM, Yoshihara Y, Liberles SD, \*Miyamichi K, \*Touhara K. **Nat Commun** 9: 4463 (2018). (公募研究)

異なるフェロモンが異なる行動アウトプットを引き起こす仕組みを受容体レベルおよび神経回路レベルで検討した。雌マウスの性行動を抑制する新規のフェロモン活性は ESP22 という因子によって媒介されることを見出し、その受容体と責任回路を特定した。先行研究で示した ESP1 による雌マウスの性行動促進と比較すると、受容体/細胞/領域レベルで全く異なる神経回路を構成することを明らかにした。



9. Divergent connectivity of homologous command-like neurons mediates segment-specific touch responses in *Drosophila*. Takagi S, Cocanougher BT, Niki S, Miyamoto D, Kohsaka H, Kazama H, Fetter RD, Truman JW, Zlatić M, Cardona A, \*Nose A. **Neuron** 96:1373-1387 (2017). (公募研究)

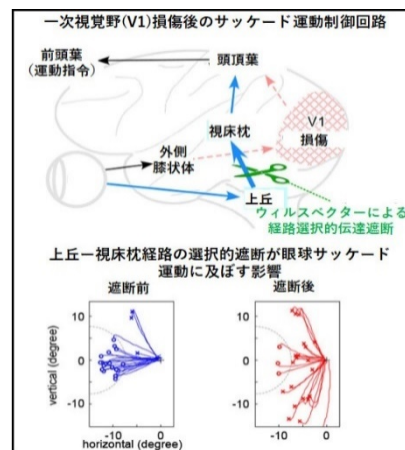
ショウジョウバエの幼虫において、触覚入力に対する逃避行動を制御する神経回路の構造および機能を明らかにした。特に、Wave と名づけたニューロンが神経分節により異なる配線をするることにより、からだの異なる部位への感覚入力をそれぞれに適した逃避行動の実行に結びつけることを示した。



**【A03 項目 計画研究・公募研究】**

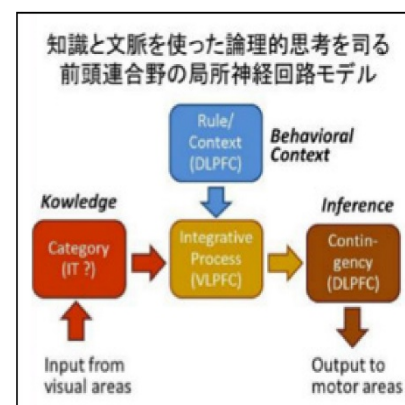
10. Dissecting the circuit for blindsight to reveal the critical role of the pulvinar and superior colliculus. Kinoshita M, Kato R, Isa K, Kobayashi K, Kobayashi K, Onoe H, \*Isa T. **Nat Comm** 10: 135 (2019). (計画研究)

一次視覚野損傷後に観察される、視覚的意識は伴わずとも「盲視野」に提示された対象への行動が可能である「盲視」の回路機構には議論がある。片側一次視覚野の損傷後、訓練により盲視野内の指標への眼球サッケード運動が回復したニホンザルの視床枕にムシモルを注入したところ盲視野へのサッケードが阻害された。ウィルスベクター二重感染法を用いて上丘—視床枕経路のシナプス伝達を選択的に抑制したところ視野へのサッケード運動が障害された。盲視に少なくとも一部は上丘—視床枕経路が関与することが証明された。(領域内共同研究)



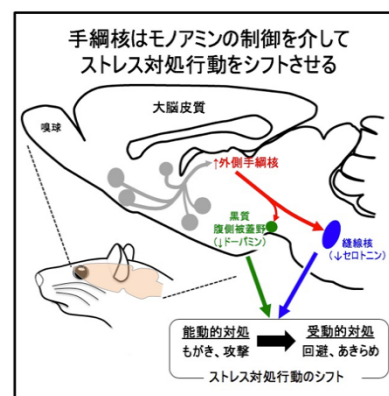
11. Behavioral evidence for the use of functional categories during group reversal task performance in monkeys. Hosokawa T, Honda Y, Yamada M, Romero MDC, Iijima T, \*Tsutsui KI. **Sci Rep** 8:15878 (2018). (計画研究)

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外側部から単一神経活動を記録し、情報論的処理に基づく解析を行った。同領域において事象予測と行動立案を行うための論理的演算回路があることが示唆された。前頭連合野内側部は情動の制御回路の中枢をなし、その機能の破綻によって抑うつ症状が誘発されることが TMS による機能抑制実験によって示された。



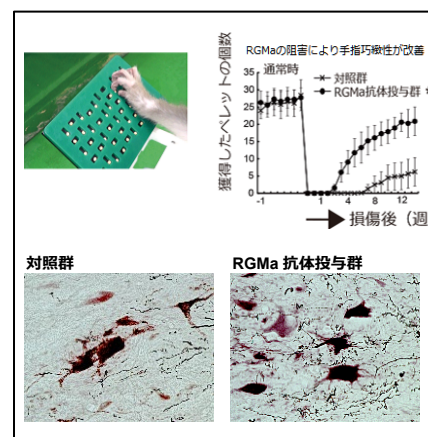
12. Glial dysfunction in the mouse habenula causes depressive-like behaviors and sleep disturbance. Cui W, Mizukami H, Yanagisawa M, Aida T, Nomura M, Isomura Y, Takayanagi R, Ozawa K, \*Tanaka K, \*Aizawa H. **J Neurosci** 34: 16273–16285 (2014). (計画研究)

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。



13. Treatment with the neutralizing antibody against repulsive guidance molecule-a promotes recovery from impaired manual dexterity in a primate model of spinal cord injury. \*Nakagawa H, Ninomiya T, Yamashita T, Takada M. **Cereb Cortex** 29: 561-572 (2019). (公募研究)

軸索伸長に關与する Repulsive guidance molecule-a (RGMa) に着目し、サル の 脊 髄 損 傷 モデル にお いて 損 傷 周 圍 に 増 加 する RGMa の 作用 を 抗 RGMa 抗体 により 阻 害 し、神 經 再 生 や 機 能 回 復 対 する 効 果 を 検 討 し た。抗 体 投 与 により、運 動 機 能 (手 指 巧 緻 動 作) の 回 復 が 顕 著 に 観 察 さ れ る と 同 じ 時 刻、損 傷 部 位 より 下 の 脊 髄 レベル にお いて より 多 くの 神 經 線 維 が 運 動 ニューロン に 直 接 結 合 し て いる こ と が 明 ら か に な っ た。(領 域 内 共 同 研 究)



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

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、研究発表者には二重下線、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】（国際論文 544 件、国内論文 105 件）以下に代表論文を示す（査読有）。

### A01 計画研究

- ▲ Motor skills mediated by cerebellothalamic tracts projecting to the central lateral nucleus. Sakayori N, Kato S, Sugawara M, Setogawa S, Fukushima H, Ishikawa R, Kida S, \*Kobayashi K. **Mol Brain** 12: 13 (2019).
- ▲ Enhancement of the transduction efficiency of a lentiviral vector for neuron-specific retrograde gene delivery through the point mutation of fusion glycoprotein type E. Kato S, Sugawara M, Kobayashi K, Kimura K, Inoue K, Takada M, \*Kobayashi K. **J Neurosci Methods** 311:147-155 (2019).
- Warped phase coherence: An empirical synchronization measure combining phase and amplitude information, \*Minati L, Yoshimura N, Frasca M, Drozd S, Koike Y, **Chaos** 29: 1-13 (2019).
- ▲ Action selection and flexible switching controlled by the intralaminar thalamic neurons. Kato S, Fukabori R, Nishizawa K, Okada K, Yoshioka N, Sugawara M, Maejima Y, Shimomura K, Okamoto M, Eifuku S, \*Kobayashi K. **Cell Rep.** 22: 2370-2382 (2018).
- Utilizing response prediction errors for movement intention decoding: A new methodology, Gowrishankar G, Nakamura K, Saetia S, Mejia Tobar A, Yoshida E, Ando H, Yoshimura N, \*Koike Y, **Sci Adv** 4: eaaq0183 (2018).
- Decoding of Ankle Flexion and Extension from Cortical Current Sources Estimated from Non-invasive Brain Activity Recording Methods, Mejia Tobar A, Hyoudou R, Kita K, Nakamura T, Kambara H, Ogata Y, Hanakawa T, Koike Y, \*Yoshimura N. **Front Neurosci** 11: 1-12 (2018).
- ▲ In vivo microscopic voxel-based morphometry with a brain template to characterize strain-specific structures in the mouse brain. Hikishima K, Komaki Y, Seki F, Ohnishi Y, Okano HJ, \*Okano H. **Sci Rep** 7: 85 (2017).
- Decoding of finger movement in humans using synergy of EEG cortical current signals, \*Yoshimura N, Tsuda H, Kawase T, Kambara H, Koike Y. **Sci Rep** 7:11382 (2017).
- Mapping ECoG channel contributions to trajectory and muscle activity prediction in human sensorimotor cortex, \*Nakanishi Y, Yanagisawa T, Shin D, Kambara H, Yoshimura N, anaka M, Fukuma R, Kishima H, Hirata M, Koike Y. **Sci Rep** 7:45486 (2017).
- Distinct roles for primate caudate dopamine D1 and D2 receptors in visual discrimination learning revealed using shRNA knockdown. Takaji M, Takemoto A, Yokoyama C, Watakabe A, Mizukami H, Ozawa K, Onoe H\*, Nakamura K\*, Yamamori T\*. **Sci Rep** 6:35809 (2016).
- ▲ 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).
- 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).
- 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).
- ◎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).

### A01 公募研究

- ▲ Integration of goal-directed signals onto spatial maps of hippocampal place cells. Aoki Y, Igata H, Ikegaya Y, \*Sasaki T. **Cell Rep** 27: 1516-1527 (2019).
- ▲ Targeted expression of step-function opsins in transgenic rats for optogenetic studies. \*Igarashi H, Ikeda K, Onimaru H, Kaneko R, Koizumi K, Beppu K, Nishizawa K, Takahashi Y, Kato F, Matsui K, Kobayashi K, Yanagawa Y, Muramatsu SI, Ishizuka T, \*Yawo H. **Sci Rep** 8:5435 (2018).
- ▲ Inhibitory neuron-specific Cre-dependent red fluorescent labeling using VGAT BAC-based transgenic mouse lines with identified transgene integration sites. \*Kaneko R, Takatsuru Y, Morita A, Amano I, Haijima A, Imayoshi I, Tamamaki N, Koibuchi N, Watanabe M, Yanagawa Y. **J Comp Neurol** 526: 373-396 (2018).
- ◎Discovery of long-range inhibitory signaling to ensure single axon formation. Takano T, Wu M, Nakamura S, Naoki H, Ishizawa N, Namba T, Watanabe T, Xu C, Hamaguchi T, Yura Y, Amano M, Hahn KM, \*Kaibuchi K. **Nat Commun** 8:33 (2017).
- ▲ Orexin modulates behavioral fear expression through the locus coeruleus, Soya S, Takahashi MT, McHugh T, Maejima T, Herlitz S, Abe M, Sakimura K, \*Sakurai T. **Nat Commun** 8: 1606 (2017).

6. ▲ The neural circuitry that functions as a switch for courtship versus aggression in *Drosophila* males. Koganezawa M, Kimura K, \*Yamamoto D. **Curr Biol** 26: 1395-1403 (2016).
7. ▲ Individual mediadorsal thalamic neurons project to multiple areas of the rat prefrontal cortex: a single neuron-tracing study using virus vectors. \*Kuramoto E, Pan S, Furuta T, Tanaka YR, Iwai H, Yamanaka A, Ohno S, Kaneko T, Goto T, \*Hioki H. **J Comp Neurol** 525: 166-185 (2016).
8. ▲ Neuronal and behavioral modulations by pathway-selective optogenetic stimulation of the primate oculomotor systems. Inoue K, \*Takada M, \*Matsumoto M. **Nat Commun** 6: 8378 (2015).

#### A02 計画研究

1. ▲ Ipsilateral-dominant control of limb movements in rodent posterior parietal cortex. \*Soma S, Yoshida J, Kato S, Takahashi Y, Nonomura S, Sugimura YK, Ríos A, Kawabata M, Kobayashi K, Kato F, Sakai Y, Isomura Y. **J Neurosci** 39: 485-502 (2019).
2. ▲ Area-specific modulation of functional cortical activity during block-based and trial-based proactive inhibition. Yoshida J, Saiki A, Soma S, Yamanaka K, Nonomura S, Ríos A, Kawabata M, Kimura M, Sakai Y, \*Isomura Y. **Neuroscience** 388: 297-316 (2018).
3. ▲ Monitoring and updating of action selection for goal-directed behavior through the striatal direct and indirect pathways. Nonomura S, Nishizawa K, Sakai Y, Kawaguchi Y, Kato S, Uchigashima M, Watanabe M, Yamanaka K, Enomoto K, Chiken S, Sano H, Soma S, Yoshida J, Samejima K, Ogawa M, Kobayashi K, Nambu A, \*Isomura Y, \*Kimura M. **Neuron** 99: 1302-1314 (2018).
4. ▲ In vivo spiking dynamics of intra- and extralencephalic projection neurons in rat motor cortex. Saiki A, Sakai Y, Fukabori R, Soma S, Yoshida J, Kawabata M, Yawo H, Kobayashi K, Kimura M, \*Isomura Y. **Cereb Cortex** 28: 1024-1038 (2017).
5. ▲ Distinct laterality in forelimb-movement representations of rat primary and secondary motor cortical neurons with intralencephalic and pyramidal tract projections. \*Soma S, Saiki A, Yoshida J, Ríos A, Kawabata M, Sakai Y, Isomura Y. **J Neurosci** 37: 10904-10916 (2017).
6. ▲ 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** 27:1164-1181 (2017).
7. ▲ Substance P effects exclusively on prototypic neurons in mouse globus pallidus. Mizutani K, Takahashi S, Okamoto S, \*Karube F, \*Fujiyama F. **Brain Struct Funct** 222:4089-4110 (2017).
8. ▲ Using a novel PV-Cre rat model to characterize pallidonigral cells and their terminations. Oh Y-M, Karube F, Takahashi S, Kobayashi K, Takada M, Uchigashima M, Watanabe M, Nishizawa K, Kobayashi K, \*Fujiyama F. **Brain Struct Funct** 222:2359-2378 (2017).
9. The Src/c-Abl pathway is a potential therapeutic target in amyotrophic lateral sclerosis. Imamura K, Izumi Y, Watanabe A, Tsukita K, Woltjen K, Yamamoto T, Hotta A, Kondo T, Kitaoka S, Ohta A, Tanaka A, Watanabe D, Morita M, Takuma H, Tamaoka A, Kunath T, Wray S, Furuya H, Era T, Makioka K, Okamoto K, Fujisawa T, Nishitoh H, Homma K, Ichijo H, Julien J-P, Obata N, Hosokawa M, Akiyama H, Kaneko S, Ayaki T, Ito H, Kaji R, Takahashi R, Yamanaka S, \*Inoue H. **Sci Transl Med** 9: eaaf3962 (2017).
10. ▲ 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** 221: 4733-4740 (2016).
11. ▲ Inhibitory synapses are repeatedly assembled and removed at persistent sites in vivo. Villa KL, Berry KP, Subramanian J, Cha JW, Oh CO, Kwon H-B, Kubota Y, So PT, \*Nedivi E. **Neuron** 89: 756-769 (2016).
12. mDia and ROCK Mediate Actin-Dependent Presynaptic Remodeling Regulating Synaptic Efficacy and Anxiety. \*Deguchi Y, Harada M, Shinohara R, Lazarus M, Chérasse Y, Urade Y, Yamada D, Sekiguchi M, Watanabe D, Furuyashiki T, \*Narumiya S. **Cell Rep** 17: 2405-2417 (2016).
13. 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).
14. ▲ Transgenic songbirds with suppressed or enhanced activity of CREB transcription factor. \*Abe K, Matsui S, \*Watanabe D. **Proc Natl Acad Sci USA** 112(24) 7599-7604 (2015). doi:10.1073/pnas.1413484112.
15. © 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).

#### A02 公募研究

1. ▲ Patchwork-type spontaneous activity in neonatal barrel cortex layer 4 transmitted via thalamocortical projections. \*Mizuno H, Ikezoe K, Nakazawa S, Sato T, Kitamura K, \*Iwasato T. **Cell Rep** 22: 123-135 (2018).
2. ▲ Thalamocortical axonal activity in motor cortex exhibits layer-specific dynamics during motor learning. Tanaka YH, Tanaka YR, Kondo M, Terada SI, Kawaguchi Y, \*Matsuzaki M. **Neuron** 100: 1-15 (2018).
3. ▲ Experience-dependent development of feature-selective synchronization in the primary visual cortex. Ishikawa AW, Komatsu Y, \*Yoshimura Y. **J Neurosci** 38:7852-7869 (2018).
4. ▲ Sexual rejection via a vomeronasal receptor-triggered limbic circuit. Osakada T, Ishii KK, Mori H, Eguchi R, Ferrero DM, Yoshihara Y, Liberles SD, \*Miyamichi K, \*Touhara K. **Nat Commun** 9: 4463 (2018).
5. ▲ Optogenetic control of synaptic AMPA receptor endocytosis reveals roles of LTD in motor learning. Kakegawa W, Katoh A, Narumi S, Miura E, Motohashi J, Takahashi A, Kohda K, Fukazawa Y, \*Yuzaki M, \*Matsuda S. **Neuron** 99: 985-998 (2018).
6. ▲ Near-infrared deep brain stimulation via upconversion nanoparticle-mediated optogenetics. Chen S, Weitemier AZ, Zeng X, He L, Wang X, Tao Y, Huang AJY, Hashimoto-dani Y, Kano M, Iwasaki H, Parajuli LK, Okabe S, Loong Teh DB, All AH, Tsutsui-Kitamura I, Tanaka KF, Liu X, \*McHugh TJ. **Science** 359: 679-684 (2018).



7. CAST/ELKS proteins control voltage-gated Ca<sup>2+</sup> channel density and synaptic release probability at a mammalian central synapse. Dong W, Radulovic T, Thomas C, Montesinos MS, Goral RO, Given DG, Hagiwara A, Putzke T, Hida Y, Abe M, Sakimura K, Kamasawa N, \*Ohtsuka T, \*Young SM. **Cell Rep** 24: 284-293 (2018).
8. ▲ Alterations in the reduced pteridine contents in the cerebrospinal fluids of LRRK2 mutation carriers and patients with Parkinson's disease. \*Ichinose H, Inoue K-I, Arakawa S, Watanabe Y, Kurosaki H, Koshiba S, Hustad E, Takada M, and Aasly JO. **J Neural Transm** 125: 45-52 (2018).
9. ◎ ▲ Activity-dependent dynamics of the transcription factor cAMP response element binding protein in cortical neurons revealed by single-molecule imaging. Kitagawa H, \*Sugo N, Morimatsu M, Arai Y, Yanagida T, \*Yamamoto N. **J Neurosci** 37: 1-10 (2017).
10. Divergent connectivity of homologous command-like neurons mediates segment-specific touch responses in Drosophila. Takagi S, Cocanougher BT, Niki S, Miyamoto D, Kohsaka H, Kazama H, Fetter RD, Truman JW, Zlatic M, Cardona A, \*Nose A. **Neuron** 96:1373-1387 (2017).
11. ▲ Differential regulations of vestibulo-ocular reflex and optokinetic response by β- and α2-adrenergic receptors in the cerebellar flocculus. Wakita R, Tanabe S, Tabei K, Funaki A, Inoshita T, \*Hirano T. **Sci Rep** 7: 3944 (2017).
12. ◎ Functional connectivity of multiple brain regions required for the consolidation of social recognition memory. Tanimizu T, Kenney JW, Okano E, K Kadoma K, Frankland PW, \*Kida S. **J Neurosci** 37: 4103-4116 (2017).
13. ▲ Context-dependent accumulation of sensory evidence in the parietal cortex underlies flexible task switching. Kumano H, Suda Y, \*Uka T. **J Neurosci** 36: 12192-12202 (2016).
14. ◎ ▲ Neural substrate of dynamic Bayesian inference in the cerebral cortex. Funamizu A, Kuhn B, \*Doya K. **Nat Neurosci** 19: 1682-1689 (2016).
15. ▲ 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).
16. Local endocytosis triggers dendrites thinning and pruning in Drosophila sensory neurons. Kanamori T, Yoshino J, Yasunaga K, Dairyo Y, \*Emoto K. **Nat Commun** 6: 6515 (2015).
17. ◎ ▲ Computation of object size in visual cortical area V4 as a neural basis for size constancy. Tanaka S, \*Fujita I. **J Neurosci** 35: 12033-12046 (2015).

### A03 計画研究

1. ▲ Dissecting the circuit for blindsight to reveal the critical role of the pulvinar and superior colliculus. Kinoshita M, Kato R, Isa K, Kobayashi K, Kobayashi K, Onoe H, \*Isa T. **Nat Comm**, 10:135 (2019).
2. ◎ ▲ Dynamic reorganization of motor networks during recovery from partial spinal cord injury in monkeys. \*Chao ZC, Sawada M, Isa T, Nishimura Y. **Cereb Cortex** doi.org/10.1093/cercor/bhy172 (2018).
3. Region-specific deletions of the glutamate transporter GLT1 differentially affect seizure activity and neurodegeneration in mice. Sugimoto J, Tanaka M, Sugiyama K, Ito Y, Aizawa H, Soma M, Shimizu T, Mitani A, Tanaka K. **Glia** 66:777-788 (2018).
4. ▲ Emergence of visually-evoked reward expectation signals in dopamine neurons via the superior colliculus in V1 lesioned monkeys. Takakuwa N, Kato R, Redgrave P, \*Isa T. **eLife** 6: pii, e24459 (2017).
5. ▲ Contribution of propriospinal neurons to recovery of hand dexterity after corticospinal tract lesions in monkeys. Tohyama T, Kinoshita M, Kobayashi K, Isa K, Watanabe D, Kobayashi K, Liu M, \*Isa T. **Proc Natl Acad Sci USA** 114: 604-609 (2017).
6. ▲ 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).
7. Neck collar for restraining head and body movements in rat 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).
8. ▲ 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).
9. ▲ Gene cassette knock-in in mammalian cells and zygotes by enhanced MMEJ. Aida T, Nakade S, Sakuma T, Izu Y, Oishi A, Mochida K, Ishikubo H, Usami T, Aizawa H, Yamamoto T, \*Tanaka K. **BMC Genomics** 17: 979 (2016).
10. Impaired striatal dopamine release in homozygous Vps35 D620N knock-in mice. Ishizu N, Yui D, Hebisawa A, Aizawa H, Cui W, Fujita Y, Hashimoto K, Ajioka I, Mizusawa H, Yokota T, \*Watase K. **Hum Mol Genet** 25: 4507-4517 (2016).
11. ▲ 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).
12. 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).
13. 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).
14. 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).
15. Astroglial glutamate transporter deficiency increases synaptic excitability and leads to pathological repetitive behaviors in mice. Aida T, Yoshida J, Nomura M, Tanimura A, Iino Y, Soma M, Bai N, Ito Y, Cui W, Aizawa H, Yanagisawa M, Nagai T, Takata N, Tanaka KF, Takayanagi R, Kano M, Götz M, Hirase H, \*Tanaka K. **Neuropsychopharmacology** 40:1569-79 (2015).

16. ▲ 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).

### A03 公募研究

- ▲ Treatment with the neutralizing antibody against repulsive guidance molecule-a promotes recovery from impaired manual dexterity in a primate model of spinal cord injury. \*Nakagawa H, Ninomiya T, Yamashita T, \*Takada M. Cereb Cortex 29: 561-572 (2019).
- ▲ Increased synthesis of chondroitin sulfate proteoglycan promotes adult hippocampal neurogenesis in response to enriched environment. Yamada J, Nadanaka S, Kitagawa H, \*Takeuchi K, \*Jinno S. J Neurosci 38: 8496-8513 (2018).
- ▲ Corticospinal circuits from the sensory and motor cortices differentially regulate skilled movements through distinct spinal interneurons. \*Ueno M, Nakamura Y, Li J, Gu Z, Niehaus J, Maezawa M, Crone SA, Goulding M, Baccetti ML, \*Yoshida Y. Cell Rep 23: 1286-1300 (2018).
- ▲ The innate immune receptors TLR2/4 mediate repeated social defeat stress-induced social avoidance through prefrontal microglial activation. Nie X, Kitaoaka S, Tanaka K, Segi-Nishida E, Imoto Y, Ogawa A, Nakano F, Tomohiro A, Nakayama K, Taniguchi M, Mimori-Kiyosue Y, Kakizuka A, Narumiya S, \*Furuyashiki T. Neuron 99: 464-479 (2018).
- B-1a lymphocytes promote oligodendrogenesis during brain development. Tanabe S, \*Yamashita T. Nat Neurosci 21: 506-516 (2018).
- ▲ A subtype of olfactory bulb interneurons is required for odor detection and discrimination behaviors. Takahashi H, Ogawa Y, Yoshihara S, Asahina R, Kinoshita M, Kitano T, Kitsuki M, Tatsumi K, Okuda M, Tatsumi K, Wanaka A, Hirai H, Stern PL, \*Tsuboi A. J Neurosci 36: 8210-8227 (2016).
- ▲ 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).

【主なメディア報道等】(以下を含め、合計 321 件) 以下に代表的な報道を示す。

### A01 計画研究・公募研究

- 「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
- 「サルの脳神経 光で操作」日本経済新聞 2016年9月22日
- 「脳神経細胞の機能解明：学習に基づく行動を操作」福島民友 2018年3月6日
- 「自然な動き6本足ロボ 東工大 新制御方式開発」科学新聞 2018年3月23日
- 「東大、作業記憶(ワーキングメモリ)の脳メカニズムを解明」日本経済新聞 2018年4月24日
- 「生体の視覚系に学ぶ内視鏡システムの開発「脳の活動を観察する極微細蛍光内視鏡システム」Newton 2017年7月号
- 「期待感で痛みが和らぐ「プラセボ効果」はなぜ起こる」Newton 2019年2月号
- 「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
- 「横浜ROBOT～と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
- 「山田賢治のメンタルヘルス入門「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
- 「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
- 「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
- 「光の刺激で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

- 「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
- 「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
- 「世界初」脳領域間の信号を一気に観測」科学新聞 2017年2月10日
- 「愛」と「死」は隣り合わせ マウス神経回路で判明」朝日新聞 2017年6月24日
- 「東大、動物の行動選択を担う神経回路メカニズムを解明」日本経済新聞 2017年12月1日
- 「脳内神経立体画像に 生理研グループ 観察技術開発 局所的構造異常解析へ」毎日新聞 2018年3月30日
- 「生きたマウスの脳活動、8Kカメラで撮影成功 東大」日刊工業新聞 2018年5月30日
- 「TechnoSalon: 記憶力低下は酒のせい? 飲み過ぎなければ大丈夫」日経産業新聞 2018年8月31日
- 「視覚保つタンパク質確認 山梨大など網膜疾患治療に光」山梨日日新聞 2018年9月17日

### A03 計画研究・公募研究

- 「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
- 「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
- 「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
- 「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
- 「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
- 「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
- 「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. 「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
9. “Link between intensive post-stroke rehabilitation and recovery demonstrated in rats”  
Eurek alert! (The Global Source for Science News), 18-Feb-2016
10. 「嗅覚に関わる遺伝子発見 - 脳内物質に着目 奈良県立医大」朝日新聞 2016年9月15日
11. 「脊髄損傷まひ 抗体で回復」朝日新聞、京都新聞、産経新聞、日刊工業新聞、日経新聞等  
2018年1月6~8日
12. 「脳と脊髄結ぶ多様な神経回路発見」科学新聞 2018年5月25日
13. 「“豊かな環境”が脳に“効く”仕組みの一端を世界に先駆けて解明 ~脳と心の疾患に対する新規治療法の開発に期待~」朝日新聞 2018年9月27日
14. 「脳梗塞後の神経再生メカニズムを発見」日本経済新聞 2018年12月13日
15. 「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
16. 「マウス ストレスで脳に炎症「うつ」状態に」NHK総合「NHK ニュースおはよう日本」  
2018年7月20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 60件

### 【特許】12件

### 【主催・共催シンポジウム等】

1. 領域会議
  - ・第1回領域会議 2015年6月25日-26日 福島県耶麻郡北塩原村
  - ・第2回領域会議 2015年12月16日-17日 東京都文京区
  - ・第3回領域会議 2016年6月30日-7月1日 福島県耶麻郡猪苗代町
  - ・第4回領域会議 2016年12月19日-20日 東京都千代田区
  - ・第5回領域会議 2017年6月15-16日 福島県福島市
  - ・第6回領域会議 2017年12月18-19日 千代田区
  - ・第7回領域会議「人工知能と脳科学」「適応回路シフト」合同領域会議  
2018年5月10日-11日 沖縄県恩納村
  - ・第8回領域会議 2018年12月14日-15日 千代田区
2. 国際シンポジウム
  - ・International Symposium on Adaptive Circuit Shift 2016: Integrative Network Linking Multiple Brain Areas for Behavioral Adaptation 2016年3月3日-4日 京都市
  - ・International Symposium on Adaptive Circuit Shift 2017: Behavioral Adaptation and Functional Recovery from Pathological States 2017年12月18日-19日 千代田区
3. 合同シンポジウム、若手シンポジウム
  - ・3領域合同シンポジウム (適応回路シフト・記憶ダイナミズム・マイクロ精神病態) 2015年12月19日 千代田区
  - ・The Seventh International Neural Microcircuit Conference: Recent Advances in the Analysis of Cortical Microcircuits 2016年12月9日-10日 愛知県岡崎市
  - ・3領域合同若手シンポジウム (適応回路シフト・記憶ダイナミズム・マイクロ精神病態)  
2016年12月21日 千代田区
  - ・International Workshop on Basal Ganglia Functions 2017年7月23日 町田市
  - ・4領域合同若手シンポジウム (記憶ダイナミズム・人工知能と脳科学・オシロロジー・適応回路シフト) 2017年12月20日 千代田区
  - ・若手の会合同シンポジウム (意志動力学・適応回路シフト) 2018年12月12日 千代田区
  - ・5領域合同シンポジウム (適応回路シフト・身体性システム・オシロロジー・人工知能と脳科学・脳情報動態) 2018年12月12日 千代田区
4. 公開シンポジウム
  - ・「適応回路シフト」領域成果報告シンポジウム: 脳の機能・病態・回復を発現する神経回路ネットワーク 2018年12月14日-15日 千代田区
5. 研究戦略ワークショップ
  - ・第1回研究戦略ワークショップ 2015年9月4日-5日 町田市
  - ・第2回研究戦略ワークショップ 2016年7月1日-2日 猪苗代町
  - ・第3回研究戦略ワークショップ: Adaptive Circuit Shift International Workshop on the Strategy for Neuroscience: Viral Vector Technology for Neural Circuit and Pathology Research 2016年12月8日 岡崎市
  - ・第4回研究戦略ワークショップ: MRI/PETを活用した脳研究の最前線 2017年6月16日 福島市
  - ・第5回研究戦略ワークショップ: 神経活動解析に関する実践数理モデルワークショップ  
2017年11月20日 横浜市
  - ・第6回研究戦略ワークショップ 2018年5月9日 恩納村

### 【一般向けアウトリーチ】

- ・適応回路シフト News Letter No. 1—No. 5
- ・玉川大学脳科学トレーニングコース—心をくすぐる技の共演— 2015年—2018年
- ・玉川夏休み高校生体験理科教室 2015年—2018年

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

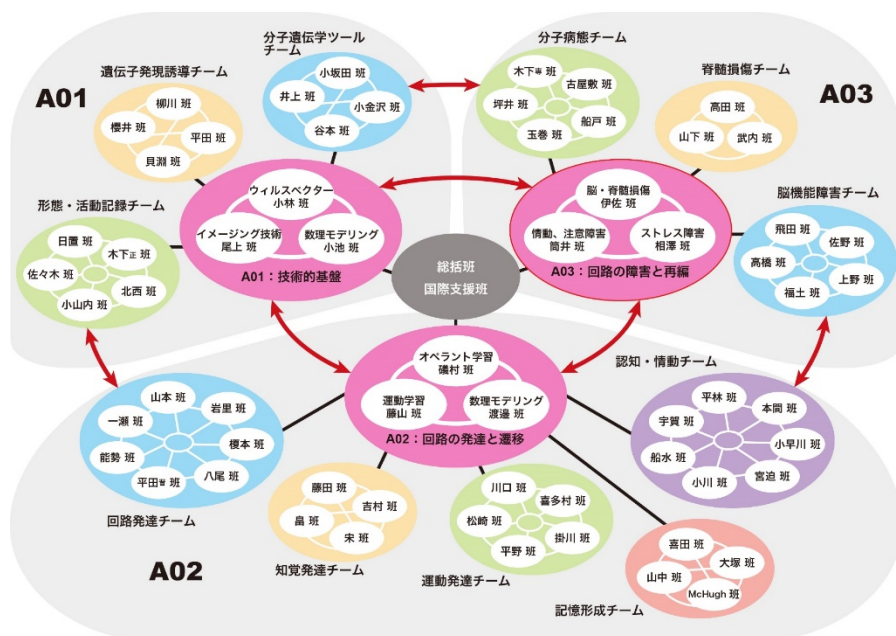
領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、総括班研究課題の活動状況も含め、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

### 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た。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。第1期（平成27-28年度）および第2期（平成29-30年度）に、公募班が35班加わったが、戦略的に研究を進めるために、それぞれの研究分野と専門に従って10チームに再編成した。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（第1期は、回路発達、知覚発達、運動発達、認知機能に、第2期は、知覚発達チームは記憶形成チームに、認知機能チームは認知・情動チームに改組）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）とした。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し、研究を推進した。（下図：第1期と第2期をまとめて示す）。

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、谷本班）を開発し、遺伝子発現誘導チームでは、細胞種特異的発現（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）、分子シグナル解析（貝淵班）の技術開発に取り組んだ。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、北西班）、

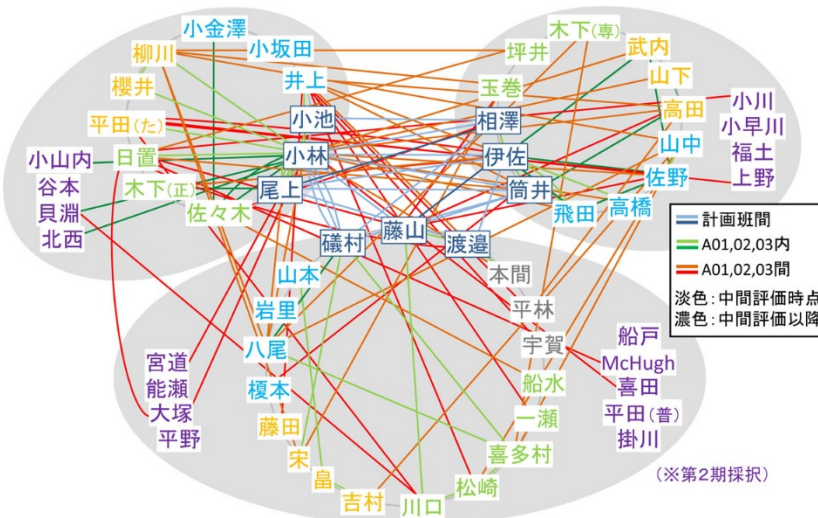
霊長類脳活動計測（木下正班）、MRI解析（小山内班）の技術開発を推進した。A02項目の回路発達チームでは、活動依存的回路形成（山本班）や発達期軸索投射（八尾班）の機構を研究するとともに、感覚回路（岩里班、能瀬藩）、嗅覚嗜好性回路（榎本班）、運動回路（平田班、一瀬班・第2期）の発達と形成の研究に取り組んだ。知覚発達チームでは、視覚野発達（藤田班）、視覚野可塑性（吉村班）、臨界期可塑性（畠班）、聴覚野発達（宋班）に伴う回路シフトの研究を進め、運動発達チームでは、前頭皮質回路（川口班）、皮質運動回路（松崎班）、黒質線条体系（一瀬班・第1期）、大脳小脳連関（喜多村班）、小脳回路（平野班、掛川班）における学習と関係した回路の機能変化を解析した。記憶形成チームでは、海馬記憶回路（喜田班、McHugh班）、視床下部—海馬連関（山中班・第2期）、可塑性分子（大塚班）の解明に取り組んだ。認知機能チームでは、記憶想起（平林班）、行動柔軟性（宇賀班）、インプリンティング（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、認知・情動チームでは、嗅覚情動回路（小早川班、宮道班）と視床下部情動回路（小川班）を加え、その神経基盤解明に迫った。A03項目の脳機能障害チームでは、皮質赤核路運動系（飛田班）、随意性眼球運動系（高橋班）、皮質基底核運動制御系（佐野班）、情動制御系（山中班・第1期）、内臓痛覚系（福土班）、軸索再生系



(上野班)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んだ。分子病態チームでは、海馬機能(木下<sup>専</sup>班)、嗅覚系(坪井班)、ストレス応答(古屋敷班)、睡眠覚醒(船戸班)における障害と回復に係る分子機能の研究を推進した。

## 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 3-7 件の長期間におよぶ共同研究実験をサポートした。神経回路研究に必要な技術(数理モデルも含む)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、連携へ結び付けた。さらに国際支援活動による共同研究、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、領域全体が発展するように努力した。中間評価時点での領域内共同研究は合計 72 件であり、これらが継続されるとともに平成 30 年度までにさらに 37 件増え、全体で 109 件に及んだ。領域活動期間中の連携は、A01/ A02/A03 の項目内連携が 41 件、異なる項目間の連携は 70 件に及び、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た(上図を参照)。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・機能連関(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)等が進展し、項目間の共同研究として小林班と磯村班による大脳基底核投射路の機能(A01-A02 間)、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)、さらに大規模な共同研究として伊佐班・飛田班・小林班・渡邊班による脳出血モデルのリハビリによる機能回復(A01-A02-A03 間)等の共同研究が飛躍的に進展した。計画班と公募班(特に第 2 期の公募班)との連携として、小林班-喜田班による小脳視床連絡の記憶機能、藤山班-高田班による基底核の神経投射パターン、筒井班-井上班によるマカクザル脳内回路のトレーシング、相澤班-佐々木班による海馬におけるボルタンメトリー解析等が、公募班間の連携として小坂田班-松崎班によるベクター標識回路の二光子イメージングや山中班-McHugh 班による視床下部-海馬連関の研究等が行われた。主な研究成果で述べたように、すでに小林班・磯村班、小林班・藤山班、伊佐班・飛田班・小林班・渡邊班、高田班・山下班による領域内共同研究が国際論文として発表された。たとえば、A02 項目の磯村班や藤山班との共同研究では、小林班のウィルスベクターや遺伝子改変動物技術が活かされ、大脳基底核投射路の新しい機能やこれまで知られていなかった新規の投射経路などの発見に繋がった。また、A03 項目の伊佐班・飛田班との共同研究において、小林班や渡邊班のウィルスベクター技術が活用され、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。これらの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。上記のように、いち早く成果が公表されたものがあるばかりでなく、多くの共同研究が成果をあげており、さらに高いレベルの共同研究へと発展している。近い将来、本領域活動から始まった共同研究の成果が、続々と発表されることが大いに期待できる。

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

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記述してください（総括班における設備共用等への取組の状況を含む。）。

### 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 年度総括班牙算より、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、サル脳において MRI と脳波同時記録に関する領域内共同研究に活用するため、当初、生理学研究所に設置したが、伊佐の京都大学への異動に際し、平成 28 年 7 月に京都大学へ移動し、活用を継続した。後者は、大脳皮質の同時刺激に利用するために、東北大学に設置し、TMS 講習会を開催するとともに、領域内共同研究に利用した。

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を支援した。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た。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）を提供した。平成 29 年 4 月以降、尾上の京都大学異動後は、理化学研究所の研究分担者により支援を継続した。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）を提供した。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設置されており、これらを支援に活用した。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ー測定装置などの機器を整備し、支援活動に提供した。

### 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、平成 28 年度に 65 件、平成 29 年度に 89 件、平成 30 年度に 73 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、平成 28 年度に 5 件、平成 29 年度に 4 件、平成 30 年度に 3 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、平成 28 年度に 2 件、平成 29 年度に 3 件、平成 30 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、平成 28 年度に 2 件、平成 29 年度に 1 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、平成 28 年度に 7 件、平成 29 年度に 7 件、平成 30 年度に 8 件の支援を行った。

・研究費の使用状況（（１），（２），（３）を合わせて３ページ以内）

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

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価（円）	金額（円）	設置(使用)研究機関
26	共焦点レーザー走査型顕微鏡	Olympus FV1200	1台	17,884,800	17,884,800	同志社大学
	マルチニューロン・オペラントシステム	フィジオテック 内訳：インターフェース1台他	1式	13,068,000	13,068,000	福島県立医科大学
	レーザー共焦点システム	Andor Revolution XD システム	1式	12,266,640	12,266,640	東京医科歯科大学 (H27年度に広島大学へ移管)
	オペラント学習課題訓練装置(2ch)	フィジオテック 内訳：ラット拘束部1台他	1式	10,630,440	10,630,440	福島県立医科大学
27	Patch Clamp Amplifier	HEKA Elektronik EPC10 USB double	1台	3,888,000	3,888,000	同志社大学
	拘束オペラント実験装置	小原医科産業 Task Forcers R1	1式	3,243,240	3,243,240	玉川大学
	顕微鏡	Olympus MVX-10	1台	2,607,120	2,607,120	広島大学
28	超高感度ディテクタ	Olympus FV12-HSD	1台	4,860,000	4,860,000	同志社大学
	レーザー光多点ファイバー切替照射装置	アスカカンパニー MiLLS（特注品）	1台	4,428,000	4,428,000	玉川大学
29	レーザー光多点ファイバー切替照射装置	アスカカンパニー MiLLS	1台	5,724,000	5,724,000	玉川大学
	振動刃マイクロトーム	Leica VT1200S	1台	3,207,794	3,207,794	同志社大学
30	Integrated Patch Clamp Amplifier	Sutter Instrument DOUBLE IPA	1台	2,975,400	2,975,400	同志社大学
	電動ステージ	Olympus FV1200用	1台	2,134,512	2,134,512	同志社大学

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

【平成26年度】

・旅費

1. MOC&ESMAC (イタリア、ローマ) に参加 (東京⇄ローマの交通費、宿泊費) 985,100円 小池班
2. 実験 (アメリカ、サンディエゴ)、(東京⇄サンディエゴの交通費、宿泊費) 960,010円 小池班
3. 研究打合せ (アメリカ、サンディエゴ)、(東京⇄サンディエゴの交通費、宿泊費) 676,354円 小池班

・人件費・謝金

1. 特任専門員の雇用 (1名 (8ヶ月)) 2,818,903円 伊佐班
2. 技術支援員の雇用 (2名 (8.5ヶ月)、1名 (8ヶ月)) 2,472,150円 藤山班
3. 研究支援者の雇用 (1名) 1,386,788円 小林班

・その他

1. Rosa-CAG-floxed-IL2R-YFP BAC トランスジェニックマウス 1,095,120円 小林班
2. 電波測定 324,000円 尾上班
3. 動物飼育管理費 455,400円 渡邊班

【平成27年度】

・旅費

1. IMEKO2018 (チェコ、プラハ) に参加 (東京⇄チェコの交通費、宿泊費) 887,100円 小池班
2. 研究打合せ (イギリス、ロンドン・グラスゴー/イタリア、トレント)  
(東京⇄ロンドン、グラスゴー、トレントの交通費、宿泊費) 872,668円 小池班
3. Neuroscience2015 出張 (アメリカ、シカゴ) (名古屋⇄シカゴ 交通費) 760,030円 伊佐班

・人件費・謝金

1. 研究員・研究支援者の雇用 (研究員2名、研究支援者2名) 12,323,812円 小林班
2. 特定助教の雇用 (1名 (11ヶ月分)) 6,923,184円 伊佐班
3. 特任専門員の雇用 (1名 (12ヶ月分)) 3,734,343円 伊佐班

・その他

1. fMRI 使用料 2,195,612円 小池班
2. 動物飼育管理費 756,309円 渡邊班
3. マウス飼育飼養費 (12ヶ月分) 520,125円 相澤班

【平成28年度】

・旅費

1. 技術交流 (アメリカ、サンディエゴ)、BANCOM2016 (アメリカ、コロンバス) に参加  
(東京⇄サンディエゴ、コロンバスの交通費、宿泊費) 830,003円 小池班
2. 理研で研究実験 (兵庫県 神戸市) (福島市⇄神戸市の交通費、宿泊費) 750,798円 小林班
3. EANM2016 学会 (スペイン、バルセロナ) に参加 (大阪⇄バルセロナの交通費、宿泊費) 750,205円 尾上班

・人件費・謝金

1. 研究員・研究支援者の雇用 (研究員2名、研究支援者1名) 14,069,995円 小林班
2. 緒方洋輔 (特任助教) の雇用 5,083,511円 小池班
3. 特定研究員の雇用 (1名 (9ヶ月分)) 4,064,292円 伊佐班

・その他

1. 動物飼育経費 1,369,990円 小林班
2. 動物飼育管理負担金 1,095,742円 伊佐班
3. 動物飼育管理費 902,950円 渡邊班



【平成29年度】

・旅費

1. EANM2017 学会（オーストリア、ウィーン）に参加（大阪⇄オーストリアの交通費、宿泊費）  
529,837 円 尾上班
2. 赴任旅費（アメリカ・シアトル→京都市）352,230 円 伊佐班
3. 赴任旅費（扶養家族分）（アメリカ・シアトル→佐世保市→京都市）358,718 円 伊佐班

・人件費・謝金

1. 研究員・研究支援者の雇用（研究員1名、研究支援者1名）8,419,023 円 小林班
2. 特任助教の雇用（研究員1名）5,499,806 円 小池班
3. 実験補助の雇用（3名）4,126,918 円 渡邊班

・その他

1. 動物飼育経費 1,392,077 円 小林班
2. マウス飼育飼養費（12ヶ月分）1,091,225 円 相澤班
3. 動物管理業務費 960,960 円 尾上班

【平成30年度】

・旅費

1. EMIM 学会（イギリス、グラスゴー）に参加（大阪⇄グラスゴーの交通費、宿泊費）653,520 円 尾上班
2. 共同研究打合せ（スイス、チューリッヒ・ベルギー、ルーベン）  
（仙台⇄チューリッヒ他の交通費、宿泊費）682,466 円 筒井班
3. SfN2018 学会（アメリカ、サンディエゴ）に参加（大阪⇄サンディエゴの交通費、宿泊費）  
540,534 円 尾上班

・人件費・謝金

1. 研究員・研究支援者の雇用（研究員1名、研究支援者1名）8,692,868 円 小林班
2. 技術ホサインの雇用（4名）6,006,261 円 相澤班
3. 緒方洋輔（特任助教）の雇用 5,499,806 円 小池班

・その他

1. 「遺伝子組換えラット SPF 化一式」4 件（4 系統分）2,562,364 円 磯村班
2. マウス飼育飼養費（12ヶ月分）1,610,175 円 相澤班
3. 動物飼育管理費 1,394,722 円 渡邊班

(3) 最終年度（平成30年度）の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

なし

## 9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1ページ以内）

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

本研究領域では、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・再編成のメカニズムの解明を目指してきた。これまでの神経可塑性の研究では、細胞あるいはシナプスレベルでの可塑性を媒介する分子やシグナル伝達の機構の研究が中心であり、比較的少数の細胞から構成される単純な神経回路システムを対象として進んできた。しかし、実際の脳の中では、学習や状況に応じて、よりダイナミックな回路の機能変化が起こり、それは脳の領域を遥かに超える規模で起こるほどラージスケールな現象である。そして、この回路機能シフトは、環境変化に応じて行動を適応させていくために重要な脳内メカニズムであると考えられる。このような大規模な回路動態の研究は、これまで取り扱う技術がなかったことからほとんど研究されてきていない未開拓の分野であった。本領域では、この問題解決のために、我々の研究グループで開発した最先端・革新的な技術として、新規のウィルスベクターを用いた神経回路の操作や記録技術、マカクザルからげっ歯類まで活用できる脳機能イメージング技術、神経活動から信号源や機能を推定する数理モデル技術を結集し、これらの技術を領域内で共有し、さらに発展させることによって、行動適応に重要な役割を持つ回路機能シフトに焦点をあてて大規模な神経回路の動態メカニズムの解明に取り組んできた。その結果、研究成果の項目に述べたように、発達・学習過程や脳・脊髄損傷からの回復の過程で起こる神経回路シフトの基盤となるさまざまな重要なメカニズムが明らかになってきた（領域全体で、国際論文 544 件、国内論文 105 件、メディア報道など 321 件）。本領域のアプローチは、神経科学領域における多くの研究分野に波及効果を持ち、さまざまなイノベーションを生み出すことによって、この分野全般に大きなインパクトを与えるものとする。

さらに、行動制御回路の遷移や再編の研究は、学術的な重要性ばかりでなく、その回路機能の障害は、さまざまな精神・神経疾患の発病や病態に深く関わっているため、臨床医学的にも重要な課題である。これまでに脳機能イメージングの技術が進み、脳・神経外傷による運動障害からの回復期や、統合失調症やうつ病等の精神・神経疾患において脳領域の活動性や複数の領域間の結合性が変化していることが報告されてきている。しかし、これらの変化と病態の因果関係は証明されておらず、病態発現のメカニズムは十分に明らかされていなかった。本研究課題では、動物モデルを用いて、学習による回路の発達や遷移のメカニズムの解明に加え、運動制御、情動・注意機能、ストレス応答に関わる障害とそれに対する回路再編のメカニズムの解明に取り組んできた。運動機能の回復については、皮質脊髄路の機能を代替する神経回路の仕組みや軸索投射を促進するメカニズムの存在が明らかになってきた。実際に、軸索伸長阻害因子に対する抗体を投与することにより脊髄損傷からの回復が促進することも示された。また、精神障害に関係する認知機能の基盤となる神経回路の理解が進み、さらに、神経細胞の役割ばかりでなくその領域で働くグリア細胞も重要な役割を担う事が新たにわかってきた。実際に、本領域の成果報告シンポジウム（一般公開：平成 30 年 12 月開催）においても、活動の成果を発表するとともに、精神科およびリハビリテーションに関する臨床医学の専門家にも参加していただき、病態や障害回復の基盤となる神経回路研究の重要性について議論した。このような研究がさらに発展することにより、高次脳機能障害の病態を発現するメカニズムや脳や脊髄の損傷後に起こる機能代償のメカニズムについて、神経回路レベルでの全容の理解に結び付くものとする。詳細な回路動態の解明は、疾患の病態を改善し、回復させるための科学的エビデンスに基づいた合理的な治療法やリハビリテーションのためのアプローチの開発に繋がり、さらに、病態を改善するためのブレインマシンインターフェースやロボット工学の分野に技術基盤を与え、将来的には、こころの健康、長寿社会の実現を導くことに繋がるものと期待される。

## 10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1 ページ以内）

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

※研究代表者・研究分担者・連携研究者・研究協力者として参画した若手研究者を指します。

### 1. 若手研究者育成の取り組み

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。若手研究者によるシンポジウムについては、平成 27 年度に「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（12 月 19 日、千代田区）、平成 28 年度にも同 3 領域による若手合同シンポジウム（12 月 21 日、千代田区）、平成 29 年度に「記憶ダイナミズム」「人工知能と脳科学（銅谷代表）」「オシロロジー（南部代表）」領域と連携し、4 領域若手合同シンポジウム（12 月 20 日、千代田区）、平成 30 年度に「意志動力学（櫻井代表）」と若手の会合同シンポジウム（12 月 12 日、千代田区）を開催した。また、平成 26 年度から 30 年度まで、毎年度、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（町田市）。研究室滞在型支援では、年間 50 万円から 100 万円ほどの予算を割り当て、平成 27 年度 3 件、平成 28 年度 7 件、平成 29 年度 3 件、平成 30 年度 4 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。たとえば、佐々木班（東京大）・大学院生の船水班（沖縄先端大）への派遣による神経活動の数理モデル解析、高橋班（東京医科歯科大）・大学院生の伊佐班への派遣による眼球運動の神経回路操作、宋班（熊本大）・若手研究者の磯村班への派遣による電気生理解析、宇賀班（山梨大）・若手研究者の平林班（放医研）への派遣によるマカクザル化学遺伝学解析などの研究を支援した。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 60 名、第 1 期：吉田委員長・玉川大学、第 2 期：瀬戸川委員長・福島医大）、若手研究者間の研究交流を活発に行った。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、二光子顕微鏡等について学習するため、複数の研究室の訪問を行ってきた。若手の会ニューズレター計 5 報を発行し、若手の会の活動を集めることによって同世代の学術交流を図った。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・発表を支援した（北米神経科学会、Neuroethology 国際会議など）。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促した。

### 2. 若手研究者の研究終了後の動向等

本領域に参画した若手研究者の研究終了後の動向を以下に示す。

- |             |              |                  |
|-------------|--------------|------------------|
| ・教授 1 名     | ・チームリーダー 1 名 | ・室長 1 名          |
| ・准教授 4 名    | ・特任准教授など 3 名 | ・講師 1 名          |
| ・助教 7 名     | ・特任助教など 6 名  | ・JST さきがけ研究員 1 名 |
| ・学振 PD 2 名  | ・企業研究員 2 名   | ・国内研究員 12 名      |
| ・海外研究員 11 名 | ・その他 24 名    |                  |
| 以上、合計 76 名  |              |                  |

## 11. 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委員（玉川大学脳科学研究所・客員教授）、計算論で著名な銅谷賢治委員（沖縄科学技術大学院大学・神経計算ユニット・教授）、分子神経生物学に詳しい山森哲雄委員（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領域活動にフィードバックした。

### 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た。一方、研究支援班を構成し、ウイルスベクター、細胞機能イメージング・構造解析、計算モデリング、電気生理、大規模刺激・計測・行動分析などの個別の研究では困難な取り組みを可能にした。これらの優れた領域運営と個々の研究代表者の研究志向性の高さによって多くの独創的な成果を挙げ、インパクトの高い国際誌に公表した。とりわけ、1) 行動の選択と学習における大脳皮質、基底核、視床神経回路機能；2) 性行動、恐怖行動表出における青斑核、辺縁系の分子・細胞・回路基盤；3) 脊髄、視覚皮質損傷、脳卒中の回復過程における神経回路の再編と回路機能の回復；4) 発生期の神経細胞形態形成；5) ベイズ推定の大脳皮質神経回路基盤、等は脳の作動原理の解明に迫る重要な発見といえる。領域活動の評価で指摘のあった齧歯類、鳥類、マカクザル、ハエ等の動物種を対象とすることの優位性の明確化、先端技術の積極的活用、数理モデル研究との連携強化、等に対して総括班を中心として適切な対応がなされた。若手研究者の育成活動にも精力的に取り組み、多くの研究者が実績を積んで、キャリアを形成した。

総括として、本研究領域は、先端技術の開発、導入と異分野融合的な取り組みによって、行動適応のための神経回路機能シフトの動態と機構の解明という目標を高いレベルで達成したと評価する。一方で、脳の作動原理の解明は途に就いた段階であり、まだ多くの謎が残されたままである。研究領域5年間で各研究者が自由な発想によって取り組んできたプロジェクトの多くは、様々な理由で成果発表に至らず“失敗”として残されているかもしれないが、今後見直され、大発見につながる可能性を秘めている。本領域活動のもう一つの大きな成果は、質の良い研究のシーズを多く生み出したことと云えよう。領域のすべての研究者の今後の益々の発展に期待している。

#### ・銅谷 委員

脳の個々の細胞や分子の機能理解から、回路レベルの機能実現の解明に向け、細胞種や投射経路選択的な活動記録と操作を行うことは、ここ数年の神経科学の大きな流れであるが、小林領域は独自の技術によりこの潮流における我が国の研究をリードし、世界的に注目される成果を上げてきた。

特筆すべきは、A01 で開発された技術が、A02 での発達と学習、A03 での病態と機能回復の研究にすみやかに有効に活用され、新たな成果を産んだ点である。遺伝子改変ラットを用いて、大脳基底核の直接路と間接路が行動の繰り返しと切り替えに関わることを示した研究 (Nonomura et al., *Neuron*, 2018)、視床から線条体への異なる経路が学習の異なるフェーズで関与することを明らかにした研究

(Kato et al., Cell Reports, 2018)、サルに最適化したウイルスを用いて上丘－視床枕経路が「盲視」に関与することを証明した研究 (Kinoshita et al., Nature Communication, 2019)、脊髄損傷における軸索反発因子の役割を明らかにし、その阻害により機能回復が促進されることを実証した研究 (Nakagawa et al., Cerebral Cortex, 2019)など、その好例である。

このように形成された共同研究のネットワークは、今後も継続的に新たな成果を生み出していくものと期待される。この5年間で実現し、また今後進むであろう「適応回路シフト」の脳の各部、異なる動物種での実体の理解は、それらを統合して脳システム全体としての自己組織化の原理の解明に迫る新たな学術領域の創生の基盤を作ったものとして高く評価したい。

#### ・山森 委員

「適応」は、外界からのエネルギーを効率的に取り込み、自律的な活動を行い、且つ、その種を次世代に伝えている生物にとって最も本質的な概念である。神経系は、その生物の適応のための統合されたシステムとして生物進化の中で、大きな進化を遂げてきた。前世紀、今世紀初頭の神経科学においては、神経系の基本的な理解と、外界の刺激に応答する仕組みや、それを記憶として蓄積し活用する仕組みについて大きな進歩があった。しかし、一旦、確立した神経系も発達、環境の変化によって、大きな変化を起こす場合があり、このような変化の神経基盤は、脳精神疾患の発症機序と治療方法を解明する上で、重要である。こうした認識と具体的な研究が国際的に進み始めた中で、本研究領域の提案は、実にタイムリーであった。審査の結果採択された本研究領域「行動適応を担う脳神経回路の機能シフト機構」(略称：適応シフト)は、領域研究目標達成の為、基盤技術開発を行う A01 項目、神経回路の発達と遷移を改名する A02 項目、神経病態に伴う回路変性とその回復を目指す A03 項目の3つの計画研究班を組織し、研究代表者のリーダーシップの下、年2回の班会議、国際シンポジウム、総括内の技術支援組織など、5年間の領域活動により、国内外での存在感を高めることに成功した。私は、止むを得ない場合を除いて、この5年間で、年2回行われた領域班会議に出席し、各班員の発表を聴く機会を得たが、発足当初は、「適応シフト」というコンセプト自体が目新しく、このコンセプトを研究計画の中で、どのように展開して行くのか、各班員にとってもなかなか難しかったと思う。しかし、昨年12月14、15日に行われた領域班会議では、各班員が、「適応シフト」領域のコンセプトを十分に消化し、具体的成果として発表している様子が良く見て取れた。それらの成果の全容は、本領域の事後評価報告として結実している。今後、この領域から生まれた、成果をどのような方向性に発展させるのか、各班員の活躍を期待すると共に、班員間の自発的な討議の中から、幾つかの方向性が出てくることを期待している。