

平成 22 年 6 月 1 日現在

研究種目：特定研究領域

研究期間：2005～2009

課題番号：17021036

研究課題名（和文）脳機能の統合的研究の支援と推進

研究課題名（英文）Promotion and support for a wide range of integrative brain research

研究代表者

塚田 稔 (TSUKADA MINORU)

玉川大学・脳科学研究所・教授

研究者番号：80074392

研究成果の概要（和文）：

高次脳機能の解明に必要な統合的脳研究を以下の5項目を中心にした12拠点を構築し、支援計画を実施した。(1) ヒト脳のブレインバンクの整備、(2) 遺伝子改変モデル動物の開発と行動解析バッテリーの標準化、(3) 先端的脳機能計測技術の開発と脳ダイナミクスを計測するハード・ソフトウェアの整備、(4) プロテオミクス等、先端的機能分子解析手法の開発、(5) ウイルスベクター等、研究用試料の開発。

研究成果の概要（英文）：

To promote and achieve efficiently and effectively a wide range of integrative brain research, a total of twelve bases has been established for developing and supplying research resources: (1) human brain banks; (2) transgenic model animals and a test battery for their behavioral analyses; (3) leading techniques for analyzing brain functions and hard/soft wares for measuring brain dynamics; (4) leading techniques for analyzing functional brain molecules (for example, proteomics); (5) high-quality materials useful for brain research (for example, viral vectors).

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	170,500,000	0	170,500,000
2006年度	132,983,952	0	132,983,952
2007年度	143,500,000	0	143,500,000
2008年度	135,400,000	0	135,400,000
2009年度	131,900,000	0	131,900,000
総計	714,283,952	0	714,283,952

研究分野：神経科学

科研費の分科・細目：神経科学・神経科学一般

キーワード：(1) 遺伝子組み換えラット (2) マルチユニット・レコーディング  
(3) ブレインバンク (4) プロテオーム解析

## 1. 研究開始当初の背景

脳機能を理解するためには、多角的な研究が不可欠である。まず、脳の構成要素の微細構築を分子レベルに至るまで知り、神経細胞やシナプスにおけるシグナル伝達のメカニズムの詳細を知ると同時に、複雑な構造の発生・発達を知る必要がある。次に、神経回路としての作用と脳全体のシステムにおける認知、学習、記憶、推論の高次機能を解明する必要がある。さらに、脳の疾患における病態の解明は正常な脳機能の維持機構を知るためにも必要であり、他方、精神機能の理解にむけて、心理学・言語学はもとより、哲学・文学・社会科学などの境界線との協力による研究の拡がりを計ることも重要である。したがって、今後多くの分野における脳研究を多面的に推進することが必要である。

脳機能の理解においてさらに大切なことは、構造的にも時間的にも多次元において生成する反応と活動のメカニズム及び機能的意味を統一的に理解することである。そのため、第一に、脳の分子、脳細胞、神経回路、脳のシステムというレベルの異なった研究に携わることのできる研究者が相互理解を進め、分野を超えた新たな視点に基づき、統合的な機能理解を目指す体制を確立することが肝要である。第二に、次元の異なった研究分野の連携による学際的共同研究を進めることが必要である。第三に、統合的脳理解を目指し、学際的アプローチを駆使した次世代の脳研究を主体的に遂行する研究者を育成することが重要である。

上記の必要性を満ちし、日本の脳研究を飛躍的に進展させるため、「統合脳」領域を設定するが、領域の研究遂行を支援し推進を図るために、この支援班を設置し成果の達成を図る。

### 研究リソースの必要性

(1) 遺伝子改変動物や疾患モデル動物の開発に対する支援

遺伝子的欠損、分子レベルの欠損、神経回路レベルの欠損、システムとしての情報表現の欠損、これらが密接に関係し、病態脳が生まれている。これを統合的に理解することが、この統合脳の重要な目的である。そのためには相互の技術的手法を組み合わせ、学際的、統合的に研究を遂行する必要がある。遺伝子技術を導入した改変モデル動物の開発と供給は、遺伝子、神経回路、脳の高次機能を統合的に研究するための重要な研究リソースを提供することになる。具体的には、次の3つのモデル動物の開発と行動テストバッテリーの標準化を重点的に支援する。

① 分子脳科学や脳機能解析に適した、コンディショナルノックアウトマウス系を開発

する。これは「分子脳科学領域」(第4班)の技術を基盤とした「神経回路機能領域」(第3班)と「脳の高次機能学領域」(第2班)の学際的、統合的研究リソースとなる。

② 運動の学習や発現を制御する神経回路の統合的研究を可能とする、トランスジェニックラットを開発する。これは第2、3班を中心とした学際的研究リソースとなる。

③ 病態生理を統合的に理解するための脳疾患のモデル動物を開発する。これは、第2～4班及び「病態脳領域」(第5班)の学際的研究のリソースとなる。

④ 遺伝子改変モデル動物の行動テストを網羅的に遂行するための基礎データベースを構築するため、行動テストバッテリーの標準化、効率化を支援する。

(2) 先端的脳機能計測技術の開発と脳ダイナミクスを計測するハード・ソフトウェアの整備に対する支援

高次脳機能においては、神経回路網のダイナミックな情報表現(ダイナミック細胞集合体、振動、タイミング、時空間学習識別など)が重要な役割を演じるとの観点から、理論と実験の共同研究の成果が期待されている。その脳のダイナミックな活動を計測するための最先端の脳計測装置の開発や、その有効利用を支援し、実験と理論の融合による研究基盤を構築する必要がある。

① マルチユニット記録装置のソフト、ハードの支援情報が神経回路網のダイナミックな情報表現で表現されているとの観点から、従来なされている細胞1個の記録による情報解析が求められている。マルチユニットの記録装置の開発とそのソフトウェアの開発と整備を支援する。

② マルチユニットと同様に、工学的神経活動計測は神経回路網とのダイナミックな活動を計測する手段として重要である。特に新たな標的神経回路網選択的な光学的神経回路活動計測用プローブシステムの開発は、神経回路網のダイナミックな情報処理を解明する重要な手段となる。この開発を支援するとともに、光計測の精度向上に向けた研究を支援する。

③ 高速多点 un-caging 刺激と2フォトンレーザー顕微鏡を組み合わせた新しい神経回路計測装置を支援する。マルチ電極、光計測によるマルチユニット計測とともに入力系を特定できる多点で同時的に刺激する un-caging 刺激の必要性が高まっている。この刺激系と2フォトン顕微鏡を用いた光計測記録装置を組で開発することが重要である。

(3) プロテオミクス等、先端的機能分子解析手法の開発に対する支援

遺伝子モデル動物の巨大分子複合体の構造と機能を解明するプロテオミックスの手法が、遺伝子-分子-神経回路-病態を結びつける統合的研究の緊急課題となっている。統合脳の基盤技術として、この手法の開発と普及を支援する。

(4) ウイルスベクター等、研究用試料の開発に対する支援

ウイルスベクターの開発による外来遺伝子導入技術は神経系の機能解析に不可欠なリソース技術であり、これを支援する。

(5) ヒト脳のブレインバンクに対する支援

免疫組織化学を含む最先端の手法を導入した症例の臨床病理情報の適切な抽出は、脳研究の重要な基礎情報を提供することに繋がるため、ブレインバンクの構築とそれを充実させるための支援を行う。

## 2. 研究の目的

基本的には、次の3項目に重点を置き、統合的及び学際的共同研究を推進するための基盤を支持する。

- ① 遺伝子、分子から脳の高次機能、病態に至る統合的な研究基盤の支援
- ② 計算論的神経科学と実験的神経科学の融合
- ③ 心理、哲学、文学、社会科学などの境界領域との学際的共同研究

## 3. 研究の方法

- ① 遺伝子・分子・神経回路技術を応用し、脳の高次機能解析及び脳の病態解明に役立つ伝子的欠損、分子レベルの欠損、神経回路レベルの欠損、システムとしての情報表現の欠損動物を開発
- ② 脳の高次機能を計測するためのマルチユニット記録装置のソフト・ハード、光学的神経回路活動計測用プローブシステムの開発、高速多点 un-caging 刺激と2フォトンレーザー顕微鏡を組み合わせた新しい神経回路計測装置開発
- ③ 各脳研究リソース開発供給拠点(次頁図参照)の特長を生かした研究方法を導入した。

## 4. 研究成果

遺伝子、分子から脳の高次機能、病態に至る統合的な研究基盤を支援し以下の成果を達成した(具体的には各研究リソース項目参照)。

(1) モデル動物の開発 遺伝子技術やウイルスベクター技術を用いてモデル動物(コン

デシヨナル・ノックアウトマウス、トランスジェニック・ラット、受容体・ノックアウトマウス)の開発に成功し、作成手段を持たない班員にリソースを供給することが可能となった。この結果学際的共同研究を推進することができた。今後飼育動物の増加による飼育施設の充実や飼育経費の一層の支援が必要である。

(2) ヒト脳のブレインバンクに対する支援 免疫組織化学を含む最先端の手法を導入した症例の臨床病理情報の適切な抽出は、脳研究の重要な基礎情報を提供することになる。したがって、統合脳においてはブレインバンクの構築とその充実を支援した。

(3) 新しい脳計測装置ソフト及びハードの開発支援 脳のダイナミックな活動を計測する為最先端の脳計測装置の開発や、その有効利用を支援し、実験と理論の融合による研究基盤を構築した。マルチニューロンデータ解析支援 web サイトを開発しバイオイフォマティクス J - Node の Dynamic Brain Platform 上でそのサイトを維持する。

(4) プロテオミックス手法の開発と普及 遺伝子モデル動物の巨大分子複合体の構造と機能を解明するプロテオミックスの手法が、遺伝子-分子-神経回路-病態を結びつける統合的研究の緊急課題となっている。統合脳の基盤技術としてこの手法開発と普及を支援した。

以上研究成果に基づく脳研究リソース開発供給拠点を組織した(次頁図参照)。

# — 脳研究リソース開発供給拠点 —



## 5. 主な発表論文等

(研究代表者, 研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 98 件) 査読有

1) Takahashi M, Lauwereyns J, Sakurai Y, Tsukada M. : A code for spatial alternation during fixation in rat hippocampal CA1 neurons. Journal of Neurophysiology, 102, 556-567, 2009

2) Tanaka H, Isa T, Miyagawa T, et al. : Mice with altered myelin proteolipid protein gene expression display cognitive deficits accompanied by abnormal neuron-glia interactions and decreased conduction velocities. Journal of Neuroscience, 29(26), 8363-8371, 2009

3) Nozumi M, Togano T, Takahashi-Niki K, Lu J, Honda A, Taoka M, Shinkawa T, Koga H, Takeuchi K, Isobe T, Igarashi M. : Identification of functional marker proteins in the mammalian growth cone. Proc Natl Acad Sci USA, 106(40), 17210-17215, 2009

4) Nakatani J, Tamada K, Hatanaka F, Ise S, Ohta H, Inoue K, Tomonaga S, Watanabe Y, Chung YJ, Banerjee R, Iwamoto K, Kato T, Okazawa M, Yamauchi K, Tanda K, Takao K, Miyagawa T, Bradley A, Takumi T. : Abnormal behavior in a chromosome-engineered mouse model for human 15q11-13 duplication seen in autism. Cell, 137(7), 1235-46, 2009

5) Matsuzaka Y, Sakamoto K, Tanaka T, Furusawa Y, Mushiake H. : Cannula-aided penetration a simple method to insert structurally weak electrodes into brain through the dura mater. Neuroscience Res, 65(1), 126-129, 2009

6) Akashi K, Kakizaki T, Kamiya H, Fukaya M, Yamasaki M, Abe M, Natsume R, Watanabe M, Sakimura K. : NMDA receptor GluN2B (GluR epsilon 2/NR2B) subunit is crucial for channel function, postsynaptic macromolecular organization, and actin cytoskeleton at hippocampal CA3 synapses. J Neurosci. 29, 10869-82, 2009

7) Pan X, Sawa K, Tsuda I, Tsukada M, Sakagami M. : Reward prediction based on

stimulus categorization in primate lateral prefrontal cortex. *Nature Neuroscience*, 11(6), 703-712, 2008

8) Abe N, Okuda J, Suzuki M, Sasaki H, Matsuda T, Mori E, Tsukada M, Fujii T. : Neural correlates of true memory, false memory, and deception. *Cerebral Cortex*, 18, 2811-2819, 2008

9) Imayoshi I, Miyagawa T, et al. : Roles of continuous neurogenesis in the structural and functional integrity of the adult forebrain. *Nature Neuroscience*, 11(10), 1153-61, 2008

10) Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Sakiyama Y, Hatsuta H, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Ito G, Iwatsubo T, Fukayama M, Murayama S. : Lewy body pathology involves cutaneous nerves. *J Neuropath Exp Neurol*, 67, 945-953, 2008

11) Hasegawa M, Arai T, Nonaka T, Kametani F, Yoshida M, Hashizume Y, Beach T.G., Buratti E, Baralle F, Morita M, Nakano I, Oda T, Tsuchiya K, Akiyama, H. : Phosphorylated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol*, 64(1), 60-70, 2008

12) Aihara T, Abiru Y, Yamazaki Y, Watanabe H, Fukushima Y, Tsukada M. : The relation between spike-timing dependent plasticity and Ca<sup>2+</sup> dynamics in the hippocampal CA1 network. *Neuroscience*, 145, 80-87, 2007

13) Tsukada M, Yamazaki Y, Kojima H. : Interaction between the Spatio-Temporal Learning Rule (STLR) and Hebb type (HEBB) in single pyramidal cells in the hippocampal CA1 Area. *Cognitive Neurodyn*, 1(2), 157-167, 2007

14) Uemura T, Kakizawa S, Yamasaki M, Sakimura K, Watanabe M, Iino M, and Mishina M. : Regulation of long-term depression and climbing fiber territory by glutamate receptor  $\delta 2$  at parallel fiber synapses through its C-terminal domain in cerebellar Purkinje cells. *J. Neurosci*, 27, 12096-12108, 2007

15) Shimizu H, Watanabe E, Hiyama T.Y, Nagakura A, Fujisawa A, Okado H, Yanagawa Y, Noda M. : Glia Nax channels control lactate signaling to neurons for brain

[Na<sup>+</sup>] sensing. *Neuron*, 54(1), 59-72, 2007

16) Mishina M, and Sakimura K. : Conditional gene targeting on the pure C57BL/6 genetic background. *Neuroscience Res*, 58, 105-112, 2007

17) Kobayashi K. : Controlled cell targeting system to study the brain neural circuitry. *Neuroscience Res*, 58, 118-123, 2007

18) Ishiuchi S, Yoshida Y, Sugawara K, Aihara M, Ohtani T, Watanaba T, Saito N, Tsuzuki K, Okado H, Miwa A, Nakazata Y, Ozawa S.

: Ca<sup>2+</sup>-permeable AMAP receptors regulate growth of human glioblastoma via Akt activation. *J. Neurosci*, 25(30), 7987-8001, 2007

19) Ihara M, et al. : a component of presynaptic scaffold and Lewy bodies, is required for the suppression of alpha-synuclein neurotoxicity. *Neuron*, 53(4), 519-533, 2007

20) Watanabe H, Aihara T, Tsukada M. : Phase shift of subthreshold theta oscillation in hippocampal CA1 pyramidal cell membrane by excitatory synaptic inputs. *Neuroscience*, 140(4), 1189-1199, 2006

21) Mizuta I, Satake W, Nakabayashi Y, Ito C, Suzuki S, Momose Y, Nagai Y, Oka A, Inoko H, Fukae J, Saito Y, Sawabe M, Murayama S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Toda T. : Multiple candidate gene analysis identifies a-synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. *Hum Mol Gen*, 15, 1151-1158, 2006

22) Tsukada M, Aihara T, Kobayashi Y, Shimazaki H. : Spatial analysis of spike-timing-dependent LTP and LTD in the CA1 area of hippocampal slices using optical imaging. *Hippocampus*, 15, 104-109, 2005

23) Yoshimura T, Kawano Y, Arimura N, Kawabata S, Kikuchi A, and Kaibuchi K. : GSK-3  $\beta$  Regulates Phosphorylation of CRMP-2 and Neuronal Polarity. *Cell*, 120(1), 137-149, 2005

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.togo-nou.nips.ac.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

塚田 稔 (TSUKADA MINORU)  
玉川大学・脳科学研究所・教授  
研究者番号：80074392