

科学研究費助成事業（特別推進研究）研究進捗評価

課題番号	25000015	研究期間	平成25(2013)年度 ～平成29(2017)年度
研究課題名	シナプスにおける逆行性シグナルが生後発達期の機能的神経回路形成に果たす役割の解明		
研究代表者名 (所属・職)	狩野 方伸（東京大学・大学院医学系研究科・教授）		

【平成28(2016)年度 研究進捗評価結果】

該当欄		評価基準
	A+	当初目標を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる
○	A	当初目標に向けて順調に研究が進展しており、期待どおりの成果が見込まれる
	A-	当初目標に向けて概ね順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれるが、一部に遅れ等が認められるため、今後努力が必要である
	B	当初目標に対して研究が遅れており、今後一層の努力が必要である
	C	当初目標より研究が遅れ、研究成果が見込まれないため、研究経費の減額又は研究の中止が適当である
（評価意見）		
<p>研究代表者は脳の機能的神経回路の発達に極めて重要なシナプスの刈り込みに関して世界の研究を牽引してきた。本研究では延髄下オリーブ核--小脳プルキンエ細胞(PC)系を用いて、登上線維の刈り込みに関与する逆行性シグナルの解明を進め、現在までに Sema3A、Sema7A、BDNF をはじめとする 18 種類の分子群がこの過程に関与することを明らかにした。今後は刈り込みの制御機構がいまだ未解明の分子の機能解析と、大脳皮質など他の部位でのこれらの分子の役割の解明が期待される。また、シナプスの刈り込みは複雑な過程であるが、これらの分子群の同定により刈り込みの機構の全容解明に向けて研究が更に進展するものと期待される。</p>		

【令和元(2019)年度 検証結果】

検証結果	当初目標に対し、期待どおりの成果があった。
A	研究代表者は、シナプス刈り込みの分子機構研究における世界的第一人者である。本研究では、小脳登上線維-プルキンエ細胞シナプスの刈り込みに関わる逆行性シグナル分子をスクリーニングし、最終的に 18 の遺伝子・分子を同定した。その多くについて <i>in vivo</i> ノックダウン・ノックアウト実験を行い、シナプス刈り込みの促進・阻害に関わる複数の逆行性メカニズムを明らかにした。また、Ca ²⁺ イメージング法を用いることで、P/Q 型 Ca ²⁺ チャンネル等を介したプルキンエ細胞側の新規メカニズムも見出した。研究代表者がこれまでに解明してきた知見と本研究の成果を合わせることで、シナプス刈り込みの分子機構の全体像がかなり明らかにされたと言える。