

科学技術振興調整費による目標達成型脳科学研究
(平成10年度～平成12年度)

中間評価報告書

平成12年11月
科学技術会議
脳科学委員会

目標達成型脳科学研究中間報告

科学技術会議
脳科学委員会

科学技術会議脳科学委員会は平成10年度から平成12年度において第 期研究を実施した目標達成型脳科学研究3課題を対象として研究の業績、成果の有効性、 期研究の是非等について、慎重に検討を行った。

評価検討の結果、いずれの課題も有意義な業績が認められ、所用の改善を図りつつも第 期の研究を実施すべきとの結論に至った。

研究課題毎の検討結果は別紙の通りである。

別紙1

「機能的神経回路構築の分子基盤の研究」

別紙2

「脳血管障害による「神経細胞死」の予防と治療についての研究」

別紙3

「文脈主導型、認識・判断・行動機能実現のための動的記憶システムの研究」

参考資料

1. 目標達成型脳科学研究の中間評価の進め方
2. 目標達成型脳科学研究の中間評価項目
1. 脳科学委員会委員名簿

研究課題名：機能的神経回路構築の分子基盤
研究期間：第 期 平成10～12年度
研究管理統括：高坂 新一 厚生省国立精神・神経センター神経研究所

1. 研究の概要及び目標

脳神経系の構築原理を解明することは、高次神経・精神活動を司る脳を理解する上で極めて重要な課題のひとつである。さらに、急速な高齢化社会を迎えた我が国において大きな問題となっている困難な脳神経疾患の克服のためには、脳の構造と機能に関する分子レベルでの理解を深めることが不可欠である。本研究では、これまで散発的であった脳の構築メカニズムの研究をさらに飛躍的に発展させるため、機能的神経回路形成の初期過程を連続性をもって分子レベルで理解することを目指す戦略的研究を行う。このために、ニューロンの分化、脳の領域特異化、軸索伸長と標的認識、シナプス機能発現、等に関わる分子群の単離・同定とその生理機能の解明を行う。さらに、重要な機能分子の発現・機能の動態を可視化し得るような画像解析技術の開発を目指す。具体的な研究の柱は、以下の5項目である。1) 転写因子による神経回路制御に関する研究 2) 脳の分節化・特異化による回路形成制御機構に関する研究 3) 神経回路形成を制御する細胞間相互作用に関する研究 4) シナプスの機能発現を担う分子に関する研究 5) 機能的神経回路形成過程の可視化技術に関する研究

2. 研究成果の概要

(1) 転写因子による神経回路制御に関する研究：LIM型、Znフィンガ^r-型、HLH型の各転写因子遺伝子について多数の変異動物の作製を行った。その結果、1) Isl1遺伝子群 (Isl1/2/3) が運動・介在ニューロンの軸索伸長特異性を制御すること、2) Zic遺伝子群 (Zic1/2/3) が脳脊髄の背側構造の形成に必須であること、3) HLH遺伝子群 (Mash1, Math3, Hes1/5/6) が神経前駆細胞の維持とニューロン・グリアへの分化を制御することなどを明らかにした。またセ^rブラフィッシュを用いて脳神経軸索の伸長過程を可視化することに成功した。

(2) 脳の分節化・特異化による回路形成制御機構に関する研究：発生初期の哺乳動物神経板の予定運命地図を作製した。また、ニワトリ胚の遺伝子操作技術を用いて、homeodomain型転写因子であるPax2, Pax6, Nkx2.2の相互作用が前脳の背腹軸に沿った区画化および前脳・中脳境界の決定を制御すること、脳の区画化が軸索ガイダンス分子の発現制御を介して神経軸索束の走行部位を規定することを明らかにした。

(3) 神経回路形成を制御する細胞間相互作用に関する研究：神経回路の形成に関わる多くの新規分子を同定した。マウス、セ^rブラフィッシュの嗅覚系を用いて新規の細胞接着分子 (P-CAM)、ショウジョウバエにおいて神経・筋結合の特異性決定に関わる新規膜貫通型分子 (Clone 1092および3011)、マウスを用いて交連軸索の正中交差を制御する底板に特異的に発現する分子 (sulfatase FP, Atutot axin) を同定した。また、WGA transgeneを用いてマウス脳における多シナプス性の神経回路を可視化する技術を開発した。

(4) シナプスの機能発現を担う分子に関する研究：1) 大脳皮質視覚野の可塑性を変異マウスを用いて解析する系を開発し、GABA依存性抑制性回路網が眼球優位性の確立に重要な役割を果たすことを明らかにした。2) 成長円錐およびシナプスに局在する新たなカドヘリン超分子群 (CNR) を同定し、大脳皮質の層構造形成に必須であるReelinに対する多重受容体として機能していることを明らかにした。3) 単一神経細胞における神経伝達物質の放出を測定する技術を開発し、さらにCALI法により伝達物質の放出にPKC, SNAP-25が関与することを明らかにした。

(5) 機能的神経回路形成過程の可視化技術の開発に関する研究：1) NMDA受容体結合タンパク質であるPSD-95にGFP蛍光タグを付加した分子を用いて海馬神経細胞シナプス後肥厚部 (PSD) の経時的構造変化を可視化することに成功し、シナプス構造が神経活動に依存してダイナミックに変化していることを明らかにした。2) 脳神経組織を生きた標本を用いて可視化するため、5次元タイムラプスイメージング顕微鏡システムを開発した。

3. 評価の概要

本プロジェクトの主要なテーマは転写遺伝子と下流遺伝子による神経回路形成と神経回路の可塑的变化の制御であるが、これは発達神経科学の主要なテーマでもあり、世界的に見ても、進歩の最も著しい分野である。その中で、本プロジェクトは世界との激しい競争に打ち勝って極めて優れた成果を挙げたものと評価される。

特に、ニューロン・グリア分化、脳の分節化、神経軸索誘導、大脳皮質の層形成、シナプス可塑性など発達神経科学の中心テーマについてその遺伝子機構を解明した成果は高く評価される。また、11期研究として提案された組織変更も、合理的であり、研究は是非とも継続されるべきものと判断される。しかしながら、研究成果は転写遺伝子と下流遺伝子の制御という極めて広範な枠組みの中で行われた各研究者の個別の成果である傾向が見られ、特定のテーマ、方法論にフォーカスされたプロジェクト研究の成果であるとは言いがたい面もある。

従って第2期に移行するにあたっては、本研究プロジェクトの中から世界をリードする独自の成果をあげると共に、各グループが相互に、より緊密な関係を作り上げ、上記個々の現象の解析から神経回路の構築機構解明へのプロジェクトがさらに進展することを期待する。

< 総合評価 >

評価項目	評 価	集計
総合評価	a : 非常に優れた研究であった	5
	b : 優れた研究であった	2
	c : 優れた研究ではなかった	0
今後の研究の進め方	a : 研究を継続すべきである	5
	b : 研究内容を再編成して継続すべきである	2
	c : 研究を終了すべきである	0

< 全体評価 >

評価項目	評 価	集計
1. 研究目標について		
(1) 目的・目標の適切さ	a : 適切である	7
	b : 見直しが必要である。	0
(2) これまでの研究目標の達成度	a : 十分に達成した	4
	b : 概ね達成した	3
	c : 達成しなかった	0
(3) 研究代表者の指導性	a : 指導性が発揮された	7
	b : 指導性が十分発揮されなかった	0
(4) 課題全体と研究サブテーマとの目的・目標との整合性	a : 整合性があった	7
	b : 整合性に乏しかった	0
2. 研究成果について		
(1) 研究成果の価値	科学的な観点から判断して	
	a : 高い	7
	b : 乏しい	0
(2) 研究成果の波及効果・発展性	a : 期待できる	7
	b : 期待できない	0
(3) 研究成果の情報発信	a : 情報発信が十分になされている	6
	b : 情報発信が十分になされていない	1

数字は該当項目の評価を行った委員数

(参考1) 研究成果の発表等
研究発表等

	原著論文による発表	左記以外の誌上発表	口頭発表等	計
国内	2件(2件)	71件(11件)	174件(63件)	245件(76件)
国外	115件(41件)	17件(6件)	63件(33件)	195件(80件)
計	117件(43件)	88件(17件)	237件(96件)	442件(158件)

()内は投稿中のもので内数

特許出願等

出願年月日	発明の名称	発表者氏名	特許番号等
平成10年	神経発生誘導遺伝子	有賀 純 他3名	特許平 11-341985

第 期研究における所要経費
「機能的神経回路構築の分子基盤」

(単位 :千円)

研究項目	担当機関	所要経費
1. 転写因子による神経回路形成制御に関する研究		
(1)LIM ドメイン型転写因子による神経回路形成制御に関する研究	理化学研究所脳科学総合研究センター 岡本 仁 (委託)	59,736
(2)Zn フィンガー型転写因子による神経回路形成制御に関する研究	理化学研究所脳科学総合研究センター 有賀 純 (委託)	36,004
(3)HLH 型転写因子による神経回路形成制御に関する研究	国立精神神経センター神経研究所 京都大学ウイルス研究所 影山 龍一郎 (委託)	63,830
2. 脳の分節化 特異化による回路形成制御機構に関する研究		
(1)脳分節形成と軸索誘導の分子機構に関する研究	国立精神神経センター神経研究所 東北大学大学院医学研究科 大隅 典子 (一部委託)	42,820
(2)前脳における組織構築と回路網形成の分子機構に関する研究	東京大学大学院医学系研究科 中福 雅人 (一部委託)	71,521
(3)網膜視蓋投射形成の分子機構に関する研究	東北大学加齢医学研究所 仲村 春和 (一部委託)	31,577
3. 神経回路形成を制御する細胞間相互作用に関する研究		
(1)神経回路構築における細胞接着分子群の機能に関する研究	理化学研究所脳科学総合研究センター 吉原 良浩 (委託)	40,215
(2)特異的シナプス形成の分子 機構に関する研究	国立精神神経センター神経研究所 東京大学大学院理学系研究科 能瀬 聡直 (一部委託)	42,024
(3)神経軸索の正中交差を制御する分子機構に関する研究	国立精神神経センター神経研究所 筑波大学基礎医学系 榎 正幸 (一部委託)	37,591
4. シナプスの機能発現を担う機能分子に関する研究		
(1)発達における視皮質可塑性の分子メカニズムに関する研究	理化学研究所脳科学総合研究センター Hensch Takao (委託)	40,493
(2)シナプス機能発現の分子機構に関する研究	上智大学生命科学研究所 熊倉 鴻之助 (委託)	42,713
(3)機能的神経回路形成に関わる新たな分子群の探索	国立精神神経センター神経研究所 岡崎国立共同研究機構生理学研究所 八木 健 (一部委託)	41,323
5. 機能的神経回路形成過程の可視化技術の開発に関する研究		
(1)中枢神経シナプスの形成過程および機能発現に伴う構造的変化に関する研究	国立精神神経センター神経研究所 東京医科歯科大学医学 岡部 繁男 (委託)	38,940
(2)超高感度画像解析システムの開発に関する研究	浜松ホトニクス株式会社システム 事業部 神谷 清 (委託)	18,244
6. 研究管理	国立精神神経センター神経研究所 高坂 新一	20,136
合 計		627,167

第 期移行の考え方(第 期を計画する場合)

「機能的神経回路構築の分子基盤」

第 期研究		第 期研究
1. 転写因子による神経回路形成制御に関する研究	(統合)	1. 細胞分化と特異化による神経回路形成制御に関する研究
(1) LIMドメイン型転写因子による神経回路形成制御に関する研究 (理化学研究所脳科学総合研究センター・岡本仁)	(継続)	(1) LIMドメイン型転写因子による細胞分化の制御に関する研究 (理化学研究所脳科学総合研究センター・岡本仁/予定)
(2) Znフィンガー型転写因子による神経回路形成制御に関する研究 (理化学研究所脳科学総合研究センター・有賀純)	(終了)	(2) ホメオドメイン型転写因子による領域特異化の制御に関する研究 (東京大学大学院医学系研究科・中福雅人/予定)
(3) HLH型転写因子による神経回路形成制御に関する研究 (京都大学ウイルス研究所・影山龍一郎)	(継続)	(3) HLH型転写因子による神経細胞分化の制御に関する研究 (京都大学ウイルス研究所・影山龍一郎/予定)
2. 脳の分節化・特異化による回路形成制御機構に関する研究	(統合)	(4) 分泌性シグナル分子による領域特異化の制御に関する研究 (京都大学大学院理学研究科・高田慎治/予定)
(1) 脳分節形成と軸索誘導の分子機構に関する研究 (東北大学大学院医学研究科・大隅典子)	(終了)	2. 細胞移動と特異的標的認識による神経回路形成制御に関する研究
(2) 前脳における組織構築と回路網形成の分子機構に関する研究 (東京大学大学院医学系研究科・中福雅人)	(継続)	(1) 神経回路構築における細胞接着分子群の機能に関する研究
(3) 網膜視蓋投射形成の分子機構に関する研究 (東北大学加齢医学研究所・仲村春和)	(終了)	(1) 神経回路構築における細胞接着分子群の機能に関する研究 (理化学研究所脳科学総合研究センター・吉原良浩/予定)
3. 神経回路形成を制御する細胞間相互作用に関する研究	(継続/拡充)	(2) 特異的シナプス形成の分子機構に関する研究 (東京大学大学院理学系研究科・能瀬聡直/予定)
(1) 神経回路構築における細胞接着分子群の機能に関する研究 (理化学研究所脳科学総合研究センター・吉原良浩)	(継続)	(3) 神経軸索の正中交差を制御する分子機構に関する研究 (筑波大学基礎医学系・榎正幸/予定)
(2) 特異的シナプス形成の分子機構に関する研究 (東京大学大学院理学系研究科・能瀬聡直)	(継続)	(4) 特異的細胞移動を制御する分子機構に関する研究 (京都大学大学院理学研究科・見学美根子/予定)
(3) 神経軸索の正中交差を制御する分子機構に関する研究 (筑波大学基礎医学系・榎正幸)	(新規)	(5) 特異的軸索走行を制御する分子機構に関する研究 (国立遺伝学研究所・平田たつみ/予定)
4. シナプスの機能発現を担う機能分子に関する研究	(統合)	3. シナプスの機能発現を担う分子機構に関する研究
(1) 発達における視皮質可塑性の分子メカニズムに関する研究 (理化学研究所脳科学総合研究センター・Hensch Takao)	(継続)	(1) 発達における視皮質可塑性の分子メカニズムに関する研究 (理化学研究所脳科学総合研究センター・Hensch Takao/予定)
(2) シナプス機能発現の分子機構に関する研究 (上智大学生命科学研究所・熊倉鴻之助)	(継続)	(2) シナプス機能発現に関わる細胞接着分子の機能に関する研究 (大阪大学細胞生体工学センター・八木健/予定)
(3) 機能的神経回路形成に関わる新たな分子群の探		

<p>索 （岡崎国立共同研究機構生理学研究所・八木健）</p> <p>5. 機能的神経回路形成過程の可視化技術の開発に関する研究</p> <p>(1) 中枢神経シナプスの形成過程および機能発現に伴う構造的変化に関する研究 （東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・岡部繁男）</p> <p>(2) 超高感度画像解析システムの開発に関する研究 （浜松ホトニクス株式会社システム事業部・神谷清）</p> <p>6. 研究管理 （国立精神神経センター-神経研究所・高坂新一）</p>	<p>（継続）---</p> <p>（新規）</p> <p>（終了）</p> <p>（継続）</p>	<p>(3) 中枢神経シナプスの機能発現に伴う構造的変化に関する研究 （東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・岡部繁男/予定）</p> <p>(4) シナプス機能発現に関わるシグナル伝達分子の機能に関する研究 （京都大学大学院医学研究科・渡辺大/予定）</p> <p>4. 研究管理 高坂新一（国立精神神経センター-神経研究所/予定）</p>
---	--	---

研究課題名：脳血管障害による「神経細胞死」の予防と治療

研究期間：第 期 平成10年度～12年度

研究管理統括：川合 述史 自治医科大学名誉教授

1. 研究の概要及び目標

脳血管性障害に基づく神経細胞死は痴呆症状発現の主因であるが、この病態解明と治療法の開発を目指した研究プロジェクトを遂行する。虚血による神経細胞死に至る過程での、レセプター・イオンチャンネル分子の変化、細胞内カルシウムの動態および、細胞死関連分子のカスケードについて遺伝子レベルに至る研究を行う。さらにこれら基礎的な研究結果に基づく治療法の開発を試みる。実験動物としてはげっ歯類のマウス、ラット、砂ネズミのほか、人の臨床面にも通ずる霊長類のサルを用いた研究を行う。各研究担当者間で、密接な情報交換のもと共同研究を進める。

2. 研究成果の概要

1 げっ歯類の「神経細胞死」に関する研究

(1) 神経細胞死の基礎に関する研究

渡辺は遺伝子ノックアウトマウスを用いた神経細胞死とグルタミン酸受容体の構造と機能に関する研究においてNMDA型および代謝型グルタミン酸受容体さらにグルタミン酸トランスポーターなどグルタミン酸シグナル伝達調節分子の解析により、グルタミン酸毒性に対する脆弱性の部位差やシナプス発達、可塑性と各サブユニットの役割を明らかにした。

狩野は小脳プルキンエ細胞の神経細胞障害に関わるグルタミン酸シグナル伝達に関する研究を行い、虚血状態では代謝型グルタミン酸受容体(mGluR2/3)によるネガティブフィードバック機構によりグルタミン酸の放出が減少する機構を明らかにした。

青崎は主として基底核細胞における細胞死とグルタミン酸シグナル伝達との関連を検討し、興奮性入力刺激による細胞死の機構を明らかにした。

(2) 神経細胞死の治療法開発に関する研究

坪川はスナネズミ虚血モデルを用い、虚血後海馬錐体細胞からスライスパッチ記録および光イメージング法を併用し虚血後の細胞では樹状突起におけるカルシウム流入機構に障害が起こるため活動電位の伝播過程が正常細胞と著しく異なることを明らかにした。また島崎は同じスナネズミモデルを用い、遺伝子治療による神経細胞死防御法の開発を目指し、アポトーシス抑制分子であるBcl-2をアデノ随伴ウイルスベクターを用い海馬に過剰発現させ、虚血後の遅発性神経細胞死が抑制された。ベクター投与が虚血負荷後も有効であり、臨床応用の可能性が開かれた。

西道は神経細胞死抑制の機構解明に関して、プロテアーゼ制御を介する経路の面から検討を行い、神経変性に深く関わるペプチドとしてベータアミロイドの分解機構を明らかにした。分解に関わるプロテアーゼの欠損マウスを作成しベータアミロイドの上昇を認めた。

2 霊長類の「神経細胞死」に関する研究

(1) 神経細胞死の治療法開発に関する研究

霊長類の虚血性神経細胞死について山嶋はサルの虚血モデルを用い細胞死に関わるシステムプロテアーゼとしてカテプシンの作用を解明し、さらに治療薬開発を目指し、ビタミンB6などのカテプシン阻害薬の細胞死抑制効果を明らかにした。

(2) 神経細胞死の診断法開発に関する研究

塚田はサルを用い細胞死関連分子のPET画像による可視化技術の開発を行い、また脳梗塞モデルについて免疫抑制剤など各種薬物の細胞死保護効果を確認した。

3. 評価の概要

我が国における脳血管障害による死亡率は第2位であり、また脳血管後遺症に苦しむ患者は極めて多数にのぼる。本障害は高齢化社会の進展と共に益々増加の一途を辿るであろう。このような観点から脳血管障害の克服は国民全体の課題である。本研究は脳血管障害による「神経細胞死」の予防と治療の方法を開発することを目指しており、上記の観点からもその成果が期待されると

ころである。

本研究は脳血管障害時の虚血状態によって引き起こされる神経細胞死の各過程について、実績のある研究者が主として分子生物学的機構を解明すべく組織されている。さらに細胞死過程の進行を抑制し、細胞死を防ぐ新たな方法の開発が試みられている。一部の分担研究者の課題が血管障害による細胞死というよりも、変性疾患による細胞死を対象としているが、統括責任者は細胞死に共通した機構を想定し、それを解明しようという意図を有しており、そこからまた新しい展開が期待されよう。

本研究の成果については、NMDA受容体及びグルタミン酸トランスポーターと神経細胞死との関連、スライスパッチ記録法による虚血後細胞における病態、カテプシン・インヒビターによる神経細胞死の抑制等新たな重要な知見が得られており評価されるが、本課題の目標を達成するためにはさらに飛躍的な研究の発展が望まれる。虚血による神経細胞死の予防および治療にとって最も重要な事は早期に血管を再開通させることにより、神経細胞死をできるだけ少なくし、次に24時間以内に再灌流した場合に起こるいわゆる遅発性神経細胞死対策であろう。従って、今後は急性期に起こる神経細胞死といわゆる遅発性神経細胞死の二つの研究を平行して行うことが望ましい。

また、本研究でもっとも特徴的な点は霊長類を用いた研究課題が組み入れられていることである。人への応用という点ではもっとも適切な研究対象である。虚血モデルを用いて、神経細胞死の抑制に様々な薬剤が試みられており、いくつかの期待できる薬剤も見い出されている。まだまだ多くの困難が予想されるが、遺伝子治療も含めて治療法の開発が期待される。その研究の発展のために臨床研究家の参加も考慮すべきであろう。また、多数の霊長類を対象とした研究であるので、外部委員を加えた倫理委員会の審査をはじめ、呉々も倫理的観点から遺漏なく研究を進めなければならない。

< 総合評価 >

評価項目	評 価	集計
総合評価	a : 非常に優れた研究であった	1
	b : 優れた研究であった	6
	c : 優れた研究ではなかった	0
今後の研究の進め方	a : 研究を継続すべきである	3
	b : 研究内容を再編成して継続すべきである	4
	c : 研究を終了すべきである	0

< 全体評価 >

評価項目	評 価	集計
1. 研究目標について		
(1) 目的・目標の適切さ	a : 適切である	6
	b : 見直しが必要である。	1
(2) これまでの研究目標の達成度	a : 十分に達成した	0
	b : 概ね達成した	6
	c : 達成しなかった	1
(3) 研究代表者の指導性	a : 指導性が発揮された	3
	b : 指導性が十分発揮されなかった	2
(4) 課題全体と研究サブテーマとの目的・目標との整合性	a : 整合性があった	5
	b : 整合性に乏しかった	2
2. 研究成果について		
(1) 研究成果の価値	科学的な観点から判断して	
	a : 高い	7
	b : 乏しい	0
(2) 研究成果の波及効果・発展性	a : 期待できる	6
	b : 期待できない	1
(3) 研究成果の情報発信	a : 情報発信が十分になされている	6
	b : 情報発信が十分になされていない	1

数字は該当項目の評価を行った委員数

(参考1) 研究成果の発表等
研究発表等

	原著論文による発表	左記以外の誌上発表	口頭発表等	計
国内	6 件 (1件)	35 件 (3件)	104 件 (2件)	145 件 (6件)
国際	142 件 (13件)	17 件 (1件)	40 件 (6件)	199 件 (20件)
計	148 件 (14件)	52 件 (4件)	144 件 (8件)	344 件 (26件)

() 内は投稿中のもので内数

代表的な特許出願等

出願年月日	発明の名称	発明者氏名	特許番号等
平成12年7月26日	中性エンドペプチダーゼの活性制御によるアルツハイマー病発症抑制への応用	西道 隆臣 岩田 修永 津吹 聡	特願2000-225-864

(参考2)

第 期研究における所要経費
「脳血管障害による「神経細胞死」の予防と治療」

(単位：千円)

研究項目	担当機関	所要経費
1. げっ歯類の「神経細胞死」に関する研究		
(1) 神経細胞死の基礎に関する研究		
遺伝子ノックアウトマウスを用いた神経細胞死とグルタミン酸受容体構成蛋白の構造と機能の特性に関する研究	北海道大学	65,641
海馬および小脳の神経細胞障害に対する防御と治療に関わるグルタミン酸シグナル伝達に関する研究	金沢大学	47,507
	東京都老人総合研究所	25,538
(2) 神経細胞死の治療法開発に関する基礎的研究		
スライスパッチ記録および光イメージング法による虚血後細胞における病態とその保護に関する研究	自治医科大学	77,945
	理化学研究所	75,551
プロテアーゼ制御を介した神経細胞死抑制機構に関する研究	金沢大学	155,374
2. 霊長類の「神経細胞死」に関する研究	浜松ホトニクス(株)	77,117
(1) 神経細胞死の治療法開発に関する研究		
霊長類の虚血性神経細胞死の予防と治療	自治医科大学	29,199
(2) 神経細胞死の診断法開発に関する研究		
霊長類におけるPET画像による細胞死関連分子の可視化技術と臨床治療薬の開発		
3. 研究統括		
合 計		553,872

第 期移行の考え方(第 期を計画する場合)

「脳血管障害による「神経細胞死」の予防と治療」

第 期研究

第 期研究

1. げっ歯類の「神経細胞死」に関する研究

(1) 神経細胞死の基礎に関する研究

遺伝子ノックアウトマウスを用いた神経細胞死とグルタミン酸受容体構成蛋白の構造と機能の特性に関する研究

(継続)

海馬および小脳の神経細胞障害に対する防御と治療に関わるグルタミン酸シグナル伝達に関する研究

(新規)

(2) 神経細胞死の治療法開発に関する基礎的研究

(終了)

スライスパッチ記録および光イメージング法による虚血後細胞における病態とその保護に関する研究

(新規)

(継続・新規)

プロテアーゼ制御を介した神経細胞死抑制機構に関する研究

(一部統合)

(継続)

2. 霊長類の「神経細胞死」に関する研究

(1) 神経細胞死の治療法開発に関する研究

(継続)

霊長類の虚血性神経細胞死の予防と治療

(新規)

(2) 神経細胞死の診断法開発に関する研究

1. げっ歯類の「神経細胞死」に関する研究

(1) 神経細胞死の基礎に関する研究

遺伝子ノックアウトマウスを用いた神経細胞死とグルタミン酸受容体構成蛋白の構造と機能の特性に関する研究

基底核および小脳の神経細胞障害に対する防御と治療に関わるグルタミン酸シグナル伝達に関する研究

(2) 神経細胞死の治療法開発に関する基礎的研究

ベクター利用による細胞死防御法の開発に関する研究

カルパスタチン遺伝子改変動物の作成によるカルパイン依存的神経細胞死機構の解明

2. 霊長類の「神経細胞死」に関する研究

(1) 神経細胞死の治療法開発に関する研究

霊長類に特異的な虚血性神経細胞死の予防と治療

(2) 神経細胞死の診断法開発に関する研究

霊長類におけるPET画像による細胞死関

連 霊長類におけるPET画像による細胞死関
分子の可視化技術と臨床治療薬の開発

連 分子の可視化技術と臨床治療薬の開発
開 早期痴呆症のPET診断と予防的治療法の
発

研究課題名：文脈主導型、認識・判断・行動機能実現のための動的記憶システムの研究

研究期間：第 期 平成10年度～平成12年度

研究管理統括：吉澤 修治 埼玉大学教授

1. 研究の概要及び目標

量・多様性・迅速性において、われわれの情報処理能力を凌駕しつつある情報の洪水や、ロボットと人の通常環境での接触を余儀なくされるであろう高齢化社会の到来を前にして、曖昧な状況の中でも一連の情報断片から文意を読み取り、適切な判断を下したり、新奇な状況に遭遇してもその状況下での新しい文脈を推測して、必要に応じて情報を収集し適応してゆくことのできる情報処理システムが要求されている。この能力はまさに大脳前連合野を中心としたワーキングメモリの機能である。本研究は「能動的監視システムを構成することを達成目標として、心理学・生理学と工学・情報科学の研究者がグループを組み、視覚世界に現れる行為文脈の抽出、ルールの学習と記憶、新奇性の発見と選択的注意などの機能の実現のための基盤技術の確立を目指す。このために、(1)「文脈主導型、認識・判断・行動機能を有した工学システムの実現」では、下記の生理学知見をガイドラインとして、工学・情報科学的に、眼球・首運動をもつ能動的視覚システムを構成し、これを本テーマの工学実験の「場」として、生理モデルを検証するとともに「能動的監視システム」の実現を試みる。一方、心理学・生理学側から(2)「文脈主導型、認識・判断・行動機能を支える脳アーキテクチャ」では、3次元視覚を含む高次視覚機能、時間の表現、大脳前頭連合野を中心としたワーキングメモリに関する知見の蓄積とモデル化を図る。

2. 研究成果の概要

前期は、研究環境の整備および基盤技術の確立と基礎知見の収集に努めたが、とくに、工学・情報科学側では多自由度両眼・首運動機構および実時間分散並列情報処理システムの設計・試作を完了し、本テーマの実験プラットフォームを準備した。この種のシステムとしては世界的にも追随するものはない。また、心理学・生理学側では、視覚対連合記憶痕跡の形成において下側頭葉へは網膜からのボトムアップの信号と前頭葉由来のトップダウン信号が収束していることを部分分離脳を用いて証明するという世界レベルの成果をえた。各研究項目ごとの成果は以下の通りである。

- (1) 文脈主導型、認識・判断・行動機能を有した工学システム実現に関する研究は次の小項目について研究を進めた。
 - (1.1) 脳型視覚情報処理の研究：情報量最大化原理を用いた学習モデルにより一次視覚野の視覚細胞特性を実現できることを示した。また、この特性を用いて検出された情報量最大点を視点候補とする顔認識および移動物体注視制御方式を開発した。
 - (1.2) 関係連合の自律的獲得機能の研究：対連合記憶における下側頭皮質での情報表現を解明する神経回路モデルを提案した。また、海馬型の神経回路網モデルを用いた時系列連想方式を提案し、迷路探索問題に応用した。
 - (1.3) 文脈事象の想起・学習のソフトウェアモデルに関する研究：短時間定常性を用いた時系列データの分節化および基本動作との最大整合性を用いた連続動作分節化方式を提案し、時系列の減衰重み付平均を用いた自己組織化法を開発し手話認識に適用した。一方、実世界で動作する移動型ロボットを用いて移動文脈構造を神経回路のアトラクターとして自己組織化する実験を行った。
 - (1.4) 注視行動の文脈主導組織化と行為認識機能に関する研究：冒頭のプラットフォームの作成とその上での初期視覚処理・注意・特徴統合などのプロトタイプの実装可能性の検証を実施し

た。

- (1 . 5) 大規模動的記憶システムに関する研究：文脈理解のための大容量記憶辞書を用いた語の関係構造抽出の自己組織型学習アルゴリズムを開発した。
- (2) 文脈主導型、認識・判断・行動機能を支える脳アーキテクチャの研究は次の小項目について研究を進めた。
 - (2 . 1) サルのワーキングメモリー機構の機能的構造の研究：将来予測や期待に関係するニューロン群が前頭連合野や前頭眼窩野に存在することを明らかにした。又、価値判断に前頭連合野のニューロン群が関与すること、価値基準は外界の環境により変化し、それがニューロン活動の変化として表現されることを明らかにした。
 - (2 . 2) ワーキングメモリーとエピソード記憶、意味記憶の連関機構の研究：fMRI実験により、作業記憶の処理と保持に関わる脳領域を特定し、それぞれについてニューラルネットワークを提示した。また、エピソード記憶に関しては文脈再構成時には左前頭前野が重要な役割を果たすことを明らかにした。
 - (2 . 3) 記憶の形成・保持機構と検索・想起機構の解明に関する研究：記憶の検索における前頭葉と側頭葉の相互作用について研究した。その中で前頭葉から側頭葉への情報検索のためのトップダウン信号の存在を証明した。また、注意のシフトには下部前頭溝後部の神経構造が重要な役割を果たすことを明らかにした。
 - (2 . 4) 前頭連合野の光計測、fMRIによる機能機構の研究：課題遂行中のサルの脳活動ダイナミクスを光学的手法により計測する技術を確立。同技術を用いた前頭連合野の機能的構造の研究が進行中である。fMRIを用いたワーキングメモリ機構の研究ではワーキングメモリにおけるモニタリング（記憶の参照）と記憶の想起過程の検索とは、その神経基盤が同一である可能性を示した。
 - (2 . 5) ワーキングメモリーでの時間コーディングを担う動的神経回路の研究：「提示時間見本合わせ」と、時間に関係しない「刺激色見本合わせ」課題をサルに訓練した。時間をコードしたニューロン活動は前者の課題でのみ、前頭連合野から記録された。時間コーディングに関与する神経回路の構造を解析するための多点電極記録の結果を現在、解析中である。
 - (2 . 6) 選択的注意の神経機構の研究：選択的注意の開始や度合を、精度が高く捉えることのできる眼球運動系の活動計測によりモニターするという実験系が開発できた。今後はMT野のニューロン活動を起点とし、選択的注意関連のニューロン活動を、発現の潜時の違いから神経回路の上流にさかのぼるというパラダイムで、選択的注意の中枢を探し出す。
 - (2 . 7) 頭頂連合野における三次元形態の知覚と認識の神経機構の研究：面の傾きを識別するGO-NOgo課題を用いて、サルが両眼視差手がかり（視差の勾配と方位視差）から面の構造を識別すること、そのニューロン群が頭頂連合野のCIP野に局在することを見出した。
 - (2 . 8) 頭頂連合野の多点電極記録法による機能的構造の研究：空間的視覚情報と形態的視覚情報のそれぞれがどのように前頭連合野に入力するかを前頭連合野の主溝背側部と腹側部に施した逆行性神経投射2重標識法により明らかにした。この実験結果を基盤として、2種の情報がいかに統合・処理されるかなどを多点電極計測により計測、解析中である。

3 . 評価の概要

本課題は、2つの異なる研究アプローチを併用して、課題目標の達成を目指している。すなわち1つは構成的研究であり、文脈主導型、認識・判断・行動機能を工学的に機能再構成することによって脳の動的記憶システムの原理解明を目指す立場である。もう1つのアプローチは、認識・判断・行動の脳の動的記憶システムの生理・心理的研究アプローチである。後者は研究アプローチの趣旨からみて、チムメンバの選択とテーマ設定が極めて適切であり、個々の研究は日本のみならず世界の中で脳のシステムの研究を圧倒的にリードするものが多い。また、手法の開発・実験パラダイムの設定・仮説立証型研究に基づいて行う仮説設定の適宜さ及びチム研究者の技術・経験などによって世

界的成果を生み出している。これに対し、前者の研究アプローチでは文脈主導型による認識・判断・行動の工学的再構成を急ぐ余りに、従来のニューラルネットの延長上にある概念・技術を用いて機能再構成とその工学実現を試みようとしているかに見える。これによって、従来にない工学技術の研究開発の実現や、その方向への萌芽が生み出されている研究もあるが、本研究の趣旨を生かしきれていない研究もある。

今後、前者の研究では、個別の要素研究を統合して文脈情報の処理システムという総合システムの実現にどこまで迫ることができるかが問われる。また後者の研究においては、これまでの各個人のパラダイムに基づく研究とその成果の上に、システムとしての情報処理に迫ることがいっそう強く求められる。

第 期に移行するにあたっては、研究の統合を猶一層強力に進め、世界的にユニークな日本独自の「脳を創る」という脳研究の先例を作って頂きたい。この為にも、本評価を参考にして脳のシステムの立場の研究と脳の工学的再構成の研究がよく連携して本課題をさらに発展し行えるよう、チーム体制の整備を行い、新たに再出発されることを期待したい。

< 総合評価 >

評価項目	評 価	集計
総合評価	a : 非常に優れた研究であった	1
	b : 優れた研究であった	3
	c : 優れた研究ではなかった	1
今後の研究の進め方	a : 研究を継続すべきである	3
	b : 研究内容を再編成して継続すべきである	2
	c : 研究を終了すべきである	0

< 全体評価 >

評価項目	評 価	集計
1．研究目標について		
(1) 目的・目標の適切さ	a：適切である	4
	b：見直しが必要である。	1
(2) これまでの研究目標の達成度	a：十分に達成した	0
	b：概ね達成した	4
	c：達成しなかった	1
(3) 研究代表者の指導性	a：指導性が発揮された	4
	b：指導性が十分発揮されなかった	1
(4) 課題全体と研究サブテーマとの目的・目標との整合性	a：整合性があった	1
	b：整合性に乏しかった	4
2．研究成果について		
(1) 研究成果の価値	科学的な観点から判断して	
	a：高い	4
	b：乏しい	1
(2) 研究成果の波及効果・発展性	a：期待できる	3
	b：期待できない	2
(3) 研究成果の情報発信	a：情報発信が十分になされている	3
	b：情報発信が十分になされていない	2

数字は該当項目の評価を行った委員数

(参考1) 研究発表等

研究発表件数

	原著論文による発表	左記以外の誌上発表	口頭発表等	計
国内	29件(6件)	51件(6件)	166件(3件)	246件(15件)
国際	145件(20件)	17件(1件)	108件(22件)	270件(43件)
計	174件(26件)	68件(7件)	274件(25件)	516件(58件)

() 投稿中のものであり内数。

(参考2)

第 期における所用経費

「文脈主導型、認識・判断・行動機能実現のための動的記憶システムの研究」

(単位：千円)

研究項目	担当機関	所要経費
1.文脈主導型、認識・判断・行動機能を有した工学システム実現に関する研究		
(1)脳型視覚情報処理の研究 視覚情報処理モデルの評価	通商産業省工業技術院電子技術総合研究所情報科学部	40,008
視覚情報抽出機構の研究	日本電気(株)基礎研究所(委託)	32,551
(2)関係連合機能の自律的獲得機能の研究 関係の自律的獲得モデルの研究	通商産業省工業技術院電子技術総合研究所超分子部、情報アーキテクチャ部	32,005
連合形成に必要な神経回路ブロックの研究	東北大学工学部(委託)	14,904
関係表現の形成に関する研究	筑波大学機能工学系(委託)	6,154
(3)文脈事象の想起・学習のソフトウェアモデルに関する研究		
時空間情報の自己組織化による文脈の抽出、判定	九州工業大学工学部(委託)	19,476
時系列感覚・運動データと文脈記憶を連合させるニューラルネットモデルの研究	ソニーコンピュータサイエンス研究所(委託)	35,946
(4)注視行動の文脈主導組織化と行為認識機能に関する研究	通商産業省工業技術院電子技術総合研究所知能システム部・情報科学部	128,840
(5)大規模動的記憶システムに関する研究	筑波大学電子・情報工学系(委託)	68,650
2.文脈主導型、認識・判断・行動機能を支える脳アーキテクチャの研究		
(1)サルのワーキングメモリー機構の機能的構造の研究	東京都神経科学総合研究所(委託)	44,207
(2)ワーキングメモリーとエピソード記憶、意味記憶の連関機構の研究	東北大学大学院医学系研究科(委託)	23,507
(3)記憶の形成・保持機構と検索・想起機構の解明に関する研究	東京大学医学系大学院・医学部 (委託)	34,547
(4)前頭連合野の光計測、fMRIによる機能的構造の研究	通商産業省工業技術院電子技術総合研究所超分子部	49,172
(5)ワーキングメモリーでの時間コーディングを担う動的神経回路の研究	京都大学大学院文学研究科(委託)	25,487
(6)選択的注意の神経機構の研究	通商産業省工業技術院電子技術総合研究所情報科学部	44,921
(7)頭頂連合野における三次元形態の知覚と認識の神経機構の研究	日本大学医学部(委託)	37,834
(8)前頭連合野の多点電極記録法による機能的構造の研究	近畿大学医学部(委託)	7,263
研究管理	埼玉大学工学部情報システム工学科	15,442
合 計		660,914

第 期移行の考え方 (第 期を計画する場合)

「文脈主導型、認識・判断・行動機能実現のための動的記憶システムの研究」

第 期研究

第 期研究

- 1. 文脈主導型、認識・判断・行動機能を有した工学システム実現に関する研究
 - (1) 脳型視覚情報処理の研究
視覚情報処理モデルの評価
視覚情報抽出機構の研究
 - (2) 関係連合機能の自律的獲得機能の研究
関係の自律的獲得モデルの研究
連合形成に必要な神経回路ブロックの研究
関係表現の形成に関する研究
 - (3) 文脈事象の想起・学習のソフトウェアモデルに関する研究
時空間情報の自己組織化による文脈の抽出、判定
時系列感覚・運動データと文脈記憶を連合させるニューラルネットモデルの研究
 - (4) 注視行動の文脈組織化と行為認識機能に関する研究
 - (5) 大規模動的記憶システムに関する研究
 - 2. 文脈主導型、認識、判断、行動を支える脳アーキテクチャの研究
 - (1) サルのワーキングメモリー機構の機能的構造の研究
 - (2) ワーキングメモリーとエピソード記憶、意味記憶の連関機構の研究
 - (3) 記憶形成・保持機構と検索・想起機構の解明に関する研究
 - (4) 前頭連合野の光計測、fMRIによる機能的構造の研究
 - (5) ワーキングメモリでの時間コーディングを担う動的神経回路の研究
 - (6) 選択的注意の神経機構の研究
 - (7) 頭頂連合野における三次元形態の知覚と認識の神経機構の研究
 - (8) 前頭連合野の多点電極記録法による機能的構造の研究
- 研究管理

(継続)

→ (終了)

(新規) →

(継続)

- 1. 文脈主導型、認識・判断・行動機能を有した工学システム実現に関する研究
 - (1) 脳型視覚情報処理の研究
視覚情報処理モデルの評価
視覚情報抽出機構の研究
 - (2) 関係連合機能の自律的獲得機能の研究
関係の自律的獲得モデルの研究
連合形成に必要な神経回路ブロックの研究
関係表現の形成に関する研究
 - (3) 文脈事象の想起・学習のソフトウェアモデルに関する研究
時空間情報の自己組織化による文脈の抽出、判定
 - 時系列データから行為単位を分節・識別するニューラルネットモデルの研究
 - (4) 注視行動の文脈組織化と行為認識機能に関する研究
 - (5) 大規模動的記憶システムに関する研究
 - 2. 文脈主導型、認識、判断、行動を支える脳アーキテクチャの研究
 - (1) サルのワーキングメモリー機構の機能的構造の研究
 - (2) ワーキングメモリーとエピソード記憶、意味記憶の連関機構の研究
 - (3) 記憶形成・保持機構と検索・想起機構の解明に関する研究
 - (4) 前頭連合野の光計測、fMRIによる機能的構造の研究
 - (5) ワーキングメモリでの時間コーディングを担う動的神経回路の研究
 - (6) 選択的注意の神経機構の研究
 - (7) 頭頂連合野における三次元形態の知覚と認識の神経機構の研究
 - (8) 前頭連合野の多点電極記録法による機能的構造の研究
- 研究管理

科学技術振興調整費 目標達成型脳科学研究推進制度
中間評価の進め方

1. スケジュール

9月上旬
10月25日
10月27日
11月13日
11月下旬
12月14日

研究管理統括者へ評価資料作成依頼
評価資料提出期限委員へ資料送付
中間評価項目毎の事前評価
第2回脳科学委員会ヒヤリング
研究管理統括者全体の評価
研究課題作成(脳科学委員了承)
評価報告書作成
政策委員会へ報告

2. 評価

- (1) 評価方法
 - ・ 中間評価対象研究課題について専門分野の委員のコメントを中心に脳科学委員会で評価。
 - ・ 機能的研究(知る)
 - ・ 脳血管障害予防と治療についての研究(守る)
 - ・ 文脈主幹型委員、認識判断委員、行動機能実現のための動的記憶システムの研究(創る)
- (2) 事前評価配布資料
 - ・ 研究実施計画
 - ・ 中間評価資料 (自己評価表・研究成果の発表等に関する資料・今後の考え方等)
- (3) 事前評価
 - ・ (2)の評価資料もとに各研究項目毎にコメント及び評価を記入
 - ・ 評価資料をもとにした研究課題全体の状況把握。
- (4) 脳科学委員会
 - ・ 研究管理統括者からの説明(各課題15分程度)
 - ・ 質疑
 - ・ 評価担当者からの事前評価報告
 - ・ 研究課題全体の目標の達成度、今後の推進方策等検討、評価分析
- (5) 中間評価報告書作成
 - ・ (4)の議論を踏まえ中間評価報告書(案)を作成。
 - ・ 脳科学委員への報告書案送付、了承。
- (6) 政策委員会
 - ・ 脳科学委員会の中間評価結果を報告

目標達成型脳科学研究推進制度 中間評価項目

< 総合評価項目 >
総合評価

- a : 非常に優れた研究であった
- b : 優れた研究であった
- c : 優れた研究ではなかった

今後の研究の進め方

- a : 研究を継続すべきである
- b : 研究内容を再編成して継続するべきである
- c : 研究を終了するべきである

< 全体評価項目 >
1. 研究目標について

(1) 目的・目標の適切さ

- a : 適切である
- b : 見直しが必要である。

(2) これまでの研究目標の達成度

- a : 十分に達成した
- b : 概ね達成した
- c : 達成しなかった

(3) 研究代表者の指導性

- a : 指導性が発揮された
- b : 指導性が発揮されなかった

(4) 課題全体と研究サブテーマとの
目的・目標との整合性

- a : 整合性があった
- b : 整合性に乏しかった

2. 研究成果について

(1) 研究成果の価値
科学的な観点から判断して

- a : 高い
- b : 乏しい

(2) 研究成果の波及効果・発展性

- a : 期待できる
- b : 期待できない

(3) 研究成果の情報発信

- a : 情報発信が十分になされている
- b : 情報発信が十分になされていない

< 参考評価項目 >

1. 想定外の成果の有無

- a : 想定外の成果があった
- b : 想定外の成果が乏しかった

科学技術会議ライフサイエンス部会脳科学委員会

- (委員長) 伊藤 正男 理化学研究所脳科学総合研究センター所長
- (委員) 甘利 俊一 理化学研究所脳科学総合研究センターグループディレクター
- 大石 道夫 財団法人かずさDNA研究所長
- 金澤 一郎 東京大学医学部教授
- 杉田 秀夫 国立精神・神経センター名誉総長
- 前田勝之助 東レ株式会社取締役会長
- 融 道男 元東京医科歯科大学医学部教授
- 外山 敬介 株式会社島津製作所基礎技術研究所技術顧問
- 中西 重忠 京都大学大学院医学研究科教授
- 松本 元 理化学研究所脳科学総合研究センターグループディレクター
- 村上 陽一郎 国際基督教大学教養学部教授
- 柳田 敏雄 大阪大学医学部教授
- 養老 孟司 北里大学一般教育総合センター教授
- 高橋 清久 国立精神神経センター総長