

機能的神経回路構築の分子基盤の研究

< 研究の概要・目標 >

1 何を目標しているのか
機能的神経回路の構築に至る一連の過程を、分子レベルで解明する。

第 1 期

- ・ 神経回路網の構築に関わる機能分子を同定する。
- ・ 神経回路構築過程の新規解析技術を開発する。

第 2 期

- ・ 脳神経系の形成に関わる一連の分子の生理機能を明らかにし、機能的神経回路構築の分子基盤を解明する

2 何を研究しているのか
脳の神経回路の構築に関わる因子を同定し、その生理機能を明らかにする。その為に、細胞、組織、及び個体レベルでの遺伝子操作や分子・細胞の可視化後術を応用する。

3 何が新しいのか
神経系の構築過程を、時間的・空間的に連続した一連の事象として、包括的に捉えようとするのが独創的で新しい。

< 諸外国の現状 >

- 1 現状および我が国の水準
- ・ 神経回路の構築過程に関わる因子の同定は、諸外国でも多くの研究者がおこなっており、しのぎを削っている状況。その中で、本研究班は第 1 期において大きな成果を上げ、特にニューロンの分化や領域特異化の機構、特異的標的認識に関する研究では、新規機能分子の同定やそれらの生理機能の解明に極めて重要な貢献をした。第 1 期においても、我が国のこの分野での水準を上げ国際的に研究をリードする内容が展開されており、大きな成果を挙げつつある。
 - ・ 本研究班の第 1 期における大きな成果として、神経回路構築の過程を可視化する技術、あるいは重要な機能分子の同定やその機能解析のための遺伝子操作技術の開発があげられる。その多くはこれまでの国内外の研究にないユニークなものであり、この成果を活かして第 2 期では独創性の高い研究が展開されている。

< 研究進展によるメリット >

- 1 世界の水準との関係
- ・ 神経回路構築の分子機構に関する研究が飛躍的に進み、同分野の研究で世界をリードできる。
 - ・ 機能分子の発現と局在の可視化技術、機能分子の遺伝子レベルでの操作技術を駆使して、これまでの研究にない独創的な成果を上げ、同分野でのアドバンテージをさらに拡大することが出来る。
 - ・ 班研究によるメリットを活かし、異なる技術や知識を有する優秀な研究者が密接な共同研究、相互交流を計ることによって、従来知られていなかった新しい現象の発見、解析困難であった現象の解明などに、大きな成果が期待される。
- 2 波及効果
- ・ 神経回路の構築過程の包括的な理解が進むことにより、「知・情・意の座の解明」、「記憶・学習の解明」などの「脳を知る」領域への貢献が期待される。
 - ・ 現在克服困難として大きな社会問題となっている脳神経疾患について、新しい診断法の開発、病態の理解、新規治療法の開発などの、「脳を守る」領域への極めて大きな波及効果が期待される。

実施期間： 期（平成 13～14 年度）

国際的にもトップレベルにある研究者が、各人の持つそれぞれ独自の知識、研究技術、実験システムを密接に共有することで、従来の研究にない独創的な研究の展開、未知現象の解明を目指す。

脳神経系の構築原理の解明

< 目的 >
脳を構成するニューロンが生み出されてから最終的に機能を発揮する複雑な神経回路網を構築するに至る過程を分子レベルで包括的に解明する。

グループ
ニューロン
分化と特異
的機構の
解明

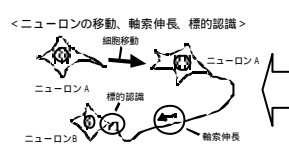
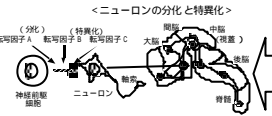
ニューロン分化と特異化の機構は不明である。本グループでは、転写因子によって特異的なニューロンがどのように生み出されるかを解明する。
(京都大学ウイルス研、東京大学医学系研究科、理研脳科学研究センター)

グループ
ニューロン
の移動と特
異的標的認
識の機構の
解明

ニューロンは特異的な部位に移動し、軸索を伸長して標的を認識するが、その機構は不明である。本グループでは、ニューロンの移動と標的認識の機構を解明する。
(理研脳科学研究センター、東京大学理学研究科、筑波大学基礎医学系、東北大学加齢研、京都大学理学系研究科、国立遺伝研)

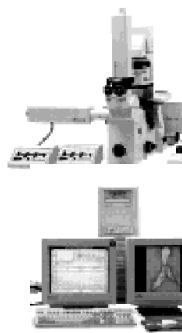
グループ
シナプスの
機能発現に
関わる機構
の解明

ニューロン間の結合部であるシナプスの形成、情報伝達の機構は不明である。本グループでは、シナプスの機能発現を制御する機構を解明する。
(大阪大学細胞生体工学センター、理研脳科学研究センター、東京医科歯科大学大学院、京都大学医学系研究科)



- ・ 第 1 期に開発された神経回路構築過程の新規の可視化技術および遺伝子操作技術の応用
- ・ 班員間の密接な共同研究、情報・技術交換

< 可視化技術 >
5 次元タイムラプス画像解析 システム



年次計画および所用経費

(単位:千円)

< 第 期 >

研究項目	担当機関	担当者	所用経費			
			10年度	11年度	12年度	合計
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	21,607	20,956	17,173	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	理化学研究所ライフサイエンス筑波研究センター	有賀 純	12,001	12,003	12,000	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	京都大学ウイルス研究所	影山 龍一郎	21,774	22,056	20,000	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)脳分節形成と軸索伸長の分子機構に関する研究	東北大学大学院医学系研究科	大隅 典子	11,004	14,772	17,044	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	23,644	25,869	22,008	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	7,450	12,127	12,000	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昨日に関する研究	理化学研究所脳科学総合研究センター	吉原 良浩	12,374	13,925	13,915	40,214
(2)特異的シナプス形成の分子機構に関する研究	東京大学理学系研究科	能瀬 聡直	10,417	14,530	17,075	42,022
(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	樹 正幸	10,389	12,300	14,900	37,589
4. シナプス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	12,659	15,824	12,010	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科	熊倉 鴻之助	12,076	15,552	15,085	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	岡崎国立研究機構生理学研究所	八木 健	10,663	13,743	16,917	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に伴う構造的変化に関する研究	東京医科歯科大学医学部	岡部 繁男	12,631	12,273	14,036	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㈱	神谷 清	4,414	6,320	7,735	18,469
6. 研究管理	国立精神・神経センター神経研究所	高坂 新一	5,179	7,129	7,902	20,210
所要経費(合計)			188,282	219,379	219,800	627,461

< 第 期 >

研究項目	担当機関	担当者	所用経費		
			13年度	14年度	合計
1. ニューロンの分化和特異化による神経回路形成制御に関する研究					
(1)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	10,000	10,000	20,000
(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	10,647	10,000	20,647
(3)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	10,000	10,000	20,000
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					
(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	17,086	9,940	27,026
(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研究科	能瀬 聡直	22,183	15,000	37,183
(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	樹 正幸	17,000	15,000	32,000
(4)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	中村 春和	9,613	9,500	19,113
(5)特異的細胞移動による神経回路形成の制御に関する研究	京都大学大学院理学研究科	見学 美根子	19,563	20,000	39,563
(6)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	20,033	20,000	40,033
3. シナプスの機能発現を担う分子機構に関する研究					
(1)新たなカドヘリン分子群 CNR 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	9,497	9,995	19,492
(2)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学総合研究科	岡部 繁男	17,040	15,000	32,040
(3)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	11,199	10,000	21,199
(4)シナプス機能発現に関わるシグナル伝達分子に関する研究	京都大学大学院医学研究科	渡辺 大	19,743	18,000	37,743
4. 研究管理	国立精神・神経センター神経研究所	高坂 新一	8,605	8,740	17,345
所要経費(合計)			202,182	181,175	383,357

所要経費(総合計)	1,010,818
-----------	-----------

研究成果の概要

本研究班では、脳の領域特異化、ニューロンの分化、移動、軸索の伸長、標的認識、シナプス形成、更にはシナプス機能発現といった諸過程を制御する遺伝子の固定を進めるとともに、それらの生理機能を解明することにより、神経系の発生から機能発現に至る過程を連続性をもって統一的に理解することを目的に研究を推進してきた。

第1班では、ニューロン分化における転写因子の役割の解析を行い、影山は、bHLH型の転写因子群が、神経幹細胞から神経細胞とグリア細胞への分化を制御することを示した。又、中福は、bHLH型の転写因子群とホメオドメイン型転写因子とが共役して働くことによって、ニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトの時期・部位特異的な分化が制御されていることを示した。更に岡本は、LIMホメオドメイン型転写因子群のIslet-1ファミリーが、運動・感覚神経細胞の最終的な個性の決定に重要な役割を果たしていることを示し、その発現制御領域と下流遺伝子群を同定した。

発生過程で神経回路網を構築するためには、個々の神経細胞の形や位置、神経細胞同士の特異的結合が正しく行われる必要がある。第2班では、この仕組みを知るために、吉原は終脳のニューロンの樹状突起においてフィロポディアの形成に関わる細胞表面蛋白、嗅細胞軸索投射の形成及び維持に関わる蛋白を、能瀬はショウジョウバエの神経筋結合の特異性を規定する細胞表面蛋白を、梶は脊髄正中での神経軸索交叉を規定する蛋白を、仲村は視蓋領域の決定に関わる分泌蛋白を、見学は小脳顆粒細胞の移動を制御する細胞表面蛋白を、平田はマウス嗅球軸索の走行経路を規定する蛋白を同定し、それらの機能解析を行った。

第3班では、シナプス形成とその機能発現を担う分子基盤の理解を目指して研究を行った。八木は、シナプスに局在するチロシン酸化酵素 Fyn に結合する新しいカドヘリン分子群 CNR を同定し、スプライシングと体細胞突然変異によって、神経細胞ごとに発現される CNR のサブタイプには、高度な多様性がみられることを発見し、神経回路網の形成の複雑化との関わりを予見した。岡部は、蛍光標識されたシナプス局在分子を観察することによりダイナミックに変化するシナプス内の分子構成を継時的に捕らえることに成功した。Hensch は、大脳皮質一次視覚野における眼優位可塑性の成立において、新皮質内に存在する各種の GABA 作動性介在ニューロンの中でも、特定の種類の抑制性ニューロンの結合が重要であることを示し、内在興奮-抑制バランスを制御することによって、発達期の臨界期可塑性を直接コントロールすることに成功した。渡辺は、マウス成熟個体より特定のニューロンを選択的に欠失させる手法 (cell targeting) と、GFP の蛍光によりインターニューロンを正確に同定し単一細胞レベルで解析する手法を開発し、小脳、基底核線条体、網膜、大脳皮質第1層の局所神経回路におけるインターニューロンの機能を解析した。

5年の本研究を通じて、神経細胞の誕生から神経回路網の機能獲得にいたるまでの、様々な側面において深く掘り下げた野心的な研究が展開された。それぞれの班員が、脳の異なる部位を研究対象として、独自性の高い研究成果をあげることができた。今後班員ごとに自分の担当する領域において、神経細胞の誕生から神経回路網の機能遂行にいたるまでの過程を統一的に理解することを目指して、さらに研究をすすめていく重要な礎を築くことができた。

研究成果の発表状況

(1) 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	合計
国内	第 期 0 件	第 期 71 件	第 期 174 件	第 期 245 件
	第 期 0 件	第 期 2 件	第 期 184 件	第 期 186 件
国際	第 期 115 件	第 期 17 件	第 期 63 件	第 期 195 件
	第 期 73 件	第 期 5 件	第 期 115 件	第 期 193 件
合計	第 期 115 件	第 期 88 件	第 期 237 件	第 期 440 件
	第 期 73 件	第 期 7 件	第 期 299 件	第 期 379 件

(2) 特許等出願件数

第 期 1 件 (うち国内 1 件、国外 0 件)

第 期 1 件 (うち国内 1 件、国外 0 件)

合計 2 件 (うち国内 0 件、国外 0 件)

(3) 受賞等

第 期 0 件 (うち国内 0 件、国外 0 件)

第 期 5 件 (うち国内 5 件、国外 0 件)

1. 中福雅人:「東京テクノフォーラム 2 1 ゴールドメダル受賞」,2003,4,19
2. 仲村春和:「沖縄研究奨励賞」,1998.1.22
3. Hensch,T.K.: "RIKEN Research Scientist of the Year," 2000.10.24
4. Hensch,T.K.: 「ブレインサイエンス振興財団・塚原仲晃記念賞」, 200 1 .3.15
5. Hensch,T.K.: "BSI Flagship Prize," 2003.3.14

(4) 主要雑誌への研究成果発表

Journal	Impact Factor	サブテーマ 1	サブテーマ 2	サブテーマ 3	合計
Nature	27955	0	1	1	2
Science	23329	1	2	1	4
Cell	29219	1	0	2	3
Development	8624	7	11	4	22
Neuron	14153	4	1	3	8
Nature Neuroscience	15668	1	2	2	6
Nature Genetics	29600	2	0	0	2
Journal of Neuroscience	8178	4	3	9	16
Journal of Cell Biology	12915	0	1	0	1
Journal of Biology Chem	7258	5	1	1	7