

【領域番号】 3302

【領域略称名】 脳内環境

【領域代表者（所属）】 高橋 良輔（京都大学・医学研究科・教授）

① ①我が国の学術水準の向上・強化につながる新たな研究領域の創成と ②その学術的背景

（下線は本研究領域の計画研究代表者と研究分担者を示す）

脳は多彩な細胞群からなるコミュニティであり、個々の神経細胞の健全性はそれを取り巻くグリア細胞・神経細胞の保護機能および細胞間の化学メディエーターなどの授受など、**脳内環境の恒常性**により維持されている。神経疾患における分子機序の研究は、本邦研究者らによって遺伝性神経変性疾患の原因遺伝子が同定されてきたこともあり、この20年で飛躍的な進展をみせてきた。（服部、水野:Nature, 1998; 川上:Nature, 2010; 辻、垣塚ら）。原因遺伝子異常を再現したモデル細胞や動物を用いた神経変性の分子機序の研究から、神経細胞死をもたらす病的変化として、1) **異常タンパクの蓄積と分解機能不全**、2) **ミトコンドリアをはじめとするオルガネラの品質管理不全**、3) **樹状突起や軸索輸送の障害**などが明らかとなり、これらの神経細胞内毒性の解明が精力的に行われてきた（服部、田中: Nat Genet, 2000, J. Cell Biol., 2010; 高橋: Cell, 2001; 樋口: Neuron, 2002 他）。また、精神・神経疾患研究におけるモデルマウス作製技術の進捗も著しく（内匠: Cell, 2009 他）、精神・神経病態研究において不可欠なツールとなっている。さらに、疾患モデルと別のアプローチにより、タンパクやミトコンドリアの品質管理機構であるオートファジーの神経細胞の恒常性維持に関する重要な役割が明らかとなり（小松、内山、田中、水島: Nature, 2006 他多数）、神経細胞内の恒常性破綻における上記3要因の重要性は共通認識となってきている。

ところが神経疾患では、神経細胞死に至る過程において、周囲の**グリア細胞**などによる**非細胞自律性の神経細胞死**や、**異常タンパクが神経細胞から放出されることによる病巣の伝播**など、神経細胞内の病的変化のみでは説明できない現象が次々と明らかになり、**脳内環境の破綻**ともいえるこれらの現象が神経疾患の病勢の進行において積極的な役割を果たしていることが分かってきた（漆谷、高橋 ; Nat Neurosci, 2006; 山中: Science, 2006; Nat Neurosci, 2008; 樋口, Nat Neurosci, 2005; J Neurosci, 2008）。これらの病態では、一定期間後にグリア痕を残して病変が終息していく神経損傷とは異なったメカニズムが作用していると考えられる（木山: J Neurosci, 2006, 2008 他）。

つまり、このような病原性、進行性の神経細胞死が**脳内環境の恒常性破綻（環境破壊）**と**毒性転換（環境汚染）**を強く誘発し、本来は個々の神経細胞を守るべき脳内環境が近傍の神経細胞を傷害する方向に作用するため、病変が拡大・伝播し神経疾患発症に至るという新たな発想が生まれる。こうした背景から、領域代表者らは従来の神経疾患研究が注目してこなかった**脳内環境**に着目し、多彩な疾患、損傷モデルと生化学、分子イメージング手法を駆使する様々な分野の研究者を交えた**融合研究領域『脳内環境』**を発足させた。脳内の多細胞コミュニティの環境維持に着目して、**脳内環境破壊を引き起こす神経細胞死のありかたの追求**と**脳内環境汚染が伝播する機構の探索**を通じて**脳内環境の恒常性維持機構**を解明し、**健常状態と病態の脳科学研究**をこれまでにない観点から推進してきた。

③研究課題と研究期間内の到達目標

本研究領域では、神経系多細胞コミュニティが内包する多様な病原性神経細胞死の分子機構と、これによる脳内環境破壊の惹起機構を明らかにする。さらに多様な神経系病態や損傷モデルを通じて、脳内環境汚染がどのように伝播するのかを解明する。具体的には、(A01) **神経細胞内メカニズム**（脳内環境を破綻に導く病原性神経細胞死メカニズムの解明）、(A02) **神経外環境**（破綻した脳内環境における病変の空間的伝搬メカニズムの解明）および、(A03) **イメージング**（新たなイメージング技術による脳内環境の恒常性とその破

綻の解明)の三つの研究項目を設定し、各項目間が相補・協調しながら組織的かつ機動性に富む研究を遂行する。本研究組織体制の構築により、脳内の多細胞コミュニティである脳内環境の恒常性維持とその破綻に関わる分子メカニズムを包括的に理解する。

#### ④公募要領の「研究の対象」と共同研究・人材育成の取り組み

『脳内環境』という新しい研究領域を確立し、これを国際レベルで発展させるには、先に説明した三つの研究項目を立ち上げ、それぞれを世界トップレベルで推進するとともに、各研究分野間を有機的に連携させることで個人レベルの共同研究では不可能な組織的研究体系を構築することが不可欠である。このような組織体系の構築により、異なる学問分野の研究者間による多様な視点や手法・材料の共有、さらには国際的競争力の相乗的な向上が可能となる。また、疾患に限定せず広く脳科学としてこのような脳内環境の恒常性維持に関わる研究課題を公募研究、共同研究により推進することや、生体イメージングなどの新たな手法を取り入れることにより、さらなる領域の発展を目指す。

脳疾患研究の国際的な発展には、領域代表者を初めとする我が国の研究者が大きな貢献をしてきた。一方、我が国では脳疾患研究者と脳科学、神経科学、生命科学の基礎研究者との融合研究が十分に行われてこなかった。この点を反省し、従来型の脳疾患研究を転換・発展させ、健康と病的な脳内環境という新たな視点で、これらの融合研究を可能にする新学術領域を構築、推進し、さらに国際的に貢献する次世代の研究者育成に研究領域として取り組んでいくべく本領域は設立された。さらに、公募研究として若手研究者を広く採択し、その研究を多方面からサポートする体制を取り入れてきた。

#### ⑤領域の発展と学術水準の向上・強化との関係

国際的に広く行われてきた脳疾患研究を大きく転換・発展させる『脳内環境』の研究領域では、今後国際的に激しい競争が予想される。米国 NIH では Neural Environment といったグラントカテゴリーにより、当該研究領域を支援しはじめている。これまで我が国の研究者が成し遂げてきた神経科学・脳疾患研究の実績と歴史を発展させ、今後も国際的に高いレベルの独創的な研究を発信し続けていく必要がある。そのためには、「新学術領域研究」として支援を受けることにより本研究領域が我が国の学術レベルの格段の向上と強化をもたらすことが重要である。

さらに、『脳内環境』は、脳内多細胞コミュニティの制御とその破綻の解析という立場から脳疾患のみならず神経科学の幅広い分野（神経損傷・再生、グリア細胞応答などの基礎神経生物学から神経変性・精神疾患などの疾患研究）に直接関連する。そのため、本研究提案は脳科学・生命科学領域の学術展開と発展に大きく寄与すると期待される。このような研究は国際的にも新規性が高く、新学術領域研究の発足によって先行すれば世界をリードすることが可能である。

