

1. 研究領域名：分子レベルからの脳機能構築機構の解明

2. 研究期間：平成16年度～平成21年度

3. 領域代表者：三品 昌美（東京大学・大学院医学系研究科・教授）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

我が国において脳神経系の情報伝達を担う受容体やチャネルの解明をはじめ分子レベルからの先駆的脳研究が達成されてきた成果を基盤に、本特定領域研究は、生命現象の根幹である遺伝子・分子に基盤をおき、神経細胞の誕生から脳高次機能に至る3つの研究項目を設定することにより、分子脳科学の諸分野の力を結集し、分子レベルから脳高次機能に至る統合脳科学を開拓することを目的とする。すなわち、研究項目A01では神経細胞の運命決定（分化、選択的細胞死など）や細胞動態（移動、突起伸長、形態形成、特異的シナプス形成など）の分子機構を、細胞自律的な過程と細胞外環境（細胞外マトリックスや標的細胞）に依存する過程の両面から明らかにする。これらの研究は、脳神経系の構築原理、脳の発達過程の理解に必須であり、脳高次機能の根底にある「長期にわたる可塑性」の分子基盤の解明に貢献する。研究項目A02においては、神経細胞の特異的機能発現に関わる分子を探索するとともに、機能分子の神経細胞における働きを明らかにすることにより、脳神経系が体の他の組織の細胞と異なる独自の働きを発揮する機構を分子レベルから解明することを目的とする。さらに、研究項目A03においては、脳神経系の機能分子が実際に個体レベルで果たす役割を、神経細胞機能、神経回路機能さらに行動発現機能のレベルで解析する。これらの研究は、神経細胞、神経回路、システムの階層を貫いて、分子レベルから脳高次機能に迫る脳科学の統合的研究を切り開くことが期待される。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

本特定領域研究は発足から3年目を迎え、神経細胞の誕生から脳高次機能に至る脳科学を遺伝子・分子を基盤に統合的に理解することを目標に、順調に進展している。計画研究14件と公募研究53件により、神経幹細胞の増殖と神経分化を制御する分子機構、ニューロン毎に異なる樹状突起形態の形成分子、神経回路形成や特異的シナプス形成過程の制御分子の解明が進み、細胞自律的な過程と細胞外環境に依存する過程の両側面から神経回路網形成の全体像を分子レベルから解明する研究を推進した。また、軸索/樹状突起の運命決定を担い、神経細胞極性の決定に関わるシグナル機構、転写因子の周期的変動と神経分化の関係、シナプス伝達の制御、塩分摂取行動や条件付け行動を制御するシグナル経路の解明により、分子ネットワーク、神経ネットワーク、高次ネットワークの3つのレベルから神経細胞機能発現の分子機構解明が進展した。さらに、コンディショナルノックアウトマウスの作成により、分子レベルから脳高次機能に至る統合研究が推進されている。分子生物学、生化学、分子遺伝学、細胞生物学を基本に、生体分子の網羅的解析、生体分子の可視化技術、部位時期特異的遺伝子操作の方法論を組み込み、班員間の共同研究も活発に行われ、総合的な分子レベルからの脳研究が展開されている。これらの成果を、Nature、Cell、Scienceなど一流の国際誌を含む約600編の論文として欧文誌に発表している。純系遺伝背景ノックアウトマウス作成、プロテオミクス、網羅的行動解析の支援活動も着実に進行している。

5. 審査部会における所見

A（現行のまま推進すればよい）

本研究領域は、神経細胞の誕生から脳高次機能に至る3つの研究項目を設定し、分子レベルから脳高次機能に至る階層を貫く統合脳科学を開拓することを目的としている。各研究項目で設定された研究内容は順調に進展しており、レベルの高い成果が数多く発表されている。神経細胞の挙動を制御する分子ネットワークの解析から、神経回路形成や特異的シナプス形成過程を制御する神経ネットワークレベルの分子機構の進展はめざましい。これらの知見を、さらに高次機能形成としての高次ネットワークの分子機構解明につなげる準備もされている。今後は脳高次機能の分子機構の解明に向けて、大脳皮質領野の高次ネットワークにおける分子機構の解明まで研究が進展することが期待される。支援班と連携した共同研究も活発に行われているが、今後はその成果を見える形でまとめいく努力が望まれる。現在までに蓄積された個々の優れた研究成果を、今後領域全体の総合的な成果としてまとめ上げることを期待する。