

さががけ「脳神経回路の形成・動作と制御」 研究領域事後評価報告書

総合所見

さががけ研究領域「脳神経回路の形成・動作と制御」は、戦略目標「神経細胞ネットワークの形成・動作の制御機構の解明」の達成に資する成果を得るために、平成 21 年度に発足した。本研究領域の背景には、電気活動測定技術の向上、分子生物学的手法の導入、顕微鏡を用いた測定技術の発展、またそれらを組み合わせたライブイメージング技術の応用等、近年の脳研究の急速な進展がある。戦略目標は、分子細胞レベルから行動レベルの最新の研究手法を用いて研究することにより、脳の神経回路のみにとどまらず、領域・領野の形成や細胞死制御なども含め、機能分化した素子間の高度な相互依存・相互作用によって極めて全体性の高いシステムを形成する脳の統合的理解を目指すものである。本研究領域では、村上富士夫研究総括の方針のもとに、新たな視点に立って脳を構成する神経回路の形成やその動作原理並びにその制御機構の解明に挑戦する研究を対象とした。また、多様な研究課題、多様な人材を結集するために、神経科学の広い領域から有識者 13 名が領域アドバイザーとして起用された。

本研究領域は方法論がまだ確立されていない分野であるため、研究課題としては研究内容が脳神経科学研究に関連するものであれば特に限定せず、意欲のある若手研究者から斬新で独創的な方法やアイデアに基づく研究提案が選択された。採択は非常に厳しいものであり、第 1 期～第 3 期を通しての採択率は 7%で、選考方針を反映して採択された研究者の研究分野・出身学部・使用動物は多岐にわたっていた。その結果、優秀な若手研究者の参画を得て、イメージング技術を用いた脳活動解析と行動解析を結び付ける研究など、分子・細胞・組織・回路システム・個体という階層を貫く基礎的な研究が幅広く行われ、国際的に高く評価される新発見に結びついた研究成果が、高インパクトファクター雑誌に多く発表された。また、技術開発面でも、光遺伝学的手法を駆使した睡眠の回路動作基盤の研究、脳透明化技術の開発と回路同定の研究、改良型光誘導型発現ベクターによる遺伝子発現の時間操作の研究など、世界に先駆けた成果が得られ、特許出願についても意欲的な取り組みが見られた。期間内に発表に至らなかった研究についても発展性の高い成果が得られており、注目度の高い論文として近い将来発表されることが期待される。イメージングと活動・行動解析の融合分野は、日本の得意とする分野であり国際的にも高い水準にある。新技術の開発が極めて挑戦的になされ、かつ達成されたことにより、今後の国際的競争力に富む研究の更なる推進への道が開けたと考えられる。

研究期間中、研究総括はアドバイザーとともに、領域会議の開催やサイトビジットを通して、若手研究者に対して、研究面だけにとどまらず研究マネジメントなどを含む多面的な指導・助言を行った。また、人材育成の面でも将来の主導的研究者の育成に熱意を持ってあたり、研究期間中に半数以上の研究者が昇任し、十分な成果をあげたといえる。

本研究領域は、研究総括・領域アドバイザーの熱意と熟慮された計画、的確な助言・指

導、および選抜された有能な若手研究者の目標への果敢な挑戦により、短い研究期間内に脳神経回路の形成・動作と制御に関する数多くの独創的な研究成果をあげ、戦略目標「神経細胞ネットワークの形成・動作の制御機構の解明」の達成に資する成果を得ることに成功した。また本研究領域での研究と交流を通して若手人材の育成にも十分に成功している。これらは、村上研究総括の卓越したリーダーシップ・マネジメント能力と人並みならぬ後継者育成への熱意によるところが大きく、このことは特に生物系の今後の「さきがけ」研究の運営にとって参考となると思われる。

以上を総括し、本研究領域は総合的に優れていると評価できる。

I. 研究領域としての成果について

本研究領域の背景には、電気活動測定技術の向上、分子生物学的手法の導入、顕微鏡を用いた測定技術の発展、またそれらを組み合わせたライブイメージング技術の応用等、近年の脳研究の急速な進展がある。特に遺伝子改変技術の発展とライブイメージング技術の発達は、神経細胞や神経回路の構築に必要な分子と生きている動物の精神活動との関係を着実に解明しつつある。本研究領域は、戦略目標「神経細胞ネットワークの形成・動作の制御機構の解明」の達成に資する成果を得るために、脳の統合的理解を目指し、新たな視点に立って脳を構成する神経回路の形成やその動作原理並びにその制御機構の解明に挑戦する研究を対象とした。分子細胞レベルから行動レベルの最新の研究手法を用いて研究することにより、脳の神経回路のみにとどまらず、領域・領野の形成や細胞死制御なども含め、機能分化した素子間の高度な相互依存・相互作用によって極めて全体性の高いシステムを形成する脳を統合的に理解し、正常な脳活動が営まれる上で必須な「つくり」とその成り立ち原理、そうした構造に支えられて果たされる「働き・しくみ」の解明を目指したものである。

1. 研究領域としての研究マネジメントの状況

研究課題の選考は非常に厳しいものであり、第1期～第3期の応募総数 644 件のうち、書類選考通過 95 件 (15%)、採択件数は 45 件 (7%) で、このうち3年型研究は 36 件、5年型研究は 9 件で、次世代を担う優秀な若手研究者が採択された。選考方針を反映して、採択研究者の研究分野は有機化学・遺伝子・分子・細胞から組織・生理・行動にいたる広い分野をカバーしており、少数ながら神経科学の領域から外れた有機化学の領域などからも研究課題が採択されるなど、古典的な神経科学の領域に留まることがないように配慮された。出身学部も理学、医歯学、工学、薬学、農学にわたった。また使用する動物も、ショウジョウバエ、ホヤ、魚類、鳥類、齧歯類、霊長類と多様であった。このようないろいろな面での多様性が、本研究領域の脳の統合的理解に向けた豊かな研究成果に結びついたりと考えられる。

領域アドバイザーは、13 名が広範な専門領域から偏らずに人選されたが、そのうち 4 名は特に意図することなく「さきがけ」卒業者で、自らの経験を基に、課題選考会議、領域会議、成果報告会に積極的に参加し、有益な討論・助言を与え、研究総括とともに研究指

導を行った。研究者同士が議論に集中できるような環境づくり、若手研究者同士およびシニア研究者との交流の場の提供、また研究者が所属の施設でスムーズに実験が進められるようにするためのサイトビジットでの説明および課題解決など、研究マネジメントも適切に行われた。「さきがけ」研究者からは、研究総括の熱意ある指導・助言に対する感謝とともに、技術参事・事務参事の研究現場に立ち入ったサポートに対する感謝の言葉を多く耳にした。このような熱意ある指導・助言と積極的な研究者サポートは、本研究領域が単なる研究費の配分システムではなく、効果的な研究推進・若手研究者育成システムとして機能したこと示している。

人材の輩出状況をみると、「さきがけ」の極めて厳しい公募の競争を通過してきた研究者なので、ある意味では当然ではあるが、研究場所を移動して昇格・独立した研究者は 18 名、教授、准教授に昇格したものが、それぞれ 7 名、13 名であった。研究終了後の昇任を含めると、数値はさらに高くなる。高いレベルの競争を経て採択された「さきがけ」研究者であることが、人事選考上で高い評価となって昇進を後押ししたと推測され、研究の発展のみならず人材育成のシステムとしても「さきがけ」が十分に機能を発揮したと言える。このように、「脳の統合的理解」をめざし、研究総括は「多様」な人材・アプローチを求め、若手研究者への丁寧な指導・助言を行い、領域アドバイザーにもその基本的方針が理解・共有されていたと思われ、そのことが本研究領域の成功の主要因であり高く評価される。

以上により、本研究領域の研究マネジメントは優れていたと評価できる。

2. 研究領域としての戦略目標の達成に資する成果

科学的な貢献のありようとしては、分子・細胞・組織・回路システム・個体という階層を貫く研究が行われ、数々の高インパクトファクター雑誌に論文が出版されたのみならず、数年単位での開花を目指すべく練られた重厚な研究の進捗が認められた。また、さまざまな新技術の開発がきわめて挑戦的になされかつ達成されたことにより、研究成果は国際的レベルに達している。研究成果を国内外で発表された論文数（合計 405 報）で判断すると、一人あたり平均 9 報となり高い水準であると言える。より独創的、先駆的という観点から考えると、Nature や Science に代表される高インパクトファクター雑誌での掲載が一つの基準となるが、かなりの数の論文がこれらの雑誌に掲載されていることから、本研究領域の研究成果は高い評価に値する。また研究者は活発に成果の情報発信を行い、国際学会 241 件、国内学会 498 件の合計 739 件の発表が行われた。これらのうち国際学会での 138 件、国内学会での 244 件の発表は招待講演であり、学会での注目度の高さが示されている。

優れた研究成果を挙げた研究の多くが、神経活動の検出に光を手段として用いるイメージング技術と行動解析を結び付け、特に光遺伝学的手法を駆使して睡眠の回路動作基盤を明らかにし個体で睡眠を誘導することに成功した研究（山中）、脳透明化技術の開発と回路同定の研究（今井）、改良型光誘導型発現ベクターによる遺伝子発現の時間操作の研究（今吉）、新規開発プローブにより樹状突起スパインにおける記憶の貯蔵を可視化・操作する研究（林-高木）、樹状突起スパインでの Rac1 活性化の時空間分布を可視化する FRET プローブの開発（村越）など、世界に先駆けた技術イノベーションが達成され、国際的に高く評

価される新発見に結びつけた研究が多く創出されたことは特筆に値する。他にも遺伝子改変鳴禽類を作成し鳴禽類音声コミュニケーションの遺伝的基盤を明らかにした挑戦的な研究（安部）も注目に値する。本研究領域期間内には発表に至らなかった一部の研究についても発展性の高い成果が得られており、近い将来、高インパクトファクター雑誌に論文として発表されることが期待される。

これらの基礎研究の成果を産業界で応用する場合、論文の数や学会での発表だけでなく、特許出願を応用性、実用化という観点から判断することも重要になる。生物材料を透明化する方法（今井）、恐怖または不安の計測システム（小早川）、シナプス増強を可視化するプローブ（林）などの特許出願は中枢神経系創薬研究の現場でも使える技術として価値が高いと考えられる。幹細胞の増殖と分化の光遺伝学的制御方法（今吉）の技術も、創薬で利用される細胞を iPS 細胞から作製する際に利用することができれば将来的には産業応用の可能性も考えられる。動物用忌避剤（小早川）の特許出願も実用化が可能であれば興味のある技術である。また基礎研究の成果をイノベーションのシーズの観点から検討することも重要であり、例えば、音声情報処理とその獲得メカニズムの研究成果（安部）は認知症を始めとするヒトの高度脳機能障害予防、治療研究への展開が期待される。本研究領域からは合計 14 件の特許出願がなされており、出願数としてはそれほど多くはないが意欲的な取り組みが認められ、成果として評価できる。

以上により、本研究領域としての戦略目標の達成に資する成果は特に高い水準にあると評価できる。

II. 研究領域の活動・成果を踏まえた今後の展開等についての提言

1. 本研究領域の活動や成果を、科学技術の進歩へと展開させるための方策

昨今、実用化を目指した研究の重要性が強く主張されており、実用化が重要であることに異論はない。しかし、実用化の元となる研究成果を作り出していく基礎研究とそれを担う人材も、同様に重要である。「さきがけ」は、将来の実用化を目指しつつも人材育成にかなりの重点を置いた研究システムであり、今後この重要性はさらに増大していくと予想される。

本研究領域では、神経科学の領域に比較的限定した研究が行われた。しかし、現在の科学研究においては分野間の融合が急速に進展し、研究上の大きなステップアップは分野間の融合から生まれることが多い。「さきがけ」では、大半の研究課題は3年間という短いものであるためあまり冒険的な研究を求めることはできないが、「さきがけ」という挑戦的なシステムを利用して、より大胆なトライアル、例えば異分野間の融合を促進するような方策が採られてもよいように思う。

2. 本研究領域の活動や成果を、社会還元や産業化・実用化に向けて実現させるための方策

本研究領域のように、基礎研究の推進と人材育成を主眼においた場合、アカデミア主体で実施することは理解できる。しかし、次のステップとして研究領域の活動や成果を科学技術の進歩へと展開させるためには、医療の現場、あるいは産業界の現場とのタイアップ

は不可欠である。本研究領域では神経科学の研究領域の全体をカバーするような多様な研究が行われているため、実用化の専門家が異なる観点から見れば、興味深い研究が少なからず行われていることも予想される。そのような視点を有するアドバイザーもしくはコーディネーターが研究領域の運営体制に加わるということを検討してはどうであろうか。

3. その他の提言

今回の公募では、外国研究施設で研究をしている日本人および日本国内の研究施設で研究をしている外国人にも応募資格があった。その結果、7名の在外日本人の研究が採択されたが、外国籍の研究者は採択されなかった。研究内容で採択を決めるという原則に基づいて審査した結果ではあるが、我が国の研究環境の国際化のためには、外国人研究者が「さきがけ」のようなプロジェクトに応募しやすい環境を整備していく必要がある。

日本でも女性の社会進出、登用などが盛んに議論されているが、平成18年度～平成20年度に採択されたさきがけ研究者における女性研究者の割合は平均12.8%である。本研究領域では採択に際して性別を考慮しない方針で臨み、採択された女性研究者の割合は15.6%であったが、欧米などではもっと多くの女性研究者が活躍しており、日本でも優秀な女性研究者が育つマネジメントを考える必要があるであろう。

若手研究者が独自のテーマで研究を行うことは、新しい分野を開拓するために重要なことである。しかし現在の生物系研究にはかなりの規模の研究リソース（多数の遺伝子改変動物、レーザー顕微鏡、種々の測定装置など、およびそれらを維持するための人員）を必要としている。「さきがけ」では若手研究者が独自のテーマで研究を行うが、研究環境は必ずしも独立したものではなく、多くの場合、ホスト研究室にいわば寄生した形になっており、ともすると研究室PIの理解が得られにくい場合もある。本研究領域では、研究総括が人間関係の調整にかなりの労力を割いたとのことであるが、研究領域をマネジメントしていく上で無視できない要素である。

本研究領域では、研究者それぞれがウェブサイトを立ち上げることを推奨され、大部分の研究者がそれに従い、ウェブサイトを開設した。情報発信は広く研究を知ってもらうために不可欠であり、それぞれの研究者の負担ができるだけ少なくなるような工夫、方策があるとさらに良いと思われる。