

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	経験が脳の発達を促すメカニズム
研究機関・部局・職名	新潟大学・医歯学系・准教授
氏名	杉山 清佳

【研究目的】

子どもの脳の成長過程には、個々の経験に応じて柔軟に回路を作る特別な時期（臨界期）がある。なぜ子どもの脳に臨界期が現れ、大人の脳に現れないのか。本研究は、マウスの視覚をモデルに、臨界期の開始・終了の分子メカニズムを明らかにすることを大きな目的としている。

これまでに、胎生期に脳をつくることに関与するホメオ蛋白質 *Otx2* が、視覚発達
の臨界期を誘導することが明らかとなった。*Otx2* は経験とともに大脳皮質の抑制性
介在ニューロンである PV 細胞へと移動し、この細胞の発達を促して視覚の臨界期を
活性化する。そこで、*Otx2* ホメオ蛋白質を手掛かりに、以下の課題について明らか
にすることを目指す。

- 1) 臨界期の分子機構の解析：①*Otx2* の標的遺伝子の網羅的探索を行う。②*Otx2* の
下流因子として細胞外基質 perineuronal net (PNN) に注目し、その役割を明らか
にする。
- 2) ホメオ蛋白質の移動機構の解析：①*Otx2* がシナプス結合を移動するのか、②局
所翻訳を制御するのか、③細胞外基質が *Otx2* の特異的な取り込みに関与するの
か、を明らかにする。
- 3) 脳の成長と臨界期の解析：①様々な脳領域の臨界期において、ホメオ蛋白質ファ
ミリーの役割を検討する。

【総合評価】

<input type="checkbox"/>	特に優れた成果が得られている
<input type="checkbox"/>	優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	一定の成果が得られている
<input type="checkbox"/>	十分な成果が得られていない

【所見】

① 総合所見

本研究課題は、脳の発達期に出現し神経回路機能の可塑的な変化をにやう臨界期と
いう現象の開始と終止の分子メカニズムを、当研究者自身が臨界期との関連を見出し
た *Otx2* という脳形成に関わるホメオタンパク分子に着目して解明しようというもの

である。研究の目的は明確であり、それに至る道筋も研究目標として掲げてあり、その点は問題ない。それぞれの研究目標は、当該分野で現在取れる手段としては適切なものと判断できるものであった。ただ、実際の研究の進捗はかなり遅れたように思える。例えば、目標 1)「臨界期の分子機構の解析 ①Otx2 の標的遺伝子の網羅的探索」に関しては ChIP-seq 解析という手法を確立し Pax6 が Otx2 の標的遺伝子であることは見出したが、当初計画したような網羅的探索には至っていない。ただ、「②Otx2 の下流因子として細胞外基質の役割を明らかにする」目標に関しては Otx2 と PV 細胞や糖鎖との関連を見出すなど一定の成果が得られた。しかし、目標 2) の「ホメオタンパク質の移動機構の解析」研究は当研究者が以前に Cell に発表した知見を新規に発展させ得る本課題の中核部分と思われるが、残念ながら in vivo での単一細胞遺伝子導入法の開発に留まっており入り口で終わっているように思える。目標 3)「脳の成長と臨界期の解析」に関しては、Otx2 が情動関連神経核にも発現することを見出した点は新規の展開と評価できる。

② 目的の達成状況

・所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

Otx2 が臨界期を制御するメカニズムを明らかにするため、(1) Otx2 によって発現制御を受ける責任タンパク質を特定する、(2) Otx2 が経験依存的に特定の神経回路を移動し、視覚野の PV 細胞に取り込まれる機構を明らかにする、(3) Otx2 がどのような機序で神経回路を変化させるかを明らかにする、ことを当初の主な目標としていた。

上述のように目標 (1) に関しては一定程度の成果が得られた。しかし、目標 (2) のシナプスを越えた Otx2 の移動機構の解析については糖鎖の重要性を明らかにしたが、シグナル配列を持たず細胞質や核内で働くタンパク質がどのようなしくみで細胞外に出るのか、どのようにシナプスを越えて移動するのか、標的細胞の細胞外に存在する糖鎖に結合した Otx2 タンパク質がどのようなしくみで細胞質内や核内に入り込むかという本課題にとって最も中核的で新規性の高い問題の解決へ向けての実験データは未だほとんど得られていないように思える。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が (ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が (創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

上述した目標 1) に関する成果に加えて以下の点は評価できる。

1) Otx2 がどのような機序で神経回路を変化させるかについて、Otx2 が Coactosin の発現調節を介して標的細胞の形態を変化させるという仮説の提唱に至ったこと。

2) Otx2 が経験依存的に特定の神経回路を移動し、視覚野の PV 細胞に取り込まれる機構を明らかにするために開発した in vivo 遺伝子導入法は、ウイルスベクターを用いた方法の弱点を克服できる手法として期待できること。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

臨界期のメカニズム解明は、脳のもっとも重要な性質の一つと考えられる可塑性機構の理解に極めて重要であり、得られる研究成果が脳研究の進展に寄与することは充分見込まれる。

Otx2 による視覚野での臨界期制御の機構が明らかになれば、そこで得られた知見は他の領域で様々なホメオタンパク質が可塑性にどのように関わっているかを明らかにする上で非常に役立つことが期待される。

臨界期のメカニズム解明は、発達障害の克服にもつながる可能性が高く、得られる研究成果が社会的、経済的課題の解決へ貢献することは充分見込まれる。臨界期の制御に関わるタンパク質が特定できれば、様々な発達障害患者での遺伝子解析絞り込むことも可能となり、新たな治療法の開発にも寄与することが期待される。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

研究計画は適切であったが、その実施にあたってはマンパワーの不足の感は否めない。これは本研究課題の問題というよりは地方大学が抱える一般的な問題点のためであろうと思われる。研究経費の配分比率に関しては特に問題は見られない。一昨年度の進捗管理で学術論文への発表が無いことを指摘されていたが、その後原著論文を2報発表した。ただ、そのうち1篇 (Journal of Neuroscience, 2012) は第4著者としての発表であり、本研究の成果とは言い難いように思える。本研究課題には基金化された多額の研究資金が費やされたのであるから、今後本研究課題の成果がインパクトにある論文として発表されることを期待する。

学会発表、シンポジウムでの講演などは、ほぼ適切に行われた。また、新聞発表や公開講演会等、国民との科学技術対話も適切に実施されたと思われる。