

科学研究費補助金（基盤研究（S））研究進捗評価

課題番号	18100003	研究期間	平成18年度～平成22年度
研究課題名	情動の分子基盤とその高次脳機能と 精神神経疾患における役割の解明	研究代表者 (所属・職)	真鍋 俊也（東京大学・医科学研究 所・教授）

【平成21年度 研究進捗評価結果】

評価	評価基準	
A+	当初目標を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる	
○	A	当初目標に向けて順調に研究が進展しており、期待どおりの成果が見込まれる
B	当初目標に対して研究が遅れており、今後一層の努力が必要である	
C	当初目標より研究が遅れ、研究成果が見込まれないため、研究経費の減額又は研究の中止が適当である	

(意見等)

恐怖のような情動とその記憶のメカニズム解明は、脳科学にとって極めて重要な課題である。本研究では、このような情動が発現する分子・細胞メカニズム、情動が記憶されるメカニズム、さらに情動異常を引き起こすメカニズム等の解明を目指して、マウスを用いた研究を行ってきた。

その結果、情動の中核の一つである扁桃体の外側核において、従来成体脳ではシナプス応答には関与していないとされていた NMDA 受容体の NR2B サブユニットが関与すること、その割合は海馬より多いことを見出した。また、情動の発現に関与することが知られているアセチルコリンが、扁桃体外側核においてシナプス前終末に存在するムスカリン性受容体を活性化することを介して、神経伝達物質の放出を抑制していることを明らかにした。さらに、扁桃体外側核のシナプス可塑性や恐怖学習に NR2B サブユニットのチロシンリン酸化が関与していることを発見した。この知見は、当分野の先駆けとなる極めて重要な発見である。一方、NR2A サブユニットの役割を調べるため、チロシンリン酸化が生じない変異サブユニットノックインマウスを作成し、行動を調べたところ tail suspension test 及び強制水泳テストにおいて、抗うつ様の表現型を示すことを発見した。この発見は、NR2A サブユニットのリン酸化がうつ様行動を制御していることを示唆したものである。

このように、当初の研究目標に向けて順調に研究が進展し、重要な成果が得られており、それらは国際的に高レベルの学術雑誌に報告されている。以上、研究は順調に進展しているが、今後、当初計画に含まれている精神神経疾患との関連や幼若期ストレスが成熟期の情動に与える影響についての研究の進展が望まれる。

【平成23年度 検証結果】

検証結果	研究進捗評価結果と比べ、期待した成果が挙がらなかった。
B	個々の研究結果には非常に興味深いものが得られている。しかし最初に掲げた扁桃核の機能全体を包括するメカニズムが明らかになったわけではない。あまりにも研究目的を多く掲げたこともあるだろうが、「目的」と比較すると成果ははるかに及ばない。今後は、特に臨床的な事との関連付けは強調しすぎないようにした方が良い。基盤研究（S）としては、senior author としての論文はもう少しあってほしい。