

脳科学に関する 研究開発課題の中間評価結果（案）

平成 28 年 12 月

脳科学委員会

目次

- 科学技術・学術審議会 研究計画・評価分科会／学術分科会
脳科学委員会 委員名簿 1

<中間評価>

課題名：革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト

- ・ 課題の概要 2
- ・ 中間評価票 9

科学技術・学術審議会 研究計画・評価分科会／学術分科会

脳科学委員会 委員名簿

平成28年12月現在

合原 一 幸	東京大学生産技術研究所 教授
有信 睦 弘	理化学研究所 理事
安西 祐一郎	日本学術振興会 理事長
※伊佐 正	京都大学大学院医学研究科 教授
大隅 典 子	東北大学大学院医学系研究科 教授
○岡部 繁 男	東京大学大学院医学系研究科神経細胞生物学 教授
加藤 忠 史	理化学研究所脳科学総合研究センター 副センター長
神庭 重 信	九州大学大学院医学研究院 教授
※祖父江 元	名古屋大学大学院医学系研究科 特任教授
高橋 真理子	朝日新聞社 科学コーディネーター
辰井 聡 子	立教大学大学院法務研究科 教授
津本 忠 治	理化学研究所脳科学総合研究センター サイエンスコーディネーター
十 一 元 三	京都大学大学院医学研究科 教授
◎樋口 輝 彦	国立精神・神経医療研究センター 名誉理事長
三品 昌 美	立命館大学総合科学技術研究機構 教授
水澤 英 洋	国立精神・神経医療研究センター 理事長
室 伏 きみ子	お茶の水女子大学長
世 永 雅 弘	エーザイ株式会社筑波研究所 シニアディレクター
渡 辺 茂	慶應義塾大学 名誉教授

◎:主査 ○:主査代理

注:このうち、革新脳の研究者として参画している委員(※を付した者)については、今回の評価に加わっていない。

「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト」の概要

課題実施期間及び評価時期

平成26年度から平成35年度

中核拠点代表研究機関（中間評価：平成27年度、28年度、30年度、33年度を予定、事後評価：平成35年度を予定）

中核拠点参画研究機関（中間評価：平成27年度、28年度、事後評価：平成30年度を予定）

臨床研究グループ（中間評価：平成28年度、事後評価：平成30年度を予定）、技術開発個別課題（事後評価：平成28年度）

概要・目的

革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクトは、平成26年度から開始しており、日本が世界に対して強みを持つ霊長類の遺伝子操作技術、光学系技術等のさらなる効率化・高度化を行うことで、霊長類の高次脳機能を担う神経回路の全容をニューロンレベルで解明し、精神・神経疾患の克服や、情報処理技術の高度化等に貢献することを目的として実施する。

研究開発の必要性等

（必要性）

ヒトの精神・神経活動の理解及び精神・神経疾患の克服のためには、神経回路の全容を明らかにすることが必要である。霊長類であるマーマーモセットは前頭葉が非常に発達していることに加え、遺伝子操作技術を適用することが可能であり、かつ我が国が技術的にリードしていることから、ヒトの脳の神経回路の全容解明を行う上で、マーマーモセットの脳の全容解明を行うことが極めて有用である。本プロジェクトにより霊長類の脳の理解が進むことで、ヒトの高次脳機能障害に関する診断・予防・治療法の確立や、脳の高次情報処理原理を利用した工学技術などの新たな社会の創成に貢献する技術の開発につながることが期待される。

（有効性）

脳のマクロレベルとマイクロレベルでの研究をそれぞれ格段に発展させつつ、これらを統合することによってヒトの脳の理解と精神・神経疾患の克服を目指すアプローチは国際的な潮流であり、有効性の高いものである。ヒト脳疾患において障害がおきている神経回路に対応するマーマーモセットの神経回路を同定し、革新的神経回路操作技術によって神経回路と脳機能傷害の因果関係を証明することができれば、脳疾患シミュレーションやその創薬への応用などの革新的技術の創出が可能となる。

（効率性）

我が国において強みのある計測技術等の高度化や革新的な技術開発、ヒト脳とマーマーモセット脳の構造・活動の対応付けを行うための技術開発等を本プロジェクトにおいて結集することにより、効率的に研究が推進できるとも期待される。また、脳科学研究戦略推進プログラムにおける成果の活用や連携の強化によって、より効率的な研究の推進が期待できる。

「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト」の概要

予算の変遷

(単位:億円)

	平成26年度	平成27年度	平成28年度 (当初額)	翌年度以降	総額
革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト(全体予算)	29.3	35.7	36.7	調整中	調整中

PD・PS・PO

PD※1	岡部 繁男(東京大学)
PS※2	岡部 繁男(東京大学)
PO	松田 哲也(玉川大学) 大塚 稔久(山梨大学) 渡辺 雅彦(北海道大学)※3

プロジェクトリーダー

理化学研究所	岡野 栄之 宮脇 敦史
--------	----------------

※1:平成28年7月に交代
※2:平成28年1月より1人体制
※3:平成28年7月に就任

中核拠点

代表機関名	代表研究者名	課題名
理化学研究所	岡野 栄之 宮脇 敦史	革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト
参画機関名		
慶應義塾大学	代表研究者名 芝田 晋介 (平成28年4月に交代)	業務名 霊長類ミクロ・マクロコネクトーム解析及びマーモセット脳科学研究支援
京都大学	中村 克樹	マーモセットの高次脳機能マップの作成とその基盤となる神経回路の解明及び参画研究者に対する支援

臨床研究グループ

臨床研究総括チーム

代表機関名	代表研究者名	課題名
東京大学	笠井 清登	精神・神経疾患患者および健常者の脳画像等データリソース統合にもとづく中核拠点 霊長類回路マップと疾患研究チーム患者回路情報の連結
参画機関名	代表研究者名	課題名
名古屋大学	尾崎 紀夫	精神神経疾患のImaging Geneticsによる病態関連神経回路解明
大阪大学	橋本 亮太	疾患病態における認知・行動を司る神経回路の解明
量子科学技術研究開発 機構	須原 哲也	精神疾患の神経回路-分子病態解明とモデル化
玉川大学	松元 健二	精神・神経疾患モデル動物としてのマーマーセットにおける脳内回路解明のためのヒト健常者の詳細な機能および構造脳画像取得
京都大学	小林 哲生	疾患横断的回路抽出

疾患研究チーム(精神疾患)

代表機関名	代表研究者名	課題名
東京大学	笠井 清登	大規模脳画像解析とヒト-霊長類トランスレータブル脳・行動指標開発にもとづく精神・ 神経疾患の病態神経回路解明
参画機関名	代表研究者名	課題名
名古屋大学	尾崎 紀夫	精神疾患に関わる稀な遺伝子変異の探索による病態関連神経回路の解明
大阪大学	橋本 亮太	疾患病態における認知・行動を司る神経回路の解明
量子科学技術研究開発 機構	須原 哲也	精神疾患の神経回路-分子病態解明とモデル化
昭和大学	橋本 龍一郎	自閉症スペクトラム障害・統合失調症の神経回路異常に関するマルチモーダルMRIを用いた研究と異種間トランスレータブル脳機能指標の開発
生理学研究所	吉田 正俊	自発性眼球運動を指標とするサリエンシー検出機構の回路抽出
広島大学	岡本 泰昌	脳画像計測を用いた気分障害の神経回路病態の解明
筑波大学	武井 陽介	モデル動物の分子モーター解析

臨床研究グループ

疾患研究チーム(脳血管障害等)

代表機関名	代表研究者名	課題名
京都大学	高橋 良輔	脳血管障害とパーキンソン病における脳神経回路障害とその機能回復に関わるトランスレータブル脳・行動指標の開発
参画機関名	代表研究者名	業務名
京都大学	伊佐 正	霊長類モデルを用いた脳血管障害後の運動麻痺・高次脳機能障害の発生機序と機能代償回路の同定、機能回復のトランスレータブル指標の確立
国立精神・神経医療研究センター	村田 美穂	急性及び慢性神経障害における神経回路網とその代償機構の解明
横浜市立大学	高橋 琢哉	シナプス機能分子を認識するPETプローブの開発
順天堂大学	小池 正人	パーキンソン病およびその関連疾患の初期病変の超微形態観察およびトランスレータブルな指標の検証
大阪大学	吉峰 俊樹	脳の局所神経回路障害の電気生理学的解析・パーキンソン病動物モデルの解析

疾患研究チーム(神経変性疾患)

代表機関名	代表研究者名	課題名
東京医科歯科大学	岡澤 均	変性性認知症による脳機能ネットワーク異常の全容解明
参画機関名	代表研究者名	課題名
東京大学	富田 泰輔	超早期アルツハイマー病鍵神経回路同定およびタウ病理進展機構の解明
名古屋大学	祖父江 元	前頭側頭葉変性症/筋萎縮性側索硬化症の神経回路破綻解明に基づく革新的治療開発
順天堂大学	服部 信孝	パーキンソン病患者・モデル動物由来多面的解析に立脚したパーキンソン病病態解析
国立精神・神経医療研究センター	松田 博史	超早期アルツハイマー病における画像診断を用いた鍵神経回路の同定
量子科学技術研究開発機構	樋口 真人	脳老化病態カスケードのトランスレータブルなイメージングとメカニズム制御の研究開発
東京医科学総合研究所	長谷川 成人	TDP-43のシナプス伝播を介した病態解明

技術開発個別課題

霊長類脳構造・機能マップ作成効率化のための技術開発等

代表機関名	代表研究者名	業務名
東京大学	大木 研一	マクロとミクロをつなぐマルチモーダル機能マッピング技術の開発
群馬大学	平井 宏和	マーマーセセット中枢神経系の細胞種特異的、回路特異的遺伝子発現ウイルスベクターの開発
自然科学研究機構 新分野創成センター	郷 康広	霊長類脳の構造・機能をささえる分子基盤解明にむけたマーマーセセット全脳遺伝子発現動態・エピゲノム動態解析
生理学研究所	南部 篤	多角的神経回路・構造解析法によるマーマーセセットの脳機能解析
東京大学	上田 泰己	霊長類脳の網羅的回路マッピングに向けた要素技術開発
名古屋大学	山中 章弘	革新的な投射経路特異的遺伝子発現制御法の開発と回路機能操作による機能マップ作成
福島県立医科大学 北海道大学	小林 和人 山崎 美和子	マーマーセセット脳機能研究に最適化した経路選択的操作とその基盤となる回路構造解析技術の開発

革新的な技術開発

代表機関名	代表研究者名	業務名
大阪大学	関谷 毅	体内埋込型集積回路内臓フレキシブル超薄膜センサーを用いたマーマーセセットの脳信号計測システムの開発
沖縄科学技術大学院 大学	銅谷 賢治	脳構造・機能マップによる多階層モデルのための計算技術開発
埼玉大学	中井 淳一	霊長類脳の単一ニューロンレベルの機能マップを可能にする革新的イメージング技術の開発
東京大学	松崎 政紀	大脳皮質高次脳機能回路の操作・光計測技術の開発
玉川大学	磯村 宜和	光遺伝学的に投射先を同定するマルチニューロン記録技術の開発
東京大学 理化学研究所 バイオリソースセンター	饗場 篤 小倉 淳郎	遺伝子操作マーマーセセットの作製・世代短縮のための革新的胚操作技術の開発
東京大学	浦野 泰照	脳構造・機能の統合的理解に資する革新的光機能性小分子群の創製
東京大学	河西 春郎	多重標識した記憶神経回路の固定透明化脳における高速2光子マッピング法の開発
東京大学 山梨大学	尾藤 晴彦 喜多村 和郎	革新的プロービングによる神経活動の高速3D測定と活動痕跡の長期可視化
北海道大学 東北大学	根本 知己 横山 弘之	新規半導体レーザー光源を用いた超解像多光子励起顕微鏡法の開発

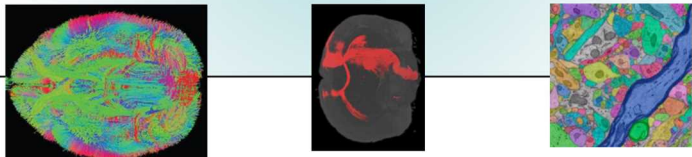
「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト」の成果

本事業の進捗状況(平成28年6月現在)

脳全体の神経回路 構造・活動マップの作成

脳構造マップ

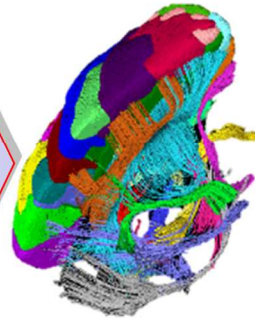
MRI技術の開発
組織染色技術の開発
トレーサー技術の開発
透明化技術の開発
連続超薄切片作成技術の開発
電子顕微鏡技術の開発



○マクロレベル
○メゾレベル
○ミクロレベル

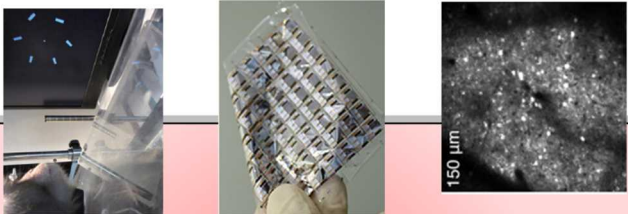


疾患モデルの作製 解析技術開発



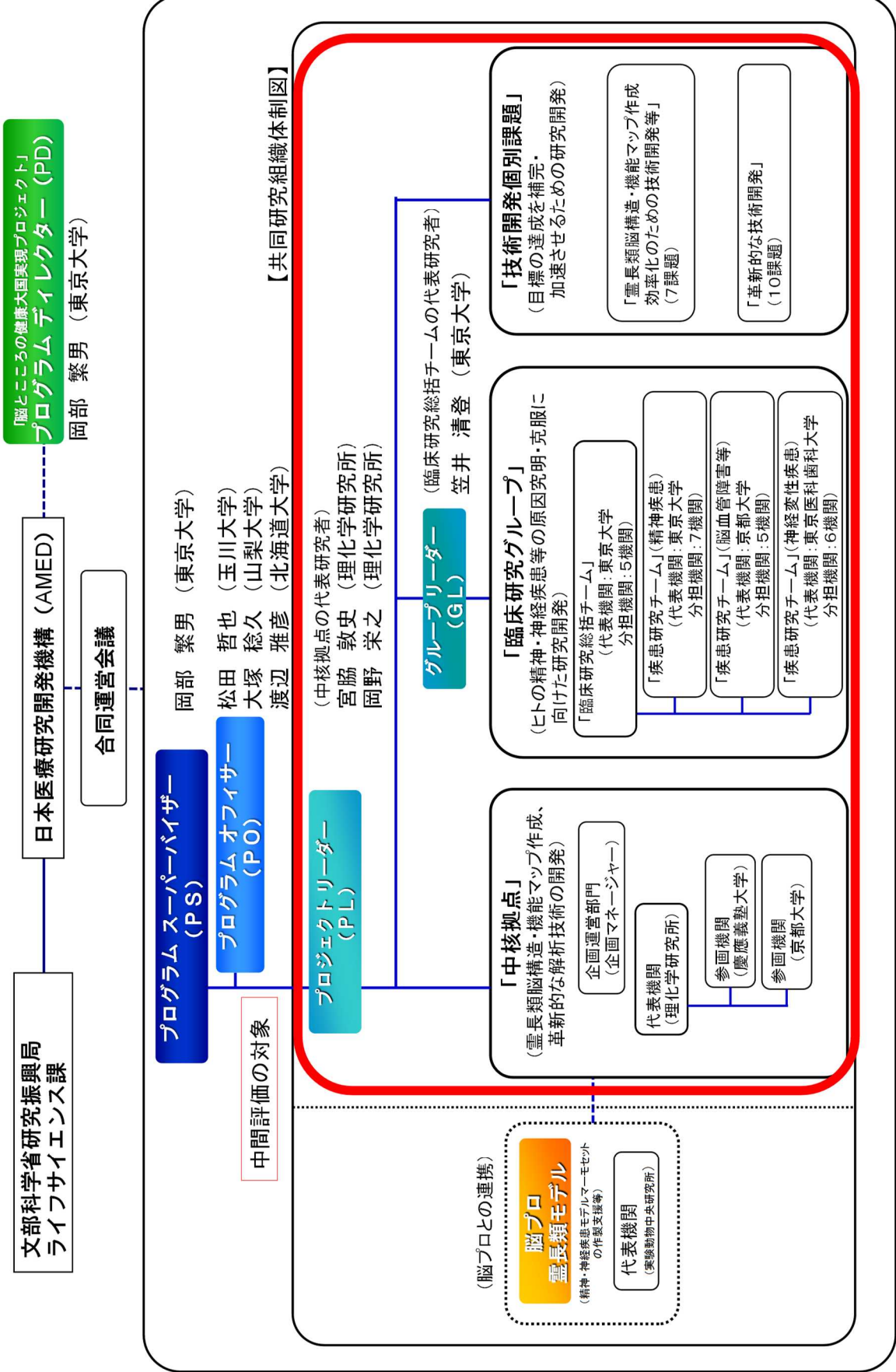
脳活動マップ

タスクfMRI技術の開発
rsfMRI技術の開発
ECoG技術の開発
電極技術の開発
プローブ技術の開発
顕微鏡技術の開発



5年後(平成30年度頃)の達成目標
・マナーモセット全脳回路に関するマクロレベルの構造と活動マップの完成

革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト 体制図



(脳プロとの連携)

**脳プロ
霊長類モデル**
(精神・神経疾患モデルマウスモゼットの作製支援等)

代表機関 (実験動物中央研究所)

中間評価票

(平成28年12月現在)

1. 課題名 革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト（3年目中間評価）

2. 評価結果

（1）課題の進捗状況

○ 事業の概要

ヒトに近い高次脳機能を持つ霊長類（マーモセット）について、遺伝子操作技術及び光学技術等を活用して、神経回路に関する全脳の構造と活動のマップを作成する。更に、ヒトの精神・神経活動にとって重要な神経回路等に対応する霊長類の神経回路機能をニューロンレベルで解明することにより、ヒトの精神・神経疾患の克服や新しい情報理論創出のための基盤を構築する。また、この脳機能ネットワークの全容解明に必要な革新的な技術開発を実施する。

これらの目的を達成するため、中核拠点（代表機関、参画機関）、臨床研究グループ、技術開発個別課題（霊長類脳構造・機能マップ作成効率化のための技術開発等、革新的な技術開発）を選定して平成26年度より事業を実施している。

3年度目の今回は、中核拠点及び臨床研究グループの中間評価、技術開発個別課題の事後評価を実施した。

○ 進捗状況評価

・中核拠点

マーモセット脳の構造レベルのマッピングについては、超高磁場MRIによるマーモセットMRI実験系を確立し、データ蓄積及びその解析が進んでいる。機能レベルのマッピングについては、細胞レベルでの機能マップ作成を担う研究者を補強する等により研究を加速することが望まれる。データベースについては、サーバーの構築が進み、データ解析法の開発等に一定の成果が得られた。全体を通じて、創出されている研究開発成果は国際的に優れた水準にあると評価できる。

各種の会議体が機能しており、また臨床研究グループや技術開発個別課題との連携も意識的に行われていることから、全体として適切に組織・運営されているものと評価できる。

・臨床研究グループ

多施設共同大規模MRI研究、多数のトランスレータブル脳指標の開発、複数の疾患モデルマーモセットの作出・解析等、各チームにおいて着実な成果があがっている。臨床研究総括チーム及び精神疾患研究チームは当初の予定通り、あるいはそれ以上の水準で進捗している。神経変性疾患研究チームも計画通り進捗している。脳血管障害等研究チームは臨床研究のトランスレータブルな脳指標の開発において計画を下回ったが、基礎研究の脳可

塑性・機能回復指標開発について大幅に進展が見られた。

・技術開発個別課題

広域2光子機能マッピング技術、全方位小型2色2光子顕微鏡、全脳レベルでの透明化・イメージング技術、脳埋込型の薄膜電気信号計測システム、神経活動を可視化する世界最高速・最高感度の改良型カルシウムプローブ、記憶に関連したスパインを標識・操作するプローブ、生体脳深部イメージングのためのレーザー技術等の革新的な技術を開発するとともに、複数の脳領野の機能マップを同一の個体から得ることに成功する等、今後のマーモセット脳の全容解明に向けて有用な技術が開発されており、全体的に順調に進捗したと評価できる。

以上のことから、本プロジェクトは全体として順調に進捗していると評価できる。

(2) 各観点の再評価

<必要性>

評価項目

科学的・技術的意義

評価基準

・精神・神経疾患の克服や情報処理技術の高度化への貢献

うつ病をはじめとする精神疾患や自閉スペクトラム症等の発達障害の患者数が増加するとともに、急速な高齢社会の進行に伴い介護を要する認知症等の社会的負担の増大が大きな問題となっている。このようなヒトの精神・神経疾患を克服するためには、神経細胞がどのように神経回路を形成し、情報処理を行い、全体として精神・神経活動がどのように実現されているのかを明らかにし、全脳レベルでの神経回路の全容を解明することが必要である。

マーモセットの脳は、マウス等のげっ歯類に比べて前頭葉が非常に発達しており、よりヒトに近い高次機能を有している。我が国はマーモセットの遺伝子操作技術等において世界をリードしており、ヒトの脳神経回路の全容解明に向けて戦略的にマーモセット脳の全容解明を行うことは極めて有用である。本プロジェクトによる霊長類脳の理解は、ヒトの高次脳機能障害に対する診断・予防・治療法の開発につながるだけでなく、創造性を生み出す脳の仕組みの解明による新たな創造的な分野の開拓に貢献することが期待出来る。

一方、国際的な観点では、欧米等においても大型の脳科学プロジェクトが開始されている状況の中で、平成28年5月のG7伊勢志摩サミットをはじめとして、国際連携によって脳科学研究を推進する重要性が指摘された。平成28年9月の米国での国際カンファレンス「Coordination Global Brain Projects」においてInternational Brain Stationの構築が提案され、各国とともに参加を表明した我が国が、国際連携を行う上で本プロジェクトは重要な役割を担う。

また、「健康・医療戦略」（平成 26 年 7 月 22 日閣議決定）において、「認知症やうつ病と言った精神・神経疾患の克服や新しい情報処理技術の確立につながる高次脳機能を担う脳神経回路・機能の解明に向けた技術開発及び研究開発を進める」ことが明記されている。

以上より、本プロジェクトの必要性は引き続き高い。

<有効性>

評価項目

社会的課題解決への貢献、新しい知の創出への貢献

評価基準

- ・脳機能解明や精神・神経疾患の克服に向けて進捗しているか
- ・有用な革新的技術が開発されているか

超高磁場 MRI によるマーモセット MRI 実験系を確立し、構造レベルでのマッピングにおけるデータ蓄積及びその解析が順調に進んでいる。細胞レベルでの機能マッピングについては若干の遅れが見られることから体制の改善が必要である。多施設共同大規模 MRI 研究や多数のトランスレータブル脳指標の開発、複数の疾患モデルマーモセットの作出・解析等が進んでいることから、マーモセットとヒトの脳機能を結び、神経回路と脳機能障害の因果関係を解明するという目的に向けて着実に進展しているものと評価できる。更に、脳のより広域・深部でのイメージングを可能にする技術や神経活動計測技術等、マーモセットの脳の全容解明を加速させるための有用な革新的技術が創出されていると評価できる。

今後も引き続き、マクロレベルマッピングとマイクロレベルマッピングでの研究を進展させつつ、これらを統合していくアプローチは、ヒトの脳機能解明と精神・神経疾患の克服に向けて有効性の高いものであると期待できる。また、ヒト脳疾患において障害がおきている神経回路に対応するマーモセットの神経回路をトランスレータブルな脳・行動指標を用いて同定し、革新的神経回路操作技術によって神経回路と脳機能障害の因果関係を証明することができれば、脳疾患シミュレーションや創薬への応用が可能となり、精神・神経疾患の理解と新たな治療戦略の開発に飛躍的な加速をもたらすことが期待できる。

以上より、本プロジェクトの有効性は総じて高い。

<効率性>

評価項目

計画・実施体制の妥当性

評価基準

- ・組織が適切に運営されているか
- ・積極的な連携がなされているか
- ・PD・PS・PO や外部有識者によって適切な評価と進捗管理が行われることで、効率的に研究が推進されているか

大規模な研究プロジェクトであるが、代表研究者のリーダーシップの下、プロジェクト推進委員会、中核拠点研究運営会議等の会議を適切に開催し、それらが機能することにより全体として着実な組織運営がなされている。また、中核拠点とともに臨床研究グループや技術開発個別課題との連携も意識的に行われている。

また、「脳科学研究戦略推進プログラム（脳プロ）」との連携において、例えば画像撮像条件の統一化を図るなど、リソース・データの効率的な蓄積・活用に貢献していることも評価が高い。

この状況は、実施機関における各々の取組や、プロジェクトリーダーや代表研究者等による適切なマネジメントに加え、PD・PS・POの適切な関与が貢献している。

今後も引き続き、見いだされつつある革新的な計測技術や操作技術、ヒトとマーモセット脳の構造・活動の対応付けを行うための技術等を結集していくとともに、脳プロ等の脳科学研究との連携をより密接に行う事で、相互の効率的な成果創出が期待される。

（3）今後の研究開発の方向性

本プロジェクトは適切な組織運営の下、順調に進捗しており、今後も優れた研究成果の創出が見込まれることから、継続して実施すべきである。

○ 中核拠点

- ・ 中核拠点内でより一層連携を強化するとともに、臨床研究グループや技術開発個別課題の研究者ともより密接に連携して進めることによる更なる加速が望まれる。また、本プロジェクト内だけでなく、脳プロや海外の脳科学研究プロジェクトとも積極的に連携を図り更なる研究の効率性の追求や加速が望まれる。
- ・ 構造マップの作成については順調に進捗しているが、機能マップの作成については、細胞レベルでの機能マップ作成を実施する研究者の補強を行う等によって研究を加速することが望まれる。
- ・ データベースの運用面においては、方針、設計、連携など見直すべき内容が顕在化し、リーダーとして積極的な対応が望まれる。公開用データベースの立てつけの具体化が急務となっており、実現に向けてより具体的なロードマップの作成が必要である。

○ 臨床研究グループ

- ・ 医療分野への応用や社会的ニーズへの対応に、より一層積極的に取り組む必要がある。
- ・ 画像研究で得られた結果と機能との関連の解明が望まれる。
- ・ 残りの研究期間が2年間であることを考慮して、これまでに得られた成果のうち有力なものに絞ってマーモセットのモデルで検証する等、マーモセットへの応用を積極的に推進するとともに、研究を加速する必要がある。そのためにも中核拠点等とのより一層の連携強化が望まれる。

○ 技術開発個別課題

- ・個々に優れた技術が開発されているが、その技術をマーモセット脳の全容解明という目的に適用する必要がある。そのためにも、中核拠点や臨床研究グループとより一層の連携を強化することが重要である。
- ・中核拠点や臨床研究グループからのニーズが高いものの現在の実施課題ではカバーできていない技術開発については、新たな課題採択等によって補強することが必要である。

(4) その他