

脳神経科学統合プログラム
(中核拠点)

脳データ統合プラットフォーム の開発と活用による脳機能と 疾患病態の解明

第 8 回 脳科学作業部会

2024年5月31日



代表機関：理化学研究所脳神経科学研究センター
プロジェクトリーダー
影山龍一郎

副プロジェクトリーダー
下郡智美
上口裕之



NIPS

ATR



OIST

分担機関：東京大学、京都大学

量子科学技術研究開発機構

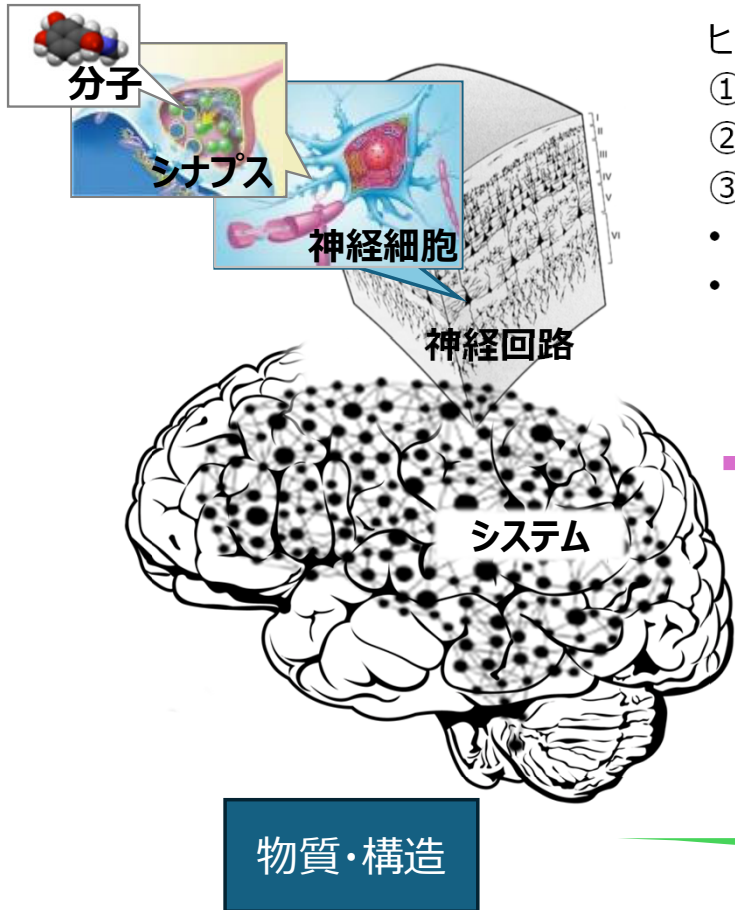
国立精神・神経医療研究センター

生理学研究所

株式会社 国際電気通信基礎技術研究所

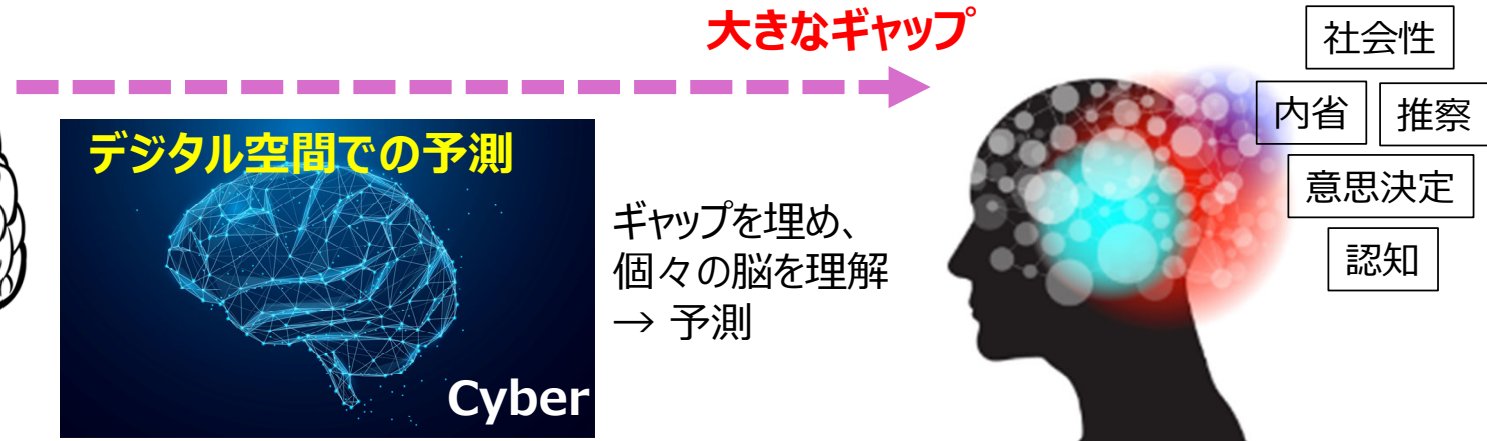
沖縄科学技術大学院大学

脳科学： 人間を理解するための総合科学



ヒト脳の理解には①～③などの未解明な課題が多く残っている：

- ① 複雑なネットワーク構造とダイナミクスの理解
 - ② 分子、細胞、回路、システム等の多階層における多モダリティ情報の計算原理の解明
 - ③ 学習などの経験依存的なネットワークダイナミクスの理解
- 培養細胞やオルガノイドを用いた研究ではこうした課題の解明は困難
 - 一方でヒト脳を対象とした研究には限界がある



現代の社会的・
国民的課題の解決

- ✓ 精神神経疾患の診断・治療法・創薬シーズの創出
- ✓ Well-beingな社会への貢献

革新脳／国際脳から脳統合へ

これまで

マーマセット全脳マップの完成 (FY2014-FY2023)

Brain/MINDS 革新脳

既存統合データベース (Allen brain atlasなど)

①世界唯一の脳の「地図」となるマーマセット脳の統合的なデータベースを整備

②ミクロからマクロへの階層のギャップを超える技術

③精神・神経疾患モデルマーマセットの作出

これから

ヒトで深化した高次脳機能の基盤と破綻の解明：
データ駆動・モデル駆動型アプローチ

静的マップ

デジタル脳構築へ

動的マップ



- ・データベース統合
- ・多次元データ
- ・脳機能マッピング
- ・脳機能シミュレーション



国際脳 ヒト精神・神経疾患MRIプラットフォームの基盤形成 (FY2018-FY2023)

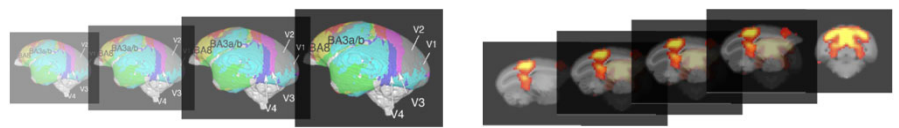
回路種間比較技術開発

Tanaka et al. 2022 第一世代プロトコルデータを世界へ公開、利用申請累計1,300件以上

Koike et al. 2021 米国HCPとデータシェアリング可能な統一プロトコルによる6000撮像を今年度公開予定

デジタル脳とは：

デジタル空間内で脳の解剖学・生理学データを統合し数理モデルとして再構築し、ヒト脳特定機能や病態を再現するためのプラットフォーム (脳データ統合プラットフォーム)



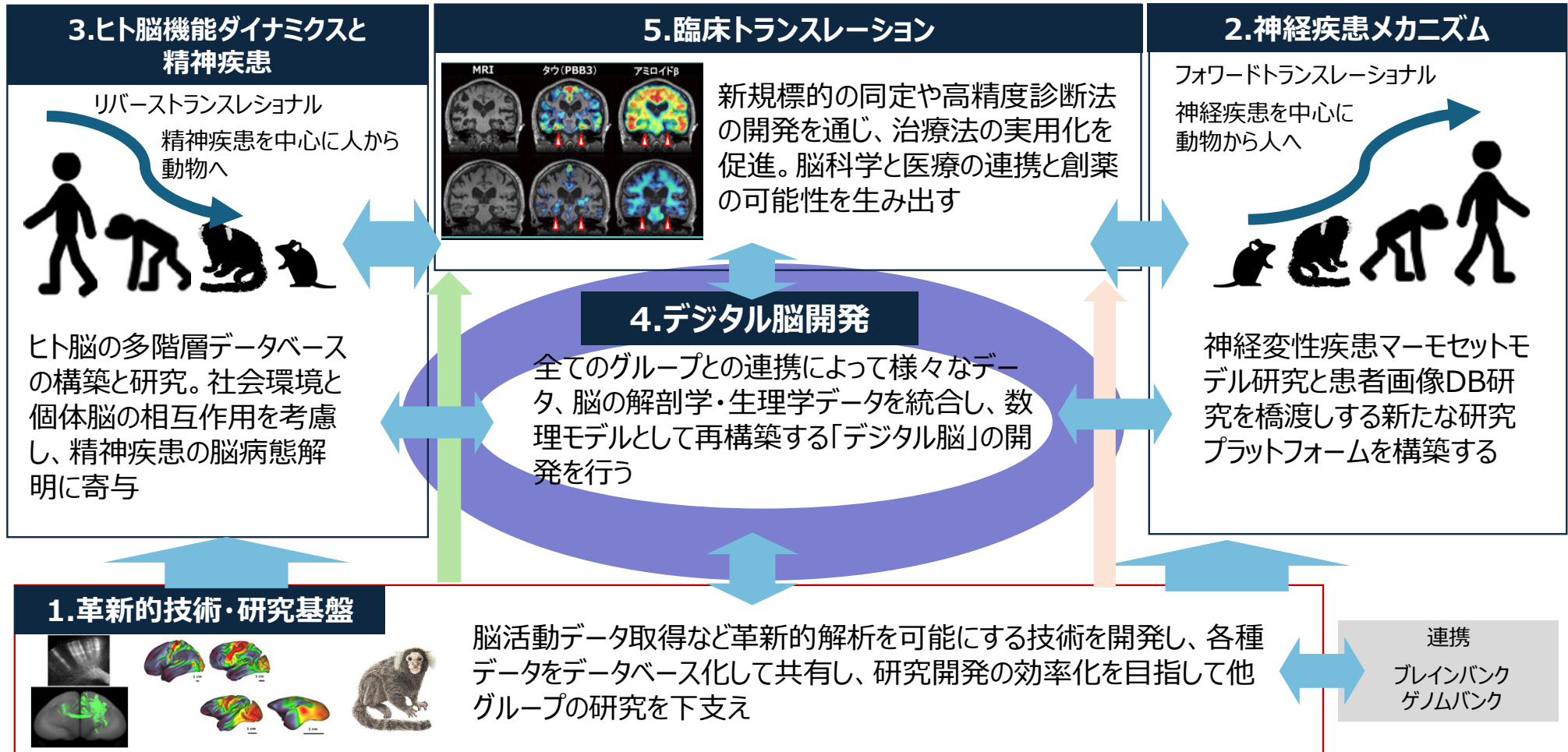
研究連携体制図

製薬コンソーシアム



6. 統括チーム

プロジェクトリーダー：影山龍一郎, 副プロジェクトリーダー：下郡智美、上口裕之



脳統合での中核拠点の役割

「統括機能」と「研究開発・推進機能」を併せ持ち

他の機関/個別課題とも連携して基礎研究の成果を臨床応用につなげる

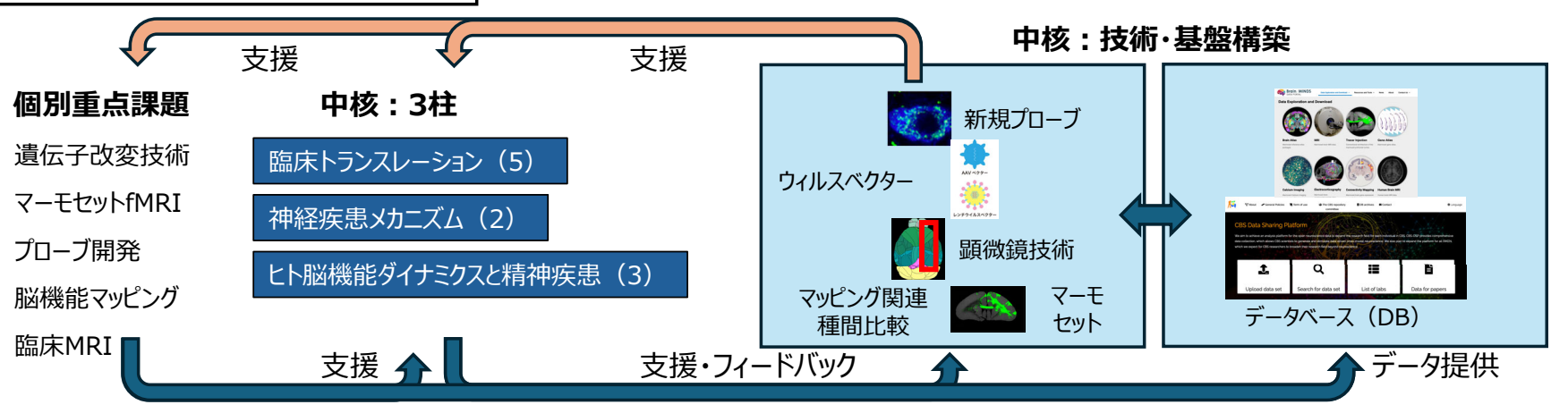
中核拠点が担う役割：

- ◆ 個別課題を含め中核拠点内外における異分野連携（ドライ-ウェット、基礎-臨床）の強化
- ◆ 中核拠点が整備・保有する研究基盤／モデル動物／解析技術を活かした個別課題への支援
- ◆ 統合データベースの整備運用とデジタル脳の開発
- ◆ 精神疾患・神経疾患への臨床応用可能な成果の創出
- ◆ 研究成果全体の取りまとめと国内外への情報発信
- ◆ 研究成果の実用化支援：産業界のニーズを取り込む窓口の役割とコンソーシアムの体制構築
- ◆ 国際連携活動の推進
- ◆ ヒトデータの収集・共有やデータの管理・公開等に伴う倫理的問題への対応

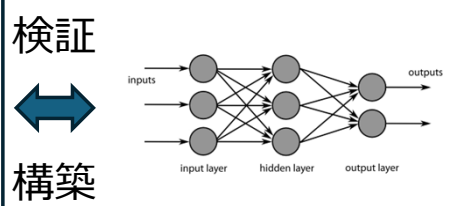
【研究開発項目1】革新的技術・研究基盤構築 グループ長：村山、下郡

マウスで行ってきた高精度な各種実験（例：トレース、イメージング、光操作、空間トランスクリプトミクス）を霊長類でも行えるように中核機関班と個別班を支援する。また脳コネクトームMRIデータをげっ歯類で取得し非ヒト霊長類・ヒトの脳コネクトームMRIデータとの種間・モダリティ間トランスレーション技術基盤を支援する。

中核拠点内・個別重点課題との連携



中核：デジタル脳開発 (4)

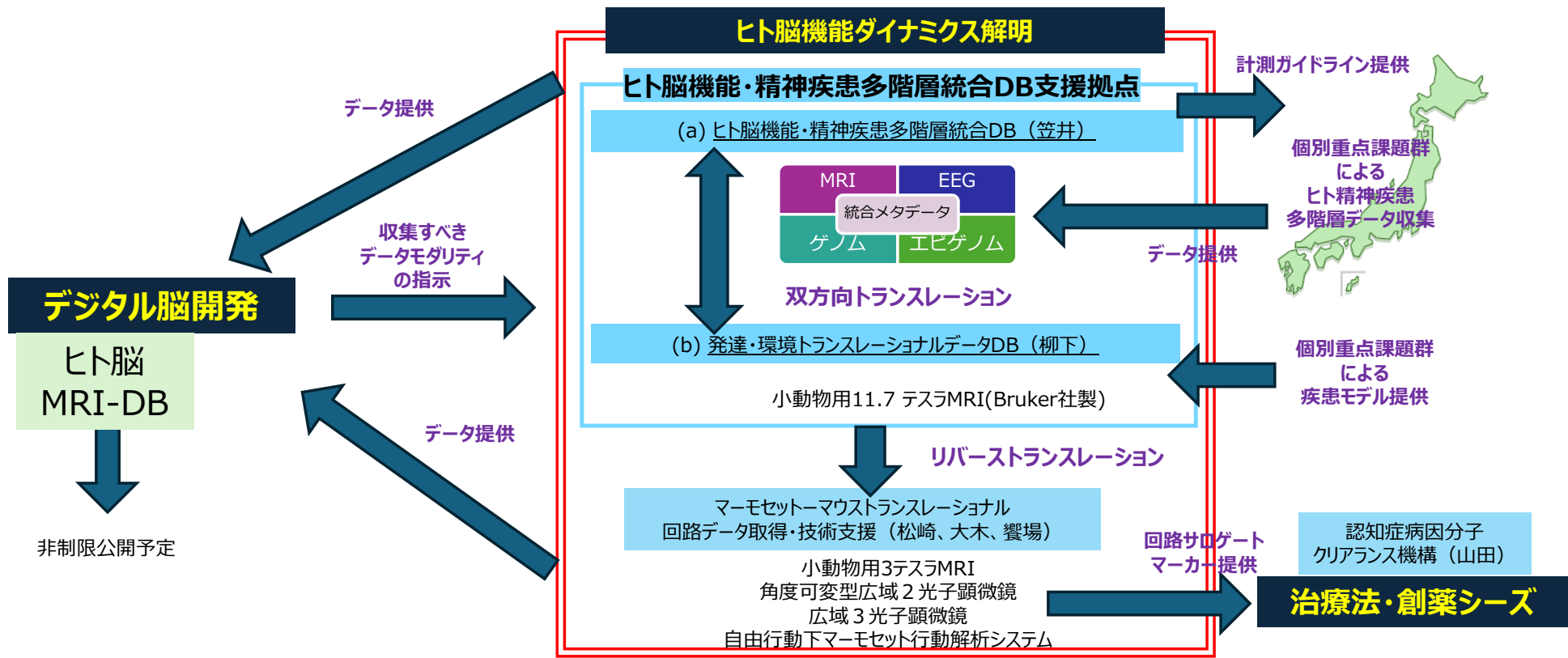


より具体的な連携例：
 宮脇プローブ：大木班、松崎班、村山班、岩坪班、村松班
 新型顕微鏡：笹栗班、大木班、松崎班

小林AAV開発：個別重点課題でベクター開発班が採択されれば連携（受付窓口の統一など話し合い）

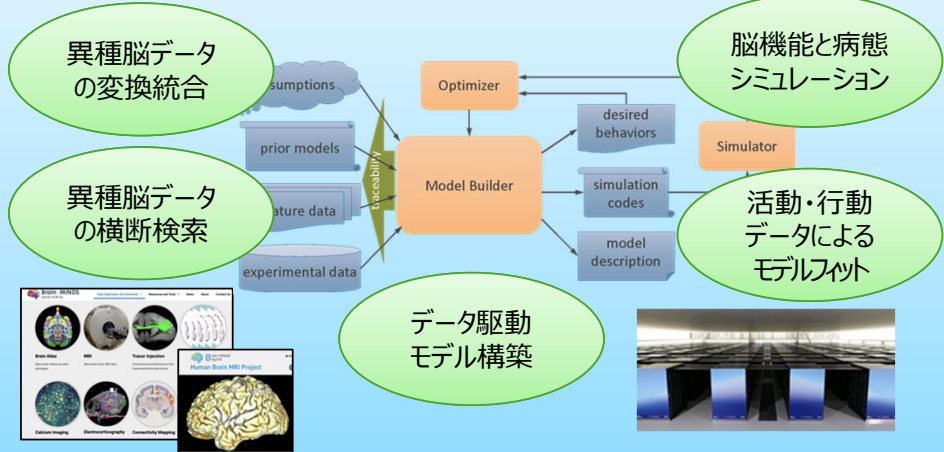
【研究開発項目3】 ヒト脳機能ダイナミクスと精神疾患 グループ長：笠井、松崎

個別重点課題群のデータ収集を統括して「ヒト脳機能・精神疾患多階層統合データベース」を作成し、ヒトサブDBとマウスサブDB間をトランスレーションすることでヒト脳機能発達ダイナミクスとその不調としての精神疾患の脳病態の解明に寄与するとともに、デジタル脳開発Gのヒト脳MRI-DBを通じてデータ公開を行う



【研究開発項目4】 デジタル脳開発 グループ長：銅谷、磯村

デジタル脳構築ソフトウェアの開発・公開

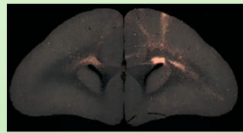
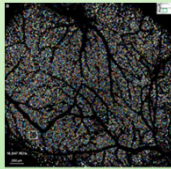


脳データ統合プラットフォームとしての運用

a) ベイズ推定と強化学習の神経機構

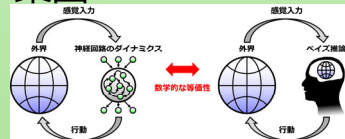
データ

- ・マーモセット皮質・皮質下コネクトーム
- ・広視野2光子顕微鏡



モデル

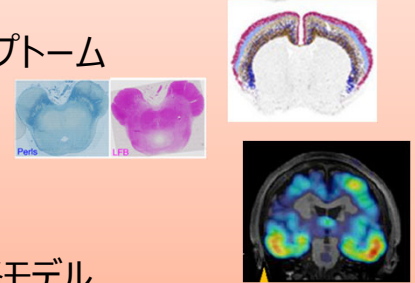
- ・多領野/多層の興奮/抑制性ニューロン集団
- ・不確かな感覚刺激からの状態推定
- ・確率的な報酬のもとでの行動選択
- ・予測モデルの学習機構



b) 神経変性疾患の進行モデル

データ

- ・マーモセット空間トランスクリプトーム
- ・ヒト死後脳組織解析
- ・ヒトMRI構造/機能結合
- ・モデルマーモセット行動計測



モデル

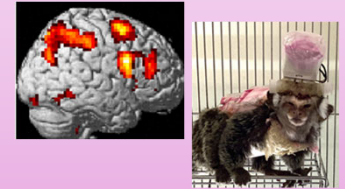
- ・末梢神経-中枢に至る回路モデル
- ・変性タンパク伝搬予測
- ・回路病態進行予測
- ・薬理操作による病態進行変化の予測



c) 精神疾患の病態モデル

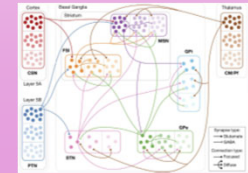
データ

- ・ヒトMRI, EEG, ゲノム、エピゲノム
- ・マーモセットECoG
- ・遺伝子/光遺伝学/薬理操作マウス



モデル

- ・大脳皮質-基底核の回路モデル
- ・知覚/行動変容の再現
- ・薬理操作等による病態変化の予測

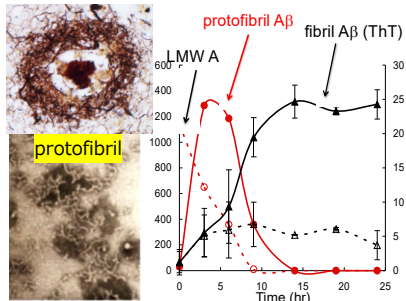


【研究開発項目5】臨床トランスレーション グループ長：岩坪、高田

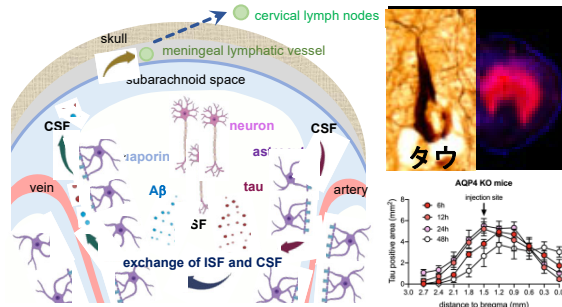
認知症性疾患等の病因メカニズムに即した新規標的のエビデンス樹立、治療シーズ実用化に向けた橋渡しを担う。新規の高精度診断法を開発。中核拠点、重点公募研究で見出されたシーズの臨床トランスレーションも推進。橋渡し研究で得られたデータを蓄積し、デジタル脳グループと共有することによりin silicoの病態モデルを確立。

治療シーズ創出

タンパク質蓄積制御

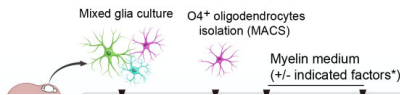


病因分子の排出促進

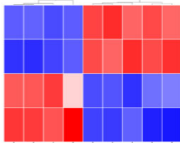


神経回路修復因子

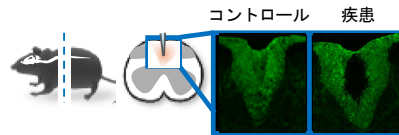
脳模倣新規培養系



分子発現解析

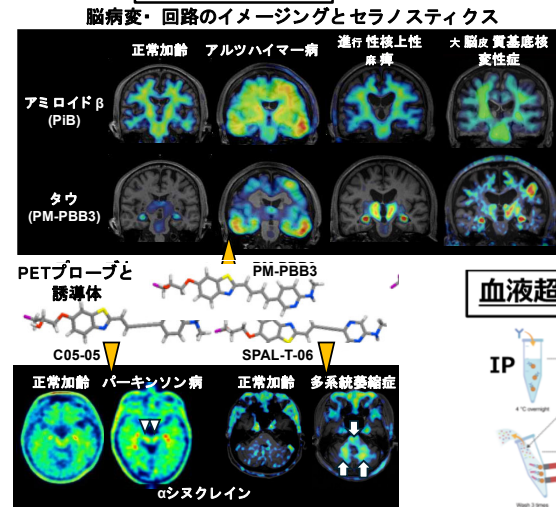


モデルマウス解析

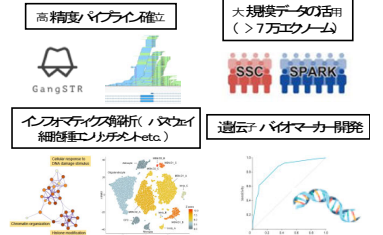


診断シーズ創出

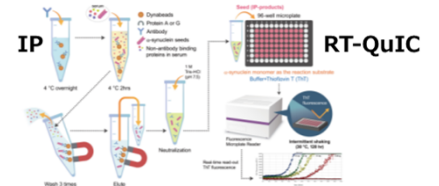
PETプローブ



遺伝子バイオマーカー



血液超高感度バイオマーカー

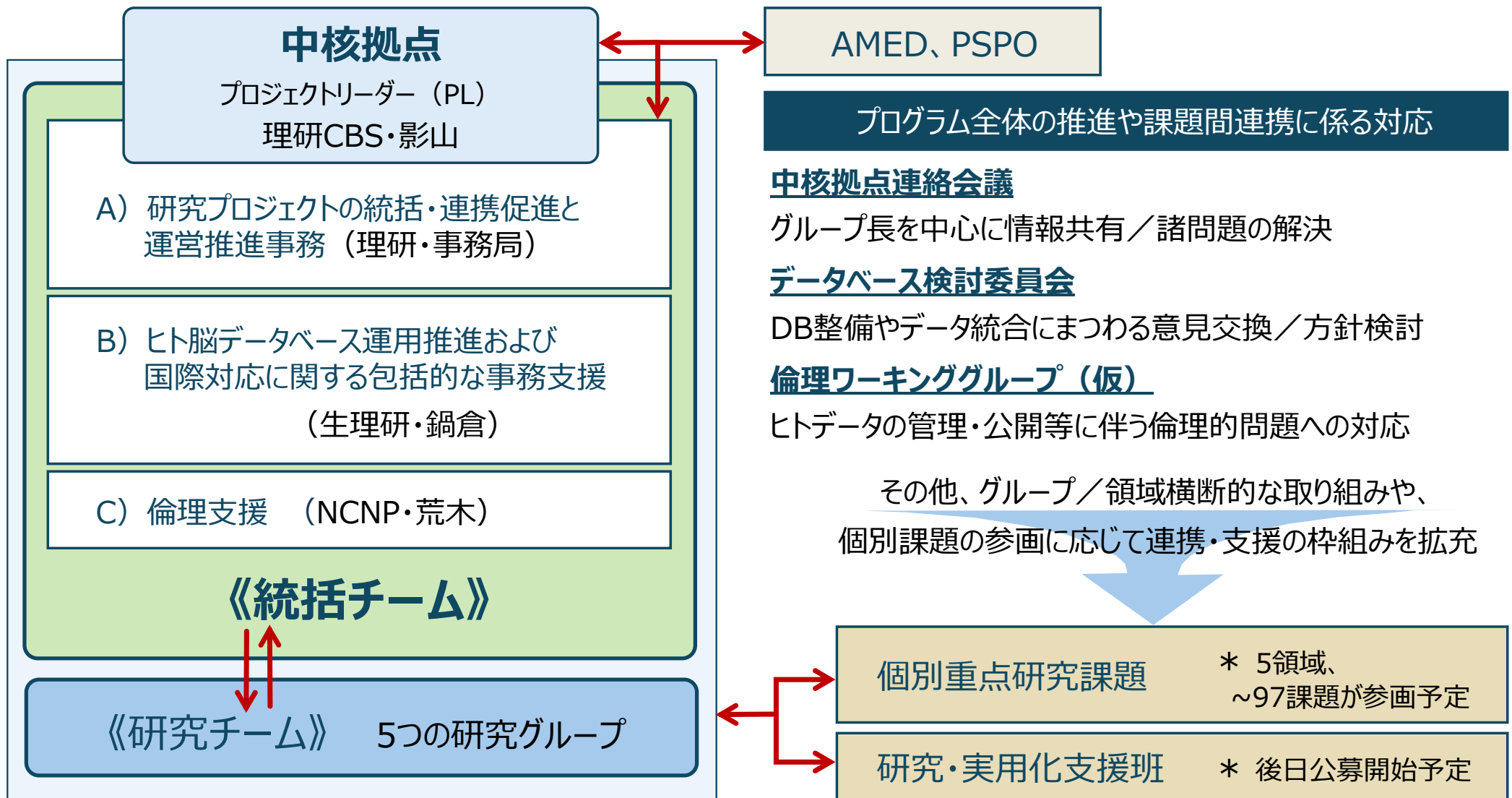


連携
データ共有

神経疾患メカニズム
精神疾患/ヒト脳ダイナミクス
デジタル脳
個別重点課題
産学コンソ・企業連携

脳病態の統合的理解と
デジタル病態脳の確立へ

【研究開発項目6】 統括チーム：プログラム内連携・支援体制



【研究開発項目6】 統括チーム：プログラム外へ向けた取り組み

《統括チーム》

アウトリーチ

- ❖ ウェブサイト・SNSを介した情報発信、公開シンポジウム企画等

産学連携

- ❖ 産業界のニーズを取り込む窓口の役割とコンソーシアムの体制構築
- ❖ 理研「創薬・医療技術基盤プログラム」や「研究・実用化支援班」と連携した社会実装支援

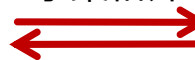


DMP 創薬・医療技術基盤プログラム
RIKEN Program for Drug Discovery and Medical Technology Platforms

(理研DMPのミッション)

- 基礎研究で培われたすぐれたシーズを発掘
- 理研所内の創薬基盤ユニットや外部ネットワークを活用して最適化
- 最終的に企業や医療機関にアライアンス

事業紹介



ニーズ収集

国内外の製薬企業

例) 武田薬品工業、第一三共
田辺三菱製薬、エーザイ
住友ファーマ、塩野義製薬
大塚製薬、小野薬品工業
Roche, BMS, Bayer
Boehringer Ingelheim
AstraZeneca, MSD, Pfizer

国際連携

- ❖ 国際対応の意思決定会議体「脳科学研究に関する国際協力推進会議」の運営
- ❖ 「International Brain Initiative (IBI)」等における国際連携活動

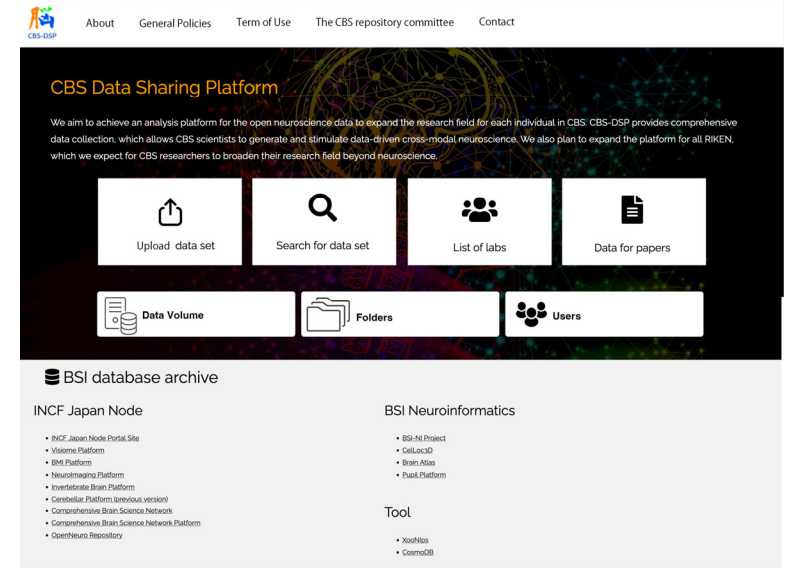
IBI INTERNATIONAL
BRAIN
INITIATIVE

機関連携研究データ共有プラットフォーム導入状況について

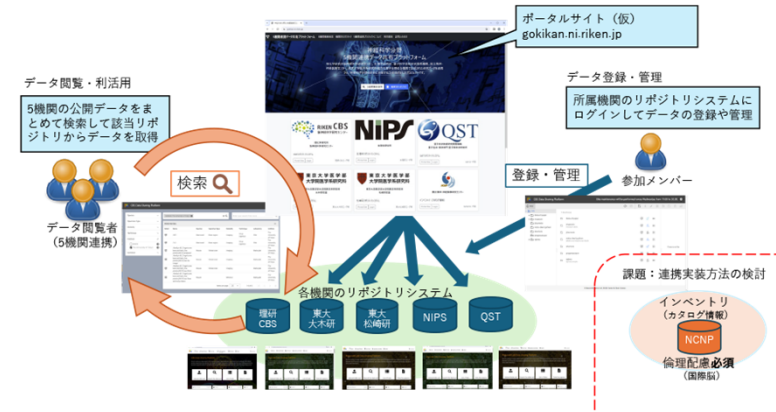
リポジトリシステムの導入の意義

- 1.データの標準化と整合性:** 画像データ、遺伝子データ、行動データなど、様々な形式が存在するため、リポジトリシステムを使用することで、これらのデータが標準化された形式で保存され、研究者間での比較や組み合わせが容易になる。
- 2.再現性の向上:** データリポジトリを通じて、実験の原データや方法論を共有することで、他の研究者が同じ実験を再現したり、さらなる分析を行うことが可能となる。
- 3.研究の加速:** データが容易にアクセス可能であることは、新しい研究仮説のテストや、既存のデータを使用したメタ分析を通じて、科学的発見を加速させるため、リポジトリシステムは、これらのプロセスを効率化し、研究の進行を早める。
- 4.資源の有効活用:** リポジトリシステムにより、既に存在するデータを再利用することで、リソースを節約し、より多くの研究に資金を投じることが可能となる。
- 5.コラボレーションの促進:** 機関連携のリポジトリは、プロジェクトに参加する研究者とのコラボレーションを容易にし、異なる分野の専門家が一緒に問題を解決するための新しい道を開く。

プロトタイプとなるCBSリポジトリシステム



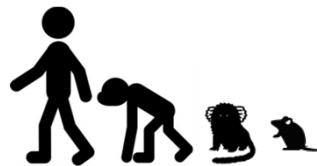
機関連携のスキーマ



革新脳と国際脳の関係

「脳とこころの研究推進プログラム」で整備されてきたデータベースの活用戦略

国際脳、革新脳、IBISSデータベースの統合
笠井, 田中, 岩坪, 花川, 下郡, Skibbe

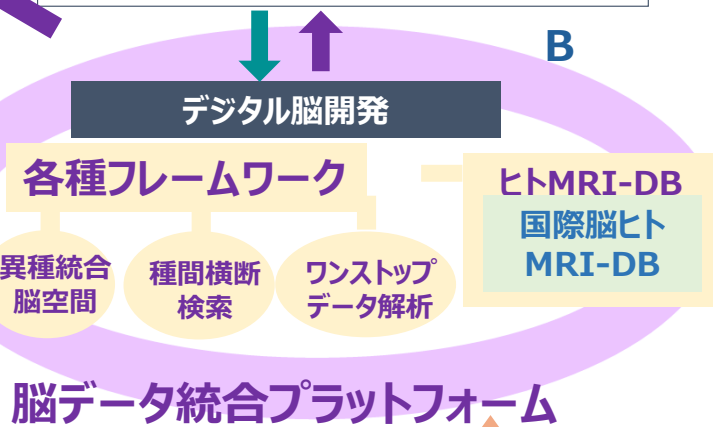
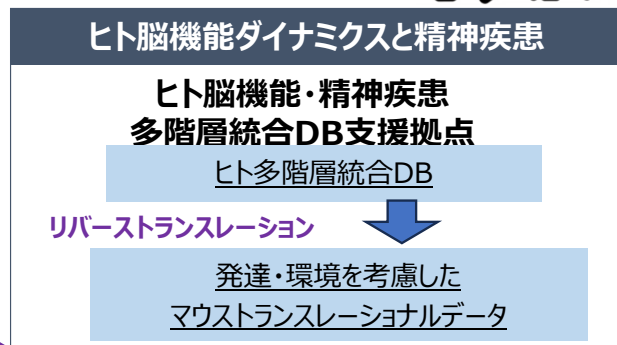
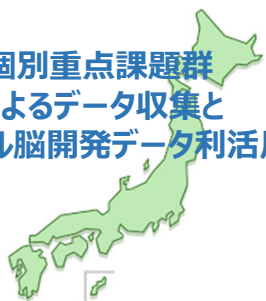


A) マーモセット脳遺伝子発現、トレーサーデータベースの統合

B) ヒト脳データベースの統合

C) 国際脳、革新脳、IBISSデータベースの統合
これまでに構築された国際脳、革新脳、IBISSのデータベースを統合し、新たに構築される各項目のデータベースも含めた全体的なデータ統合を行う。異なる種類のデータを扱う各項目のメンバーから構成されるデータベースワーキンググループ（WG）が設置され、統一メタデータスキーマの策定と統一データ取得プロトコルの策定を行う。これにより、異なるデータソースからの情報を統一的形式で管理し、種間比較が可能なメタデータスキーマが統一される（脳統合データベース）。
脳統合データベースをデジタル脳技術を使ってシミュレーションができるようにしたものを脳データ統合プラットフォームの開発に繋げる。

個別重点課題群
によるデータ収集と
デジタル脳開発データ利活用



データ/メタデータ登録・デジタル脳開発データ提供

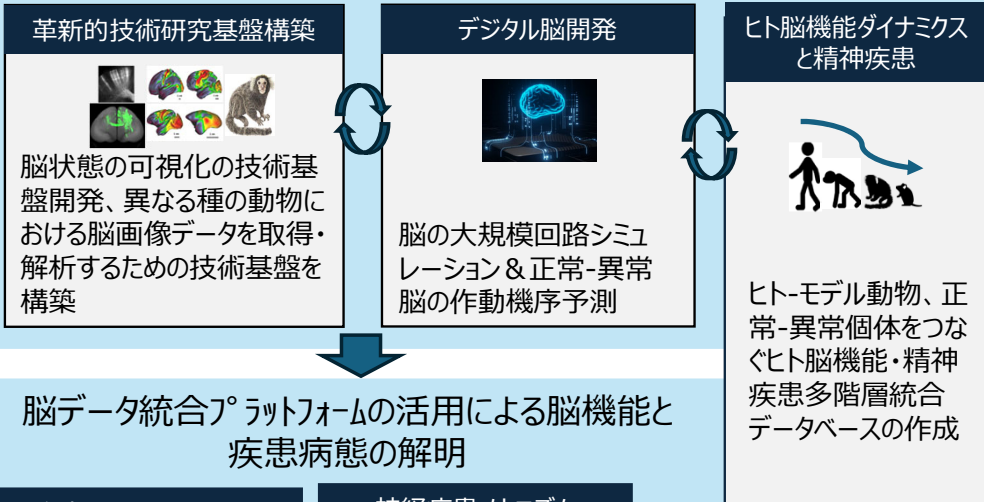
データ・ツール共有



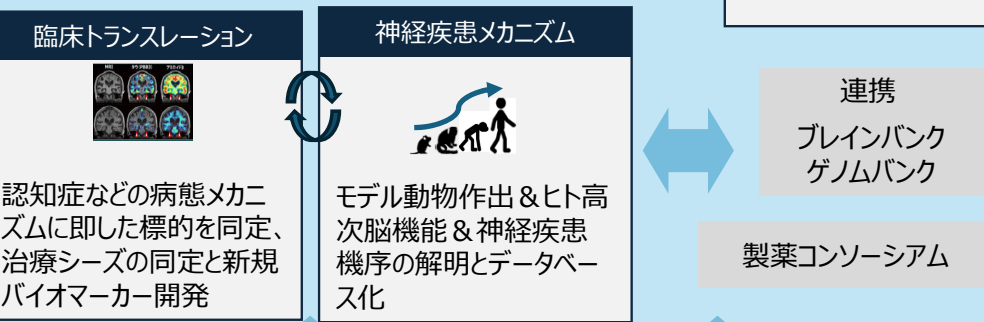
期待される成果と将来展望

グループ目標／成果

脳データ統合プラットフォームの開発



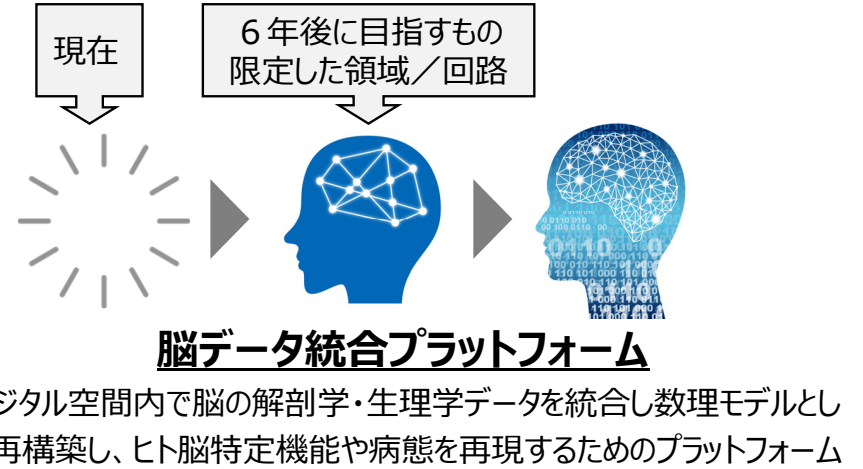
脳データ統合プラットフォームの活用による脳機能と疾患病態の解明



統括チーム

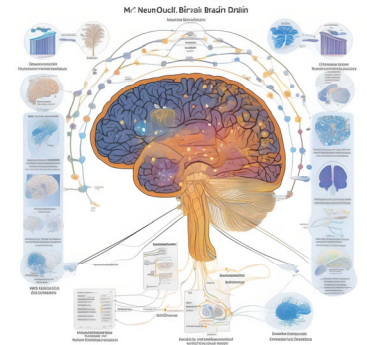
個別重点研究課題 国際連携組織 理研内 関連部署 研究・実用化支援班

6年後の目標／成果



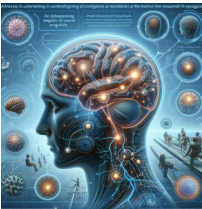
脳統合データベース

ヒト-モデル動物および正常-異常個体を結ぶ
多階層統合データベース
神経変性疾患病態の種間横断
多階層研究データベース



将来これらの成果を活かして

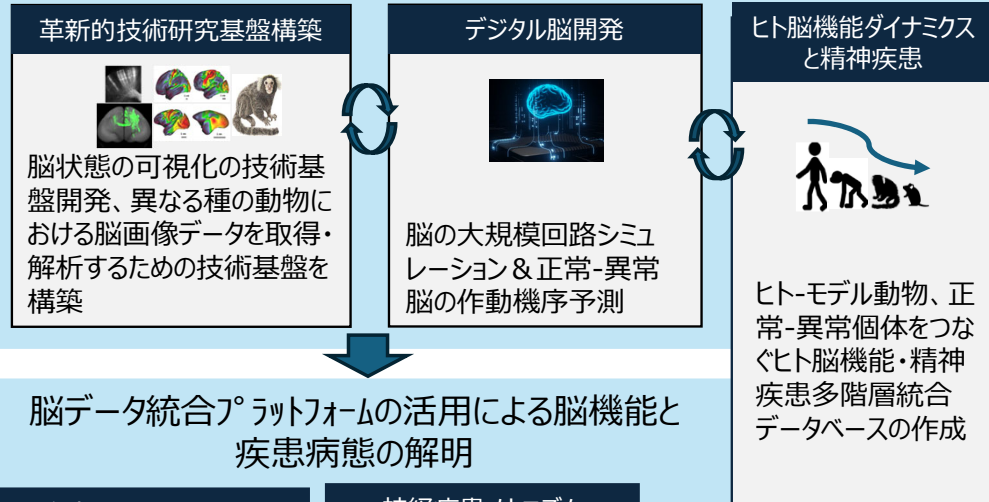
脳データ統合プラットフォームのさらなる発展により、疾患研究で得られたバイオマーカーをデジタル脳と組み合わせ、新たな薬効評価プラットフォームを構築し、治療法の選択や新薬開発に寄与する可能性



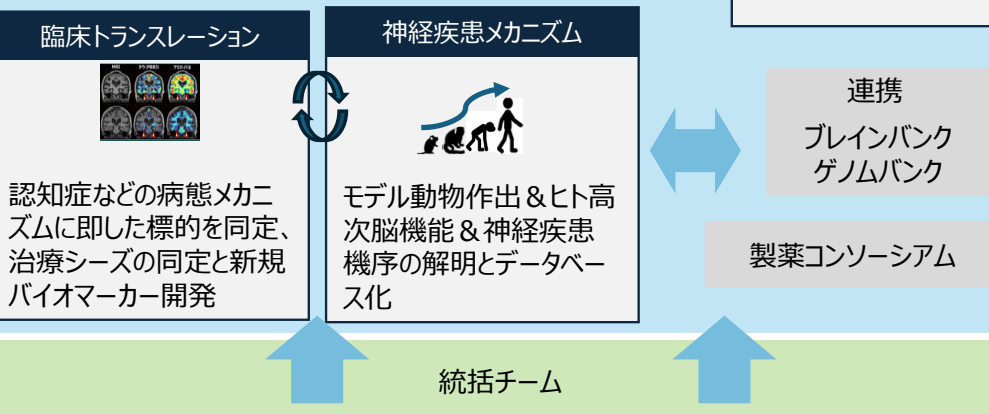
期待される成果と将来展望

グループ目標／成果

脳データ統合プラットフォームの開発



脳データ統合プラットフォームの活用による脳機能と疾患病態の解明



個別重点研究課題 国際連携組織 理研内 関連部署 研究・実用化支援班

6年後の目標／成果

中核拠点での6年後の全体目標の具体例

- 脳データ統合プラットフォーム(デジタル脳)の開発と運用：脳の解剖学・生理学データを統合し数理モデルとして再構築し、ヒト脳特定機能や病態を再現するためのプラットフォームを開発。具体的には、多様なデータを統合しモデル構築とシミュレーションを行うデジタル脳構築ソフトウェアの公開、それを脳データベースと連携してクラウド上でモデリングとシミュレーションを可能にする脳データ統合プラットフォームのオンライン運用。
- 神経回路結合と神経活動の大規模データをもとに、ベイズ推定や強化学習の具体的なメカニズムを解明。
- ヒトとモデル動物の脳機能ダイナミクスデータの系統的な取得と種間横断多階層統合データベースの構築。これをもとに、精神疾患の一部の病態を神経回路モデルにより再現し、受容体特異的／細胞種選択的な活動操作が病態に与える影響を予測。
- 神経疾患モデル動物を開発改良し、モデル動物の各種解析データとヒト患者データを連結。これをもとに、変性タンパク質伝搬による発症と病態進行の再現ならびに病因タンパク質制御による長期効果の予測モデルを構築。
- 神経変性疾患の体液バイオマーカーと次世代PETプローブの開発。病因タンパク質の凝集制御／クリアランス機構あるいは炎症制御機構に即した新規治療標的の同定。精神疾患・発達障害等の遺伝子バイオマーカーあるいはリスク予測因子の同定。

