

脳科学に関する 研究開発課題の事後評価結果

平成 30 年 4 月

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

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 3

<事後評価>

課題名：脳科学研究戦略推進プログラム

「ブレイン・マシン・インターフェイス（BMI）技術を用いた自立支援、精神・神経疾患等の克服に向けた研究開発」

- ・ 課題の概要 4
- ・ 事後評価票 9

課題名：脳科学研究戦略推進プログラム

「霊長類モデル動物の創出・普及体制の整備」

- ・ 課題の概要 12
- ・ 事後評価票 14

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（第9期）

合原 一 幸	東京大学生産技術研究所 教授
有信 睦 弘	東京大学 政策ビジョン研究センター 特任教授
安西 祐一郎	独立行政法人日本学術振興会 顧問・学術情報分析センター所長
伊佐 正	京都大学大学院医学研究科 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	株式会社朝日新聞社 科学コーディネーター
武田 朗 子	東京大学大学院情報理工学系研究科 創造情報学専攻 教授
中山 啓 子	東北大学大学院医学系研究科附属創生応用医学研究センター 教授
長谷川 真理子	総合研究大学院大学 学長
◎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
安松 浩	田辺三菱製薬株式会社創薬本部創薬企画部 専門部長
渡辺 茂	慶應義塾大学 名誉教授

（敬称略 50音順）

◎：主査、○：主査代理

※ 利害関係を有する可能性のある者が評価に加わった場合には、その理由や利害関係の内容を明確に記載すること。

「脳科学研究戦略推進プログラム」

BMI技術を用いた自立支援、精神・神経疾患等の克服に向けた研究開発 概要

課題実施期間及び評価時期

平成25年度から平成29年度
中間評価:平成27年度 事後評価:平成30年度

概要・目的

本事業では、身体機能の回復・代替・補完による自立支援や精神・神経疾患の革新的な予防・治療法の開発につなげることを目的として、新たなBMI(Brain Machine Interface)技術(デコーデッドニューロフィードバック技術等)の開発、臨床応用および実用化に向けた研究を実施した。

また、平成28年度から平成29年度の2年間、BMI技術の工学・情報学と生物学の融合により治療効果をより促進するための技術開発を目的とした新規治療、診断技術の開発課題(「BMI技術と生物学との融合による治療効果を促進するための技術開発」)を追加して実施した。

研究開発の必要性等

(必要性)

脳機能や身体機能の回復・補完を可能にするBMI技術を発展させた、特定の脳活動パターンを誘導することのできるデコーデッドニューロフィードバック技術を、神経刺激と組み合わせることにより、身体機能の回復・代替・補完による自立支援や精神・神経疾患の革新的な予防・治療につながることを期待されている。発達障害、うつ病等の精神疾患では、薬に頼らない別アプローチも治療戦略として求められており、この技術については、実用化に向けた研究を進めていくことが必要である。

そのために必要な機器・装置やリハビリテーション技術等の開発、デコーデッドニューロフィードバック技術の生理学的な機序等を解明する研究、精神・神経疾患患者の脳活動からのデコーディング技術、デコーデッドニューロフィードバックと神経刺激との結合技術等の開発を、精神・神経疾患等の研究や臨床現場と連携しつつ実施していくことが必要である。

「脳科学研究戦略推進プログラム」

BMI技術を用いた自立支援、精神・神経疾患等の克服に向けた研究開発 概要

研究開発の必要性等

(有効性)

これまでのBMI技術の臨床への応用及び実用化に向けた研究を進めていくことにより、高齢化、社会的な問題の解決に向けて貢献し、社会への還元を果たしていくものと考えられる。また、これまでの研究の成果より多数の特許申請が行われていることから、最先端医療機器等の開発・普及に向け産業界への技術移転が期待される。

(効率性)

これまでに創出された革新的な技術について、実用化を目指した研究を実施していくためには、本課題において、具体的な達成目標を設定しつつ戦略的・重点的に研究を推進することで、効率よく成果を社会に還元していくことが可能となる。

また、既存の課題の研究開発拠点が整備されており、これらの研究課題と連携することにより、より早期に精神・神経疾患の予防・治療法の開発等につながる成果の創出が期待できる。

予算(執行額)の変遷

(単位:億円)

	平成25年度	平成26年度	平成27年度 (当初額)	平成28年度	平成29年度	総額
脳科学研究戦略推進 プログラム(全体予算)	34.9	25.5	28.3	34.2	31.7	154.6
BMI技術	6.2	5.0	5.6	6.9	5.2	28.9

※ BMI技術の予算は、「脳科学研究戦略推進プログラム」全体予算の内数

「脳科学研究戦略推進プログラム」

BMI技術を用いた自立支援、精神・神経疾患等の克服に向けた研究開発 概要

課題実施機関及び体制

PD・PS・PO	PD	岡部 繁男 (東京大学)	拠点長	慶應義塾大学	里宇 明元
	PS	三品 昌美 (立命館大学)			
	PO	赤澤 智宏 (東京医科歯科大学)			
	PO	田邊 勉 (東京医科歯科大学)			

脳・身体機能回復促進グループ

代表研究者名	分担機関名	課題名
里宇 明元 (慶應義塾大学)		脳のシステム論的理解に基づく革新的BMIリハビリテーション機器・手法の開発と臨床応用～脳卒中片麻痺を中心として～
	(株)国際電気通信基礎技術研究所	BMIリハビリテーションのための上肢・下肢外骨格ロボットの開発と制御
	国立精神・神経医療研究センター	脳卒中のBMIリハビリテーションを支える神経可塑性の多次元可視化
	東京工業大学	筋骨格モデルを用いたデコーディング手法の開発

身体機能代替グループ

代表研究者名	分担機関名	課題名
吉峰 俊樹 (大阪大学)		BMIを用いた運動・コミュニケーション機能の代替
	東京都医学総合研究所	BMIによる運動・感覚の双方向性機能再建
	情報通信研究機構	BMI多点計測システム及びデコーディング技術の開発と応用
	電気通信大学	BMI制御のためのインテリジェント電動補助装置の開発

「脳科学研究戦略推進プログラム」

BMI技術を用いた自立支援、精神・神経疾患等の克服に向けた研究開発 概要

課題実施機関及び体制

精神・神経疾患等治療グループ

代表研究者名	分担機関名	課題名
川人 光男 ((株)国際電気通信基礎技術研究所)		DecNefを応用した精神疾患の診断・治療システムの開発と臨床応用拠点の構築
	大阪大学	簡便な反復経頭蓋磁気刺激およびデコーディッドニューロフィードバックによる難治性疼痛治療法の開発
	京都大学	BMI技術を応用した精神疾患に対するバイオマーカーとニューロモジュレーション技術の開発
	昭和大学	発達障害の革新的鑑別・治療法の開発とBMI技術による精神疾患治療に向けた臨床拠点の構築
	玉川大学	DecNefによる可塑性誘導の神経科学的基礎の解明
	東京大学	精神疾患バイオマーカーの開発とDecNef等による臨床応用のための技術基盤整備
筒井 健一郎 (東北大学) ※平成28年度～29年度		経頭蓋磁気刺激が前頭連合野の神経活動変化を介して意欲・覚醒レベル・学習・意思決定の変容をもたらすメカニズムの解明
中村 加枝 (関西医科大学) ※平成25年度～27年度	大阪大学	経頭蓋磁気刺激が中脳ドパミン、アセチルコリン系の変化を介して意欲・覚醒レベル・学習・意思決定の変容をもたらすメカニズムの解明

「脳科学研究戦略推進プログラム」

BMI技術を用いた自立支援、精神・神経疾患等の克服に向けた研究開発 概要

課題実施機関及び体制

tFUSグループ

代表研究者名	分担機関名	課題名
関 和彦 (国立精神・神経医療研究センター)		マカサルを対象とした集束超音波による低侵襲的神経刺激と薬物輸送
	東京大学	経頭蓋超音波照射システムの愛初
	帝京大学	血中安定性・滞留性に優れたリビッドマイクロバブルの開発

中枢神経回路制御グループ

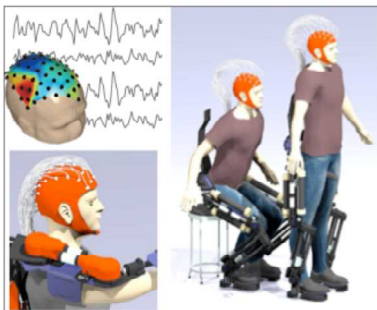
代表研究者名	分担機関名	課題名
山下 俊英 (大阪大学)		中枢神経回路の再編成を制御するBMI技術と生物学的手法の構築
	京都大学	脊髄損傷サルモデルにおける抗RGM抗体投与とTMSを併用した複合的治療法の開発
	自然科学研究機構	安静時機能的MRI計測による大規模回路結合特性解析による機能回復バイオマーカーの確立

BMI（ブレインマシンインタフェース）技術を用いた精神・神経疾患等の克服に向けた研究

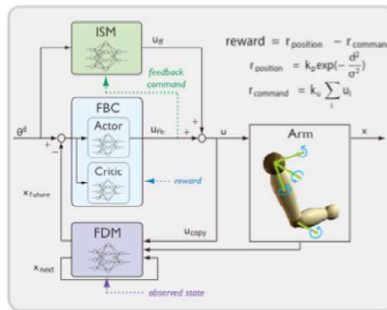
機能回復チーム

1. システムとしての脳に機能的修飾をもたらす新たなネットワーク型BMIと上肢アシストロボットを開発し、**片麻痺上肢における多関節複合運動の回復**を実現。
2. 脳活動をトリガーとして、障害度に応じ、ロボットや電気刺激を用いて歩行をアシストする**包括的歩行回復戦略**を構築。
3. 上下肢それぞれの**神経機構の特性に応じたBMI**を設計。
4. 革新的BMI技術を用いたリハビリテーション機器・手法の開発と臨床応用により、治療困難であった重度脳卒中片麻痺患者の**機能回復とQOLの向上**を達成。
5. 多次元脳機能イメージングによる検証を通してBMI技術を用いたリハビリテーションによる**脳可塑性誘導の機序を解明**し、脳科学の発展に貢献。

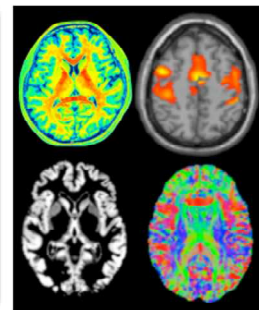
上下肢の運動に関する脳情報の解読と
ロボットと電磁気刺激による運動アシスト



デコーディング技術の開発と
筋骨格モデルによる運動生成プロセスの理解

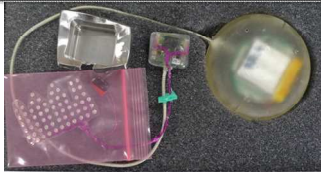


脳可塑性の多次元可視化



BMI (ブレインマシンインタフェース) 技術を用いた精神・神経疾患等の克服に向けた研究
機能代替チーム

③、⑤ワイヤレス体内埋込装置の開発 (NICT、阪大)



①脳信号からの効率的脳情報抽出 (阪大)

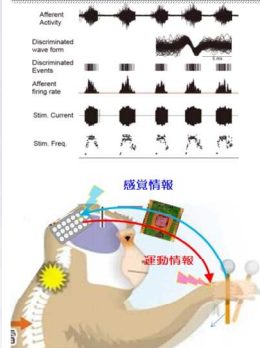
②解読・制御のハイブリッド化 (阪大、電通大)



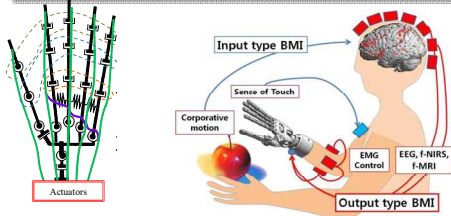
③患者支援と適応に関わる研究 (阪大)



⑥双方向性機能再建 (NINS、阪大、NICT)



④インテリジェント電動補助装置の開発 (電通大)



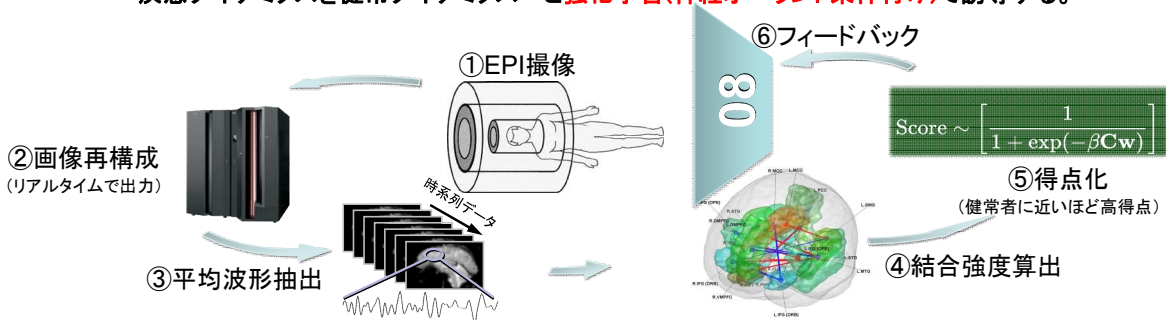
④非侵襲BMIの開発 (電通大、阪大)



BMI (ブレインマシンインタフェース) 技術を用いた精神・神経疾患等の克服に向けた研究
精神・神経疾患チーム (ATR)

データに基づく先端的fMRI実時間ニューロフィードバックの精神疾患治療への応用

疾患ダイナミクスを健常ダイナミクスへと強化学習(神経オペラント条件付け)で誘導する。



結合ニューロフィードバック			DecNef		
ASD	うつ	統合失調症	OCD	疼痛	
DecNef安全性検討委員会 委員長: 斎藤 (阪大) 副委員長: 中村・川人 (ATR)					
多疾患データベースの構築 田中・吉岡 (ATR)					
(1) NF対象の選択 ・バイオマーカー開発 ・臨床資料の探索と 回帰モデル構築	東京大学 ATR 昭和大学	広島大学 (東京大学, 京都大学, ATR)	京都大学 (東京大学)	ATR (京都府立医 科大学)	大阪大学 ATR (広島大学)
(2) NF介入実験 ・ニューロフィード バック実験 ・臨床検査	ATR 昭和大学	京都大学 ATR 広島大学 ATR	ATR	ATR (京都府立医 科大学)	大阪大学 ATR
(4) rTMS治療 ・rTMS開発		うつ病・TMS先進医療 B申請計画		痛み・TMS医師指導 治療準備、実行	
(3) 動物実験による 動作原理説明 と安全確認	東京大学 (池谷) ・結合ニューロフィードバック安全性			玉川大学 ・DecNef安全性	

BMI (ブレインマシーンインタフェース) 技術を用いた精神・神経疾患等の克服に向けた研究

精神・神経疾患チーム(関西医大)

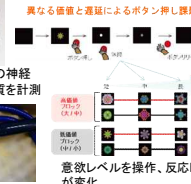
(1) rTMSの作用を明らかにする霊長類動物モデルの作成

① rTMSを正確に行うシステムの開発 (東北大)

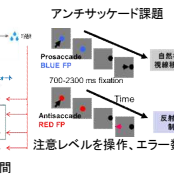
刺激コイルをXYZ軸方向にミリ単位精度で設定できる定位置スライダの開発 (東北大)



② うつ病を視野に入れた情動・やる気・衝動性の指標としての行動課題の開発 (関西医大、東北大)

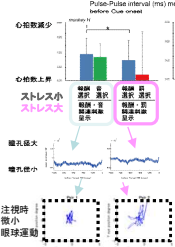


③ パーキンソン病を視野に入れた注意や運動の指標としての行動課題の開発 (大阪大)

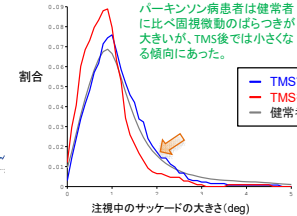


(2) rTMSの認知・情動への影響を客観的に評価する方法を確立

ストレスレベルが高くなると、心拍数の上昇・瞳孔径の増大がみられ、注視が不正確になり、正しい選択行動の頻度が低下することを明らかにした。(関西医大)

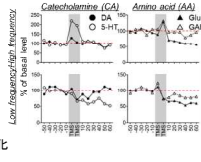


ヒトにおいて、固視微動がrTMS治療の効果の指標になりえることを証明 (大阪大—(精神・神経疾患ATR)大阪大との共同研究)

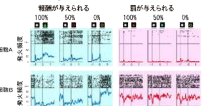


(3) 刺激部位(前頭葉)と神経伝達物質系神経核のrTMSによる脳の変化を解読

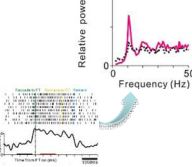
TMS中の前頭連合野における伝達物質動態のリアルタイム測定 (東北大学)



報酬と嫌悪のコンテキストによって同一の背側縫線核細胞の持続的発火が強く変化する。TMSによる前頭葉→縫線核による情動状態のコントロールの可能性 (関西医大)



サル脳幹のアセチルコリン性の脚橋被蓋核において随意眼球運動遂行中にα-βレンジ(8-30Hz)で規則的な単一ニューロン活動が生じることを発見。(大阪大)

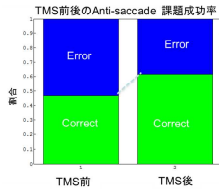


前頭葉外側領域へのECoG電極装着 (東北大学—(機能代替)自然研との共同研究)

(4) rTMSプロトコル・生理学的指標の開発(臨床との連携)

パーキンソン病患者のTMS治療前後の歩行・姿勢制御症状とサックード・アンチサックード・瞬き・固視微動の変化の関連を明らかにした。(大阪大—(精神・神経疾患ATR)大阪大との共同研究)

眼球運動	TMS前	TMS後
瞬き頻度	少ない	多い
瞬きのダイナミクス	不整	滑らか
サックードの正確さ	不正確	正確
アンチサックードの失敗	多い	少ない
固視微動の大きさ	大きい	小さい
従来のパーキンソン病スコア(UPDRS)	36/28	25/24



治療現場の見学刺激パラメータ等のdiscussionを通して、眼球運動装置の導入(倫理申請済)を開始した。(関西医大—(精神・神経疾患ATR)ATRとの共同研究)

事後評価票

(平成30年3月現在)

<p>1. 課題名 脳科学研究戦略推進プログラム (ブレイン・マシン・インターフェイス (BMI) 技術を用いた自立支援、 精神・神経疾患等の克服に向けた研究開発)</p>
<p>2. 研究開発計画との関係</p> <p>施策目標：健康・医療・ライフサイエンスに関する課題への対応 大目標 (概要)：健康・医療戦略推進本部の下、健康・医療戦略及び医療分野研究開発推進計画に基づき、国立研究開発法人日本医療研究開発機構を中心に、精神・神経疾患の克服に向けた研究開発などを着実に推進する。 中目標 (概要)：「健康・医療戦略」及び「医療分野研究開発推進計画」等に基づき、疾病領域ごとの取組：精神・神経疾患の克服に向けた研究開発等を推進する。 重点的に推進すべき研究開発の取組 (概要)：「健康・医療戦略」及び「医療分野研究開発推進計画」等に基づき、精神・神経疾患の克服に向けた研究開発を着実に実施する。 本課題が関係するアウトプット指標：精神・神経疾患の克服に向けた知見の蓄積 本課題が関係するアウトカム指標：なし</p>
<p>3. 評価結果</p> <p>(1) 課題の達成状況</p> <p><必要性> 評価項目 ・科学的・学術的意義 (先導性、発展性等) 評価基準 ・精神・神経疾患等の研究や臨床現場と連携しつつ、実用化に繋がられたか</p> <p>本事業の事前評価においては、身体機能の回復・代替・補完に加え、精神・神経疾患の革新的な予防・治療につながり得るデコーディッドニューロフィードバック (DecNef) 技術について、実用化に向けた研究を進めていくことが必要であり、そのためには機器・装置やリハビリテーション技術等の開発、精神・神経疾患患者の脳活動からのデコーディング技術、疾患に応じた最適なフィードバック技術等の開発を、精神・神経疾患等の研究や臨床現場と連携しつつ実施していくことが必要であるとの評価がなされた。</p> <p>本事業において、脳卒中片麻痺患者向けの BMI リハビリテーション技術を開発し、臨床研究から治験、医薬品医療機器等法承認の道筋をつけるとともに、世界で初めて汎化された自閉スペクトラム症・うつ病・統合失調症・強迫性障害のバイオマーカーとこれらに基づいた新たな治療法の開発、有効性の検証まで行われている。</p> <p>以上より、必要性への要求事項は満たしたと評価できる。</p>

<有効性>

評価項目

- ・ 実用化・事業化や社会実装に至る全段階を通じた取組

評価基準

- ・ BMI 技術を用いた革新的な予防法や治療法につながる知見を得られたか
- ・ 創出した成果の実用化・事業化から社会実装につなぐ道筋を示すことができたか

本事業の事前評価においては、BMI 技術が我が国発の世界をリードするものであり、今後これらの技術の臨床への応用及び実用化に向けた研究を進めるとともに、最先端医療機器等の開発・普及に向け産業界への技術移転により、精神・神経疾患の克服に向けて貢献し、社会への還元を十分に果たすことが期待出来るとの評価がなされた。

本事業において、XNef (DecNef と機能結合ニューロフィードバックの統合) 技術が開発され、薬以外の精神疾患の治療法につながる有用な知見を得た。また、BMI リハビリテーション技術や ALS (筋萎縮性側索硬化症) 患者を対象とした低侵襲 BMI 技術の開発など、多くの成果が研究開発段階のフェーズから臨床応用、実用化のフェーズに移行しており、企業への技術移転や製品化へ向けた進捗を示した。

以上より、有効性への要求事項は満たしたと評価できる。

<効率性>

評価項目

- ・ 計画・実施体制の妥当性

評価基準

- ・ 適切かつ効率的な計画・実施・進捗管理体制がとられていたか

本事業の事前評価においては、これまでに創出された革新的な技術について実用化を目指した研究を実施していくために、具体的な達成目標を設定しつつ戦略的・重点的に研究を推進することで、効率よく成果を社会に還元していくことが可能であるとの評価がなされた。

本事業において、チーム長が各グループをまとめ、目標を達成するためのリスクを抽出し、これらを克服して BMI 技術の実用化に向けて取り組むチーム体制を構築した。チーム長、各グループ長を中心に、それぞれの分野に強みを持つ多数の研究者が密接に連携して新規技術の開発と臨床応用にむけて総合力を発揮できるチーム体制で、効率的に研究開発が推進された。一方で、一部の研究課題では、途中で研究組織が大幅な改変を余儀なくされており、その点はマネジメントに関する今後の課題である。

以上より、効率性への要求事項は満たしたと評価できる。

(2) 総合評価

① 総合評価

脳・身体機能の回復促進の観点では、有効な治療法が確立していない脳卒中の後遺症としての上肢運動・歩行障害の回復をめざし、脳卒中片麻痺患者の上肢運動及び歩行をアシストする総合的なBMIリハビリテーション技術の研究開発を実施した。臨床研究から治験、医薬品医療機器等法承認の道筋をつけるとともに、企業への技術移転や製品化も進んでいる。

身体機能代替の観点では、低侵襲・非侵襲BMI技術を応用した運動・コミュニケーション機能を代替するための機器・技術・システムの開発をめざし、デコーディング技術、ワイヤレス体内埋込装置、ロボット義手の開発、BMI臨床研究適応基準・評価指標策定などを実施した。ALS患者を対象とした臨床研究の申請を行ったことは高く評価できる。

精神・神経疾患等治療の観点では、自閉スペクトラム症・うつ病・統合失調症・強迫性障害のバイオマーカーと、これらに基づくXNef技術を開発し、従来の治療法を再評価するための客観的指標となりうる重要な成果を挙げた。

生命倫理の観点では「DecNef安全性検討委員会」を設置したほか、生命倫理ワーキンググループ委員による定期的モニタリングを行い、脳科学研究戦略推進プログラムに設置されている生命倫理チームと連携して対応した。

② 評価概要

研究成果はハイインパクトジャーナルを含む多数の論文として発信され、我が国の脳科学研究の発展に貢献するとともに、特許出願も多く、様々な企業と実用化・事業化をめざした取組が具体化している。よって当初の目標を達成したと評価できる。

(3) 今後の展望

本事業で開発を進めた技術の多くが研究開発段階から橋渡し、実用化に向かっていることに加え、国際的な注目度が高く今後の展開が期待できる。機能回復のための外骨格ロボットや機能代替のための多チャンネルワイヤレス埋込装置においては、脳卒中患者や神経難病患者の日常生活活動及び生活の質の改善が期待できる。また、XNef技術を応用した治療法について、今後、精神疾患の新規治療法として医薬品医療機器等法の承認を取得するためにも、当該治療法の単独での安全性及び有効性に加え、薬物療法や精神療法との併用も含めた検証が進むことを期待する。

総じて、BMI技術は我が国が世界的に強みを有する分野であり、今回の優れた成果が国際標準へとつながることが望まれる。

「脳科学研究戦略推進プログラム」 霊長類モデルの創出・普及体制の整備 概要

課題実施期間及び評価時期

平成25年度から平成29年度
中間評価:平成27年度 事後評価:平成30年度

概要・目的

本事業では、脳科学研究を推進するための基盤としての遺伝子改変マウスの普及、供給体制の整備を目的として、そのために必要な技術等の高度化・効率化を行い、低コストでの供給・普及に向けた研究を実施した。

研究開発の必要性等

(必要性)

脳の働きや人の心、精神・神経疾患の病態を解明するためには、人で観察される臨床所見や高次脳機能を実験的に検証できる個体レベルの動物実験が必須である。そのため、脳科学研究の基盤として、遺伝的にヒトに近縁である霊長類を対象とした実験動物の開発は必要不可欠である。これまでの遺伝子改変マウスの開発や霊長類において特定の神経伝達の遮断及び選択的・可逆的な遺伝子発現制御を可能とする技術は、様々なヒト疾患のモデル動物の作製や脳科学研究に有用な神経系の機能を検証できるモデル動物の作製を可能とする。今後、精神・神経疾患モデル動物など脳科学研究の基盤として多く研究者が必要とする有用な遺伝子改変マウスを開発し、効率的に作製・普及・供給する体制を整備していくことで、精神・神経疾患の病態解明、予防・治療法開発や創薬研究、高次脳機能の解明等に貢献することが期待される。

(有効性)

精神・神経疾患等のモデル動物を効率的に作製、普及する体制が整備されることにより、病態解明、その予防・治療法開発や創薬、高次脳機能の解明等に関する研究が進み、現代社会が直面する様々な問題の解決に向けて脳科学研究の成果を社会に還元することが可能となる。また、霊長類を対象に開発された遺伝子発現制御技術や遺伝子改変技術は、世界初の技術であり、今後一層の発展が期待できるものである。

「脳科学研究戦略推進プログラム」 霊長類モデルの創出・普及体制の整備 概要

研究開発の必要性等

(効率性)

本課題で霊長類モデル動物作製の効率性向上と低コスト化を図ることで、研究コミュニティに広く普及・供給する体制を整備していくことは、革新的な脳科学研究を創出することを可能とするものであり、脳科学研究を効率的に推進していく上で重要である。また、既存課題と連携することで、より早期に精神・神経疾患の予防・治療法の開発等につながる成果の創出が期待できる。

予算（執行額）の変遷

(単位:億円)

	平成25年度	平成26年度	平成27年度 (当初額)	平成28年度	平成29年度	総額
脳科学研究戦略推進プログラム(全体予算)	34.9	25.5	28.3	34.2	31.7	154.6
霊長類モデル	3.0	2.3	3.0	2.7	2.4	13.4

※ 霊長類モデルの予算は、「脳科学研究戦略推進プログラム」全体予算の内数

「脳科学研究戦略推進プログラム」 霊長類モデルの創出・普及体制の整備 概要

課題実施機関及び体制

PD・PS・PO	PD	岡部 繁男 (東京大学)	拠点長	実験中央研究所	佐々木 えりか
	PS	三品 昌美 (立命館大学)			
	PO	赤澤 智宏 (東京医科歯科大学)			

研究チーム	代表研究者名	分担機関名	
	佐々木 えりか (実験中央研究所)		遺伝子改変マーモセットの汎用性拡大および作出技術の高度化とその脳科学への応用
		慶應義塾大学	キメラ形成能を持つマーモセットES細胞を用いた新たな遺伝子改変技術の開発とマーモセットゲノム情報基盤の確立
		東京大学	脳科学研究に有用性の高い遺伝子改変マーモセットの創出
		昭和薬科大学	マーモセットシトクロムP450の網羅的解析
		広島大学	遺伝子改変マーモセットの効率的生産に向けた生殖工学技術の整備・開発

「脳科学研究戦略推進プログラム」 霊長類モデルの概要

○ 分子学的解析基盤の整備

- ・ゲノムブラウザ構築 (慶應大)
- ・シトクロムP450の解析 (昭和薬大)

○ 遺伝子改変マーモセット作出技術の高度化、行動指標の構築

- ・新規遺伝子改変マーモセット作出技術 (実中研・慶應大・広島大)
- ・脳科学研究に有用な遺伝子改変マーモセット作製 (実中研・基生研)
- ・遺伝子改変マーモセットモデル解析 (慶應大・基生研)

○ 低コスト化技術開発

- ・国内外のマーモセット需要の拡大
- ・発生工学技術の低侵襲化・効率化 (実中研・広島大)

実中研マーモセット完全ゲノムアセンブリ

BACライブラリー、ゲノム多型
比較ゲノム組織特異的発現

統合ゲノムブラウザ

薬物代謝の種差

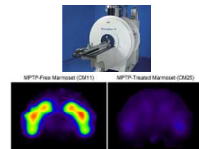


霊長類におけるジーンターゲットング技術の確立

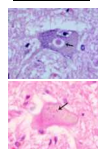
遺伝子改変マーモセットモデル解析

1. 大脳皮質の2光子計測や光遺伝学による特定領域(経路)の機能操作
2. 大脳皮質の特定領域(経路)の機能操作

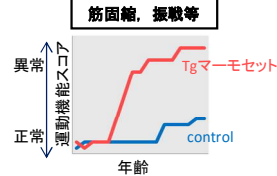
分子イメージング



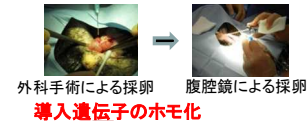
組織染色



運動機能評価



低侵襲化



導入遺伝子のホモ化

遺伝的に相同なマーモセットの作製

受精卵クローン → ES/体細胞クローン

自然繁殖が可能 → コスト削減

遺伝子改変
マーモセットの普及

事後評価票

(平成30年3月現在)

1. 課題名 脳科学研究戦略推進プログラム（霊長類モデル動物の創出・普及体制の整備）
2. 研究開発計画との関係
<p>施策目標：健康・医療・ライフサイエンスに関する課題への対応</p> <p>大目標（概要）：健康・医療戦略推進本部の下、健康・医療戦略及び医療分野研究開発推進計画に基づき、国立研究開発法人日本医療研究開発機構を中心に、精神・神経疾患の克服に向けた研究開発などを着実に推進する。</p> <p>中目標（概要）：「健康・医療戦略」及び「医療分野研究開発推進計画」等に基づき、疾病領域ごとの取組：精神・神経疾患の克服に向けた研究開発等を推進する。</p> <p>重点的に推進すべき研究開発の取組（概要）：「健康・医療戦略」及び「医療分野研究開発推進計画」等に基づき、精神・神経疾患の克服に向けた研究開発を着実に実施する。</p> <p>本課題が関係するアウトプット指標：精神・神経疾患の克服に向けた知見の蓄積</p> <p>本課題が関係するアウトカム指標：なし</p>
3. 評価結果
<p>(1) 課題の達成状況</p> <p><必要性></p> <p>評価項目</p> <ul style="list-style-type: none">・国費を用いた研究開発としての意義（国や社会のニーズへの適合） <p>評価基準</p> <ul style="list-style-type: none">・遺伝子改変マーマセットを開発できたか・遺伝子改変マーマセットを効率的に作成・普及・供給する体制を整備できたか <p>本事業の事前評価においては、精神・神経疾患の病態解明、予防・治療法開発や創薬研究、高次脳機能の解明等を推進するためには、多くの研究者が必要とする病態を再現する疾患モデルなどの遺伝子改変マーマセットを開発すると共に、効率的に作製・普及・供給する脳科学研究の基盤整備が必要との評価がなされた。</p> <p>本事業において、遺伝子改変マーマセット作出技術の確立、受精卵クローン技術や分離技術、免疫不全マーマセットの表現型の実証やパーキンソン病モデルにおける振戦（意思とは無関係に生じる細かい震え）、行動障害の発現確認、ゲノム全長の配列解読など国際的にも評価される多数の優れた成果を生み出すとともに、継続的に安定した遺伝子改変マーマ</p>

モセットの供給に目処をつけた。

以上より、必要性への要求事項は満たしたと評価できる。

<有効性>

評価項目

- ・ 研究開発の質の向上への貢献

評価基準

- ・ モデルマーモセットの開発、供給体制の構築により脳科学研究の発展に貢献したか

本事業の事前評価においては、精神・神経疾患等の疾患モデルが効率的に作出できるようになり、それらが多くの研究者に普及する体制が整備されることによって、精神・神経疾患等の病態解明、その予防治療法の開発や、高次脳機能の解明等に関する研究の発展が期待できるとの評価がなされた。

本事業において、遺伝子改変モデルマーモセットの創出と普及を推進し、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（革新脳）等の研究機関・研究者と幅広く連携することで高次脳機能の解明等に関する研究が進捗し、脳科学研究の発展に貢献した。

以上より、有効性への要求事項は満たしたと評価できる。

<効率性>

評価項目

計画・実施体制の妥当性

評価基準

適切かつ効率的な計画・実施・進捗管理体制がとられていたか

本事業の事前評価においては、脳科学研究戦略推進プログラム（脳プロ）の既存課題で整備された研究開発拠点と連携することにより、より早期に精神・神経疾患の予防・治療法の開発等につながる成果の創出が期待できるとの評価がなされた。

本事業において、参画機関それぞれの強みを生かした緊密な実施体制を整備して事業が推進されるとともに、革新脳や他の脳プロ事業、海外研究機関、企業との連携も積極的に展開された。特に革新脳との連携では、本事業で培った技術を活用して革新脳事業が推進されており、有機的な連携により資源の効率的な活用が図られた。

以上より、効率性への要求事項は満たしたと評価できる。

(2) 総合評価

① 総合評価

本事業においては、CRISPR/Cas9 等の新規技術による遺伝子改変マーマーモセット作出、未受精卵採卵技術の効率化、パーキンソン病モデルにおける振戦（意思とは無関係に生じる細かい震え）、行動障害の発現確認、新規イメージング技術の開発等の多数の優れた成果を挙げ、遺伝子改変マーマーモセットの作出技術の高度化、低侵襲化、低コスト化を達成した。一方で同一クローンによる産仔数拡大のために計画された体細胞クローン技術、ナイーブES細胞樹立が難航しており今後も技術開発が必要である。

倫理面の取組として、動物実験の3R原則（Replacement、Reduction、Refinement）の実践を重点目標にかかげ、動物実験委員会や遺伝子組換え委員会等の承認を得て適切に実験が行われた。

② 評価概要

脳科学研究を飛躍的に発展させる可能性のある遺伝子改変マーマーモセットの普及をめざし、本事業では遺伝子改変マーマーモセットの作出技術の高度化、低侵襲化、低コスト化を果たすとともに、技術的観点から継続的に安定した遺伝子改変マーマーモセットの供給に目処をつけた。よって当初の研究開発目標を達成したと評価できる。

(3) 今後の展望

非ヒト霊長類モデルマーマーモセットの作出は我が国が世界をリードしており、今後も推進すべき分野である。

近年、中国をはじめとする海外からの急速な追随により我が国の組み換え霊長類技術の優位性が脅かされる事態が生じており、優位性を維持しつつ技術普及を図ることが重要である。本事業で遺伝子改変マーマーモセットの普及に向けた基盤技術開発に目処を付けたが、一方で、我が国では遺伝子改変マーマーモセットの基となる野生型マーマーモセットの供給不足という状況が新たに顕在化しており、本事業で培った技術を活用して供給不足の解消に向けた取組が一層推進されることを期待する。

今後、遺伝子改変マーマーモセットの持続的普及、脳科学や創薬研究への応用などの社会還元、更には遺伝子改変マーマーモセットに関する動物倫理等の留意点を検討しつつ、我が国の強みとして国際的な連携研究の基盤となることを期待する。