

# ライフサイエンスに関する 研究開発課題の中間評価結果①

令和5年8月

科学技術・学術審議会

研究計画・評価分科会

科学技術・学術審議会 研究計画・評価分科会 委員等名簿

相澤	彰子	国立情報学研究所 副所長・教授
●五十嵐	仁一	ENEOS 総研株式会社顧問
菅野	了次	東京工業大学科学技術創成研究院特命教授、全固体電池研究センター長
栗原	美津枝	株式会社価値総合研究所代表取締役会長
田中	明子	国立研究開発法人産業技術総合研究所 活断層・火山研究部門 マグマ活動研究グループ長
原田	尚美※	東京大学大気海洋研究所教授、国立研究開発法人海洋研究開発機構地球環境部門招聘上席研究員
◎観山	正見	岐阜聖徳学園大学・同短期大学部・学長
明和	政子※	京都大学大学院教育学研究科教授
村岡	裕由	国立大学法人東海国立大学機構 岐阜大学流域圏科学研究センター教授
村山	裕三	同志社大学名誉教授
出光	一哉	東北大学特任教授
上田	良夫※	大阪大学大学院工学研究科教授
大森	賢治	大学共同利用機関自然科学研究機構 分子科学研究所 教授・研究主幹
上村	靖司	長岡技術科学大学技学研究院教授
佐々木久美子		株式会社グルーヴノーツ代表取締役会長
高梨	弘毅	国立研究開発法人日本原子力研究開発機構先端基礎研究センター長、東北大学名誉教授
土屋	武司	東京大学大学院工学系研究科教授
長谷山	美紀	北海道大学副学長、大学院情報科学研究院長
林	隆之※	政策研究大学院大学教授
原澤	英夫	元国立研究開発法人国立環境研究所理事
宮園	浩平	国立研究開発法人理化学研究所理事／東京大学大学院医学系研究科卓越教授

◎：分科会長、●分科会長代理

※本評価には参加していない

科学技術・学術審議会 研究計画・評価分科会  
ライフサイエンス委員会（第12期）委員名簿

（敬称略、50音順）

有田 正規	国立遺伝学研究所教授
大津 敦	国立がん研究センター東病院長
大曲 貴夫	国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院国際感染症センター長
岡田 随象	東京大学大学院医学系研究科教授
加藤 忠史	順天堂大学大学院医学研究科主任教授
金倉 譲	一般財団法人住友病院長
金田 安史	大阪大学理事・副学長
鎌谷 洋一郎	東京大学大学院新領域創成科学研究科教授
上村 みどり	特定非営利活動法人情報計量化学生物学会CBI研究機構、 量子構造生命科学研究所長
木下 賢吾	東北大学大学院情報科学研究科教授、 東北大学東北メディカル・メガバンク機構副機構長
熊ノ郷 淳	大阪大学大学院医学系研究科教授
桜井 公美	プレモパートナー株式会社代表取締役
澤田 拓子	塩野義製薬株式会社取締役副会長
鹿野 真弓	東京理科大学薬学部教授
杉本 亜砂子	東北大学大学院生命科学研究科教授
鈴木 蘭美	モデルナ・ジャパン株式会社代表取締役社長
武部 貴則	東京医科歯科大学統合研究機構教授
辻 篤子	中部大学特任教授
豊島 陽子	東京大学名誉教授
西田 栄介	国立研究開発法人理化学研究所生命機能科学研究センター長
○ 畠 賢一郎	株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング代表取締役
坂内 博子	早稲田大学理工学術院教授
◎ 宮園 浩平	国立研究開発法人理化学研究所理事、 東京大学大学院医学系研究科卓越教授
宮田 敏男	東北大学大学院医学系研究科教授
山本 晴子	国立研究開発法人国立循環器病研究センターデータサイエンス部長

◎：主査    ○：主査代理

令和5年8月現在

# 脳とこころの研究推進プログラムの概要

## (変更予定：脳神経科学統合プログラム(仮称))

### 1. 課題実施期間及び評価時期

令和3年度～令和11年度

中間評価 令和5年度及び令和8年度を予定、事後評価 令和12年度を予定

※ 研究プログラム内容等を見直したため、中間評価時期を1年前倒し

### 2. 研究開発目的・概要

脳科学研究戦略推進プログラム(以下「脳プロ」という。)、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(以下「革新脳」という。)及び戦略的国際脳科学研究推進プログラム(以下「国際脳」という。)を脳とこころの研究推進プログラムのもとに集結する。加えて、脳とこころの推進プログラムの下に、精神・神経疾患の病態解明を目指す新規プロジェクトを立ち上げ、そのプロジェクトをハブとした脳神経回路研究から分子ターゲット研究への展開、バイオマーカーから分子の局在や機能への展開などの相互的な研究戦略により、脳機能や疾患メカニズムの解明のための研究開発を加速する。本プログラムが取り組む主な事項は次のとおり。

- 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及び光学系技術等の更なる効率化・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・神経疾患の克服及び情報処理技術の高度化等に貢献する。
- 国際連携により、神経回路レベルでのヒトの動作原理等の解明を目指す。また、精神・神経疾患の早期発見・早期介入の実現や新たな脳型アルゴリズムに基づく次世代AIの開発に貢献する。
- 基礎研究と臨床研究をつなぐ双方向性の精神・神経疾患研究、疾患横断的・分野横断的な研究戦略等により、精神・神経疾患の分子的機序、診断及び治療に寄与するシーズ探索などの研究開発を推進する。
- 脳科学研究における将来のイノベーション創出に向けて、脳内の細胞機能解明などの萌芽的な研究開発を推進する。本分野の飛躍的發展を目指した若手研究者を含む人材育成に精力的に取り組む。

このうち、「脳とこころの研究推進プログラム」のうち、革新脳及び国際脳が令和5年度に終了する予定であることに伴い、脳とこころの研究推進プログラム内の研究内容の見直しを実施した。見直し内容を踏まえ、事業名を「脳神経科学統合プログラム(仮称)」に変更し、以下の研究を推進する。

- ・ マーモセット統合データベースとヒトMRIデータベース等を統合したニューロデータプラットフォームの整備、動物資源の高度化、階層をつなぐ革新的計測・イメージング技術開発等の研究基盤・革新的技術の高度化や開発を行う。
- ・ 実験動物、多種・多次元・多階層データ等を活用し、脳の高次機能のダイナミクス解明や神経疾患・精神疾患に関する病態メカニズムの解明を進める。
- ・ ヒト脳高次機能ダイナミクスや病態メカニズムを、数理モデルを活用しデジ

タル空間上で再現するとともに、神経回路レベルや細胞レベル、それらをつなぐ多階層の数理モデルを開発しデジタル空間上で再現するなど、数理科学的な研究手法による新たな研究基盤（デジタル脳）を整備する。

- ・これらの成果をもとに、神経疾患・精神疾患に係る画期的な診断・治療等のシーズ開発につなげる。

### 3. 研究開発の必要性等

#### <必要性>

健康・医療戦略（第2期）（令和2年3月閣議決定）や認知症施策推進大綱（令和元年6月）に基づく研究開発事業であり、脳機能解明や精神・神経疾患の解明につなげる研究開発である。また、我が国の脳科学研究は国際競争力を維持しつつ発展するとともに、世界の脳科学研究の発展にも寄与するものと期待できることから、国費を用いた研究開発としての意義や科学的・技術的な意義の観点から本事業を実施することが必要であると評価できる。

#### <有効性>

脳機能及び精神・神経疾患のメカニズムの理解には、生理的な脳の構築・作動原理の解明が不可欠であり、本プログラムにおいて、基礎生命科学研究の基盤の上にバランスの良い研究支援体制を形成することで、マクロレベル及びミクロレベルでの研究をそれぞれ格段に発展させつつ、これらの統合による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、有効性が高いものであると期待できる。また、若手や他の研究分野からの研究者等や、これまでの常識にとらわれない独創的な発想に基づいた研究及び挑戦的な研究などを脳科学分野に呼び込むことは、脳機能の理解及びその精神・神経疾患の予防・診断・治療への応用を可能にする上で極めて有効であると期待できる。

#### <効率性>

本プログラムの下に、様々な領域の脳研究グループが一体的にリソースやデータ共有を図りつつプロジェクトを進めることで効率的に研究を推進できるものと期待できる。また、本プログラムは、日本医療研究開発機構のマネジメントにより、本プログラム内の研究課題、海外研究機関等とも連携が図れることが期待できるとともにPS・POや外部有識者による評価、進捗管理、指導及び助言等の対応を行うことを予定しており、効果的・効率的な研究体制であると評価できる。

### 4. 予算（執行額）の変遷

年度	R3(初年度)	R4	R5	翌年度以降	総額
予算額	6,094百万	6,094百万	6,094百万	調整中	調整中
執行額	6,094百万	6,094百万	—	—	—

### 5. 課題実施機関・体制

別添参照

## 6. その他

厚生労働省における認知症研究開発事業などとの連携を実施予定。

研究データについては、革新脳及び国際脳において、それぞれデータベースを整備し、公開し、利活用を促進。今後においては、これまでのデータベースを統合し、民間企業を含め幅広いユーザーへの利活用を促進する取り組みを実施予定。

## 背景・課題／概要

- 健康・医療戦略（第2期）（令和2年3月閣議決定）に基づき、認知症や精神疾患等の現代社会が直面する課題の克服に向けて、『社会に貢献する脳科学』の実現を目指し、「脳とこころの研究推進プログラム」として脳科学研究を推進。
- 具体的には、マーモセット等のモデル動物の活用や国際連携等を通じた脳機能解明、様々な精神・神経疾患を対象にした疾患メカニズムの解明等のための研究開発、若手研究者を含めた脳科学分野の人材育成のための将来のイノベーション創出に向けた横断的かつ萌芽的な研究開発等を推進。

## 事業内容

（事業期間：令和3～11年度）

### 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）

- 非ヒト霊長類（マーモセット）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、ヒトの脳の動作原理等の解明を目指す

### 戦略的国際脳科学研究推進プログラム（国際脳）

- 国際連携により、神経回路レベルでのヒトの脳の動作原理等の解明、精神・神経疾患の早期発見・早期介入の実現や新たな脳型アルゴリズムに基づく次世代AIの開発に貢献

### 精神・神経疾患メカニズム解明プロジェクト（疾患メカ）

- 基礎研究と臨床研究をつなぐ双方向のトランスレーショナル研究、疾患横断的・分野横断的な研究戦略等により、精神・神経疾患の分子的機序、診断及び治療に寄与するシーズ探索などの研究開発を推進
- データサイエンスと連携し、インフォマティクス研究やビッグデータ解析等により、融合研究を推進

### 領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト（横断萌芽プロ）

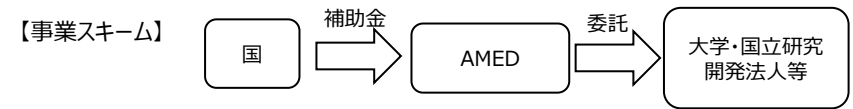
- 横断的な基礎脳科学研究を推進するとともに脳科学研究における将来のイノベーション創出に向けて、萌芽的な研究開発を支援
- 活発な人材循環による本分野の飛躍的な発展のため、若手研究者を含む人材育成の精力的な取組を推進

### 柔軟な環境適応を可能とする意思決定・行動選択の神経システムの研究（意思決定）

- 霊長類特有の意思決定の神経回路機構を新しい回路操作技術や神経活動のイメージング技術を駆使した解明を目指す

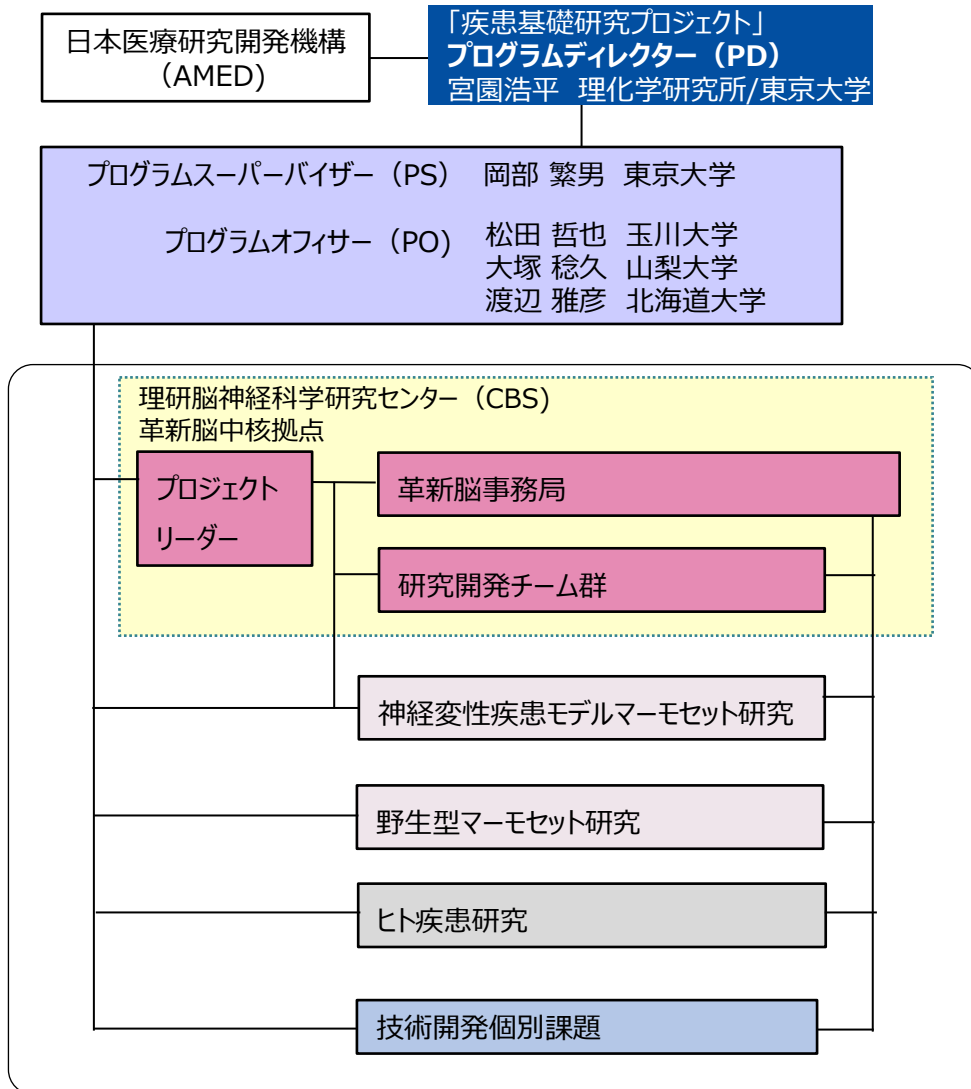


**横断萌芽プロ** ※若手枠の設定・異分野融合のテーマの設定



# 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実施状況

## ○ 体制図



## ○ 主な実施中の課題

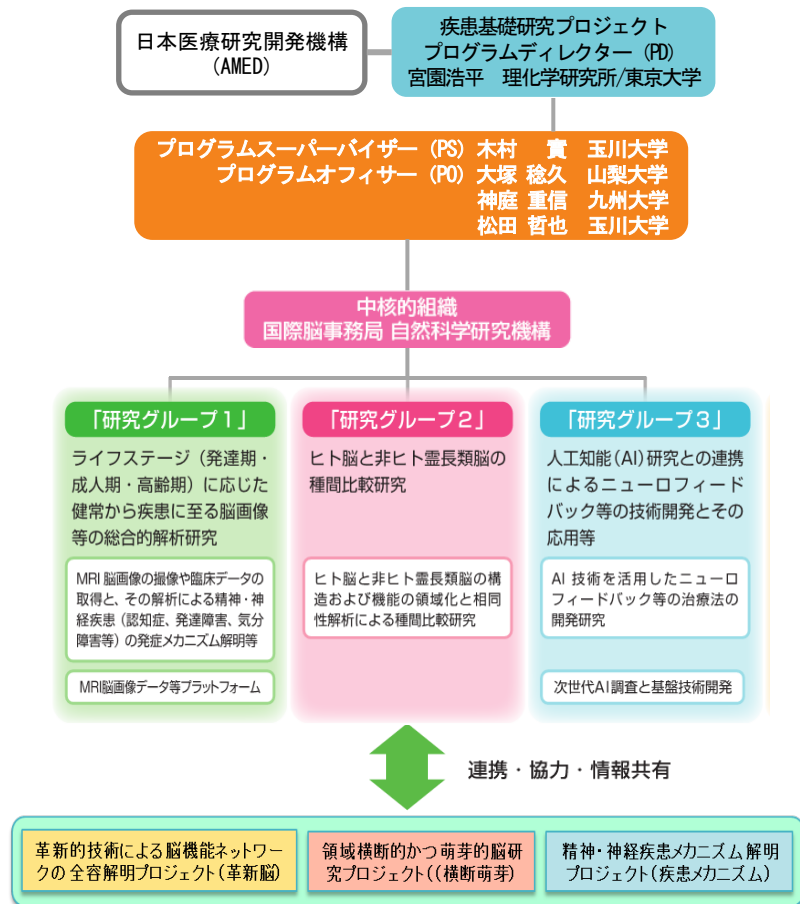
全37課題

中核拠点 (1課題)		
革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明	理化学研究所	宮脇 敦史、岡野 栄之
神経変性疾患モデルマウス研究 (2課題)		
神経変性疾患モデルマウス開発と新規発生工学技術の開発研究	実験動物中央研究所	佐々木 えりか
野生型マウス研究 (3課題)		
体格の良いマウスの飼育法の確立と個体の供給	京都大学	中村 克樹
脳科学研究に最適な実験動物としてのコンマウス：繁殖・飼育・供給方法に関する研究	国立精神・神経医療研究センター	和田 圭司
ヒト疾患研究 (7課題)		
双方向トランスレーショナルアプローチによる精神疾患の脳予測性障害機序に関する研究開発	東京大学	小池 進介
パーキンソン病発症前から発症後に連続する神経回路病態の解明とトランスレータブル指標の開発	京都大学	高橋 良輔
精神疾患モデルマウスの自家移植法による作製および解析	東京大学	饗場 篤
神経変性疾患のタンパク凝集・伝播病態と回路障害の分子イメージング研究	量子科学技術研究開発機構	樋口 真人
技術開発個別課題 (24課題)		
認知症モデルマウスの産出と評価	国立精神・神経医療研究センター	関 和彦
脳深部計測のための音響光技術開発	東京大学	中川 桂一
新規ウイルスベクターシステムを用いた霊長類脳への遺伝子導入技術に関する研究開発	京都大学	高田 昌彦
先端レーザー光技術を駆使した高速超解像in vivo 3Dイメージング法の研究	自然科学研究機構	根本 知己
活動痕跡の多重化標識と全光学的検索に基づく回路機能解明技術開発	東京大学	尾藤 晴彦
神経動態の多重スケール機能マッピング法の開発	山梨大学	喜多村 和郎
細胞内シグナル伝達系の光操作による革新的シナプス可塑性介入技術の研究開発	東京慈恵会医科大学	渡部 文子



# 戦略的国際脳科学研究推進プログラムの実施状況

## ○ 体制図



## ○ 実施中の課題

全15課題

### 中核的組織

脳科学研究の統合的推進と国際対応に関する事業開発	自然科学研究機構	鍋倉 淳一
--------------------------	----------	-------

### 研究グループ1：ライフステージ（発達期・成人期・高齢期）に応じた健康から疾患に至る脳画像等の総合的解析研究

#### 1-1. MRI脳画像の撮像や臨床データ等の取得とその解析による精神・神経疾患の発症メカニズム解明等

縦断的MRIデータに基づく成人期気分障害と関連疾患の神経回路の解明	広島大学	岡本 泰昌
国際MRI研究連携によるAYA世代脳発達および障害のメカニズム解明	東京大学	笠井 清登
人工知能を用いたてんかん治療の最適化に関する研究開発	大阪大学	貴島 晴彦
摂食障害に対する認知行動療法の有効性の神経科学的エビデンスの創出	国立精神・神経医療研究センター	関口 敦
注意欠如多動性障害の薬物療法の神経基盤の解明	東京医科歯科大学	高橋 英彦
MAO-B阻害薬rasagilineによるパーキンソン病治療効果と神経回路変化についての研究	順天堂大学	服部 信孝
先進的MRI技術に基づく総合データベースと大規模コホートデータの連結による高齢者神経変性疾患の責任神経回路の解明	京都大学	花川 隆
気分障害における寛解と回復に関連した神経回路基盤の解明に資する縦断MRI研究	慶應義塾大学	三村 将

#### 1-2. MRI脳画像データ等プラットフォーム

人生ステージに沿った健康および精神・神経疾患の統合MRIデータベースの構築にもとづく国際脳科学連携	東京大学	笠井 清登
---	------	-------

### 研究グループ2：ヒト脳と非ヒト霊長類脳の種間比較研究

#### 2. ヒト脳と非ヒト霊長類脳の構造および機能の領域化と相同性解析による種間比較研究

高磁場MRIを用いたマーモセット・マカク・ヒトの種間比較に関する研究開発	自然科学研究機構	定藤 規弘
マルチモーダル神経画像・高精度標準化解析による種間比較霊長類脳コネクトーム解明研究	理化学研究所	林 拓也
マルチスケール脳回路機能解析プラットフォームの構築 ～回路操作と機械学習を活用した種間双方向アプローチ～	量子科学技術研究開発機構	平林 敏行

### 研究グループ3：人工知能 (AI) 研究との連携によるニューロフィードバック等の技術開発とその応用等

#### 3-1. AI技術を活用したニューロフィードバック等の治療法の開発研究

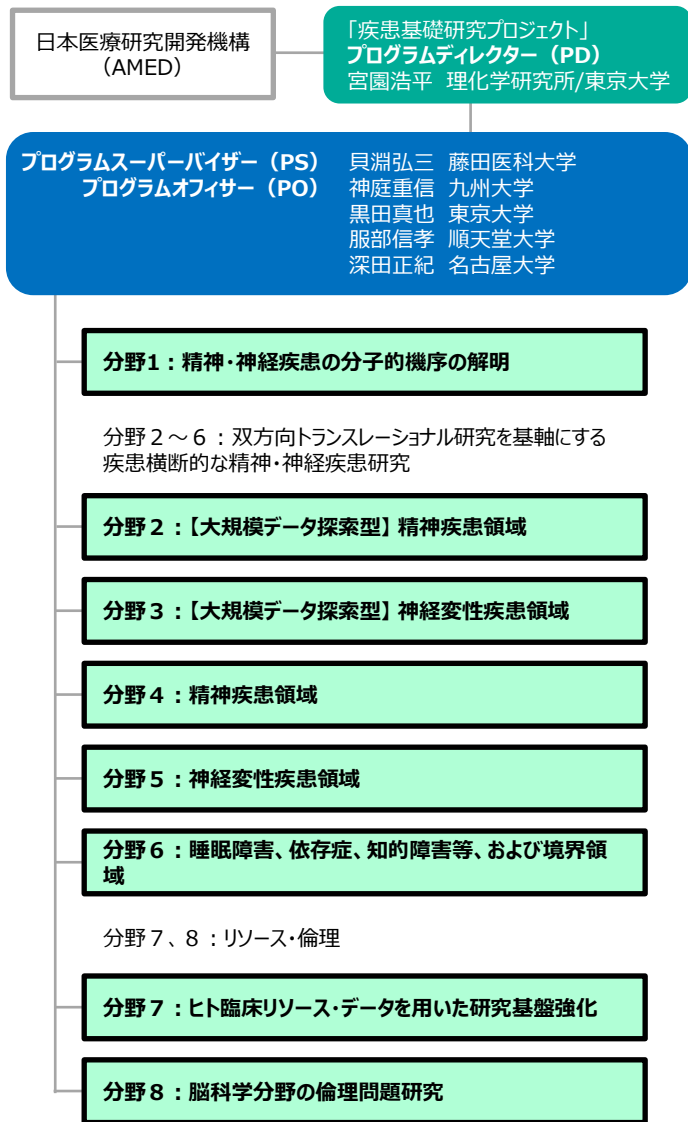
脳科学とAI技術に基づく精神神経疾患の診断と治療技術開発とその応用	国際電気通信基礎技術研究所 (ATR)	川人 光男
-----------------------------------	---------------------	-------

#### 3-2. 次世代AI調査と基盤技術開発

非線形動力学に基づく次世代AIと基盤技術に関する研究開発	東京大学	合原 一幸
------------------------------	------	-------

# 精神・神経疾患メカニズム解明プロジェクトの実施状況

## ○ 体制図



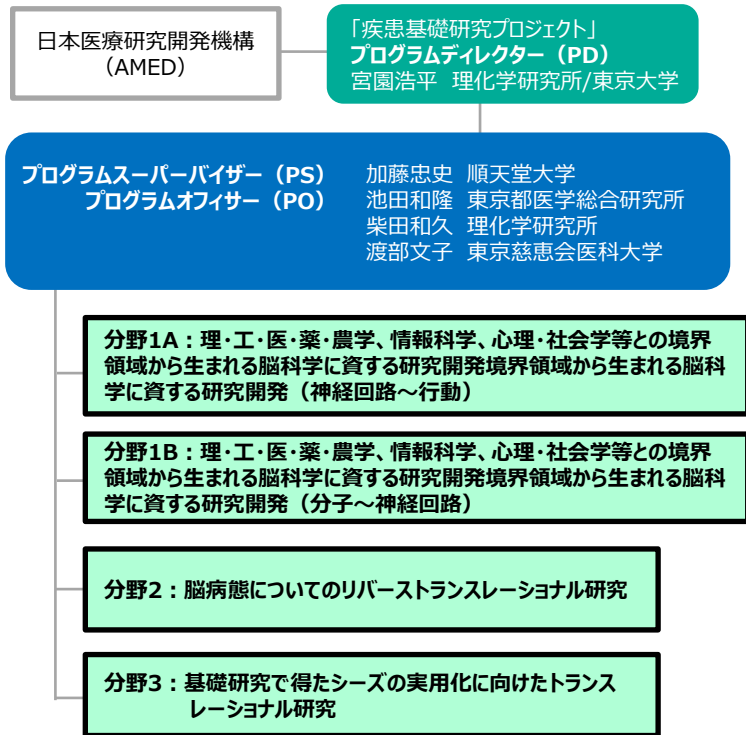
## ○ 実施中の課題

全21課題

<b>分野1：精神・神経疾患の分子的機序の解明</b>		
神経発達障害の病因・病態の理解に資する脳の性差のマルチモーダルな探求	大隅 典子	東北大学
自閉スペクトラム症の分子的機序に関する研究開発	中山 敬一	九州大学
慢性ストレス・老化による脳機能変容の炎症性機序の解明	古屋敷 智之	神戸大学
手術検体を用いた発達障害・てんかんの脳内細胞内情報伝達機構の把握による発症メカニズムの解析	星野 幹雄	国立精神・神経医療研究センター
相分離破綻に起因する神経変性疾患に関する研究開発	森 英一郎	奈良県立医科大学
<b>分野2：【大規模データ探索型】精神疾患領域</b>		
全ゲノム関連解析を基盤とした精神疾患感受性遺伝子の機能解明	岩田 伸生	藤田医科大学
統合失調症と自閉スペクトラム症の多階層情報の統合による病態解明	尾崎 紀夫	名古屋大学
視床室傍核を起点とした精神疾患の病態解明	加藤 忠史	順天堂大学
<b>分野3：【大規模データ探索型】神経変性疾患領域</b>		
孤発性筋萎縮性側索硬化症の双方向トランスレショナル研究による病態介入標的の同定と核酸医薬の開発研究	祖父江 元	愛知医科大学
<b>分野4：精神疾患領域</b>		
免疫細胞による精神病理の操作を目指して	内匠 透	神戸大学
iPS細胞技術とデータ科学を融合した精神疾患横断的な双方向トランスレショナル研究	橋本 亮太	国立精神・神経医療研究センター
精神疾患横断的なひきこもり病理における意思決定行動異常とその脳回路・分子ネットワークの解明	正田 貴俊	大阪大学
<b>分野5：神経変性疾患領域</b>		
孤発性ALS患者メタボローム・エクソソームmiRNA・蛋白質メチル化を起点とする双方向TR	勝野 雅央	名古屋大学
シヌクレイノパチーを全身病として捉えた病態解明と疾患修飾療法の開発	波田野 琢	順天堂大学
神経炎症に着目した認知症・神経変性疾患の分子病態解明と治療シーズ開発	山中 宏二	名古屋大学
最初期アルツハイマー病を検出する脳ナビゲーションタスクの開発とその神経回路基盤解明に関する研究開発	渡辺 宏久	藤田医科大学
<b>分野6：睡眠障害、依存症、知的障害等、および境界領域</b>		
多階層的解析を基盤とした薬物依存症の解明	永井 拓	藤田医科大学
レム睡眠からアプローチする精神・神経疾患の理解とその克服	林 悠	東京大学
<b>分野7：ヒト臨床リソース・データを用いた研究基盤強化</b>		
日本ブレインバンクネット(JBBN)による精神・神経疾患死後脳リソース基盤の強化に関する研究開発	高尾 昌樹	国立精神・神経医療研究センター
<b>分野8：脳科学分野の倫理問題研究</b>		
ヒト脳オルガノイドの意識をめぐる生命倫理学的研究	澤井 努	広島大学
脳科学研究の社会実装および倫理的課題の探索のための 知的ネットワークの構築	瀧本 禎之	東京大学

# 領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクトの実施状況

## ○ 体制図



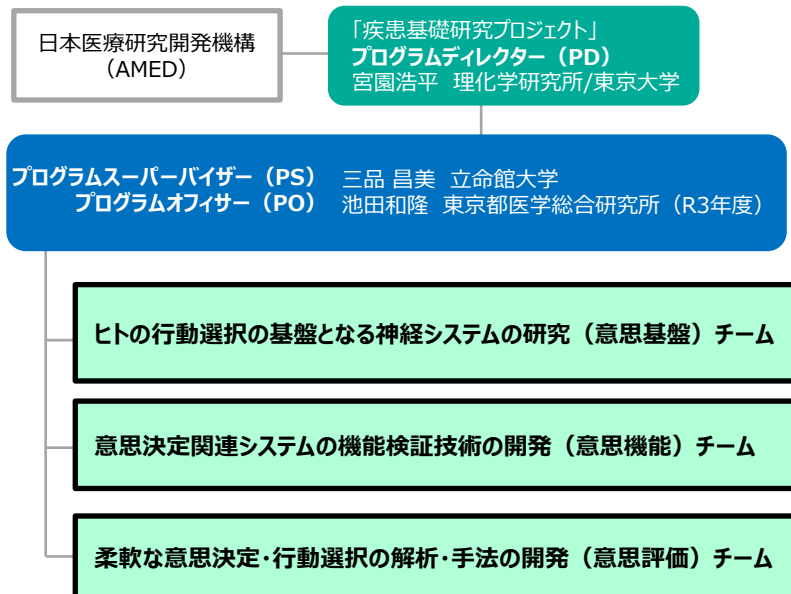
## ○ 主な実施中の課題

全37課題

<b>分野1A 理・工・医・薬・農学、情報科学、心理・社会学等との境界領域から生まれる脳科学に資する研究開発 (神経回路～行動)</b>			
意識の動作原理に関する研究開発	坂口 昌徳	筑波大学	
光学的膜電位計測を応用した神経ネットワーク解析技術の開発	坂本 雅行	京都大学	
行動制御を担う神経活動と神経投射の統合イメージング解析システムの開発	勢力 薫	大阪大学	
大規模2光子コネクティクス	平 理一郎	東京医科歯科大学	
実時間AIによる推論型行動戦略の脳機能・回路予測	船水 章大	東京大学	
こころの治療を目指した睡眠脳ネットワークのイメージングと光操作	宮本 大祐	富山大学	
前頭前野マイクロサーキット数理モデル構築によるニューロモジュレーション作用機序の解明	山室 和彦	奈良県立医科大学	
<b>分野1B 理・工・医・薬・農学、情報科学、心理・社会学等との境界領域から生まれる脳科学に資する研究開発 (分子～神経回路)</b>			
記憶固定化の基盤となるオルガネラ移動の分子機構の解明	上田(石原)奈津実	東邦大学	
筋萎縮性側索硬化症における神経変性誘導機序の同定とその制御	村松 里衣子	国立精神・神経医療研究センター	
大脳皮質可塑性誘導の原則と神経基盤を検索する階層横断的研究	吉村 由美子	自然科学研究機構	
<b>分野2 脳病態についてのリバーストランスレーショナル研究</b>			
高感度遺伝学MRI法による精神疾患全脳病態エンングラムのリバース・トランスレーション研究	奥山 輝大	東京大学	
日本人剖検脳を用いた脳細胞種別認知症マルチオミックス解析	菊地 正隆	東京大学	
LGI1-ADAM22分子経路の機能破綻による高次脳機能障害の病態解明	深田 優子	自然科学研究機構	
RNA 相転移によるシヌクレイノパチー発症機序の解明	矢吹 悌	熊本大学	
<b>分野3 基礎研究で得たシーズの実用化に向けたトランスレーショナル研究</b>			
治療抵抗性うつ病に対する新規治療薬の開発	近藤 誠	大阪公立大学	
新規オートファジー変調による神経変性疾患の同定と創薬開発研究	清水 重臣	東京医科歯科大学	
神経変性疾患横断的に適応可能な新規中分子医薬品7-Histidine開発	藤田 慶大	東京医科歯科大学	
トランスフェリン介在性中枢神経送達を利用した髄腔内投与型オーバーハングヘテロ2本鎖核酸の研究開発	吉岡 耕太郎	東京医科歯科大学	

# 柔軟な環境適応を可能とする意思決定・行動選択の神経システムの研究 (意思決定) 実施状況

## ○ 体制図



## ○ 全実施課題

全10課題

※R3年度実施は赤字課題のみ

### ヒトの行動選択の基盤となる神経システムの研究 (意思基盤) チーム

柔軟な意思決定の基盤となる神経回路に関するヒトと非ヒト科霊長類を用いた統合的研究	伊佐 正	京都大学
二個体同時計測によるコミュニケーション行動の解析指標の開発とその神経表象のモデル化	定藤 規弘	自然科学研究機構
二個体行動計測法の開発	高橋 宗良	玉川大学

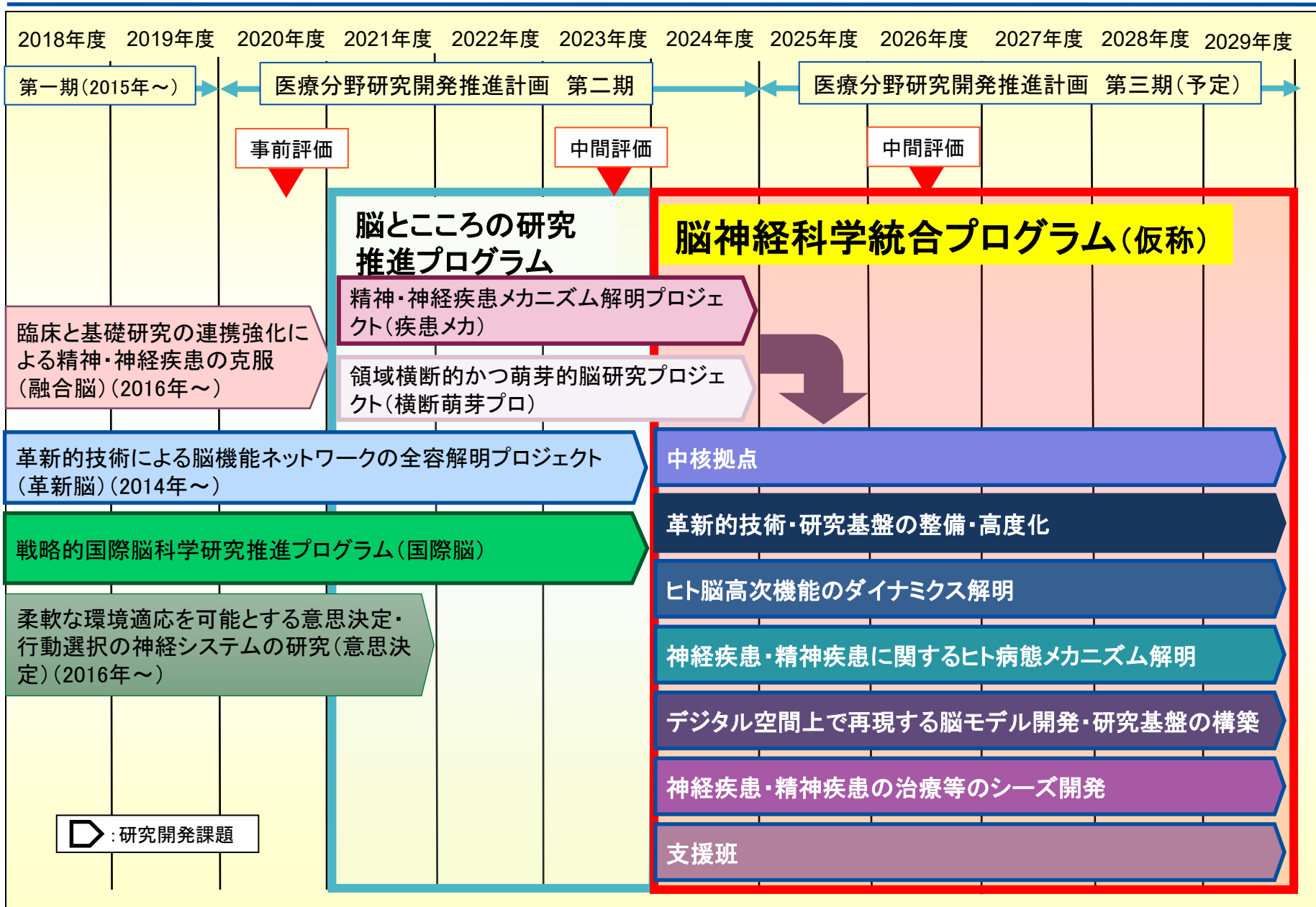
### 意思決定関連システムの機能検証技術の開発 (意思機能) チーム

新規逆行性遺伝子操作法によるマカク大脳連合野・基底核回路への機能的介入・記録技術の開発	田中 啓治	理化学研究所
免疫組織科学染色によるタンパク質発現の検証	一戸 紀孝	国立精神・神経医療研究センター
ウイルスベクターの開発・最適化と制作研究開発分担者名	坂本 雅行	京都大学
化学遺伝学イメージング：神経路の可視化と操作による意思決定ネットワークの解明	南本 敬史	量子科学技術研究開発機構
霊長類大脳基底核の意思決定最終出力表現の検証技術開発	松崎 政紀	東京大学

### 柔軟な意思決定・行動選択の解析・手法の開発 (意思評価) チーム

社会行動選択に必要なマーズセット視床下部内意思決定回路機構の解明	黒田 公美	理化学研究所
社会的な意思決定と行動制御のシステム的理解に向けた研究手法の開発	磯田 昌岐	自然科学研究機構

# 「脳科学研究」の全体像



# 脳神経科学統合プログラム（仮称）

## 背景・課題

新資本実行計画（令和5年6月閣議決定）等に基づき、基礎と臨床の連携やアカデミアと産業界との連携の強化により、これまでの革新技術・研究基盤の成果を発展させ、脳のメカニズム解明等を進めるとともに、数理モデルの研究基盤（デジタル脳）を整備し、認知症等の脳神経疾患の画期的な診断・治療・創薬等シーズの研究開発を推進。

## 事業内容

（事業期間：令和3～11年度）

### 【事業スキーム】

- ✓ 研究期間：6年間
- ✓ 支援対象機関：大学、国立研究開発法人等
- ✓ 具体的な支援内容

#### ① 中核研究拠点の整備（採択数：1拠点）

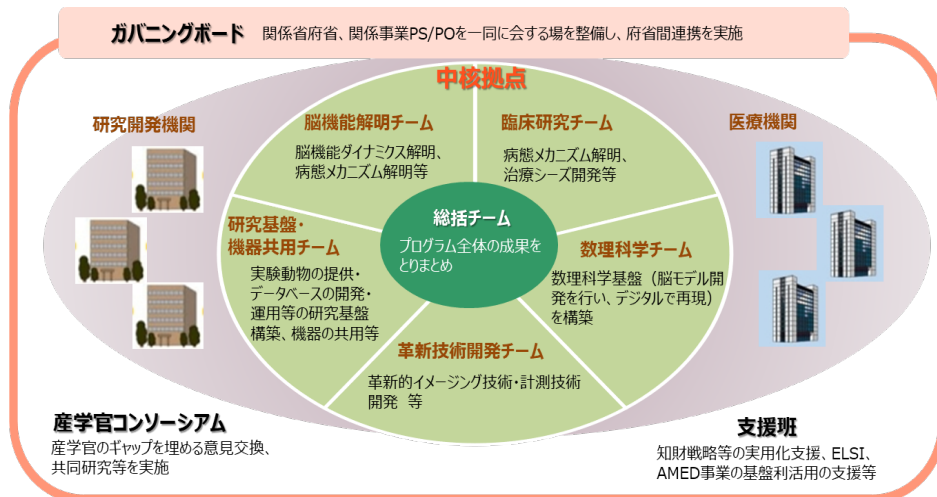
基礎と臨床の連携、産学連携、ドライとウェットの融合などの異分野融合、研究基盤の整備・共用、研究成果の取りまとめ機能などをもつ中核拠点を整備

#### ② 重点研究テーマを設定し、研究支援を実施

チーム型 異分野融合、基礎と臨床の連携（5年程度）  
若手枠、異分野・萌芽枠（3年程度）  
企業との共同研究枠

#### ③ 研究・実用化支援班を整備

### 【推進体制（案）】



### 【重点研究課題・研究内容例】

#### 革新的技術・研究基盤の整備・開発・高度化

- ・凝集タンパク質等を可視化する革新的イメージング技術
- ・ヒトMRIデータベース、マーマセット脳データベース等を統合したプラットフォーム整備
- ・マーマセット・疾患マーマセット整備、死後脳ネットワークの構築 等

#### ヒト脳高次機能のダイナミクス解明

- ・ダイナミクス解明に関連する種間・多次元・多階層データを創出
- ・分子、細胞、神経回路の各階層のダイナミクス解明
- ・皮質と皮質下をつなぐメカニズム解明 等

#### 神経疾患・精神疾患に関するヒト病態メカニズム解明

- ・疾患マーマセット等のモデル動物を活用した、凝集タンパク伝播メカニズム解明
- ・神経回路障害と症状との関連メカニズム解明
- ・病因責任回路と細胞種の同定 等

#### デジタル空間上で再現する脳モデル開発・研究基盤の構築

- ・モデル動物の数理モデルを活用しヒト脳の神経回路マップを数理モデル開発で表現し、デジタル空間上で再現
- ・病態メカニズム等に基づく病態予測モデル開発を行い、デジタル空間上で再現 等

#### 神経疾患・精神疾患の治療等のシーズ開発

- ・変性タンパク質の分子構造解析に基づく創薬ターゲット因子の特定
- ・モデル動物や数理モデル等を活用し、疾患関連回路に着目した新規治療法開発
- ・病変タンパク質を対象とした簡易バイオマーカーの開発（血液等） 等

※ 他に既存プログラム「精神・神経疾患解明メカニズムプロジェクト」、「領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト」を推進



# 中間評価票案

(令和5年8月現在)

1. 課題名 脳とこころの研究推進プログラム  
(変更予定：脳神経科学統合プログラム(仮称))

2. 関係する分野別研究開発プラン等名と上位施策との関係

(1) 関係する分野別研究開発プラン名と上位施策との関係

プラン名	ライフサイエンス分野研究開発プラン
プランを推進するにあたっての大目標	健康・医療・ライフサイエンスに関する課題への対応(施策目標9-3) 概要:「生命現象の統合的理解」を目指した研究を推進するとともに、「先端医療の実現のための研究」等の推進を重視し、国民への成果還元を抜本的に強化する。
プログラム名	疾患基礎研究プログラム 概要:医療分野の研究開発への応用を目指し、脳機能、免疫、老化等の生命現象の機能解明や、様々な疾患を対象にした疾患メカニズムの解明等のための基礎的な研究開発を行う。
上位施策	第6期科学技術・イノベーション基本計画(令和3年3月26日閣議決定) 統合イノベーション戦略2021(令和3年6月18日閣議決定) 健康・医療戦略(令和2年3月27日閣議決定、令和3年4月9日一部変更) 医療分野研究開発推進計画(令和2年3月27日健康・医療戦略推進本部決定、令和3年4月6日一部変更)

プログラム全体に関連するアウトプット指標	過去3年程度の状況		
	—	R3年(初年度)	R4年
研究成果の科学誌(インパクトファクター5以上)への論文掲載件数	—	243.3件	集計中
研究成果の科学誌(インパクトファクター5未満等の他の科学誌)への論文掲載状況	—	207件	集計中

プログラム全体に関連するアウトカム指標	過去3年程度の状況		
	—	R3年(初年度)	R4年
シーズの他の統合プロジェクトや企業等への導出件数	—	2件	集計中

※ 上表年度の集計期間は、データベースからの算出のため1月~12月で集計。

※ 複数の事業(例えばn数)で同じ論文を発表している場合、分数カウント(例えば1/n)

### 3. 評価結果

#### (1) 課題の進捗状況

##### ①これまでの研究状況

令和3年度より、脳科学研究の更なる発展に向けて、

- ・革新脳の霊長類モデルと国際脳のヒト脳研究を有機的につなげた脳病態の基礎研究推進が重要
- ・基礎と臨床の融合、疾患・病態を軸にした分野横断的な研究体制の構築が必須

との観点から、革新脳、国際脳、精神・神経疾患メカニズム解明プロジェクト（以下「疾患メカ」という。）及び領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト（以下「横断萌芽」という。）を一括り化し、「脳とこころの研究推進プログラム」で推進してきた。

脳とこころの研究推進プログラムにおける個別プロジェクトの進捗状況については、以下の通りである。

##### (i) 革新脳

平成26年度に、非ヒト霊長類（マーモセット）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することを目的に10年間のプロジェクトとして開始した。理化学研究所の脳科学総合研究センター（理研BSI、現：脳神経科学研究センター（以下「理研CBS」という。））が中核拠点として本プロジェクトの中心的な役割を担い、中核拠点と連携するヒト疾患研究チーム、神経変性モデルマーモセットなどの複数のチームに様々な研究機関が参画する研究体制の下で、本プロジェクトを実施した。

本プロジェクトは、以下の2段階の目標が設定された。

- ・5年後の目標： マーモセットの全脳に関するマクロレベルの構造と活動マップの完成
- ・10年後の目標： ヒトの精神活動にとって重要な神経回路に対応するマーモセット神経回路機能のニューロンレベルでの全容解明

平成30年度の間評価では、中核拠点によるマネジメント体制、疾患モデルマーモセット作成及び繁殖の体制、データベース等の研究体制の改善などの指摘を受けた。その後、抜本的な研究体制の見直しを行い、概ね計画通り進捗しており、ヒト脳解明を飛躍的に加速させる世界最先端のマーモセット研究基盤を構築し、以下のような国際競争力の高い成果を創出している。

- ・世界唯一のマーモセット脳画像の統合データベースの開発

組織染色画像、構造MRI、トレーサー注入実験等を統合し、ミクロレベル（遺伝子レベル）、メゾレベル（回路／トレーサー）、マクロレベル（脳構造）をつなぐ、世界初の網羅・統合的マーモセットデータベースを整備・公開し、多数のユーザー<sup>1</sup>に利用されている。

- ・ミクロ（細胞レベル）からマクロ（全脳レベル）への階層のギャップを超える技術の開発

世界的に優位性のある革新技術として、世界最大・最速の広視野2光子顕微鏡、自由行動下で計測可能な神経活動計測技術（発光プローブ）、多色カルシウムイオンセンサー、生体内高解像度イメージング技術などを開発した。

また、脳内でのアミロイド $\beta$ 、タウ、 $\alpha$ シヌクレインの蓄積を画像化し、疾患の検出・鑑別を可能にする次世代タウPET薬剤の開発に成功し、疾患患者を対象とした臨床研

<sup>1</sup> 約5年間で国内外の利用者が1万5千人以上



究が進行している。

・神経疾患・精神疾患の診断・治療に役立つ疾患モデルの作出・活用

神経疾患・精神疾患領域における創薬研究のブレークスルーとなることが期待される、アルツハイマー病モデルマウス（家族性アルツハイマー病の原因遺伝子変異）、パーキンソン病モデルマーマーモセット（ $\alpha$ シヌクレイン過剰発現動物）、レット症候群モデルマーマーモセット（MECP2遺伝子変異）、脆弱X症候群モデルマーマーモセット（FMR1変異動物）などの遺伝子改変動物を開発した。

一方で、神経疾患・精神疾患の回路研究や大規模データを活用したモデル研究については、一定の成果を挙げているものの、研究体制の課題が挙げられている。

・神経疾患・精神疾患の回路研究

病態の本質を理解することを目的として研究が進められ、統合失調症に関して、淡蒼球の体積変化からの病態理解などに関する成果が得られた。また、パーキンソン病に関して、コホート研究における画像データや認知機能データ等を活用することで、被殻—小脳間の機能結合などが候補バイオマーカーとして同定されるなどの成果が得られた。

また、 $\alpha$ シヌクレイン凝集体の嗅球接種により、マウスやマーマーモセットにおいて、嗅覚経路に沿って異常な $\alpha$ シヌクレインが伝播するという、分子と病態回路をつなぐ研究成果もでてきている。

一方で、ヒト臨床データから病態関連回路を同定し、その研究成果を動物モデルにおいて検証するという体制構築ができず、これらの成果を更に発展できなかった。

・大規模脳回路データを活用した研究

神経回路に関する大規模データを活用し、マーマーモセット脳の構造・機能の統合的なアトラスの完成という成果は得られつつある。また、大規模脳回路データを活用した個別研究は進展しているものの、ドライ実験（数理科学・情報科学）とウェット実験（動物実験、遺伝子操作など）との融合を効率的に推進する体制構築ができず、全脳レベルでの数理モデルの開発という更なる成果創出には至らなかった。

(ii) 国際脳

平成30年度に、国際連携により、健常から疾患に至る脳画像等の総合的解析、AIによる脳科学技術開発、ヒトと非ヒト霊長類動物との神経回路比較研究を推進することで、人間の心を生み出す知性、感性や社会性などのしくみを神経回路レベルで解明し、神経疾患・精神疾患の早期発見、早期介入に導くことを目指すことを目的に、6年間のプロジェクトとして開始した。自然科学研究機構生理学研究所が事務局的役割として中核的組織を担い、以下の3つの研究グループに様々な研究機関が参画し、本プロジェクトを実施した。

- ・グループ1：ライフステージ（発達期・成人期・高齢期）に応じた健常から疾患に至る脳画像等の総合的解析研究
- ・グループ2：ヒト脳と非ヒト霊長類脳の種間比較研究
- ・グループ3：人工知能（AI）研究との連携によるニューロフィードバック等の技術開発とその応用等

新型コロナウイルスの影響により、患者の症例数が予定通り得られていない課題はあるものの、概ね計画通り進捗し、米国のBRAIN InitiativeやHuman Connectome Projectとの連携等も行い、革新脳の成果をヒトの神経回路機能と疾患解明につなぐ研究基盤・基礎技術を確

立するなどの、以下のような国際競争力の高い成果を創出している。

- ・世界標準のMRI データプラットフォームの整備、公開と共有  
機種間差・個人差を調和（ハーモナイゼーション）した撮像プロトコル（HARP）により、神経疾患・精神疾患の発症前後を含む横断かつ縦断的なMRI データ（fMRI を含む）の共有化を実現し、数千例のデータを公開。症例と疾患の多様性で世界に比肩するものがないデータプラットフォームとなっている。
- ・高齢者におけるパーキンソン病やアルツハイマー病の患者に係るコホート（PADNI）の整備  
東北メディカルメガバンクの健常人コホートデータとも連携し、パーキンソン病やアルツハイマー病の患者及び健康な高齢者を対象として、数年の間に脳や体に生じる変化（MRI や PET による異常タンパク質の計測データなどの臨床データ）を調べるコホートを整備した。
- ・ヒト脳と非ヒト霊長類脳の構造及び機能の領域化と相同性解析を可能とする技術確立  
回路操作（光・化学遺伝学、ウイルスベクター等）と fMRI を活用した神経回路機能同定・操作技術、マルチモーダル画像解析による脳コネクトーム技術や、超高磁場7TMRI を基盤とするサル・ヒトイメージング解析技術確立した。
- ・新しい脳型アルゴリズム開発  
大規模データにAIによる機械学習を適用して、複数の精神疾患の回路マーカーを抽出し、健常者と大うつ病患者を判断する回路マーカーを開発し、医療機器としてPMDAに承認申請を行うなど、実用化に向けた取組を進めている。また、デコーディッド・ニューロフィードバックを活用した新たな精神疾患治療により改善を認めるなどの成果がでていいる。さらに、新しい脳型アルゴリズムとして、非線形因果解析法、動的ニューラルネットワークなどの数理モデルを開発した。
- ・国際連携  
各国<sup>2</sup>のブレインプロジェクトが参画するIBI（International Brain Initiative）に参画し、特に、データベースの共有化に関する国際ルール策定の検討などを主導的に進めている。一方で、米国は参画しているものの、研究者ではなく、ファンディングエージェンシーが参加しているなど、関与の在り方が変わってきている。  
また、米国のBRAIN Initiativeなどとの連携や、ENIGMA（The Enhancing Neuroimaging Genetics through Meta-Analysis）などの国際共同プロジェクトに参画し、特にMRI画像データを用いた精神疾患研究においては、統合失調症における淡蒼球の体積変化に関する研究をはじめとした国際競争力の高い研究を実施している。

### （iii）疾患メカ

令和3年度に、神経疾患・精神疾患のメカニズムの解明に向けて、データサイエンスとの連携や、基礎から実用化まで一貫した循環型の研究を支える基礎的な研究基盤を構築することで臨床上の課題を取り込んだ研究開発を推進するため、4年間のプロジェクトとして開始した。

以下の8つテーマを設定し、ボトムアップ型の研究体制により推進することで、各連携による効果や基盤の成果が創出されてきている。

<sup>2</sup> 日本、韓国、EU、米国、オーストラリア、中国、カナダ

- ・分野 1：精神・神経疾患の分子的機序の解明
- ・分野 2：【大規模データ探索型】精神疾患領域
- ・分野 3：【大規模データ探索型】神経変性疾患領域
- ・分野 4：精神疾患領域
- ・分野 5：神経変性疾患領域
- ・分野 6：睡眠障害、依存症、知的障害 等、および境界領域
- ・分野 7：ヒト臨床リソース・データを用いた研究基盤強化
- ・分野 8：脳科学分野の倫理問題研究

- ・データサイエンスとの連携

分野 7 及び 8 以外の 18 課題において、データサイエンティストを研究参画者に含めることを採択の要件とし、大規模データを解析するインフォマティクス研究や数理モデルの導入により研究を促進させる仕組みを積極的に取り入れることにより、GWAS (Genome-Wide Association Study) 等のデータベースや数理モデルの構築に関する研究などが進められている。また、データサイエンティストとして若手研究者を雇用する場合は、研究開発提案書に人数、人件費、および育成計画（本研究開発期間終了後を含む）の記載を求めてきており、採択機関において若手データサイエンティストを育成してきた事例も複数見受けられる。

- ・双方向トランスレーショナル研究

双方向トランスレーショナル研究を推進する 13 課題を採択し、基礎と臨床の連携体制の構築を進めている。例えば、疾患モデル動物、iPS 細胞等を用いた疾患メカニズム解明等の基礎研究と、臨床検体を用いた臨床研究を結びつける双方向トランスレーショナル研究も順調に進行している。この成果として、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の体液バイオマーカー（代謝物質、蛋白質、miRNA）の解析により、特定の代謝経路が ALS 病態に関与している可能性を見だし、薬理的な進行抑制が可能なことを ALS 動物モデルで見出す等の成果が得られている。

- ・ブレインバンクネットワークの整備

ヒト死後脳の活用は、認知症などの脳神経疾患を理解していくための重要な基盤である。ブレインバンクネットワークとして拠点数の拡大に加え、自動免疫染色装置やハイスループットスライドスキャナーを整備し、国際標準に匹敵する高品質のヒト死後脳試料の提供が可能となる体制構築を進めている。また、英国の MRC との国際共同研究により、加齢依存的に形成される新規蛋白質凝集体を発見するなどの成果を創出している。

(iv) 横断萌芽

令和 3 年度に、若手を含めた研究者の独創性、革新性及び先進性を強く支援・促進することを目的に、3 年間のプロジェクトとして開始した。採択課題数のうち 3 割を若手<sup>3</sup> 枠として設定したり異分野からの参画を促す公募課題とするなど、脳科学研究の裾野拡大プロジェクトとして推進している。

若手採択課題は、令和 3 年度が 32 課題中 14 課題、令和 4 年度が 5 課題中 3 課題であり、若手の研究参画の拡大が図られている。また、採択率は、令和 3 年度が 15.6%、令和 4 年度

<sup>3</sup> 採択年度4月1日において、年齢が男性の場合は満40 歳未満、女性の場合は満 43 歳未満の者、又は博士号取得後 10 年未満の者を指す。

が 3.7%であり、脳科学研究の若手研究者、異分野からの参画等のニーズは高い状況である。

領域横断的な基礎脳科学研究を推進する課題としては、令和3年度、令和4年度合わせて20課題採択した。これらの課題には、情報科学・工学など他研究領域の研究者も参加し、従来の脳科学の枠を超えた独創的な研究が行われている。

#### (v) 脳プロ（意思決定）

平成28年11月に、霊長類特有の意思決定の神経回路機構を新しい回路操作技術や神経活動のイメージング技術を駆使して解明し、新しい認知行動療法の基礎となる知識を創生することを目的に以下のチームで研究を開始し、令和2年度に終了した。ただし、うち3課題については令和2年に行われた事後評価において、「研究開発期間を1年延長すべき課題」として評価され、令和3年度を最終年度として研究開発を実施した。

- ・ヒトの行動選択の基盤となる神経システムの研究（意思基盤）チーム
- ・意思決定関連システムの機能検証技術の開発（意思機能）チーム
- ・柔軟な意思決定・行動選択の解析・手法の開発（意思評価）チーム

意思基盤チームでは、報酬による意思決定および環境変化への適応機構についてチーム内で連携し、アイコンタクトや共同注視、協力行動などの二個体間の相互作用に關与する脳領域を絞り込み、ギャンブル依存症の神経メカニズムなど、意思決定に關与する脳領域の知見を得た。

意思機能チームでは、新規 DREADDリガンド PET によって化学遺伝学的手法とイメージングを組み合わせた独創的かつ先駆的な手法を用いて意思決定のメカニズムに關して先進的な知見を得た。また、2光子カルシウムイメージングを応用し、二択意思決定課題で報酬関連機能の回路制御を明らかにするなどの知見も得た。

意思評価チームでは、マーモセットの子育て・親子コミュニケーション行動を定量的に解析し、子育てと子の愛着の相互作用に關する基礎的知見や、機能的解析やデコーディングなどの積極的な導入により、霊長類特有の本能行動の意思決定に係る神経回路基盤の一端が解明された。

本事業では、柔軟な環境適応を可能とするヒト・非ヒト霊長類動物の意思決定と行動選択の神経システムについて多くの先進的な成果を挙げると共に、ギャンブル依存患者などの神経疾患・精神疾患の病態理解に貢献する成果を挙げた。

脳とこころの研究推進プログラムのうち、革新脳及び国際脳が令和5年度に終了する予定であることに伴い、ライフサイエンス委員会の下に脳科学作業部会を設置し、令和4年1月より審議し、「今後の脳科学研究の方向性について 中間とりまとめ（令和5年6月29日）」をとりまとめたところ。具体的には以下の通り。

#### ②これまでの脳科学研究における課題について

革新脳では、マーモセット実験の研究環境の整備や疾患マーモセットの開発、革新的な計測技術やイメージング技術の開発や、これらを活用してヒト脳の理解につながる脳の神経回路レベルの機能解明を中心に進められてきた。国際脳では、神経疾患・精神疾患に關するヒトMRI画像データベースの構築、ヒトと霊長類の相同性比較、脳モデル開発といった基盤技術開発を中心に進められてきた。このように、これまでは研究基盤の整備や革新的な技術の開発、脳の

神経回路レベルの機能解明が中心に推進されてきたが、健康医療への貢献や昨今の研究動向などを踏まえ、以下の課題が挙げられる。

- ・脳の神経回路レベルの機能解明や研究基盤の成果が神経疾患・精神疾患の診断・治療等に十分につながっていない。
- ・基礎と臨床の連携や、大学等の研究機関と産業界との連携・協力が十分ではない。
- ・各プロジェクトで創出されたデータがそれぞれ別のデータベースで整備され、また、これまでの研究ではウェット実験が中心であり、世界的な潮流である数理科学や情報科学との融合が十分ではないなど、データの効果的な利活用がされていない。

### ③今後の脳科学研究の方向性

「脳とこころの研究推進プログラム」における成果や課題、国内外の動向等を踏まえ、現代社会が直面する認知症やうつ病といった神経疾患・精神疾患等の課題の克服やイノベーションの創出に向けて、今後の脳科学研究の方向性を以下の通り示す。

#### (i) 研究目標について

これまでのプログラムでは神経回路レベルに着目した脳の機能解明を中心に研究が実施されてきたが、近年、神経回路研究を生かした疾患の診断・治療等に関する研究の進展<sup>4</sup>もみられる。

このような状況において、今後は、これまでの研究を更に発展させ、多種・多次元・多階層データ<sup>5</sup>を創出・統合し、効果的に活用するための研究環境を新たに整備し、神経疾患・精神疾患の診断・治療へ貢献するための研究を推進する。

具体的には、今後の脳科学研究の方向性については、今後10年程度と今後5年程度の目標を設定する。また、見直しをした研究内容を踏まえて、事業名を「脳神経科学統合プログラム（仮称）」に変更し、研究を推進していくこととする。

#### <今後10年程度の目標>

- ・脳とこころの研究推進プログラムで整備してきた国際的に競争力の高い研究基盤・革新的技術<sup>6</sup>等の成果の更なる発展や開発を進める。
- ・ドライ実験（数理科学・情報科学）とウェット実験（動物実験、遺伝子操作など）との融合や、基礎研究と臨床研究の相互連携（双方向トランスレーショナル研究）の強化等により、脳機能に関するダイナミクス<sup>7</sup>や神経疾患・精神疾患に関する病態メカニズムの解明を進める。
- ・多種・多次元・多階層データやこれらの成果をもとに、脳機能や脳疾患に関する数理モデルを開発しデジタル空間上で再現する新たな数理科学的な研究手法による研究基盤（デジタル脳）を整備・活用し、神経疾患・精神疾患等に関する画期的な診断・治療・創薬等の実現を目指す。

#### <今後5年程度の目標>

脳とこころの研究推進プログラムで整備してきた国際的に競争力の高い研究基盤・革新的

<sup>4</sup> 第6回脳科学作業部会 高橋先生説明資料、樋口先生説明資料

<sup>5</sup> ヒトや実験動物等の遺伝子、分子、1細胞、神経回路、構造、疾患の経時変化や行動に係るデータ

<sup>6</sup> 革新脳で整備してきた世界最先端のマーモセット研究基盤、国際脳で整備してきたヒトMRIデータベース、疾患メカで整備しているブレインネットワーク、また、各プログラムで開発された革新的計測技術やイメージング技術等

<sup>7</sup> 脳に関わる分子から細胞、回路や領域に関わる全ての要素を含んだ状態の動き

技術等の成果を更に発展させる。また、ドライ実験（数理科学・情報科学）とウェット実験（動物実験、遺伝子操作など）との融合や、基礎研究と臨床研究の相互連携（双方向トランスレーショナル研究）を強化し、以下を目指す。

- ・ マーモセット統合データベースとヒトMRIデータベース等を統合したニューロデータプラットフォームの整備、動物資源の高度化、階層をつなぐ革新的計測・イメージング技術開発等の研究基盤・革新的技術の高度化や開発を行う。
- ・ 実験動物、多種・多次元・多階層データ等を活用し、脳の高次機能のダイナミクス解明や神経疾患・精神疾患に関する病態メカニズムの解明を進める。
- ・ ヒト脳高次機能ダイナミクスや病態メカニズムを、数理モデルを活用しデジタル空間上で再現するとともに、神経回路レベルや細胞レベル、それらをつなぐ多階層の数理モデルを開発しデジタル空間上で再現するなど、数理科学的な研究手法による新たな研究基盤（デジタル脳）を整備する。
- ・ これらの成果をもとに、神経疾患・精神疾患に係る画期的な診断・治療等のシーズ開発につなげる。

## （ii）重要研究課題例

これまでの成果や課題を踏まえ、脳とこころの研究推進プログラム内のプロジェクトを見直し<sup>8</sup>、大学、研究機関等に対して、革新的で独創的な研究を以下の重要課題研究例に沿って支援を行う。

### ・ 革新的技術・研究基盤の整備・開発・高度化

これまで革新脳や国際脳等で整備したデータベース、疾患モデル動物を含む動物資源、死後脳等の研究基盤の整備・高度化を実施する。多種・多次元・多階層データを創出・統合する革新的技術を開発する。

### ・ ヒト脳高次機能のダイナミクス解明

ヒト脳の高次機能（認知、記憶や学習、情動、意思決定・意思、社会性や他者理解、創造性等）に関して、分子・細胞・回路等の階層ごとでダイナミクスを解明し、さらに、各階層をつなぐことで根本的解明につなげる。

### ・ 神経疾患・精神疾患に関するヒト病態メカニズム解明

神経疾患・精神疾患の克服の基盤となる疾患の病態機序を、分子・細胞・組織の各階層で解明する。また、各階層の機序をつなぐことで、病態メカニズムの根本的解明につなげる。さらに、疾患の責任回路や責任分子ネットワークなども解明する。

### ・ デジタル空間上で再現する脳モデル開発・研究基盤（デジタル脳）の構築

革新的技術や研究基盤により創出されたデータ、脳機能・疾患メカニズム解明等の成果を統合し、様々なアプローチからヒト脳の数理モデルや病態モデルを開発し、デジタル空間上で再現することで、研究基盤「デジタル脳」を構築する。また、数理モデルの精度向上のため、ウェット実験での検証等も実施していくこととする。

### ・ 神経疾患・精神疾患の治療等のシーズ開発

脳の機能解明に基づく疾患の診断・治療シーズ開発を実施する。また、疾患に関する原因分子の同定・解析や、病態メカニズムや数理モデルに基づく診断・治療シーズ開発や、医療機器を活用した治療シーズの開発などを実施する。

<sup>8</sup> 疾患メカ、横断萌芽については、当初の計画どおり令和6年度まで実施し、その後、新しい研究プロジェクトに統合する。令和7年度以降の統合を見据え、新しい研究プロジェクトと両プロジェクトの間では、例えば、PS間や研究者間の意見交換などの成果の共有を含めた連携を進めていくこととする。

### (iii) 研究実施体制

見直し後のプロジェクトについては、脳機能の解明といった成果を神経疾患・精神疾患の診断・治療等の臨床研究に結びつけていくため、産学官が一体となって、基礎研究と臨床研究との連携・協力や産学連携の枠組みにより、研究を推進する。

具体的には、脳科学研究やこれらの成果を活用した神経疾患・精神疾患研究などの政策的な方向性、関連省庁との連携や事業の方向性を主導する役割を担う省庁横断的なガバナリングボードを設置する。また、基礎研究の成果を効果的・効率的に実用化に結び付けていくため、産学官コンソーシアム、支援班も設置する。

また、基礎と臨床の連携機能（双方向トランスレーショナル研究体制）、ドライとウェットの融合などの異分野融合、研究基盤の整備・共用、研究成果の取りまとめ機能などをもつ、中核拠点<sup>9</sup>を一つ置き、上述の重点研究課題の研究参画者とも有機的に連携する。

さらに、研究マネジメントについては、外部委員から助言を受けつつ、PS・POが行うことにより、公募、研究進捗、評価が一貫して行われる体制もあわせて構築することが望ましい。また、全体会議（PS、PO、中核拠点代表者、AMED等を定期的に一堂に会する場）や、個別重点研究課題ごとの推進会議（PS、PO、重点研究課題参画者が一同に会する場）などを設置することで、研究成果のとりまとめや連携などを効果的に推進する。

### (iv) 研究推進方策

研究推進に当たっては、基礎と臨床との連携、統合データベース、実験動物、生体試料などの研究基盤の在り方、異分野との融合・連携、産学連携、国際連携、成果発信、AMEDの他事業との連携、脳科学研究の裾野拡大や人材育成、倫理的・社会的課題などに留意していくこととする。

## (2) 各観点の再評価

### <必要性>

評価項目	評価基準	評価項目・評価基準の適用時期
・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性等）	定性的	・政府方針に合致するか  <i>前・中</i>
・科学的・技術的意義（革新性、先導性、発展等）	定性的	・プロジェクト間の相互的な研究戦略及びデータ・リソースの機動的な使用が図られているか。その相互的な研究戦略の下、脳機能等の生命現象の解明や精神・神経疾患を対象にした疾患メカニズムの解明等のための基礎的な研究開発ができているか ・国際的な研究開発協力に進展しているか  <i>前・中</i>

<sup>9</sup> 一つの機関が中心となり、複数の機関が有機的に連携した拠点

健康・医療戦略（第2期）（令和3年4月一部変更、令和2年3月閣議決定）に基づく医療分野研究開発推進計画（第2期）（令和3年4月、以下「推進計画」という。）における統合プロジェクトのうち、「疾患基礎研究プロジェクト」において、医療分野の研究開発への応用を目指し、脳機能等の生命現象の解明や様々な疾患を対象にした疾患メカニズムの解明等のための基礎的な研究開発を行うこと、並びに研究開発成果を臨床研究開発や他の統合プロジェクトにおける研究開発に結び付けるとともに、臨床上の課題を取り込んだ研究開発を行うことにより基礎から実用化まで一貫した循環型の研究を支える基礎的な研究基盤を構築するとしている。

また、2025年（令和7年）に認知症の人が700万人前後になり、このうち、65歳以上の高齢者に対する割合は、現在の約7人に1人から約5人に1人に上昇する見込みとの推計があり、さらに、認知症の社会的コストは、2014年において、14.5兆円と推計され、2030年には、21.4兆円にまで増加する見込みもある。この課題に対応するため、政府一体となって総合的に対策を推進することを目的としてとりまとめられた、認知症施策推進大綱（令和元年6月 認知症施策推進関係閣僚会議）において、認知症等の精神・神経疾患の発症や進行の仕組みを明らかにし、診断法や治療法の研究開発を進めること、ヒトの精神活動にとって重要な回路の同定等を行うことにより、精神・神経疾患の理解につなげるとしている。さらに、本年6月に、認知症の施策を総合的に推進するため、「認知症基本法」が成立している。

これまで、脳とこころの研究推進プログラムの下で、革新脳では、マーモセット実験の研究環境の整備や疾患マーモセットの開発、革新的な計測技術やイメージング技術の開発や、これらを活用してヒト脳の理解につながる脳の神経回路レベルの機能解明を中心に進められてきた。国際脳では、神経疾患・精神疾患に関するヒトMRI画像データベースの構築や、ヒトと霊長類の相同性比較、脳モデル開発といった基盤技術開発を中心に進められてきた。また、疾患メカのもとでは、精神・神経疾患の分子的機序、診断及び治療に寄与するシーズ探索などの研究開発を推進している。

特に、データ・リソースに関しては、データベース、実験動物、生体試料などの基盤を整備している。例えば、マーモセットデータベースについては、約5年間で国内外の約1万5千人以上が利用（うち国外からの利用は約6千5百人程度）しており、ヒトMRIデータベースについては、数千例のデータが公開されており、ブレインバンクネットワークについては、研究者のみならず企業に対しても死後脳の提供を進めている。このように、データ・リソースに関して、積極的に公開し、様々なユーザーへの利活用を進めている。

また、プロジェクト間の相互連携という観点については、各プロジェクトが脳とこころの研究推進プログラムに一括り化されたことにより、各プロジェクトのPSの主導の下、共同研究などの連携が進められてきた。

国際連携については、IBIに参画し、特に、データベースの共有化に関する国際ルール策定の検討などを主導的に進めている。また、米国のBRAIN Initiativeなどとの連携や、ENIGMAなどの国際共同プロジェクトに参画し、国際競争力の高い研究を実施している。

見直し後のプロジェクトでは、脳科学研究やこれらの成果を活用した神経疾患・精神疾患研究などの政策的な方向性、関連省庁との連携や事業の方向性を主導する役割を担う省庁横断的なガバニングボードや産学官コンソーシアムを設置し、中核拠点を中心に、脳機能解明等の成果を神経疾患・精神疾患の診断・治療等のシーズ開発につなげていくための研究開発を推進する体制を構築する。

また、中核拠点を中心に、研究基盤の整備・共用を行い、異分野の研究者、企業研究者等の幅広いユーザーが利用できるよう、ソフト面及びハード面を整備することとしている。これらを通じて、データやリソースの機動的な使用が図られることが期待される。さらに、国際連携



についても、これまで培ってきたネットワーク等も生かし、積極的に進めていくこととしている。

以上の取組により、国費を用いた研究開発としての意義や科学的・技術的な意義の観点から必要性は十分にあると評価できる。

#### <有効性>

評価項目	評価基準		評価項目・評価基準の適用時期
・新しい知の創出への貢献、人材の養成、知的基盤の整備への貢献や寄与	定性的	・精神・神経疾患の克服に向けた成果が創出できているか。また、精神・神経疾患克服の基盤となる脳神経ネットワーク（神経回路）の解明に資することができているか。	前・中

脳とこころの研究推進プログラムを推進し、精神・神経疾患の克服に向けて、脳神経ネットワークに関する成果や病態メカニズムなどの成果を創出している。具体的には以下の通り。

#### <革新脳>

- ・統合失調症において、大脳皮質下領域構造のひとつである淡蒼球の体積について左側優位の非対称性が存在することを新たに発見し、病態メカニズムの解明につながる成果を創出
- ・脳内でのタウ（アルツハイマー病の原因物質）の蓄積を画像化し、疾患の検出・鑑別を可能にする次世代タウPET薬剤を開発（Neuron, 2020）
- ・脳内のグリアリンパ系が認知症の病因「タウタンパク質」を押し流すことを発見（Journal of Experimental Medicine, 2022）
- ・マウスの脳幹にある外側腕傍核から視床下部の傍視床下核への経路が、恐怖によって生じる摂食抑制に重要な役割を担うこと（マウスにおいて恐怖による摂食抑制を担う神経基盤（IPB-PSTN経路））を発見（Nature Communications, 2023）

#### <国際脳>

- ・4大精神疾患（統合失調症、双極性障害、自閉スペクトラム症、うつ病）について、健常者のMRI画像データを用いて大脳白質微小構造を大規模解析し、統合失調症と双極性障害における大脳白質領域の異常は似通った病態生理学的特徴をもつことなどを発見（Molecular Psychiatry, 2019）
- ・酸素化触媒を用いた光酸素化法を確立し、凝集抑制と凝集アミロイドβペプチド（Aβ）除去という作用を明らかに（Brain, 2021）
- ・安静時機能的磁気共鳴画像（rsfMRI）データセットを用いて、統合失調症、うつ病、双極性障害における7つの脳内大規模ネットワーク間の因果性結合を評価・比較することで、動機付けや意思決定、記憶や言語処理に関係する大脳辺縁ネットワークにおける自己抑制性の因果性結合が3疾患で共通して減少していることを明らかに（Schizophrenia Bulletin, 2023）
- ・統合失調症の幻聴の有無による脳構造の変化を比較的大規模なデータセットを用いて検討し、幻聴の発生に関わる脳部位（幻聴持続群では非持続群に比べて、両側海馬体積が減少していること）を明らかに（translational Psychiatry, 2022）

#### <脳プロ>

- ・他者の予想外の行動に反応するニューロンを発見。他者の意図推定などに関わる社会的認知機能の神経基盤の理解および、その機能不全が原因とされる自閉スペクトラム症などの

脳病態の解明につながる足掛かりになることが期待 (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2021)

#### <疾患メカ>

データサイエンスとの連携を促進し、双方向トランスレーショナル研究により基礎と臨床の連携体制の構築を推進している。また、令和6年度までのプロジェクトであるが現時点において以下のような成果がある。

- ・ 特発性自閉症の原因として胎児期造血系細胞のエピジェネティックな異常を同定し、脳や腸の免疫異常となることを明らかにした (Molecular Psychiatry 2022)。
- ・ 創薬のための基盤技術として、蛋白質の一次配列情報のみから結合分子をスクリーニングする「LIGHTHOUSE」法を開発した (iScience 2022)。
- ・ 心の揺れ・葛藤の神経基盤解明や精神疾患の診断応用が期待される、心理状態の時間変化を行動データから読み解く「逆自由エネルギー原理法」を開発した (Nature Computational Science 2023)。
- ・ ALS の病変において、TDP-43蛋白質の生理的2量体化が障害され単量体化していることを見出し、併せて2量体・多量体化の定量化法を開発した (Science Advances 2023)

#### <横断萌芽>

採択課題数の3割を若手枠として設け、若手を対象にした人材育成や脳科学研究のすそ野拡大を推進している。また、令和6年度までのプロジェクトであるが現時点において以下のような成果がある。

- ・ てんかん発症の脳の過剰興奮を抑制する鍵が、シナプスにおけるADAM22蛋白質量であること、および ADAM22量を調節する仕組みを解明した (Cell Reports 2021)。
- ・ 分子サイズが最小、かつオフターゲットのほぼ無い最高高精度のゲノム編集技術 (塩基編集技術) を開発した (Nature Communications 2022)。
- ・ 進行性核上性麻痺における異常蛋白凝集のメカニズムとしてアクチン結合蛋白フィラミンA1によるタウの凝集促進を見出し、病態に関与することを明らかにした (Science Advances 2022)

見直し後のプログラムでは、これまでの成果を発展させつつ、中核拠点を中心に重点研究課題 (ヒト脳高次機能のダイナミクス解明、ヒト脳の神経疾患・精神疾患に関する病態メカニズム解明、デジタル上で再現する脳モデル開発・数理科学基盤構築、神経疾患・精神疾患の治療等のシーズ開発など) を推進していく予定である。また、若手枠を引き続き設けることとしており、人材育成や裾野拡大を推進していくこととしている。

以上より、新しい知への創出、人材の養成、知的基盤の整備への貢献や寄与の観点から、有効性は十分にあると評価できる。

#### <効率性>

評価項目	評価基準		評価項目・評価基準の適用時期
・ 計画・実施体制の妥当性	定性的	・ 適切かつ効率的な計画・実施・進捗管理体制がとられているか	前・中

脳とこころの研究推進プログラムの各プロジェクトのPS・P0の主導の下、共同研究や基盤の

利活用などの連携を推進してきた。また、データベース、実験動物、生体試料などの研究基盤についても、様々なユーザーへの利活用を推進してきた。さらに、革新脳と国際脳が共同でシンポジウムを開催するなど、効果的・効率的に研究の成果を発信してきた。

また、AMEDのマネジメントにより、PS・POは、毎年度の研究計画、研究進捗状況、評価結果等に指導及び助言等をしてきた。さらに、課題評価委員会を設置し、中間評価や事後評価を行うとともに、個別事案に対しては、PS・POと有識者で構成される個別の委員会などにより助言等を行うなど、効率的に事業を推進してきた。

上述の中間評価も踏まえ、革新脳では、マネジメント等の抜本的な研究体制の見直しを行い、効率的に研究を推進してきた。

見直し後のプロジェクトでは、省庁横断的なガバニングボード、PSP0会議などがそれぞれの役割分担に応じて、適切に評価し、研究の見直し等を行うこととしている。また、新たに支援班を設けて、事業全体の実用化支援の加速などを行うこととしている。さらに、研究開発開始後3年程度を目安としてAMEDの外部評価委員において中間評価を実施し、研究開発計画の達成度や研究開発成果等を評価し、研究の見直し等を必要に応じて行うこととしている。

以上により、計画・実施体制の妥当性の観点から、効率性は十分にあると評価できる。

### (3) 科学技術・イノベーション基本計画等の上位施策への貢献状況

「科学技術・イノベーション基本計画」（令和3年3月閣議決定）では、「健康・医療戦略」及び「医療分野研究開発推進計画」等に基づき医療分野の研究開発を推進とされており、「健康・医療戦略」では、脳機能等の生命現象の解明や様々な疾患を対象にした疾患メカニズムの解明等のための基礎的な研究開発が示されている。

以上より、本プログラムでは、脳機能の解明や疾患メカニズム解明等に関する成果が創出され、見直し後のプログラムにおいても、これらの研究を強化し、更なる成果が見込まれることから、同基本計画に貢献すると考えられる。

### (4) 事前評価結果時の指摘事項とその対応状況

#### <指摘事項>

本プログラムの推進に当たっては、脳科学研究が発展し、成果が社会に実装されていく中で将来的に直面しうる、倫理的・法的・社会的課題（ELSI）について社会との調和を十分に考慮した研究体制を構築し、適切に対応することが必要である。

#### <対応状況>

疾患メカにおいて、研究倫理の研究課題を設けて研究を推進してきた。見直し後のプロジェクトでは、支援班を新たに設置し、研究全体のELSIを配慮しつつ、研究を推進していくこととしている。

### (5) 今後の研究開発の方向性

本課題は「継続」、「中止」、「方向転換」する。

理由：

本事業については、脳機能解明や病態メカニズムの解明や、研究基盤の整備などに関して着実に成果を創出している。また、見直し後のプログラムにおいては、これまでの成果を発展させ、双方向トランスレーショナル研究体制の強化やドライとウェットの融合などの異分野融合などを進め、研究基盤・革新的技術の高度化や開発、ヒト脳高次機能のダイナミクス解明や病

態メカニズム解明、これらの成果を活用し数理科学的な研究手法による新たな研究基盤の構築を進め、神経疾患・精神疾患の診断・治療等のシーズ開発を進めるものであり、見直し後においても必要性、有効性、効率性は十分にあり、継続すべきである。

(6) その他  
特になし