

脳科学に関する  
研究開発課題の中間評価結果

平成27年10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／学術分科会

脳科学委員会 委員名簿

平成27年10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、東京大学監事
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 編集委員
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 チームリーダー
※十 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 理事長・総長
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・病院長
室伏 きみ子	お茶の水女子大学長
世永 雅弘	エーザイ株式会社エーザイ・プロダクトクリエーション・システムズ CINO 付担当部長
渡辺 茂	慶應義塾大学 名誉教授

◎:主査 ○:主査代理

注:このうち、代表研究機関の理化学研究所及び参画機関の京都大学と利害関係者である委員(※を付した者)については、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

代表研究機関(中間評価:平成27年度、29年度、31年度、33年度、事後評価:平成35年度を予定)

参画研究機関(中間評価:平成27年度、29年度、事後評価:平成31年度を予定)

## 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、神経細胞がどのように神経回路を形成し、どのように情報処理を行うことによって、全体性の高い脳の機能を実現しているかについて、我が国が強みを持つ技術を生かして、その全容を明らかにし、精神・神経疾患の克服につながるヒトの高次脳機能の解明のための基盤を構築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。

霊長類は前頭葉が非常に発達している点等、ヒトに近い脳を有しているとともに、我が国が技術的にリードしている遺伝子操作技術を適用することが可能であることから、ヒトの脳の神経回路の全容解明を行う上、霊長類(マーモセット)の脳の全容解明を行うことが有用である。

霊長類の脳の理解が進むことにより、ヒトの高次脳機能障害に関する診断・予防・治療法が確立出来ること、脳の高次情報処理機能の計算論的解明により、創造性を有する機械、ヒトと共生するロボットの開発など、将来的に新しい社会の創成に貢献する技術の開発につながることを期待される。

### (有効性)

脳のマクロレベルとマイクロレベルでの研究を発展、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の高いものであると期待できる。ヒト脳疾患において障害があ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、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出来れば、脳疾患シミュレーションや創薬への応用等の革新的技術創出が可能となる。

### (効率性)

我が国において強みのある計測技術等の高度化、革新的な技術開発、ヒト脳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開発等を結集すること、脳プロ霊長類モデルの成果等を活用することで、より効率的に推進できるものと期待される。

# 「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(執行額)の変遷

(単位:億円)

	平成26年度	平成27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	36.7	調整中	調整中
中核機関	13.9	20.3	調整中	調整中

## PD・PS・PO

PD	津本 忠治(理化学研究所)
PS	金澤 一郎(国際医療福祉大学) 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)※

※平成27年9月に就任

## プロジェクトリーダー

理化学研究所	岡野 栄之
	宮脇 敦史

## 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	代表研究者名	業務名
慶應義塾大学	佐々木 えりか	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

# 「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

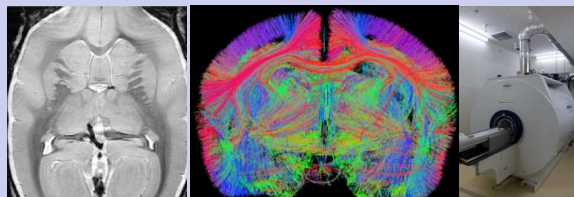
中核拠点の進捗状況(平成26年度末現在)

(代表機関)

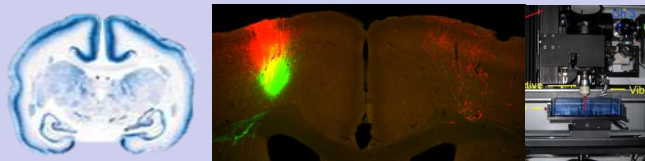
(参画機関)

## ○マクロレベルマッピング

9.4T MRI装置の導入、予備的撮影開始

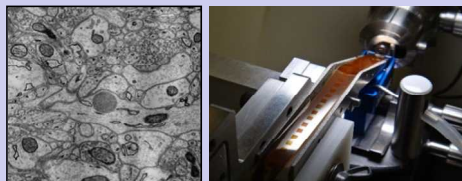


遺伝子アトラス 神経投射マップの作成開始

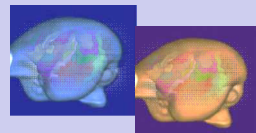


## ○マイクロレベルマッピング

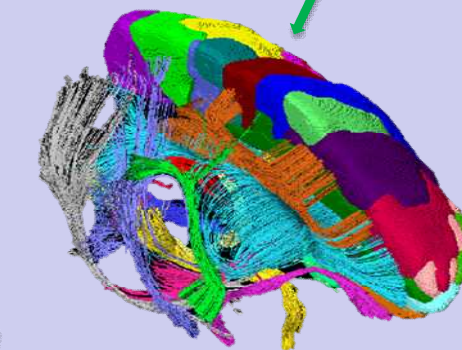
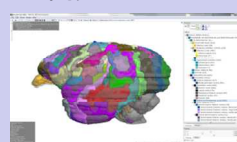
マイクロコネクトーム作成に向けたセットアップ



標準脳作成



Annotation技術の開発



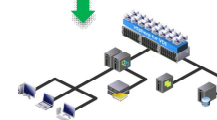
脳全体の神経回路  
構造・活動マップの完成

各種革新的  
技術の開発



自閉症モデル誕生

機能データ  
fMRI、ECoG  
行動、発達、疾患モデル

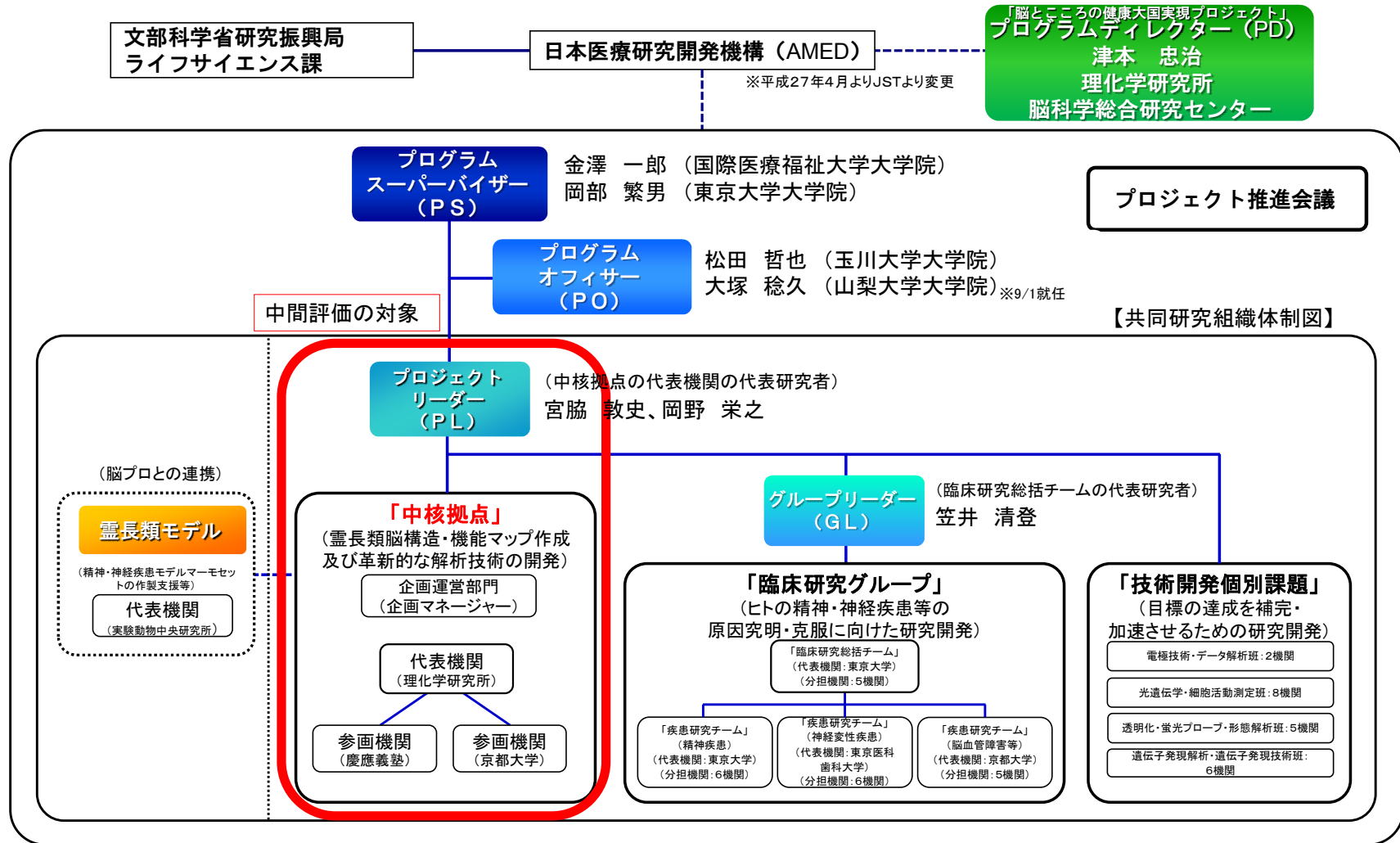


ビッグデータ  
解析技術開発

5年後(平成32年頃)の達成目標

・マ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



# 中間評価票

(平成27年10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 (中核拠点)

## 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であるマーモセットについて、我が国の強みである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に対応するマーモセット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、技術開発個別課題を選定して事業を実施している。

今回は、中核拠点の募集要項で定めている、中間評価(1年度目)を実施した。

#### (代表機関)

霊長類の脳構造・機能マップの作成と、これに寄与する可視化・操作技術について、既存技術の高度化と革新的な技術開発、大量データのデータベース化を進め、マクロ・ミクロレベルでの回路の相互作用や構造・機能の連関を説明するモデルを構築する。

#### (参画機関)

慶應義塾大学では、これまで培ったマーモセット遺伝子改変技術、MRIの撮像技術、電子顕微鏡による神経回路解析技術を活用して、マーモセットの脳構造マップ作成を支援する。

京都大学では、霊長類の研究、ウイルスベクターによる遺伝子導入、情報処理の分野での先進的技術で支援する。

#### ○進捗状況及び評価

評価期間が1年度目までと短期間であることから、研究内容、問題点の抽出とその克服、研究課題内での情報共有・連携体制について、評価を実施した。

代表機関として、「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」の運営体制の構築とそれに基づく研究の推進がなされており、1年度目の目標は達成している。同様に、参画機関による代表機関の事業を補完する業務も着実に進行して

おり、1年度目の目標は達成している。

(代表機関)

内容が多岐に亘るため、項目別に初年度目での研究を記載する。

1) 霊長類の脳構造・機能マップの作成

- ① 霊長類脳における神経線維投射マップの作成に関連した研究として、マーモセットの固定脳サンプルに対応した9.4 TのMRIの設置・運用、トレーサーによる感覚野の線維連絡の解析、自閉症モデルマーモセット作製に向けたin vitroレベルでの解析を開始した。
- ② 脳活動マップ(EMCoG、fMRIなど)の作成に関連した研究として、脳構造・機能マッピングや疾患解析のための新規PETプローブの開発、EMCoG電極と刺激LEDを実装した皮質用電極の作製、特定の神経伝達物質作動性ニューロンに特異的な遺伝子改変マーモセットの作製を開始した。
- ③ 個別の脳領域での細胞レベルでの構造・機能マップの作成に関連した研究として、遺伝子プロファイリング、自動霊長類群神経行動解析装置での行動解析技術の開発、前頭前野の領野間の神経結合の同定を開始した。このため、前頭前野と線条体の結合関係に注目し、ウイルスベクター、細胞種特異的遺伝子改変マーモセット、2光子イメージング等のツール開発を行った。

2) 霊長類の脳構造・機能マップの作成に寄与する革新的な解析技術の開発等

- ① 高解像度・広領域観察・高時間分解能・高深部到達度を達成する革新的な神経回路構造・機能解析技術の開発に関連した研究として、固定脳サンプルの透明化技術の実用的な改良と改善、高深部到達度観察のための新規長波長蛍光タンパク質及び機能プローブの開発を行った。
- ② 神経機能操作のための新規技術の開発に関連した研究として、細胞操作のための新規プローブの開発を行い、入出力の経路特異的又は細胞種特異的な細胞操作法、光操作のための光導入法の開発を行った。
- ③ 異なった階層のデータ(局所回路、マクロレベルの線維結合と活動、行動)を融合するための理論と方法論の開発に関連した研究として、データ収集仕様の検討、神経細胞領域抽出エキスパートシステム、神経集団活動解析技術の大規模システムに対応する設計を実施するとともに、異なる階層間の情報処理を取り入れた神経回路モデルの設計を行った。

以上の各項目の研究が推進するとともに、プロジェクトの運営体制が構築されて、1年度目の目標は達成している。

プロジェクトリーダーはプロジェクト全体の運営に十分配慮しつつ研究を進展させており、マネジメントは概ね良好である。なお、PD(現在は、PS)・POの指摘等から問題点を整理し、その対応について、PD(現在は、PS)・POも含めて検討されている。このうち、データベース構築については、かなりの時間と費用を要するものが含まれていることが判明したため、方策を検討する必要がある。今後の問題



点の克服に当たっては、技術的な裏付けだけではなく、最終的なゴールや全体像をはっきりさせた上で取り組まれることを期待する。

(参画機関)

慶應義塾大学では、脳構造マッピングに有用な自閉症やアルツハイマー病などの病態モデルマーマセットの作製・解析を実施した。

MRI、電子顕微鏡を用いたマーマセットの脳構造・機能解析について、電子顕微鏡を用いたマイクロコネクトーム解析が進行しており、装置設置、解析開始後に発生しうる想定問題ならびに脳の測定部位の検討がなされている。

研究環境の提供を実現するため、遺伝子改変施設の高度先端技術を用いて、中核拠点や技術開発個別課題機関に対してマーマセット遺伝子改変技術習得支援に取り組んでいるほか、事業課題内外との連携を通じて人材育成も行われている。

京都大学では、霊長類脳における神経線維投射マップの作成等を支援するため、マーマセット脳への遺伝子導入（脳内注入、血管・脳室投与）のための各種ウイルスベクター（アデノ随伴ウイルスベクター、逆行性感染型レンチウイルスベクター等）、および多シナプス性神経回路解析のための狂犬病ウイルスベクターのマーマセットにおける至適条件の検討と改良を実施した。また、脳構造マッピングに有用な精神・神経疾患モデルマーマセットの作製と解析のため、マーマセット飼育環境の整備ならびに繁殖飼育を可能にするケージの設計開発を実施した。

先進的大規模脳データ処理手法の開発とデータベース技術の検討ならびに開発を支援するため、高磁場拡散MRIのデータから線維追跡を行う統計的画像処理手法（マクロコネクトミクス法）の開発に着手した。連続切片電子顕微鏡画像の深さ方向解像度向上のための画像処理法を開発・実装し、マウス（公開データ）に適用し誤差を定量化した。

プロジェクト全体の推進における重点項目としては、マーマセットの飼育環境の整備においては特に研究支援のためのマーマセット確保が挙げられ、また脳画像等に関する大規模数理解析においては、データベース構築の技術的問題の解決やコネクトミクス法の開発が挙げられる。限られた時間の中で十分な成果が出るよう、スピード感をもって進めてもらいたい。

なお、PD（現在はPS）・P0の指摘等による問題点を適切に抽出している。

## (2) 各観点の再評価と今後の研究開発の方向性

### ○各観点の再評価

本研究課題（中核拠点）は、ヒトに近い高次脳機能を持つ霊長類を用いて、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とともに、精神・神経疾患の研究では、日本が世界に先駆けて行っている霊長類の遺伝子操作技術及び光学系技術を活用した研究である。事前評価の計画通りに進捗していることから、各観点の見直しは行わない。

### ○今後の研究開発の方向性

本研究課題（中核拠点）の問題点抽出と克服、研究の課題内での情報共有・連携体制及び今後の計画については、問題なく実施されているため、今後の研究開発の方向性に変更はない。

#### （代表機関）

中核拠点（代表機関、参画機関）では、多様な実験・技術が開発されており、成果の創出が期待できる一方で、個別研究にならないように、今後、連携・情報共有の体制を強化すべきである。

プロジェクト推進委員会は、現在のところ開催してはいないが、今後、開催を計画しており、臨床研究グループとの連携が弱い面も、強化されるものと期待する。

脳プロ等の他の事業との連携や、本事業と類似する国際プロジェクトを実施する Allen Institute 等との連携・情報交換を進めている。

脳科学研究等に関する人材育成については、今後、力を入れて欲しい。

#### （参画機関）

慶應義塾大学では、多くの課題を分担しており、プロジェクト全体への貢献も大きい。成果を効率的にあげるために、適切な技術を持つ人材を確保し、特に、代表機関との連携強化や脳プロ霊長類課題との役割分担を進めることが重要である。

問題点は明確に分析されており、すみやかに解決することで、研究成果をあげることのみならず、プロジェクト内外の研究者への情報提供や社会還元にもつながるものと考えられる。

京都大学では、精神・神経疾患モデルマーマーモセットの作製と高次機能評価課題作成、大規模脳データ処理法とデータベース開発の課題遂行に加え、マーマーモセットの提供が期待されており、これらの点を重点的に進めていただきたい。

## (3) その他

### （代表機関）

プロジェクトの推進・運営体制は整ってきており、大きな遅れはなく、事業1年度目の目標は達成している。今後、連携と情報共有をより強化することで優れた成

果創出が期待できる。精神・神経疾患のメカニズム解明を念頭に置きつつ、構造・機能マップの作成を集約的かつ効率的に行う体制のもと、事業3年度目の評価に向けて、改めて明確な目標を設定してプロジェクトを推進してもらいたい。

(参画機関)

慶應義塾大学に対して：中核拠点や技術開発個別課題機関を対象として、マーモセット遺伝子改変技術習得支援にも取り組んでおり、事業課題内外との連携を通じて人材育成も適切に行われているが、今後は、プロジェクトの他の参画研究者との連携もより一層進めていただきたい。

海外との情報交換も行っており、特に自閉症モデルマーモセットの作製について、MITとの連携を進めることは重要である。今後、マーモセットの飼育や取扱いについて、プロジェクト内外の研究者への教育を進めてもらいたい。

京都大学に対して：マーモセットの提供や実験のできる環境の提供、回路操作技術の開発などを担当しており、中核拠点のみならず臨床研究グループ、技術開発個別課題への貢献も大きい。優れた成果の創出や社会への還元を期待できるものの、問題点の早期克服が鍵となるため、プロジェクト内外との連携を維持しつつ、十分な戦略性を持って取り組んでももらいたい。