

脳科学に関する
研究開発課題の中間評価結果

令和元年 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
脳科学委員会 委員名簿（第10期）

合原 一幸	東京大学生産技術研究所 教授
伊佐 正	京都大学大学院 医学研究科 神経生物学分野 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 脳神経科学総合研究センター チームリーダー
神庭 重信	九州大学 名誉教授
定藤 規弘	自然科学研究機構生理学研究所 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 教授
中山 啓子	東北大学大学院 医学系研究科 細胞増殖制御分野 教授
長谷川 眞理子	総合研究大学院大学 学長
◎水澤 英洋	国立精神・神経医療研究センター 理事長
三村 将	慶應義塾大学医学部 精神・神経科学教室 教授
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

(敬称略 50音順)

◎：主査 ○：主査代理

「行動選択・環境適応を支える種を超えた脳機能原理の抽出と解明（環境適応脳）」の概要

課題実施期間及び評価時期

平成29年度から平成33年度
 （中間評価：平成31年度、事後評価：平成33年度を予定）

概要・目的

ヒトがめまぐるしい環境の変化を捉え、それに順応し、適切な意思決定・行動選択をすることができるのは、様々な環境の変化に対して脳が柔軟に適応し、対処できるからである。本課題において以下の4つの研究テーマを設定し、行動選択・環境適応を支える脳機能原理を解明する。

- ・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
- ・動物種間比較による行動選択・環境適応を支える神経システムの解明
- ・ヒトにおける行動選択・環境適応の破綻メカニズムの解明
- ・行動選択・環境適応とその破綻の大規模データ解析及び数理モデル化

研究開発の必要性等

（必要性）

依存症・PTSD・睡眠障害等の環境適応の不全に関連した疾患は、社会に大きな損失をもたらす克服すべき重要な疾患である。これらの疾患の理解には、まず行動選択・環境適応を支える脳機能原理を明らかにすることが必要であるが、これらの脳機能と疾患の関係はこれまで戦略的に研究されてはならず、神経システムとしての理解が進んでいない。そこで本課題において、行動選択・環境適応を支える動物種を超えた普遍的な脳機能及びヒト(人)に固有な脳機能の原理の抽出に必要な新しい計測・解析技術を創出するとともに、その解明を目指す。

（有効性）

最先端の技術や知見を結集し、様々な専門性を有する研究グループが一体となった研究体制を構築することにより、行動選択・環境適応を支える高次の脳機能原理の解明が可能になることが期待される。

（効率性）

本課題は、行動選択・環境適応を支える脳機能原理の解明に向けて最先端の技術や知見を結集し、様々な脳領域の研究グループが一体的に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。

「行動選択・環境適応を支える種を超えた脳機能原理の抽出と解明（環境適応脳）」の概要

予算の変遷

（単位：億円）

	平成29年度	平成30年度	平成31年度 （当初額）	翌年度以降	総額
脳科学研究戦略推進プログラム* （全体予算）	25.3	16.9	17.0	調整中	調整中

*BMI技術、霊長類モデル（以上、平成29年度終了）および融合脳（平成32年度終了予定）を含む

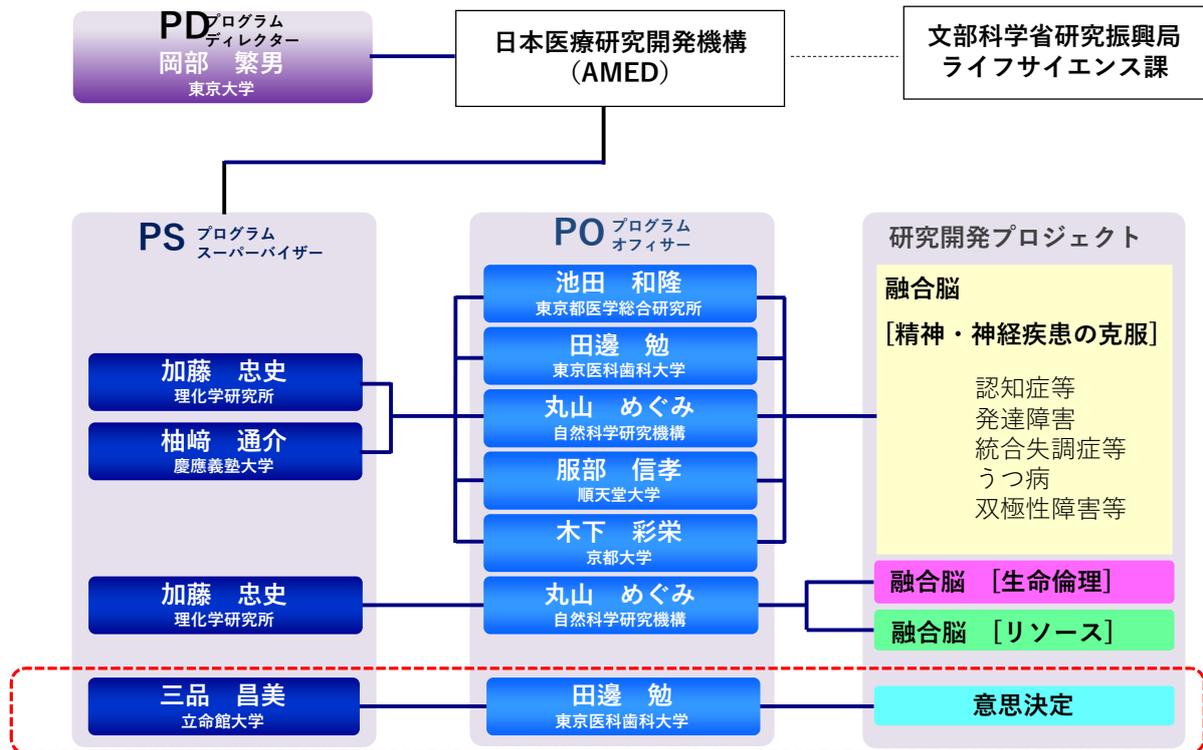
PD・PS・PO

PD	岡部繁男（東京大学）
PS	三品昌美（立命館大学）
PO	田邊勉（東京医科歯科大学）

構成

疾患・領域（チーム）	グループ数	課題数
意思基盤チーム	1	3
意思機能チーム	3	5
意思評価チーム	2	2
合計	6	10

【事業概要1】 「脳科学研究戦略推進プログラム」体制図

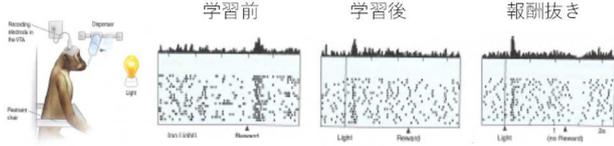


【事業概要2】 意思決定(全10課題)

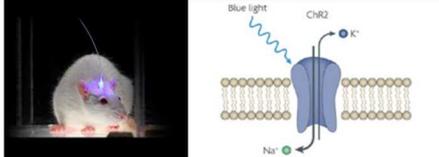
委託先機関名	代表研究者	研究開発課題名
京都大学	伊佐 正	柔軟な意思決定の基盤となる神経回路に関するヒトと非ヒト科霊長類を用いた統合的研究
生理学研究所(分担)	定藤 規弘	二個体同時計測によるコミュニケーション行動の解析指標の開発とその神経表象のモデル化
玉川大学(分担)	高橋 宗良	二個体行動計測法の開発
理化学研究所	田中 啓治	新規逆行性遺伝子操作法によるマカク大脳連合野・基底核回路への機能的介入・記録技術の開発
国立精神・神経医療研究センター(分担)	一戸 紀孝	免疫組織科学染色によるタンパク質発現の検証
東京大学(分担)	坂本 雅行	ウイルスベクターの開発・最適化と制作
放射線医学総合研究所	南本 敬史	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
東京大学	松崎 政紀	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
理化学研究所	黒田 公美	社会行動選択に必要なマーマセット意思決定回路機構の解明
生理学研究所	磯田 昌岐	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

近年、意思決定の脳科学が大きく進展した

きっかけはSchultzらによる、サルのドーパミン細胞が強化学習に必要な「報酬予測誤差」を符号化しているという研究。

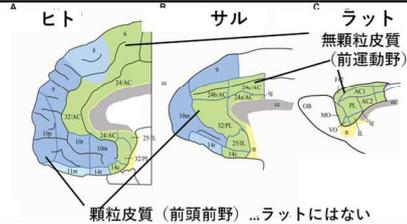


その後、主にマウスにおいて光遺伝学的手法を用いてドーパミン細胞や関連する特定の回路を操作し、「因果論的実証」を行うことが可能になり、意思決定研究は大きく展開した。



世界の先を行くには霊長類での回路操作技術の開発が鍵！

大脳皮質（特に前頭前野）が優位となる霊長類—ヒトの意思決定を特徴づけるものは何か？



本研究チームでは、霊長類における認知行動研究と回路操作技術・イメージング技術開発で世界をリードする日本の強みを活かし、**霊長類**（ヒト、サル）を主たる対象とする意思決定研究を推進する。

意義

多様な選択肢がある中で状況に応じて柔軟な意思決定を行えるかどうかは社会の中で適切に生きていくために重要な能力である

(例)

他者の存在を考慮するか	←→	しないか？
高リスク高リターン		低リスク低リターン
こだわり (exploitive)か		柔軟な切り替え (explorative)か

不適切で病的な意思決定を行ってしまう人の行為が社会的に看過できない問題となってきた。

- (例) ・社会性の障害
 大人の発達障害や一部の神経症（こだわりが強すぎてうまく行かない）
 DV/育児放棄・児童虐待（他者の痛みを斟酌できない）など
 ・ネット依存症、薬物依存症、ギャンブル依存などの依存症

これらの問題行動や神経症などの症状を「意思決定の障害」と捉えなおし、そのメカニズムの理解とそれを通じた**新しい認知行動療法**の基礎としたい。

主たる研究成果 (1)

磯田 (生理学研究所)

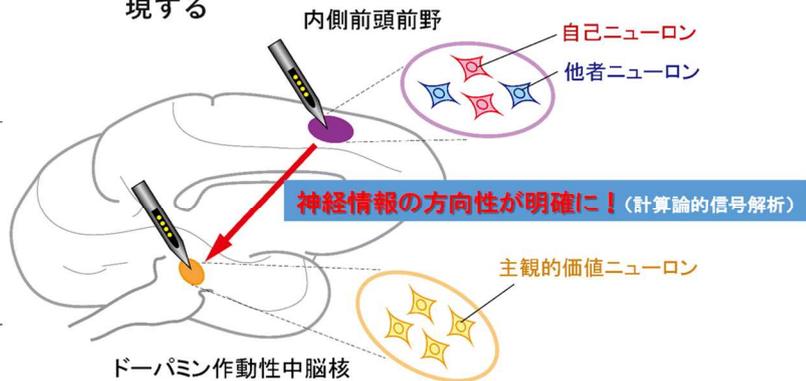
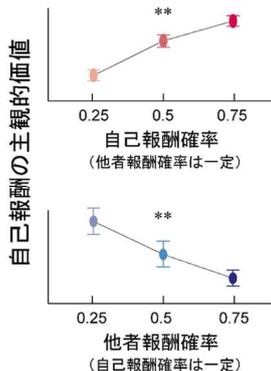
自己と他者の報酬情報が脳内で処理・統合され、主観的価値情報が生成されるメカニズムの一端を解明

サルの対面課題



自己報酬の主観的価値は、自己報酬の確率とは正の相関を、他者報酬の確率とは負の相関を示す

内側前頭前野細胞は自己または他者の報酬確率情報を選択的に表現するのに対し、**ドーパミン細胞は両者からの情報を統合して自己報酬の主観的価値を表現する**

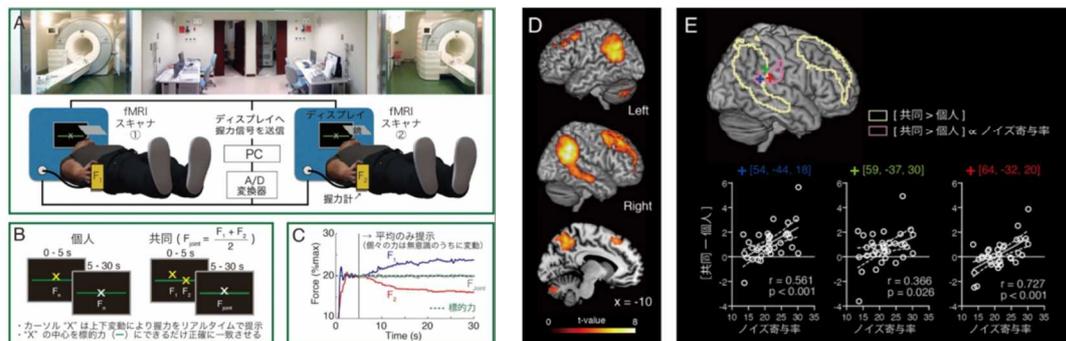


今回の発見は、従来の意思決定理論で強調されてきた、ドーパミン細胞から前頭前野細胞に向かう上行性の情報流よりも、逆方向（下行性）の情報流が重要であることを示しており、社会的意思決定における脳内情報処理の新たな仕組みを明らかにした点で画期的である。 (Noritake et al. Nature Neuroscience, 2018)

主たる研究成果 (2)

定藤 (生理学研究所)

2個体同時計測 fMRI装置を用いて他者との行為協調を司る神経基盤を同定



- 協力においては、相手の状況や意図を推測し、それに基づいて自身の動作を調整することが重要
- 2個体同時計測 fMRIで、二人組の握力の平均値を標的力に一致させ続けるという共同課題実験を遂行
- 相手の状況を思いやる時に活性化される社会的神経回路（メンタライジングシステム）が共同課題時に活動
- 相手の変動の影響を受けやすい人ほど、右側の側頭頭頂接合部（TPJ）の前方領域の活動が大

→ 行為協調に重要な役割

他者との社会的相互作用中の行動決定を実現する神経機構の解明に向けて前進

(Abe et al. Neuroimage, 2019)

主たる研究成果 (3)

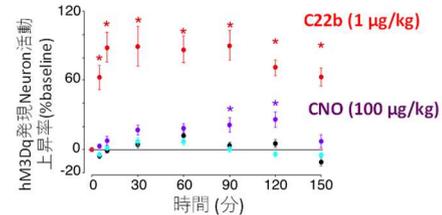
南本 (放射線医学総合研究所)

化学遺伝学DREADDの新規リガンドC22bを開発：選択性・操作性が向上

新規リガンドC22b: CNOに比べ非常に高い脳移行性と選択性を併せ持つ

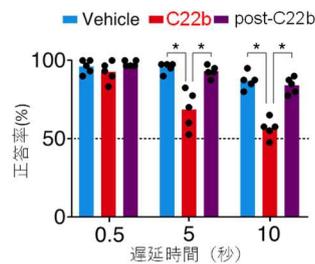
PETによるリガンド評価

CNOの1/100投与量でDREADDを活性化



サル認知機能を選択的に・素早く・繰り返し操作可能に

背側前頭前野のDREADD抑制による空間記憶障害



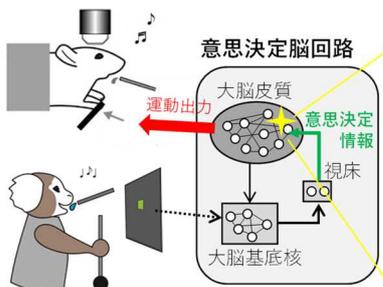
Nagai et al., Under review, 特願2018-118210

主たる研究成果 (4)

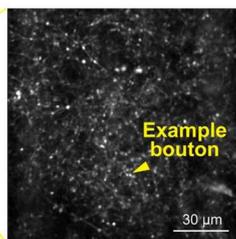
松崎 (東京大学)

2光子レーザー顕微鏡を用いて、マウスとマーモセットでの

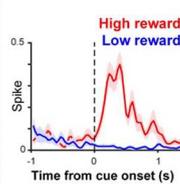
- 1) 種間同一の新規意思決定課題の構築
- 2) 課題実行中での視床軸索活動の可視化の実現
- 3) 視床軸索活動が持つ意思決定情報の解析法の開発



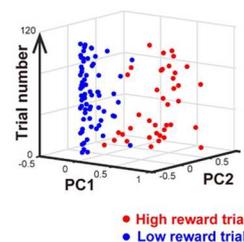
イメージング視野例



視床軸索活動



多細胞神経活動分析



1) 頭部固定下マウスとマーモセットで共通の課題設定 (報酬確率を操作)

2) 2光子レーザー顕微鏡を用いて視床-皮質投射線維の活動を単一シナプスブトンの可視化によって明らかに

3) 特徴量抽出による視床-皮質投射線維の集団が持つ報酬関連情報の分離

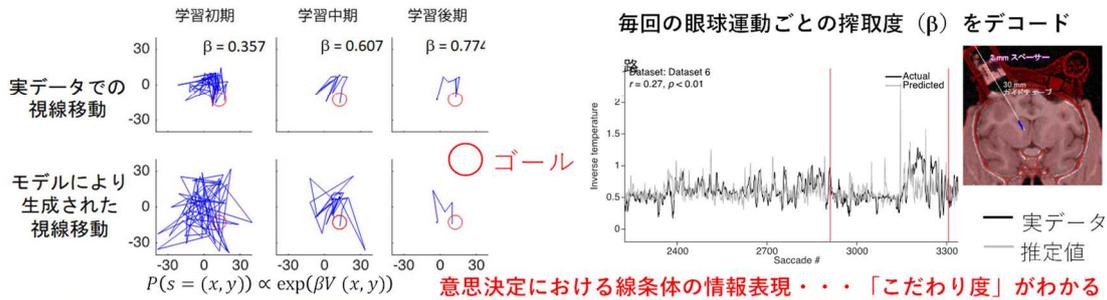
上記を実現するための方法論の確立

Kondo et al., eLife, 2017; Ebina et al., Nature Comms, 2018;

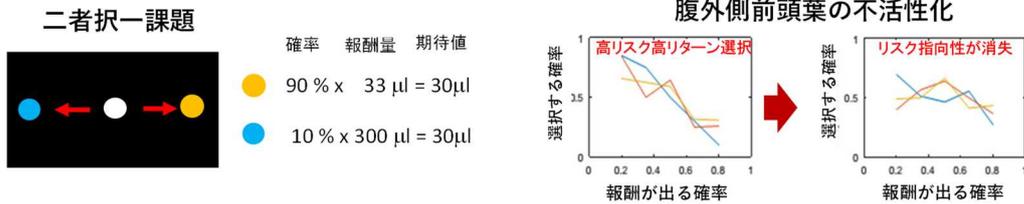
Yoshida et al., Scientific Reports, 2018; Tanaka et al., Neuron, 2018

主たる研究成果 (5) 伊佐・高橋英・神谷 (京都大学)

暗闇からゴールを眼で探す・・・そしてゴールが時折変わるという探索課題の行動を強化学習でモデル化。尾状核のニューロン集団の活動から探索(柔軟)・搾取(こだわり)の意思決定モードが読み取れる



高リスク高リターンvs低リスク低リターン課題においてリスク依存性に関わる前頭葉の領域を特定



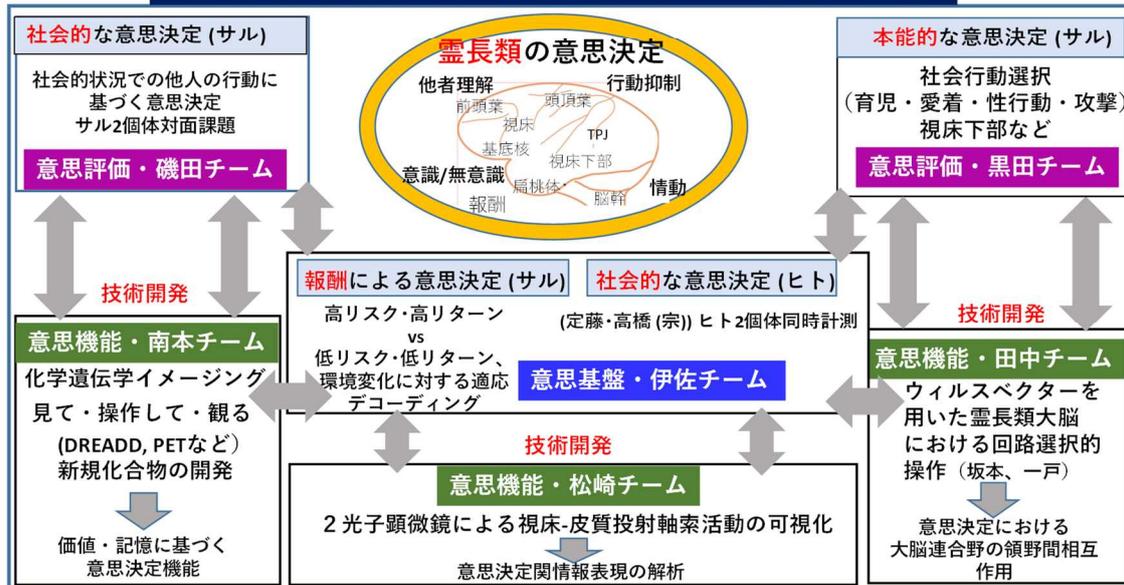
今後は経路選択的操作(Kinoshita et al. Nature 2012, Nat Comm 2019など)に向かう。

今後の進め方

霊長類で特に発達してきた機能とは？

単に本能に刷り込まれた意思決定でも報酬の絶対量による意思決定ではなく、主観的・相対的な価値判断、学習された価値判断

問題意識と開発されてきた技術を共有して一致協力して臨む



中間評価票

(令和元年5月現在)

<p>1. 課題名 脳科学研究戦略推進プログラム (行動選択・環境適応を支える種を超えた脳機能原理の抽出と解明 (環境適応脳))</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、日本医療研究開発機構を中心に認知症、精神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に基づき、疾病領域ごとの取組を着実に実施する。 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に基づき、精神・神経疾患等に関するメカニズム・病態の解明につなげる。 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集積 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) 課題の進捗状況</p> <p>○事業の概要 本プログラムにおいては、従来は着手されていなかった行動選択・環境適応を支える脳機能原理の解明に資する研究開発を実施しており、その破綻によって生じる疾患（依存症、PTSD、睡眠障害等）のメカニズム・病態の解明や創造性の基盤となる脳機能の理解等への貢献を目指す。 その実施は、日本医療研究開発機構の一貫した支援・推進体制の下で行っている。</p> <p>○進捗状況評価</p> <ul style="list-style-type: none">・意思基盤チーム 柔軟な意思決定・行動選択の解析・評価手法の開発に向けて、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、チーム内で連携した多様な検討や二個体同時機能的MRI技術を用いた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関与する脳領域の絞り込み等を実施した。・意思機能チーム 意思決定関連システムの機能検証技術の開発に向けて、新規 DREADD (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs) リガンドPET等を用いた意思

決定のメカニズムに関する知見の集積や2光子カルシウムイメージングを応用した技術開発等を実施した。

・意思評価チーム

ヒトの行動選択の基盤となる神経システムの同定に向けて、マーマセツの子育て・親子コミュニケーション業動の定量的解析や独創的な二個体での行動実験（対面タスク）と最新の二個体の神経活動（脳波）解析等を実施した。

（2）各観点の再評価

<必要性>

評価項目

- ・科学的・技術的意義（独創性）

評価基準

- ・行動選択・環境適応を担う脳機能を計測・解析する新たな技術が創出されているか

本事業の事前評価においては、行動選択・環境適応を支える脳機能原理を明らかにするために、行動選択・環境適応を支える動物種を超えた普遍的な脳機能及びヒトに固有な脳機能の原理の抽出の新しい計測・解析技術の創出が必要であるとの評価がなされた。

ヒトの意思決定の脳機能の原理の解明に向けて、本事業の意思機能チームにおいて、以下の計測・解析技術が新たに開発されており、要求は満たされている。

- ・任意の神経細胞の活動の調節とイメージングを同時に実施できる世界初のPETトレーサー
- ・生体深部の細胞活動を検出する2光子カルシウムイメージングを応用し、大きさ・構造が異なるげっ歯類と霊長類の脳機能原理を種間比較するための世界に先駆けた計測・解析技術

<有効性>

評価項目

- ・新しい知の創出への貢献

評価基準

- ・行動選択・環境適応を支える高次の脳機能原理の解明に向け、分野横断的な研究体制を構築し、神経システムの相互作用解析が実施されているか

本事業の事前評価においては、行動選択・環境適応を支える脳機能原理の解明に向けて、最先端の技術や知見を結集し、様々な専門性を有する研究グループが一体となった研究体制を構築した上で、複数の要素が統合された大規模な神経システムの相互作用解析の実施が期待できるとの評価がなされた。

本事業の意思基盤チームにおいて、ヒトの柔軟な意思決定の基盤となる神経システム機構の解明を目指し、ヒトおよび非ヒト霊長類を対象に脳機能を計測するグル

ープと計測したデータの解析・モデリングを実施するグループとの連携など、参画機関それぞれの高度な技術を相互に活用するための効果的な連携体制が構築されている。その上で、報酬による意思決定機構と社会的な意思決定機構における神経細胞の活動を検出・解析し、それらを種間で比較検証することで柔軟な意思決定に関与する脳領域を絞り込むなどの成果をあげている。

以上より、有効性への要求事項は満たしていると評価できる。

<効率性>

評価項目

- ・計画・実施体制の妥当性

評価基準

- ・組織が適切に運営されているか
- ・積極的に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。

本事業の事前評価においては、行動選択・環境適応を支える脳機能原理の解明に向けて最先端の技術や知見を結集し、様々な脳領域の研究グループが一体的に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との評価がなされた。

本事業においては、これまでに各チームにおいて構築された研究基盤や新たに開発された計測・解析技術について、チーム間で交流を図り、一体的に研究を進める取組がなされている。

また、AMED においても、研究開発運営の改善および支援体制の改善を踏まえ、中間評価を実施し、各研究開発課題の進捗状況および成果等の把握、適切な予算配分や計画の見直し、研究開発計画変更の要否確認等を遂行することで、研究は効率的に推進されている。

以上より、効率性への要求事項は満たしていると評価できる。

(3) 科学技術基本計画等への貢献状況

本事業においては、必要性の項等で述べた通り、環境適応の不全に関連した疾患（依存症、PTSD、睡眠障害等）発症に深く関わる行動選択・環境適応を支える脳機能原理の解明に向けて、高性能な新規 PET トレーサーを開発し、霊長類の意思決定のメカニズムに関する知見を得る等、各チームが独創的・先駆的技術を開発・駆使しながら着実に成果をあげるとともに、研究開発の効率化のためチーム間の交流に努めている。このことから*健康・医療戦略（平成 26 年 7 月 22 日閣議決定、平成 29 年 2 月 17 日一部変更）に即して策定された医療分野研究開発推進計画の達成目標のうち、「精神疾患の客観的診断法の確立」「精神疾患の適正な治療法の確立」及び「認知症の診断・治療効果に資するバイオマーカーの確立」などに向けて、貢献しているものと考えられる。

*参考：科学技術基本計画（平成 28 年 1 月 22 日閣議決定）第 3 章（1）② i）

（4）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（いずれかに丸をつける）。

理由：

本事業は、各観点の再評価の項で述べたとおり、環境適応の不全に関連した疾患（依存症、PTSD、睡眠障害等）発症に深く関わる行動選択・環境適応を支える脳機能原理の解明に向けて、各チームが独創的・先駆的技術を開発・駆使しながら着実に成果をあげ、研究開発の効率化のためチーム間の交流に努めている。また、脳科学研究を戦略的に推進し、精神・神経疾患の予防、診断、治療への貢献が求められる中で、「医療分野研究開発推進計画」の達成目標として、「精神疾患の客観的診断法の確立」、「精神疾患の適正な治療法の確立」及び「認知症の診断・治療効果に資するバイオマーカーの確立」が明記されており、本事業は継続して実施すべきである。

（5）その他

脳プロには「社会に貢献する脳科学」の実現を目指すことが使命として定められている。参画機関においては、引続き成果を創出し、関連する疾患の克服に貢献することで社会への還元を行うことが重要である。今後、ヒトの精神・神経疾患の症状や問題行動の重要な原因である「意思決定の障害」のメカニズム解明に向けて、これまでに各チームにおいて構築された研究基盤や新たに開発された計測・解析技術を活用するためにチーム同士の効果的な連携が、より一層図られることを期待する。

また、本事業終了時には、学術的な観点からも国際的に評価されうる成果が得られることを期待する。