

平成 29 年度  
脳科学研究戦略推進プログラム  
課題評価報告書

平成 30 年 1 月

脳科学研究戦略推進プログラム 課題評価委員会

## 目次

I. はじめに.....	2
II. 評価について.....	3
(1) 評価項目 .....	3
(2) 評価区分 .....	3
(3) 評価 .....	4
III. 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 .....	5
(1) チーム評価 .....	5
(2) グループ/ユニット評価 .....	7
IV. BMI 技術と生物学の融合による治療効果を促進するための技術開発 .....	15
(1) チーム評価 .....	15
(2) グループ評価 .....	17
V. 霊長類モデル動物の創出・普及体制の整備.....	21
(1) チーム評価 .....	21
VI. おわりに.....	23
VII. 参考資料.....	24

## I. はじめに

脳科学研究は、脳の発達障害・老化の制御機構や精神・神経疾患の病因の解明、予防・治療法の開発につながるるとともに、失われた身体機能の回復・補完を可能とする技術開発にもつながることから、医療・福祉の向上に最も貢献できる研究分野の一つであると考えられる。また記憶・学習のメカニズムや脳感受性期（臨界期）の解明等により、教育における活用も期待されるなど、社会的意義も大変高い取り組みである。さらに高齢化、多様化、複雑化が進み、様々な課題に直面している現代社会においては、その課題の克服に向けて科学的・社会的意義の高い脳科学に対する社会的な関心と期待が高まっている。

これらの社会的状況を鑑み、平成 20 年度から「社会に貢献する脳科学」の実現をめざし、社会への応用を見据えた脳科学研究を戦略的に推進するために「脳科学研究戦略推進プログラム」（脳プロ）を実施している。

平成 25 年度から BMI 技術（デコーデッドニューロフィードバック技術<sup>※1</sup>等）の実用化、身体機能の回復・代替・補完や精神・神経疾患の革新的な予防・治療法の開発をめざした「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」、精神・神経疾患の病態を再現する疾患モデルなど脳科学研究を推進するための基盤として遺伝子改変マーマセットの普及をめざした「霊長類モデル動物の創出・普及体制の整備」が開始された。

平成 28 年度から脳の損傷機能を工学的システムで代替するだけではなく、生物学と工学・情報学の融合による革新的機能回復・補完技術の開発をめざした「BMI 技術と生物学の融合による治療効果を促進するための技術開発」が追加された。

平成 29 年度は、「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」、「霊長類モデル動物の創出・普及体制の整備」が 5 年間、「BMI 技術と生物学の融合による治療効果を促進するための技術開発」が 2 年間のプロジェクトの最終年度であり、事後評価を実施した。

評価では進捗状況、これまでに得られた成果および今後の展望等について公正な評価を実施することを目的として「脳科学研究戦略推進プログラム 課題評価委員会」を設置し、平成 29 年 9 月から約 4 か月の期間をかけ、書面による評価およびヒアリング評価を実施した。

本評価報告書は、それらの結果を取りまとめたものである。

※1 磁気共鳴画像法（fMRI）等の計測手法により得られた脳活動情報を解析し、リアルタイムで脳活動の時空間パターン情報を解読する。解読した結果に基づいて電気・磁気刺激や対象者自身が学習することで、脳活動を目標パターンへ誘導する技術。自閉症患者の社会性の回復、うつ病患者の活動意欲の回復などが期待できる。

## II. 評価について

### (1) 評価項目

書面およびヒアリングの評価項目は、次のとおりである。

#### ①研究開発達成状況

- ・研究開発計画に対する達成状況はどうか

#### ②研究開発成果

- ・予定していた成果が着実に得られたか
- ・成果は医療分野の進展に資するものであるか
- ・成果は新技術の創出に資するものであるか
- ・成果は社会的ニーズへ対応するものであるか
- ・必要な知的財産の確保がなされたか

#### ③実施体制

- ・研究開発代表者を中心とした研究開発体制が適切に組織されていたか
- ・十分な連携体制が構築されていたか

#### ④今後の見通し

- ・今後、研究開発成果のさらなる展開が期待できるか

#### ⑤事業で定める項目及び総合的に勘案すべき項目

- ・生命倫理、安全対策に対する法令等を遵守していたか
- ・若手研究者のキャリアパス支援が図られていたか
- ・専門学術雑誌への発表並びに学会での講演及び発表など科学技術コミュニケーション活動（アウトリーチ活動）が図られていたか

#### ⑥総合評価

- ①～⑤を勘案して総合評価する。

### (2) 評価区分

事後評価は、下記で示す区分ごとに行なった。

#### a) 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

##### 1. チーム評価

##### 2. グループ/ユニット評価

- ① 脳・身体機能回復促進グループ
- ② 身体機能代替グループ
- ③ 精神・神経疾患等治療グループ 筒井ユニット
- ④ 精神・神経疾患等治療グループ 川人ユニット

b) BMI 技術と生物学の融合による治療効果を促進するための技術開発

1. チーム評価
2. グループ評価
  - ① tFUS グループ
  - ② 中枢神経回路制御グループ

c) 霊長類モデル動物の創出・普及体制の整備

1. チーム評価

(3) 評価

評価は次のいずれかである。

- ・ 研究開発進捗状況、得られた成果、今後の見通しなど、大変優れている。
- ・ 研究開発進捗状況、得られた成果、今後の見通しなど、優れている。
- ・ 研究開発進捗状況、得られた成果、今後の見通しなど、十分とは言いがたい。
- ・ 研究開発進捗状況、得られた成果、今後の見通しなど、当初の目的から遅れており、不十分と言わざるを得ない。

### Ⅲ. 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

#### (1) チーム評価

チーム名：	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
チーム長：	里宇明元（慶應義塾大学）
チーム内の全課題（◆はグループ長）	◆里宇明元（慶應義塾大学）：脳・身体機能回復促進グループ 森本淳（国際電気通信基礎技術研究所）、小池康晴（東京工業大学）、花川隆（国立精神・神経医療研究センター） ◆吉峰俊樹（大阪大学）：身体機能代替グループ 鈴木隆文（情報通信研究機構）、横井浩史（電気通信大学）、西村幸男（東京都医学総合研究所） ◆筒井健一郎（東北大学）：精神・神経疾患等治療グループ/筒井ユニット 小林康（大阪大学） ◆川人光男（国際電気通信基礎技術研究所）：精神・神経疾患等治療グループ/川人ユニット 加藤進昌（昭和大学）、荒木剛（東京大学）、坂上雅道（玉川大学）、高橋英彦（京都大学）、齋藤洋一（大阪大学）、岡本泰昌（広島大学）

#### 総合評価

研究開発進捗状況、得られた成果、今後の見通しなど、大変優れている。

#### 1. 研究開発進捗状況

低侵襲・非侵襲 BMI 技術の実用化、身体機能の回復・代替・補完や精神・神経疾患の革新的な予防・治療法の開発をめざして研究開発が展開された。外骨格ロボットの臨床試験開始、低侵襲埋込型 BMI システムの臨床研究申請、複数の精神・神経疾患に関与する神経結合と XNef（デコーデッドニューロフィードバック（DecNef）と機能結合ニューロフィードバックを統合した技術の略称）による治療効果の確認など低侵襲・非侵襲 BMI 技術を臨床応用に近づけることに成功した。中間評価結果を踏まえ目標を変更した反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）も、その効果に関する新たな知見を得ており、全体として目標をほぼ達成した。

#### 2. 研究開発成果

多数の新技术が開発され、すばらしい研究開発成果を挙げた。そのいずれもが将来の精神・神経疾患の医療の姿を変える可能性を秘めている。研究成果は Science、Nature Communications 等のハイインパクトジャーナルを含む極めて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した。また特許出願も多く、様々な企業と実用化・事業化をめざした取り組みが具体化している。

#### 3. 実施体制

チーム長が研究開発のフェーズが異なる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、これらを克服して低侵襲・非侵襲 BMI 技術の実用化に向けて一丸となって進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、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を推進したチーム体制であったと評価できる。

#### 4. 今後の見通し

いずれの技術も研究開発段階から橋渡し、実用化に向かっている。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は脳卒中患者や神経難病患者の日常生活活動および生活の質の改善が期待できる。rTMS は有害事象のヒト臨床への外挿が可能である。XNef を応用した治療法は単独での安全性と有効性の評価に加え、薬物療法、精神療法との併用の検討も進め、精神疾患の新規治療法として医薬品医療機器等法承認をめざしてもらいたい。BMI 技術は我が国が強みを有する分野であり、今回の優れた成果を国際標準へとつなげることが望まれる。

#### 5. 総合的に勘案すべき事項

生命倫理では「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、脳プロ生命倫理チームと連携して対応した。人材育成面でも多くの若手が教職や研究職への昇進・企業への就職・留学・学位取得・受賞するなど特筆すべき成果を挙げた。またメディア発表、一般および専門家への啓発活動など科学技術コミュニケーション活動も非常に活発であった。それぞれの項目で非常に多くの成果を挙げており、高く評価できる。

## (2) グループ/ユニット評価

チーム名：	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
グループ名：	脳・身体機能回復促進グループ
グループ長：	里宇明元（慶應義塾大学）
グループ内の全課題（研究開発代表機関／分担機関）	里宇明元（慶應義塾大学）、森本淳（国際電気通信基礎技術研究所）、小池康晴（東京工業大学）、花川隆（国立精神・神経医療研究センター）

### 総合評価

研究開発進捗状況、得られた成果、今後の見通しなど、大変優れている。

#### 1. 研究開発進捗状況

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、上肢・歩行機能回復、脳機能イメージング技術の研究開発を推進した。いずれも概ね順調に進捗し、当初の目標をほぼ達成した。

検証中の脳機能イメージングのBMI リハビリテーションへのフィードバックなどの検証の加速と知見の集積を望む。

#### 2. 研究開発成果

脳波バイオマーカーの同定と脳情報のリアルタイムデコーディングにより外骨格ロボットを駆動させ、脳卒中片麻痺患者の上肢運動およ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た。企業への技術移転、製品化も進み、研究開発のフェーズから実用化のフェーズにスムーズに移行させた総合力は高く評価できる。

#### 3. 実施体制

臨床現場での社会実装をめざした研究開発代表機関のもと、ロボット技術や計算制御技術、脳画像技術などの異なる分野に専門性をもつ分担機関がそれぞれの特徴を活かして連携することで相乗効果が得られた。また脳プロ内外のプロジェクトや企業の研究者との情報共有・連携も目標達成に貢献した。グループ長のマネジメントが適正に行われ、総合力を発揮することに成功した実施体制であった。

#### 4. 今後の見通し

産学連携による実用化・製品化や新たな枠組み（未来医療）での「スマートリハ室」開設などBMI リハビリテーション技術の研究開発が継続しており、社会還元が具体化している。患者数が350万人以上といわれる脳卒中の後遺症としての上肢運動・歩行障害に対し、革新的なBMI リハビリテーション技術が導入されることで日常生活活動および生活の質の改善が期待できる。



## 5. 総合的に勘案すべき事項

患者への配慮が求められる本課題では、生命倫理に対し脳プロ生命倫理課題と連携して統一的で丁寧な対応が行われた。また研究開発の過程で多数の若手研究者の教職や研究職への昇進・企業への就職・留学・学位取得・受賞を達成し、若手研究者の育成が図られた。メディア発表、一般および専門家への普及啓発活動により外部に対する研究成果の発信も積極的に行われるなど、いずれも優れた成果を挙げた。

チーム名：	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
グループ名：	身体機能代替グループ
グループ長：	吉峰俊樹（大阪大学）
グループ内の全課題（研究開発代表機関／分担機関）	吉峰俊樹（大阪大学）、鈴木隆文（情報通信研究機構）、横井浩史（電気通信大学）、西村幸男（東京都医学総合研究所）

## 総合評価

研究開発進捗状況、得られた成果、今後の見通しなど、優れている。

### 1. 研究開発進捗状況

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て筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の運動・コミュニケーション機能を代替する低侵襲 BMI 技術を開発した。当初の目標はほぼ達成している。

### 2. 研究開発成果

皮質脳波計測用の 128 チャンネルワイヤレス体内埋込装置開発と GLP 試験（細胞毒性試験他）完了、インテリジェント制御のロボット義手開発、脳梗塞モデル動物での機能的電気刺激による双方向性機能再建の効果確認、BMI 臨床研究適応基準・評価指標策定などの成果を挙げ、ALS 患者を対象とした臨床研究申請にこぎつけたことは高く評価できる。またハイインパクトジャーナルを含む多数の論文でその成果を発信した。一方、臨床応用がやや限定的であり、さらに多疾患、多数例での展開が望まれる。

### 3. 実施体制

臨床研究に強みを持つ研究開発代表機関を中心に、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、インテリジェント制御などに強みを持つ分担機関が緊密な連携をとり、総合力を発揮した実施体制であったと評価できる。また脳プロ内外のプロジェクト、企業や国内外の研究者との情報共有、連携体制を確立し、臨床応用、産業化に向けた研究開発を推進した。

### 4. 今後の見通し

体内埋込型 BMI の臨床研究による安全性・有効性評価を開始し、特区を活用した医薬品医療機器等法承認・保険適用、事業化が計画されている。適用疾患を ALS から脊髄損傷、脳卒中後遺症にまで拡大できれば一層の社会貢献が期待できる。スマートデバイス活用に着手したことも重要である。一層の企業参画を喚起して普及に努めてもらいたい。さらに海外での特許取得を進め、国際的イニシアチブをとり、

優位性を確立することが望まれる。

## 5. 総合的に勘案すべき事項

本課題を通して多くの教職への昇進、若手研究者の育成も進められた。メディア発表、市民および専門家向け普及啓発活動も活発であった。

生命倫理では、各参画組織の倫理委員会や動物実験委員会の承認を得て慎重に対応しているが、ヒトへの介入の大きい研究であり、倫理委員会承認のみならず、一般社会を含めた議論を期待する。

チーム名：	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
グループ（ユニット）名：	精神・神経疾患等治療グループ 筒井ユニット
ユニット長：	筒井健一郎（東北大学） *平成 28 年度～平成 29 年度 中村加枝（関西医科大学）*平成 25 年度～平成 27 年度終了時まで
ユニット内の全課題（研究開発代表機関／分担機関）	筒井健一郎（東北大学）、*研究代表機関：平成 28 年度～平成 29 年度 小林康（大阪大学） 中村加枝（関西医科大学）*研究代表機関：平成 25 年度～平成 27 年度終了時まで

## 総合評価

研究開発進捗状況、得られた成果、今後の見通しなど、十分とはいえない。

### 1. 研究開発進捗状況

臨床現場で試用されている反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）治療の作用機序解明と最適化をめざしたが、中間評価の結果を踏まえ、当初の計画を変更し、rTMS 臨床応用の安全性と有効性に資する基礎データ取得に絞り込んだ。研究組織が大幅な改変を余儀なくされたが、サル疾患モデルで rTMS の効果に関する新たな知見を生み出した。しかしながら臨床への応用にはさらなる検討を必要とする。

### 2. 研究開発成果

サルを用いた解析によって rTMS 刺激条件と神経活動、神経伝達物質との関係を明らかにしたことは評価できる。発生した有害事象は厳密な検証がなされるべきである。rTMS は臨床現場で試用されており、今回観察された効果、有害事象は論文発表等を通じて速やかに臨床へフィードバックしてもらいたい。

### 3. 実施体制

申請時のユニット長が途中で参画辞退を申し出るなど体制の不備があり、中間評価以降 2 機関体制に変更した。その後は再設定した目標の達成をめざして 2 機関が緊密に連携をとりプロジェクトを適切にマネジメントした。BMI の臨床グループとの共同研究も成果に貢献した。

### 4. 今後の見通し

サルで得られた rTMS の効果、有害事象はヒトで rTMS を臨床応用していく上での有用な知見である。rTMS の効果に関する研究がさらに進展し、うつ病・パーキンソン病等への適応へつながることを期待する。

また rTMS によるサルうつ病モデルなど新規性、有用性の高い技術は、さらに検討を進め、企業との連携や技術提供を通じて社会還元されることを望む。

## 5. 総合的に勘案すべき事項

生命倫理に関しては大学内の委員会で適切に審査を受け研究を進めている。科学技術コミュニケーション活動も主要研究者の招待講演が主ではあるが、一定程度行われている。一方、若手研究者のキャリアパス、論文発表、特許出願いずれも不十分である。

チーム名：	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
グループ/ユニット名：	精神・神経疾患等治療グループ 川人ユニット
ユニット長：	川人光男（株式会社国際電気通信基礎技術研究所）
ユニット内の全課題（研究開発代表機関／分担機関）	川人光男（国際電気通信基礎技術研究所）、加藤進昌（昭和大学）、荒木剛（東京大学）、坂上雅道（玉川大学）、高橋英彦（京都大学）、齋藤洋一（大阪大学）、岡本泰昌（広島大学）

## 総合評価

研究開発進捗状況、得られた成果、今後の見通しなど、大変優れている。

### 1. 研究開発進捗状況

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、これらバイオマーカーにもとづく精神疾患の XNef（デコードニューロフィードバック（DecNef）と機能結合ニューロフィードバックを統合した技術の略称）治療法を開発し、その有効性を検証した。当初の目標を十分達成する優れた成果を挙げた。今後は治療法の選択、予後予測に結びつくバイオマーカーの開発を望む。

### 2. 研究開発成果

医療分野のニーズに応えるべく計算理論および人工知能技術を応用して開発したバイオマーカーや XNef 治療法は、精神・神経疾患のこれまでの治療を再評価するための客観的指標となりうる非常に重要な成果である。また機械学習アルゴリズムをはじめ、疾患に応じた XNef 治療法などの新技術の開発を進めていることも高く評価できる。ハイインパクトジャーナルを含む極めて多数の論文発表もさることながら多数の特許出願も特筆すべき成果である。

### 3. 実施体制

XNef 治療法開発を推進した研究開発代表機関を中心に、強みとする疾患に特徴を有する多数の分担機関が、それぞれの強みを活かして密接に連携し、当初の目標に向かってプロジェクトを推進した。多疾患データベースの構築に成功するなど、総合力を発揮した優れた実施体制であったと評価できる。

### 4. 今後の見通し

本課題で構築された多施設での効率的なデータ収集体制とデータマイニング技術を活用することで、大規模データベースに基づくデータ駆動型研究が加速、また XNef 治療法は安全性と有効性の検討が進み、精神疾患の新規治療法として医薬品医療機器等法承認に向かうことが期待される。

一方で幅広い探索的な研究が進められてきたが、深め方が弱い。方向性を明確にして焦点を絞ることが望ましい。

## 5. 総合的に勘案すべき事項

生命倫理・安全対策を特に重視し、脳プロ倫理課題との連携によって臨床プロトコルが精査された。また臨床試験に関する有害事象の検討を目的に、外部委員を含む「DecNef 安全性評価委員会」による監視体制を構築し、研究の安全性と透明性を確保した。さらに、一般社会を含めた議論を期待する。

多数が教職、研究職へ昇進、若手の受賞も多く人材育成が図られた。極めて多くの報道・新聞発表や、普及啓発活動の科学技術コミュニケーション活動も特筆すべき成果である。

## IV. BMI 技術と生物学の融合による治療効果を促進するための技術開発

### (1) チーム評価

チーム名：	BMI 技術と生物学の融合による治療効果を促進するための技術開発
チーム長：	関和彦（国立精神・神経医療研究センター）
チーム内の 全課題（◆はグ ループ長）	◆関和彦（国立精神・神経医療研究センター）：tFUSグループ 東隆（東京大学）、丸山一雄（帝京大学） ◆山下俊英（大阪大学）：中枢神経回路制御グループ 高田昌彦（京都大学）、福永雅喜（自然科学研究機構）

### 総合評価

研究開発進捗状況、得られた成果、今後の見通しなど、優れている。

#### 1. 研究開発進捗状況

生物学と BMI 技術の融合による治療効果の促進をめざして、経頭蓋的集束超音波法（tFUS）とマイクロバブルの併用による脳深部への薬物輸送技術、RGM（repulsive guidance molecule）抗体と経頭蓋磁気刺激（TMS）治療との併用による脊髄損傷後の機能回復を促進する手法の開発に取り組んだ。

前者はげっ歯類モデルで tFUS の運動誘発効果が実証されたが、サルによる薬物輸送と神経活動誘発の検証が遅れている。後者は脊髄損傷モデルサルによる検証で有望な結果が得られつつある段階に留まっている。

#### 2. 研究開発成果

基盤技術の開発や生体での技術検証は進んでおり、tFUS とマイクロバブルを併用した血液脳関門（BBB）オープニング技術や、脳磁計を用いた脳機能結合解析などの新技術が開発された。

しかし短期間かつ探索的研究であるため、今後の研究を待つ必要がある。また動物モデルとヒトとのギャップを埋めていくことも課題である。基盤技術開発であるので特許出願を期待したい。

#### 3. 実施体制

tFUS グループは、それぞれに強みをもつ少数施設で融合的な研究を進めている。一方、中枢神経回路制御グループは多施設で探索的な研究に取り組み、多数の治療法の開発を目指しており、研究目標・手法が独立していたことでグループ間の連携は不十分であった。規制、安全性に関する情報、2年間で目標を達成するための戦略の共有が必要であった。

#### 4. 今後の見通し

tFUS は国際的に注目されつつある技術であり、マイクロバブルとの併用による



BBB オープニング技術が確立できれば、国際的優位性を持つ画期的な臨床応用が期待できる。また RGM 抗体などの分子標的薬と非侵襲的 BMI 技術とを併用する手法は脊髄損傷の機能回復に新規な治療法を提供できる可能性がある。今後さらなる環境整備と安全性、有効性の検証が必要である。

#### 5. 総合的に勘案すべき事項

生命倫理、安全対策は法令等を遵守し、各機関の倫理委員会の承認のもと行われた。研究期間が2年間と短期であるため、本研究の成果に関するアウトリーチ活動は不十分であった。また若手研究者のキャリアパスについての支援が望まれる。

## (2) グループ評価

チーム名：	BMI 技術と生物学の融合による治療効果を促進するための技術開発
グループ名：	tFUS グループ
グループ長：	関和彦（国立精神・神経医療研究センター）
グループ内の 代表機関／分担 機関)	関和彦（国立精神・神経医療研究センター）、東隆（東京大学）、丸山一雄（帝 全課題（研究開発 京大学）

## 総合評価

研究開発進捗状況、得られた成果、今後の見通しなど、優れている。

### 1. 研究開発進捗状況

経頭蓋的集束超音波法（tFUS）による脳深部の非侵襲的刺激、脳深部への非侵襲的薬物輸送の検証実験を行うための基盤技術開発はほぼ予定通り進捗している。げっ歯類を対象とした実験により tFUS の運動誘発効果が実証され、目標の一つは達成した。遅れているサルを対象とした tFUS 焦点位置制御技術の確立と活動電位誘発及び運動誘発の検証を加速してもらいたい。

### 2. 研究開発成果

tFUS プローブの作成、頭蓋内超音波シミュレーション、マイクロバブルの調製および動物モデル評価系などの基盤技術開発を完了し、げっ歯類モデルで tFUS による運動誘発と血液脳関門（BBB）透過を実証したことは評価できる。

一方でパーキンソン病では侵襲的な脳深部刺激療法が一定の安全性・有効性を確立しており、それを凌駕するような非侵襲的な代替治療の確立にはかなり距離がある。tFUS の優位性の明確化と研究の加速が必要である。また基盤技術開発でもあり特許出願を急ぐべきである。

### 3. 実施体制

tFUS のサル評価を担当する研究開発代表機関を中心に、生物学、工学、薬学に専門性を有する分担機関が緊密に連携する実施体制が確立している。臨床現場との交流の場が設けられ、本プロジェクトの臨床応用に向けた取り組みも進められた。

実用化フェーズに近い中枢神経回路制御グループが持つ規制、安全性に関するノウハウが共有されなかったことは残念である。

### 4. 今後の見通し

tFUS は脳神経疾患の革新的な非侵襲的治療法の開発に発展することが期待できる。ヒトへの臨床応用には大きなハードルが想定されるが、サルでの安全性や有効

性評価 POC 確立、ヒトへの臨床応用をめざした環境整備と技術開発を進めてもらいたい。

#### 5. 総合的に勘案すべき事項

動物実験は各機関の倫理委員会の承認のもと、動物実験倫理指針に則って行われている。また若手研究者が学際研究の知識を習得する良い機会となった。しかし研究期間が短いため、若手研究者のキャリアパス支援、科学技術コミュニケーション活動（アウトリーチ活動）は不十分であった。

チーム名：	BMI 技術と生物学の融合による治療効果を促進するための技術開発
グループ名：	中枢神経回路制御グループ
グループ長：	山下俊英（大阪大学）
グループ内の 全課題（研究開発 代表機関／分担 機関）	山下俊英（大阪大学）、高田昌彦（京都大学）、福永雅喜（自然科学研究機構）

## 総合評価

研究開発進捗状況、得られた成果、今後の見通しなど、優れている。

### 1. 研究開発進捗状況

マウスの脊髄損傷モデル系で RGM (repulsive guidance molecule) 抗体投与とりハビリテーションとしての経頭蓋磁気刺激 (TMS) 治療の併用による治療促進効果 (運動機能回復効果) を実証した。しかしマカクザルでの実証やニューロフィードバックによる皮質可塑性制御技術の検証などが遅れており、当初の目標達成には至っていない。

### 2. 研究開発成果

マウスで脊髄損傷後の機能回復のメカニズム解明が進められ、マカクザル脊髄損傷モデルでの RGM 抗体と TMS との併用による機能回復の検証で予備的な結果が得られている。

### 3. 実施体制

グループ長の RGM 抗体を核とした概ね良好な研究実施体制となっている。脳プロ内外の研究者との情報交換・連携や企業との共同研究も活発であった。一方、脊髄損傷モデル検証とバイオマーカー開発はほぼ独立して研究が進められており、連携は実効的な段階に達しなかった。

### 4. 今後の見通し

マカクザルを用いた研究が遅れており、適宜、計画を見直すべきである。また TMS は臨床現場で試用されている治療法であり、その安全性・有効性評価の結果は、速やかに臨床へフィードバックしてもらいたい。2019 年には脊髄損傷に対する RGM 抗体の臨床試験が米国と日本で予定されており、今後の計画はこの臨床試験の結果に大きく影響を受ける。臨床応用には、このようなハードルが想定されるものの、RGM 抗体などの分子標的薬と非侵襲的 BMI 技術とを併用する手法が新規脊髄損傷治療法

となることを期待する。

#### **5. 総合的に勘案すべき事項**

生命倫理・安全対策に関しては各機関の倫理委員会の承認を得て進めている。研究期間が短いため、若手研究者のキャリアパス支援、科学技術コミュニケーション活動（アウトリーチ活動）ともに不十分であった。

## V. 霊長類モデル動物の創出・普及体制の整備

### (1) チーム評価

チーム名：	霊長類モデル動物の創出・普及体制の整備
チーム長：	佐々木えりか（実験動物中央研究所）
チーム内の 全課題：	佐々木えりか（実験動物中央研究所）、塩澤誠司（慶應義塾大学）、松崎政紀（東京大学）、外丸祐介（広島大学）、山崎浩史（昭和薬科大学）

### 総合評価

研究開発進捗状況、得られた成果、今後の見通しなど、大変優れている。

#### 1. 研究開発進捗状況

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、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、低コスト化を果たし、継続的に安定したマーマーモセットの供給体制を構築した。当初の研究開発目標をほぼ達成する優れた成果を挙げたと評価できる。

#### 2. 研究開発成果

CRISPR/Cas9 やトランスポゾンベクターによる遺伝子改変マーマーモセット作出技術の確立、2光子イメージングを可能とした Tet システムの機能実証、受精卵クローン技術や分離技術ならびに4倍体キメラ技術の高度化、免疫不全マーマーモ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、行動障害の発現確認、ゲノム全長の配列解読、P450 機能解析、国内外の機関への技術移転など、国際的にも評価される多数の優れた成果を挙げた。また多数の論文発表も評価できる。

一方で同一クローンによる産子数拡大のために計画された体細胞クローン技術、ナীব 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。

#### 3. 実施体制

実中研、慶應大、広島大、東大、昭和薬科大がそれぞれの強みを生かした緊密な連携体制を構築しプロジェクトを遂行した。さらに革新脳プロジェクト、脳プロの他のプロジェクト、海外研究機関、企業との連携も積極的に進められた。特に革新脳プロジェクトとの連携では、脳プロで培った技術を活用して革新脳プロジェクト推進に貢献した。

#### 4. 今後の見通し

ヒトに近いモデル動物は脳科学と医療に多大な貢献をしている。非ヒト霊長類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。ゲノム創薬やドラッグリポジショニング研究での活用や海外への遺伝子改変マーマーモセット作製技術の技術移転により国際的な連携研究の基盤となることが期待される。

近年、中国が多額の研究費と多くの人員を投入して、遺伝子改変霊長類モデル（マカク）の作出を進めるなど、海外からの急速な追随によって、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いる。優位性を維持しつつ技術普及を図ることが重要である。

## 5. 総合的に勘案すべき事項

動物実験 3R (Replacement、Reduction、Refinement) 実践を重点目標にかかげ動物実験委員会や遺伝子組み換え委員会等の承認を得て適切に実験が行われた。一方で開発した遺伝子改変マーマセット自体の安全性や留意点も検討されるべきである。

革新脳との連携による技術者育成に加え、大学院生の教育・留学・職の確保など若手人材育成がなされた。優れた論文発表に加え、成果発信も活発に行われた。参加者の様々な受賞はこのチームの評価を裏付けている。

## VI. おわりに

平成 29 年度は、「脳科学研究戦略推進プログラム」で平成 25 年度に開始された「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」、「霊長類モデル動物の創出・普及体制の整備」、平成 28 年度に開始された「BMI 技術と生物学の融合による治療効果を促進するための技術開発」の事後評価を実施した。

「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」では、脳卒中片麻痺患者の上肢運動およ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、ALS 患者の運動・コミュニケーション能力を代替する低侵襲 BMI 技術、複数の精神疾患を対象にバイオマーカーに基づくニューロフィードバックを応用した治療法など革新的技術、治療法を開発し、臨床研究へつなげた。一部は製品化が検討されており、事業趣旨に合致したすばらしい成果である。今後の社会還元が大いに期待される。

「BMI 技術と生物学の融合による治療効果を促進するための技術開発」では tFUS による脳深部への薬物輸送と非侵襲的刺激を可能にする技術、脊髄損傷後の代償的回路の形成と機能回復を RGM 抗体の投与と BMI 技術を組み合わせて促進する技術の開発に取り組み、モデル動物による検証で一定の成果を挙げた。ヒトでの有用性の検証にはハードルが予想されるが、画期的な治療法につながる可能性もあり、それらを克服していくことを期待したい。

「霊長類モデル動物の創出・普及体制の整備」では安定したマームセットの供給体制を構築し、遺伝子改変マームセットの作出技術の高度化、低侵襲化、低コスト化を果たした。持続的普及や脳科学、創薬研究への応用などの社会還元につながることを期待できる。一方で中国をはじめとする海外の急速な追随により我が国の組換え霊長類技術の優位性が脅かされており、競争力の維持、強化が課題である。

「脳科学研究戦略推進プログラム」は「社会に貢献する脳科学」の実現をめざし、社会への応用を見据えた脳科学研究を戦略的に推進するために「社会に貢献する脳科学」をめざすという使命が定められている。今回、事後評価を迎えた課題の研究開発は平成 29 年度で終了するが、本課題に携わった研究者は、これまで以上に成果を創出し、社会への還元をめざすという意識を高く持ち続けながら研究を推進していただきたい。



## Ⅶ. 参考資料

脳科学研究戦略推進プログラム・  
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事業  
課題評価委員会 設置要綱

平成27年 4月1日制定

平成29年 4月1日改訂

国立研究開発法人日本医療研究開発機構  
戦略推進部脳と心の研究課

### 1. 目的

この要綱（以下「本要綱」という。）は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（以下「機構」という。）が研究開発課題評価に関する規則及び脳科学研究戦略推進プログラム・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事業（以下「本事業」という。）における課題評価実施要綱を踏まえ実施する本事業の研究開発課題評価等の業務に関して、組織規程第6条に基づき設置する脳科学研究戦略推進プログラム・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事業課題評価委員会（以下「委員会」という。）について必要な事項を定める。

### 2. 委員会の設置

- (1) 機構は、研究開発課題の評価等を円滑に進めるため、外部の専門家等で構成される委員会を設置する。
- (2) プログラムディレクター（PD）、プログラムスーパーバイザー（PS）及びプログラムオフィサー（PO）は、委員会の委員とすることができ、その構成割合は、委員総数の2分の1以下とする。
- (3) 委員会は、必要に応じて委員会の下に分科会を置くことができる。分科会の委員についても、本要綱を準用する。

### 3. 構成

- (1) 委員会の委員は、理事長が委嘱する。
- (2) 委員会には委員長を置き、委員長は委員の互選により選出する。委員長は、委員の中から副委員長を指名することができる。
- (3) 副委員長は、委員長の職務を補佐するほか、委員長が委員会に出席できないときは、その職務を代理する。
- (4) 委員長は、必要があると認められるときは、第三者を委員会に出席させた上で、意見又は説明を述べさせることができる。
- (5) 委員会には、関係省担当官及び機構職員等がオブザーバーとして参加することができる。
- (6) 本要綱に定めるもののほか、委員会の構成に関し必要な事項は、別に定める。

#### 4. 運営

- (1) 委員会を招集しようとするときは、あらかじめ期日、場所及び議題を委員に通知するものとする。
- (2) 委員会は、委員の2分の1以上が出席しなければ、開催することができない。
- (3) 委員は、委員会が担当する公募、中間評価又は事後評価に研究開発代表者又は研究開発分担者として参加することができない。
- (4) 委員は、原則として利害関係にある被評価者の評価に関わることができない。委員の利益相反マネジメントは、課題評価委員会の委員の利益相反マネジメントの取扱いに関する細則に基づいて行う。
- (5) 本要綱に定めるもののほか、委員会の運営に関し必要な事項は、別に定める。

#### 5. 審議事項

- (1) 研究開発課題評価に関する規則に基づく研究開発課題の評価
- (2) その他、事業運営・推進等に必要の評価

#### 6. 書面による審議

- (1) 委員長は、やむを得ない理由により委員会を開催できない場合には、事案の概要を記載した書面等を委員に送付し、その意見を徴し、又は賛否を問うことにより、審議を行うことができる。
- (2) 前項により書面による審議を行った場合は、委員長は、次の委員会において報告をしなければならない。

#### 7. 評価結果の取りまとめ

原則として委員会を開催した上で行うこととし、事前評価については各課題について採択優先順位並びに必要に応じて研究開発計画、体制及び費用等に関する意見を付するものとする。

#### 8. 委員会の公開等

- (1) 委員会は非公開とする。
- (2) 委員会の資料は、非公開とする。
- (3) 議事内容は、委員長が委員に諮った上で、必要に応じて研究開発代表者等と共有する。

#### 9. 設置期間

平成27年4月1日から本事業終了時までとする。

#### 10. 庶務

委員会の庶務は、機構 戦略推進部 脳と心の研究課が務める。

平成 29 年度 脳科学研究戦略推進プログラム  
課題評価委員会 委員名簿

委員会名：

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 (BMI 技術)  
BMI 技術と生物学の融合による治療効果を促進するための技術開発 (BMI と生物学の融合)  
霊長類モデルの創出・普及体制の整備 (霊長類モデル)

(五十音順)

井原 綾	情報通信研究機構 脳情報通信融合研究センター 主任研究員
神庭 重信	九州大学大学院医学研究院 教授
鳥羽 研二	国立長寿医療研究センター 理事長
平田 泰久	東北大学大学院工学研究科 教授
船曳 康子	京都大学大学院 人間・環境学研究科 准教授
世永 雅弘	エーザイ株式会社 筑波研究所 シニアディレクター

(五十音順)

P0 赤澤 智弘	東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科 教授
P0 田邊 勉	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 教授
PS 三品 昌美	立命館大学総合科学技術研究機構 教授