

平成 30 年度

脳科学研究戦略推進プログラム

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）

中間課題評価報告書

平成 31 年 2 月

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

「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. 評価項目	3
(1) 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） ..	4
(2) 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）	5
(3) 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）	8
IV. 課題管理について	9
V. おわりに	10
参考資料	12
課題評価委員会（中間評価）委員名簿	14

I. はじめに

超高齢化・複雑化が進む現代社会において、精神・神経疾患患者は増加の一途をたどっている。これらに対する社会的注目度はますます高まっているが、未だ決定的治療法は確立されておらず、その克服に向けた研究開発と成果の実用化は喫緊の課題である。このような背景を踏まえ、平成 20 年度から「社会に貢献する脳科学」の実現を目指し、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、文部科学省において「脳科学研究戦略推進プログラム（脳プロ）」が設定された。

認知症やうつ病・発達障害・統合失調症等の疾患については、平成 28 年度より、脳プロの課題「臨床と基礎研究の連携強化による精神・神経疾患の克服（融合脳）」として、発症メカニズムの研究から診断法、治療法の開発までを包括的に行うプロジェクトが開始された。一方、依存症・PTSD・睡眠障害等の環境適応の不全に関連した疾患もまた、患者とその周囲の人たちの QOL（生活の質）を著しく低下させ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。しかし、これらの疾患に深く関わる行動選択や環境適応を支える脳機能の理解は進んでいない。そこで脳プロのもう一つの課題「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）」として、これらの脳機能の神経回路基盤の解明を目指すプロジェクトが開始された。

意思決定は医療分野の研究開発関連の調整費により平成 28 年度 11 月から開始されたのち平成 29 年度から本格実施され、現在の研究体制は全 10 課題による以下の構成である。

- (1) 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）
伊佐グループ（伊佐教授は全 3 チームの長を兼任）
- (2) 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）
南本グループ、松崎グループ、田中グループ
- (3) 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）
黒田グループ、磯田グループ

今般、開始後 3 年度目を迎えた全ての研究開発課題に対して書面とヒアリングによる中間評価を実施した。評価においては「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（参考資料）、各課題の進捗状況、これまでに得られた成果、今後の展望等を公正に評価し、課題点の克服と目標達成のためのアドバイスをおこなった。本評価報告書はそれらの結果をとりまとめたものである。

Ⅱ. 評価項目

書面およびヒアリングの評価項目は、以下のとおりである。

1. 研究開発進捗状況

- 研究開発計画に対する進捗状況はどうか

2. 研究開発成果

- 成果が着実に得られているか
- 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に対応するものであるか

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るか
- 十分な連携体制が構築されているか

4. 今後の見通し

- 今後研究を進めていく上で問題点はないか
- 問題点がある場合は、研究内容等の変更が必要か
- その際にはどのように変更又は修正をすべきか
- 今後の研究開発計画は具体的で、明確な目標が設定されているか

5. 事業で定める項目及び総合的に勘案すべき項目

5-1

- 基礎研究と臨床研究の融合が図られているか
- 研究開発課題グループの目標の達成に向け、各グループ内での研究の分担が明確であり、有機的な協力・連携作業、効率的・効果的な研究開発がなされたか
- 事業の成果を次の研究段階に発展させていくための具体的な戦略が立てられているか
- 研究開発課題グループの事業を着実に実施するためにどんなマネジメントを行ったか（グループ長のみ）
- 計画の見直し、中断・中止等の措置が必要か

5-2

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

6. 総合評価

Ⅲ. 中間評価結果

(1) 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）

【伊佐グループ】

代表：伊佐 正（京都大学）※意思決定チーム長兼任

分担：定藤 規弘（生理学研究所）

分担：高橋 宗良（玉川大学）

研究開発課題名	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
代表機関名	京都大学
研究開発代表者名	伊佐 正

<研究概要>

ヒトの柔軟な意思決定の基盤となる神経システム機構を、非ヒト科霊長類（マカクザル）におけるニューロン活動記録と回路機能操作実験およびヒトを対象とする機能的MRIと経頭蓋磁気刺激法を用いた実験的研究を通じて得られる大規模神経活動及び行動データを機械学習技術と脳デコーディング技術を用いて解析することにより因果論的に解明する。

<評価>

当課題ではマカクザル、ヒトの機能的MRI実験、モデル解析（脳デコーディング）など参画機関それぞれの高度な技術の効果的な連携により相乗効果が発揮されている。定藤課題・高橋課題を含めた伊佐グループとしても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を絞り込むなど、着実に成果をあげている。二個体同時機能的MRI計測技術に関しては世界的に先駆的立場にあり、高橋分担課題の斬新な仮説も興味深く、柔軟な意思決定機能とその基盤となる神経回路の因果的な理解に向けて、プロジェクト後半の大きな発展に期待する。

分担課題名	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
分担機関名	生理学研究所
研究開発分担者名	定藤 規弘

<評価>

緻密な研究計画に基づいて着実に進められている。共同作業を遂行中の二個体それぞれの神経活動を同時に計測するシステムを先駆的に開発することにより、アイコンタクトや共同注視、協力行動などの共同作業遂行中の協調の程度と右側頭頭頂接合部（rTPJ）の活動性の相関を見出した。伊佐課題との連携による有意義な成果

が期待される。

分 担 課 題 名	二個体行動計測法の開発
分 担 機 関 名	玉川大学
研究開発分担者名	高橋 宗良

<評価>

社会的な意思決定は、他者との情報の共有に強く依存すると考えられるため、身体や脳活動レベルでの二個体の同期性等の解析は非常に重要である。「Joint Simon 効果は二個体の脳の一体化の相互作用の指標である」という斬新な仮説は興味深い。一個体の計測に比べて高い精度が要求される二個体の同時計測にあわせたモーションキャプチャや生体アンプの構築など、計測システムは順調に整えられている。二個体の脳活動の同期解析に適した行動実験課題や協調性を評価する行動実験課題の最適化が進められている。定藤課題でのヒトでの二個体同時機能的 MRI 計測との連携により、社会的な意思決定の脳機構の理解に大きく貢献できる優れた成果が得られると期待される。

(2) 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）

【南本グループ】

代表：南本 敬史（放射線医学総合研究所）

研究開発課題名	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
代 表 機 関 名	放射線医学総合研究所
研究開発代表者名	南本 敬史

<研究概要>

化学遺伝学的手法とイメージングの融合により、生理的条件化でサル脳の投射経路選択的制御のターゲットを特定できる非侵襲神経投射マッピング技術と、局所あるいは経路選択的な活動操作に伴うネットワーク変容を全脳レベルで評価し、行動変容に対応づけるイメージング法を開発する。これらの技術を用いて意思決定における皮質下神経核を中心とする神経ネットワーク活動の役割を明らかにする。

<評価>

DREADD (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs) システムで一般的に用いられている Clozapine N-Oxide (CNO) より高性能な新規 PET トレーサー兼アゴニスト C22b を開発し、マカクザルを用いた行動課題と組み合わせた独創的かつ先駆的な手法により意思決定のメカニズムに関して意義のある知見

を得た。成果の論文としての発表も順調に進んでいる。今後も意思決定に関わる神経回路についての優れた成果が得られることが大いに期待できる。PET、MRI によるネットワークイメージング及び電気生理学的手法による神経細胞活動記録などの統合的アプローチによって抽出される動機づけに関連した神経回路の機能解明を、独自に開発した DREADD システムを使って発展させていただきたい。今後は多くの研究者が CNO に代わって G22b を使用することも考えられ、波及効果も高く、当初計画を大きく超える成果が期待できる。

【松崎グループ】

代表：松崎 政紀 （東京大学）

研究開発課題名	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
代表機関名	東京大学
研究開発代表者名	松崎 政紀

<研究概要>

小型の霊長類マーモセット用の意思決定・行動選択課題実験系を構築し、課題実行中に大脳基底核からの信号を受ける視床神経細胞から前頭皮質神経細胞へ投射する軸索活動を2光子カルシウムイメージングする。単一・集団軸索の意思決定関連情報の表現様式を検証し、さらに大脳基底核の領域活動の抑制技術を開発して視床軸索活動の意思決定への関与を検証する。これらによって、霊長類特異的な意思決定機構を検証する技術を開発することを最終目的とする。

<評価>

優れた研究体制により進捗状況は極めて良い。大脳基底核－視床－前頭皮質回路機能理解のための皮質投射軸索活動、視床細胞の活動を記録および解析する技術開発が順調に進んでおり、これまでに前例のないマウスとマーモセットを用いた比較検証研究が着実に進んでいる。成果の論文としての発表も順調に進んでいる。さらに DREADD 法による線条体神経細胞の不活化や南本グループが開発した新しい DREADD 法を利用した成果による展開が期待できる。

【田中グループ】

代表：田中 啓治 (理化学研究所)
分担：一戸 紀孝 (国立精神・神経医療研究センター)
分担：坂本 雅行 (東京大学)

研究開発課題名	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
代表機関名	理化学研究所
研究開発代表者名	田中 啓治

<研究概要>

意思決定・行動選択における前頭前野神経ネットワークの認知制御機能は、前頭前野領野間の相互作用に依存する。この相互作用を解明するために、遺伝子操作技術を用いて新たに開発したウイルスベクターを用いた逆行性トレーサーを利用したマカクザルの前頭前野に適用可能な「投射経路特異的・可逆的機能ブロック法」および「細胞活動記録中の投射先同定法」を開発する。開発した手法は、内的な情報に依存して複数の規則のひとつを選択して適用する規則適用課題遂行中のサルの前頭前野間投射神経に適用して有用性を検証する。

<評価>

サル脳での投射経路特異的な操作技術は意思決定など高次脳機能の解析には非常に有効であり、遺伝子改変動物の作成が困難なマカクザルの脳で経路特異的機能遮断法を確立することは極めて重要である。本グループでは大脳連合野の新しい研究展開を可能にする技術開発と回路機能への介入を目指し、研究代表者のこれまでの研究成果に基づいて運動前野の交連結合の特徴を利用して機能遮断法開発の予備実験を進めている。脳局所への遺伝子操作法の導入においては、克服すべき課題に対して粘り強く対応しており一定の評価ができるが、現時点で柔軟な検討に基づく対策を講じ、是非目標を達成することを期待する。

分担課題名	免疫組織科学染色によるタンパク質発現の検証
分担機関名	国立精神・神経医療研究センター
研究開発分担者名	一戸 紀孝

<評価>

田中グループではマカクザルにおけるウイルスベクターを用いた投射経路特異的な可逆的機能ブロック法の開発を目指しており、マカクザルの脳構造解析に実績のある研究者の参加が必須である。当分担課題がこの役割を担い、投射経路特異的に機能タンパク質の導入に必要な手法の開発とウイルスベクターの感染効率やリーク等の評価を主に免疫組織化学的手法を用いて行ってきた。マカクザルでの最適化実験には時間を要するため、今後は齧歯類も利用するなど坂本分担課題との協力を

強め、研究の進展を計るべきであろう。また、南本グループが技術開発に成功した DREADD (designer receptor exclusively activated by designer drug) の利用についても検討の余地がある。

分 担 課 題 名	ウイルスベクターの開発・最適化と制作
分 担 機 関 名	東京大学
研究開発分担者名	坂本 雅行

<評価>

当課題は、マカクザルにおける投射経路特異的・可逆的ブロック法の開発のために各種ウイルスベクターの高タイター化や大量精製法を開発し、田中グループの研究計画の遂行において非常に重要な研究成果を挙げ貢献した。さらなる新技術の開発及び大脳皮質連合野の研究の格段の進歩に繋げるため、グループ内での連携の強化と柔軟な取り組みは重要と思われる。脳プロや革新脳のウイルスベクター開発者との情報交換やサルを対象とした他研究チームとの連携強化など、幅広い分野からの知恵を取り込んで総力を挙げてグループ目標を達成することを期待する。

(3) 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)

【黒田グループ】

代表：黒田 公美 (理化学研究所)

研究開発課題名	社会行動選択に必要なマーモセット視床下部内意思決定回路機構の解明
代 表 機 関 名	理化学研究所
研究開発代表者名	黒田 公美

<研究概要>

性・子育て・攻撃・防御という哺乳類の基本社会行動は、視床下部およびその近傍の微小脳部位により制御され、またマウスではこれらの部位の活性化状態からのデコーディングが可能になりつつある。本研究ではマーモセットを用い、これらの相同脳部位および霊長類特有の高次制御機構を、組換えウイルスベクター技術等を用いて、霊長類社会行動選択の意思決定を制御・遡及的に推測することを目指す。

<評価>

マーモセットの子育てに関連する親子コミュニケーション行動を定量的に解析し、本能的な意思決定の基盤となる視床下部領域の組織化学的同定を進めている。正常マーモセットの家族観察と音声コミュニケーションの行動実験系を確立し、子育てと子の愛着の相互作用に関する基礎的知見を得た点は評価できる。事業目標で

ある意思決定回路機構の解明を達成すべく、視床下部と関連微小脳部位の回路を同定する研究計画の早期実行が求められる。

【磯田グループ】

代表：磯田 昌岐 （生理学研究所）

研究開発課題名	社会的な意思決定と行動制御のシステムの理解に向けた研究手法の開発
代表機関名	生理学研究所
研究開発代表者名	磯田 昌岐

<研究概要>

本研究では、社会的認知機能、特に他者が存在する社会的状況下での意思決定と行動制御のシステムの理解を目指す。本来的に社会的動物かつヒトと類似した脳機能構造を持つ霊長類動物をモデルとして、社会的認知機能の広域神経ネットワーク機構と遺伝子基盤を明らかにする。また、より統御性の高い社会的認知行動実験パラダイムの開発を目指す。

<評価>

マカクザルの自己の主観的報酬価値が他者によって受ける影響を行動実験課題によって定量化し、課題遂行時の神経活動（脳波）のコヒーレンス解析と情報流解析によって皮質-皮質下機能連関（領域間同調）を示した。当初設定した研究項目について計画通り進捗しており継続した成果を期待できる。南本グループや田中グループの開発する技術を利用し、神経システムの解析によって社会的意思決定の神経回路基盤を明確にすることが期待される。

IV. 課題管理について

本プロジェクトでは課題選定後に大きな計画変更があったが、課題間の連携や進捗に対して助言や調整が行われ、プロジェクト全体としての一貫性が高まっている。

V. おわりに

本中間評価では、その目的である研究開発運営の改善および支援体制の改善に資することを踏まえ、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、中断・中止を含めた研究開発計画変更の可否確認等を遂行した。

意思決定全体としては、意思基盤チームのヒト二個体同時機能的 MRI 技術、意思機能チームの新規 DREADD リガンド PET と 2 光子カルシウムイメージング、意思評価チームの親子コミュニケーション行動の定量的解析およびサル二個体の対面課題中の神経活動解析など、それぞれのチームが独創的・先駆的技術を開発・駆使しながら着実に成果をあげている。今後、チーム同士の効果的な連携により、多様な環境や内的要因の下で柔軟な意思決定を実現する神経回路基盤、その障害としての精神神経疾患の病態解明と治療法の開発につながることを期待する。

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て多様な検討を行い、意思決定に関与する脳領域の知見を得ている。二個体同時機能的 MRI 技術に関しては世界的に先駆的立場にあり、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を絞り込むなど、着実に成果をあげている。導かれた斬新な仮説を検証すると共に、リスクを回避して現状を維持するかリスクを冒して現状を変えるかという意思決定の神経回路の特定と因果的な理解に向けて、プロジェクト後半の大きな発展に期待する。

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関して意義ある知見を得ており、意思決定に関する神経回路についての優れた成果のみならず新規トレーサーの波及効果もあわせて計画を大きく超える成果が期待される。また、2 光子カルシウムイメージングを応用した大脳基底核－視床－皮質回路の軸索投射活動を記録解析する技術開発も順調に進んでおり、従来の DREADD 法および南本グループの開発した DREADD 法の利用による展開も期待できる。一方、マカクザルでの経路特異的な脳機能遮断法の確立については抜本的に柔軟な対策が必要と思われる。幅広い分野からの知恵を取り込んで総力を挙げて目標を達成することを期待する。

意思評価チームでは、本能的な意思決定と社会的な意思決定についてそれぞれ

異なるアプローチで成果をあげている。本能的な意思決定については、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関する基礎的知見を得ており、今後、視床下部と関連微小脳部位と回路の同定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、事業目標である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解明につながることを期待する。社会的な意思決定については、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）解析によって皮質－皮質下機能連関（領域間同調）がマカクザルの社会的意思決定に関与する可能性を見出し、社会的意思決定の基盤解明に向けた新たな展開が期待される。

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。本中間評価結果がAMEDによる適切な課題運営を通じて、意思決定機能の破綻によって生じるQOL低下や疾患のメカニズムの解明そして予防・診断・治療につながることを期待する。

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することができない。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な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 30 年度 脳科学研究戦略推進プログラム
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）
課題評価委員会（中間評価）委員名簿

飯野 正光 日本大学 医学部 細胞分子薬理学部門 特任教授
池田 和隆 東京都医学総合研究所 精神行動医学研究分野 分野長
加藤 忠史 理化学研究所 脳神経科学研究センター
副センター長/シニアチームリーダー
木村 寛 玉川大学 脳科学研究所 客員教授 名誉教授
長谷川 功 新潟大学大学院 医歯学総合研究科 教授
村上 富士夫 大阪大学 名誉教授
吉村 由美子 自然科学研究機構 生理学研究所 教授
渡部 文子 東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター 教授

PS 三品 昌美 立命館大学 総合科学技術研究機構 客員教授（招聘研究教授）
P0 田邊 勉 東京医科歯科大学大学院 歯学総合研究科 教授

（PS/P0 以外、五十音順・敬称略）

以上