

令和2年度

脳科学研究戦略推進プログラム

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）

事後課題評価報告書

令和2年度

国立研究開発法人日本医療研究開発機構

疾患基礎研究事業部 疾患基礎研究課

「脳科学研究戦略推進プログラム」（融合脳）課題評価委員会

目次

はじめに	2
評価について	3
(1) 評価項目	3
(2) 評価区分	3
事後評価結果	5
(1) 認知症等の克服に関する研究 (16 グループ : 28 課題)	5
(2) 発達障害・統合失調症等の克服に関する研究 (6 グループ : 20 課題)	25
(3) うつ病・双極性障害等の克服に関する研究 (6 グループ : 17 課題)	36
(4) リソースの整備・普及のための研究 (1 グループ : 10 課題)	46
(5) 脳科学研究に関する倫理的・法的・社会的課題 (ELSI) の研究 (1 課題)	50
おわりに	51
参考資料	53

はじめに

急速な超高齢化時代を迎え、認知症、うつ病、発達障害等の精神・神経疾患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。

平成 27 年 4 月の国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の発足に伴い、脳プロの運営は文部科学省より AMED に移管され、平成 27 年度までの成果を活かしつつ、研究開発期間 5 年の研究として、基礎研究と臨床研究のシームレスな研究開発体制下での疾患克服を目的とした「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）」が新たに開始された。

平成 28 年度からの融合脳開始後は、年 2 回以上開催される報告会等を通じて、AMED 側は課題管理に努め、プログラムスーパーバイザー（PS）、プログラムオフィサー（PO）の意向を研究開発計画書や研究費配分に反映してきた。平成 30 年の中間評価においては、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。また令和元年に新進の研究者等による「認知症の予防・診断・治療法等の開発につながるシーズ探索研究」が加わった。

最終年度である令和 2 年度は、事後評価が実施された。本評価は、課題等について研究開発の実施状況、研究開発成果等を明らかにし、今後の研究開発成果等の展開及び事業運営の改善に資することを目的とするものである。「脳科学研究戦略推進プログラム 課題評価委員会」が設置され、評価委員は書面による評価及びヒアリングによる評価を実施した。

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。

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、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に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
- 研究開発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ているか
- チーム・グループの事業を着実に実施するためにどのようなマネジメントを行ったか（チーム長、グループ長）
- 計画の見直し等の指示があった場合、適切に対応したか

6. 総合評価

(2) 評価区分

本事後評価は、以下の研究対象領域チームに参画している全ての課題に対して書面による評価を行い、各グループの研究開発代表者へのヒアリングを実施した。

認知症等の克服に関する研究 : 16 グループ (計 28 課題)
発達障害・統合失調症等の克服に関する研究 : 6 グループ (計 20 課題)
うつ病・双極性障害等の克服に関する研究 : 6 グループ (計 17 課題)
リソースの整備・普及のための研究 : 1 グループ (計 10 課題)
脳科学研究に関する倫理的・法的・社会的課題 (ELSI) の研究 : 1 課題

事後評価結果

(1) 認知症等の克服に関する研究 (16 グループ : 28 課題)

<グループ1>

代表 : 岩坪 威 (東京大学)

研究開発課題名	新機軸アミロイド仮説に基づくアルツハイマー病の包括的治療開発
代表機関名	東京大学
研究開発代表者名	岩坪 威

<研究概要>

アミロイド β ($A\beta$) の上下流を包含したアルツハイマー病 (AD) 病態メカニズムを「新機軸アミロイド仮説」と再定義し、糖尿病などの代謝・炎症性ストレスの解析に基づいて超早期段階を標的とする AD の治療・診断法を開発する。

<評価>

インスリンシグナルの上流及び下流で生じている様々なストレスおよび脳内慢性炎症の $A\beta$ 凝集に対する影響を包括的に検討したことで新しい知見がえられ、認知症予防の革新的な方策に結びつく可能性がある。従来の $A\beta$ 仮説にとどまらず、代謝ストレスや慢性炎症の観点から、治療戦略につながる可能性がある分子病態に迫った点は評価される。論文業績として Mol. Neurodegen, EMBO Mol. Med. に solid な論文にまとまった。ただ、グループの成果として、代謝ストレスに対する新規治療法開発においては1化合物にとどまった。全体的に研究内容が拡散気味であったと評価された。

<グループ2>

代表：祖父江 元 （東海国立大学機構）
分担：閨 正博 （神戸天然物化学株式会社）
分担：永井 義隆 （大阪大学）
分担：佐原 成彦 （量子科学技術研究開発機構）

研究開発課題名	前頭側頭型認知症の分子標的治療薬・バイオマーカー開発による disease-modifying therapy への展開
代表機関名	東海国立大学機構
研究開発代表者名	祖父江 元

<研究概要>

本研究では antisense oligonucleotide を中心に前頭側頭葉変性症（FTLD）の病態に強く関与するタウ isoform 変化とさらに TDP-43 発現を制御する治療法を開発する。またヒト FTLD 画像・病理と FTLD 動物モデルから見出した早期病態に深く関与する分子や解剖学的構造に着目し、従来研究成果を発展させ前駆期を含めた早期診断、予後、薬効評価を可能とする統合分子イメージングバイオマーカーを開発する。

<評価>

前頭側頭型認知症（FTLD）マウスモデルを作成し、antisense oligonucleotide を用いた分子標的治療の有効性を明確に示すことができたことは評価される。また FTLD 患者レジストリを構築し順調に登録数を伸ばしている。一方、本課題進行中に臨床治験に移行することが期待されたがこれは達成できなかった。放射線医学総合研究所（との連携による陽電子放出断層撮影法（PET）診断においても、基礎的な知見は得られたものの、臨床応用については未解決の課題が残された。治療・診断法ともに、臨床応用に向けて今後進展させていくことが望まれる。

分担課題名	ENA オリゴヌクレオチドによる前頭側頭型認知症治療製剤開発
分担機関名	神戸天然物化学株式会社
研究開発分担者名	閨 正博

<評価>

産学連携体制下で、計画通りに進捗し成果を挙げた。また分担機関として antisense oligonucleotide をタイムリーに他グループに供給した点も評価できる。今後、グループ内での連携をさらに図り、早期の論文化を進めることが望ましい。

分 担 課 題 名	前頭側頭型認知症の動物モデルを用いた候補治療薬の開発
分 担 機 関 名	大阪大学
研究開発分担者名	永井 義隆

<評価>

動物モデルを用いたスクリーニング系が当初の計画通り構築した点は評価された。また、新しい候補治療薬としての antisense oligonucleotide 配列をデザインし、新規の筋萎縮性側索硬化症 (ALS)・前頭側頭葉変性症 (FTLD) 関連遺伝子候補も同定した。一方、研究成果を臨床応用に繋げていく道筋は必ずしも明確でない。研究グループの中でさらに連携を深め、基礎研究と臨床研究の成果を有機的に連携していく道筋を作っていくことが待望される。

分 担 課 題 名	生体イメージングを用いた前頭側頭型認知症バイオマーカーならびに治療薬の開発
分 担 機 関 名	量子科学技術研究開発機構
研究開発分担者名	佐原 成彦

<評価>

新規 PET リガンドと磁気共鳴分光法 (MRS) を用いたマルチモーダル・イメージングにより FTLD の診断精度をあげることを目標として FTLD イメージングバイオマーカーの開発を進めた。mGluR5 を標的としたリガンドであるバイオマーカーおよび高感度型 MRS を確立し、名古屋大学への技術移転に至った点が評価された。今後、成果を論文発表することによって技術を普及させるとともに、FTLD のサブタイプの鑑別診断法を確立させるなど、さらに臨床使用に向けた研究の進展が強く望まれる。

<グループ3>

代表：横田 隆徳 (東京医科歯科大学)
分担：津本 浩平 (東京大学)
分担：片岡 一則 (川崎市産業振興財団)
分担：青木 伊知男 (量子科学技術研究開発機構)
分担：松原 悦朗 (大分大学)

研究開発課題名	血液脳関門通過型抗アミロイドβオリゴマー抗体の創生によるアルツハイマー病の分子イメージング診断、治療法の開発及び発症メカニズムの解明
代表機関名	東京医科歯科大学
研究開発代表者名	横田 隆徳

<研究概要>

抗アミロイドβオリゴマー (AβO) 抗体を Glucose transporter-1 (GLUT1) リガンドを有するキャリアーに封入、あるいは結合させて、血液脳関門 (BBB) 通過型 AβO 抗体を創生する。さらに、その抗体を用いた AβO-PET/MRI 造影剤を開発し、アルツハイマー病 (AD) の診断および病態の解析、BBB 通過型 AβO 抗体の治療効果を解析する。

<評価>

コロナ禍の影響により研究継続中のため、研究開発終了の適切な時期に事後評価を実施予定。

分担課題名	血液脳関門通過性 Aβ oligomer 抗体の創生
分担機関名	東京大学
研究開発分担者名	津本 浩平

<評価>

課題の中で役割を着実に果たした。脳移行のために有効な AβO 抗体や、グルコース輸送体抗体の開発など多様な抗体の作製と改変が行われた。また他の動物種を用いて一本鎖抗体の作製も試みられた。臨床応用を目指して、今後のさらなる展開が期待される。

分 担 課 題 名	抗体を効率的に脳内へ送達する GLUT1 結合リガンド分子の構築と機能評価
分 担 機 関 名	川崎市産業振興財団
研究開発分担者名	片岡 一則

<評価>

抗原を認識する部位の抗体断片 (Fab) を、一つのミセルにより多く搭載させる技術を確認し、脳実質への抗体移行を大きく向上させる技術を確認した点が高く評価された。モデル生物で効果を示したことや、基礎研究と臨床研究が融合されグループ内連携も効率的に図られ、他グループへ抗体化合物の供給も評価された。臨床応用に向けて、当該の抗体治療技術の安全性が確認され、応用の道がさらに広がることが待望される。

分 担 課 題 名	血液脳関門通過型抗 A β オリゴマー抗体の創生によるブレインイメージング法の開発
分 担 機 関 名	量子科学技術研究開発機構
研究開発分担者名	青木 伊知男

<評価>

ミセル造影剤の脳内貯留について定量的かつ非侵襲的な評価を可能にした。予想に反する当初の担体の不具合に関しても技術開発により適切に対応し、BBB 通過型の担体によって運ばれた造影剤が長く脳にとどまることを明らかにした。今後さらに、造影剤が脳内に長く滞留することがその有効性を向上させるかどうかの検証、抗体の脳内移行の明確化、当該技術の安全性の確立を通して臨床応用を進めていくことが求められる。

分 担 課 題 名	抗 A β オリゴマー抗体作成とアルツハイマー病メカニズムの研究
分 担 機 関 名	大分大学
研究開発分担者名	松原 悦朗

<評価>

BBB 通過技術と併用して使用するための抗 A β 0 抗体の開発と改良を進め知財も確保した点は評価された。今後、当該抗体の治療効果を動物モデルを用いて、行動学および病理学的な検証を進め、成果の論文発表による研究成果の浸透とともに臨床応用に繋げていくことが求められている。

<グループ4>

代表：福永 浩司（東北大学）

分担：武田 篤（国立病院機構仙台西多賀病院）

分担：河田 康志（鳥取大学）

研究開発課題名	レビー小体病の早期診断技術と根本治療薬の開発
代表機関名	東北大学
研究開発代表者名	福永 浩司

<研究概要>

パーキンソン病を含むレビー小体型認知症 (DLB) は異常な α シヌクレイン凝集体が伝播して起こる神経変性疾患である。早期診断と α シヌクレイン凝集を抑制する治療薬は患者の QOL と予後を著しく改善する。これまでに脂肪酸結合タンパク質 (FABP) が α シヌクレインの凝集を促進することを発見した。本研究では FABP の診断マーカーとしての臨床的有用性を確立して、FABP リガンドを用いた根本治療薬及びイメージングプローブを開発する。

<評価>

FABP が α シヌクレインと結合することに着目し、FABP リガンドと DLB の病態解明を進め、いくつかの成果が得られた。FABP によるパーキンソン病の早期診断や、FABP リガンドによる治療について動物レベルで一定の成果を挙げた。しかし当初の研究目標として掲げられた DLB への臨床応用についてはまだ距離があり、今後の研究の進展とインパクトのある成果を望みたい。

分担課題名	レビー小体病患者の病理解析とバイオマーカー探索
分担機関名	国立病院機構仙台西多賀病院
研究開発分担者名	武田 篤

<評価>

分担者としての責任を果たし、皮膚生検が DLB の有力な診断ツールとして応用できることを示した。本法が日本発の国際的な診断検査法に繋がる可能性を示した点は評価された。しかしながら今後は、脳内の α シヌクレイン凝集体形成との相関や DLB 病態との関係を明確にすることによって、臨床応用に向けて研究を発展させていくことが強く望まれる。

分 担 課 題 名	α シヌクレイン凝集体の構造化学
分 担 機 関 名	鳥取大学
研究開発分担者名	河田 康志

<評価>

分担者としての責任を果たし、新たな創薬の標的探索など、将来的な応用が期待できる着実な成果を挙げた。FABP3 やヒト分子シャペロン Hsp60 の安定発現と精製方法を確立し、さらにシャペロニンによる α シヌクレインのアミロイド線維凝集抑制機構の解明も進んだ。今後、アミロイド凝集を抑制するとされる α シヌクレイン-FABP3 複合体の長期的な安全性とオリゴマー形成の有無についての研究を進め、臨床での展開に活用されていくことが望まれる。

<グループ5/目的達成型探索的研究>

代表：株田 智弘（国立精神・神経医療研究センター）

研究開発課題名	α シヌクレインの新規分解制御機構の解明
代表機関名	国立精神・神経医療研究センター
研究開発代表者名	株田 智弘

<研究概要>

α シヌクレイン蛋白質の神経細胞内への蓄積はレビー小体型認知症の原因と密接に関与しており、 α シヌクレインの細胞内分解システムの理解は α シヌクレイノパチーの治療法開発において重要である。本研究では新たに発見された α シヌクレインの細胞内分解の制御機構解明を目的とする。これにより α シヌクレイノパチーの治療法開発における知識的基盤の確立に貢献する。

<評価>

新規オートファジー経路と思われる α シヌクレイン分解のメカニズムを確認して研究を進めている。CMATを介するシヌクレイン蛋白分解系の解明はチャレンジングな課題であったが、本経路が生理的に機能しているのかどうかは不明のままである。現状では医療分野に貢献出来るだけの発展性を示すデータが不足している。社会ニーズは高い領域であり更なる工夫をして進めて欲しい。

<グループ6/目的達成型探索的研究>

代表：角田 伸人（同志社大学）

研究開発課題名	血漿A β によるアルツハイマー病バイオマーカー探索と脳内A β 動態解析
代表機関名	同志社大学
研究開発代表者名	角田 伸人

<研究概要>

本研究では、血漿に存在するアミロイド β (A β)を測定し、早期診断バイオマーカーとしての可能性を探索する。さらにA β の脳内蓄積過程について、モデルマウスを用いてA β 産生酵素の活性と比較しながら解析する。

<評価>

血漿中のA β 分析やイメージング質量分析を用いて、様々なA β 分子種について新しい知見を得た。また γ セクレターゼのアルツハイマー病(AD)における病態生理的意義についても知見を得て、論文化している。治療効果を発揮するペプチドを創製し、in vivoでの効果を示した。今後A β 分子種の比がADのバイオマーカーになる可能性について、マウスモデルを用いた解析と並行して進めてほしい。今後、 γ セクレターゼの細胞内局在の違いの生理的意義の検討や、新規開発A β 測定技術と既存のPETなどによる定量との相関を調べることによって、研究成果を臨床応用に向けてさらに進めてほしい。

<グループ7>

代表：山中 宏二（東海国立大学機構）

研究開発課題名	神経炎症制御を標的としたアルツハイマー病の治療薬シーズ探索
代表機関名	東海国立大学機構
研究開発代表者名	山中 宏二

<研究概要>

アルツハイマー病(AD)脳内の老人斑に集簇して、アミロイド β を異物として認識・貪食するミクログリアが神経傷害・保護的に応答する現象は神経炎症と呼ばれ、認知症の病態機序の一翼を担うものとして注目されている。本研究課題では、認知症の病態研究においてこれまで脇役とされてきた神経炎症の制御に焦点をあてて、新たな治療法開発に向けたシーズ探索を行う。

<評価>

ADの病態研究において「神経炎症」の制御に焦点をあてて、新たな治療法開発に向けたシーズ探索を進めた。重要な課題であり、かつ一定水準の進捗が得られている。認知症モデルマウスの行動解析に関するノウハウの提供は貴重である。トランスレーショナルリサーチを意識した認知機能を評価する行動試験も有用な研究開発である。神経炎症を標的とする認知症治療シーズは、それを利用しての創薬が期待される成果である。多数の成果がひろく社会に広まることも今後期待される。

<グループ8>

代表：清水 重臣（東京医科歯科大学）

分担：細谷 孝充（理化学研究所）

研究開発課題名	タウ蛋白質の分解異常に由来する認知症、神経疾患に対する診断法、治療法の開発研究
代表機関名	東京医科歯科大学
研究開発代表者名	清水 重臣

<研究概要>

アルツハイマー病(AD)や非アルツハイマー型タウオパチーに関して、タウ蛋白質分解機構の変調の面から病態を解析する。また、低分子化合物ライブラリーからタウオパチーに有効な低分子化合物を同定、改良する。さらにこれらの化合物をもとに、タウ蛋白質の分解異常を診断できるPETプローブの開発を行う。これらの知見や開発した低分子化合物を他のミスフォールディング病にも応用する。

<評価>

マイルストーンはほぼ達成できている。研究代表者が発見した新規オートファジーに着目し、タウ蛋白質の分解に関わる病態メカニズムの解明、新規オートファジーを誘導して、タウ蛋白質の蓄積抑制に資する低分子化合物の開発、これらの知見をタウ蛋白質以外のミスフォールディング蛋白質に応用する等々の成果が得られた。低分子化合物は臨床応用のために製薬会社への導出および発展が期待される。神経変性蛋白質が一体どのように新規オートファジー経路で分解されるのか、この経路がどうして破綻するのか、低分子化合物が一体どの分子に作用しているのかなど、重要な未解明な問題が残されており、今後の解明が待望される。また、ヒトの当該疾患における新規オートファジー経路の関与を明らかにすることが重要であり、ヒト剖検脳や複数のモデルでの研究が待たれる。

分担課題名	タウ蛋白質の分解異常に由来する認知症、神経疾患に対する診断法、治療法の開発研究
分担機関名	理化学研究所
研究開発分担者名	細谷 孝充

<評価>

新規オートファジー経路に作用する低分子化合物の有効性の評価を目的としたPETイメージング用プローブの開発については、計画通り順調に遂行された。一方、PETプローブのトランスジェニックマウスでの評価については例数が少なくさらに検証が必要である。また診断薬としての有用性を検証するために、PETプローブの脳内移行性や化合物の標的分子の探索を進める必要がある。またヒト脳での検討も待たれる。

<グループ9>

代表：林 悠 （京都大学）

研究開発課題名	睡眠の質の改善による認知症の症状の改善の試み
代表機関名	京都大学
研究開発代表者名	林 悠

<研究概要>

睡眠障害は認知症の主要な周辺症状であり、患者の家族や介護者の大きな負担となるのみならず、認知症の中核症状への寄与の可能性も指摘されている。本研究では同定された睡眠制御細胞を用いて、認知症に伴う睡眠障害の発症機構の解明と最適な治療法の開発を目的とする。さらに、睡眠の質の改善により、認知症そのものの進行の抑止を試みる。従来とは全く異なるアプローチから、認知症の画期的な治療法や予防法の開発を目指す。

<評価>

レム睡眠の制御異常について、モデルマウスにおいて精密な測定とともに、レム睡眠制御細胞の観点から解析を行った点は高く評価される。動物モデルの研究でレム睡眠の量・質と認知機能との間の相互作用を様々な観点から明らかにし、エビデンスとしての信頼性が高い。そして成果は複数の論文としてまとまった。認知症患者におけるレム睡眠をねらった治療により、認知症の改善につながる可能性に期待したい。今後、ヒトへの応用研究、特に睡眠関連脳内物質の測定と認知症患者における効果を検討することにより、本研究の貢献度がさらに大きくなると予想される。

<グループ10>

代表：貫名 信行（同志社大学）

研究開発課題名	認知症関連シード制御機構の解明と治療基盤の開発
代表機関名	同志社大学
研究開発代表者名	貫名 信行

<研究概要>

認知症関連神経変性疾患において異常タンパク質の沈着集積は共通の病態と考えられている。さらに近年このような異常タンパク質がプリオンと同様に伝播することによって病変が広がるという説が提唱されている。本研究では伝播現象の本態を明らかにするとともに、異常タンパク質の構造特異性についても疾患特異性、病変特異性の観点から検討を加え、診断・治療開発の基盤を形成する。

<評価>

シヌクレイン構造の解析、異常タンパク質の伝播機構の解明に寄与するアッセイ系を構築するという成果を上げた。急性スライスを用いたシード伝播のアッセイシステムを確立し、取り込みが神経活動依存性であることを見出し、神経活動に作用する薬剤や輸送経路に作用する薬剤の影響を受けることを示した点は評価される。一方、神経変性疾患における異常タンパク質の伝播に共通する基本現象を解明すると同時に、新規物質を含めた多くの治療候補薬剤を検証して絞り込んでいくことが求められる。

<グループ11>

代表：西村 正樹（滋賀医科大学）

分担：鈴木 利治（北海道大学）

分担：池内 健（新潟大学）

研究開発課題名	新たな作用機序を介する分子を標的としたアルツハイマー病の予防的治療法の実証的研究
代表機関名	滋賀医科大学
研究開発代表者名	西村 正樹

<研究概要>

分泌タンパク質 ILEI および p3-AIc β はともに、加齢とともに脳内発現が漸減するが、この減少はアルツハイマー病 (AD) のリスク要因になると考えられる。従って、発病に先だって減少を検出し、その活性を補充することができれば発症の抑制に有効性が期待される。ILEI および p3-AIc β の活性を標的にアミロイド β (A β) の産生と神経毒性を抑制する予防的治療法開発が本研究課題の目的である。

<評価>

機序の概略を示した上で、ILEI 活性を介した AD 先制治療薬として、転写誘導、ペプチド、化合物のスクリーニングなどを行い有力な創薬候補を得た点が評価される。これらの成果を今後の論文化および創薬に繋げていくことが強く望まれる。髄液中・血中 ILEI 測定法を確立し、これらが脳内 A β 蓄積リスクのバイオマーカーとなる可能性についても示された。今後、ヒトサンプルにおける加齢に伴う ILEI の低下と認知機能の変化との因果関係を明確にするとともに、動物モデルでの解析を進展させ、論文化するとともに臨床応用へ繋げることが期待される。

分担課題名	アルカデイン代謝ペプチドをシーズとした革新的アルツハイマー病予防治療薬の開発研究
分担機関名	北海道大学
研究開発分担者名	鈴木 利治

<評価>

アルカデイン代謝ペプチドをシーズとした AD 予防治療薬の開発であり、提携企業も決まり、医療分野の進歩に資するものと言える。新たな創薬ターゲットも見出しており、新規治療法の開発という点で貢献が大きい。グループ内で独立した創薬ターゲットに取り組んでいるため、相乗的な効果が得られているとまではいかないが、情報交換等により有機的、効率的協力が出来ている。

分 担 課 題 名	予防的治療法を最適化するための早期アルツハイマー病の診断法の確立
分 担 機 関 名	新潟大学
研究開発分担者名	池内 健

<評価>

AD の脳内病変を反映したバイオマーカーを高いレベルで解析できた研究であり、着実な進捗が得られている。

今後主流になるとと思われる診断法を活かしたサンプルの提供を他のグループに行っており、認知症性疾患のバイオリソース拠点として本課題を含む融合脳事業へ貢献している。今後は成果にふさわしいトップジャーナルでの論文発表や、重要と考えるヒト標的分子の縦断的な研究などさらなる展開が期待される。

<グループ12/認知症の予防・診断・治療等の開発につながるシーズ探索研究>

代表：望月 秀樹 (大阪大学)

研究開発課題名	レビー小体型認知症 (DLB) の病原性蛋白質 α シヌクレインの新規診断・治療効果判定法の開発
代表機関名	大阪大学
研究開発代表者名	望月 秀樹

<研究概要>

本研究では、 α シヌクレイン凝集体の増幅検出をより高感度に行うために、徹底的な検証による感度特異度の躍進を実現する。さらに、侵襲性の少ない検査として血液での凝集測定を行い、髄液データとの比較を行う。これまで開発してきた創薬シーズの薬効を共通の評価モデルで評価するフェーズを経たうえで、本研究で創出するバイオマーカーを用いた薬効評価を行い、それら薬剤を用いる際のサロゲートマーカーとしての確立を行う。

<評価>

短い研究期間の中で、研究グループ3機関が有機的な連携を構築して、着実に研究を推進した点は評価できる。 α シヌクレイン凝集体の増幅検出の感度改善が得られ、髄液を用いての α シヌクレイン凝集体の定量法の基準化にほぼ成功した。施設間での測定精度なども比較可能となるので、技術の標準化・規格化につながると期待できる。今後は、臨床データとの比較によって病期や重症度との関連等を明確にするとともに、当初の目標であった血清からの α シヌクレイン凝集体の測定に向けた測定法の開発が期待される。

<グループ13/認知症の予防・診断・治療等の開発につながるシーズ探索研究>

代表：原田 龍一 (東北大学)

研究開発課題名	前頭側頭型認知症のミスフォールディングタンパク質の同定とPETプローブの開発
代表機関名	東北大学
研究開発代表者名	原田 龍一

<研究概要>

本研究では、これまでに申請者が見いだした脳内構造の構成タンパク質を同定し、神経病理学的探索により疾患特異性を検証する。さらに、当該タンパク質の構造生物学的特徴を明らかにし、他のミスフォールディングタンパク質のようにプリオン様シード特性を有しているのかを明らかにする。そして、リード化合物の最適化により前頭側頭葉変性症 (FTLD) TDP-A 型の認知症バイオマーカーに資する陽電子放出断層撮影 (PET) プローブの探索を行う。

<評価>

TDP-43 以外のミスフォールディングタンパク質が蓄積してグリオシスが亢進することを示し、陽電子放出断層撮影 (PET) にも応用できる可能性を見いだした。FTLD-TDP-A 患者脳で一定の成果が認められる。このタンパク質に特異的な PET プローブの開発が当初の目標であったが、まだ実現には距離がある。ミスフォールディングタンパク質そのものの同定も今後の課題として期待される。

<グループ14/認知症の予防・診断・治療法等の開発につながるシーズ探索研究>

代表：松井 秀彰 （新潟大学）

研究開発課題名	異所性のミトコンドリア DNA を処理することによる二大認知症の治療探索
代表機関名	新潟大学
研究開発代表者名	松井 秀彰

<研究概要>

脳において『加齢とともにミトコンドリア DNA が細胞質に漏出し細胞死を惹起する』ことをこれまでに見出した。本研究では、細胞質に漏出したミトコンドリア DNA のセンサーの同定、細胞質に漏出したミトコンドリア DNA が原因となる認知症病態の解明により、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症の病態の発症メカニズムの解明を目指す。

<評価>

計画通りに進んでおり、かつオリジナリティのある研究を展開している。細胞レベルやゼブラフィッシュでの研究は、優れたモデルであるものの、今後はヒトでの病態との関連を検証していく必要がある。ミトコンドリア DNA の細胞質漏出がレビー小体病およびアルツハイマー病の原因であるという仮説の検証とともに、老化現象や他の神経変性疾患においても検討していくことが必要である。また、モデル動物での結果を比較・統合した統一的な解釈が待たれる。

<グループ15/認知症の予防・診断・治療等の開発につながるシーズ探索研究>

代表：勝野 雅央 （東海国立大学機構）

研究開発課題名	レビー小体病の早期予防治療を実現するためのバイオマーカー・治療標的の同定
代表機関名	東海国立大学機構
研究開発代表者名	勝野 雅央

<研究概要>

本研究では、レビー小体病の早期予防治療を実現するためのバイオマーカー開発を進めるとともに、新規治療法の開発に向けたシーズ探索を行う。神経変性の程度を反映するマーカー、多系統萎縮症との鑑別マーカーを活用して、患者およびハイリスク者の血清・尿を用いて解析し、神経機能や画像マーカーとの関連および経時的変化を解析する。予防的臨床試験の評価指標として活用することで、レビー小体病の早期診断・予防・治療を促進する。

<評価>

順調に計画が推進しており、予備的な結果ではあるものの有望なバイオマーカー候補をいくつか見つけている。今後はサンプル数を増やし、縦断的にフォローしていくことで有用な成果が得られると期待される。一方、選択されたバイオマーカーの根拠の明確化と特異性の確立が求められる。

<グループ16/認知症の予防・診断・治療法等の開発につながるシーズ探索研究>

代表：波田野 琢（順天堂大学）

研究開発課題名	α -シヌクレインの凝集および伝播に着目したレヴィ小体病の診断及び治療法の開発
代表機関名	順天堂大学
研究開発代表者名	波田野 琢

<研究概要>

本研究では、血液からの α -シヌクレイン（AS）の同定がレビー小体病（LBD）の診断バイオマーカーとして有用であるかを検討し、根治療法への素地の構築につなげる。ASの構造と凝集および伝播様式の解析、さらに特異的抗体による診断法および抗体療法の開発を行い、治療の礎を築く。

<評価>

十分な症例数を集めて血清から抗AS抗体を用いて免疫沈降後にAS凝集活性を測定することに成功したことは高く評価される。パーキンソン病と多系統萎縮症患者などの病態に応じた血清AS凝集活性についても明確にし、論文化とともにバイオマーカーとしての臨床応用に向けた研究の進展が期待される。一方、治療に用いることができる高親和性抗体や病態特異的抗体の開発についても、今後の課題として発展が期待される

(2) 発達障害・統合失調症等の克服に関する研究 (6 グループ : 20 課題)

<グループ1>

代表：山末 英典 (浜松医科大学)
分担：本多 奈美 (東北大学)
分担：岡田 俊 (国立精神・神経医療研究センター)
分担：古瀬 民生 (理化学研究所)
分担：掛山 正心 (早稲田大学)
分担：石川 哲朗 (帝人ファーマ株式会社)

研究開発課題名	新規オキシトシン製剤を用いた自閉スペクトラム症の革新的治療法の開発と治療効果予測技術の開発、および発症とその改善効果発現のメカニズム解明に基づく次世代治療薬シーズの創出
代表機関名	浜松医科大学
研究開発代表者名	山末 英典

<研究概要>

本グループでは、別事業で実施する新規オキシトシン製剤医師主導治験の付随研究により自閉スペクトラム症 (ASD) の革新的治療法の開発を進める。この治験付随研究では、治療効果予測技術の開発および発症とその改善効果発現のメカニズム解明を目的とする。またモデル動物を用いてオキシトシン効果を検証し、ASD 発症ならびに薬効メカニズム解明に取り組む。

<評価>

脳プロ融合脳の中でも、基礎・臨床融合が最も成功して意義ある成果が得られた研究グループであり、2018 年には第 2 回日本医療研究開発大賞 日本医療研究開発機構 (AMED) 理事長賞も受賞している。脳プロ融合脳のフラッグシップとして、融合脳の実在意義を示したといえる。当初のオキシトシン反復投与の臨床試験にとどまらず、臨床での表情解析による社会的コミュニケーションの客観評価、動物モデルでの反復投与と単回投与の生化学レベルでの違い、オキシトシン受容体解析など優れた成果が挙げられている点は評価される。

全国の協力機関とともに 200 名を超える被験者を得てオキシトシンの治療研究を行うことができたことや論文のプレスリリースなどを介した国民への発信などは、代表者としてリーダーシップを発揮し密な連携体制を構築した結果であると評価できる。今後は、この体制を活かして、バイオマーカー探索や他の薬剤の検証などにも活かされる事を期待したい。

分 担 課 題 名	自閉スペクトラム症に対する新規オキシトシン製剤の治験実施と病態・薬効のメカニズム解明、および社会性齧歯類によるオキシトシン受容体アゴニスト高感度評価系樹立
分 担 機 関 名	東北大学
研究開発分担者名	本多 奈美

<評価>

高い社会性をもつげっ歯類を用いた解析・モデル動物作製は独自性が高く、有用な基礎研究であり、今後の発展が期待される。また フェーズ 2a 試験実施機関、およびサンプリング機関として貢献があった。遺伝子多型が脳構造に及ぼす影響の検討や脳画像と臨床情報の関連の検討は、各知見の臨床的意義の検討につなげられる成果である。本研究では経口製剤での投与であり、最終製剤での検討が待たれる。論文発表による研究成果の社会への浸透、知的障害を伴う自閉症への臨床応用の展開が期待される

分 担 課 題 名	自閉スペクトラム症に対する新規オキシトシン製剤の有効性・安全性の検討とオキシトシン反応性を予測する診断法開発
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	岡田 俊

<評価>

全体的によくオーガナイズされており、COVID-19 の影響を受けつつも、遠隔モニタリング等も駆使し、ほぼ計画通りに進めている。アウトリーチ活動も積極的に行っている。過去の脳プロ課題や革新脳事業との連携が上手く機能しており、ゲノム解析との融合研究なども活発に進め、多数の論文発表を行った。フェーズ 2a 試験実施にあたり、対象者の組み入れや、ADI-R および ADOS の研究ライセンス取得者育成等への貢献度が大きい。

分 担 課 題 名	自閉スペクトラム症発症とオキシトシンによるその改善効果発現のメカニズムについてのモデル動物研究
分 担 機 関 名	理化学研究所
研究開発分担者名	古瀬 民生

<評価>

全体的に計画は順調に進展している。グループ内臨床担当者との連携を図り、ヒト ASD に外挿可能なコピー数多型 (CNV) モデルマウスを含む多様なモデルマウスを作製し、表現型解析の実験系を開発した点が評価される。今後、モデルマウス間等の横断的な解析と、モデル動物での知見を臨床へ活かしていく研究の発展が期待される。

分 担 課 題 名	モデル動物の解析による ASD 発症とその改善効果発現のメカニズム解明
分 担 機 関 名	早稲田大学
研究開発分担者名	掛山 正心

<評価>

モデル動物における社会性行動の解析において、グループ内連携を有機的に推進し、オキシトシンの効果を見出すなどの着実な成果は、高く評価される。得られた研究成果の早期論文化が待たれる。基礎研究の視点からの臨床研究に向けたアプローチや提案が今後さらに期待される。

分 担 課 題 名	新規オキシトシン製剤を用いた自閉スペクトラム症の革新的治療法の開発に向けた、治験薬製造
分 担 機 関 名	帝人ファーマ株式会社
研究開発分担者名	石川 哲朗

<評価>

医師主導治験の実施のために、治験薬の製造および代表機関にこれらを供給し、データ整備・情報提供に大きく貢献したと評価される。代表機関および分担機関と連携し、新規オキシトシン経鼻製剤の安全性や薬物動態などの特性に関する情報提供や助言を的確におこなってきた。今後の実用化が期待される。

<グループ2>

代表：吉川 武男（理化学研究所）

分担：廣川 信隆（東京大学）

分担：星野 幹雄（国立精神・神経医療研究センター）

分担：國井 泰人（東北大学）

研究開発課題名	細胞内代謝・ダイナミクス制御から切り拓く発達障害・統合失調症の病理の解明・新規治療法の開発
代表機関名	理化学研究所
研究開発代表者名	吉川 武男

<研究概要>

細胞内代謝経路および細胞内ダイナミクスという新基軸を基に、統合失調症・発達障害の層別化を可能とするバイオマーカーの開発やその診断法、およびベタインを中心とした新規治療薬の開発を目指す。

<評価>

過酸化ストレスや酸化・カルボニルストレスなどの代謝ストレスの観点より発達障害・統合失調症の病態解明を目指し、特に代謝ストレス経路に作用するベタインによる向精神薬作用について研究を進めた。代謝ストレスと発達障害・統合失調症との関連についての基礎的研究は進展し、論文発表やアウトリーチ活動を着実に進めた点が評価される。また、死後脳研究によりベタインが低下している患者の存在なども明らかにした。一方、ベタインの作用機序が必ずしも明確でなく、向精神薬として治療効果についても不明な点が残されている。研究グループ代表者として、発散しがちな個々の研究計画について、本課題の主要テーマに沿うよう調整するなどの努力が評価されたが、グループ内の有機的連携の成果には至っていない。

分 担 課 題 名	細胞内分子モーターKIF3, KIF17 の発達障害・統合失調症における役割の解明・新規治療法の開発及びホモシステイン代謝経路に注目した統合失調症の新規治療薬の開発
分 担 機 関 名	東京大学
研究開発分担者名	廣川 信隆

<評価>

代謝ストレスおよびベタインの作用点の一つとして分子モータータンパク質 KIF3・KIF17、および KIF3 と直接結合する細胞骨格制御因子 CRMP2 に着目し、特に KIF3 遺伝子変異マウスを用いた病態解析が進み論文化された。またカルボニルストレスによって CRMP2 が終末糖化され機能低下されるメカニズムを構造生物学的にも明らかにした点も評価される。反面、臨床研究体制が不十分であり、患者リクルート活動に遅延が生じた。そのためベタインの治療効果が不透明であり、基礎研究の結果との間にギャップが生じた。臨床研究の結果を解析し、可能な限りギャップを埋めることが今後の課題である。

分 担 課 題 名	細胞接着・細胞骨格制御系、およびメタボライトとして硫化水素 (H ₂ S) とポリサルファイド (H ₂ Sn) から見た発達障害・統合失調症の病理解明と診断法・治療法の開発
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	星野 幹雄

<評価>

過酸化ストレスやベタイン経路と関連した硫化水素やポリサルファイドに着目した研究は本グループの研究の有機的連携に欠かせないものであり、論文成果も挙げた点が高く評価された。また、精神疾患や発達障害の原因遺伝子である AUTS2 や DSCAM の病態メカニズムについても動物モデルを用いて研究が進展した。一方、カルボニルストレスとの関係性については今後詳しく調べられることが望ましい。

分 担 課 題 名	死後脳リソースを活用した統合失調症における代謝・ダイナミクス制御 関連分子の解析
分 担 機 関 名	東北大学
研究開発分担者名	國井 泰人

<評価>

本研究グループ内の研究者と密接に連携し、死後脳を用いた仮説検証の可能な研究体制を構築し、研究者を繋ぐ重要な役割を果たした。グループにおける動物実験結果と整合性のある結果がヒト死後脳研究で得られるなど死後脳を用いた疾患特異的バイオマーカーの探索に関する成果をあげたことが高く評価された。この分野における死後脳研究の重要性が示された。

<グループ3>

代表：尾崎 紀夫（東海国立大学機構）

研究開発課題名	統合失調症と自閉スペクトラム症のゲノム解析結果を活かした診断法・治療法開発
代表機関名	東海国立大学機構
研究開発代表者名	尾崎 紀夫

<研究概要>

ゲノム解析から統合失調症と自閉スペクトラム症の発症に強い影響を与える頻度の稀なゲノム変異を同定し、疾患モデル動物および疾患モデル細胞を樹立・解析を行う。さらに両疾患の分子病態解明やバイオマーカーの開発、新規治療法の開発を目的とする。

<評価>

統合失調症および自閉スペクトラム症のゲノム解析研究を基盤として、動物モデルやiPS細胞モデルなど幅広い基礎研究を統合し病態解明から診断法、治療法の開発を目指し、まさに融合脳の基礎と臨床の融合という理想を体現したプロジェクトであった。ゲノム解析、モデル動物の作製から仮説検証まで計画に従い着実に研究を進められており高く評価できる。基礎と臨床が代表者のもと連携体制もしっかり構築されている。次に繋がる治療ターゲット候補も複数同定されることに成功しており、治療薬開発への歩みを促進できたと考えられ、今後の更なる展開が期待される。

<グループ4>

代表：糸川 昌成（東京都医学総合研究所）

分担：村井 俊哉（京都大学）

分担：松本 直道（横浜市立大学）

分担：狩野 方伸（東京大学）

分担：山川 和弘（理化学研究所）

研究開発課題名	Rare variant から迫る発達障害・統合失調症の診断法・治療法の開発
代表機関名	東京都医学総合研究所
研究開発代表者名	糸川 昌成

<研究概要>

Rare variant を活用してモデル動物を作成し、神経回路機能および行動解析による疾患とその関連性を明らかにすることで発症メカニズムを究明し、個別の病態ごとに有効な治療戦略を検討するアプローチを進める。これにより統合失調症と発達障害の診断法および治療法開発を本課題の目的とする。

<評価>

「Rare variant を起点とする発達障害・統合失調症の診断法・治療法の開発」に関して統合的なアプローチでの研究を展開し、カルボニルストレスの重要性を軸に、診断から治療までを繋げる研究も展開した。統合失調症の中でサブグループを明らかにし、病態メカニズムに基づいて治療法まで繋げる研究は、疾患の層別化対応として先駆的といえる。

一方で、研究者らの仮説を確実に証明し認知されるには、それに見合ったエビデンスがまだ十分とは言えない。効果的なグループ運営や連携による研究推進があれば、さらに成果を出せたのではないかとと思われる。

分担課題名	MRI 画像を基点とした発達障害・統合失調症関連バイオマーカーの同定
分担機関名	京都大学
研究開発分担者名	村井 俊哉

<評価>

グループ内の臨床研究機関として、臨床試験を着実に進め、重要な役割を果たした。統合失調症におけるカルボニルストレス病態を裏づける白質異常を示すにとどまらず、病変の箇所を明らかにした点も評価される。また、本研究において、新規画像解析技術の開発も進めており、今回の成果をバイオマーカーとして個々の患者の診療にどのように活かせるかの明確化が待望される。成果の論文による社会への浸透も期待される。

分 担 課 題 名	発達障害の分子診断法の開発
分 担 機 関 名	横浜市立大学
研究開発分担者名	松本 直道

<評価>

研究の役割は明確であり、基礎研究と臨床研究の連携が図られたこともあり、数多くの成果が着実に得られた。遺伝子解析を大量かつ系統的に実施しており、また次世代のヒトゲノム研究を担う優秀な人材も輩出している。Rare variant 探索システムを確立し、疾患関連遺伝子変異を多数同定した。今後、同定された遺伝子に着目した、臨床への応用研究への展開が期待される。

分 担 課 題 名	カルボニルストレス性精神疾患モデルによる新たなバイオマーカーと治療薬のシーズ開発
分 担 機 関 名	東京大学
研究開発分担者名	狩野 方伸

<評価>

カルボニルストレス付加モデルマウスにおけるシナプス機能について電気生理学的に解析を進め、カルボニルストレス性精神疾患の各候補遺伝子について、遺伝子ノックダウン後のシナプス機能の変化を検討した。また有力遺伝子については遺伝子変異マウスを作製して行動実験やシナプス異常を電気生理学的に解析を進め、グループ内での役割を堅実に果たした。一方、カルボニルストレスによる神経細胞やシナプス機能の性質の変化を担う分子機構の解明や病態との関連性についての解明が必要である。また、研究成果の論文発表による社会への浸透も望まれる。

分 担 課 題 名	発達障害・てんかんモデルの作成とそれらを用いた治療法の開発
分 担 機 関 名	名古屋市立大学
研究開発分担者名	山川 和弘

<評価>

それぞれの研究計画において、遺伝子-神経回路-表現形の因果関係の解明に向け、発達障害・統合失調症・てんかん原因遺伝子など多様な遺伝子欠損マウスの作製と詳細な解析を進め、論文発表までつなげたことは高く評価される。また病態理解にとどまらず AMPA 受容体不活化による新しい治療法の開発等につなげようとしており、今後、治療戦略の確立につながる進展が期待される。

<グループ5/目的達成型探索的研究>

代表：前川 素子（理化学研究所）

研究開発課題名	エピジェネティック変化を介した核内受容体遺伝子発現制御による統合失調症病態メカニズム解明と治療法の開発
代表機関名	理化学研究所
研究開発代表者名	前川 素子

<研究概要>

本研究では、核内受容体を中心とした統合失調症の病態生理を詳細に解析し、統合失調症の顕在発症メカニズムの探求を行う。また核内受容体のリガンドが統合失調症の新規治療薬になり得るかを検証することで、新規治療法および予防法開発に取り組むことを目的とする。

<評価>

核内受容体と統合失調症の病態との関連性について、遺伝学的・モデル動物・死後脳など多角的に推進させた。またハイリスク者の毛根細胞を用いた網羅的遺伝子発現データベースを構築できた点も、今後の発展性が期待でき、高く評価される。今後はこれまでの研究成果の早期論文化が期待される。また、核内受容体の機能と精神症状との関連性について、各分野の専門的研究者との連携が進みより広く展望されることが期待される。

<グループ6/目的達成型探索的研究>

代表：竹本 さやか （東海国立大学機構）

分担：若森 実 （東北大学）

分担：藤井 哉 （東京大学）

研究開発課題名	カルシウムシグナル破綻に基づく精神疾患の分子細胞基盤解明と新規介入戦略の樹立
代表機関名	東海国立大学機構
研究開発代表者名	竹本 さやか

<研究概要>

本研究では、精神疾患関連遺伝子の中で神経カルシウムシグナルを担う遺伝子群に着目し、遺伝子変異が分子機能に及ぼす影響を調べると共に病態モデル動物を開発する。また、モデル動物を活用した多階層の検討を推進し、神経カルシウムシグナル異常が精神疾患の起因となる新規分子細胞基盤解明を目指す。

<評価>

統合失調症や自閉スペクトラム症患者で発見された電位依存性カルシウムチャネルの変異に着目することによって、カルシウムシグナル破綻から発達障害を捉える挑戦的課題であった。Timothy 症候群新規病態モデル動物作製に時間を要したが、融合脳や革新脳など他グループとの連携を積極的に行うことによって、成果に結びつけることが出来た。成果の論文化等も着実に進められている。今後は新規病態モデル動物の治療研究を踏まえ、臨床応用に結びつけていくことが望まれる。

分担課題名	精神疾患で同定された CACNA 変異の電気生理学的機能解析
分担機関名	東北大学
研究開発代表者名	若森 実

<評価>

臨床グループで見出された電位依存性 Ca チャネルの点変異について、急性単離神経細胞および異所性細胞（BHK 細胞）を用いて、詳細な電気生理学的解析を行った。担当部分の研究について着実に進めた点は評価される。しかしながら、残りの研究期限内に達成の見通しが不明瞭な研究開発項目が複数みられる。今後は実験結果を結実させ、論文発表による知見の社会への浸透が望まれる。

分 担 課 題 名	新規カルシウムプローブを用いた発生・発達期神経細胞におけるカルシウム動態の病態生理学的検討
分 担 機 関 名	東京大学
研究開発代表者名	藤井 哉

<評価>

カルシウムシグナル制御破綻による病態の解明のため、蛍光ライブイメージングを用いた手法で多くの成果をあげた。発達中の神経突起の局所における自発的なカルシウム動態を可視化し、Timothy 症候群で同定された電位依存性 Ca チャネルの点変異によるカルシウム動態の異常を明らかにした点が評価される。今後は、さらなる臨床研究との融合とともに、主著者としての論文公表による成果の社会浸透が期待される。

(3) うつ病・双極性障害等の克服に関する研究 (6 グループ : 17 課題)

<グループ1>

代表：山脇 成人 (広島大学)
分担：須原 哲也 (量子科学技術研究開発機構)
分担：加藤 隆弘 (九州大学)
分担：吉本 潤一郎 (奈良先端科学技術大学院大学)

研究開発課題名	うつ病の病態に基づく層別化と神経回路調整による革新的診断・治療法開発
代表機関名	広島大学
研究開発代表者名	山脇 成人

<研究概要>

本課題では、うつ病の神経回路、分子病態、臨床症状データを機械学習にて統合的な解析を行うことで、うつ病の層別化技術、客観的診断法および治療反応性予測法を確立する。また、ニューロフィードバックやドラッグリポジショニングによる新規薬物治療開発等を目的とし、これらの基盤となる発症メカニズムの探求を目指す。

<評価>

基礎と臨床の融合という融合脳の実現された研究である。多くの症例が蓄積され、画像研究やデータ解析などの研究分担体制が確立されており、新しいシーズも発見された。また既承認抗うつ薬の治験のデータを用いたメタ解析では、一定の成果を得ることが出来た。TSP0 を標的とした薬剤は、さらに開発されることが待望される。

分担課題名	抑うつ症候の神経回路とその調節メカニズムの解明
分担機関名	量子科学技術研究開発機構
研究開発分担者名	須原 哲也

<評価>

抑うつ症状に関連する認知機能の神経回路網異常の評価を行い、うつ病の多様な症状における神経回路の同定およびそれに関連する分子基盤の一端を最新の化学遺伝学手法等を用いて明らかにするなど優れた成果を上げた。その研究成果は多数の論文として発表され、革新的な業績として今後も論文化が期待される。またニューロフィードバックの研究も着実に進められている。これまでの成果を踏まえ、今後はいづ病の診断や治療に向けて更なる社会的実装への道筋を立てて早期に臨床応用することが待望される。

分 担 課 題 名	抑うつ病におけるミクログリア異常の病態解明とそれに基づく層別化と診断法の開発
分 担 機 関 名	九州大学
研究開発分担者名	加藤 隆弘

<評価>

うつ病におけるマイクログリアを中心とした神経炎症の関与を明確にした点が評価される。うつ病患者と病態モデルで共通するマーカーを同定できた。他のグループと緊密に連携して未治療・未服薬症例など必要な臨床サンプルを確保し、マウスモデルにおいてもトリプトファン・アラニンの異常を見出すなど動物研究と臨床研究との融合を志向して十分な成果をあげた。今後のさらなる研究の展開、性格分類の影響の重要性や、手綱核周辺の炎症の発生原因の解明等々が期待される。

分 担 課 題 名	機械学習とデータ融合によるうつ病の定量的層別化と診断支援システムの開発
分 担 機 関 名	奈良先端科学技術大学院大学
研究開発分担者名	吉本 潤一郎

<評価>

データ駆動型研究手法により、グループ内外での連携を深める重要な役割を果たした。欠損値の補完法を開発した。多施設から取得されたうつ関連の脳機能画像、血液マーカー、臨床指標などのヘテロなデータに最新の機械学習手法を適用することによって、バイオタイプに基づく客観的な層別化指標の確立と、それに基づく診断・予後予測法の開発を試みた斬新性が評価される。独立したデータセット間の汎化に関する課題を打開していくためにも、数理解析的アプローチのみならず、臨床評価を含め測定プロトコルを統一するなどデータ収集の基本的ありかたの確立に向けての展開が期待される。社会実装の将来的な実現が示唆された。

<グループ2>

代表：岩田 仲生（藤田医科大学）

分担：笠原 和起（理化学研究所）

分 担 課 題 名	遺伝環境相互作用に基づく気分障害の新規治療・診断法の開発
分 担 機 関 名	藤田医科大学
研究開発分担者名	岩田 仲生

<研究概要>

本研究では、気分障害（双極性障害・うつ病）の脂質代謝異常仮説に基づいて、脂質パスウェイ異常と双極性障害との因果関係の解明、およびオメガ3不飽和脂肪酸の介入による新規治療方法の可能性の検証を行うことを目的としている。

<評価>

双極性障害やうつ病について、多数の症例を含むコホートが構築され、ゲノム試料が収集解析された。多岐にわたる研究項目で概ね目標を達成しており、特に大規模サンプルで FADS 遺伝子の重要性を検証し、リポドミクス解析で生体物質レベルの現象を明らかにし、DHA/EPA 製剤の臨床研究で遺伝子型によって効果の発現時期に差があることが示唆されたことは意義深いと評価された。今後の企業導出と研究の展開が期待される。

分 担 課 題 名	統計学的遺伝環境相互作用解析を用いた気分障害の新規治療・診断法の開発、および気分障害リスク遺伝子の生物学的意義の評価および治療薬シーズの開発
分 担 機 関 名	理化学研究所
研究開発分担者名	笠原 和起

<評価>

診断を見据えたリスク遺伝子や遺伝環境との関連など、明確な目的の基に進められた研究である。データをもとに遺伝子改変マウスモデルを作出して脂質代謝を改善させることで、症状の改善が得られる可能性を示している。臨床応用が待望される。今後、確実なデータの積み重ねおよび論文による研究成果の社会への浸透が期待される。

<グループ3>

代表：富田 博秋（東北大学）

分担：功刀 浩（国立精神・神経医療研究センター）

分担：宮川 剛（藤田医科大学）

研究開発課題名	栄養・生活習慣・炎症に着目したうつ病の発症要因解明と個別化医療技術開発
代表機関名	東北大学
研究開発代表者名	富田 博秋

<研究概要>

本課題では、東北メディカルメガバンク機構（ToMMo）が保有する大規模ゲノムコホートにより、生活習慣情報を始め、ゲノム・血漿メタボローム・脳画像等の資料情報を利活用することで、うつ病、産後うつの発症要因を解明し、個別化医療技術開発の推進を目的とする。

<評価>

東北メガバンクの貴重なデータから重要な結果を導き出したことは評価できる。産後うつ病に注目することの重要性が確認できた。サンプルサイズ規模の大きなコホート研究が実施できている。今後、データの基盤をさらに確固としたものにしていくこと、さらなる論文による成果発表で社会に知見を浸透させていくことが期待される。

分担課題名	うつ病における食-脳軸の解明と新たな治療法の開発
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	功刀 浩

<評価>

腸-脳連関を主軸にした精神疾患のバイオマーカー探索などは、発展性が期待される研究であり、基礎的研究においては成果をあげている。一方で、予定されていた臨床試験については、試験目的や開発における位置づけを明確にした上で、実施計画を立案し、早期の実施が望まれる。

分 担 課 題 名	うつ関連病態モデルマウスを用いた発症機序解明と脳内状態推定・回復方法の開発
分 担 機 関 名	藤田医科大学
研究開発分担者名	宮川 剛

<評価>

コロナ禍の影響により研究継続中のため、研究開発終了の適切な時期に事後評価を実施予定。

<グループ4>

代表：橋本 謙二 (千葉大学)
分担：小池 進介 (東京大学)
分担：橋本 均 (大阪大学)
分担：岩本 和也 (熊本大学)

研究開発課題名	うつ症状の神経基盤モデルに基づく診断・治療法の開発ー皮質・側坐核・中脳系への着目
代表機関名	千葉大学
研究開発代表者名	橋本 謙二

<研究概要>

本課題は、NMDA 受容体拮抗薬であるケタミンが治療抵抗性うつ病患者に対して即効性抗うつ効果を示すことに着目し、副作用を軽減した R-ケタミンの分子機序を解明することでうつ症状の診断法・治療法の開発を目的とする。

<評価>

ケタミンを用いたうつ病治療薬の研究において、光学異性体である R-ケタミンの即効性抗うつ効果に関連した作用機序解明およびそれ以外の新たな着眼点を持ったユニークな研究にも精力的に研究が進められてきた。千葉大学を中心に他の研究機関との連携を図り研究成果を継続的に論文として発表し、特許化を進め、さらに企業へ導出を行う等、傑出した成果と評価できる。臨床試験も既に開始されており、早期実用化に向けた研究開発が期待されるとともに、更なるグループ内での緊密な連携によりエピゲノム解析を活用した R-ケタミンの機序解明が期待される。

分担課題名	うつ症状の新しい神経基盤モデルの探求と、それに基づく病態診断・治療法を開発する包括的バイオマーカー計測
分担機関名	東京大学
研究開発分担者名	小池 進介

<評価>

早期に R-ケタミンの企業導出に成功したため、臨床研究の計画変更が必要となったが、適切に対応し、意義のある研究がなされた。基礎研究においても、主要誌に画期的な成果を発表した。今後の研究により、臨床で広く使われる診断技術と治療法の開発へと結実することが期待される。

分 担 課 題 名	うつ症状の神経基盤モデルに基づく新しい作用機構をもつ抗うつ薬の開発
分 担 機 関 名	大阪大学
研究開発分担者名	橋本 均

<評価>

脳を高速・高精細に全脳イメージングすることができる顕微撮影・画像処理システム（FAST: block-face serial microscopy tomography）を開発し、R-ケタミンの抗うつ作用の機序解明に応用して成果が得られたことは高く評価することができる。R-ケタミンの臨床試験が海外で行われており、その作用機序を説明する上での一助になると期待される。グループ内連携では、有機的、効率的かつ効果的な研究開発がなされており、研究者のキャリアパス支援やアウトリーチ活動などにも積極的に取り組んでいる。他の研究領域への応用など今後の発展が期待される。

分 担 課 題 名	エピゲノム解析を起点としたうつ症状の病態と抗うつ作用機序の解析
分 担 機 関 名	熊本大学
研究開発分担者名	岩本 和也

<評価>

ヒト死後脳と動物モデルで共通するエピゲノム変化を見出した点は高く評価できる。地震やコロナ禍を受けたにもかかわらず着実誠実にデータを集積した。R-ケタミンの特異性を明確化することが求められる。

<グループ5>

代表：高橋 琢哉（横浜市立大学）

分担：三村 將（慶應義塾）

分担：柏木 有太郎（東京大学）

研究開発課題名	AMPA 受容体標識 PET プローブを用いた精神神経疾患横断的研究
代表機関名	横浜市立大学
研究開発代表者名	高橋 琢哉

<研究概要>

本課題では、脳内神経伝達物質受容体の1つであるAMPA受容体において、ヒト疾患患者の脳で可視化するAMPA受容体PETプローブを開発すると共に、本プローブを用いて精神・神経疾患の分子病態を解明する。また、その表現型に基づいた疾患動物モデル作出、最適化、解析を行い、基礎研究と臨床研究が融合する疾患横断的な治療開発研究を行う。

<評価>

世界初のAMPA受容体のPETプローブの開発は、融合脳の最も大きな成果の一つである。分担機関等との緊密な連携を図り着実に成果を出され、さらに複数の特許化および論文化も進められた。また、講演会など極めて多くのアウトリーチ活動を行い、早期実用化に向けた活動も積極的で、今後てんかんやうつ病など精神神経疾患を中心とする医学・医療に大きく貢献することが期待される。

分担課題名	AMPA 受容体の量に基づく精神神経疾患の新規病型分類と治療法の開発
分担機関名	慶應義塾
研究開発分担者名	三村 將

<評価>

AMPA受容体量を人為的に増減させることができるオプトジェネティクス技術の開発などAMPA受容体に関する基礎研究を飛躍的に発展させていくための高い基盤技術を構築するとともに、うつ病、自閉症、統合失調症など臨床病態とAMPA受容体密度変化との関連の検証を着実に進め成果を得た。基礎研究が順調にpublicationに結実している。応用の着実な進展とタイムリーな論文発表が期待される。

分 担 課 題 名	AMPA 受容体の脳内局在と神経回路調節の関連性
分 担 機 関 名	東京大学
研究開発分担者名	柏木 有太郎

<評価>

AMPA 受容体の PET プローブの解釈に必要な基礎科学的データを得ることができた。また、てんかんモデルでの AMPA 受容体の検討により、核酸医薬の開発を検討するための情報が得られる可能性がある。方法論的限界も吟味しつつ、今後の研究開発を進められることを期待したい。

<グループ6/目的達成型探索的研究>

代表：高田 篤（理化学研究所）

研究開発課題名	トリオサンプルのシーケンス解析による、遺伝子型によって定義される双極性障害の一群の同定
代表機関名	理化学研究所
研究開発代表者名	高田 篤

<概要>

本課題は、双極性障害患者と非罹患者の両親のゲノム、エクソームシーケンスにより、de novo 変異等の伝達パターンを網羅的に解析することで、双極性障害と強く相関する遺伝子や遺伝子変異の同定、および病態に関与する分子パスウェイの解明を目指す。

<評価>

当初計画にそってデータ集積を順調に進め、リスクに関与する遺伝子やリスク変異に関する知見なども含め、着実に成果をあげている。さらに他の疾患にも展開し一定の成果も得られている。双極性障害の発症リスク予測に関する展開を期待したい。

(4) リソースの整備・普及のための研究 (1 グループ : 10 課題)

<グループ1>

代表：齊藤 祐子 (国立精神・神経医療研究センター)

分担：柿田 明美 (新潟大学)

分担：吉田 眞理 (愛知医科大学)

分担：村山 繁雄 (東京都健康長寿医療センター)

分担：矢部 博興 (福島県立医科大学)

分担：入谷 修司 (東海国立大学機構)

分担：寺田 整司 (岡山大学)

分担：大島 健一 (東京都立松沢病院)

分担：井上 悠輔 (東京大学)

分担：田中 紀子 (東京都健康長寿医療センター)

研究開発課題名	日本ブレインバンクネットの構築
代表機関名	国立精神・神経医療研究センター
研究開発代表者名	齊藤 祐子

<研究概要>

本課題では、国内の主要なブレインバンクが共同することにより、オールジャパン体制のブレインバンクである「日本ブレインバンクネット (JBBN)」を構築し、リソースの迅速・適切な供与を行うことでヒト精神疾患・神経疾患克服のための神経科学研究推進を図る。

<評価>

日本ブレインバンクネットを軌道に乗せ、死後脳研究のプラットフォームを築いた功績は大きい。事務局の立ち上げ・運営において、改善も加えつつ短期間で体制整備をされ、関連学会等と密に連携をとりつつ事業を進めた。バイオバンク事業の協力体制も整え、リソース確保、ユーザーの発掘強化につなげた。企業との共同研究の実績を積み、今後の見通しについて検討を進めることが出来た。病態神経科学のさらなる発展のため、今後ブレインバンクを使ったことのない研究者に使いやすいシステム構築やサンプルセットの整備、精神疾患のサンプル数増加が解決されること等、さらに進められることが待望される。

分 担 課 題 名	新潟地区の神経疾患拠点の構築
分 担 機 関 名	新潟大学
研究開発分担者名	柿田 明美

<評価>

精神疾患剖検の促進や核酸ライブラリーの整備など、融合脳・日本ブレインバンクネットがなければ達成できなかった成果が多く得られた。我が国を代表するブレインバンクとして充実した活動内容と評価できる。特に核酸ライブラリー化を自施設のみならず他施設のブレインバンクの試料も対象に行いつつ、そのノウハウを伝えたことは有意義であり、高い評価に値する。サンプリング数、論文発表数とも十分な実績があり、日本ブレインバンクネットに大きな貢献をした。今後国内の精神疾患のサンプリングがさらに促進されることが期待される。

分 担 課 題 名	名古屋地区の神経疾患拠点の構築
分 担 機 関 名	愛知医科大学
研究開発分担者名	吉田 眞理

<評価>

これまで当該施設単独で行われてきた活動が、本事業と日本ブレインバンクネットを通して、全国的に visible なものとなった。バンクは着実に充実してきており、生前登録も定着しつつある。リソース蓄積は計画を大幅に超えた実績を得た。病理診断技術に関し、他大学、関連学会等との連携により精神疾患ブレインバンク強化、人材育成に大きな貢献をした。また、サンプルをもちいた論文成果も充実していることは高く評価できる。今後、精神疾患ブレインバンクのさらなる推進が期待される。

分 担 課 題 名	老化・認知症拠点の構築
分 担 機 関 名	東京都健康長寿医療センター
研究開発分担者名	村山 繁男

<評価>

日本ブレインバンクネット立ち上げに際し、これまでの経験や蓄積を存分に提供することで、大きな貢献をした。また、関連学会等と密に連携をもち協力体制を得ることに尽力した。サンプル蓄積、論文成果とも十分な成果を上げた。分担施設、日本ブレインバンクネットの体制が整い、一部では世代交代も上手く行われていることから、将来に向けてのさらなる人材育成やネットワークの全国エリアへの拡大、企業との連携等も含め自立への今後の展開が期待される。

分 担 課 題 名	福島地区の精神疾患拠点の構築
分 担 機 関 名	福島県立医科大学
研究開発分担者名	矢部 博興

<評価>

本事業において精力的なアウトリーチ活動を行い、自殺防止策等、適切な対応を講じながら精神疾患の生前同意を推進し、登録数を着実に増やした。剖検を確実にするため、ネットワーク内の他機関との協力体制を構築することで、全国規模の取組に展開できる土台作りを進めたことは評価される。精神疾患のブレインバンクは重要な課題であり、さらなる注力と進展が求められるので、今後も大きな役割の担い手として期待される。

分 担 課 題 名	名古屋地区の精神神経疾患拠点の構築
分 担 機 関 名	東海国立大学機構
研究開発代表者名	入谷 修司

<評価>

臨床系のバックアップが充実していることに加え、貴重な症例を含めてバンキングしており、さらに精神科臨床医であり剖検資格を保有する人材の育成に取り組んだことが評価された。精神医学領域の関連学会においてシンポジウム企画する等、精神科領域での取組を積極的に実施した。さらに、名古屋地区での医療機関のネットワーク作りを着実に進める中で、精神科病院との連携も発展させ、協力体制の強化を図れたことが評価される。今後の試料提供の仕組み作りが課題である。

分 担 課 題 名	精神疾患・神経疾患の剖検脳蓄積 岡山地区の精神疾患拠点の構築
分 担 機 関 名	岡山大学
研究開発代表者名	寺田 整司

<評価>

倫理面、品質管理の対応を進めることで、これまで蓄積してきた貴重な死後脳を、日本ブレインバンクネットを通じ提供可能な状態に整えることが出来た。さらに新規の剖検を着実に進めるだけでなく、中国四国地方へ広く医療関係者等へのアウトリーチ活動も実施しており、中国四国の精神疾患ブレインバンクの拠点としてのさらなる今後の発展が期待される。

分 担 課 題 名	東京地区の精神疾患拠点の構築
分 担 機 関 名	東京都立松沢病院
研究開発代表者名	大島 健一

<評価>

これまで蓄積してきた貴重な精神疾患死後脳を提供するための整備として、脳組織標本の整理とデータベース化を着実に進めた。インフラストラクチャーの充実で安定した運営が行われるようになったのは一定の成果である。今後は、サポート体制の充実、他施設との連携の拡充、ブレインバンクの必要性の広報活動等を通じて、より積極的に外部へ提供できるような体制づくりを期待したい。

分 担 課 題 名	ブレインバンク活動における患者・遺族関係構築に関する研究
分 担 機 関 名	東京大学
研究開発代表者名	井上 悠輔

<評価>

倫理指針の改正に個々の研究者が対応できるように支援を行った。特に外部への提供経験のない機関を中心に、ネットワーク化に必要な倫理対応に関する適切な助言を行い、本事業に大きく貢献した。ブレインバンクに関する説明が必要な場面で、現場で利用できる補助資料の作成を行った。また、倫理、関連法規や指針および海外の状況等に関する最新の情報に基づいた、変化への対応も的確に進めた。今後、専門性の高い倫理研究者の人材育成につながっていくことが期待される。

分 担 課 題 名	脳リソースの有効利用のためのシステムと統計家の役割に関する研究
分 担 機 関 名	東京都健康長寿医療センター
研究開発代表者名	田中 紀子

<評価>

日本ブレインバンクネットの運用状況に応じた柔軟なアドバイスを行える体制のあり方について検討し、コンサルテーション運用方法及び手順書を整備したものの、生体および脳リソースバンクにおける統計家の役割や、本領域における生物統計学の重点課題の同定について、専門性が発揮された提案に至らなかったことが残念である。

(5) 脳科学研究に関する倫理的・法的・社会的課題 (ELSI) の研究 (1 課題)

代表：瀧本 禎之 (東京大学)

研究開発課題名	脳科学研究の倫理的・法的・社会的課題の解決に関する研究
代表機関名	東京大学
研究開発代表者名	瀧本 禎之

<研究概要>

本課題は、脳科学研究に関する倫理的・法的・社会的課題 (ELSI) に適切かつ迅速に対処することで脳科学研究戦略推進プログラム (脳プロ) に参画する研究者を倫理面から支える。また、研究参加者の保護の充実化を目指し、社会に受け入れられる脳科学研究の推進に寄与することを目的とする。

<評価>

コロナ禍の影響により研究継続中のため、研究開発終了の適切な時期に事後評価を実施予定

おわりに

本事後評価は、研究開発課題等について、研究開発の実施状況、研究開発成果等を明らかにし、今後の研究開発成果等の展開及び事業の運営の改善に資することを目的として、実施された。

「認知症等の克服に関する研究」では最先端の基礎神経科学と臨床研究を融合し、アルツハイマー病における A β 分解機構の解明、レビー小体型認知症の診断・治療薬、前頭側頭型認知症の分子標的治療薬の開発等、認知症性疾患の病態解明と診断・治療法開発等において当初の研究目的は概ね達成された。令和元年度採択された課題においても一定の成果が得られた。特記すべき成果として、血液脳関門を透過する技術の開発や睡眠を切り口とした認知症との関係、ミトコンドリア DNA の漏出による細胞障害など新しい視点から病態の解明・改善にアプローチした研究開発があり、今後の更なる展開が期待される。一方で、グループ内での連携が充分でない等の理由によって、進捗に遅れがでた課題もあった。

「発達障害・統合失調症等の克服に関する研究」では、自閉スペクトラム症や統合失調症について、治療効果予測技術の開発、ゲノムや画像の網羅的解析によるバイオマーカーの探索と確立、診断法の研究開発で大きな成果を得た。その中でもオキシトシンによる自閉スペクトラム症の治療法の開発は、企業と連携した第二相臨床試験にまで進んでいる。また、核内受容体等の遺伝子発現制御に注目した統合失調症病態メカニズム解明等において、さらなる展開が期待される。臨床からの大規模ゲノムデータを活用した基礎研究、さらに臨床へのフィードバックを行うようなグループ内連携（基礎/臨床の融合）が研究推進に大きく寄与したと考えられる。

「うつ病・双極性障害の克服に関する研究」では、脳画像、血液バイオマーカー、遺伝子・環境要因、モデル動物などの解析、及び人における新規治療法開発に向けた研究が行われ、各グループ間での有機的な連携のもとで各研究計画が達成された。特に、脳の主要な神経伝達を担う AMPA 受容体の PET プローブ等の開発、機械学習を活かした患者層別化による客観的診断法の開発、ストレス等環境要因や遺伝子要因の解析による発症メカニズムの同定、難治性うつ病に対する新しい治療薬候補の企業導出等の成果が得られた。

「リソースの整備・普及のための研究」では、「日本ブレインバンクネット (JBBN)」の構築において、各拠点の地道な努力により、試料数が計画を超え、国内のブレインバンクのネットワーク化が達成された。企業との共同研究の実績の上で、自立への道筋の明確化に向けて前向きな検討がされていることも一定の成果といえる。今後は、企業も含め研究者の活用機会が増えるような方策が求められている。

「脳科学研究に関する倫理的・法的・社会的課題 (ELSI) の研究」においては、脳科学研究に関する ELSI に適切かつ迅速に対処し、研究者だけではなく、社会・市民と

共にある脳科学研究の推進に貢献した。近い将来、書籍の刊行などを通して、成果の社会的浸透への推進が期待される。

「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」の実現を使命としている。その下で「融合脳」は、精神・神経疾患の克服を目指し、臨床研究と基礎研究の双方向性の連携により、それぞれの要素研究を組み合わせたグループとしての研究開発を実施した。

基礎と臨床の研究者が一つの目標に向かって協働したことにより、発症メカニズムの解明や新たな診断・治療技術の開発において一定の成果を得ることが出来た。一方、精神・神経疾患を完治させる方法は未だほぼ存在しないと言ってよく、克服のためには疾患メカニズムを解明し、病の根本に挑むことが不可欠である。

「融合脳」は令和2年度で終了するが、研究者は各々の知見を融合させることを意識しながら、今後の研究を推進していただきたい。

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
疾患基礎研究事業部疾患基礎研究課

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 疾患基礎研究事業部 疾患基礎研究課が務める。

脳科学研究戦略推進プログラム
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）
課題評価委員会（事後評価）委員名簿

（五十音順・敬称略）

秋山 治彦	横浜市立脳卒中・神経脊椎センター 臨床研究部 部長
稲垣 治	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 運営委員
大隅 典子	東北大学 大学院医学系研究科 教授
大塚 稔久	山梨大学 大学院総合研究部 医学域基礎医学系 教授
岡村 信行	東北医科薬科大学 医学部 薬理学 教授
加藤 進昌	昭和大学発達障害医療研究所 所長
神尾 陽子	お茶の水女子大学 人間発達教育科学研究所 客員教授
神庭 重信	九州大学 大学院医学研究院 名誉教授
小久保 学	国立長寿医療研究センター 循環器内科動脈硬化症科 医長
高橋 良輔	京都大学 大学院医学研究科 脳病態生理学講座 教授
武田 雅俊	大阪河崎リハビリテーション大学認知予備力研究センター センター長
鳥羽 研二	国立長寿医療研究センター 理事長特任補佐
中林 哲夫	独立行政法人医薬品医療機器総合機構 調査役/スペシャリスト
鍋島 俊隆	特定非営利活動法人医薬品適正使用推進機構 理事長
西田 淳志	公益財団法人 東京都医学総合研究所 プロジェクトリーダー
藤山 文乃	北海道大学 大学院医学研究院 組織細胞学教室 教授
古川 壽亮	京都大学 大学院医学研究科健康増進・行動学分野 教授
松村 多可	日本イーライリリー株式会社臨床開発医師/シニアメディカルアドバイザー
水澤 英洋	国立精神・神経医療研究センター病院 理事長/院長
山口 照英	日本薬科大学 客員教授/金沢工業大学 加齢医工学先端技術研究所 所長
渡部 文子	東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター 臨床医学研究所 教授
PS 加藤 忠史	順天堂大学 医学部 精神医学講座 主任教授
PS 柚崎 通介	慶應義塾大学医学部生理学教室 教授
P0 池田 和隆	公益財団法人東京都医学総合研究所 精神行動医学研究分野長
P0 木下 彩栄	京都大学大学院医学研究科 人間健康科学系専攻 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
P0 服部 信孝	順天堂大学医学部神経学講座 教授
P0 丸山 めぐみ	自然科学研究機構 生理学研究所 特任准教授