

令和3年度
脳とこころの研究推進プログラム
「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」
中間評価結果報告書

令和3年 12月

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
「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」
課題評価委員会

目次

| | |
|------------------|----|
| I. はじめに..... | 3 |
| II. 評価について..... | 5 |
| (1) 評価項目..... | 5 |
| (2) 評価基準..... | 6 |
| III. 中間評価結果..... | 7 |
| VI. おわりに..... | 36 |
| VII. 参考資料..... | 37 |

I. はじめに

脳科学研究は、脳の発達障害・老化の制御や、精神・神経疾患の病因解明及び予防・診断・治療法の開発を可能とするとともに、失われた身体機能の回復・補完を可能とする技術開発をもたらし、医療・福祉など国民生活の質の向上に最も貢献できる研究分野の一つです。また、そこで見いだされた脳の計算原理は現在の人工知能(AI)のアルゴリズムに応用されるなど、その成果は広く社会に適用されています。

我が国では現代社会が直面する様々な課題の克服に向け、社会に貢献する脳科学の実現を目標として平成20年(2008年)度より「脳科学研究戦略推進プログラム(脳プロ)」が開始されました。更に米国では平成25年(2013年)4月にオバマ大統領によりブレインイニシアティブ※1が発表され、欧州でも平成25年(2013年)1月にヒューマンブレインプロジェクト※2がEUフラッグシッププロジェクトに採択されるなど、10年計画の大型プロジェクトが始動しました。この潮流を受け、霊長類の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研究開発・基盤整備を目標として、日本でも平成26年(2014年)度より10年計画の大型プロジェクト「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(以下、革新脳)」※3を開始しました。

革新脳の前半5年間は「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のマップの完成」を目標とした研究が推進され、マーモセット脳の遺伝子発現データベースの構築、脳画像データの3D化およびその動画のデータポータルでの公開、マーモセットの脳回路研究への応用可能な革新的イメージング技術の開発、ヒトと非ヒト霊長類の脳の相同神経回路の同定技術の開発など着実な成果を上げました。

革新脳が開始されてから5年の折り返しにあたる平成30年度には、AMED課題評価委員会の報告書をもとに第42回脳科学委員会で革新脳の事業評価が実施されました。この評価における『中核拠点代表機関である理化学研究所脳神経科学研究センターにおいて、一層の成果創出に向けて、マーモセット脳の構造・機能マップ、疾患研究等から新知見を得るための戦略を示し、課題、実施体制の大胆な見直しも含めて総力を挙げて取り組む必要がある。』とのコメントを踏まえ、後半5年間で革新脳の目標を達成するために課題、実施体制等の見直しを行い、第43回脳科学委員会においてその方向性について報告されました。新たな実施体制の元で、本事業の一体的な運営を図り、目標達成に向けて研究開発を加速しています。

また近年、各国が実施している大型プロジェクトの特徴を活かした相互の緊密な協力が不可欠となってきています。すなわち、脳の作動原理の解明、脳疾患の早期発見・介入の実現、新たな脳型アルゴリズムの開発といった項目が、今後の脳科学での目標であることが世界共通の認識となっており、国際的な枠組み(平成28年(2016年)2月開催のGサイ

エンス学術会議共同声明、平成 28 年（2016 年）5 月開催の G7 伊勢志摩サミット首脳宣言
付属文書※ 4 等）を活用した脳科学研究の国際連携が進展し、2017 年には 7 つの国・国際
連携組織によって「Declaration of Intent to Create an International Brain Initiative
（IBI）」の発出が合意され、IBI の活動が開始されました。

そこで我が国の、ひいては世界の脳科学研究の飛躍的な発展に貢献するため、文部科学
省脳科学委員会「国際連携を見据えた戦略的脳科学研究推進に関する作業部会」における
中間とりまとめ※ 5 を踏まえ、平成 30 年（2018 年）度より「戦略的国際脳科学研究推進プ
ログラム（以下、国際脳）」が開始されました。国際脳では国際的な連携を強化しつつ、脳
画像解析や種間比較などの研究開発を推進することで、ヒトの脳機能を神経回路レベルで
解明し、精神・神経疾患の早期発見、早期介入等の実現を目指しています。国際脳と革新
脳の連携により国際的な脳研究分野での連携を実現する体制が形成されつつあり、令和 2
年 6 月には国際脳および革新脳が中心となり、「脳科学研究に関する国際協力推進会議」が
設置され、我が国の IBI 対応方針の協議も開始されました。さらなる国際連携強化を進め
ながら、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構築を推
進しています。

※1 「ブレインイニシアティブ（BRAIN Initiative、Brain Research through Advancing
Innovative Neurotechnologies）」は、神経疾患や精神疾患の克服に向けて、脳細胞から
のシグナルをより早く、多く記録するためのツールを開発し、新しい展開につなげる 10 年
計画のプロジェクトです。

※2 「ヒューマンブレインプロジェクト（Human Brain Project）」は、EU フラッグシッププ
ロジェクトに、グラフェンプロジェクトとともに採択され、ICT 統合基盤研究プラットフォ
ームをコアとして、データ取得、理論、応用コンピューティング、倫理の 5 つのサブプロ
ジェクトからなる、ICT を用いて脳の理解を目指す 10 年計画のプロジェクトです。

※3 「革新脳（Brain/MINDS（Brain Mapping by Integrated Neurotechnologies for Disease
Studies）」の詳細は <http://brainminds.jp/> を参照ください。

※4 2016 年 5 月開催 G7 伊勢志摩サミット首脳宣言付属文書 の詳細は
<http://www.mofa.go.jp/mofaj/files/000160313.pdf> を参照。

※5 「国際連携を見据えた戦略的脳科学研究の推進方策について-中間とりまとめ-」の詳
細は http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1940_03-2.pdf を参照ください。

II. 評価について

(1) 評価項目

書面審査及びヒアリング審査の評価項目は、次の通りです。

書面審査及びヒアリング審査の評価項目は、次のとおりです。

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
- ・必要な知的財産の確保がなされているか

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

- ・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）が図られているか
- ・計画の見直しが必要か
- ・中断・中止等の措置が必要か（※）

⑥総合評価

10段階評価により、①～⑤を勘案しつつこれらと別に評点を付し、総合評価をする。

（注）（※）を付した項目については、委員会としての評価結果の決定に参加する委員の半数以上が「不適切」と判断した場合に、中止とする取扱いとします。

(2) 評価基準

中間、事後評価とも下記の通りです。

| 点 | 意味 | 解説（進捗） | 解説（成果） |
|----|----------------------------|--|---------------------------------------|
| 10 | Exceptional 並外れて優れている | 計画を超えて進捗 | 計画した成果を著しく上回る成果が得られた |
| 9 | Outstanding 極めて優れている | | 計画した成果を相当程度上回る成果が得られた |
| 8 | Excellent 大変優れている | | 計画した成果を多少上回る成果が得られた |
| 7 | Very good 優れている | | 計画した成果をやや上回る成果が得られた |
| 6 | Good 良い | 総合的に計画どおりに進捗 / 一部計画に未達があったが総合的には計画どおりに進捗したと認められる | 総合的に計画した成果が得られた |
| 5 | Fair やや良い | 計画どおりに進捗している部分もあったが、進捗していない部分も見受けられた | 計画した成果と同程度の成果が得られた部分もあるが、下回る成果の部分もあった |
| 4 | Marginal 良いとも悪いともいえない | 計画どおりに進捗していない部分がある / 計画の抜本的な改善を図った | 計画した成果を下回る成果にとどまった |
| 3 | Poor 劣っている | 計画どおりに進捗していない部分が複数ある / 計画の大幅な改善を図った | 計画した成果を相当下回る成果しか得られなかった |
| 2 | Very poor 非常に劣っている | 計画どおりに進捗していない / 計画の改善を図った | |
| 1 | Extremely Poor 極めて劣っている | 明らかに計画どおりに進捗していない / 計画の改善を図った | |

III. 中間評価結果

| | |
|--------|------------------------------|
| 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（中核拠点） |
| 機関名： | 理化学研究所 |
| 職名： | チームリーダー |
| 代表研究者： | 岡野 栄之、宮脇 敦史 |
| 評価結果： | 大変優れている |

疾患モデルの作製や構造マップの作製および技術開発が進捗し、とくに前頭前野結合システムの新規概念提唱、統合データベースの作製、広視野顕微鏡と蛍光型レポーターの開発は高く評価できます。

アルツハイマー病、レット症候群、パーキンソン病、その他のマーモセット疾患モデルを開発し、その解析に透明化技術、イメージング、データ解析などについて学際的に取り組み、ヒトで有効性が期待される創薬や治療法の開発に大きく貢献することを目指すオールジャパンの優れた研究と考えます。マーモセット脳の構造的・機能的神経回路解析のための基盤データが構築されつつあり、非侵襲的データセットと侵襲的検査法によるデータとが照合可能なプラットフォームの蓄積も進んでおり、ヒトを対象とした脳科学、脳神経臨床に役立つデータセット構築が出来つつあります。ヒト疾患に外挿しうる分子変化・形態変化が捉えられれば疾患メカニズム解明にも大きく寄与するものと期待できます。明確な領域別の分担を行い、脳機能ネットワークの全容解明研究にふさわしい体制を構築し、一部に目覚ましい成果を上げています。基盤整備研究も地味ではあるが進捗しており、全体のコーディネータ（ロジ）も評価すべきと思います。インパクトの高い論文を多く発表し、特に新しい方法論の開発、構造マップの作製、疾患関連分子の同定や、疾患モデル動物開発などの分野で前期からの研究開発が成果として実を結んでいます。

一方、疾患モデルの解析でヒト患者やマウスモデルによる既知の情報を超える新知見が得られたかを明確にする必要がある。マーモセット独自の成果を生み出す必要があり、Scienceとしての意義付けを示すべきである。アルツハイマーモデルの確証や解析が期間内にどこまで進むかを明確にする必要があります。また、病態神経回路に関する研究、神経回路機能の解析が現在どこまで進んだのかを明確にする必要があります。プローブ開発は大きな技術成果ですが、マーモセットとほとんど関連がなく、イメージング技術の疾患モデルなどへの活用について検討が必要です。また、トレーサーマップは非常に限られた領域のトレースデータしか含まれておらず、皮質下への投射のデータは、画像上は見えるが解析はしていないと思われます。

脳機能ネットワークの全容解明を旗印に掲げましたが、多様な脳回路の機能解明や疾患の網羅的病態解析に、10年間という期間は余りに短く、本事業の到達点にかかわらず、期間内、期間終了後もこれらの脳神経科学の根源的課題に様々な角度から研究を進める必要があります。

| | |
|---------|-----------------------------------|
| 課題名 : | 神経変性疾患モデルマーマーモセット開発と新規発生工学技術の開発研究 |
| 機関名 : | 実験動物中央研究所 |
| 職名 : | 部長 |
| 代表研究者 : | 佐々木 えりか |
| 評価結果 : | 優れている |

効率的な遺伝子改変マーマーモセット作製法を開発したことは高く評価できます。これらの技術を用いて、アルツハイマー病モデルマーマーモセットの作製を推進しています。

TALEN による PSEN1 遺伝子 Exon9 skipping 個体、BE-VQR による PSEN1 遺伝子 P117 変異個体ともに F0 個体は複数匹得られています。アルツハイマー病モデルのクローンマーマーモセットの作製は挑戦的テーマで困難な目標ですが、達成されることが期待されます。中核拠点との連携も良好であり、各研究項目のマイルストーンはほぼ達成しています。

アルツハイマー病モデルの実証と解析は期間内にどこまで進められるかを明確にすること、体細胞クローンの作製確認と症状確認は期間内に完成するかを明確にすることが望まれます。アルツハイマー病モデルマーマーモセットの作製について、当初の目標は概ね達成されていますが、モデルの表現型がヒトの病態とどの程度共通点があるのか、認知機能や社会性行動の解析も合わせて行い、ヒトアルツハイマー病患者の診断・治療に資するものへ発展させていく必要があります。

課題名 : 認知症モデルマーマセットの産出と評価

機関名 : 国立精神・神経医療研究センター

職名 : 部長

代表研究者 : 関 和彦

評価結果 : 良い

認知症モデルマーマセットの作製と解析が順調に進んでおり、一部の項目は前倒しで進んでいます。

実際には臨床例として報告がない早期発症型変異を導入することにより、早期診断マーカーを開発しうる利点があると思います。最も確実に表現形を出せるタイプの変異を導入しており、早期の表現形発出が期待できます。生後に定期的なサンプル採取を綿密に計画しており、改変個体が得られると同時に早期バイオマーカーの検定ができることが本課題の強みです。

一方、多数の変異を同時に導入するモデルであり、導入遺伝子量、疾患の発症速度などがヒト疾患と大きく異なり、病変形成に及ぼす影響も無視できないことから、ヒト疾患のモデルとしての妥当性は注意深く検証する必要があります。ヒト認知症の脳病態の機序解明や創薬に資する、真の疾患モデル動物が得られたかどうかは、今後も慎重な検証が必要です。改変個体の出生状況や遺伝子改変方法を考えると、この進捗状況で疾患モデルとしての検証に到達できない危険性があります。また、本研究課題の直接的な成果と言えるものが少なく、本研究課題に即した目に見える成果がどこまでできるかについても懸念が残ります。

| | |
|--------|---|
| 課題名： | 脳科学研究に最適な実験動物としてのコモンマーモセット：繁殖・飼育・供給方法に関する研究 |
| 機関名： | 国立精神・神経医療研究センター |
| 職名： | 顧問 |
| 代表研究者： | 和田 圭司 |
| 評価結果： | 優れている |

系統だったマーモセット供給体制が構築され、2年半で100頭以上の野生型マーモセットを供給できた実績は評価できます。小型化個体と対称群の比較検討は興味深い研究であり、個体数の多いこのグループでなければできない成果です。コロナや施設の改修がある状況においても、計画どおりマーモセットを供給する体制を実現しており評価できます。小型化が脳構造に及ぼす影響を評価しており、動物のサイズにより、得られたデータの信頼性・妥当性評価が進むと期待されます。

一方で、質の高い野生型マーモセットの安定生産と育成というのをどのように客観的に評価するのか、システムティックな検討がなされていません。飼育方法の標準化とDBの共有が望ましいと考えます。実験動物の標準規格を揃えることは非常に重要であり、小型化の基準をプロジェクト全体で合わせるなど、具体的な対策が必要です。「マーモセットの小型化要因の特定」に関しては、今後の具体的な道筋（成果）が明快でないという問題もあります。

課題名 : マーモセット研究の支援基盤の構築

機関名 : 実験動物中央研究所

職名 : 部長

代表研究者 : 佐々木 えりか

評価結果 : 良い

健全な個体の繁殖を可能にする飼育環境や給餌を明らかにしてきており、計画を上回る供給を実施しています。

野生型マーモセットの供給は、リタイヤ動物、繁殖動物ともに、目標を超えて実施できており、さらに繁殖と育成の状況について、体重測定や MRI、CT を用いて追跡し、健全な飼育条件が確立できていることが評価できます。遺伝的多様性を獲得するための外国産マーモセット遺伝子導入は将来的な繁殖にとって有用であると期待されます。

遺伝的多様性の減少が発育不全の原因になっている可能性が非常に高く、海外からのマーモセット遺伝子導入は不可欠であると考えられます。コロナ禍で渡航制限下ということもあり、海外遺伝資源の輸入については今後もかなり難しいことが予想され、より一層の工夫が必要です。

| | |
|---------|--------------------------|
| 課題名 : | 体格の良いマーモセットの飼育法の確立と個体の供給 |
| 機関名 : | 国立大学法人京都大学 |
| 職名 : | 教授 |
| 代表研究者 : | 中村 克樹 |
| 評価結果 : | 良い |

本事業の推進において不可欠なマーモセットの供給をはじめ、飼育法の確立および普及に貢献しており評価できます。

マーモセットのデンタルケアなど、良質な野生型マーモセットの供給に向けユニークな取り組みであると考えます。質の良い体格の良いマーモセットの飼育法の確立は重要で評価できます。複数の研究者との連携が図られており、マニュアルの作成や日本クレアとの協働も進んでいます。マーモセット飼育マニュアルが作成されれば、研究者にとって有用なガイドラインになり、飼育に関連する企業の参画もあるので、全国的に国際レベルでの飼育環境を整備する契機になります。

マーモセット成体の供給数は目標に達していません。また、エンリッチメントに関してやや遅れがみられ、今後、方法論の改良が必要です。同様の項目が他のグループでも検討されており、それと比較するためにも体格や健全性の定量的な評価を急ぐ必要があります。定量データがないと成果を判定できないため、導入を進めている DXA 装置でのデータ収集、解析がうまく進むことを期待します。施設別に個々に行われている対策の有効性についての総合評価を可能にする情報交換、統一的評価項目および評価システムの構築が必要です。また、論文発表も必要です。

| | |
|--------|--|
| 課題名： | 双方向トランスレーショナルアプローチによる精神疾患の脳予測性障害機序に関する研究開発 |
| 機関名： | 国立大学法人東京大学 |
| 職名： | 准教授 |
| 代表研究者： | 小池 進介 |
| 評価結果： | 良い |

「統合失調症における淡蒼球体積増加のリバース研究」を「統合失調症発症を実験動物で検証するフォワード研究」へ繋げる有意義な研究である。統合失調症患者の淡蒼球増大や逸脱検出障害を見出すなどの進捗がありました。

統合失調症患者で観察された淡蒼球肥大がL-DOPA誘発ジスキネジアモデル動物でも起きることを見出し、その解析から、淡蒼球肥大メカニズムの解明が期待されます。D2受容体機能亢進に思春期までの環境ストレスが関わるとの仮説の下にモデル動物の解析が進められており、成果が期待できます。双方向トランスレーショナルアプローチに多くの研究者が参画して、論文等は数多くの成果が着実に出ています。多施設疾患横断MRI、脳波、視線計測体制も整備されています。

やや総花的になっており、双方向のアプローチが本当に両方から収斂し、筋が通った病態理解につながるのか懸念が残り、分散しがちな研究テーマのまとめ方に工夫が必要です。ジスキネジアモデルの妥当性、淡蒼球の生理学的検索に偏っていて疾患との関連に乏しいといった懸念もあります。聴覚予測性の神経回路、サリエンス制御の神経回路がどの程度明らかとなったのかを明確にする必要があります。収集、蓄積している様々なデータをどのようにデータベース化し、公開、国際標準化するのかを示すことを期待します。

| | |
|---------|-------------------------------|
| 課題名 : | 精神疾患モデルマーモセットの自家移植法による作製および解析 |
| 機関名 : | 国立大学法人東京大学 |
| 職名 : | 教授 |
| 代表研究者 : | 饗場 篤 |
| 評価結果 : | 優れている |

自家移植法による高効率の変異モデルマーモセット作出法が確立し、その有効性が示されました。精神疾患関連遺伝子変異に基づいたモデル動物の作出が進んでおり、他の研究者へ供給することで病態解析が加速するものと期待されます。

自家移植法による変異マーモセット作製技術を確立し、6匹のFMR1変異マーモセットを得ることができており、本領域の目的に合致しています。さらにシナプス機能分子の遺伝子スクリーニングによる統合失調症モデルマウスの作製も進捗しています。マーモセットが希少であることを考えると、同じメス個体を使用する自家移植に成功したことは画期的で、今後多くの変異マーモセットをつくるための道筋をつくったといえます。ヒトやマウスとの症状の違いもみえており、今後モデル動物としてのマーモセットの価値を示せると期待されます。

FMR1モデルマーモセットは生存個体が1匹のみで、行動解析、画像解析、病理解析、生化学的解析はまだ行われておらず、モデルとしての妥当性評価が期間内に可能かを明確にする必要があります。またSETD1Aモデルの作製と有用性の確認が期間内に得られるのかを明確にする必要があります。

課題名 : 脳ゲノム情報解析による精神疾患関連神経回路の同定と機能解明

機関名 : 国立大学法人熊本大学

職名 : 教授

代表研究者 : 岩本 和也

評価結果 : 優れている

統合失調症発症メカニズムを環境因子・遺伝的因子からアプローチを進め、剖検脳を用いた疾患との相同性が確認されており、精神疾患発症メカニズムへのアプローチとして妥当と思われま

す。polyI:Cモデルマウスにおいて、脳でのLINE-1の転移の増大は興味深く、LINE-1プロモーターのメチル化亢進も見つけており、今後の解析にはL1-EGFPマウスは有効活用できると思われま

す。双極性障害患者においてKMT2Cモザイク変異を見出したことは特記できません。精神疾患死後脳のエピゲノム解析は順調に行われている。連携が良くとれており、概ね順調に進んでいると評価できます。

死後脳の解析とマウスモデルの解析を統合できるのか、疾患回路に結びつけられるのかを明確にする必要があります。

| | |
|--------|-----------------------------------|
| 課題名： | 精神疾患のヒトゲノム変異を基盤とする神経回路・分子病態に関する研究 |
| 機関名： | 学校法人藤田学園 藤田医科大学 |
| 職名： | 所長 |
| 代表研究者： | 貝淵 弘三 |
| 評価結果： | 良い |

精神疾患発症に関わる遺伝子改変モデル動物の作製、ドーパミン報酬系を主体とした回路網解析が行われており、マウス側坐核の分子操作や疾患横断的なヒトゲノム解析に進展がありました。

マウスの報酬系回路については多くの研究が行われており、キナーゼに関する解析が本グループの強みです。実際にマウスや培養細胞を用いた研究では数多くの成果をあげています。統計学的に有意に双極性障害と関連し、かつ疾患横断的な CNV を、いずれもシナプス機能と関連する PCDH15、DLG2、ASTN2 遺伝子に同定したことは、臨床的にも高く評価されます。精神疾患患者のゲノムコピー数の解析は順調であり、ここから別の研究項目へフィードバックできれば、課題にもっとひろがりや融合感が期待されます。

一方、マウス側坐核の分子操作とヒトゲノム解析を統合できるのか、疾患回路に結びつけられるのかを明確にする必要があります。回路網解析は側坐核 MSN に特化した検討が進んでおり、種々の変異マウスにおける精神疾患様行動異常におけるこの経路の障害の意義づけが望まれます。また、マーモセットでの展開をどうするか、明確にすることが望まれます。

| | |
|--------|--|
| 課題名： | パーキンソン病発症前から発症後に連続する神経回路病態の解明とトランスレータブル指標の開発 |
| 機関名： | 国立大学法人京都大学 |
| 職名： | 教授 |
| 代表研究者： | 高橋 良輔 |
| 評価結果： | 優れている |

レム睡眠行動障害/パーキンソン病コホート及びマーモセット・マウスを用いたトランスレータブルな解析を目指す有意義な研究課題です。多数の分担者による編成ですが、バランスよく配置されており、研究計画は概ね順調で、多くの論文が出ています。

レム睡眠行動障害コホート研究は順調に進んでおり、パーキンソン病と関連症との識別法についてもいくつか重要な進展がみとめられます。 α -シヌクレイン伝播仮説に基づいたモデル動物の作製、解析を行い、患者に見られる表現型が一部再現される成果を得ています。患者コホートから得られるデータ蓄積は重要であり、新規バイオマーカーの開発も臨床応用へ向けて進められつつあります。ヒト、マーモセット、マウスにおける回路病態の包括的な理解を目指し、分担機関と連携して研究を着実に進め、成果を上げています。今後、マーモセットモデルを用いて、ヒト病態理解につながる新たな知見が得られることが期待されます。

ヒトのコホートとの連携、および研究グループ内での更なる連携を図ることが必要です。新規の早期診断マーカーを明らかにしたか、パーキンソン病回路病態に関する知見が得られたのかを明確にする必要があります。焦点を絞り、全体の研究を集約させる必要があります。

| | |
|---------|------------------------------------|
| 課題名 : | 神経変性疾患のタンパク凝集・伝播病態と回路障害の分子イメージング研究 |
| 機関名 : | 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 |
| 職名 : | 部長 |
| 代表研究者 : | 樋口 真人 |
| 評価結果 : | 大変優れている |

ヒト疾患と疾患モデル動物の比較に基づき、分子レベル・神経回路レベルのトランスレータブルな脳機能・脳病態評価がバランスよく実施されています。

タウ PET プローブと AMPA 受容体 PET プローブの2種類のプローブの開発に成功したことはすばらしい成果です。いずれも臨床撮影を積極的に展開しており、ダブルスキャンについて目標例数未達があるものの、順調に臨床展開していると評価できます。今後有用性が実証できれば、初期病変の検出にも有効であろうし、社会実装も可能だと思います。 α シヌクレイン繊維の構造を英国 MRC との共同研究にて、クライオ EM で明らかにするなど計画外の成果も得られています。タウ繊維の構造解析と分類、タウ病変の PET イメージング、AMPA-PET プローブの開発、 α シヌクレイン線維の構造解析で成果をあげ、インパクトの高い論文を複数発表しました。

既に対策は講じられていますが、タウと AMPA 受容体のダブルスキャン症例数を増やし、神経変性疾患におけるタウ病変と AMPA 受容体機能変化の関連をより深く明らかにすることが期待されます。凝集物を形成するメカニズムの解析にこれらの研究ツールを活かすことも望まれます。また、神経変性疾患の特異的回路異常は明らかになったのかを明確にする必要があります。

| | |
|--------|--|
| 課題名： | アルツハイマー病における A β 誘導性タウ凝集病態伝播・神経回路変容機構の解明 |
| 機関名： | 国立大学法人東京大学 |
| 職名： | 教授 |
| 代表研究者： | 富田 泰輔 |
| 評価結果： | 良い |

アルツハイマー病発症を決定づける最初期病変の分子・細胞・回路病変を解明し、超早期診断および先制医療法開発の新規標的の創出に繋げることを目指す、現代社会におけるニーズの高い有用な研究です。発症メカニズムをアミロイド β -タウの相互作用から解析し、発症に関連する分子変化が捉えられており、概ね計画通りに進捗し、連携もよく図られています。

生化学的解析や遺伝子改変マウスモデルの解析、ヒト剖検脳における遺伝子発現解析等を組み合わせ、アミロイド β 蓄積とタウ凝集病理を介在する分子・回路病態を解明しようとする点はユニークです。ヒトサンプルを用いたバイオマーカーの解析とヒト脳の遺伝子発現解析は、有用な成果につながる可能性があります。アルツハイマー病発症に関わる peak 1 アミロイド β やタウの分子種同定、遺伝子改変マウスを用いたアミロイド β 蓄積に関わる遺伝子の解析などが進んでいます。モデルとヒトの知見に時間的なギャップはあるものの、アミロイド β 依存性タウ凝集病態を包括的に理解するための研究を着実に進めています。

一方、疾患の神経回路レベルでの病態検証に分子レベルでの知見がどのようにつながるのかの見通しが現時点では不透明です。生体では長期を要する二つの分子病態を結ぶ機構は明らかになったのか、選択的な神経回路変容は明らかになったのかを明確にする必要があります。過剰発現系や人工的に凝集を誘導する環境での検討であり、凝集後のイベント解析は可能ですが、凝集を引き起こすメカニズムをどう解析していくのかの視点も望まれます。

課題名 : 脳深部計測のための音響光技術開発

機関名 : 国立大学法人東京大学

職名 : 講師

代表研究者 : 中川 桂一

評価結果 : 良い

従来の光刺激・計測における限界を克服する新技術を創出することを目指し、特に透明化マーマセット脳の高速度・高分解能観察に取り組む独創的な課題です。

新しい原理の音響ライトシート顕微鏡の開発に成功し、シングルセルレベルでの観察に成功しています。期間後半では音響光ライトシート顕微鏡の実用化へ向けての組織観察向上を目指した解析改良が進むと期待できます。新規性の高い、成功すれば大きな技術的ブレークスルーになる技術開発なので、引き続きの開発努力を期待します。

従来のライトシート顕微鏡と対比することにより、音響ライトシート顕微鏡の性能をより定量的に示す必要があります。脳組織深部の光励起・蛍光観察システムの開発をさらに進める必要があります。挑戦的な技術開発ですが、進捗は遅れています。生体脳深部の光励起システムの最適化と評価が期間内に達成できるか不透明であり、目標達成への道筋を明確にする必要があります。

| | |
|---------|---|
| 課題名 : | 新規ウイルスベクターシステムを用いた霊長類脳への遺伝子導入技術に関する研究開発 |
| 機関名 : | 国立大学法人京都大学 |
| 職名 : | 教授 |
| 代表研究者 : | 高田 昌彦 |
| 評価結果 : | 優れている |

新規ウイルスベクターとベクターデリバリーシステムの開発により、遺伝子改変モデルマーマーモセットを作出することを目指す課題であり、確実に成果が上がっており、中核拠点をはじめすべての研究課題への貢献が期待できます。

マーマーモセット脳での遺伝子発現を神経回路特異的、長期発現など、時空間的に多様な目的に対応できるウイルスベクター及びその投与方法が確立されつつあり、強力な研究ツールになります。また、行動解析課題開発及びその解析法の開発も進んでおり、回路網解析ツールでの脳機能解析が期待できます。順行性 AAV2.1 ベクターや、静脈投与により BBB を越えて導入可能な AAV9.2 ベクターの開発に成功し、前者はすでに多くの霊長類研究者に供与した実績があります。論文としての成果も着実に出ています。

神経回路機能解明への方向を強化すべきです。遺伝子改変モデルマーマーモセット作出と検証の期間内達成見込みを明確にする必要があります。

| | |
|--------|---|
| 課題名： | 先端レーザー光技術を駆使した高速超解像 in vivo 3D イメージング法の研究 |
| 機関名： | 自然科学研究機構 生命創成探究センター |
| 職名： | 教授 |
| 代表研究者： | 根本 知己 |
| 評価結果： | 優れている |

新規超解像多光子励起顕微鏡システムを研究開発し、マウス生体脳深部での超解像イメージングを可能とすることを最終目標として革新脳プロジェクト全体への貢献を目指す研究で、優れた成果が出ています。

超解像イメージングはいまや研究には欠かせないものですが、本グループは多角度から性能改善に成功しています。100 nm の解像度の in vivo 光学イメージング法を達成し、さらに脳深部イメージング、緑～赤色までの励起に対応した光源開発などの要素技術開発が進められています。他のグループとの連携で革新的な成果につながるタイプの開発研究であり、実際すでに多くのグループと共同研究を行っており、論文発表まで至っていることは特筆できます。

実験系がマウスに限定されており、マウスでの成果をマーマセットなどサイズの異なる動物種に適応した場合に相同の効果が得られるかは不明です。

| | |
|---------|---------------------------------|
| 課題名 : | 活動痕跡の多重化標識と全光学的検索に基づく回路機能解明技術開発 |
| 機関名 : | 国立大学法人東京大学 |
| 職名 : | 教授 |
| 代表研究者 : | 尾藤 晴彦 |
| 評価結果 : | 優れている |

機能的イメージングや活動痕跡の多重化記録など挑戦的な技術開発に進捗が認められ、記憶痕跡地図作成への発展も期待できます。技術開発の役割分担は明確で、本技術が確立されると革新脳全体への貢献も大きいと思います。

カルシウムイメージツールの開発はよく進んでおり、解析のためのマウスの作製も順調です。興奮性と抑制性細胞の同時記録法を開発し、覚醒動物での高速・多色光学計測に導入しようとする挑戦性が高い計画ですが、マイルストーンは順調に達成されています。Intelligence 課題もマーモセットに実装され期待でき、他課題との連携も進められています。多項目にわたり、計画は順調に進められており、特許、業績共に、評価できます。

マウスを用いた解析手法のマーモセットへの応用を進めていく必要があります、カルシウムイメージツールのマーモセットへの導入に期待します。

| | |
|---------|------------------------|
| 課題名 : | 神経動態の多重スケール機能マッピング法の開発 |
| 機関名 : | 国立大学法人山梨大学 |
| 職名 : | 教授 |
| 代表研究者 : | 喜多村 和郎 |
| 評価結果 : | 優れている |

単一神経細胞の全樹状突起イメージングや多数のスパインからの同時記録イメージング、機能マッピングのプロープ創出など進捗が認められます。

多重スケール 2 光子顕微鏡の開発と改良、多重スケール機能プロープの創出、活動依存のかつ薬剤制御型遺伝子発現システムの開発などの達成目標について、マウス *in vivo* レベルまでは成果がでています。単一神経の全シナプスを丸ごと解析できるツールや時間軸の大きく異なる遺伝子発現プロープの開発により、記憶・学習などの機能的神経回路網やその形成過程における単一ニューロン活動の機能的意義の解析が大いに進むと期待されます。スパイン Ca プロープを時空間的に幅広いスケールのイメージング技術に導入して 200 のスパインからの同時記録法を開発したことは評価でき、薬剤感受性遺伝子発現システムの開発なども進んでいます。各グループ間での役割分担も適切に行われています。

一方、顕微鏡開発を進め、多重スケール機能マッピング法による運動学習メカニズムの解析が期間内に目標達成できるか懸念が残ります。また、マーマセットへどのように実装していくのかを明確にすることが必要です。

| | |
|---------|--------------------------------------|
| 課題名 : | 細胞内シグナル伝達系の光操作による革新的シナプス可塑性介入技術の研究開発 |
| 機関名 : | 東京慈恵会医科大学 |
| 職名 : | 教授 |
| 代表研究者 : | 渡部 文子 |
| 評価結果 : | 良い |

細胞内シグナル伝達系の操作・解析を光操作のみで行える技術が確立しつつあり、シナプス可塑性の操作により行動介入する技術が確立すれば、様々な生理機能解析、病態解析に有力なツールになると思われます。細胞内シグナル系操作ツールの開発など進捗が認められ、個々の研究は概ね順調に進んでいると評価できます。

細胞内シグナル系を光操作する複数の方法論から、シナプス可塑性技術や恐怖学習のモデル動物の開発まで、意欲的な目標を設定しており、各種オプトツール開発や光操作による可塑性誘導や恐怖学習の条件検討などが進捗しています。

細胞内シグナル系を光操作するアプローチは斬新ですが、新規オプトツールの一部の作製に遅れが生じているため、その解決策の具体案が必要です。革新的オプトツール搭載マウスの作製と新規生体内遺伝子改変法については遅れており、残り2年半でマーモセットへの応用を含めどこまで進展させていけるか懸念があります。可逆性誘導プロトコルの開発とマーモセット初期胚における遺伝子改変法について、今後検討が必要です。

| | |
|---------|-------------------------------------|
| 課題名 : | 神経回路および神経細胞微細構造の相関顕微鏡観察に関する研究 開発 |
| 機関名 : | 国立大学法人東京大学 |
| 職名 : | 准教授 |
| 代表研究者 : | 平林 祐介 |
| 評価結果 : | 良い |

他領域から投射した軸索のシナプスターゲットやプレシナプスにおける微細構造と生理的特性の関連について、電顕レベルでの解明を目指す有用な研究課題であり、本技術が成功すると、革新脳全体にも貢献が高いと考えます。

生体での神経回路網の機能と超微形態の同時解析を可能にする準備が整いつつあり、注目部位の超微細構造をミクロ観察と連続する技術で、シナプスなどの機能・構造連関を観察する有用なツールと考えられます。in vivo イメージングと電子顕微鏡観察との相関解析を可能とする挑戦的な課題にしっかりと取り組んでおり、電子顕微鏡画像をもとに、深層学習により、微細構造の3次元再構築を実現している点も評価できます。概ね順調ですが、残された期間で目標を達成するために、研究を加速させてください。

一方、要素技術の開発に留まっており、実際の脳への適応が未達成です。全体的に、まだ技術的に乗り越えないといけない面が残っており、具体的な解決策、あるいはスピードアップの方策が必要です。他の研究グループとの連携も望まれます。目的の領野に遺伝子導入を行う方法については不十分なので、当該領域の研究者との交流にて解決する必要があります。また顕微鏡のマシントimeが律速になるとのことですが、体制を整えて研究推進を期待します。

| | |
|--------|--|
| 課題名： | ATUM-SEM法を用いた大脳皮質局所神経回路の超微細構造3次元解析の標準化と迅速化 |
| 機関名： | 自然科学研究機構 生理学研究所 |
| 職名： | 准教授 |
| 代表研究者： | 窪田 芳之 |
| 評価結果： | 良い |

大規模電顕画像撮影と解析に一定の進捗が認められ、局所神経回路の超微細構造を迅速に3次元解析する技術の開発を多面的に行い一定の成果を上げています。

深層学習を用い、全神経要素3次元再構築を効率よく行い、大脳皮質局所神経回路の超微細構造3次元解析の標準化と迅速化を目指す有用な研究です。マーモセットの大規模電顕画像を取得する際には、SEMではなくハイスループット透過型電顕システム Blade を使うということなので、仕切り直して後半部の研究に期待します。電子相関解析法(CLEM)の技術は、他研究グループの研究手法と相性が良いので、将来的な共同研究が期待されます。

一方、マーモセット大脳皮質への応用、ラット視床-皮質神経線維のターゲット構造解析達成への道筋を明確にする必要があります。研究は遂行したものの際立った改善はみとめられていないようにも思われ、どの部分が画期的な技術開発なのか、メリットも含めしっかり示すことも必要です(自動セグメンテーションソフトウェア、ATUM-SEM テープの開発等)。マーモセット脳における神経回路網構築の解析、光電子相関解析に関しては、今後導入される器機・解析ソフトに依存するため、物品供給の問題も含め、その最適化に要する時間などから期間内での完了ができるのかが懸念点です。マーモセット大脳皮質への応用を目指し、長期間の連続画像撮影ができるアプリケーションを完成していますが、マーモセットへの実装について、どこから供給を受け、何頭くらいで解析を進めていくのか具体的な説明も必要と考えます。今後、ハイインパクトな成果を期待したいと思います。

| | |
|--------|----------------------------|
| 課題名： | マーモセット運動野広域高解像度機能マッピング法の開発 |
| 機関名： | 国立大学法人東京大学 |
| 職名： | 助教 |
| 代表研究者： | 蝦名 鉄平 |
| 評価結果： | 優れている |

マーモセットの脳皮質運動野を対象に広域、高解像度のカルシウムイメージング法と光遺伝学によって、運動企画・実行時における運動野での神経活動やその伝搬様式を細胞・回路レベルの分解能で機能マッピングするための技術開発を行い、研究は予定通り進んでいます。

他課題との連携等も良好であり、革新脳プロジェクトで作製される疾患マーモセットへの実装が期待されます。高解像度2色イメージング法や解析法を確立し、これを用いたデータ取得も進んでおり、今年度後期の機器の導入をまって、すべての計画が確実に達成できると思います。光遺伝学をマーモセットに導入して、運動関連2領域を同時にマップしたことは特筆でき、マーモセットの機能マッピングを実際に担当するグループとして高く評価できます。独創性の高い研究テーマであり、論文発表を含めて良好に進捗しています。イメージング窓の長期設置技術の開発に成功し、他のグループに技術を提供している点も評価できます。

観察頭数を増やしての解析、データベースの公開が期待されます。機能マッピングを構造マップと組み合わせ、より広い領域での解析への発展することが望まれます。

| | |
|---------|----------------------------------|
| 課題名 : | 脳状態情報と刺激関連情報の線形結合による脳活動モデリング法の開発 |
| 機関名 : | 自然科学研究機構 生理学研究所 |
| 職名 : | 准教授 |
| 代表研究者 : | 近添 淳一 |
| 評価結果 : | 良い |

精神・神経疾患のバイオマーカーとして有望視されている安静時機能的 MRI データの新規解析法を開発し、疾患分類の精度を向上させることを示しました。

各タイムポイントの fMRI データ、脳状態情報を基底パターンの線形結合として表す線形結合モデリングの方法論は独自性が高く、単なる線形和でなく、パターンの成分を殺さずに伝達のモデリングができるのは興味深い。脳領域の新しい機能アトラスを作製し公開したのは、評価できる成果です。精力的に研究を進めており、計画を上回る速度で進んでおり、解析手法を、様々な手法で集めたマーマセット脳データに応用して、機能マップを推定することを期待します。ヒト疾患脳と健常脳との分類器の性能は、マーマセットで作出した疾患モデルの解析には十分に有用だと思われます。開発成果はオープンソースとして提供しており、オープンサイエンスとしての貢献も高い。多項目の課題にわたり、ほぼ順調に進んでおり、後半でのハイインパクトな成果を期待したいと思います。

線形結合モデリングで疾患メカニズム解明や、種間比較がどの程度進められるか、疾患における感度・特異度が臨床応用可能なレベルに達するかどうかは今後の課題です。今後、有用なバイオマーカーの確立への道筋を明確にする必要があります。

| | |
|--------|-------------------------------|
| 課題名： | 生体脳深部イメージングの限界を打破する革新的ナノ薄膜の開発 |
| 機関名： | 学校法人東海大学 |
| 職名： | 教授 |
| 代表研究者： | 岡村 陽介 |
| 評価結果： | 優れている |

生体脳深部イメージングの限界を打破する一群の革新的ナノ薄膜を創製し、カバーガラス要らずの「ナノ薄膜ラッピング」技術を開発し、実装化を目指す有用な研究です。目的別薄膜の開発と実証に確実に成功しており、脳科学研究への貢献は高いと思います。

生体脳のイメージングにおける観察窓にナノ薄膜が使えることを実際に示したことはすばらしい成果です。多くの研究者が広範囲の脳観察を望んでおり、とりわけマーモセットのような大型脳の生体観察には欠かせない技術となる可能性があります。薬剤の透過性など目的にあわせた機能向上を図り、革新脳グループに提供して、先端研究のレベルアップに貢献することを期待する。生体反応に乏しく、長時間の生体脳顕微鏡観察を可能にするナノ薄膜の開発が進み、実用化も指呼の間にあるので、知財化を早期にすべきです。研究はほぼ順調に進んでいます。

ナノ薄膜の脳イメージングへの適用は遅れており、当初目標達成への道筋を明確にする必要があります。表面からの観察は 300nm 程度に留まるので、深部脳観察には内視鏡顕微鏡への応用が必要ではないでしょうか。既に複数のグループに提供しはじめていますが、それらのグループからのフィードバックを基に更なる改良の必要性があるかを検討し、実装化に向けて進めることを期待します。

| | |
|---------|------------------------------|
| 課題名 : | 革新脳データベースに基づいたデータ駆動型統合モデルの開発 |
| 機関名 : | 国立大学法人京都大学 |
| 職名 : | 特定助教 |
| 代表研究者 : | 中江 健 |
| 評価結果 : | 優れている |

中核機関で作製されているマーモセットの脳構造・機能マップに対して、データ同化という新技術を開発し、疾患の理解へとつなげることを目指す研究で、中核拠点との連携は良好であり、統合モデルの開発に進捗が認められます。

拡散 MRI、EcoG、Ca²⁺イメージング、ISH を統合し、標準脳上で構造機能からの脳の解析が可能になる技術開発が進んでいます。メゾ・マクロレベルでの機能・構造の統合、生体・固定脳データの統合を目指した有用性の高いデータベースが構築されることは、正常標準脳データから病的異常の抽出を通じてヒト疾患にも適用可能であり、革新脳プロジェクトの大きな成果になります。当初は計画していなかった Ca イメージングデータの標準脳座標化もおこなっており、マーモセットデータベースの充実という観点からも有効な研究の方向性です。てんかんモデルマーモセットへの適用も進めており、研究の進捗は順調です。

今後疾患マーモセットモデルでの応用を進める必要があります。疾患病因メカニズムの同定に至る道筋を明確にする必要があります。Ca²⁺イメージングの標準脳へのマッピングに関しても成果を出し、各グループと技術を共有することを期待します。

| | |
|---------|----------------------------------|
| 課題名 : | 大脳皮質・皮質下回路機構に迫る多領域間マルチリンク解析法の洗練化 |
| 機関名 : | 東京医科歯科大学 |
| 職名 : | 教授 |
| 代表研究者 : | 礒村 宜和 |
| 評価結果 : | 良い |

大脳皮質における自動マルチリンク・システムの洗練化を目指し、多チャンネルのコリジョン試験を自動化するなど独創的な研究で、ほぼ計画通りに進んでいます。

マルチリンク法による神経回路網解析を洗練化させ、大脳皮質、大脳基底核への応用も進んでおり、機能マップ作製に寄与することが期待できます。光刺激に応答するスパイクのコリジョン試験を並列的におこなって、複数の投射細胞を同定する方法論の確立は高く評価でき、ドーパミン入力の内側部と外側部における細胞の性質の違い、直接路・間接路に関する新規知見が得られています。論文発表を含め、研究の進捗は良好です。

一方、ラット基底核回路機能解明達成への道筋を明確にする必要があります。また複数のプローブを脳の線条体まで挿入することによる神経回路の損傷/破壊についてはどのように対処するのか、ラットに負荷されるストレス等について十分配慮する必要があります。ラットを用いたマルチリンク法の自動化は進んだようですが、これらの成果をマーマセツトの理解にどうつなげるか、革新脳全体にどのような貢献ができるのかを示すことが課題です。

| | |
|---------|--------------------------------|
| 課題名 : | ワイヤレス電力伝送システムを用いた新規神経回路光操作法の開発 |
| 機関名 : | 国立大学法人京都大学 |
| 職名 : | 教授 |
| 代表研究者 : | 今吉 格 |
| 評価結果 : | 良い |

行動解析実験系とワイヤレス電力伝送システムの独自開発が着実に進められており、今後の発展が期待されます。また、行動解析系やイメージングなども独自性を含んでおり、それぞれを統合した際に大きな知見が得られることが期待されます。

ワイヤレス電力伝送システムを用いた光操作法の開発は、予定している実験系へ適用できるレベルに達しており、課題学習への適用も進んでいます。開発した小型ワイヤレス光刺激システムを用いて、終了までに目標の1例以上の実例をマウスで示すことは十分可能と期待します。また、大きさを変えたバーンズ迷路による転移学習はマウスでもできるので、マウスにおけるメタ学習の解析の目処がついたといえます。

マウスモデルでの評価を急ぎ、実用化の推進を図る必要があります。小型ワイヤレス光刺激システムは、最近他にも開発され市販されているようですが、それらに比べて大きな違いはなにかを明確にする必要があります。成果が分散していて、明確な目標設定に対する回答が得られるかどうか、期限内に目標が達成できるのか懸念が残ります。申請時に議論されたマウスへの負荷等についての議論も必要です。実験系がマウスに限定されていますが、将来的にマーモセットに応用する可能性を明確にする必要がある。半導体が使われている製品の納期が遅れているようであり、懸念されます。

| | |
|--------|--------------------------------|
| 課題名： | 遺伝子改変マーマセット作製にかかる革新的胚操作システムの開発 |
| 機関名： | 国立大学法人新潟大学 |
| 職名： | 教授 |
| 代表研究者： | 笹岡 俊邦 |
| 評価結果： | 良い |

遺伝子改変マーマセット作製にかかる革新的胚操作システムの開発が進めば、革新脳全体への貢献も大きいと期待されます。異種間移植によるマーマセット卵子取得に一定の進捗が認められます。

実験での安楽死個体や飼育中に死亡した動物の卵巣を採取して、遺伝子改変マーマセットを確実に低コストで作製できる新規技術の開発を目指すものであり、マーマセットの安定供給に欠かせない有意義な課題です。胚操作によって低コストで遺伝子改変マーマセット作製ができれば、この領域の本来の目的に合致し、また、他の研究分野にとっても有用な技術となるポテンシャルがあります。

異種間移植により取得した卵子からマーマセット個体が得られることを早急に確認することが必要です。計画の遅れも目立ち、期間内に最終的な疾患モデル作出が達成されるかが懸念されます。疾患モデルマーマセット作製は焦点を絞り、目標達成への道筋を明確にすることが望ましい。「遺伝子改変マーマセットワーキンググループ」に諮った生命倫理面での適正対応の結果はどうなったのかなど、領域にとっても重要な問題を多く含んでいるので、本研究領域内外に広く情報共有が必要です。

| | |
|---------|---------------------------------------|
| 課題名 : | マーモセットの眼球運動と認知機能を制御する脳領域の構造-機能マッピング研究 |
| 機関名 : | 国立大学法人京都大学 |
| 職名 : | 特定教授 |
| 代表研究者 : | 尾上 浩隆 |
| 評価結果 : | 良い |

内視鏡型蛍光顕微鏡による Ca²⁺イメージングと 2 光子レーザー顕微鏡を組み合わせた回路動態解析システムを確立し、疾患モデルマーモセットの早期バイオマーカー確立を目指す有意義な課題です。眼球運動に関して種間比較や回路動態解析に一定の進捗が認められます。

マーモセット脳の大規模記録には遅れはあるものの、眼球認知機能に関するマッピングは順調に進んでおり、特に、マーモセット、マカク、ヒトとの種間比較の成果は興味深いと思います。ウイルスベクターを用いた解剖的マッピングでも、すでに大きな種差を見出しており、最終的にマーモセット脳のマッピングに大きく貢献する知見が得られると期待します。電気生理と内視鏡 Ca イメージングでヒトやマカクサルと共通なマーモセットの前頭眼野・補足眼野・頭頂眼野に相当する大脳領野を同定したことは評価できます。パーキンソン病モデルマーモセットの解析も含め、順調に進捗しており、さらなる成果が期待されます。

眼球運動の回路機構解明とパーキンソン病の早期バイオマーカーの発見達成に至る道筋を明確にする必要があります。嗅球への α シヌクレイン注入がどこまでヒトのパーキンソン病のモデルとなるかは不明であり、シヌクレイン病理の広がりとの関係および患者 (prodromal 期のハイリスク者) の神経機能との関連についても検討が必要です。種間で差が出た知見を、どのようにまとめ、どう領域内にフィードバックして活かしていくかが課題です。

VI. おわりに

平成 26 年度に研究開発期間が 10 年に及ぶ「革新的技術による脳機能ネットワーク全容解明プロジェクト」が開始されました。平成 31 年度には実施体制の見直しを行い、後半の 5 年をスタートさせました。今回、平成 26 年度に採択された中核拠点の 1 課題および平成 31 年度の公募により採択された 28 課題について中間評価を行いました。中間評価の目的は、情勢の変化や研究開発の進捗状況等を把握し、これを基に適切な予算配分や研究開発課題の中断・中止を含めた研究開発計画の見直しの要否の確認等を行うことにより、研究開発運営の改善及び機構の支援体制の改善に資することです。

令和 3 年度の中間評価は、その目的に従い、研究開発課題の進捗状況、成果等を把握し、これを基に適切な予算配分や計画の見直し、中断・中止を含めた計画変更の要否の確認等を実施しました。

中間評価の結果、中核拠点を中心としてマーモセット脳の構造・機能のマップの作製は計画通り進捗し、疾患モデルマーモセットの作製や脳の構造と機能解明に向けた挑戦的な技術開発で優れた成果が得られており、すべての課題でほぼ計画通りに進捗していると評価されました。中核拠点は、マーモセット脳の構造・機能のマップ作成、疾患モデルマーモセット開発及び解析、イメージング、データ解析などについて学際的に取り組み、オールジャパンの優れた研究と評価され、現在の実施体制についても高く評価されました。すべての課題の評点は 6.0 以上の”good”となり、脳の高次機能を測定するための新規技術開発や、その技術を生体に応用する研究において、ほぼ全ての課題で目標が達成され、新たな発見がなされています。一方、他課題との連携の必要性、今後のまとめ方について検討の必要性、研究の一部に進捗の遅れがあることを指摘された課題もありました。とくに、マウスでの結果に関しては目標を達成しているものの、残り 2 年半の期間でマーモセットへ応用するためには、今後、マーモセットを用いた研究に習熟している革新脳他の研究者との連携なども含め、マーモセット応用への計画を具体的に示す必要性について、複数の課題で指摘されました。

革新脳は「社会に貢献する脳科学」を目指すという使命が定められていることから、実施機関においては、一層の成果を創出し、社会への還元を目指すという意識を高く持ち続けながら調査・研究を遂行することが必要であります。

代表研究者等においては、これらの認識の下、実施機関においてリーダーシップを発揮するとともに、PS・PO が適切な指導・助言を行うことにより、革新脳内の他課題とも更に連携を深め、達成目標に向けた成果を上げ、社会還元できるよう研究を推進していただきたいと思えます。

VII. 参考資料

脳とこころの研究推進プログラム
(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)
課題評価委員会 設置要綱

令和3年4月1日制定

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を踏まえ脳とこころの研究推進プログラム（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）（以下「本事業」という。）の研究開発課題評価等を実施するために組織規程第6条に基づき設置する脳とこころの研究推進プログラム（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）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、外部の有識者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、事前評価に限り、委員会の委員として評価に関わることができ、その構成割合は、委員総数の2分の1以下とする。
- (3) 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、原則として、中間評価、事後評価及び追跡評価の課題評価委員会に参画することはできない。（※）
- (4) 委員会は、必要に応じて、その決定により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。

※ ただし、研究課題の内容をよく知るPD, PS, PO が中間・事後評価に参加することで検討がより充実すると評価委員長が判断する場合には、PD, PS, PO が事業運営側のオブザーバーとしての位置づけである旨を委員名簿、座席配置、議事進行に明記した上で、評価委員会に参加することは可能とする。なお、会合中は、評価委員長が必要と認識した場合のみ、PD, PS, PO は評価委員長の求めに応じてCOI について明示した上で、発言できることとする。

3. 構成

- (1) 委員会の委員は、理事長が委嘱する。分科会の委員は、委員長が委員の中から指名する。
- (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) 委員会は委員長が招集する。また、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。なお、委員の互選による委員長の選出前に最初の委員会を開催する場合については、最初の委員会は理事長が招集する。
- (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) 研究開発課題評価実施要綱の策定
- (2) 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
- (3) その他、事業運営・推進等に必要の評価

6. 委員会の決定

- (1) 委員会の決定は、原則として委員会を開催した上で行う。
- (2) やむを得ない理由により委員会を開催できない場合において、委員会としての決定案について委員（委員会としての決定に加わることができるものに限る。）の全員が電子メールでの意思表示等により同意したときは、当該決定案を承認

する旨の委員会の決定があったものとみなす。

7. 評価結果の取りまとめ

評価結果のとりまとめは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、委員長が委員会に諮った上で、必要なに応じて研究開発代表者等と共有する。

9. 設置期間

令和3年4月1日から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。

脳とこころの研究推進プログラム
(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)
課題評価委員会 委員名簿

(五十音順・敬称略)

<課題評価委員>

| | |
|------------|------------------------|
| 小野寺 理 | 新潟大学脳研究所 教授 |
| 郭 伸 | 東京医科大学神経分子病態学 特任教授 |
| 勝野 雅央 | 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科 教授 |
| 神庭 重信 副委員長 | 九州大学 名誉教授 |
| 高橋 英彦 | 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 教授 |
| 竹本 さやか | 名古屋大学環境医学研究所 教授 |
| 鳥羽 研二 | 東京都健康長寿医療センター 理事長 |
| 西 真弓 | 奈良県立医科大学第一解剖学講座 教授 |
| 長谷川 功 | 新潟大学大学院医歯学総合研究科 教授 |
| 平田 たつみ | 国立遺伝学研究所脳機能研究室 教授 |
| 深田 正紀 | 生理学研究所 生体膜研究部門 教授 |
| 藤山 文乃 | 北海道大学大学院医学研究院 教授 |
| 松井 三枝 | 金沢大学国際基幹教育院 教授 |
| 三品 昌美 委員長 | 立命館大学総合科学技術研究機構 客員教授 |