

脳とこころの研究推進プログラム事業（戦略的国際脳科学研究推進プログラム）事後評価結果 （令和2年度終了）

1. 事後課題評価の趣旨（目的）

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の運営の改善に資することを目的とする。

2. 課題評価委員会

開催日：令和3年10月28日

3. 評価項目

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を勘案しつつこれらと別に評点を付し、総合評価をする

4. 事後評価対象課題と評価結果一覧

令和3年度事後評価対象課題（12課題）五十音順

開始年度	終了年度	研究開発代表者	研究開発機関名	研究開発課題名
2018	2020	井上 謙一	京都大学	霊長類におけるニューロン種選択的な遺伝子発現制御技術の開発
2018	2020	牛場 潤一	慶應義塾大学	ステレオタクシク神経可塑性誘導技術の開発
2018	2020	王 丹	京都大学（2021.4～理化学研究所兼務）	“Synapse Epitranscriptomics”の創出および精神医学への応用を目指す研究開発

2018	2020	鎌形 康司	順天堂大学	パーキンソン病のマクロ神経回路異常の解明:先端的 MRI と人工知能による統合解析
2018	2020	黒田 啓介	名古屋大学	精神神経疾患治療薬が脳内で引き起こす薬理作用の解析
2018	2020	國領 大介	神戸大学	多施設間・定量的脳機能計測実現に向けた MRI 標準化技術開発
2018	2020	杉浦 悠毅	慶應義塾大学	抗うつ薬とモノアミンの同時全脳マッピングによる、新しい SSRI 標的脳部位の探索
2018	2020	西岡 将基	順天堂大学(2021.3まで理化学研究所)	双極性障害に対する体細胞変異の意義の解明と神経ゲノム病理学的手法の開発
2018	2020	丹羽 康貴	筑波大学	モノアミンアンサンブルによる眠気発生の理解とその破綻としての睡眠障害モデルの開発
2018	2020	堀 由起子	東京大学	神経変性疾患治療を目指した光酸化による細胞内アミロイドの動態制御
2018	2021 (9月まで繰越)	松井 鉄平	岡山大学 (2021.3まで東京大学)	マルチスペクトル脳活動画像と機械学習によるマーマセット・ヒト大脳皮質の局所機能モジュール解析法の開発
2018	2020	森 英一郎	奈良県立医科大学	筋萎縮性側索硬化症の病態発症に関連した毒性ポリペプチドに関する研究開発

5. 総評

我が国の脳科学研究が国際競争力を維持しつつ発展するとともに、世界の脳科学研究の発展にも貢献していくためには、戦略的に国際連携を推進することが求められています。「戦略的国際脳科学研究推進プログラム（国際脳）」は、国際連携により、神経回路レベルでのヒト脳の動作原理の等の解明、精神・神経疾患の早期発見・早期介入の実現や新たな脳型アルゴリズムに基づく次世代 AI の開発に貢献することを目標として研究を進めています。本事後評価対象となる 12 課題は、これら目標の実現を加速することを狙い、若手研究者（※）による国際的な連携の強化に資する新しい技術や理論を取り入れた学際的な提案、また、異分野連携等による斬新な視点・発想を導入してパラダイムシフトをめざす挑戦的な課題の提案を期待して、平成 30 年公募により研究が開始されました。

求められる成果として、以下の 2 つを掲げました。

- ・多様なバックグラウンドを持つ若手研究者の参画により、既存の研究の延長線上ではない、新たな視点からの挑戦的・独創的な提案。
- ・国際的に高い水準の発展が見込まれる先駆的なヒトの脳機能解明や疾患制御を目指した研究開発。

その結果、分子生物学、生化学、薬理学、工学、AI、MRI 計測技術等の in vitro から in vivo に渡る様々な技術のバックグラウンドを有する研究者が採択され、それぞれ、今までに無い新たな手法で多くの新規の発見と高い成果を生み出すことができました。また、得られた新技術を互いに利用するなど、課題間の連携も生まれました。成果の多くは論文として公表され、その中には特許化され実応用へのステップの基盤が整ったものもありました。また、新規 AMED 事業のプログラムへと採択され発展した課題もあります。若手として採択された研究代表者及び分担研究者は、新たな研究の場やポジションを得ており、人材育成の面でも成果が得られています。

一方で、直近 2 年間の新型コロナウイルスの影響により、研究室の立ち入りが制限され、モデル動物を一から作成せねばならなかった課題や、ホールの動物を使った実験が中断した課題等もあり、新型コロナウイルスによる影響は少なくありませんでした。しかし、総じて目標を達成し期待を超える成果が得られたと評価されます。

今後、国際脳で培った基盤を基に、新たな展開で研究が発展していくことが期待されます。

※ 若手研究者

平成 30 年 4 月 1 日時点で博士号取得後 8 年未満の者又は年齢が、男性の場合は満 40 歳未満の者（昭和 53 年 4 月 2 日以降に生まれた者）、女性の場合は満 43 歳未満の者（昭和 50 年 4 月 2 日以降に生まれた者）。

（注）産前・産後休業又は育児休業をとった者は、満 40 歳未満又は満 43 歳未満の制限に、その日数を加算することができます。

**脳とこころの研究推進プログラム事業（戦略的国際脳科学研究推進プログラム）研究開発課題
事後評価報告書**

代表課題名： 霊長類におけるニューロン種選択的な遺伝子発現制御技術の
開発

代表機関： 京都大学

代表研究者 井上 謙一（助教）

全研究開発期間： 平成 30 年 11 月 20 日から令和 3 年 3 月 31 日

1. 総合評価

優れている。

2. 評価コメント

サル類（特にマカクサル）に適用できる遺伝子ターゲティング手法の開発を目標として、（１）ニューロン種特異的プロモーターの探索と同プロモーターを搭載したウイルスベクター開発、（２）ゲノム編集によるニューロン種特異的かつ効率的な遺伝子導入ウイルスベクターシステムの開発、（３）これらを用いたニューロン種選択的な活動操作・活動測定の実証実験を目指したチャレンジングな研究である。概ね順調に進捗し、特に TH, TPH, PV プロモーター下で DREADD 操作を量子科学技術研究開発機構と共同で実施し、また改変型 L7 プロモーターを搭載したベクターの新生児霊長類への静脈内投与による高効率かつ選択的なプルキンエ細胞への導入に成功している点は高く評価できる。国際脳事業の内外にベクター供与することでも高い貢献をした。

一方で、マウスデータに基づく一部の投射・介在ニューロン特異的プロモーター開発は成功しなかった。ノックイン手法の開発は GFP モデルに留まり、かつ効率が悪かった。今後の改善を期待したい。

**脳とこころの研究推進プログラム事業（戦略的国際脳科学研究推進プログラム）研究開発課題
事後評価報告書**

代表課題名：	ステレオタキシク神経可塑性誘導技術の開発
代表機関：	慶應義塾大学
代表研究者	牛場 潤一（准教授）
全研究開発期間：	平成 30 年 11 月 20 日から令和 3 年 3 月 31 日

1. 総合評価

優れている。

3. 評価コメント

機能的 MRI 信号を EEG から再現する RNN-CNN 型 AI フィルターおよび適応的な AI 型 EEG-NFB を開発し、健常者を対象に FIM/POC を取得した。両者を組み合わせた EEG-NFB を脳卒中患者に適用し、有効性と安全性の POC を取得する成果を挙げた。3 年間で、脳波から高精度に脳の機能活動部位を同定できる一連のシステムを構築し、かつ効果的なリハビリのシステムを開発し、臨床例での効果検証を短期間に行えたことは、BMI の実臨床における利用に道を開く成果として価値が高い。また、若手研究者の積極的な参加や成果の発表の支援も特筆に値する。

今後は、標的領域への選択的誘導が可能となったメカニズムにも迫ることを期待したい。

**脳とこころの研究推進プログラム事業（戦略的国際脳科学研究推進プログラム）研究開発課題
事後評価報告書**

代表課題名： “Synapse Epitranscriptomics”の創出および精神医学への
応用を目指す研究開発

代表機関： 京都大学（2021.4～理化学研究所兼務）

代表研究者 王 丹（チームリーダー）

全研究開発期間： 平成 30 年 11 月 20 日から令和 3 年 3 月 31 日

1. 総合評価

優れている。

2. 評価コメント

RNA のスパイン局在情報と化学修飾情報とを組み合わせ、シナプス機能における生理的意義を解明し、精神疾患の診断や治療につなげようとするチャレンジングな課題である。メチル化アデノシン修飾の一塩基レベルでの高精度マッピング、代表的な 4 種類の修飾塩基の詳細解析、修飾塩基を読み取る分子の遺伝子操作による機能解析を行い、当初の目的を全て達成した。読み取り分子（N6-methyladenosine）欠損マウスを用いることで、プロテオミクスデータや、微小管結合顆粒への影響、スパイン形態に変化が起こり、空間記憶や社会性行動に影響するなど興味深い所見を得ており、インパクトの高い論文発表となることが期待できる。

N6-methyladenosine の読み取りからスパイン形態や行動異常に至るメカニズム解明に期待したい。また、これらの成果が今後の精神疾患研究にどのように活かされていくのか、具体的な道筋や戦略を明確にすることが望まれる。

脳とこころの研究推進プログラム事業（戦略的国際脳科学研究推進プログラム）研究開発課題
事後評価報告書

代表課題名： パーキンソン病のマクロ神経回路異常の解明:先端的 MRI と人工知能による統合解析

代表機関： 順天堂大学

代表研究者： 鎌形 康司（准教授）

全研究開発期間： 平成 30 年 11 月 20 日から令和 3 年 3 月 31 日

1.総合評価

優れている。

2.評価コメント

先端的 MRI 解析におけるパーキンソン病の評価法、臨床亜型分類、神経回路特徴描出、深層学習による画像解析など、当初の目標をほぼ達成している。特に、PD 病型とメラニン MRI による黒質緻密部内の変化や、白質病変との対応など、MRI 解析によるパーキンソン病のマクロ神経回路異常の解明に大きく寄与している。

構造・拡散・機能 MRI の所見から PD の亜型分類が可能となるかは今後の検討課題である。

脳とこころの研究推進プログラム事業（戦略的国際脳科学研究推進プログラム）研究開発課題
事後評価報告書

代表課題名： 精神神経疾患治療薬が脳内で引き起こす薬理作用の解析

代表機関： 名古屋大学

代表研究者： 黒田 啓介

全研究開発期間： 平成 30 年 11 月 20 日から令和 3 年 3 月 31 日

1. 総合評価

良い。

2. 評価コメント

統合失調症、パーキンソン病、アルツハイマー型認知症などの精神神経疾患治療薬が脳内で引き起こすリン酸化シグナルを脳領域毎に包括的に解析するため、リン酸化シグナルの操作を行うための手法を開発し、マウス行動解析と組み合わせることで、治療薬が作用する脳部位や、症状を改善する作用機序を解明する研究である。側坐核の D2R-MSN は A2AR から PKA-RaP1-MEK 経路を介して嫌悪行動を制御していることを見出すなどの成果を挙げた。

複数の統合失調症治療薬間に共通する、細胞内シグナル変化および行動変化を見出すには至らず、目標であった、精神疾患治療薬が作用する脳部位や、症状を改善する作用機序については、今後も引き続き検討を加え、明確になることを期待したい。

脳とこころの研究推進プログラム事業（戦略的国際脳科学研究推進プログラム）研究開発課題
事後評価報告書

代表課題名： 多施設間・定量的脳機能計測実現に向けた MRI 標準化技術
開発

代表機関： 神戸大学

代表研究者： 國領 大介

全研究開発期間： 平成 30 年 11 月 20 日から令和 3 年 3 月 31 日

1.総合評価

良い。

2.評価コメント

多施設・異なる装置で収集された fMRI データの定量的比較を実現するために、脳形態ファントムを開発し、機能画像校正ファントム・補正アルゴリズムの開発、定量 fMRI 計測のための撮像法・定量性賦与手法の開発、ヒトに対する fMRI 計測への展開に向けた基盤技術開発を実施した。

一定の成果が得られているが、施設間・機種間で異なる MRI 画像を補正し比較しうるデータの標準化については改良が必要であり、定量的 fMRI 計測のヒトへの適用、撮像プロトコルの違いの補正方法等、未解決の問題については早期の解決を期待したい。

**脳とこころの研究推進プログラム事業（戦略的国際脳科学研究推進プログラム）研究開発課題
事後評価報告書**

代表課題名： 抗うつ薬とモノアミンの同時全脳マッピングによる、新しい SSRI 標
的脳部位の探索

代表機関： 慶應義塾大学

代表研究者： 杉浦 悠毅

全研究開発期間： 平成 30 年 11 月 20 日から令和 3 年 3 月 31 日

1. 総合評価

優れている。

2. 評価コメント

SSRI 投与による縫線核以外での作用機序の解明を目指して、高感度作用質量分析イメージング MS によりモノアミン濃度の経時変化を全脳でマッピングする手法を開発した研究である。その結果、セロトニン、ドパミン、ノルエピネフリンのマウス全脳分布アトラスを構築して、高度セロトニン集積神経核として視床室傍核と黒質を同定した。トリプトファン枯渇モデルで不安行動と相関して、背側縫線核と視床室傍核でセロトニンが半減することを見出した。また、SSRI の長期投与により縫線核と視床室傍核においてセロトニンの減少とノルエピネフリン増加が観察された。これらの新知見を基に、「長期 SSRI 投与→セロトニン調節減少→ノルエピネフリン・シグナリング増強」が SSRI の薬効に資するという仮説の検証に臨んでいる。さらに、マーモセットに $^{18}\text{O}_2$ を吸入させ、モノアミンのターンオーバーを全脳横断的に可視化した結果、大脳皮質における積極的なドパミン新規合成を見出し、げっ歯類とマーモセットの間に、モノアミンの集積パターンに大きな違いがあることが明らかにした。

一方で、これらモノアミンの集積パターンと SSRI の全脳マッピングから予想されるヒトにおける SSRI の作用機序の解明はこれからの課題である。精神疾患病態の責任部位が明確になることを期待したい。成果の論文化が望まれる。

**脳とこころの研究推進プログラム事業（戦略的国際脳科学研究推進プログラム）研究開発課題
事後評価報告書**

代表課題名： 双極性障害に対する体細胞変異の意義の解明と神経ゲノム病理学的手法の開発

代表機関： 順天堂大学(2021.3まで理化学研究所)

代表研究者： 西岡 将基（准教授）

全研究開発期間： 平成 30 年 11 月 20 日から令和 3 年 3 月 31 日

1. 総合評価

優れている。

2. 評価コメント

双極性障害に対する体細胞変異の意義を解明し、微小脳部位ごとの体細胞変異検出手法の開発を行うことを目的として、患者試料からの発生初期体細胞変異の解析と患者死後脳に対する神経ゲノム病理学的手法の確立を行った。双極性障害と体細胞変異の関連性について、計画当初の仮説が支持されるとともに、ミトコンドリア tRNA 変異という新たな知見が得られた。また、双極性障害を、生殖系列変異による重篤でレアなものから、脳部位限局的な体細胞変異までのスペクトラムとして捉える可能性が浮上し、今後の展開が期待される。

今後は、見出した体細胞変異の検証や病態への洞察の新規性を明確にすることが望ましく、期待したい。

脳とこころの研究推進プログラム事業（戦略的国際脳科学研究推進プログラム）研究開発課題
事後評価報告書

代表課題名：	神経変性疾患治療を目指した光酸素化による細胞内アミロイドの動態制御
代表機関：	東京大学
代表研究者	堀 由起子（准教授）
全研究開発期間：	平成 30 年 11 月 20 日から令和 3 年 3 月 31 日

1. 総合評価

大変優れている。

2. 評価コメント

新規触媒 2 種と、光エネルギーを用いてタウなどの細胞内アミロイドに酸素付加を行う光酸素化法を開発して、タウアミロイド形成や伝播の抑制、凝集抑制といったタウアミロイド動態制御の効果を見出しており、高く評価できる。触媒 1 では光酸素化によるタウ凝集抑制を明らかにし、脳移行性・細胞膜透過性のある触媒 2 を用いることで、*in vivo* での光酸素化によるタウ蓄積量減少効果を見出しており、応用に向けての検討は研究期間終了後も発展し、さらなる成果発信が期待される。

ヒトへの応用を考えた場合、どのようにして光照射療法を実現するのか、光酸素化はアミロイド以外に作用は

**脳とこころの研究推進プログラム事業（戦略的国際脳科学研究推進プログラム）研究開発課題
事後評価報告書**

代表課題名：	マルチスペクトル脳活動画像と機械学習によるマーモセット・ヒト 大脳皮質の局所機能モジュール解析法の開発
代表機関：	岡山大学（2021.3まで東京大学）
代表研究者：	松井 鉄平（准教授）
全研究開発期間：	平成 30 年 11 月 20 日から令和 3 年 9 月 30 日（※繰越に よる期間延長）

1.総合評価

優れている。

2.評価コメント

多波長イメージング顕微鏡の作成、多波長イメージングによる脳活動と脳血流の同時イメージングを覚醒マウスとマーモセットに適用し、機械学習を用いたカルシウムイメージングからマーモセット視覚野の自発的神経活動の機能マップの抽出、多波長イメージングから仮想的 fMRI 信号を作成し神経活動を復元する手法、ヒト rs-fMRI データから機能マップ構造の抽出など、挑戦的な課題を遂行し、成果をあげている。

一方、覚醒下マーモセットのマルチスペクトル計測が遅れており、「開発した自発的活動からの機能マップ抽出法を、マルチスペクトルイメージングで得た麻酔下および覚醒下マーモセット視覚野の脳代謝活動に適用する」目標の一部は今後の課題として残っている。また、マーモセットで確立した神経基盤をもとに、ヒトでの安静時 fMRI から大脳皮質の機能マップ・局所機能モジュールを抽出する解析手法を開発するという大目的については、今後の発展を期待したい。

**脳とこころの研究推進プログラム事業（戦略的国際脳科学研究推進プログラム）研究開発課題
事後評価報告書**

代表課題名： 筋萎縮性側索硬化症の病態発症に関連した毒性ポリペプチド
に関する研究開発

代表機関： 奈良県立医科大学

代表研究者： 森 英一郎（准教授）

全研究開発期間： 平成 30 年 11 月 20 日から令和 3 年 3 月 31 日

1. 総合評価
優れている。

2. 評価コメント

核膜孔タンパク質による物質の核・細胞質輸送機能異常を引き起こす毒性ポリペプチド標的分子を同定し、さらに Importin を介した物質輸送の阻害の機序を解明することを目標として研究開発を実施した。ALS 原因遺伝子由来の細胞毒性ポリペプチドが相分離シャペロンの抑制機能の阻害によりアミロイド化を促進して ALS の発症につながるという分子病態メカニズムを明らかにした。複数の手法を用いた研究が代表者を中心とした連携によって計画通りの成果を上げ、論文化も活発になされている。

本課題で得られた結果は *in vitro* の成績が主であることから、ヒトへの治療法開発に向けてはまだ距離があり、日本人では C9orf72 変異は少ない点も留意すべき点である。今後、得られた知見から ALS 治療戦略への提案へとつながることを期待したい。