

脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）

令和3年度～令和5年度実施32課題の事後評価結果

【事後評価の目的】

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業の運営の改善に資することを目的とする。

【事後評価の実施方法と結果の取扱い】

評価委員会は、被評価者より提出された事後評価報告書等により書面評価を行った後、下記日程によるヒアリング審査を実施した。ヒアリング審査において、研究開発課題の実施状況、成果、今後の展開等について説明を聴取し、質疑応答を行った。

- ・分野1A：10月18日(金)
- ・分野1B：10月11日(金)
- ・分野2：9月12日(木)
- ・分野3：10月11日(金)

委員会による評点及び意見等を、機構は個々の研究開発代表者に通知する。また、機構ホームページ等により、事業における研究開発の目標・実施内容・得られた成果及びその意義等、研究開発課題名・研究開発代表者の氏名及び所属機関・職名等を公表する。

【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
 - ・成果は将来的に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
 - ・成果は将来的に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
 - ・分担者等の研究開発参加者がいる場合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

・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

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。（※ 1～10点）

【事後評価対象】

#	分野等、公募研究開発課題	研究開発費の規模 （間接経費を含まない 年度当初予算）	研究開発実施 期間	課題数*
1A	理・工・医・薬・農学、情報科学、 心理・社会学等との境界領域から生 まれる脳科学に資する研究開発 （神経回路～行動）	1 課題当たり年間 12,000 千円程度	令和 3 年度～ 令和 5 年度	10
1B	理・工・医・薬・農学、情報科学、 心理・社会学等との境界領域から生 まれる脳科学に資する研究開発 （分子～神経回路）	1 課題当たり年間 12,000 千円程度	令和 3 年度～ 令和 5 年度	7
2	脳病態についてのリバースラン スレーショナル研究	1 課題当たり年間 12,000 千円程度	令和 3 年度～ 令和 5 年度	6
3	基礎研究で得たシーズの実用化に 向けたトランスレーショナル研究	1 課題当たり年間 12,000 千円程度	令和 3 年度～ 令和 5 年度	9

* 採択課題数は、それぞれの分野における応募の数に応じて予定数 8 から増減した。

【総合評価】

本事業は令和 3 年度において 32 課題を公募し採択し、領域横断的な脳科学研究と共に、脳科学研究におけるイノベーション創出に向けて萌芽的な研究開発を推進した。加えて、研究開発代表者の約 3 割以上を若手研究者として人材育成に取り組んだ。成果として、領域横断的なあるいは階層を超えた脳科学研究を可能にする技術開発、脳とこころの健康、精神疾患の再分類、精神・神経疾患の早期診断・予防および治療に資する発見や技術開発等が得られた。

32 課題の総合評点は 5.0～8.4 点に分布し、「大変優れている」が 3 課題、「優れている」が 14 課題、「良い」が 13 課題、「やや良い」が 2 課題と評価された。

脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）	
令和 3 年度～令和 5 年度 研究開発課題 事後評価結果	
代表機関名	京都大学
研究開発代表者名	坂本 雅行
研究開発課題名	光学的膜電位計測を応用した神経ネットワーク解析技術の開発

評価概要

本研究開発は、機械学習を応用したスクリーニングシステムを開発し、高 S/N 比の膜電位プローブの創出に成功した。数理チームとの連携により成果が得られ、論文を発表した。機械学習を用いた高感度の膜電位センサーの開発とその応用が提案され、効率の良い機械学習手法が開発され、膜電位センサーの高機能化が実現した。高機能カルシウムセンサーも開発された。一部未達成の項目があるものの、上述の成果は重要であり、計画を上回る成果を得たと評価された。

総合評価：優れている

脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）	
令和 3 年度～令和 5 年度 研究開発課題 事後評価結果	
代表機関名	新潟大学
研究開発代表者名	長谷川 功
研究開発課題名	言語の構造化に関わる抑制性脳回路仮説の多元的検証

評価概要

本研究開発は、Broca 野が言語記号の連結を持続的に抑制しているという仮説を検証するため、ヒト fMRI、ECoG、サル脳画像、ECoG を用いて多彩な方法でその妥当性を検証した。4 つの研究項目が立てられ、項目 1 ではヒトの fMRI 解析により Broca 野の活動と逆相関の脳領域を同定し、項目 2 ではてんかん手術中の ECoG 電極による計測を行った。項目 3 ではヒトと非ヒト霊長類の脳画像から Broca 野の相同領域を推定し、項目 4 ではサルの視覚要素からシンボルとしての意味を形成する過程での ECoG シグナルを解析した。これらの研究により、Broca 野および関連脳領域での活動解析が大きく進展し、ヒト言語理解への道筋を開拓する意義があり、医療に資するものと評価された。

総合評価：優れている

脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）	
令和 3 年度～令和 5 年度 研究開発課題 事後評価結果	
代表機関名	東京大学
研究開発代表者名	船水 章大
研究開発課題名	実時間 AI による推論型行動戦略の脳機能・回路予測

評価概要

本研究開発は、推論型行動戦略に必要なマウスの行動実験「状態推定課題」を通じて、皮質-基底核回路の神経活動を多細胞同時計測し、リアル・サイバー融合 AI を構築することで、マウスの行動・神経活動・神経回路の再現と予測を目指したものである。計画は概ね順調に進展し、学術的に意義のある結果が得られたと評価された。一方で、計画の一部が未達成であるという指摘があった。

総合評価：優れている

脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）	
令和 3 年度～令和 5 年度 研究開発課題 事後評価結果	
代表機関名	筑波大学
研究開発代表者名	坂口 昌徳
研究開発課題名	意識の動作原理に関する研究開発

評価概要

本研究開発は、脳波と神経集団活動を統合した自動分析器の開発や、脳の状態遷移を検出するための数理解析を通じて、記憶と睡眠という解析困難ながら重要な研究対象に対して、多様な実験動物を含め様々な実験手法を用い、学術的に意義のある成果を挙げたと評価された。脳状態の特徴抽出手法の開発、深層学習ネットワークによる脳波と神経集団活動のリアルタイム自動特徴抽出に成功し、トカゲの海馬におけるリップル波も同定され、海馬の新生ニューロンを光遺伝学で抑制する実験も行われた。一方で、特定の状態における局所神経活動と記憶機能との因果関係の解明について、さらなる取組が期待されるとの評価があった。

総合評価：優れている

脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）	
令和３年度～令和５年度 研究開発課題 事後評価結果	
代表機関名	大阪大学
研究開発代表者名	勢力 薫
研究開発課題名	行動制御を担う神経活動と神経投射の統合イメージング解析システムの開発

評価概要

本研究開発は、行動制御や薬物の治療効果に関わる活動・回路構造を細胞レベルで解明する技術開発を目指し、情動行動や疾患様の行動変化と相関する細胞の神経活動と軸索投射全脳マップの両情報を取得することを目指した。多点ファイバー内視鏡装置の開発や光誘導型の細胞軸索標識技術の開発が計画され、装置自体は完成し、イメージングと光照射も可能となった。光依存的に活性化する Cre 組み換え酵素を用いて細胞種特異的かつ光依存的な遺伝子発現を検証した。研究は概ね順調に進展したと評価される一方で、特定の状態における局所神経活動と記憶機能との因果関係の解明について、不十分なためさらなる取組が必要と評価された。

総合評価：良い

脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）	
令和３年度～令和５年度 研究開発課題 事後評価結果	
代表機関名	自然科学研究機構生理学研究所
研究開発代表者名	磯田 昌岐
研究開発課題名	社会的認知機能の神経基盤の解明に向けたマカクザル新規実験手法の開発と社会脳仮説の検証

評価概要

本研究開発は、社会的認知機能の神経機構の解明を目指し、マカクザルをモデル動物とする新規の実験手法の開発と社会脳に関する機能仮説の検証を行ったものである。当初の目的はほぼ達成されており、順調に研究が進展したと評価された。挑戦的で独創性の高いサル２個体の自由行動下での社会関連行動の評価系の構築や、映像を介した共同作業系の確立、化学遺伝学による扁桃体からの投射の抑制、オキシトシンの効果の評価、腹側運動前野等の神経活動計測、視覚情報の遮断と予測誤差に対する神経活動の変化の測定を実施した。一方で、研究項目間の有機的連携及び論文発表の必要性、相乗効果としての発展が今後に期待されると評価された。

総合評価：良い

脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）	
令和 3 年度～令和 5 年度 研究開発課題 事後評価結果	
代表機関名	東京科学大学（東京医科歯科大学）
研究開発代表者名	平 理一郎
研究開発課題名	大規模 2 光子コネクトムクス

評価概要

本研究開発は、最大直径 7mm を有する広視野 2 光子顕微鏡(Dual Independent Enhanced Scan Engines for Large field-of-view Two-Photon, Diesel2p)をさらに開発し、2 光子イメージングによる 100 万細胞の活動同時記録やコネクトムクス、多細胞の 2 光子カルシウムイメージングを洗練させる技術拡張、責任シナプスの同定と抑制の方法論開発を行うことにより、大脳皮質領野間活動の協調性原理を解明することを主な目的とした。数十万細胞の活動記録や、企業との共同開発、市販の 2 光子顕微鏡よりも圧倒的に安価かつ柔軟性のある広視野 2 光子顕微鏡の開発等の成果をあげたと評価された。一方で、複数の技術的問題が未解決であり、今後の取り組みが期待される。

総合評価：良い

脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）	
令和 3 年度～令和 5 年度 研究開発課題 事後評価結果	
代表機関名	富山大学
研究開発代表者名	宮本 大祐
研究開発課題名	こころの治療を目指した睡眠脳ネットワークのイメージングと光操作

評価概要

本研究開発は、恐怖記憶の潜在化と顕在化における睡眠の役割を行動レベルで調べ、細胞種選択的な光学顕微技術を開発し、脳の認知行動機能の神経回路基盤を明らかにすることを目指したものである。研究は概ね順調に当初の目的を達成し、行動レベルで恐怖記憶の潜在化と顕在化における睡眠の役割を中心に、画像解析の高度化を含めて一定の成果を挙げたと評価される一方で、光学技術開発の成果が不明確で、また、論文発表が不足していると指摘された。

総合評価：良い

脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）	
令和 3 年度～令和 5 年度 研究開発課題 事後評価結果	
代表機関名	名古屋大学
研究開発代表者名	片岡 直也
研究開発課題名	ストレス状態のこころを読み解く境界横断型研究

評価概要

本研究開発は、様々なストレス環境に晒された神経回路と末梢の免疫細胞活動の変化を解析し、ストレス関連疾患や精神疾患の理解を深めることを目的とした。概ね順調に、快情動と不快情動を誘発する条件の設定、マルチファイバーフォトメトリーによる複数の脳領域の神経活動の同時計測、負の情動に伴う脳活動計測研究等を進展させ、心理ストレス負荷と特定の自己免疫疾患の病態悪化との関係を示す等の結果を得た。一方で、後半の研究課題に未達が見られ、疾患のメカニズム研究において今後の発展が期待される。

総合評価：良い

脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）	
令和 3 年度～令和 5 年度 研究開発課題 事後評価結果	
代表機関名	奈良県立医科大学
研究開発代表者名	山室 和彦
研究開発課題名	前頭前野マイクロサーキット数理モデル構築によるニューロモジュレーション作用機序の解明

評価概要

本研究開発は、前頭前野の神経回路におけるシナプス入力 of 興奮抑制バランスや脳深部刺激の影響を解析し、精神疾患に対する治療法の有効性と作用機序を解明することを目的とした。研究項目 1 では、幼弱期隔離マウスを用いた解析で一定の成果を上げ、一方で特定染色体領域重複自閉症マウスモデルの研究成果が不足している。研究項目 2 では、スパイクタイミング推定の方法論を確立したが、脳深部刺激の効果解析には至っていない。総合的には、計画した成果が得られたと評価された。

総合評価：良い

脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）	
令和３年度～令和５年度 研究開発課題 事後評価結果	
代表機関名	東京大学
研究開発代表者名	平林 祐介
研究開発課題名	大脳皮質ニューロンの軸索伸長における細胞内微細構造制御に関する研究開発

評価概要

本研究開発は、軸索伸長とミトコンドリアの関係を多角的に解析し、初代培養ニューロンでのミトコンドリアの局在及び小胞体接触と、成長円錐の伸長速度の相関を明らかにした。光学顕微鏡－電子顕微鏡相関技術（CLEM）や AI を用いた電顕画像トレース法（PHILOW）の開発、走査型イオンコンダクタンス顕微鏡（SICM）を用いた解析や長期ライブイメージング法等の活用や、さらに、マウス大脳皮質興奮性ニューロンの軸索ミトコンドリアの特質に関する発見も注目に値する。米国神経科学会での賞獲得など国際的にも評価が高く、また技術は、神経科学だけでなく他分野への波及効果が期待されるものである。今後、成長円錐におけるオルガネラ制御のメカニズムや意義について、解明が待たれる。

総合評価：大変優れている

脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）	
令和 3 年度～令和 5 年度 研究開発課題 事後評価結果	
代表機関名	九州大学
研究開発代表者名	今井 猛
研究開発課題名	光学顕微鏡を用いたコネクトーム解析技術の開発

評価概要

本研究開発は、マウス脳の長距離投射解析を実現した。マウス大脳領域間（皮質・視床）投射の解析において、1 細胞をトレースできるように、AAV ベクターを工夫し、ニューロンの細胞質、プレシナプス、ポストシナプスを多種類の蛍光蛋白質を発現させて標識（長距離投射を多重解析するための蛍光バーコード標識法）、透明化法と超解像顕微鏡を用いて解析する方法等も開発した。視覚野の 2 光子 Ca^{2+} イメージングで方位選択性神経細胞の観察や、局所回路結合をシナプスレベルで計測する手法も有用である。研究の発展について学術変革 A の採択が示すように期待できる点や、論文発表についても高く評価された。今後、観察ツールの開発競争が激しい中で特長を活かした応用を含めた研究発展と、広く研究者に利用されるための技術・情報提供が期待される。

総合評価：大変優れている

脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）	
令和３年度～令和５年度 研究開発課題 事後評価結果	
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	村松 里衣子
研究開発課題名	筋萎縮性側索硬化症における神経変性誘導機序の同定とその制御

評価概要

本研究開発は、ALS モデルマウスを用いた病態解析を行い、血漿中の特定脂質の低下を見出し、それらの補充により特定種類細胞の細胞死を抑制できることを示した。また、神経筋接合部変性誘導物質として特定蛋白質を同定し、その中和抗体が症状進行を抑制することを示した。さらに、ALS 患者の検体においても当該蛋白質濃度が高値であることを確認し、また、血中濃度の変化を調べる臨床研究や治療化合物の開発に取り組んだ。これらの成果は、ALS の発症機序解明のパラダイムシフトと治療法開発につながる重要な発見であると高く評価された。キーになる液性因子についての論文発表はこれからであり、また、実験的証拠を固めて論文発表や治療法の特許を今後目指す必要がある。

総合評価：優れている

脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）	
令和３年度～令和５年度 研究開発課題 事後評価結果	
代表機関名	東邦大学
研究開発代表者名	上田（石原） 奈津実
研究開発課題名	記憶固定化の基盤となるオルガネラ移動の分子機構の解明

評価概要

本研究開発は、記憶固定化をオルガネラの移動が制御するという現象に着目したユニークなスタートラインから、SEPT3 と Myosin-Va の相互作用を介した特定オルガネラのスパインへの侵入が記憶固定化に与える影響を解明することを目的とした。SEPT3 欠損マウスを用いた実験で、神経活動依存的な特定オルガネラのスパインへの伸展が記憶固定化と関連することを示し、Enriched Environment による記憶固定化障害の回復も確認し、SEPT3 と Myosin-Va の協調作用が記憶固定化に重要であること等を明らかにした。また、Ca²⁺依存的な SEPT3 と Myosin-Va の相互作用を介した新たな分子的機序を提示し、その機序を活用した介入技術を開発した点も評価できる。一方今後に望まれることとして、認知機能低下への介入方法開発につなげることや、メカニズムの詳細な解明、および課題の成果の論文発表が指摘された。

総合評価：優れている

脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）	
令和 3 年度～令和 5 年度 研究開発課題 事後評価結果	
代表機関名	自然科学研究機構生理学研究所
研究開発代表者名	吉村 由美子
研究開発課題名	大脳皮質可塑性誘導の原則と神経基盤を検索する階層横断的研究

評価概要

本研究開発は、マウス視覚野 6b 層ニューロンの視覚可塑性とその神経回路基盤を明らかにし、T 型 Ca^{2+} チャンネルと $\text{TNF}\alpha$ の関与を示したこと等が評価された。特に、眼優位性の標識技術とスライス電気生理を組み合わせ、発達期の経験に依存した可塑的变化を細胞レベルで、神経回路変化の実態とその分子機序を解明したこと、および技術の確立が顕著な成果に挙げられる。一方で今後において、分子機序の解明やモデル計算と実験との連携を発展させる取り組みが望まれると評価された。

総合評価：優れている

脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）	
令和 3 年度～令和 5 年度 研究開発課題 事後評価結果	
代表機関名	理化学研究所
研究開発代表者名	田中 元雅
研究開発課題名	選択的翻訳解析技術による鬱症状の発現分子機序解明

評価概要

本研究開発は、うつ病における翻訳異常の仮説に基づき、マウス興奮性神経細胞の翻訳中リボゾームを解析する有用な技術である Ribo-Seq を開発し、シナプス機能や神経成長に関連する遺伝子群のタンパク質合成低下を明らかにした。ケタミン投与による回復傾向や神経活動依存的翻訳の解析技術の確立など、多数の成果が得られたと評価された一方で、今後、うつ症状との因果関係やケタミン作用の分子メカニズムの解明、及び技術汎用化が求められると評価された。

総合評価：良い

脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）	
令和３年度～令和５年度 研究開発課題 事後評価結果	
代表機関名	東京大学
研究開発代表者名	根東 覚
研究開発課題名	シナプスレベルでの脳病態解析に向けた新規生体光学イメージング技術の開発

評価概要

本研究開発は、シナプスの構造的変化と機能的変化の関連を解明するための基盤を構築することを目指すとし、「シナプス計測・制御のためのイメージング技術」と「興奮性・抑制性シナプスのマッピングのためのプラットフォーム」の２つの項目に取り組んだが、当初掲げた技術開発は途上であり、論文発表も少ないと評価された。特に、ライブマウスの観察、同時マルチカラー撮影、蛍光信号の高強度化、広視野化が未達成であり、また、計画通りの部品の調達ができなかったという事情への対処に問題があったと評価された。

総合評価：やや良い

脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）	
令和 3 年度～令和 5 年度 研究開発課題 事後評価結果	
代表機関名	熊本大学
研究開発代表者名	矢吹 悌
研究開発課題名	RNA 相転移によるシヌクレイノパチー発症機序の解明

評価概要

本研究開発は、シヌクレイノパチー発症のメカニズムとして、G4RNA とよぶ RNA による構造体が α シヌクレイン (α Syn) 凝集の核となることを解明し、さらに治療薬の開発を目指した。シナプス関連分子 mRNA 上の G4 構造が凝集体に隔離されることでタンパク質翻訳が低下し、シナプス機能障害が誘導されること、G4RNA が神経変性疾患に共通する細胞内分子メカニズムであることが示唆された。凝集体の伝播に関する動物実験の遅れに対する指摘もあったが、新規シヌクレイノパチー発症メカニズムの解明、治療薬候補の同定と前臨床での有効性確認等のほとんどの研究項目で高い達成度を示していること、そして、神経変性疾患の分子メカニズム研究に新たな展開をもたらす可能性があるとして、高く評価された。

総合評価：大変優れている

脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）	
令和 3 年度～令和 5 年度 研究開発課題 事後評価結果	
代表機関名	名古屋大学
研究開発代表者名	深田 優子
研究開発課題名	LGI1-ADAM22 分子経路の機能破綻による高次脳機能障害の病態解明

評価概要

本研究開発は、LGI1-ADAM22-PSD95 経路の高次脳機能における役割と、脳機能に必要な LGI1-ADAM22 の量と神経細胞種を明らかにし、さらに、LGI1-ADAM22-PSD95 経路の強化による脳機能賦活剤や脳内 LGI1 定量法の開発に繋がる明確なエビデンスを得る事を目的とした。結果、高次脳機能障害における LGI1-ADAM22 経路の役割、及び脳機能発現に必要な LGI1-ADAM22 の量と神経細胞種の知見や、LGI1-ADAM22 経路を賦活する薬物の探索に繋がる成果を得た。知財確保が不十分であるとの指摘もあったが、LGI1-ADAM22 分子経路のヒト変異（バリエーション）情報を活用した国際共同研究をさらに発展させて、ADAM22 てんかん性脳症という新しい疾患分類を Brain 誌に報告するなど、研究の着実な進展が高く評価された。老化にともなう認知機能の低下のような比較的広範な病態との関係の解明等の発展が今後望まれる。

総合評価：優れている

脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）	
令和 3 年度～令和 5 年度 研究開発課題 事後評価結果	
代表機関名	名古屋大学
研究開発代表者名	佐橋 健太郎
研究開発課題名	FLNA を標的とした進行性核上性麻痺の病態解明と治療法開発

評価概要

本研究開発は、FLNA トランスジェニックマウス等を活用して進行性核上性麻痺（PSP）の病態解明と治療法開発を目指すものである。FLNA がタウ蛋白の制御因子として PSP を惹起する機序可能性を導いていたことを踏まえ、本研究開発では、ドライバーとしての FLNA が寄与するタウ病態およびタウ非介在性病態の解明を進め、PSP も含めた広くタウオパチーに対する FLNA 標的治療の開発を行うことを目標とし、FLNA がタウ病理形成のドライバー因子であることや核酸医薬による治療法の可能性を示した点等が、概ね達成されたと評価された。一方で、一部の研究項目の未達成が指摘され、本課題の成果のさらなる論文発表が待たれる。

総合評価：優れている

脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）	
令和 3 年度～令和 5 年度 研究開発課題 事後評価結果	
代表機関名	東京大学
研究開発代表者名	菊地 正隆
研究開発課題名	日本人剖検脳を用いた脳細胞種別認知症マルチオミックス解析

評価概要

アルツハイマー型認知症（AD）の病態は不均一であり、治療薬の奏功率や副作用リスクに大きな影響を与えることへの対応として、本研究開発は、日本人データ（日本人剖検脳を用いたバルク RNA-seq 解析、シングル核 RNA-seq、空間トランスクリプトーム解析等）を用いて遺伝的素因に基づく AD 患者のサブタイピングを行い、脳細胞種を考慮したポリジェニックリスクスコア（PRS）モデルを構築するものである。これにより、層別化した AD 患者群の分子メカニズムの違いを明らかにし、創薬及び治療法開発に資する成果を得た点が評価された。ミクログリアの反応性にも着目しており、副作用や効果も含めた今後の治療への示唆が大きい。一方で、論文化の遅れや他グループの論文内容との比較、および PRS のみならず pathway の検証を加えた発症モデルの構築が今後の課題であると評価された。

総合評価：優れている

脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）	
令和3年度～令和5年度 研究開発課題 事後評価結果	
代表機関名	理化学研究所
研究開発代表者名	高木（林） 朗子
研究開発課題名	エフェクトサイズの大きな責任分子シグナルと臨床症状に立脚した精神疾患モデル系の創出

評価概要

本研究開発は、SETD1A および CHD8 に注目し、疾患モデルを基礎から解析するためのプラットフォームを構築し、疾患病態生理のメカニズムを強く示唆する所見を得た点、手法開発と基盤構築に加えて他機関との連携による研究の広がり等が評価された。統合失調症や自閉スペクトラム症は強い遺伝負因を持つため、エフェクトサイズの大きい遺伝子変異に着目した疾患モデルは、生物学的に均一性が高く、基礎研究と臨床研究をつなぐ双方向性トランスレーショナル研究の軸となる。一方で、特許出願など実用化に向けた取り組みが不足している点が今後の課題であると指摘された。

総合評価：優れている

脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）	
令和 3 年度～令和 5 年度 研究開発課題 事後評価結果	
代表機関名	東京大学
研究開発代表者名	奥山 輝大
研究開発課題名	高感度遺伝学 MRI 法による精神疾患全脳病態エンングラムのリバース・トランスレーション研究

評価概要

本研究開発は、高感度遺伝学 MRI（gMRI）による解析の基盤を確立し、疾患モデルマウスの脳内で神経活動依存的な神経機能の変化を高解像度かつ全脳レベルで可視化する新技術の開発に取り組んだ。特に、エンングラム細胞の機能解析技術を MRI に応用し、精神疾患の病態エンングラム細胞を全脳レベルで可視化することを目指した。研究の中核をなす問いが先進的で、ツールの開発が進んでおり、精神疾患にとどまらない将来の発展性があると評価された。一方で、病態エンングラム細胞の可視化系の構築が不十分で全脳エンングラムを示す解像度には至っていないこと、うつ病モデルマウスでのエンングラム細胞検出や病態エンングラム細胞の経時変化及びモデル動物への適用が未検討であり、in vivo での検討が多く残されている。

総合評価：良い

脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）	
令和３年度～令和５年度 研究開発課題 事後評価結果	
代表機関名	東京科学大学（東京医科歯科大学）
研究開発代表者名	清水 重臣
研究開発課題名	新規オートファジー変調による神経変性疾患の同定と創薬開発研究

評価概要

本研究開発は、従来のものと起源の異なる新規オートファジーの変調によって細胞障害が生じることを明らかにし、死後脳解析を行い、新規オートファジーの機能低下を確認した。これにより、研究代表者が提唱する「新規オートファジーの変調を原因とする神経変性疾患」という概念にエビデンスを提供した。疾患モデルマウスを作製し、新規オートファジーの変調によって神経変性疾患が生じることを示し、新規オートファジー誘導化合物を合成して高活性化合物を取得したことも評価された。一方で、特許化ができていない点、また、新規オートファジーの変調が神経疾患を引き起こしたのか結果としてオートファジーによるクリアランスが低下している状況なのか検証する必要性への指摘があった。本研究を発展させ、新規オートファジーの変調に起因する具体的な変性疾患に対する臨床上の課題解決が期待される。

総合評価：優れている

脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）	
令和3年度～令和5年度 研究開発課題 事後評価結果	
代表機関名	東京科学大学（東京医科歯科大学）
研究開発代表者名	吉岡 耕太郎
研究開発課題名	トランスフェリン介在性中枢神経送達を利用した髄腔内投与型オーバーハングヘテロ二本鎖核酸の研究開発

評価概要

本研究開発は、核酸医薬の髄腔内投与における物理・化学・生物学的特性と核酸分子構造の相関関係を解明し、神経難病やがんなどの治療法開発を目指したものである。研究により、オーバーハングヘテロ二本鎖核酸（ODO）技術を基盤に、髄腔内投与型核酸医薬の安全性と効果を向上させる成果が得られたと評価された。新規修飾によりアンチセンス核酸鎖の脳神経毒性が改善されることをアルツハイマー型認知症モデルマウスで実証し、カニクイザルの髄腔内投与により、新規 MOE 修飾された ODO 核酸が従来の一本鎖アンチセンス薬で生じる重篤な中枢毒性を示さないことを確認。これにより、二本鎖核酸医薬の安全性を改善するための複数の問題を解決し、知財化と論文化を達成した。

総合評価：優れている

脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）	
令和3年度～令和5年度 研究開発課題 事後評価結果	
代表機関名	京都大学
研究開発代表者名	小林 亜希子
研究開発課題名	グリア機能制御による脳神経炎症抑制薬の研究開発

評価概要

本研究開発は、アルツハイマー病およびパーキンソン病モデルマウスを用いて、化合物アルジャーノン2 (ALG2) の神経炎症抑制効果と神経新生促進効果を検証し、臨床応用に向けた基盤を築くことを目的とした。研究により、ALG2 が神経炎症を抑制し、神経新生を促進することが示され、今後の治療法開発に繋がる成果が得られたと評価された。ただし、ALG2 の作用が、抗炎症という点で共通するのか、機序については炎症抑制という範囲を超えており、さらなる検討が必要であると評価された。また、App ノックインマウス系統の使用についても検討が必要と評価された。

総合評価：優れている

脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）	
令和3年度～令和5年度 研究開発課題 事後評価結果	
代表機関名	大阪公立大学
研究開発代表者名	近藤 誠
研究開発課題名	治療抵抗性うつ病に対する新規治療薬の開発

評価概要

本研究開発は、ケタミンの抗うつ作用メカニズムを治療抵抗性のうつ病に関して、新規抗うつ剤の開発を目指したものである。達成度が高く、PCT出願の特許も申請され、また若手枠で採択された研究開発代表者がPIとして独立した。ケタミンによる抗うつ効果の分子メカニズムの一つを新たに見出し、今後の治療法開発に繋がる成果が得られたと評価された。治療抵抗性のうつ病に対する新規抗うつ剤開発への展開が期待される。一方で、成果のさらなる論文発表、そしてアゴニストかアンタゴニストかの明確化を含めた作用の詳細説明については今後の課題であると評価された。

総合評価：良い

脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）	
令和３年度～令和５年度 研究開発課題 事後評価結果	
代表機関名	名古屋大学
研究開発代表者名	池田 匡志
研究開発課題名	Polygenic モデルに基づく精神疾患治療反応予測法開発と新規候補遺伝子同定

評価概要

本研究開発は、精神疾患の病態解明や治療法確立のために、Polygenic Risk Score（PRS）を用いて遺伝的リスクを解析し、気分障害患者の薬理遺伝学的グルーピングを目指したものである。研究により、PRS を基にした解析が新たな治療法開発に繋がる可能性が示され、今後の臨床応用が期待されると評価された。GWAS データから計算される PRS を臨床に役立てることに焦点を当て、サンプル数を増やすことを企図しており、将来的には、1-2 週間で PRS が精神科医に提供できるシステムを整え、大規模な臨床研究を実行し、ゲノム医療の実践を目指している。一方で、特許化の取組の弱さ、成果報告については十分とは言えない点、作用化合物が想定通りの効果であるかの検証ができていない点が、今後の課題である。

総合評価：良い

脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）	
令和３年度～令和５年度 研究開発課題 事後評価結果	
代表機関名	東北大学
研究開発代表者名	森口 茂樹
研究開発課題名	アルツハイマー病中核・周辺症状を改善する新規治療薬の開発

評価概要

本研究開発において、脳における KATP チャンネル抑制作用による認知機能改善効果のメカニズムを証明し、アルツハイマー病（AD）の脳糖尿病仮説が世界で初めて科学的な実証に繋がられた。認知機能の改善と周辺症状の改善の両面での治療効果が期待される新薬を製薬企業にライセンス導出することを目標として展開する研究であり、着実に成果をあげ、臨床試験への基盤が築かれたと評価された。一方で、個別の効果において他の薬品に対する優位性を示せるかどうか、および周辺症状への対応については今後の課題である。

総合評価：良い

脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）	
令和３年度～令和５年度 研究開発課題 事後評価結果	
代表機関名	東京科学大学（東京医科歯科大学）
研究開発代表者名	藤田 慶大
研究開発課題名	神経変性疾患横断的に適応可能な新規中分子医薬品 7-Histidine 開発

評価概要

本研究開発は、当該研究グループにおいて見出したペプチド医薬候補の効果に関する基礎研究であり、前頭側頭葉変性症とハンチントン病治療薬を対象に、経鼻投与による中枢移行性と低毒性を示す中分子医薬の可能性を探るものである。研究により、当該ペプチドの細胞透過性向上によって医薬品実用化が期待され、今後の治療法開発に繋がる成果が得られたと評価された。一方で、特許・論文発表は不十分とされ、今後、論文発表とヒトへの応用に向けてのさらなる取り組み、また、ハンチントン病に加えアルツハイマー病・前頭側頭葉変性症治療への展開が期待されるとの指摘があった。

総合評価：良い

脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）	
令和３年度～令和５年度 研究開発課題 事後評価結果	
代表機関名	大阪大学
研究開発代表者名	長野 清一
研究開発課題名	制御性 T 細胞を介した筋萎縮性側索硬化症の病態機序の解明と治療法の開発

評価概要

本研究開発は、制御性 T 細胞（Treg）投与による ALS 病態の抑制を目指し、特異的に活性化・増殖した Treg の重要性を明らかにすることを目的とした。研究により、Treg の神経炎症抑制効果や神経保護作用が示され、今後の治療法開発に繋がる成果が得られたと評価された。一方、特許が取得されていない点や結果が十分に出ていないとの指摘を受けた。パイロット的な stable Treg およびリンパ組織中の内在性 Treg を ALS モデルマウスに投与したが、十分な抑制効果は得られていない。特異的に活性化・増殖した Treg が重要であることが示唆されており、今後の研究が期待される。ALS 治療の実臨床で寿命の延伸が可能になるかが課題である。

総合評価：良い

脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト）	
令和3年度～令和5年度 研究開発課題 事後評価結果	
代表機関名	理化学研究所
研究開発代表者名	笹栗 弘貴
研究開発課題名	神経変性疾患の新規遺伝子治療確立に向けた生体内塩基編集による APOE 遺伝子型変換

評価概要

本課題において、Deep mutational scanning と呼ばれる網羅的変異体スクリーニングと構造情報を組み合わせた分子改変基盤を確立し、それによる小型 AsCas12f 分子の活性を SpCas9 と同等以上にまで向上させた成果（Hino et al., Cell, 2023）など、一定の評価を得た。一方で、2年度目以降のマイルストーン（AAV ベクター開発・作製・改良、マウスモデルにおける塩基編集技術による APOE 遺伝子型変換）に未達があること、課題遂行期間中に発表された論文は分担研究者のものであり、マイルストーンの達成不足が指摘された。AAV ベクターを用いた塩基編集ツールの発現量が不十分で、明らかな生体内塩基編集を示すことができていない。今後の取り組みが期待されると評価された。

総合評価：やや良い

『脳とこころの研究推進プログラム（領域横断的かつ萌芽的脳研究プログラム）』

課題評価委員会 委員名簿

（敬称略 50音順）

【分野1A】境界領域から生まれる脳科学に資する研究開発（神経回路～行動）

今水寛 東京大学 大学院人文社会系研究科 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・生化学講座第一教室 教授
岡部繁男 東京大学大学院 医学系研究科 神経細胞生物学 教授
木村實 玉川学園 玉川大学 脳科学研究所 名誉教授 特別研究員
○和田圭司 国立精神・神経医療研究センター 顧問

【分野1B】：境界領域から生まれる脳科学に資する研究開発（分子～神経回路）

○飯野正光 東京大学 国際高等研究所ニューロインテリジェンス国際研究機構
機構長特別補佐（特命教授）

武田洋幸 京都産業大学 生命科学部 教授
中山啓子 東京科学大学/東北大学 大学院医学系研究科 教授
原田慶恵 大阪大学 蛋白質研究所 教授
古屋敷智之 神戸大学 大学院医学系研究科 薬理学分野 教授
渡辺雅彦 北海道大学 大学院医学研究院 教授

【分野2】脳病態についてのリバーストランスレーショナル研究

一條秀憲 東京科学大学 高等研究院 特別栄誉教授
井上和秀 九州大学 高等研究院 特別主幹教授
○岡野栄之 慶應義塾大学 教授
小野寺理 新潟大学 脳研究所臨床神経科学部門 神経内科学分野 教授
郭伸 東京医科大学 神経学分野 兼任教授
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
高橋良輔 京都大学 学術研究展開センター 特定教授

【分野3】基礎研究で得たシーズの実用化に向けたトランスレーショナル研究

◎大隅典子 東北大学 大学院医学系研究科 副学長/教授
梶龍児 徳島大学 産学連携センター難治性神経疾患病態研究部門 特任教授
繁田雅弘 東京慈恵会医科大学 精神医学講座 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 学長
中島元夫 SBI ファーマ株式会社 開発本部 取締役執行役員 開発本部長
平澤恵理 順天堂大学 大学院医学研究科 老人性疾患病態・治療センター
山口照英 日本薬科大学 特任教授/客員教授

◎評価委員長、○評価副委員長