

平成 28 年度

「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」

中間・事後評価報告書

平成 28 年 10 月

「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」中間事後評価委員会

## 目次

|                                        |    |
|----------------------------------------|----|
| I. はじめに.....                           | 2  |
| II. 評価について.....                        | 3  |
| (1) 評価項目 .....                         | 3  |
| (2) 評価区分 .....                         | 4  |
| (3) 評価基準 .....                         | 5  |
| III. 中核拠点：中間評価結果（3年目） .....            | 7  |
| (1) 中核拠点の全体評価 .....                    | 7  |
| (2) 代表機関の各研究課題を4つのテーマで分類したパートの評価 ..... | 9  |
| (3) 参画機関 .....                         | 12 |
| IV. 臨床研究グループ：中間評価結果（3年目） .....         | 15 |
| (1) 臨床研究グループの全体評価 .....                | 15 |
| (2) 臨床研究総括チーム .....                    | 16 |
| (3) 疾患研究チーム（精神疾患） .....                | 19 |
| (4) 疾患研究チーム（神経変性疾患） .....              | 22 |
| (5) 疾患研究チーム（脳血管障害等） .....              | 25 |
| V. 技術開発個別課題：事後評価結果.....                | 28 |
| (1) 霊長類脳構造・機能マップ作成効率化のための技術開発等 .....   | 28 |
| (2) 革新的な技術開発 .....                     | 36 |
| III. おわりに.....                         | 51 |
| IV. 参考資料.....                          | 52 |

## 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・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と考えられている。

脳科学研究の分野では、近年の計測技術や情報処理技術の発展等を踏まえた世界的な大きな動きとして、米国では 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<sup>※1</sup>が発表され、欧州では 2013 年 1 月にヒューマンブレインプロジェクト<sup>※2</sup>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ている。我が国においても、直面する様々な課題の克服に向け、脳科学研究に対する社会からの期待はますます高まっている状況と言える。

このような動向を踏まえ、我が国が強みを持つ霊長類（マーモセット等）の遺伝子操作技術、光学系技術等のさらなる効率化・高度化を行うことにより、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・基盤整備を加速させるため、平成 26 年度より「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」と称す）を開始することとし、中核拠点（研究開発期間 10 年）、臨床研究グループ（同 5 年）、技術開発個別課題（同 3 年）の研究が開始された。

平成 28 年度は、革新脳が開始して 3 年度目にあたり、中核拠点および臨床研究グループについては中間評価を、また本年度で終了となる技術開発個別課題については、事後評価を実施した。

評価においては、進捗状況、これまでに得られた成果および今後の展望等について公正な評価を実施することを目的として「革新脳 課題評価委員会」を設置し、平成 28 年 6 月から約 4 か月の期間をかけ、書面による評価およびヒアリング評価を実施した。

本評価報告書は、それらの結果を取りまとめたものである。

※1「ブレインイニシアティブ（BRAIN (Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies) Initiative)」は、神経疾患や精神疾患を治療するためには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。

※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もに採択。ICT 統合基盤研究プラットフォームをコアとし、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。

## Ⅱ. 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、次のとおりである。

#### 1-1) 中間評価

##### ①研究開発進捗状況について

- ・研究開発計画に対する進捗状況はどうか

##### ②研究開発成果について

- ・成果が着実に得られているか
- ・成果の水準はどうか
- ・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総合評価

##### ①～④及び下記の事項を勘案して総合評価する

- ・生命倫理、安全対策に対する法令等を遵守した計画となっているか
- ・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、中断・中止等の措置が必要か

#### 1-2) 事後評価

##### ①研究開発達成状況について

- ・研究開発計画に対する達成状況はどうか

##### ②研究開発成果について

- ・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総合評価

### ①～④及び下記の事項を勘案して総合評価する

- ・ 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今後の計画の妥当性について（課題の延長を希望する課題に対する追加項目）

- ・ 研究を延長した場合に格段の成果が見込まれるか
- ・ 延長期間において革新脳プロジェクトの全体計画の推進にどのように貢献するか

## （２） 評価区分

### 2-1) 中間評価

中間評価は、下記で示す区分ごとに行なった。

#### a) 中核拠点

##### 1. 中核拠点の全体評価

##### 2. 代表機関の各研究課題を４つのテーマで分類したパートの評価

- ① MRI を中心とした構造・機能マップ
- ② トレーサーを中心とした構造・機能マップ
- ③ 革新的技術開発
- ④ データベース、データ解析

##### 3. 参画機関の評価

#### b) 臨床研究グループ

##### 1. 臨床研究グループの全体評価

##### 2. 臨床研究総括チーム

- ・ チーム全体評価
- ・ 各研究課題を２つのテーマで分類したパートの評価
  - ① 臨床データベースによる回路同定
  - ② 中核拠点・マーマセツト研究－疾患チーム・ヒト研究連結のための詳細マッピング

##### 3. 疾患研究チーム（精神疾患）

- ・ チーム全体評価
- ・ 各研究課題を２つのテーマで分類したパートの評価
  - ① 精神疾患の回路病態
  - ② 精神疾患の分子病態

##### 4. 疾患研究チーム（神経変性疾患）

- ・ チーム全体評価
- ・ 各研究課題を２つのテーマで分類したパートの評価
  - ① アルツハイマー病及びレビー小体型認知症
  - ② 前頭側頭葉変性症

## 5. 疾患研究チーム（脳血管障害等）

- ・ チーム全体評価
- ・ 各研究課題を2つのテーマで分類したパートの評価
  - ① トランスレータブルな脳行動指標開発（疾患・病態研究）
  - ② 脳可塑性・機能回復指標開発（機能回復・技術開発）

### 2-2) 事後評価

- a) 技術開発個別課題（効率化） 各課題の評価
- b) 技術開発個別課題（革新的） 各課題の評価

## （3） 評価基準

### 3-1) 中間評価

- a) 中核拠点全体（プロジェクトリーダー）、臨床研究グループ全体（グループリーダー）、臨床研究グループ各チーム全体（チームリーダー）に対する評価

| 総合評価 | 評価内容                                                                                       |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| A    | 進捗状況、得られた成果及びリーダーのマネジメントは、大変優れている。                                                         |
| B    | 進捗状況、得られた成果及びリーダーのマネジメントは優れており、次年度以降も引き続き実施することが適当である。                                     |
| C    | 進捗状況、得られた成果及びリーダーのマネジメントは十分とはいえず、次年度以降の規模については、縮小もあり得ると考えられる。                              |
| D    | 進捗状況及び得られた成果は、当初の目的から遅れており、リーダーのマネジメントも十分とはいえず、次年度以降、事業計画の見直しや事業の縮小、事業の継続の見直しを考慮すべきと考えられる。 |

- b) 中核拠点パート、中核参画機関、臨床研究グループパートに対する評価

| 総合評価 | 評価内容                                                                         |
|------|------------------------------------------------------------------------------|
| A    | 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は大変優れている。                                                 |
| B    | 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は優れており、次年度以降も引き続き実施することが適当である。                            |
| C    | 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は十分とはいえず、次年度以降の規模については、縮小もあり得ると考えられる。                     |
| D    | 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は当初の目的から遅れており、次年度以降、事業計画の見直しや事業の縮小、事業の継続の見直しを考慮すべきと考えられる。 |

### 3-2) 事後評価

#### a) 技術開発個別課題（効率化）の評価

| 総合評価 | 評価内容                                           |
|------|------------------------------------------------|
| A    | 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は大変優れている。                   |
| B    | 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は優れている。                     |
| C    | 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は十分とはいえない。                  |
| D    | 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は当初の目的から遅れており、不十分と言わざるを得ない。 |

#### b) 技術開発個別課題（革新的）の評価

| 総合評価 | 評価内容                                                                         |
|------|------------------------------------------------------------------------------|
| A    | 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は大変優れている<br>（希望や必要があれば、事業の継続及び規模を拡大して推進してもよい）。            |
| B    | 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は優れている（希望や必要があれば、次年度以降も引き続き実施することが適当である）。                 |
| C    | 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は十分とはいえず、次年度以降の規模については、縮小もあり得ると考えられる。                     |
| D    | 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は当初の目的から遅れており、次年度以降、事業計画の見直しや事業の縮小、事業の継続の見直しを考慮すべきと考えられる。 |

### Ⅲ. 中核拠点：中間評価結果（3年目）

#### （１） 中核拠点の全体評価

|        |                              |
|--------|------------------------------|
| 評価区分：  | 中核拠点全体                       |
| 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                       |
| 代表研究者： | 宮脇敦史、岡野栄之                    |

#### 総評

A) 進捗状況、得られた成果及びリーダーのマネジメントは、大変優れている。

#### 1. 研究開発進捗状況について

全般的に代表研究者の強いリーダーシップのもと事業が運営され、計画通りに進行しており高く評価される。構造レベルのマッピングについては、MRI・トレーサーのデータ蓄積が進んでおり、解析についても進められている。一方、機能レベルのマッピングについては、データの収集も若干の遅れが見られる。データベースについては、サーバーの構築等は計画通り進捗し評価されるが、運用面においては方針、設計、連携など見直すべき内容が顕在化し、リーダーとして積極的な対応が望まれる。

#### 2. 研究開発成果について

研究開発成果はそれぞれ本プロジェクトにとって重要なものであり、成果の水準も国際的に見て高く評価される。技術移転が出来そうなシーズが多数あり評価される。Brain Mapping 研究において世界を牽引し、その成果が統合され、精神・神経疾患の病因解明・早期診断法開発・新規治療法開発・予防法開発につながり社会に貢献できるよう、さらに研究を加速することが望まれる。

#### 3. 実施体制

大きな研究組織であるが、研究開発代表者を中心に研究開発体制は概ね適切に組織・運営されている。プロジェクト運営統括会議、革新脳推進会議、プロジェクト推進委員会等が開催され、機能している。また、臨床研究グループ・技術開発個別課題との連携も意識的に行われており評価できる。一方で、細胞レベルでの機能マップ作成を実施するための研究者に乏しく、この部分の研究推進について補強し、研究進捗が加速されることが望まれる。また、データベース構築に関しても、より具体的な成果が望まれるため、その目標に到達できる研究体制の構築が望まれる。

#### 4. 今後の見通し

今後の見通しは概ね具体的な内容であるが、中項目②の神経機能の人工的操作をマーモセットで行う部分について十分な技術的、人的リソースが存在するのかを検

討する必要がある。また中項目 B③において公開用データベースのたてつけを具体化することが3年目を迎えて急務となっており、実現に向けてのより具体的なロードマップの作成が求められる。

## (2) 代表機関の各研究課題を4つのテーマで分類したパートの評価

|       |                                      |
|-------|--------------------------------------|
| 評価区分  | 中核パート                                |
| 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                               |
| 代表研究者 | 宮脇敦史、岡野栄之                            |
| パート①  | 岡野栄之、西道隆臣、林拓也、程康                     |
| パート②  | 山森哲雄、ParthaMitra、一戸紀孝、藤井直敬、下郡智美、入来篤史 |
| パート③  | 宮脇敦史、村山正宜、合田裕紀子、藤澤茂義                 |
| パート④  | 山口陽子、横田秀夫、豊泉太郎、深井朋樹                  |

### 総評

**B) 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は優れており、次年度以降も引き続き実施することが適当である。**

#### 1. 研究開発進捗状況について

パート①では、超高磁場 MRI によるマーモセット MRI 実験系の確立を達成し、マーモセット MRI 撮像シーケンスシステムのプロトコルを確立し、神経線維投射マクロマップ、標準構造マップの、データの蓄積を進められ、当初計画どおりの進捗を確認した。また、遺伝子改変動物作成についても、脳発達障害と考えられる表現型としての遺伝子改変レット症候群モデルマウスを作出したことは高く評価でき、計画通りの進捗を確認した。

パート②では、トレーサー実験を効率よく実施することが本パートの最も重要な課題であるが、三つのグループが独自の方法論で実施しつつ連携により統合したメゾスケールでのマップを作成するというかなり困難な計画となっている。それぞれのグループから一定の成果が得られているが、独立して得られたデータをどのように統一したフォーマットとしてデータ統合し、最終的な形に導くかが問題となる。EcoG 電極を用いた機能マッピングについては、藤井研究グループが中断するため、今後の研究体制の確立が必要である。全脳レベルでの遺伝子発現マッピングについては 400 遺伝子の発現データを開示するなど計画通りに進捗していることを確認した。

パート③では、脳透明化技術については、抗体染色、組織染色を可能とする技術を開発し、臨床グループの研究に応用することが試みられており、当初計画どおりに進捗している。新しい蛍光プローブの開発については、シナプス結合の履歴を可視化するプローブである GRAPHIC の開発は大きな成果であり評価することができる。マーモセットの脳深部記録のための必須技術である脳深部活動記録用の電極はマウスを用いた実験により刺激・記録を実施し、マーモセットへ応用展開するための予備実験を開始した。マウスを用いた実験段階ではあるが、当初計画どおり進捗していることを確認した。

パート④では、データベースの構築・データ解析法の開発に関して、一定の成果が得られた。本パートは、プロジェクト全体を通して、基礎となる脳の立体構造とトレーサー研究や MRI 研究から得られたデータを適切に結合させるもっとも重要な課題を担っている。最終的な成果を示す重要な位置づけであり、明確な方針とタイムテーブルを示し、それに合わせた進捗が望まれる。

## 2. 研究開発成果について

パート①では、構造・機能マップを作製するためのデータを得る技術開発が中心に行われている段階であり、その技術開発での成果が多数得られている。中でも、超高磁場 MRI によるマーモセット MRI 実験系の確立、生体 MRI 画像とトレーサー画像を埋めるメゾ領域の超高分解能の脳標本マーモセット MRI 画像をえるための技術開発、覚醒下の fMRI 実験などの成果は高く評価される。遺伝子改変モデル研究に関しては、レット症候群モデルマーモセットが誕生し、その他の遺伝子改変研究も進められている。

パート②では、マーモセット神経投射マップ作成のためのトレーサー注入技術確立・2光子トモグラフィー法活用・脳3次元構築達成、透明化脳や神経細胞可視化の成果、マーモセット脳機能的神経回路構造解明のための ECoG 電極・LED 光刺激電極の基盤設計技術確立、マーモセット全脳遺伝子マップ作成と公開、マーモセットの社会認知行動バッテリーと評価システム確立と自由行動下での記録・刺激システム確立などの成果が得られた。特に、透明化脳と TissueCyte の組み合わせによって、軸索走行の追跡システムの開発にも成功しており、形態・機能マップの作成に貢献できると思われる。さらに、マーモセット全脳遺伝子発現マップの作成を行い、データベースとしてウェブ公開予定まで至ったことは高く評価する。

パート③では、マップ作成に寄与する革新的可視化・操作技術開発のため、従来の脳透明化試薬を改良しシグナル・組織構造保持の上透明化を向上した ScaleS 試薬や脳3次元染色技術開発、国産赤色蛍光タンパク開発、新規カルシウムプローブ開発、新規レチノイン酸プローブ開発、細胞外接着因子相互作用プローブ開発、マウス脳深部脳活動記録技術開発、超広域や全方位2光子顕微鏡開発、2光子カルシウムイメージングによるマーモセット高次脳機能解析、AAVChR2 導入マーモセットの光操作可能性実証、シナプスサーキット活動機構解明研究推進などの成果が得られ、高く評価される。

パート④では、階層の異なる大規模データを融合する理論・方法論構築を目指し、革新脳専用サーバーシステム SAKI 構築・研究プラットフォーム開発と運用開始、効率的データ共有・解析のためのデータ解析パイプライン開発、マーモセット脳領域名 3D アトラス構築、効率的・良質な画像解析を可能とする画像処理クラウドシステム BiCC 構築・運用開始、脳神経細胞・軸索の領域自動抽出アルゴリズムや MRI 画像脳領域形状自動認識アルゴリズムの妥当性評価完了、画像処理法評価システム Sommelier 開発、透明化脳大規模データ可視化実施、非剛体レジストレーション法確立、編集距離を指標とする神経集団特徴活動検出法や埋め込み定理による脳領域間相互作用推定法・リアルタイム感覚フィードバック技術の開発などの成果が得られ評価できる。一方で、中核となるデータベースの設計と実現を目指した取り組みに関しては、ロードマップを明確にし、研究の加速が望まれる。

### 3. 実施体制

パート①では、研究開発体制は概ね適切に組織されている。遺伝子改変マーマセット作製に西道グループを加えて、研究者の厚みを増した点は評価できる。一方で、ヒトMRI技術の開発を担う程グループの連携をより効率化することが望まれる。

パート②では、各グループがそれぞれ参画機関や技術開発個別課題と連携した体制を構築し評価できる。藤井グループの中断に伴い、ECoG研究の進捗が鈍る懸念があり、適宜、進捗の把握とそれに伴う体制の見直しが望まれる。

パート③では、それぞれの研究分野において、担当者が明確であり、進捗度に差は見られるものの体制としては問題はない。プロジェクト内外に加え海外の研究チームとの連携を進めている点は評価できる。

パート④では、中核機関内だけでは研究実施のためのリソースが不十分であるので、参画機関・技術開発個別課題等と強い協力体制の構築が望まれる。

### 4. 今後の見通し

パート①では、計画は具体的で明確である。パーキンソン病モデルマーマセットやレット症候群マーマセットの作出に加え、他の遺伝子改変モデルマーマセット研究のさらなる進展が期待される。また、研究者が交代となり研究計画の変更がなされた神戸理研のグループとヒトMRIのグループについては、早期に岡野グループとの連携、さらに臨床研究グループとの連携を確立することが求められる。

パート②では、3つのグループのデータ結合のための戦略を明示し、そこから得られたトレーサーデータをどのように機能マップに連結し、さらに、臨床研究グループの成果と結びつけるかをより具体的に示すことが望まれる。特に、聴覚野の回路データとMMNから得られる成果の結びつきを早期から検討することが望まれる。

パート③では、計画は具体的で明確である。特に、透明化技術とトレーサー実験の融合によるメゾスケールでの神経投射同定の効率化、カルシウムプローブの開発と脳機能イメージングの高度化は重要であり到達すべき目標のため、より明確な戦略を立てることが望まれる。

パート④では、データベース構築に関する目標は明確である。一方で、多階層データ統合・大規模神経系モデル構築に関しては、具体的な完成形をイメージし、目標へ到達できるよう明確なタイムテーブルの作成が望まれる。

### (3) 参画機関

|        |                                   |
|--------|-----------------------------------|
| 評価区分：  | 参画機関                              |
| 課題名：   | 霊長類ミクロ・マクロコネクトーム解析及びマーモセット脳科学研究支援 |
| 機関名：   | 慶應義塾                              |
| 代表研究者： | 芝田晋介                              |

### 総評

A) 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は大変優れている。

#### 1. 研究開発進捗状況について

疾患モデルマーモセットの作製・研究環境提供と MRI・電子顕微鏡によるマーモセットの脳構造解析の2つの目標に向け、概ね計画通りの進行である。電子顕微鏡については、導入が遅れたものの、固定化の条件検討は進んでいる。今後は、中核拠点と密接な連携を構築し、中核拠点の研究を補完するための多様な実験を加速することが望まれる。

#### 2. 研究開発成果について

疾患モデルマーモセット作製の基盤研究が進行し、髄鞘 MRI 技術システムを設計開発しミエリンマップ法を確立、マーモセットの発達・老化に対応した脳構造マップ作製、疾患特異的な撮像法（T2 スター、MTR）の確立、fMRI を用いたマーモセット脳機能マッピング技術の開発、電顕によるミクロコネクトーム解析とコリレイティブ解析の基盤整備などの成果が得られている。確実な成果が得られている一方で、論文化が少なく、成果の積極的な発信を期待する。

#### 3. 実施体制

実施体制は適切である。他の研究機関と有機的な連携体制を構築し、特に、中核拠点の到達目標に向け、うまくかみ合って計画されている。

#### 4. 今後の見通し

疾患モデルマーモセット作製、MRI を用いたマーモセットの脳構造機能解析について具体的な計画がなされており成果の蓄積が期待される。一方で、電子顕微鏡技術については、光学顕微鏡と電子顕微鏡の相関解析ももちろん重要な技術であるが、SEM を用いた解析の弱点である低解像度を克服して、シナプス結合レベルでのデータ取得の可能性に関して早期検証が求められる。

|        |                                                |
|--------|------------------------------------------------|
| 評価区分：  | 参画機関                                           |
| 課題名：   | マーモセットの高次脳機能マップの作成とその基盤となる神経回路の解明及び参画研究者に対する支援 |
| 機関名：   | 京都大学                                           |
| 代表研究者： | 中村克樹                                           |

## 総評

**B) 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は優れており、次年度以降も引き続き実施することが適当である。**

### 1. 研究開発進捗状況について

3つの項目を立て、それぞれにおいて成果が得られているが、いずれも道半ばである。パーキンソン病モデルの作出と行動学的解析については、達成できておらず、臨床研究グループと積極的な連携を構築し、進めていく必要がある。また、データベース・データ解析の基盤技術開発についても、中核拠点のデータベース班と密接な連携をとり、プロジェクト全体を通じた成果が求められる。

### 2. 研究開発成果について

マーモセットの繁殖・飼育においては、早期からマーモセットのコロニーを立ち上げ、そのリソースを複数の本プログラム内の研究者に提供している。特に最近ではマーモセット個体の業者からの購入が困難になっており、本グループのリソースは貴重である。ウィルスベクターの技術開発においては他の研究グループではマーモセットを用いたウィルス実験が簡単にはできないことから、本グループとの連携によりいくつかの研究課題でのマーモセット実験が実現した点は高く評価できる。データ解析の基盤技術の開発においても、中核拠点単独では実現が困難な新しい数理工学的手法の開発において重要な貢献を行っている。開発支援が中心であることから、やむをえない点ではあるが、論文などを通じた成果の積極的な発信が望まれる。

### 3. 実施体制

研究体制は3つの異なった項目からなり、それぞれが中核機関、臨床研究グループ、個別課題において必要とされる技術やリソースを提供することでプログラム全体の推進に貢献していると評価できる。

### 4. 今後の見通し

各項目で具体的な目標が計画されている。高次脳機能の解析方法に関しては、当機関が請け負う課題の開発ができないと、研究全体に影響が及ぶので、他に先行して結果が得られることが望まれる。さらに、パーキンソン病モデルマーモセットの作出に関しては、改良したウィルスベクターを利用する方法のみでモデル作製が得られるかが疑問が残る。疾患モデルマーモセットの作出が望める代案についても検

討しておく必要がある。

#### Ⅳ. 臨床研究グループ：中間評価結果（3年目）

##### （１） 臨床研究グループの全体評価

評価区分： 臨床研究グループ全体評価

代表機関： 東京大学

代表研究者： 笠井清登

##### 総評

**Ｂ） 進捗状況、得られた成果及びリーダーのマネジメントは優れており、次年度以降も引き続き実施することが適当である。**

##### 1. 研究開発進捗状況について

臨床研究総括チーム・精神疾患研究チームは当初の予定通りあるいはそれ以上に進捗している。神経変性疾患研究チームも計画通りの進捗している。脳血管障害等研究チームは臨床研究としての計画を下回ったが、基礎研究の分野で大幅に進展している。

臨床研究の倫理申請や患者登録に関しては、当初目標より遅れが見られるものの、臨床研究全体で見れば概ね計画通りに進捗している。

##### 2. 研究開発成果について

各領域それぞれにおいて着実な成果をあげている。多施設共同大規模MRI研究、多数のトランスレータブル脳指標の開発、複数の疾患モデルマーマセットの作出・解析などの成果をあげた。一方で、医療分野の実用化に関しては、精神疾患、変性疾患を除いて成果は不十分である。マーマセットへの応用を積極的に推進するが求められる。

##### 3. 実施体制

研究開発代表者のリーダーシップのもと、中核拠点からの指導を有効に活かし、チームで得られた優先的にマップすべき疾患関連回路情報を中核拠点に提供するなど蜜な連携をはかって機能的・機動的体制を構築している。

##### 4. 今後の見通し

中核拠点・霊長類回路マップへの貢献を第一に置き、さらに革新的技術開発、新たな病態解明、診断・治療への貢献をめざしており、見通しとして掲げた目標設定は妥当である。

## (2) 臨床研究総括チーム

### 2-1) チーム全体評価

評価区分： 臨床研究総括チーム全体評価

代表機関： 東京大学

代表研究者： 笠井清登

### 総評

**B) 進捗状況、得られた成果及びリーダーのマネジメントは優れており、次年度以降も引き続き実施することが適当である。**

#### 1. 研究開発進捗状況について

研究計画どおり順調に進捗し、中には、計画を上回る研究もいくつか認められる。脳画像データの標準化とデータベース作成に関して、専門家の糾合、臨床データを用いた大規模解析、データの格納がなされたことは高く評価する。一方で、神経横断解析等の分野でやや遅れている。MMN、ASSRなどは、疾患における指標としての扱いであるが、根本的本質的病態解明アプローチが望まれる。

#### 2. 研究開発成果について

MRI研究やPET研究などにおいて成果は確実に得られており、評価できる。一方で、画像研究で得られた結果と機能との関連を積極的に解明する努力が望まれる。さらに、医療分野への応用、社会的ニーズへの対応に関しても積極的に推進することが望まれる。

#### 3. 実施体制

チームとしての実施体制は、機能的、連携重視で適切に組織されている。さらに、中核拠点とも連携をし、リーダーシップを発揮している。

#### 4. 今後の見通し

臨床データベースや個別研究他施設組織は、今後の研究発展に大きく寄与し評価される。一方で、残りの研究期間が2年間と短いことを考慮すると、これまでに得られた成果のうち、有力なものに絞ってマーモセットのモデルで検証する必要がある、早期着手が望まれる。

## 2-2) 各研究課題を2つのテーマで分類したパートの評価

|       |           |                                                    |
|-------|-----------|----------------------------------------------------|
| 評価区分  | 臨床研究総括チーム | パート                                                |
| チーム代表 | 東京大学      | 笠井清登                                               |
| パート①  | 東京大学      | 笠井清登、名古屋大学 尾崎紀夫、大阪大学 橋本亮太<br>京都大学 小林哲生             |
| パート②  | 玉川大学      | 松元健二、量子科学技術研究開発機構 須原哲也、<br>自然科学研究機構 定藤規弘、東京大学 國井尚人 |

### 総評

**B) 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は優れており、次年度以降も引き続き実施することが適当である。**

#### 1. 研究開発進捗状況について

パート①においては、4つの項目を掲げ、いずれも当初の目標を上回る進捗状況である。特筆すべきは、脳画像データ計測の標準化プロトコルガイドラインを多施設共同研究としての試みは非常に高い評価である。また、ENIGMA-SZJなどの解析も独自性が高く評価される。

パート②においても、ほぼ計画通りに研究が進捗しているが、マーマセットとヒトとの比較に関する研究においては、より多くのデータを集積することが求められる。

#### 2. 研究開発成果について

パート①においては、MRI撮像のプロトコルガイドラインを多施設共同研究プロジェクトにおいて初めてとなる画期的な試みで作成された点は高く評価される。得られたデータベースをもとに回路解析を実施し、確実な成果を挙げている。一方で、得られた成果が回路形成の中でどのような意味を持つかについて検討が必要である。

パート②においては、難治性てんかん患者を対象とした ECoG による MMN/ASSR 計測で得られたデータは貴重な成果であり、霊長類 ECoG との比較検討のためのトランスレータブルな生理学的指標が得られた点は評価される。一方で、得られた成果をいつまでに総括するかの計画が明確でないために、部分的研究興味としての成果としての印象も否定できない。

#### 3. 実施体制

パート①、パート②ともに、研究代表者を中心とした連携体制が構築されており評価できる。

#### 4. 今後の見通し

パート①において、myelin imaging に関しては、具体的な目標が設定されてい

る。一方で、ENIGMA-SZJ の手法を用いた疾患横断的な回路病態解明に関しては、得られた構造上の相違について認知機能や社会機能等の機能と関連をどのような解析を行い、そこで得られた結果をどのように意味づけするかを明確にすべきである。

パート②において、MMN/ASSR の ECoG 解析を前頭葉に広げ、優位な機能結合を検索し、マーモセット疾患モデルまで応用することを目標とし明確である。さらに、PET・MRI を用いた脳機能・構造とドーパミン神経伝達機能との関連研究、高磁場 MRI におけるマーモセット脳とヒト脳を連結させる研究など中核拠点を含めた研究目標も設定されている。

(3) 疾患研究チーム（精神疾患）

2-1) チーム全体評価

評価区分： 臨床研究精神疾患研究チーム全体評価

代表機関： 東京大学

代表研究者： 笠井清登

総評

**B) 進捗状況、得られた成果及びリーダーのマネジメントは優れており、次年度以降も引き続き実施することが適当である。**

**1. 研究開発進捗状況について**

4つの達成目標を設定して、連携しつつ当初の目標を上回る成果を挙げている。全体としてとてもよくマネジメントされ評価できる。ただし、疾患モデルマーマセットに関しては、今後、発達障害モデルや双極性障害モデルなどの作製が急がれる。トランスレータブル脳指標を用いたヒト脳との相互関係についての検討や実臨床で求められる確実なバイオマーカーが期待されており、さらなるマネジメントが望まれる。

**2. 研究開発成果について**

統合失調症早期ステージでのMRI研究やNIRS研究、双極性障害の発症に関連するCNVの同定など新たな病態解明、診断・治療に資する成果が得られている。さらに、霊長類を対象とした研究から、ヒト脳とマーマセット脳に関連するトランスレータブル脳指標も有望なものが複数同定されており、成果は確実に得られている。

**3. 実施体制**

精神疾患チーム内の4つのプロジェクトチームが相互に密な連携をとり研究を進めており、実施体制は適切である。一方で、総括チームと精神疾患チームとの仕分けが不明確な部分があり、今後、適切な連携体制の構築が望まれる。

**4. 今後の見通し**

トランスレータブル脳指標を確立し、さらには技術移転を目標に設定している。また、眼球運動に関しては、統合失調症の客観的な補助診断票の開発を進めるなど、戦略的に目標が設定されている。一方で、分子病態に基づいた創薬の促進に関しては、より具体的なロードマップ作成が望まれる。

## 2-2) 各研究課題を2つのテーマで分類したパートの評価

|       |                                                                                            |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 評価区分  | 臨床研究精神疾患研究チーム パート                                                                          |
| チーム代表 | 東京大学 笠井清登                                                                                  |
| パート①  | 東京大学 笠井清登、大阪大学 橋本亮太、<br>量子科学技術研究開発機構 平林敏行 青木伊知男、<br>昭和大学 橋本龍一郎、自然科学研究機構 吉田正俊、<br>広島大学 岡本泰昌 |
| パート②  | 名古屋大学 尾崎紀夫 貝淵弘三、<br>量子科学技術研究開発機構 須原哲也、<br>筑波大学 武井陽介、東京大学 饗場篤 岩崎広英 狩野方伸                     |

### 総評

**B) 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は優れており、次年度以降も引き続き実施することが適当である。**

#### 1. 研究開発進捗状況について

パート①においては、概ね研究計画に従って進捗している。統合失調症の発症ステージに対応したMRI研究およびEEG研究などにおいて神経回路異常の病態解明につながる成果が得られている。

パート②においては、研究計画に従って進捗している。精神疾患の遺伝子変異の臨床病態解析に関しては順調に進捗している。しかしながら、遺伝子変異に基づく疾患モデルマウスを作製したが、疾患モデルマーマーモセットの作製に関しては、個体を得るには至っていない。

#### 2. 研究開発成果について

パート①において、統合失調症については、MRI、EEGを用いて発症ステージに対応した変化を捉え、新たな所見を得ている。また、多くのトランスレータブル脳指標を見出した。これらの成果は、脳構造の変化や機能変化を捉えた段階であり、目標とする神経回路異常の解明には至っていない。また、エピゲノム解析が進められ、成果が得られているが、回路病態を明らかにする最終目標に対して成果の結実が今後の課題である。

パート②においては、双極性障害のCNV解析を行い、分子病態解明の候補となる3つの変異を選定し、患者の臨床表現型・中間表現型の検討、遺伝子変異に基づく遺伝子改変マウスの作製と解析、さらには、ヒトを対象とした精神疾患の分子イメージング研究などで順調に成果を挙げている。しかし、今後、マーマーモセット脳の電気生理学的解析に取り組む必要があるが、チーム内で必要な解析技術を立ち上げるためのチーム・枠組みを検討する必要がある。

### 3. 実施体制

パート①では、研究実施体制は機能的であり、適切に連携して研究が進められている。しかし、臨床側からのデータを基礎側の研究者へよどみなく提供する体制を今以上に構築するように望まれる。

パート②では、基礎と臨床の研究グループが有機的に連携し、遺伝子変異を出発点としてそれぞれの得意なアプローチで疾患モデル動物の作成とその解析が進展している。一方で、分子病態に関する研究は、個別研究に陥ってしまうことが懸念されるが、今後もその点を十分に意識して、連携を図る努力が望まれる。

### 4. 今後の見通し

パート①において、病態を反映した診断技術及びバイオマーカーの開発目標が設定され具体的であり明確である。さらに、技術移転や実臨床への普及に向けた取り組みも含めており評価される。

パート②においても、ゲノム解析、imaging genetics 解析を通じて疾患発症に関連した精度の高い新規遺伝子診断法の開発など目標が明確である。精神疾患発症に関与する神経回路・分子病態の情報を見出し、疾患モデルマウスセット作出に関しては、より具体的な目標設定が望ましい。さらに、モデル作出のために用いる遺伝子変異をどのような基準で判断して選択するかを具体的に設定することが望ましい。

#### (4) 疾患研究チーム（神経変性疾患）

##### 2-1) チーム全体評価

評価区分： 臨床研究神経変性疾患研究チーム全体評価

代表機関： 東京医科歯科大学

代表研究者： 岡澤均

#### 総評

A) 進捗状況、得られた成果及びリーダーのマネジメントは、大変優れている。

#### 1. 研究開発進捗状況について

当初計画において4つの大目標を立て、中核拠点のみならず、他の臨床研究グループや個別課題と連携を図り、想定を上回る成果を挙げている。全体として、よくマネジメントされ評価される。4つも項目の中で、特に変性疾患におけるマクロレベルでの障害回路の同定は、脳画像研究の結果から可能性の高い候補領域が複数同定された点は評価される。疾患関連分子病態の解明は、疾患横断的に展開し、特に、タンパク質のリン酸化の初期変化については、マウスだけではなくマーモセットにおいても病態との対応が取れつつあり、高く評価される。

#### 2. 研究開発成果について

4つの当初目標を具体的なアクション項目に落とし込み着実に成果が得られ高く評価される。特筆すべきは、MARCKSのリン酸化の病態意義をマウスにおける研究で明らかにし、その成果をヒトへの応用につなげるために、MARCKSリン酸化を用いた診断技術などの成果は、医療分野への進展に資する観点から特に評価できる。社会のニーズを考慮しながら、特に関心の高い認知症の克服に向けた新規研究シーズが確実に得られている。

#### 3. 実施体制

チームとしてのマネジメントは、代表者を中心に適切に行われ、中核拠点や他の臨床研究グループ、個別課題とも適切に連携を促進している。代表者のリーダーシップによって焦点を絞った研究が実施されている。

#### 4. 今後の見通し

早期ヒト変性疾患画像の獲得に関して、症例数を増やして確認すること、早期病態での検討、新規PETプローブの応用等も計画され適切である。マーモセットモデルへの連結では、得られた知見をもとに、画像解析や分子生物学的解析などを実施し、さらに、トランスレータブル指標も合わせて検討する計画で適切である。これら研究成果をベースとした臨床への応用を計画しており適切である。

## 2-2) 各研究課題を2つのテーマで分類したパートの評価

|       |                                                                       |     |
|-------|-----------------------------------------------------------------------|-----|
| 評価区分  | 臨床研究神経変性疾患研究チーム                                                       | パート |
| チーム代表 | 東京医科歯科大学                                                              | 岡澤均 |
| パート①  | 東京医科歯科大学 岡澤均、東京大学 富田泰輔、岩坪威<br>順天堂大学 服部信孝、青木茂樹<br>国立精神・神経医療研究センター 松田博史 |     |
| パート②  | 名古屋大学 祖父江元、量子科学技術研究開発機構 樋口真人、<br>東京都医学総合研究所 長谷川成人                     |     |

### 総評

A) 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は大変優れている。

#### 1. 研究開発進捗状況について

両パートともに、具体的な成果が得られており、期待通りの進捗である。パート①では、脳画像研究の結果から疾患に対応した障害回路の同定へつながる候補領域が複数同定された。さらに、特筆すべきは、MARCKS 分子のリン酸化の病態意義を明らかにし、ヒトへの応用に結びつける成果を得たことは高く評価される。

パート②では、尾状核を中心とした回路に異常が見出されることを発見し、さらに、疾患関連分子である FUS の遺伝子改変動物を利用して、FUS の病態に PSD-95 やなどの後シナプス膜たんぱく質が機能制御に直接関与していることを発見した点は高く評価される。

#### 2. 研究開発成果について

パート①では、MARCKS リン酸化を中心とした分子レベルの研究において、リン酸化を用いた診断技術や HMGB1 抗体を用いた診断技術の開発などへの展開を見せた点は高く評価される。また、AD の遺伝的リスク因子の解析より候補分子と A $\beta$  との関連性が明確になった点も評価される。さらには、早期診断バイオマーカーへの応用に向けた取り組みも評価される。

パート②では、尾状核のネットワーク障害が早期から生じていることを発見し、病態関連分子の FUS-SynGAP 系の発見、TDP-43 の凝集機序の解明、TDP-43・タウタンパクなどに対する新規 PET プローブの開発などにおいても着実な成果が見られ評価される。

#### 3. 実施体制

概ね良好な連携体制が構築されており評価される。パート①では、今後症例数の増加をさらに加速させる枠組みの検討が必要である。パート②では、開発された新規プローブ等を迅速に研究者間で活用する枠組みが必要である。

#### 4. 今後の見通し

パート①では、早期ヒト変性疾患画像の取得、マーマセットモデルへの連結、超早期診断法・治療法などが計画されている。中核拠点で作成される疾患モデルマーマセットを利用してヒトとの共通病態バイオマーカーの開発や、神経変性疾患の本態解明を可能とするモデル動物を活用した実験計画をより明確化し、密接に中核拠点と連携できる体制の構築が望まれる。

パート②では、アミロイドやタウ PET 研究のさらなる進展、MRI 研究による解剖学的ネットワーク異常などの早期診断法の開発、疾患モデルマーマセット作製を通じた FUS-SynGAP 系や TDP-43 などの治療候補からの新規治療法開発に向けた計画が設定されている。分子病態の本質に迫る研究が行われており、これら分子レベルの知見をいかにヒトへ応用するかの戦略を計画化することが望まれる。マーマセットを用いた基礎研究者とより密接な連携が必要であり、期待される。

(5) 疾患研究チーム（脳血管障害等）

2-1) チーム全体評価

評価区分： 臨床研究脳血管障害等研究チーム全体評価

代表機関： 京都大学

代表研究者： 高橋良輔

総評

**B) 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は優れており、次年度以降も引き続き実施することが適当である。**

1. 研究開発進捗状況について

運動障害を呈する疾患である脳血管障害とパーキンソン病における神経回路病態および機能回復の際に賦活される責任神経回路の同定と、マーモセットを中心としたトランスレータブルな脳・行動指標の開発を目標としている。個々の研究を見ると、目標を上回る貴重な成果を得ているものもあるが、全般的に見ると、個々の課題がまとまった形での成果に乏しく、トランスレータブルな、脳・行動指標に資する成果には至っていない。特に、マーモセットを中心とした研究からは、いまだに距離が感じられ、積極的な進捗マネジメントが望まれる。

2. 研究開発成果について

各研究では、それぞれに価値のある成果が認められているが、全体としてまとまった成果に欠ける印象である。AMPA 受容体の PET 標識を first in human テストを行うなどは、インパクトのある成果であり評価される。モデル動物の作製と初期病変のマーカー候補の確認、RBD の rsMRI による新たな知見、脳梗塞の作成方法、ECoG/MEG 研究、内視顕微鏡計測など、新たな技術開発の創出は高く評価される。

3. 実施体制

当初の疾患ごとの縦割り体制から、疾患横断的体制に変更し効率的な運営を行っている。しかし、個々の研究は、独立性が高く、さらに連携して相乗的な成果が生まれることが期待される。特に、マーモセットを中心としたトランスレータブルな脳・行動指標の開発はさらなる連携が必要である。

4. 今後の見通し

事業開始 5 年目の目標をより明確に設定する必要がある。研究者ごとの目標についても、グループ全体の目標との関係を考慮した計画を立てて研究を実施することが望まれる。なお、パーキンソン病においては、神経変性疾患チームにおいても違う切り口で研究を実施しているので、より大きな枠組みの連携システムの構築が望まれる。

## 2-2) 各研究課題を2つのテーマで分類したパートの評価

|       |                                                                     |      |
|-------|---------------------------------------------------------------------|------|
| 評価区分  | 臨床研究脳血管障害等研究チーム                                                     | パート  |
| チーム代表 | 京都大学                                                                | 高橋良輔 |
| パート①  | 京都大学 高橋良輔、大阪大学 望月秀樹、順天堂大学 小池正人、<br>国立精神・神経医療研究センター 村田美穂 関和彦 梅田達也    |      |
| パート②  | 京都大学 伊佐正、大阪大学 吉峰俊樹、<br>国立精神・神経医療研究センター 花川隆、<br>横浜市立大学 高橋琢哉、京都大学 渡邊大 |      |

### 総評

**B) 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は優れており、次年度以降も引き続き実施することが適当である。**

### 1. 研究開発進捗状況について

パート①において、個々の研究では、貴重な成果が得られているが、最終目標であるマーモセットを中心としたトランスレータブルな脳・行動指標の開発には、より積極的な計画の設定と連携が必要であり期待される。目標を達成するために、研究を加速する必要がある。

パート②では、それぞれの成果は、貴重なものであり、今後発展が期待される。特に、AMPA 受容体の PET プローブの研究は、今後の臨床での展開が期待され、トランスレータブルな脳・行動指標の開発を目指してさらに研究を加速することが望まれる。

### 2. 研究開発成果について

パート①では、疾患モデルマウスの作製と疾患病初期のマーカー候補の確認、 $\alpha$ -syn 凝集評価のための培養細胞モデルの確立、遺伝性 PD モデルを利用したトランスレータブル指標の候補タンパク質の同定、マーモセット脳梗塞モデルと電気生理学的成果、RBD の MRI 研究におけるネットワーク異常の検出など成果を上げることができた。

パート②では、マカクザルの脳梗塞モデルの作製、ECoG と MEG 研究、rsMRI によるネットワーク異常の検出、内視顕微鏡によるイメージングと行動を連結する研究などで十分な成果が得られている。特筆すべきは、AMPA 受容体特異的新規 PET プローブの開発で first in human 試験を実施した成果は評価される。

### 3. 実施体制

パート①では、各研究がマーモセットを中心とした研究に向け準備段階を終えたところであり、今後さらに中核、他の臨床研究チーム、個別課題と連携し、研究を加速する必要がある。

パート②では、個々に研究を進めている印象がある。グループ内での密接な連携

を構築し、さらに、中核拠点との連携を意識した体制の構築が望まれる。

#### 4. 今後の見通し

パート①では、最終的な目標への道筋はやや具体性に乏しい印象である。目標を明確にして、その目標に到達できるよう具体的なロードマップを作成し、研究の推進が望まれる。

パート②では、研究計画は具体的であり、明確な目標が設定されている。診断・機能回復の指標となるバイオマーカー創出につながることが期待される。

## V. 技術開発個別課題：事後評価結果

### (1) 霊長類脳構造・機能マップ作成効率化のための技術開発等

|             |                                             |
|-------------|---------------------------------------------|
| 代表課題名：      | マーモセット脳機能研究に最適化した経路選択的操作とその基盤となる回路構造解析技術の開発 |
| 代表機関 代表研究者： | 福島県立医科大学 小林和人                               |
| 分担課題名：      | 経路選択的な神経回路解析基盤技術の開発とマーモセット脳解析への最適化          |
| 分担機関 分担研究者： | 北海道大学 山崎美和子                                 |

## 総評

**B) 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は優れている。**

### 1. 研究開発進捗状況について

福島県立医科大学については、当初の研究計画をある特定の回路に限定して焦点を絞った目標設定に途中で変更したため、変更後の目標については一部で遅れは見られるものの概ね計画通りに進んでいる。北海道大学については、当初目的に沿って研究が進められている。

### 2. 研究開発成果について

福島県立医科大学については、マーモセットの各種神経路へのベクター導入効率の評価など基礎的研究成果が得られている。経路選択的操作は黒質線条体路の細胞除去と神経伝達遮断によるパーキンソン病モデル開発に、光遺伝学の応用は皮質線条体路にそれぞれ焦点をあてて研究を推進しているが、部分的な成果に留まっている。北海道大学では、マーモセット脳に適用可能な9種のマーカー分子リボプローブ作製において、全ての転写プラスミドの作成に成功し、マーモセット神経回路の入出力特性を特定するための多重標識法の開発では、神経回路解析の基本となる蛍光抗体法、蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション法、蛍光トレーサー標識法とこれらの組み合わせによる多重標識法を、マウス脳を用いることで全て開発を完了した。今後、パーキンソン病モデルマーモセットの経路選択性や機能改変の神経科学的検証の成果が期待される。

### 3. 実施体制

代表機関と分担機関でそれぞれ強みのある研究テーマを連携させた体制を構築し適切である。

### 4. 今後の見通し

ウィルスベクターの最適化は中核拠点でのトレーサー実験においても有用な情報であり、革新脳事業への貢献は評価できる。ウィルスベクターによる機能阻害に

ついては、効率の良い技術の開発は革新脳事業の一つの核となる技術であることから、今年度中に得られる結果に期待したい。

代表課題名： マーモセット中枢神経系の細胞種特異的、回路特異的遺伝子発現ウイルスベクターの開発

代表機関 代表研究者： 群馬大学 平井宏和

## 総評

**B) 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は優れている。**

### 1. 研究開発進捗状況について

本研究計画では、5種類の細胞種特異的プロモーターの開発を掲げたが、2種類のプロモーター開発にとどまった。しかし、得られた2種類のプロモーターは脳組織レベルで実用に耐えるものであり、革新脳の全体の事業への貢献は大きなものである。

### 2. 研究開発成果について

マーモセットの頭部固定法、投与部位の選定、中枢神経系へのウイルスベクター投与経路と遺伝子発現の関係を検証し、基礎的データを収集した。開発予定であった5つの細胞種特異的プロモーターのうち少なくとも、2つは開発が完了し、さらに2つは部分的に完成した。特筆すべきは、アストロサイト特異的なプロモーターに関しては、マーモセット中枢神経における開発に成功し、他の研究グループとの連携で論文発表したことは高く評価できる。

### 3. 実施体制

他の個別課題と連携した成果が、論文発表として現れており高く評価できる。他の中核機関や個別課題とも積極的な連携、情報交換を行っており、代表者のマネジメントは適切である。

### 4. 今後の見通し

改良型ウイルスベクターを成熟マウスに静脈注射することで、中枢神経系に広く遺伝子導入できる技術が開発され、同様の技術をマーモセットに応用できるかの検証が予定されている。この技術の利用価値が認められれば、中枢神経系での遺伝子操作がきわめて簡単になり、画期的である。本研究において開発されたプロモーターを利用した遺伝子抑制実験などと組み合わせることで、今後の研究開発はさらなる展開が期待できる。

代表課題名： 霊長類脳の構造・機能をささえる分子基盤解明にむけた  
マーモセット全脳遺伝子発現動態・エピゲノム動態解析

---

代表機関 代表研究者： 自然科学研究機構 郷康広

---

## 総評

**B) 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は優れている。**

### 1. 研究開発進捗状況について

3つの研究開発項目それぞれで、成果が得られているが、当初の目標達成には至っておらず、目標達成に向けては相当の努力が必要である。最も進捗が認められた遺伝子発現解析についても、目標とした74領域中14領域の解析にとどまっている。

### 2. 研究開発成果について

全脳遺伝子発現解析および技術開発については、基礎的技術の開発は達成しているが、当初目標とした74領域の解析は部分的な完了にとどまっている。全脳三次元遺伝子発現アトラスの作製については、理研の下郡グループと連携し、下郡チームが構築したマーモセット遺伝子アトラスサイトのためのトランスクリプトームデータの解析・データ共有を行った。エピゲノム動態解析については、DNAの抽出は完了したものの、他の研究開発項目を優先したため、次世代シーケンサーによる配列取得・情報解析には至っていない。徐々にデータが集積し、着実に成果は得られているが、当初の研究計画の目標達成には至っていない。当研究テーマは、革新脳事業において、貴重な課題であるため、より効率的に解析が進む体制を構築して研究を進めることが期待される。

### 3. 実施体制

理研の下郡グループと連携しているが、他のグループも含めた共同研究ベースでの研究を進める戦略的な連携体制を構築が望まれる。

### 4. 今後の見通し

現在サンプル、解析結果などがそろってきており、今後成果は十分でてくると期待できる。ただし、確実に研究成果を導くためには、効率的に研究を推進する必要があるため、戦略的な連携・共同研究体制を構築した中で研究を進めることが望まれる。

代表課題名：                   マクロとミクロをつなぐマルチモーダル機能マッピング  
技術の開発

代表機関 代表研究者：    東京大学   大木研一

## 総評

A) 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は大変優れている。

### 1. 研究開発進捗状況について

当初の計画に沿って進捗し、概ね目標が達成され評価できる。特に、高い分解能を有する広域 2 光子機能マッピング技術を開発し、今後の革新脳事業の発展に大きく寄与する成果であり、高く評価できる。

### 2. 研究開発成果について

非侵襲的にマウス全脳の血流とカルシウムシグナルを同時に計測し全脳機能マッピング法を開発し、さらに頭蓋骨越しに非侵襲的にマウス全脳の血流とカルシウムシグナルの同時イメージング法に成功した。このシステムを使用し視覚野の機能を明らかにしており、マーマセットを対象とした解析を実施し、着実に成果が得られている。革新的技術の創出に十分資する成果であり評価できる。一方で、軸索のイメージングについては、GCaMP の軸索における発現量改善に取り組んでおり、部分的な成果にとどまっている。

### 3. 実施体制

目標を明確にして、機能的な研究体制を構築した。また、連携においても、中核拠点、他の個別課題と積極的に情報共有し、プロジェクト全体の推進に貢献し評価できる。

### 4. 今後の見通し

本事業で得られた、マルチモーダルな機能マッピングの技術開発によって、fMRI などのマクロの血流イメージングの解析データが、2 光子カルシウムイメージングなどの細胞レベルの機能解析へとシームレスに繋がることが期待でき、今後の革新脳事業の進展に大きく貢献し、さらなる展開が期待できる。

代表課題名： 革新的な投射経路特異的遺伝子発現制御法の開発と回路機能操作による機能マップ作成

代表機関 代表研究者： 名古屋大学 山中章弘

## 総評

**B) 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は優れている。**

### 1. 研究開発進捗状況について

投射経路選択的遺伝子発現制御に関する基礎的成果は着実に得られている。しかし、当初目標のマーモセットを対象とした段階には至っておらず、さらに、げっ歯類においてもその効率化を調整する段階にとどまっている。小型無線光照射生体電位記録装置の開発も、げっ歯類にとどまり、マーモセットでの操作の確認には至っていない。

### 2. 研究開発成果について

当初の目標である逆行性・順行性経シナプス Cre リコンビナーゼの開発に成功し、それを用いた投射経路選択的遺伝子発現をマウス、ラットにおいて達成し、特定神経回路操作のための小型無線光照射装置開発にも成功し、着実に成果が積み重ねられている。一方で、当初の目標では、マーモセットを対象とした技術開発には至っておらず、部分的な成果であると評価される。

### 3. 実施体制

新規開発のベクターを、革新脳内外の研究室に提供しており、大きな貢献をしている。また、マーモセットの飼育環境を構築し、他の機関との連携も進んでおり、研究体制としては適切である。

### 4. 今後の見通し

新規に開発したベクターの改良を進めており、移行効率上昇すれば神経活動操作が可能になり、マーモセットを用いた研究推進に大いに貢献することが期待される。

代表課題名： 多角的神経回路・構造解析法によるマーマセットの脳機能解析

代表機関 代表研究者： 自然科学研究機構 南部篤

## 総評

A) 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は大変優れている。

### 1. 研究開発進捗状況について

多くの研究開発項目において、当初の計画通りに進捗し、今後の革新脳事業の推進に貢献できる成果が得られ高く評価される。一方で、電気生理学的解析と多光子顕微鏡による観察は、開発途上である。

### 2. 研究開発成果について

脳表面が比較的平滑であるマーマセットの解剖学的特徴を生かして、複数の領野の機能マップを同一の個体から得ることに成功しており、この研究で得られた機能マップのデータは革新脳の他の研究グループが皮質の機能モジュールについて検討する際の基盤となるデータとなることが期待される。特筆すべき点として、前頭視野は、今後のマーマセットでの前頭前野機能の解析を進める上で重要な大脳皮質領域であり、この部位の正確なマッピングのデータは今後の利用価値が大きい。従って本課題で得られた成果は将来的には医療分野の進展に資するものであり、社会的なニーズにも対応したものである。

### 3. 実施体制

研究代表者を中心として、当施設内での研究開発体制は適切に構築され、さらに、革新脳事業の中核拠点、臨床研究グループ、個別課題とも密接な連携をとり進められている点は評価される。さらに、マーマセット講習会の開催など、研究者コミュニティへの貢献も十分になされている。

### 4. 今後の見通し

機能マップの作成において信頼度の高い皮質機能マップを提供するという意味で極めて重要であり、さらに他の大脳皮質領野について解析を行うことが予定されている。皮質と線条体の結合様式について解析を進めることによって、さらに研究が展開することが期待できる。

代表課題名： 霊長類脳の網羅的回路マッピングに向けた要素技術開発  
代表機関 代表研究者： 東京大学 上田泰己

---

## 総評

A) 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は大変優れている。

### 1. 研究開発進捗状況について

CUBIC 技術と Rabies ウイルストレーサーを組み合わせることにより、マウスを対象とした全脳スケールの神経回路マッピングおよびヒト全脳を対象とするための透明化・イメージング技術のスケラビリティ拡張を行い、計画通りに進めていることは評価される。

### 2. 研究開発成果について

マウス全脳回路マッピングについては、赤色波長域の蛍光タンパク質を発現する新規ウイルスストレーサーを開発し、それと CUBIC 技術を組み合わせた全脳スケールの神経回路マッピングをマウスを対象として確立した。霊長類全脳への透明化・イメージング技術のスケールアップ化の技術の開発については、ScaleCUBIC 試薬の透明化の原理と技術改良を行い、大幅に性能の向上を確認した。これらの成果は、マーモセットおよびヒト脳の三次元イメージングに道を開く新技術の創出に資するものであり、革新脳の推進に貢献したと評価できる。

### 3. 実施体制

代表者の研究室で実施されたものであり、組織としてのまとまりは適切である。開発した CUBIC 技術を共有し、普及させた点は評価できる。

### 4. 今後の見通し

脳透明化技術は今後のマーモセット研究・革新脳事業の推進に必須であり、この技術のさらなる向上、特に、スケラビリティ拡張は重要な課題である。さらなる発展が期待できる。

## (2) 革新的な技術開発

代表課題名： 脳構造・機能マップによる多階層モデルのための計算技術開発

代表機関 代表研究者： 沖縄科学技術大学院大学学園 銅谷賢治

### 総評

**B) 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は優れている(希望や必要があれば、次年度以降も引き続き実施することが適当である)。**

#### 1. 研究開発進捗状況について

神経回路の構造データと機能データについて、実験のスケールを超えてデータを統合し、多階層モデルを構築するための基盤技術の開発を目的として設定している。プロジェクト開始時に実データが手に入らないことから、シミュレーション中心の研究成果となっていたが、平成 28 年度は、データ駆動でモデルを構築する技術開発は一定の成果がでている。研究期間内に計画の変更があったため、当初予定されていたオンデマンドで切り替える手法の開発は十分に達成されていない。

#### 2. 研究開発成果について

モデルパラメータの自動推定、マルチスケールデータの統合、モデル構築と性能検証の三つの項目において順調に進展しており、基盤となる技術の開発においては多くの要素的な成果が得られている。今後、これらの技術を実装したプラットフォームが構築され、マーモセットの疾患モデルなどに応用されることで、疾患の克服にも大きな貢献となることが期待される。

#### 3. 実施体制

中核拠点（代表機関・参画機関）との連携も積極的に進めており、適切な実施体制である。

#### 4. 今後の見通し

これまで得られた成果を基盤として、中核拠点で求められている多階層データの統合に資するプラットフォームを提供するために、各技術開発を発展させることが必須である。マーモセットの神経回路モデルの構築に関しては、他機関の実験データの提供に依存している研究のため、具体的なロードマップの明示がなされていないが、より積極的な連携体制の構築により、この問題を克服することが望まれる。

#### 5. 延長時の研究計画の妥当性について

3 年間の成果を踏まえて中核拠点でのデータ解析、モデル作製に貢献するという延長時の計画はきわめて妥当なものである。これらの技術を実装したプラットフォームが構築され、マーモセットの疾患モデルなどに応用されることで、疾患の克服にも大きな貢献となることが期待される。

代表課題名： 体内埋込型集積回路内蔵フレキシブル超薄膜センサシートを用いたマーモセットの脳信号計測システムの開発

---

代表機関 代表研究者： 大阪大学 関谷毅

---

## 総評

A) 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は大変優れている（希望や必要があれば、事業の継続及び規模を拡大して推進してもよい）。

### 1. 研究開発進捗状況について

難易度の高いデバイス開発を短期間で良好な成果を上げた点は高く評価できる。

### 2. 研究開発成果について

生体適合性素材で被覆した形状可塑性の高い高性能電極を開発し、脳埋込型の薄膜電気信号計測システムを構築した。ラットさらにマーモセットを用いて侵襲性が低く、安定して脳活動電位を計測し、optogenetics 実験にも成功した。本デバイスの開発成果は、将来ヒトへの応用にも貢献しうるものであり、研究成果は特許出願がなされており、知的財産の観点からも適切であり、評価できる。

### 3. 実施体制

学内の臨床チームと密接な共同研究により、効率良く優れた成果を上げた。他の研究グループとの連携を構築し、開発したデバイスの普及が望まれる。

### 4. 今後の見通し

開発したデバイスを用いてマーモセットの脳活動の記録と操作、さらには、ヒトへの応用を視野に入れた展開を想定している。デバイスの性能向上も重要なテーマであり、成果のさらなる展開は大いに期待できる。

### 5. 延長時の研究計画の妥当性について

これまでになかった霊長類の慢性実験に有用なデバイスであり、神経科学にとって重要な技術革新につながる成果である。研究開発期間を延長することで、デバイスのチャンネル数の増加、高機能化が加速され、国際規格に合わせた安全性が担保された長期完全埋め込み電極としての活用が期待される。中核拠点、臨床拠点との連携により脳活動計測を行い、その成果を国際発信することの意義は大きい。よって課題の延長は妥当である。

|             |                                    |
|-------------|------------------------------------|
| 代表課題名：      | 遺伝子操作マーマセットの作製・世代短縮のための革新的胚操作技術の開発 |
| 代表機関 代表研究者： | 東京大学 饗場篤                           |
| 分担課題名：      | 遺伝子操作マーマセットの作製・世代短縮のための革新的胚操作技術の開発 |
| 分担機関 分担研究者： | 理化学研究所 小倉淳郎                        |

## 総評

**B) 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は優れている(希望や必要があれば、次年度以降も引き続き実施することが適当である)。**

### 1. 研究開発進捗状況について

3つの目標に対して、それぞれ成果が得られている。ゲノム編集におけるノックインマーマセットを作製するための最適化の条件設定は到達でき、受精卵の凍結保存技術も概ね当初の計画通り順調に進んでいる。さらに、繁殖の効率化と世代短縮技術についても、基礎的研究成果が得られている。一方で、ゲノム編集ツールを用いたノックイン胚及び個体の作出には至っていない。

### 2. 研究開発成果について

ゲノム編集によるノックインマーマセットの作製技術の開発については、CRISPR/Cas システムを用いた CaMKIIa-Cre よび Gad1-Cre のノックインおよび Platinum TALEN システムを用いた AAVS1 遺伝子座への G-CaMP, R-CaMP のノックインのためのゲノム編集ツールを作製し、その変異導入効率などの基礎的データが得られた。受精卵の凍結保存技術の開発については、性周期の人工管理法を確立し、性周期に合わせて未受精卵の採卵と体外受精による受精卵の作出システムを構築した。さらに8細胞期胚の凍結・融解および割球の単離と遺伝子解析を実施し、技術の確立を確認した。繁殖の効率化と世代短縮技術の開発については、基礎的なデータを収集し、今後の展開が期待される。一方で、このようなゲノム編集ツールを用いたノックイン胚及び個体の作出には至っていない。

### 3. 実施体制

分担研究者および中核拠点や他グループと有機的な連携を組織し、希少なサンプルの安定的な確保が実現できている。

### 4. 今後の見通し

マーマセットのノックイン効率や遺伝子操作胚の発生率の効率を上げることが今後のマーマセットの発生工学の確立に必要であり、その技術的克服が今後の研究開発成果の取得と展開に重要であるが、その見通しは明確ではなく、より戦略的かつ具体的なロードマップを明示しすることが望まれる。

## 5. 延長時の研究計画の妥当性について

重要な課題であり、これまでの知見を踏まえて遺伝子操作胚の作成、高効率の顕微受精と個体化などを実現することが期待されるが、現時点の問題点を克服するための具体的な施策が示されていない点は不安要素である。一方で、脳研究における社会的ニーズや医療分野に大いに貢献できる実験技術であるため課題の延長は妥当である。

延長期間中には、発生工学に用いるマーマセットの飼育環境を国際標準に合致するような方向で改善することや、新規ゲノム編集技術の構築を目指す。マーマセット発生工学は極めて限られた研究機関のみで実施可能であったので、これら機関以外においても変異マーマセット作成の可能性がでてきたことは、革新脳プロジェクトにとどまらず、世界的な成果となりうる。よって課題の延長は妥当である。

代表課題名： 大脳皮質高次脳機能回路の操作・光計測技術の開発  
代表機関 代表研究者： 東京大学 松崎政紀

## 総評

A) 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は大変優れている（希望や必要があれば、事業の継続及び規模を拡大して推進してもよい）。

### 1. 研究開発進捗状況について

3つの研究項目において、多岐にわたる目標設定がなされていたが、いずれも十分な成果を非常に効率よく達成され、高く評価できる。複数の論文発表につながるデータの蓄積があり、今後の展開が大いに期待される。

### 2. 研究開発成果について

全方位小型2色2光子顕微鏡の開発はほぼ達成され、今後ウイルスベクターを用いて、覚醒行動中の脳活動をマーモセット脳で記録し解析できることが期待できる。得られた成果を用いることで、高次機能の脳機能活動を個々の神経細胞で記録でき、あるいは特異的に入力線維を刺激することが可能となり、新技術の創出にも貢献でき、高く評価できる。

### 3. 実施体制

機能的な研究体制が構築でき評価できる。中核拠点、臨床研究グループ、個別課題グループと具体的な情報・リソースの共有、一部共同研究が推進され、さらに、ハード面については小原医科産業、オリンパスらと、連携・共同開発が進んでおり、民間との連携も積極的に推進している。

### 4. 今後の見通し

確立した技術を利用して活動記録を蓄積し、行動との対応を解明し、病態の理解にもつながる構造・機能マップの作成への展開が期待される。励起光の2色化と、それによる2色2光子イメージングをマーモセットを対象として達成する課題が残っているが、平成28年度の確立も十分に実現性があると判断できる。

### 5. 延長時の研究計画の妥当性について

運動野と聴覚野の3次元2光子カルシウムイメージングを推進することとしており、これまでの実績からその計画は具体的かつ実現の可能性が極めて高いと判断でき、課題の延長は妥当である。

マーモセットで世界初となる2光子カルシウムイメージング技術と頭部固定マーモセットを用いた実験系を統合して、マーモセットの細胞活動の大規模記録および認知行動課題を組み合わせたデータ取得による運動野と視覚野の機能マップの解明を目指す。より高次機能の脳機能活動を個々の神経細胞で記録でき、また特異的に入力線維を刺激することが可能となり、極めて独創的な成果が期待される。

また中核機関、臨床参画機関との連携による波及効果、相乗効果が大きい。よって課題の延長は妥当である。

|             |                                         |
|-------------|-----------------------------------------|
| 代表課題名：      | 革新的プロービングによる神経活動の高速 3D 測定と活動痕跡の長期可視化    |
| 代表機関 代表研究者： | 東京大学 尾藤晴彦                               |
| 分担課題名：      | 神経活動の高速 3D 測定と活動痕跡の長期可視化に資する光学的手法の創出と改良 |
| 分担機関 分担研究者： | 山梨大学 喜多村和郎                              |

## 総評

A) 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は大変優れている（希望や必要があれば、事業の継続及び規模を拡大して推進してもよい）。

### 1. 研究開発進捗状況について

単一シナプスレベルでの活動を計測するためには幾つか課題が残されたが、神経活動を忠実に可視化する世界最高速・最高感度の改良型カルシウムプローブを開発し生体脳でその有用性を示したこと、またマーモセット脳に応用可能な活動標識プロモータを開発したことは計画通りに進捗しており、評価される。

### 2. 研究開発成果について

神経活動の高速 3D 測定に資する改良カルシウムプローブの開発については、従来と比較して、高速化・高感度のプローブを開発し、さらに、そのプローブの生体脳での有用性を示した。一方で、プレ・ポストシナプスの同時活動記録の実現については、課題として残された。活性化細胞集団でのプローブ発現を実現する改良型プロモーター技術の開発については、神経活動応答性の強化を達成し、発現量の維持と基底時背景蛍光の低減を同時に実現することを確認し、生体内において高い S/N 比をもつ活動依存的標識法が得られた。一方で、この方法が、マーモセットの脳機能マッピングに活用できるかについては、今後の課題として残された。

### 3. 実施体制

機能的な連携体制の構築により、プローブ開発と計測技術の開発を同時に推し進め、達成度を飛躍的に高めることができ、評価できる。

### 4. 今後の見通し

当初の研究目標はほぼ完成しており、今後改良型カルシウムプローブの Tg マーモセットの開発とこれを用いた研究成果や、神経活動応答性人口プロモータ技術を用いた視覚野への応用研究の成果が期待される。今回開発した高感度・高速の改良型カルシウムプローブを用いた大脳皮質以外の深部組織を含む高次脳領域への応用と最適化も進むと考えられ、さらなる成果が期待できる。

## 5. 延長時の研究計画の妥当性について

高速・高感度の多色カルシウム指示遺伝子（XCaMP）と活動依存性標識法（E-SARE2）を活用した単一細胞・単一シナプスレベルの機能マッピング法の開発と改良を目指す。これは基盤的脳科学研究の革新的な新技術の創出に貢献するものであり、マーマセツ脳機能マッピングにとって重要な位置付けにある。また医療分野への進展に資する成果としての期待もあり、革新脳内での波及効果大きい。したがって課題の延長は妥当である。

代表課題名： 多重標識した記憶神経回路の固定透明化脳における高速  
2光子マッピング法の開発

---

代表機関 代表研究者： 東京大学 河西春郎

---

## 総評

A) 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は大変優れている

### 1. 研究開発進捗状況について

特定のタスクの学習・記憶に関わった PSD を標識し、さらに光照射によりその記憶を消去することができる Probe (AS Probe)の作用機構を明らかにし、その成果を Nature 誌に発表した。十分な成果とともに世界に対してもインパクトを与える研究成果であり、高く評価される。

### 2. 研究開発成果について

特異的記憶回路標識法の研究開発については、記憶に関連したスパインを標識・操作するプローブを開発し、Nature 誌に発表した。これは、世界的な研究成果であり高く評価される。多重的記憶回路の標識法の研究開発と高速2光子マッピングシステムの研究開発については、一定の基礎的研究成果が得られている。マーモセットへの早期展開が期待される。

### 3. 実施体制

複数のグループと密接な情報交換を図り、解析のクオリティーと効率が高められている。一方で、連携を情報交換のみならず、戦略的に共同研究体制を構築し、推進されることが望まれる。

### 4. 今後の見通し

AS probe を利用することで、活動依存的にシナプスを同定し、その動態をプレ・ポストシナプス両側から同時にイメージング解析できる技術開発に着手しており、より発展的な成果につながることを期待できる。

代表課題名： 光遺伝学的に投射先を同定するマルチニューロン記録技術の開発

代表機関 代表研究者： 玉川学園 玉川大学 礒村宜和

## 総評

**B) 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は優れている(希望や必要があれば、次年度以降も引き続き実施することが適当である)。**

### 1. 研究開発進捗状況について

Multi-Line 法の基本的技術確立し、その技術を用いた実験によりその有用性を示し、当初の目標は概ね到達しており評価できる。

### 2. 研究開発成果について

光遺伝学と Collision test を応用した領域間連絡を同定する新規計測技術 (multi line 法) を確立した。この技術を用いて、げっ歯類をモデルを対象として、実際に大脳内の行動制御の回路の解析に有用であることを示した点は高く評価できる。一方で、北米でも同様のストラテジーでの研究が行われているため、その研究との差別化が重要であり、早期の検討が望まれる。

### 3. 実施体制

開発代表者がうまくチームをまとめて有機的な連携を推進している。他の個別課題チームと情報交換やリソースの提供にとどまらず、定期的な研究会、ミーティングを組織して、積極的に連携研究に取り組んでいる。一方で、密接な連携体制は限定されており、より広い視野での研究体制の構築が望まれる。

### 4. 今後の見通し

技術開発中の自動スパイク解析法の開発、人工知能の応用といった部分が、今後の革新脳事業で特に重要になることが想定される。さらに、大脳基底核の間接路の機能解析においても重要な成果が出つつあるので、これら成果を中核拠点の事業にどのように活用するかロードマップを明確にする必要がある。将来的にマーモセット脳を対象とした解析に非常に貢献できる技術開発であり、他の研究グループへの普及が望まれる。

### 5. 延長時の研究計画の妥当性について

今までのラットの実験によって培われた multi-line 法を基盤にした汎用化、自動化に向けた改良、開発に主眼を置いており、実現性がある。延長 2 年間の研究計画において、研究対象をマーモセット等の霊長類への応用、技術移転を目指すことによって革新脳にとって極めて大きな成果が見込まれる。したがって、かっだい延長は妥当である。延長期間中には、北米にも同様のストラテジーによる研究が進行中であることから、その研究との差別化を明確にすべきである。

代表課題名： 霊長類脳の単一ニューロンレベルの機能マップを可能にする革新的イメージング技術の開発

代表機関 代表研究者： 埼玉大学 中井淳一

## 総評

B) 進捗状況及び得られた成果は優れている。

### 1. 研究開発進捗状況について

3つの目標に対してそれぞれ一定の成果が得られている。ただし、G-CaMP型とFRET型IR-GECIともに、目標とされる十分な変化量は得られていない。さらに、イメージング装置の開発においては、脳内への展開まで達成されておらず、課題として残された。

### 2. 研究開発成果について

本課題で最も重要であるIR-GECIの開発については、プロトタイプを選択とその結晶構造解明を行ない、今後の開発や動作原理の解明に繋がる構造基盤も明らかにしている。これまでGECI開発を先導してきた研究代表者がさらなる大きな新技術の創出に挑戦している点は評価される。一方で、未だダイナミックレンジの広いプローブの開発には目途が立っていない。また、FRET型IR-GECIの開発においても、十分な変化量が得られていない。3Dイメージング技術の開発においては、KTN可変焦点レンズを組み込んで高速でZ軸移動可能な赤外多光子顕微鏡の試作を行ない、培養細胞や線虫を用いてその性能を評価した。ただし焦点の移動距離の限界が狭いため、現時点では実用化にはギャップがあり克服すべき課題が残されている。4D内視鏡技術の開発においては、可変焦点光学系を組み込んだ内視鏡を完成させ、マウス大脳皮質からin vivoでの蛍光観察、海馬CA1野から自発神経活動の測定などの成果が得られている。

### 3. 実施体制

研究代表者を中心に、これまでカルシウムプローブの開発と応用を行ってきた研究開発体制として組織され、研究成果を挙げている。さらに、KTN可変焦点レンズや内視鏡開発などで関連する企業ともアドバイザー・技術協力を図っており、連携体制は適切である。

### 4. 今後の見通し

タンパク質の結晶化と構造解析を通じて、プローブの構造をまず確認してから戦略的に変異を入れていく、という案が提示されている。これは基本的な蛋白情報を確認して研究を進めていくという点からは望ましいプランであるが、一方でこの戦略を取った場合に本当にrationalなタンパク質デザインが効率的に可能になるのか、という点は考慮が必要である。また、顕微鏡に搭載する可変焦点レンズの改良

がなされ、現在の到達点を凌駕する 3D イメージングや 4D 内視鏡の開発へと繋がるのが実用化への重要なステップとなる。

## 5. 延長時の研究計画の妥当性について

非常に重要なカルシウムプローブ開発の提案であり、革新的な技術開発という観点から、チャレンジングな課題に提案する姿勢は評価できる。一方で、延長時の研究計画に述べられている方法論で効率の良いタンパク質の改良が実施できるのかどうかについては慎重な検討が必要である。結晶化と構造決定を介して変異導入をデザインするという手法が本当に効率的に適用可能かどうかには疑問が残る。現時点でのプローブ開発の成果において、当初掲げられた目標に到達しておらず、延長後のプランでこれら問題を克服できるかは非常に疑問である。したがって、本年度の課題終了が妥当である。

代表課題名： 脳構造・機能の統合的理解に資する革新的光機能性小分子群の創製

代表機関 代表研究者： 東京大学 浦野泰照

## 総評

C) 進捗状況及び得られた成果は、当初計画の目標までは到達していなかった。その中において、興味深い成果が出ており、今後の展開が期待される。

### 1. 研究開発進捗状況について

4 種類の光機能性小分子プローブの開発を目標とし、それぞれ一定の成果が得られているが、当初の目標到達には至っていない。

### 2. 研究開発成果について

lacZ-activated & retention 軸索トレーサーの開発については、プローブの開発と強い蛍光標識に成功したが、オスミウム染色後に蛍光の減弱が観測されたため電顕標本への応用には至らず、染色条件の検討が必要である。SNAP-tag 結合型超解像プローブ開発については、自発的な光明滅を繰り返すプローブと結合した二次抗体を用いてポストシナプスに発現しているタンパク質の超解像度シグナルを得られたが、当初目標のシナプスタグによるシナプスの正確な位置を反映する超解像イメージング技術の開発までには至っていない。他の 2 研究項目については、克服すべき課題の残存と他の研究開発項目を優先したため、目標到達には至っていない。

### 3. 実施体制

研究開発体制は適切に組織されていた。一方で、連携に関しては不十分であり、少なくとも連携研究の中でマーマセツ脳への応用を見据えた予備的研究・実験等がなされている必要があった。

### 4. 今後の見通し

本課題で得られた新規プローブの改良により、生体脳で機能するイメージング技術の開発が期待される。革新脳の構造・機能マップの構築に大きく貢献する技術であり、マーマセツ脳で実施、評価できれば、興味深いデータが得られる。一方で、この新規プローブの脳室内投与以外の投与方法の有効性や、新規プローブの標識性能が従来の順行性・逆行性標識法に比してどの点がどの程度有用であるのかについて特性検証が行われる必要がある。新規開発プローブを用いて脳透明化技術による深部イメージングやライブイメージングへの応用などを他の研究チームと積極的に連携することで、さらなる展開が期待できる。

|             |                                 |
|-------------|---------------------------------|
| 代表課題名：      | 新規半導体レーザー光源を用いた超解像多光子励起顕微鏡法の開発  |
| 代表機関 代表研究者： | 北海道大学 根本知己                      |
| 分担課題名：      | 超解像多光子励起顕微鏡法のための高機能半導体レーザー光源の開発 |
| 分担機関 分担研究者： | 東北大学 横山弘之                       |

## 総評

A) 進捗状況及び得られた成果及び今後の計画は大変優れている（希望や必要があれば、事業の継続及び規模を拡大して推進してもよい）。

### 1. 研究開発進捗状況について

当初の目的を十分に達成し評価できる。特に、海馬における神経細胞の *in vivo* イメージングを実現できたのは特筆すべき成果である。

### 2. 研究開発成果について

生体脳深部イメージングと多光子 STED 顕微鏡技術の革新のため、新規半導体レーザー、近赤外短光パルスレーザー、補償光学解析技術などを開発して実用化し、これまで報告のない深部での高速神経活動計測、神経繊維破断などが可能であることを実証した。当初の目標を上回る優れた成果であり評価できる。今後、複数の特許申請がなされることが期待される。

### 3. 実施体制

代表者と分担者の密接な連携により、画期的とも言える成果につながった。革新脳内の様々なグループとも協力し、研究の効率と解析のクオリティーが高められた結果であり、評価できる。

### 4. 今後の見通し

開発の途上にある二光子励起と STED 技術を組み合わせたイメージング技術を完結させ、その成果をマーマセットに応用することができれば、革新脳の中核となる研究成果になると期待される。

### 5. 延長時の研究計画の妥当性について

半導体レーザーをもちいた新たな STED 顕微鏡の開発は現在も開発過程にあり、進捗している。この研究により、国際的にトップクラスの低侵襲で深部脳まで空間分解能を確保できる顕微鏡の開発が期待できる。本技術は、革新脳の事業にとって今後の測定・解析にとって重要な技術として位置づけられ、また他の課題との連携による波及効果は極めて大きく、課題の延長は妥当である。

延長研究の位置づけのため、マーマセットに主眼を置き、かつ戦略的連携関係を

構築し、実用化を目指した目標の設定が望まれる。

### Ⅲ. おわりに

平成 28 年度は、「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」が開始されてから 3 年度目の節目の年度であり、中核拠点および臨床研究グループにおいては中間評価を行い、技術開発個別課題においては事後評価を実施した。

中間・事後評価は、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た。さらに、全般的視野で本事業の到達すべき目標に向けての推進の観点から、進捗・運営に関する問題点の抽出およびそれに対する克服状況を把握し、課題間での情報共有・連携体制、今後の計画等の確認を実施し、その結果、おおむね順調に遂行されていることを確認した。

この状況は、実施機関における取組や、代表研究者等による適切なマネジメントに加え、PS・P0 の果たす役割が極めて大きいものとする。

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、これまでの成果を創出し、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る。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・P0 が適切な指導・助言を行うことをもって、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。

## IV. 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27年12月1日改訂  
平成28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条の規程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）の委員会構成割合は、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）委員会の委員は別紙のとおりとする。
- （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、本事業に応募すること及び研究開発参加者として本事業に参加することができない。
- (4) 委員は、利害関係にある研究者の評価に関わることをできない。利害関係者の範囲は、研究開発課題評価に関する規則に定める。
- (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. 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。

#### 8. 設置期間

平成27年4月1日から事業終了時までとする。

#### 9. 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。