革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ

「マルチセンシングネットワークの統合的理解と制御機構の解明による革新的医療技術開発」研究開発領域

令和 4 年度採択　研究開発課題　事後評価結果

革新的先端研究開発支援事業
「マルチセンシングネットワークの統合的理解と制御機構の解明による革新的医療技術開発」
研究開発領域
課題評価委員会
※本報告書内の所属・役職は、評価委員については課題評価時、
研究開発代表者については研究開発期間終了時

Ⅰ．概要

1　本課題の概要

（1） 革新的先端研究開発支援事業

（2） 研究開発タイプ

（3） 研究開発領域

2　評価の概要

（1） 評価の実施時期

（2） 課題評価委員一覧

（3） 評価項目

Ⅱ．課題別評価結果

令和 4 年度採択　研究開発課題

研究開発代表者名（研究開発機関名）

・石井　健一　　（東京大学　大学院理学系研究科）

・小澤　貴明　　（大阪大学　蛋白質研究所）

・下條　雅文　　（量子科学技術研究開発機構　量子医科学研究所）

・曽我部　隆彰　（自然科学研究機構　生命創成探究センター）

・竹内　雄一　　（近畿大学　薬学部）

・田中　真司　　（東京大学　医学部附属病院）

・橋本　浩一　　（広島大学　大学院医系科学研究科）

・早河　翼　　（東京大学　医学部附属病院）

・船水　章大　　（東京大学　定量生命科学研究所）

・圓岡　真宏　　（京都大学　高等研究院）

Ⅰ．概要

1. 本課題の概要

（1）革新的先端研究開発支援事業

本事業は、国が定めた研究開発目標の下で大学等の研究者から提案を募り、組織の枠を超えた時限的な研究体制を構築し、先端的研究開発を推進するとともに、有望な成果について加速・深化することにより、革新的な医薬品や医療機器、医療技術等に繋がる画期的シーズの創出・育成することを目的とする。

（2）研究開発タイプ

革新的先端研究開発支援事業は、ユニットタイプ（AMED-CREST)、ソロタイプ（PRIME)、ステップタイプ（FORCE)、インキュベートタイプ（LEAP）の 4 つの研究開発タイプから構成される。ソロタイプ（PRIME）は、画期的シーズの源泉となる成果の創出を目指すもので、研究開発代表者が個人で研究開発を推進する。

（3）研究開発領域

「マルチセンシングネットワークの統合的理解と制御機構の解明による革新的医療技術開発」研究開発領域では、生体感覚システムおよび末梢神経ネットワークを包括した「マルチセンシングシステム」の統合的な理解、および活動の可視化や制御法の開発を目標とします。

感覚器と中枢神経（脳)、身体の深部臓器（胃腸や肝臓等の内臓）とそれらに幅広く存在する末梢神経は、解剖学的および機能的に連関しており、各々が協調的に作用することで生体の種々の機能維持に重要な役割を果たしています。一方、近年、加齢をはじめとする内的・外的ストレス等による感覚機能の低下や喪失、末梢神経ネットワークの障害は、単に各々の機能障害による QOL の低下だけでなく、直接あるいは間接的に生活習慣病や認知症、癌などの発症・進展に関係していることが明らかになってきました。そこで、生体感覚システム・末梢神経ネットワークを包括した「マルチセンシング」の生理機構を統合的に理解することにより、全身の様々な臓器あるいは疾患を標的とした新規治療法の開発や、QOL の向上、ひいては健康寿命の延伸が可能になると期待されます。また、マルチセンシングシステムを制御する革新的技術の創出および社会実装は、感覚代行、感覚シェアなどの実用化を通じて、より豊かで幸福な社会の実現に大いに貢献するものと考えられます。

２．評価の概要

（１）評価の実施時期

研究開発終了後に実施。

（２）課題評価委員一覧

岡田　随象　（東京大学　大学院医学系研究科　教授）
小川　佳宏　（九州大学　大学院医学研究院　主幹教授）
桜田　一洋　（慶應義塾大学　医学部　教授）
関谷　毅　　（大阪大学　産業科学研究所　教授）
高井　まどか（東京大学　大学院工学系研究科　教授）
竹田　潔　　（大阪大学　大学院医学系研究科　教授）
塚田　信吾　（NTT 株式会社　物性科学基礎研究所　NTT フェロー）
平松　隆司　（神戸医療産業都市推進機構　クラスター推進センター　客員部長）
藤山　文乃　（北海道大学　大学院医学研究院　教授）
◎眞鍋　一郎　（千葉大学　大学院医学研究院　教授）
満倉　靖恵　（慶應義塾大学　理工学部／医学部　教授）
米田　悦啓　（阪大微生物病研究会　理事長）
※◎委員長
（五十音順、敬称略）

（３）評価項目

本評価委員会においては、以下の評価項目に基づき総合的に評価が実施された。

（ア）　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。
- 予定していた成果が着実に得られたか。

（イ）　研究開発成果
- 成果は新技術の創出に資するものであるか。
- 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。
- 研究開発費は有効に執行されたか、購入機器は有効に活用されたか。

（ウ）　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。
- ユニットタイプ（AMED-CREST）については、研究開発分担者を置いている場合は、十分な連携体制が構築されていたか。

・国内外の研究者や臨床医、産業界等との連携によるネットワーク形成がなされたか。
・研究開発費の執行状況は効率的・効果的であったか。

（エ） 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。

（オ） 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。
・ユニットタイプ（AMED-CREST）については、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並びに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。
・当初計画では想定されていなかった新たな展開やそれによる成果が得られたか。
・成果は、科学技術上のインパクト、国内外の類似研究と比較した際のレベルや重要度などの点で、質的に高いものであるか。
・成果は研究開発目標の達成に貢献し、社会的なインパクトを与えるものであるか。

（カ） 総合評価

（ア）から（オ）までを勘案しつつこれらと別に評点を付し、総合評価を行う。

Ⅱ．課題別評価結果

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ（PRIME）
令和4年度採択　研究開発課題　事後評価結果

１．研究開発課題名：

痛みと孤独：末梢痛覚チューニングを通じた社会性形成を規定する神経基盤

２．研究開発代表者名：

石井　健一　　（東京大学　大学院理学系研究科　助教）

３．評価結果

本研究開発課題は、ショウジョウバエをモデルとして、逃避・摂食・社会行動などの行動選択に影響する神経・分子基盤を明らかにすることを目的として、様々な環境要因が末梢痛覚をチューニングする神経基盤を解明し、外的・内的な環境因子が脳～末梢～多組織で統合されて痛覚を調節する多階層モデルに発展させた。

ショウジョウバエを対象として、熱刺激および化学刺激を個体に与え、刺激開始から逃避行動が起こるまでの連続的な測定を可能とする実験系の構築、およびこの行動解析系を用い、中枢から末梢方向へ投射して痛覚応答を調節する神経細胞を探索する実験系を構築したことは、個体の統合的神経活動を理解する上で重要な成果である。特に、一次侵害受容ニューロンの中枢側終末付近へ投射する候補神経群を形態情報に基づいて選定することで、脳の食道下部領域から腹部神経節へ投射する6個のGABA作動性ニューロンを同定したことは大きな成果であり、高く評価できる。また、研究初期に、成虫を用いた社会条件依存的な痛覚測定系では十分な再現性を得にくいことが確認されたことから、痛覚刺激を安定して与えられる行動実験系に機動的に変更し、栄養状態に依存的な痛覚制御回路の同定、自閉症関連遺伝子のホモログ解析による発達障害の責任因子解明など、複数の質の高い成果を得ている点も評価できる。

一方で、本研究により明らかとなった末梢痛覚制御機構および関連神経回路は、個体を取り巻く多様な環境情報がどのように統合され、行動選択へと結びつくのかを理解するための重要な基盤を提供するものであり、今後、嗅覚や視覚をはじめとするマルチモーダルな個体情報と痛覚制御機構との関係について研究が進展することで、その生物学的意義がより明確になることが期待される。さらに、当初着想された痛覚と社会性を結ぶ回路原理や社会的階層形成機構の解明へと発展することを期待したい。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られていると言える。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ（PRIME）
令和4年度採択　研究開発課題　事後評価結果

１．研究開発課題名：

食のもたらす多感覚の統合と情動生成の神経基盤

２．研究開発代表者名：

小澤　貴明　　（大阪大学　蛋白質研究所　助教）

３．評価結果

本研究開発課題は、感覚情報としての味覚と嗅覚を統合し、感情に変換する多感覚システムの解明により感覚情報が感情（おいしさ）へと変換される神経回路を統合的に理解すること、動物の脳から得られる多元的な活動データに基づき、「味・香り」と「おいしさ」を客観的に読み出す人工知能の開発を目的として、最先端の解析手法を駆使し、多角的に研究を進め、「味覚の相乗効果」の脳内神経基盤を解明した。

摂食行動をモデルとして多感覚統合と恒常性維持の分子機構の解明という難しい課題に真正面からチャレンジした研究であり、行動・回路・分子の各層でおいしさの脳内メカニズムを解明した。特にうま味の添加が塩味の嗜好性を高める「味覚の相乗効果」を司る神経回路、味と香りの条件づけによる「おいしさの増強」に関わる神経回路を同定した成果は極めて独創的である。また、全脳マッピングとグラフ理論に基づくネットワーク解析により、風味の統合は単一の皮質領域ではなく、視床領域をハブとした広域な全脳ネットワークの接続性強化によって媒介されるという知見の他、脳内の甘味による報酬と苦味による嫌悪処理過程において、細胞内の代謝・シグナル伝達酵素や受容体のレベルで発現が変容しているという興味深い結果を得ている。更に、前頭葉皮質における1細胞レベルのin-vivoカルシウムイメージングデータから「水、塩、うま味、および複合味覚（味覚シナジー）」の4クラス識別解析に成功していることは高く評価できる。

一方で、本研究により得られた味覚と嗅覚を中心とした多感覚情報の統合に関する知見は、「おいしさ」が形成される神経基盤を理解するための重要な基盤を提供するものであり、今後、複数種類の味覚や嗅覚に関与する神経核・神経回路について得られた成果をさらに統合することで、多感覚情報から情動生成に至る神経機構の全体像がより明確になることが期待される。さらに、得られた知見が多感覚統合の普遍的なモデルの提唱や、食に関する認知・行動メカニズムの理解へと発展することを期待したい。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られていると言える。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ（PRIME）
令和4年度採択　研究開発課題　事後評価結果

１．研究開発課題名：
認知症病態における多感覚情報の統合メカニズム破綻

２．研究開発代表者名：
下條　雅文　　（量子科学技術研究開発機構　量子医科学研究所　グループリーダー）

３．評価結果

本研究開発課題は、多感覚統合障害に着目し、イメージングおよび制御技術を駆使することで、認知症において同障害が中心的役割であることを実証し、脳機能変容を客観的に評価・制御する革新的アプローチの基盤を構築することを目的として、独自のイメージング技術を構築するとともに、パルブアルブミン陽性（PV）ニューロンを標的とした認知症モデルマウス脳の病態改善に関して実証し、関連する論文発表に至った。

マルチモーダル・マルチスケール脳神経イメージング技術を構築し、超音波刺激のメカニズムを明らかにするとともに、感覚統合と密接に関与する大脳 PV ニューロンに着目し、その細胞活動を選択的に賦活化する薬剤の投与により認知症モデルマウス脳の回路E/Iバランスを是正することで、病態進行を制御できることを明らかにするなど顕著な成果を上げた。さらに、支援期間内に領域内連携を積極的にすすめ、他の課題の研究開発代表者である、竹内雄一氏（近畿大学）との共同研究では、マウス脳における感覚回路の非侵襲的な調整法の確立を目指し、研究代表者の確立したイメージング技術を用いて超音波照射に対する培養神経細胞と生体脳での応答メカニズムの詳細について検証を行い、神経細胞の超音波応答にはTRPC6（transient receptor potential canonical 6）が必須であることを世界で初めて明らかにした。これは、今後のてんかんなどの医療において重要な成果と言える。

一方で、PVニューロンを介した神経回路機能と多感覚情報処理との関係については、さらなる解明が期待される。本研究で構築されたマルチモーダル・マルチスケール解析基盤は、脳機能を複数階層から統合的に理解するための重要な研究基盤となるものである。今後、認知症病態との関連についてさらなる知見の集積が進むことで、多感覚情報処理と脳機能変容との関係がより体系的に理解されることが期待される。さらに、脳波に代わる新たなイメージング技術の創出や、複雑な脳機能の解明、創薬研究への発展を期待したい。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られていると言える。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ（PRIME）
令和4年度採択　研究開発課題　事後評価結果

１．研究開発課題名：

多感覚受容プロセスを制御する脂質と酸化ストレス障害メカニズムの解明

２．研究開発代表者名：

曽我部　隆彰　　（自然科学研究機構　生命創成探究センター　准教授）

３．評価結果

本研究開発課題は、研究代表者が感覚神経において発見したエーテルリン脂質（ePL）とその酸化ストレス感受性に着目し、感覚機能の制御モジュールとしての働きとその破綻のメカニズムを解明することを目的として、ショウジョウバエをモデルとして遺伝学的手法を中心にePLなどの脂質による感覚制御を明らかにした。

具体的には、ショウジョウバエの遺伝子改変モデルを用いて、ePLおよびその他の脂質が複数の感覚機能を統合的に制御する脂質モジュールとして機能するメカニズムを解析し、ePLが膜の物理化学特性を変容させることで機械受容チャネルPIEZOおよび温度受容チャネルTRPA1という異なる受容体の感受性を同時に最適化する多感覚受容の統合的制御モジュールとして機能することを見出した。また、ePLとは独立した脂質制御機構として、ジアシルグリセロール代謝が多感覚を横断的に制御する重要な因子であることを実証した。ePLの欠損によってPIEZOとTRPA1の感受性が同時に低下することを、個体行動・神経応答・電気生理学的手法・膜物性の多面的解析によって実証したことは大きな成果と言える。加えて、領域内連携において線虫の低温耐性に関わる温度受容解析などに取り組み、Gタンパク質共役受容体の温度応答性を世界で初めて明らかにした点も評価できる。

一方で、本研究により明らかとなったエーテルリン脂質を介した感覚受容制御機構は、多様な感覚機能を横断的に制御する仕組みを理解するための重要な知見を提供するものであり、今後、感覚受容体や脂質制御機構に関する解析をさらに発展させることで、感覚情報処理における脂質の役割とその生理学的意義がより明確になることが期待される。さらに、本研究で得られた知見を基盤として、感覚情報統合の理解へと研究が発展するとともに、哺乳類の感覚受容体とエーテルリン脂質との関係や老化現象との関連の解明へ展開されることを期待したい。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られていると言える。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ（PRIME）
令和4年度採択　研究開発課題　事後評価結果

１．研究開発課題名：

超音波センシングによる非侵襲的かつ時空間特異的な内臓機能の精密制御

２．研究開発代表者名：

竹内　雄一　　（近畿大学　薬学部　教授）

３．評価結果

本研究開発課題は、非侵襲的な（対象領域への間接的なアプローチによる）内臓機能の精密制御技術の確立を目的とした。超音波感受性チャネルを神経細胞に導入し、頭蓋外からの超音波照射で神経活動を操作する「超音波遺伝学」を核心技術として、自律神経系を制御することで、*in vitro*および*in vivo*実験系における薬理学的検討およびノックアウトマウスの解析により、哺乳類の大脳細胞の超音波感受性にTRPC6（transient receptor potential canonical 6）が必須の分子であることを見出した。

「超音波遺伝学」という研究代表者のコンセプトのもと、支援期間内に領域内連携をすすめ、他課題の研究開発代表者である、下條雅文氏（量子科学技術研究開発機構）との共同研究を成立させ、これまで機序不明であった超音波による神経活動修飾の責任分子として、TRPC6を同定した点は高く評価できる。

任意の脳領域に非侵襲的に遺伝子導入することに成功しており、この方法を用いた様々な脳疾患治療への展開が期待される。超音波感受性チャネル遺伝子の脳内導入法の確立と、それを利用した超音波による神経活動制御法の創出は、革新的な技術開発である。

また、延髄自律神経への超音波刺激による心拍閉ループ制御システムの確立、うつ病・PTSDの新規制御法の概念実証実験など、先導的で優れた研究成果を多数創出し、高い学術的・医療的インパクトを与えている。

さらに、JST-CRESTとの共同研究、領域内研究者間の連携を積極的に行い、技術提供による貢献を行ったことも評価される。

一方で、本研究により創出された超音波遺伝学および超音波ニューロモデュレーション技術は、神経機能の非侵襲的制御を実現する新たな研究基盤を提供するものであり、今後さらなる技術開発や最適化を通じて、非侵襲的な医療技術として発展することが期待される。得られた成果が神経回路への非侵襲的介入技術としてさらに発展し、疾患メカニズムの解明や新たな治療法開発につながることを期待したい。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られていると言える。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ（PRIME）
令和4年度採択　研究開発課題　事後評価結果

１．研究開発課題名：

様々なストレス・刺激により活性化される神経回路を介した腎保護・抗炎症メカニズムの解明

２．研究開発代表者名：

田中　真司　　（東京大学　医学部附属病院　助教）

３．評価結果

本研究開発課題は、生体が様々なストレスや刺激等にさらされた際に、その情報が中枢神経に伝達・統合され、遠心路を通り末梢において抗炎症・臓器保護効果を発揮するようなシステムが生体に備わっているのではないかという仮説を検証することを目的として、急性腎障害に焦点を当て、腎感覚神経が腎障害時に重要な役割を担う可能性を示唆した。

マウス腎感覚神経のラベリング法を確立し、腎障害時にこれらの神経が興奮することを初めて明らかにした。また、領域内の共同研究に積極的に取り組み、AMED-CREST課題の研究開発代表者である小早川高氏（関西医科大学）らのグループとの共同研究により、先天的恐怖臭（捕食者臭由来の化合物群）がシスプラチンを含む腎毒性に対する腎保護作用を有すること、先天的恐怖臭により活性化される腕傍核への刺激でも同様の腎保護作用を発揮すること、更にこの腎保護作用が腎支配神経やステロイドなどの既知の経路を介していないという興味深い結果を明らかにした。求心路、脳内回路、遠心路の探索も行っており、メカニズム的な理解が進んでいる。特許出願により、必要な知的財産の確保も達成し、先天的恐怖臭が複数の腎障害モデルで強力な腎保護作用を持つことを発見した点は、今後の創薬においても重要な指針を与える可能性がある成果である。

一方で、本研究により得られた腎感覚神経および神経回路を介した腎保護機構に関する知見は、生体内に備わる抗炎症・臓器保護システムを理解するための重要な基盤を提供するものであり、今後、求心路・脳内回路・遠心路を含む神経ネットワークの解析をさらに進めることで、ストレス・刺激による臓器保護機構の全体像がより明確になることが期待される。さらに、得られた知見が腎障害に対する新たな治療戦略や創薬研究へ展開されることを期待したい。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られていると言える。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ（PRIME）
令和4年度採択　研究開発課題　事後評価結果

１．研究開発課題名：

小脳依存的タイミング知覚を担うマルチセンシングネットワークの解明

２．研究開発代表者名：

橋本　浩一　　（広島大学　大学院医系科学研究科　教授）

３．評価結果

本研究開発課題は、明確な感覚受容器が特定されていない時間の知覚を、脳内のマルチセンシングな情報処理の結果生じる統合的感覚とする仮説に基づき、関与する神経ネットワークの解明を目的として、基本的な時間知覚として「感覚入力」と「そこからの経過時間」の知覚（タイミング知覚）に着目し、時間知覚に関連する領域として、延髄下オリーブ核の重要性を示した。

下オリーブ核が脳全体の低周波活動を統合する役割を持つこと、タイミング知覚に関与する脳領域や大脳から小脳への信号伝達に重要な領域である大脳皮質－間脳－中脳連結領域（MDJ）－橋苔状線維小脳経路とMDJ－下オリーブ核小脳経路を同定し、世界に先駆けて論文報告したことは独創的で重要な成果と言える。下オリーブ核の低周波活動が脳全体に影響を与える発見は、脳活動制御手段の開発につながる可能性が期待される。得られた知見は、精神疾患の理解や低周波脳活動を標的とした新たな制御技術、創薬開発への道を切り拓くなど、今後の医療革新への波及効果が非常に大きいと評価できる。

一方で、本研究により明らかとなった下オリーブ核を中心とする神経ネットワークは、時間知覚の神経基盤を統合的に理解する上で重要な知見を提供するものであり、今後、神経回路解析に加えて理論的・数理的アプローチとの融合を進めることで、時間情報の生成と統合の原理がより体系的に理解されることが期待される。さらに、機械学習を用いた解析などを通じて研究が発展し、時間知覚に関する理解の深化と成果の発信につながることを期待したい。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られていると言える。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ（PRIME）
令和4年度採択　研究開発課題　事後評価結果

１．研究開発課題名：

管腔ストレスと心的ストレスを感知・応答する胃の多重神経支配の解明と胃疾患との関連

２．研究開発代表者名：

早河　翼　　（東京大学　医学部附属病院　講師）

３．評価結果

本研究開発課題は、胃が管腔ストレスと心的ストレスをどのように感知し、神経系、内分泌系、免疫系、間質細胞、上皮細胞を介して疾患感受性や粘膜恒常性を制御するのかを明らかにすることを目的として、胃粘膜障害が上行性の迷走神経と下行性の神経内分泌経路で生じることを明らかにした。

胃の神経支配とストレス応答の仕組みを解明し、胃疾患の新たな病態モデル（胃脳連関）を提示した点、加えて、迷走神経が胃粘膜障害を感知し、再生や炎症制御に関与することや、胃の恒常性維持に重要な役割を果たすことを実験的に明らかにした点は重要な成果と言える。また、最先端の三次元イメージングや空間トランスクリプトーム解析と複数のモデルを組み合わせて、胃粘膜障害を感知する迷走神経求心性システムとフィードバックによる炎症制御や粘膜保護的作用の詳細な機序を解明し、胃と脳が双方向に信号をやり取りする胃脳連関の多階層なネットワークを世界に先駆けて可視化した独創性は評価できる。

心的ストレスによる胃潰瘍増悪の主因が視床下部―下垂体―副腎皮質系（HPA）軸と特定の単球・マクロファージの動員にあることを解明し、従来の酸分泌抑制とは異なる次元の新規治療標的を具体的に提示した研究成果は、医療革新への貢献も期待される。また、アウトリーチ活動など社会実装に向けた多くの取り組みもなされており、本研究で得られた空間トランスクリプトーム解析データを、公的データベースへ登録するなど、明確な貢献があることも評価される。

一方で、本研究により得られた知見は、胃脳連関の包括的理解に向けた重要な基盤を提供するものであり、今後さらなる統合的解析やモデル化によって、その生物学的・病理学的意義が一層明確になることが期待される。得られた知見が腫瘍性疾患を含む多様な消化器疾患へ展開されることで、新たな病態理解や治療戦略の創出につながることが期待される。さらに、ヒト病態への橋渡し研究や知的財産の活用を含めた社会実装の発展にも期待したい。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られていると言える。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ（PRIME）
令和4年度採択　研究開発課題　事後評価結果

１．研究開発課題名：
多感覚情報の統合・分離の神経基盤

２．研究開発代表者名：
船水　章大　　（東京大学　定量生命科学研究所　講師）

３．評価結果

本研究開発課題は、多感覚因果推論の神経回路の理解を目的として、多感覚統合の神経基盤をマウスで検証し、経験依存的な統合・分離の特性を見出した。

当初の視覚・聴覚の順序検出課題では多感覚刺激の統合と分離の行動が観測できず，神経活動計測の実験が遅れていたが、視覚・聴覚の頻度検出課題に転換し、マウスの多感覚統合が訓練スケジュールに依存することに加え、マウスとヒトの多感覚刺激の統合が異なることを発見し、哺乳類の多感覚刺激の統合が経験依存的である可能性が示唆されるなど一定の成果が得られた。また、大脳皮質が多感覚因果推論を実装するか検証するためのマルチモーダル刺激実験系と、広域脳活動記録・機械学習を組み合わせた視覚と聴覚の総合分離を検証するシステムの構築、加えて変分オートエンコーダ（VAE)と RNN を組み合わせた AI 方法論やリアル・サイバー融合 AI を開発し、行動や神経活動のモデル化に成功している点は重要な成果であり、今後の当該分野の取り組みに活用できる可能性を示した。多感覚統合を因果メカニズムとは異なる方法で説明するための挑戦は高く評価できる。

一方で、本研究で構築された多感覚刺激実験系ならびに広域脳活動計測と機械学習を融合した解析基盤は、多感覚因果推論の神経基盤を理解するための重要な基盤を提供するものであり、今後、神経活動データと数理モデル・AI技術との統合をさらに進めることで、多感覚情報が統合・分離される原理や因果推論機構の理解がより深化することが期待される。さらに、多感覚統合を支える推論基盤やマルチモーダル情報処理機構の理解が進むとともに、自然知能の持つ経験や推論過程についての理解が深まることを期待したい。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られていると言える。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ（PRIME）
令和4年度採択　研究開発課題　事後評価結果

１．研究開発課題名：

シナプス刈込による感覚統合の制御とその破綻による発達障害

２．研究開発代表者名：

圓岡　真宏　　（京都大学　高等研究院　特定講師）

３．評価結果

本研究開発課題は、脳の発達期における感覚統合の成立機構を理解するため、その一因となるシナプス刈込に着目し、刈込異常が発達障害の発症にどのように寄与するか解明することを目的として、シナプス刈込現象と発達障害の関係を解析できるモデル実験系を確立し、解析を行った。

確立したモデルマウスは、神経細胞特異的スクランブラーゼであるXkr4の欠損により発達障害様の行動異常を示し、ヒト発達障害に共通する特徴を再現していることから、ヒト病態を説明しうる点で新規性が高く、基礎研究の発展に大きく寄与することが期待される。また、Xkr4欠損によるシナプス刈込不全が抑制性神経の過剰活動を引き起こし、その結果として神経回路全体のバランスが崩れ、感覚統合の破綻と発達障害様行動を示すという研究成果をもとに、発達障害および老化脳でのシナプス喪失軽減に対する治療法・治療薬の開発に向けて製薬企業との共同研究を進めていることは評価される。

本研究により確立されたXkr4欠損モデルおよびシナプス刈込解析基盤は、感覚統合の破綻と発達障害との関係を理解するための重要な基盤を提供するものであり、今後、感覚統合を担う神経回路に関する研究の進展により、その病態形成機構の理解がさらに深まることが期待される。一方、研究課題の中心である感覚統合の成立機構については、なお解明を進める余地が残されており、感覚統合を担う神経回路や神経活動動態についての理解を深めるとともに、感覚統合の破綻から発達障害に至る過程の解明へと発展させることが望まれる。

以上より、当初計画に照らして成果はやや不十分であると思われる。