

## 平成 27 年度 委託研究開発成果報告書【公開版】

## 1. 研究開発課題名と研究開発代表者名

事業名	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	
研究開発課題名	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	国立研究開発法人理化学研究所	
研究開発 担当者	所属 役職	脳科学総合研究センター チームリーダー
	氏名	宮脇 敦史、岡野 栄之

## 2. 研究開発成果の内容

## ① マーモセットの神経線維投射マクロマップの作成 (A①-1)

平成27年度は、導入した9.4T-MRIシステム開発を進めつつ、成体期の神経線維投射マップ (ex vivo) の作成に向けて、パルスシークエンスソフトウェアの開発を行い、成体期のマーモセット固定脳サンプルを対象に3次元の拡散MRI画像を撮像・検討を行った。これによって得たデータとトレーサー法による神経線維投射の解析と比較しつつex vivo MRIプロトコルを確立させた。ミエリンマップMRIについても標本個体を対象とし撮像法、条件検討を行った。加え、生体でのデータ収集も今後進めていくため、安全にin vivo MRI撮像を可能とする環境構築も達成した。これらに関し、参画機関(学校法人慶應義塾)とMRIシステム開発、参画機関(国立大学法人京都大学)との取得した高角度拡散強調画像から神経連絡を推定するための解析技術開発、中核拠点の山口グループとのデータベース化に関し連携強化を図り、効率的に進めた。

## ② マクロマップとマイクロマップの階層構造ギャップの解消 (A①-2)

マクロマップとマイクロマップの階層構造ギャップを解消するためにインフラ整備を整え、prototype実験としてマウスを用いてパイプライン全体のパフォーマンスを確認し、最適条件を決めた。マーモセットの標本はトレーサー注入群と非注入群の動物から作られた。第一フェーズにおいて、注入に関しては大脳の各領野をできるだけカバーする目的で注入可能なグリッド状の注入プランを行った。第2フェーズでは、注入プランに従って実際グリッド上に注入を行った。更に条件決めフェーズも含み12頭のマーモセットを標本化して、cryosectioningした標本のNissl染色と蛍光のイメージングデータの習得を開始した。これらのデータは、3次元構築、annotationデータをB③-1で進行する技術開発フレームワークの中で統一基準に基づいてデータを作成する。線維連絡の解析のために、Cold Spring Harbor Laboratory (CSHL) の Mitra ラボでコンピューター解析の研修・トレーニングを受けた。

## ③ 遺伝子改変マーモセットの神経投射マップ (A①-3)

平成27年度は、今後作出される精神・神経疾患モデルマーモセットを評価可能とするための技術開発、評価法の検討を行った。主に技術開発としては、健常マーモセットの安全なin vivo MRI撮像、実

験系の確立を試み、平成27年度末現在、80例を超えるマーモセット in vivo MRI を達成した。これにより貴重な精神・神経疾患モデルマーモセットを安全に MRI 撮像できる環境構築、安全且つ安定した撮像プロトコル構築を行った。また、取得したデータをもとに VBM や髄鞘分布像の解析・評価法の確立も試み始めた。これらに関しては、参画機関（学校法人慶應義塾）と MRI 撮像法の検討、VBM、Myelin Map の検討、中核拠点の山口グループとのデータベース化に関し連携強化を図り、効率的に進めた。

#### ④ トレーサーを用いた霊長類脳における神経線維投射マップの作成 (A①-4)

脳表から多種 modality の機能 map 作成が簡便な optical imaging を用いて、多様な機能的違いを持つ聴覚野群、体部位対応性のある一次運動野 (M1)、一次体性感覚野 (S1)、ランダムドットへの強い反応性をもつ MT 野、視野対応を持つ一次視覚野、biological motion に反応する FSTd 野、光沢に反応する FSTv 野へのウィルストレーサーの注入を行った。なお M1 の注入実験では、体性感覚刺激の optical imaging 活動領域から、S1 と M1 の両方の位置を推定できたため、当初予定していた S1 への逆行性トレーサー (CTB-Alexa-555) は注入せずに、M1 にウィルストレーサーを注入した。optical imaging では確認できない領域として、マーモセットの皮質領野の中では sulcul landmark の多い側頭極、A36、TE3、TE0 へもウィルストレーサーの注入を行った。灌流固定してから脳切片を作成し、ウィルストレーサーで発現した蛍光蛋白を可視化後、ミエリン、ニッスル染色で、組織学的に領野を同定して annotation を作成、画像データの3次元化を行い上記の脳領域からの投射を検討した。

#### ⑤ 脳構造マッピングに有用な精神・神経疾患モデルマーモセットの作製と解析 (A①-6)

平成27年度は国立研究開発法人理化学研究所（理研）BSI での遺伝子改変マーモセット作製技術の立ち上げを完了し、レット症候群の原因遺伝子 MECP2 や結節性硬化症遺伝子 TSC2 に対する人工ヌクレアーゼを注入した受精卵を仮親への移植を行い、遺伝子改変マーモセット作製を開始した。平成26年度に誕生したレット症候群モデルの MECP2 ヘテロ接合体マーモセットについては、MRI 装置にて定期的に脳画像を撮影し、成長につれて脳容積の増加の速度が低下するのを認めた。更にアルツハイマー病モデル Tg マーモセットを作製するため、変異型アミロイド前駆体タンパク質 (APP) の cDNA を構築した。また、アルツハイマー病モデル KI マーモセットの作出を目指して、遺伝子編集法 CRISPR/Cas9 の条件検討を行った。平成27年度はマウス受精卵を用いて条件検討を行い、単一の家族性 APP 変異を導入することに成功した。

#### ⑥ マーモセットの脳活動・脳機能マクロマップ作成 (A②-1)

平成27年度は安静時機能ネットワークの作成のため、システム開発・条件検討を行った。イソフルラン麻酔下における安静時機能画像の取得法を確立し、覚醒下での fMRI を行うためにシステム開発にも成功した。更に MRI 環境外で開発したマーモセットのアイトラッカーオペラント実験系の 9.4T MRI 施設内への移設し、マーモセットが MRI 環境下でも課題を行えるようになり、単純な視覚性眼球運動課題にて数秒の固視を行わせることに成功した。疾病評価に有効かつヒトとマーモセットで共通となるような認知課題開発について臨床グループと意見交換を行った。また、MRI 適合するヘッドポストおよびコイルシステムを、神戸理研の林・横山グループを参考に開発し、覚醒状態で視覚刺激提示中の機能画像を取得できるようになった。それにより視覚刺激による BOLD 信号変化を捉えることにも成功した。更に、fMRI で同定された機能ネットワークについて細胞レベルの解析を行うため、中核拠点藤澤グループとの共同で電気生理実験を進め、平成27年度は藤澤研のシステムを用いてマー

モセットの二領野からの同時記録に成功した。

⑦ マーモセット脳の細胞種特異的長期間イメージング (A②-2)

平成27年度は、マーモセットの頭部に小型蛍光顕微鏡を長期間慢性的に設置する手技を確立した。これまでは脳内に挿入する小型顕微鏡用レンズを正確に操作・固定することが課題であったため、専用のレンズホルダーを開発することで解決した。これにより、小型顕微鏡を狙った部位・深さに正確に設置することが可能となった。マーモセットでは、1ヶ月にわたり蛍光観察面が汚染されることなく血管の構造や血流を観察することに成功した。また、ラットでは細胞内カルシウム動態を指標として運動中の脳細胞集団の網羅的挙動を単一細胞レベルで捉えることに成功した。

⑧ マーモセットにおける脳分子・機能構造マッピングのイメージング技術の確立 (A②-3)

ヒト精神・神経疾患へトランスレーショナルなマクロレベルのイメージングバイオマーカーの同定を目的に、神経伝達、神経炎症などのPET分子イメージングを行うためのPETプローブの合成、動態・定量解析法の検討を行った。平成26年度に開発・導入したマーモセットの頭部MRI測定用RF受信コイル(麻酔下用16ch)の調整と最適化を進めるため、まず先行して導入したマカクサル用RF受信コイル(24ch)を用いてチャンネル間信号相関性、B0およびB1マップの収集、SN比評価用の計算アルゴリズム構築し性能評価法と改善法を確立した。こうした技術力に基づきマーモセット用コイルの最適化が短期間で可能となり高い均一性・SN比の画像が得られた。また、少数のマカクサルやマーモセットにおいてMRI頭部撮像を行い、撮像シーケンスの開発・最適化、国際標準の解析パイプライン・皮質表面マッピング法の開発を進めた。また、革新脳で共通に使用するための眼窩-耳孔線空間のマーモセット脳CT・MRIテンプレート画像を作製した。

⑨ ECoG電極による神経回路解析とLED光刺激による神経介入技術を用いた霊長類の機能的全脳神経回路構造の解明 (A②-4)

平成26年度は、光刺激電極から発生するノイズが神経活動記録用ECoG電極に混入するという問題点が発見された。

平成27年度は、このノイズの影響を取り除くために、光刺激電極の設計を根本から見直した。この新設計の8チャンネル刺激電極を試作し、マーモセット用32チャンネルECoG電極とペアにして硬膜外にインプラントした。インプラント時には光刺激部位にチャンネルロドプシンを発現させるためにウイルスを注入、以後定期的に刺激効果を検証した。

その結果、注入後3週間程度で刺激部位に局限した電極から記録される神経活動に刺激効果が観察された。以前は、刺激効果とノイズの区別をつけることが難しかったが、今回はノイズと思われる成分はほとんど観察されることはなかった。これにより、光刺激電極による、脳刺激と神経活動記録を平行して行うことが可能となった。

⑩ 神経伝達物質作動性ニューロンマッピングに有用な遺伝子改変マーモセットの作出 (A②-5)

中核拠点代表機関(国立研究開発法人理化学研究所)への遺伝子改変マーモセット作製技術の導入を終了し、同所において遺伝子改変マーモセット作製を開始した。平成27年度は、マーモセットの未受

精卵 214 個より体外成熟培養により 119 個の成熟卵子（体外成熟率 55.6%）を得、体外受精により受精卵 67 個（受精率 56.3%）を得た。更に正常に発生した胚 14 個を 6 頭の仮親の子宮へ移植を行った。

標的遺伝子 KI マーモセット作製技術確立を目指し、マーモセット DAT, ChAT および PV 遺伝子について、それぞれ CRISPR とドナーDNA (Cre および GFP が 2A ペプチドでつながったかたちで発現するように設計した) を作製した。ドナーDNA については、GFP と 3' 組換えアームの間にネオマイシン耐性遺伝子発現カセットを導入したプラスミドも作製し、マーモセット ES 細胞において組換えすることを確認した。

#### ⑪ マーモセット脳での全脳レベルでの遺伝子発現マッピング (A③-1)

マーモセット遺伝子アトラスを作成するために、マーモセットのペアの増加、および ISH を行う人員を増加させて、300 を超える遺伝子の ISH を行うことができた。さらにユーザーフレンドリーな web で公開できるデジタルアトラスを作成するにあたり、Nissl を用いて領域を特定したアトラスの作成を行った。Nissl のアトラスと ISH のデータを同時に比較できるビューワーシステムの開発も行い、テストバージョン内で利用できることを確認した。さらにテストバージョンでは遺伝子名で ISH データを検索できる機能を装備した。遺伝子発現を脳領域で検索するソフトの開発の基盤を進めており、構想は出来上がりつつある。

#### ⑫ 霊長類特有の前頭前野機能の基盤となる神経回路の特徴抽出 (A③-3)

平成 27 年度は、1) メゾスコピック高密度結合マップ、2) 前頭前野機能マップに関する以下の業務を行った

##### 1) メゾスコピック高密度結合マップ

山森は、平成 27 年度は、TissueCyte1000 を用いた前頭皮質高密度 3D トレーサーマッピングのための方法を最適化する為、どのようなシグナルが観察されるかを基準に、最適な注入条件、蛍光タンパク質、血清型、プロモーターなどの組み合わせを決めた。また TissueCyte1000 使用後に得られる切片の有効利用を計り、効率的なデータ取得が可能なパイプラインの構築を図りつつある。平成 27 年度には、条件設定の為のウイルス注入を 17 頭のマーモセットに対して行った。またデータ取得用の注入を 4 頭に対して行い、順次サンプル処理を行っている。一戸は、Conventional な神経解剖学的アプローチで解析し、注入がより難しい、medial 側や、orbital 側の領域に注入し解析を行った (A①-4 に記載)。

##### 2) 前頭前野機能マップ

2光子イメージングを用いた前頭前野の脳機能マップ作成の為、山森は、大学共同利用機関法人自然科学研究機構の松崎政紀と協力してマーモセット大脳皮質における 2光子 Ca イメージング法を確立し報告した (B②-1 課題との連携)。並行して A②-1 と連携して、マーモセットの前頭葉機能が関連した認知行動課題 (作業記憶課題等) の訓練を進めた。またニューロン活動を制御する技術の確立に向けて、上記実験に最適と思われるウイルスベクター系の開発を進めた。一戸は、in vitro Ca イメージング、voltage-sensitive dye や patch-clamp による記録と caged glutamate など多様な刺激法の組み合わせによる 24 野のカラム内線維結合と活動の記録を行った。

⑬ 大規模・高解像度・3次元神経回路再構成技術 (B①-1-1)

尿素とソルビトールを基調に配合した透明化試薬 ScaleS を作製し、固定脳サンプルにおける微細形態および蛍光シグナルを保持する透明化技術を開発した。また、機械的切片を切ることなく、免疫抗体染色や組織化学染色を可能にする技術 AbScale, ChemScale を開発した。これらの技術を、アルツハイマー病モデルマウスの老齢個体の脳、そしてアルツハイマー病患者の死後脳のサンプルに適用し、アミロイド斑とその周りの組織病変について高精細3次元再構築を行った。アミロイド斑とミクログリアとの相互関係に注目しながら、早期アミロイド斑の炎症性を指摘した。

⑭ 光学顕微鏡によるシナプス同定技術及び機能的神経連結イメージング技術 (B①-1-2)

サンゴ類に由来する新規蛍光タンパク質を材料に、フォトクロミズムを示す赤色蛍光タンパク質を複数開発した。PALM 技術への適用を考慮して、明状態の放出光子数、明暗のコントラスト、明暗スイッチングのスピード、などを指標に赤色フォトクロミック蛍光タンパク質の改良・改善を図った。さらに、逆に光安定性を示す赤色蛍光タンパク質を新規に開発した。試験管内実験を行い、光安定性（褪色のしにくさ）を定量的に解析した。

⑮ 神経活動モニター（細胞内）蛍光及び発光プローブ開発 (B①-2-1)

神経発火を高感度で検出することを目指し、反応量の大きい Y C X シリーズのカルシウム親和性の高い Y C X バージョンを作製した。また、より深部からのカルシウムシグナルを拾うことを目指して cameleon の長波長化を図り、まずは 488 nm laser line で励起できる Orange cameleon (OC) を作製した。サンゴ類由来の新規の蛍光タンパク質を材料に、固定サンプルでオートファジー（マイトファジー）を可視化できる蛍光プローブを開発した。これらプローブを発現する形質転換マウスを作製し、固定脳サンプルの透明化技術と組み合わせて、マウス中枢神経系における生理的・病的オートファジー（マイトファジー）を3次元的に可視化する研究を開始した。

⑯ 神経活動モニター（細胞外）蛍光及び発光プローブ開発 (B①-2-2)

BiFC (Bimolecular Fluorescence Complementation) の原理を用いて細胞外接着因子相互作用プローブを開発した。細胞間接着によって GFP が再構成される仕組みであるが、それらの膜結合部位を変化させることで、できあがった GFP の運命を多様化することができた。すなわち、接着部位に限定して滞在するタイプや細胞の形質膜全体に拡散するタイプ、また後者に関しては拡散が一方向性のタイプあるいは双方向性のタイプなどを開発した。

⑰ 脳深部神経活動記録による広領域機能関連図 (B①-2-3)

深部観測可能な長尺かつ高密度な大規模電気生理記録プローブの作成に関する研究テーマについて、平成27年度は10ミリの長さを持ちかつ128個のチャンネルを有する深部観測可能な高密度長尺シリコンプローブを作製した。また、レーザーダイオード付きの光ファイバーを長尺シリコンプローブに接着することにより、光遺伝学的に神経細胞種を特定しながら記録する方法も開発し、予備実験に成功した。また、岡野グループとの共同研究により、覚醒下のマーモセット脳からの慢性電気生理学記録の予備実験を行い、新皮質および海馬からの電気生理記録に成功した。ただ、より長期間安定し

た記録実験を行うため、マイクロドライブおよび電極埋入手術法を改善する必要があることも明らかになった。

#### ⑱ 超広視野蛍光顕微鏡の開発 (B①-2-4)

平成27年度は以下の内容を実施した。1) 平成26年度に導入した光学装置を組み立て、顕微鏡の性能評価を行った。蛍光ビーズを用いた性能評価により、950nmの励起波長でのZ分解能(半値幅)は $7.0\mu\text{m}$ であることがわかった。これは理論値( $7.9\mu\text{m}$ )とほぼ同等の値であり、本顕微鏡が設計通りの分解能を有することを示す。蛍光ミジンコを用いた評価では、従来型二光子顕微鏡では観測できない $15\mu\text{m}$ 以下の構造を、本顕微鏡では鮮明な像として取得できることを確認した。2) G-CaMP7を発現した遺伝子改変マウスを用いて、脳表から深さ200-300 $\cdot\text{m}$ の神経細胞のIn vivo  $\text{Ca}^{2+}$  imagingを行った。足刺激に対する $\text{Ca}^{2+}$  応答が細胞体から観察された。3) 国立大学法人東京工業大学大学院 青西亨准教授らと共に、細胞検出を行う多重解像度非負値行列因子分解の開発を開始した。

#### ⑲ 広域(多部位) 観察用顕微鏡開発 (B①-2-5)

平成26年度に導入した1点観察ユニットの性能評価を行った。サーマル式パワーメータを用いてレーザーパワー(時間平均値)を計測した結果、220 mWと規格値(217.6 mW)よりも高い値が得られた。直径 $\phi 1\mu\text{m}$ の蛍光ビーズを用いて計測した分解能の実測値は、Z分解能:6.2~6.4 $\cdot\text{m}$ (規格値:8 $\cdot\text{m}$ )、X-Y分解能:0.8 $\mu\text{m}$ (理論予測値:0.86 $\cdot\text{m}$ )と単一の神経細胞を同定するのに十分な分解能が得られた。当初の規格をクリアしたので、上記ユニットを用いて生きたマウスの脳から $\text{Ca}^{2+}$ 応答を観察した。結果、脳表から垂直方向~200 $\cdot\text{m}$ の深さから最大30Hzの時間分解能で自発活動と足裏刺激により誘発された応答を観察できた。今後はデータ数を増やしてS/N比を定量し、各種ウイルスやカルシウムプローブを検討して観察条件を最適化する。さらに機能的な脳活動を探索する目的で、イメージング中に光遺伝学を用いて神経活動の制御を行えるシステムの構築を進める。

#### ⑳ 深部観察のための生きた脳の透明化技術 (B①-2-6)

生きた脳組織における光散乱の特性を解析すると共に、光散乱を抑えるような試薬の開発を行った。

#### ㉑ シナプス多様性・変動性の原理とシナプスサーキット活動機構 (B①-2-8)

平成26年度に引き続き、平成27年度は海馬ニューロンの樹状突起をシェアするシナプス動態の相互関係を電気生理とイメージングの手法で観察した。とくに、よりネイティブな回路でのシナプス強度制御機構を解析するため、逆行性狂犬病ウイルスによるレトログレードトレーシング方式を培養切片に導入した。しかし、ウイルスに感染された神経細胞は1週間程で不活化し、電気生理実験には至らなかった。従って、海馬急性切片を使用し、ニューロンの樹状突起上のシナプス強度分布をシナプス前部ニューロン群レベルで解析した。シナプス前部強度には、ばらつきがあり、培養細胞と同じく、その不均一性の保持にはグリア細胞のカルシウムシグナリングが関わっていることを突き止めた。

#### ㉒ 霊長類脳とヒト脳の対応のための新規MRI技術の開発 (B①-2-9)

霊長類脳とヒト脳の対応を明らかにするため、ヒト脳全体のイメージングを高速かつ高解能で行うMRI技術の開発を行った。平成27年度前期には、理化学研究所の4テスラMRIシステムを用いて、平成26年度に開発成功した複数の周波数信号を統合した共鳴励起パルスシーケンスを用いることにより複数のスライス面に共鳴を同時に励起するマルチバンド法を用いてヒトの第一視覚野(V1)の機能実験を行った。その結果、マルチバンド法を使って事象関連実験課題fMRI計測を行い初期視覚皮質領域における活動を明瞭に観察できることを示すことができ、第38回日本神経学会大会において報告した。また、MRI信号損失を回避する技術開発に関わる安全基準を確立するため、デジタル頭部モデルを用いたSARシミュレーションを行い重要な結果を得た。この結果は第23回ISMRM国際会議で報告された。さらに、新規3テスラMRI装置の導入に成功し、計測準備が整えられた。また、装置の供給会社であるSiemens社と共同研究契約を締結し、パルスシーケンス改良開発のために必要となるソースコードへのアクセスが可能となった。最後に、国立大学法人東京大学の笠井清登先生、大学共同利用機関法人自然科学研究機構の定藤規弘先生、学校法人玉川学園玉川大学の松元健二先生らのチームを含む臨床グループとの研究協力関係を積極的に推進してきた。

#### ③細胞操作の技術の開発 (B②-1)

平成27年度計画時にB②-1とB②-2を統合し、B①-2-1およびB①-2-2で開発する高ダイナミックレンジのカルシウムプローブ等と光遺伝学的手法を用いた細胞操作技術の確立を目的とすることとした。平成27年度は、技術開発個別課題「大脳皮質高次脳機能回路の操作・光計測技術の開発」の代表機関である大学共同利用機関法人自然科学研究機構と、計測・操作手法の組み合わせについて検討を行った結果、研究計画を調整し、霊長類神経機能操作を実現するために、まずイメージング実験系の確立に注力することにした。さらに、入出力レベル(軸索)での光操作・光計測法を実現するため、AAV(アデノ随伴ウイルス)を用いた手法を確立した。

#### ④ データベース・データ解析の基盤技術開発 (B③-1)

革新脳専用サーバシステムの全てのデータを神戸理研にバックアップするサーバシステムとデータ転送装置を立ち上げた。また専用サーバシステム上でデータ貯蔵・共有・解析のための研究プラットフォームとデータ公開のためのデータポータルとがある。本年度は研究プラットフォームにおけるデータ管理と共有のためのアクセス権限の制御を実施する統合環境としてリサーチポータルを設計実装した。標準化したメタデータでのデータ登録システムを実装した。また、研究ポータルからデータポータルに画像変換やメタデータをフィルタしてデータを転送するシステムを構築した。データ解析パイプラインとしてiPython Notebookを用いてサーバに貯蔵したデータをHPCにて計算できるパッケージSpykGdを開発し、画像レジストレーションがパイプライン上で利用可能となった。Sagittal, Axial, Coronalの3断面でのアノテーション表示可能なweb viewer, “ZAVIEWER”を開発した。マーモセットの2D切片画像, MRI画像(T1, T2)の異種、異個体間データのregistrationをANTsを用いることで可能とした。

革新脳プロジェクトの専用画像処理クラウドシステムBiCCについて、プロジェクト内運用に資するための改修を実施した。1. ユーザー認証システムの拡張としてリモートデスクトップ接続時の認証を自動化、2. 日・英表記への対応、3. 画像変換処理のHPCクラスターで

の分散処理を実現、4. エクスポート機能の拡張を実施した。また、画像処理エキスパートシステムを拡張して、領域抽出エキスパートシステム：“Sommelier”を開発した。さらに画像処理手法研究として、2光子顕微鏡画像からの細胞体の抽出、非剛体レジストレーションによるMRI画像からの複数個体脳に対して基礎的な抽出を実現した。

#### ⑤多階層データ統合・大規模神経系モデル構築 (B③-2)

多階層データを統合するためには、脳領野間の相互作用が個々の領野のダイナミクスに与える影響を調べるのが重要である。中でも、“ダイナミクス次元”は個々の領野の情報表現能力を規定する量であるが、従来の計測方法では領野間相互作用に関する知見が得られず、また結果がセンサー数に鋭敏に依存するという問題点があった。本年は、ダイナミクス次元と領野間相互作用をデータから同時に推定する手法として、埋め込み定理を応用したアルゴリズムを開発し、双方の関係を解析することに成功した。本アルゴリズムをサル(ECoG)データに適用したところ、意識のある状態で特異的に、後頭葉から前頭葉にかけてダイナミクス次元が増加するという脳活動の階層構造があること、またこの階層構造が領野間相互作用によって説明できることを示した。

また、計算機科学で知られた編集距離の概念を導入して、多細胞のスパイク活動データを解析する新しい手法を開発した。具体的には活動中に繰り返し出現する多細胞の発火時系列を特徴パターンとしてとらえ、ノイズの影響や発火活動の変動性に左右されない、頑健な検出手法の定式化を追求した。さらに解析のさまざまな段階に現れる組み合わせ計算を高速に解くアルゴリズムを検討した。開発した手法を人工及び実験データに適用して有効性を検証中である。またカーネル法を用いる検出手法を検討し、スパース基底によって計算量を軽減化できるための、数学的条件を与えた。

#### ⑥プロジェクトの運営事務

平成27年度はAMEDの発足に伴い、中核拠点の事務局の位置づけも若干変更された。中核拠点内に置いた中核拠点運営委員会の他に、従来のプロジェクト運営会議に相当するPSを主査とする革新脳推進会議を新設し、その事務局を担当した。また、プロジェクト推進委員会も開催し、中核拠点、参画機関、臨床研究グループ、技術開発個別課題の間での意見交換を行った。データベース構築のためにデータベース協議会と技術委員会の2つの組織からなるデータベース委員会を設置し、その事務局も担当した。さらに革新脳研究者内部向けウェブサイトも運営し、革新脳関係者へRRCの理研外利用の方法や共通認識となるべき情報の共有を図り、毎月メルマガを発行し情報展開を行った。AMEDと理研の間でのプレスリリースに関する手続きについても取りまとめた。日本神経科学会での革新脳シンポジウム開催をサポート、中核拠点内での独自の進捗報告会の開催も行った。