

革新脳事業とその後の戦略的研究のあり方について

東京大学大学院医学系研究科 岡部繁男

1. 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（通称革新脳）事業の経緯について

「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（通称革新脳）」は2014年に10年計画の大型の脳プロジェクトとして開始され、今年度に9年目を迎えている。革新脳の開始時期と前後し、欧米でも大型の脳プロジェクトが開始された。EUの選定する重点科学プロジェクト（フラグシッププログラム）として2013年1月にHuman Brain Project (HBP)がグラフェンプロジェクトと同時に採択され、10年間で約1500億円の支援を受ける事業として開始された。アメリカでも2013年2月にオバマ大統領が議会演説を行い、脳科学を「次世代の宇宙開発競争」と表現し、米国の科学技術分野での優位性を保つために優先的に投資すべき対象だと宣言した。その演説を受けてアメリカではThe Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies (BRAIN) Initiativeと呼ばれる研究構想が具体化された。NIH, NSF（アメリカ国立科学財団）, DARPA（国防高等研究計画局）などの政府機関と民間機関が投資し、年間100億円の予算を投入する計画であり、その後更に予算規模は拡大されて2027年までに66億ドル（約7500億円）が投入される計画となっている。



出典: How the world's biggest brain maps could transform neuroscience. Nature (2021-10-07) | doi: 10.1038/d41586-021-02661-w |

このような国外の動向も踏まえ、我が国の強みを生かした脳科学研究を戦略的に推進するため、日本独自の大型脳研究についての検討が2013年4月より文部科学省の脳科学委員会を中心に開始された。それ以前にも日本学術会議でのマスタープランの策定に関連して、日本脳科学関連学会連合において大型研究についての検討が行われていた。その構想は2013年3月に「こころの健康社会を創る多次元ブレインプロジェクト」として発出された。脳科学委員会の作業部会での検討では、この学会連合による研究計画も参考にしつつ、「革新的な技術の開発」「マーマセット等の霊長類脳の回路データの蓄積」「得られたデータの臨床脳科学研究への活用」といった観点を踏まえた計画の立案に至った。

出典:革新的技術による霊長類の神経回路機能全容解明構想の推進方策について（中間取りまとめ）2013年7月 革新的技術による霊長類の神経回路機能全容解明に関する作業部会
http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1208_03.pdf

脳科学委員会作業部会による中間取りまとめにおいては本事業の目標設定として

「ヒトの神経回路機能の全容解明に迫るために、まずよりヒトに近いモデル生物として霊長類コモソモセツが注目されている。ヒトに近い社会性や音声による高度に発達した音声によるコミュニケーションを持つとともに、我が国発、世界初の技術革新として、トランスジェニックコモソモセツの作出に成功しており、我が国が世界をリードする分野でもある。よりヒトに近いモデル生物であるということと、遺伝改変技術が利用可能な唯一の霊長類であるという点を生かし、コモソモセツにおける詳細な神経回路マップを作成することは、ヒト脳の理解、精神疾患克服への貢献が期待される。そこで、本構想は、コモソモセツでのヒトの脳機能と対応付けた神経回路機能の全容解明を目指す。」

と記載されている。

更に10年間という長期の研究期間における目標設定として

【5年後の目標】

コモソモセツ全脳に関するマクロレベルの構造と活動マップの完成

【10年後の目標】

ヒトの精神活動にとって重要な神経回路に対応するコモソモセツ神経回路機能のニューロンレベルでの全容解明

という段階的なゴールが設定された。この目標に合わせて前期5年間のロードマップは

「前期5年間では最先端の神経回路の構造と活動の読み出し技術を駆使し、マクロレベルでの構造と活動マップを作成する。これと平行して革新的計測・解析技術の開発、ヒト脳の構造・機能との対応付けを行うための比較研究、大規模情報処理技術と神経回路データベースの統合プラットフォームの開発、の三項目に重点を置く。」

また6-10年目のロードマップは

「後期5年間では前期に作成したマクロレベルでの構造・活動マップを元に、並行して新たに開発された革新的技術を応用することによって高度化し、マクロとミクロの間に存在するギャップを埋めていく。またコモソモセツ脳とヒト脳での機能の対応付けを明確化し、最終的には重要なヒト高次脳機能に対応するコモソモセツ神経回路機能の全容をニューロンレベルで記録・解析する。このような全脳レベルでの活動データを大規模情報処理技術と大規模シミュレーションを活用して解析し、得られた結果からヒト脳における情報処理過程についての新しいモデルを提案する。さらに大規模活動データのヒト脳活動との比較、その数理解析、病態モデル動物との比較により精神・神経疾患研究に貢献する。」

という設定となった。

以上の事業設定に基づいて、2014 年に革新脳事業の公募が行われ、中核拠点として理学研究所脳科学センター（理研 BSI：当時）、参画機関、複数の臨床研究グループと技術開発個別課題研究者が採択されて研究が開始された。本事業の前半では 5 年後の目標である「マーモセット全脳に関するマクロレベルの構造と活動マップの完成」に向けた活動を実施した。マクロレベルでの構造と活動マップに関しては中核拠点の岡野グループが中心となり、構造 MRI データと安静時機能的 MRI データを取得し、革新的技術については中核拠点の宮脇グループと技術開発個別課題研究者が推進、ヒト脳との関連付けについては臨床研究グループが取得した臨床データを中核拠点へ提供する形で進められた。また統合プラットフォームの開発としては中核拠点において統合データベースの作成を進めた。

革新脳事業は 2018 年に中間評価を受け、その際の指摘に基づいて本事業体制のかなり抜本的な改革が行われた。評価報告書の「VII おわりに」の部分において、「国家レベルの巨大プロジェクトであり、国際的に、また脳科学以外の分野からも認められる成果が必要であるが、現時点での成果は十分とはいいがたく、一貫したマネジメントが実現されているとも言えない。多大な予算を使った研究開発としてその責任を果たす必要がある。」との提言がなされた。本事業のマネジメント体制についての抜本的な改革を行うために、本事業中間評価後の 2019 年から 2023 年においては、事業体制を変更し、プロジェクトリーダーの所掌する範囲は中核拠点とし、事業内の他の研究グループとの調整はプログラムスーパーバイザーとプログラムオフィサーが行う事とした。更に具体的な改善案を作成し実行した。その結果、革新脳事業の後半期間においては、マーモセットモデルの作成において実験動物中央研究所がより強く関与することで、アルツハイマー型認知症のモデルを複数作成することに成功した。またトレーサー研究の方法論を一元化しマーモセット前頭葉における霊長類独自の神経回路構築が明らかになった。更に臨床研究グループが取得した疾患関連神経回路のデータを活用し、特にパーキンソン病と統合失調症についてヒトにおける疾患関連神経回路をマーモセット脳において検証する段階へと研究を進めた。2018 年の中間評価を受けての抜本的な研究体制の見直しは大きな効果を挙げている。一方で前半 5 年間での研究マネジメントの問題の影響はまだ残っており、全体としての研究成果については革新脳事業 9 年目の現時点でまだゴールに到達していない部分も存在する。この点は 2021 年度に実施された 8 年目の中間評価の結果にも反映され「脳機能ネットワークの全容解明を旗印に掲げたが、多様な脳回路の機能解明や疾患の網羅的病態解析に、10 年間という期間は余りに短く、本事業の到達点にかかわらず、期間内、期間終了後もこれらの脳神経科学の根源的課題に様々な角度から研究を進める必要」があるとのコメントを受けた。

2. 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（通称革新脳）事業で達成された脳研究の進歩

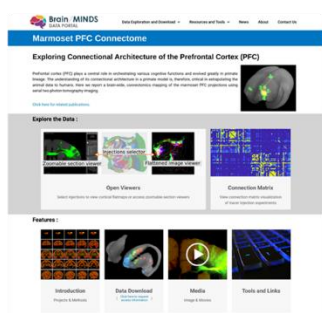
現在までの革新脳事業の進捗を総括して、2014 年時点での脳科学研究の状況からどのような点で進歩が認められたのかを以下で総括したい。

○マーモセット脳のマクロレベルでの構造・活動マップのデータ集積が進んだこと

革新脳の当初の 5 年後の目標では、「マーモセット全脳に関するマクロレベルの構造と活動マップの完成」が設定されていた。革新脳事業での構造・活動マップについては、脳の組織染色画像、構造 MRI、拡散強調画像、トレーサー注入実験、安静時機能 MRI を統合したデータベースが作られており、マーモセット全脳の構造に関するデータサイトとしては国際的にも最も統合されたものとなっている。多数の脳画像データを活用して標準空間にアラインする技術が開発された事が技術的な障壁を超えるために役立っており、トレーサー注入実験のデータが事業終了までに更に充実すれば、マクロレベルとメゾレベルの間をつないだマップとしての価値も高まることとなる。

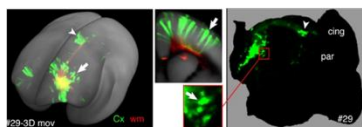
マーモセット脳の回路マッピング

<https://dataportal.brainminds.jp/marmoset-tracer-injection>

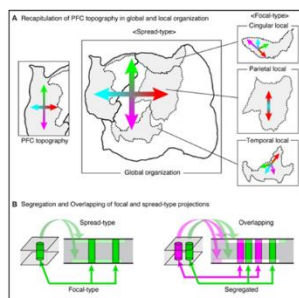


Brian/MINDS トレーサーデータベース

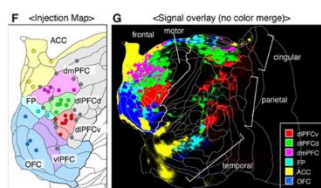
Serial two-photon tomography
(anterograde high density tracer map)



前頭前野からの投射様式の解明



前頭前野→連合野への投射パターン



○精神・神経疾患のマーモセットモデルの開発が進んだこと

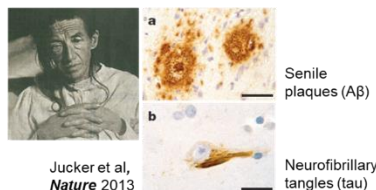
中核拠点、実験動物中央研究所、国立精神・神経医療研究センターにおいて実施したアルツハイマー病モデルについては複数のラインが樹立されている。プレセニン 1 遺伝子の 9 番目のエクソンを除いた動物、同遺伝子の 436 番目のアミノ酸の変異を持つ動物、同じく 117 番目のアミノ酸の変異を持つ動物、さらにヒトの変異を再現したアミロイド β 前駆体タンパク質 (APP) とプレセニン 1 をトランスジーンとして持つ動物系統 (5XFAD) が樹立さ

れた。またパーキンソン病のマーモセットモデル (α シヌクレイン過剰発現動物)、レット症候群マーモセットモデル(MECP2 遺伝子変異)、脆弱 X 症候群マーモセットモデル(FMR1 変異動物)なども遺伝子改変動物が樹立されている。これら複数の精神・神経疾患の動物モデルの繁殖が進み、国内外の研究者に供給されれば、霊長類モデルの表現型が明らかになり、精神・神経疾患領域における創薬研究のブレークスルーとなることが期待される。

アルツハイマー病(AD) モデルマーモセット

アルツハイマー病 (AD)

- ▶ 認知症の主たる原因疾患(60~70%)
- ▶ 稀な家族例の存在(*APP*, *PSEN1*, *PSEN2* genes)
- ▶ 認知機能の進行性障害
- ▶ 細胞外の老人斑 (β -amyloid, $A\beta$)
- ▶ 細胞内の 神経原線維変化(tau)

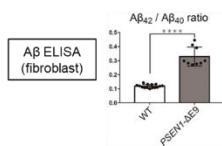


PSEN1- Δ E9 マーモセット

- ▶ 家族性AD (発症年齢; 40~50 才)
- ▶ TALENによるintron 8の3' splice siteの除去 (exon 9 のスキッピング)
- ▶ 5 変異個体(F0)
- ▶ 生殖細胞系伝達あり(F1)
- ▶ 線維芽細胞にて $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ の上昇を確認

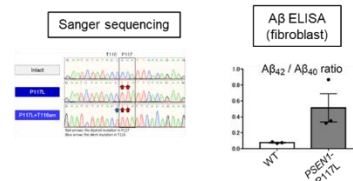


DOB
2019/3/29



PSEN1-P117L マーモセット

- ▶ 家族性AD (発症年齢; 30 才)
- ▶ Base Editorによる P117L変異の導入
- ▶ 10変異個体(F0)
- ▶ 線維芽細胞にて $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ の上昇を確認



パーキンソン病マーモセットモデルの樹立

遺伝子改変マーモセットの作成

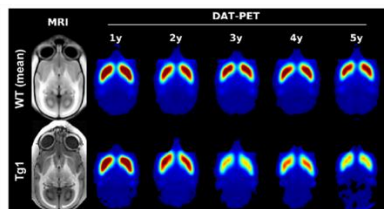
Sasaki et al., *Nature*, 2009

CMV promoter → α -Synuclein (A30P) 2A Kusabira Orange



Collaborated with
Dr. Sasaki (CIEA)
Dr. Okahara (RIKEN)

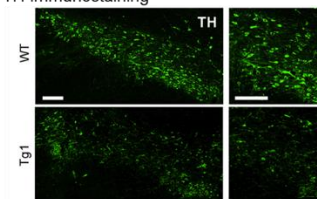
ドーパミン輸送体のPET イメージング



Collaborated with
Drs. Yokoyama and Hayashi (RIKEN BDR)

死後脳におけるドーパミン神経細胞の減少

TH immunostaining



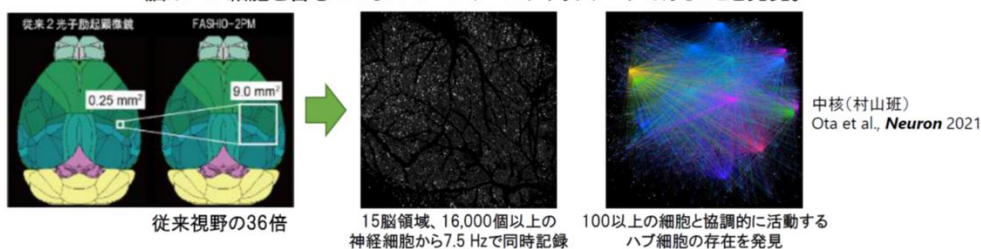
○マクロとミクロレベルでの神経回路研究を橋渡しする革新的技術の開発が進んだこと

中核拠点において世界最大の広視野 2 光子顕微鏡の開発が成功し、このシステムをげっ歯類のみならず課題遂行中のマーモセットの脳皮質の脳活動のイメージングにも応用した実験が進行している。革新脳の 10 年目の到達目標は「ヒトの精神活動にとって重要な神経回路に対応するマーモセット神経回路機能のニューロンレベルでの全容解明」であり、現在進行しているマーモセット脳皮質の脳活動の大規模記録はまさにこの目標を実現するものである。具体的にはヒトの統合失調症において障害が認められる視線制御の中核である脳皮質の領野を対象として広視野 2 光子顕微鏡技術によるイメージングを行い、眼球運動課題中の大規模神経活動計測を実施している。このような方法論は次世代型の脳研究として今後は更にその重要性が高まることが期待される。また新規多色カルシウムイオンセンサー、生体内高解像度イメージング技術などの他の個別技術開発課題で達成された革新的技術を組み合わせることで、日本独自の霊長類脳の生理学研究が他国の追従を許さない形で進展することが予想できる。

革新的技術開発：広域機能イメージング

高速、1細胞解像度、広視野2光子イメージング

世界初となる細胞レベルのネットワーク解析により、
脳はハブ細胞を含むエコなスモールワールドネットワークであることを発見。



高速反応・多色Ca²⁺プローブによる複雑な細胞反応パターンの解析

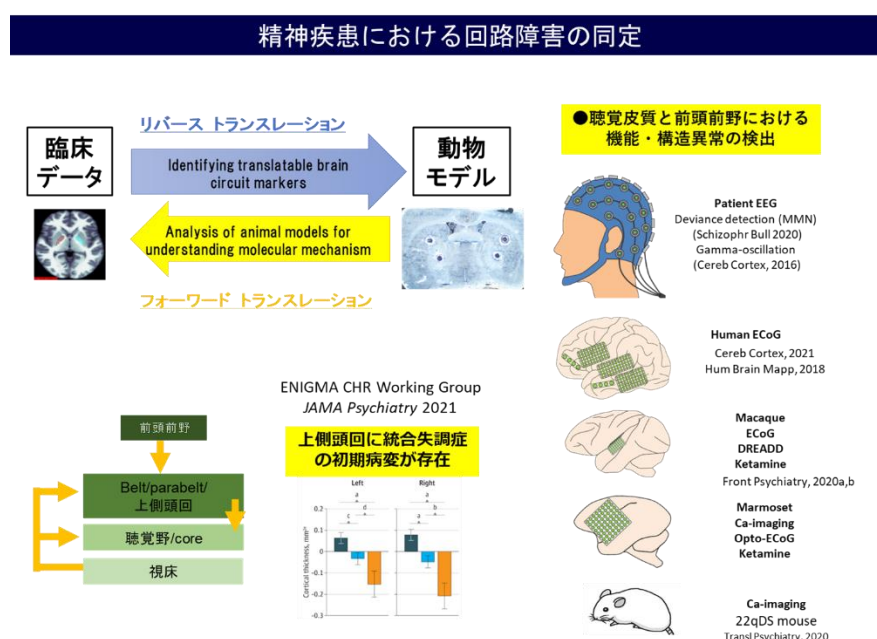


以上の 3 点は国外の研究動向と比較しても国内の研究が質量ともに優れており、国際競争力が極めて高い部分であると評価できる。

次に革新脳事業において当初重要なゴールとして設定された課題の中で、今後国際的な卓越性が期待される部分について、現状と今後の見通しを解説する。これらの課題についてはそのゴールの重要性・必要性は明確であることを考慮し、今後の脳科学研究においてどのような方針に基づいて研究を発展させるのかを検討すべきであろう。

○大規模活動データのヒト脳活動との比較、その数理解析、病態モデル動物との比較による精神・神経疾患研究の進展

革新脳事業においては、精神疾患と神経変性疾患の双方について、その病態の本質を理解するための回路研究を推進することが当初より期待されていた。この目的に向けて、精神疾患においては統合失調症、神経疾患においてはパーキンソン病をモデルケースとして研究を実施し、特に発症に至る早期病態に関連する神経回路の同定を目指した。革新脳事業により、統合失調症では淡蒼球の体積変化が早期から検出されること、また信頼度の高いバイオマーカーとしては高次聴覚野におけるミスマッチ陰性電位を発生させる大脳皮質神経回路、視線を制御する大脳皮質神経回路に障害が存在することが示唆された。



一方でパーキンソン病においては、レム睡眠行動障害(REM sleep behavior disorder; RBD)の患者においてパーキンソン病とレビー小体型認知症の発症リスクが高いことに着目して計画された国立精神・神経医療研究センターのコホート研究（「パーキンソン病発症予防のための運動症状発症前 biomarker の特定(通称: J-PPMI; The Japan Parkinson's Progression Markers Initiative)」における画像データ (MRI, DAT-SPECT, MIBG 心筋シンチグラフィなど)、認知機能・運動機能データを活用したパーキンソン病の超早期病態関連神経回路の同定を推進した。これらの臨床データに基づく病態関連神経回路の同定は臨床研究グループにより実施されて一定の成果を挙げたが、これをマーマセツモデルにおける神経回路研究と直接的に結びつける次のステップについてはまだゴールに到達していない。

精神疾患の研究において最も進展が見られているのはミスマッチ陰性電位の障害に関連する大脳皮質高次聴覚野におけるマーマセツ脳での皮質脳波(electrocorticogram; ECoG)計測とカルシウムイメージングの研究である。今後は統合失調症の病態メカニズムを直接的に検証する実験を立案することが期待される。パーキンソン病の早期病態に関する研究で

は、J-PPMI で取得された縦断的臨床データの解析によりパーキンソン病発症の予測に寄与する脳内の機能結合を機能的 MRI データから抽出する解析が進展し、被殻-小脳間の機能結合などが候補マーカーとして同定されつつある。これに対して中核拠点においてはパーキンソン病モデルマーマセットにおいてレム睡眠時の行動の変化が検出されており、ヒト患者における脳機能結合異常との対応について現在検討が進められている所である。

ヒト臨床データから病態関連神経回路を同定し、その研究成果を動物モデルにおいて検証する、という枠組みは重要であるが、革新脳事業の前半5年間のマネジメントにおいて、必ずしも研究グループ間の連携が考慮されておらず、後半5年間の体制においても、当初設定されたゴールや研究グループの根本的な再編成はなされず、依然として事業内連携が最適化されなかった、という問題点が存在する。パンデミックにより対面での会議や研究室間の交流・技術移転が停滞したという問題も存在する。またプログラムスーパーバイザーのマネジメントが適切ではなかった、という批判についても真摯に受け止めたい。

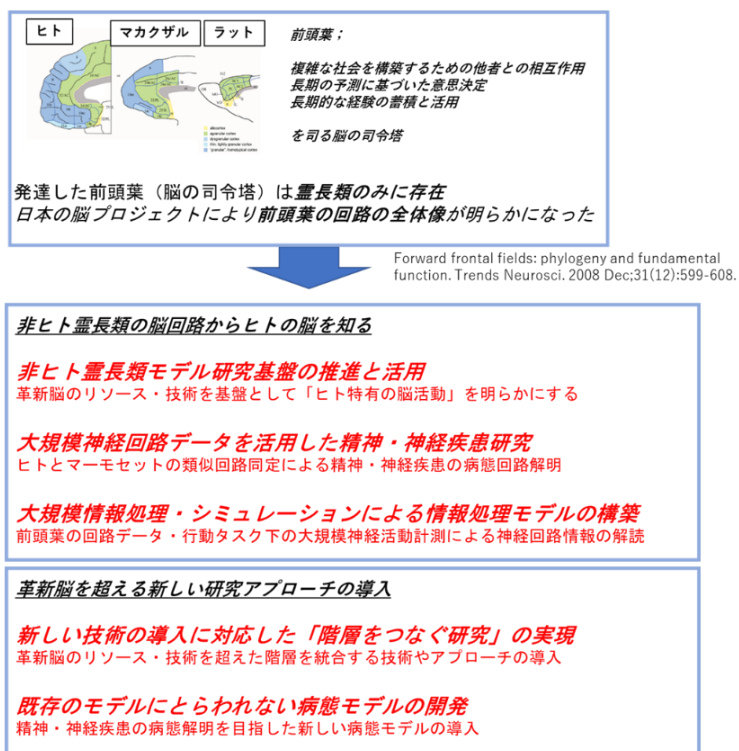
○大規模情報処理技術と大規模シミュレーションを活用した全脳レベルでの活動データの解析とヒト脳における情報処理過程についての新しいモデルの提唱

神経回路の全容を示す膨大な回路データから、どのようにして意味のある発見をするのか、というこれも本質的な課題に対して、革新脳事業がどのようにアプローチするのか、という問題は本事業の開始当初から継続して議論がなされている所である。さらに病態研究においても、数理モデルをどのような疾患に適用するのか、またその妥当性の評価をどのように進めるべきか、という点が革新脳事業において重要な課題となっている。前者の研究課題については中核拠点において複数の研究グループが「データベース・ウェブサイト・脳アトラス開発とコネクティクス解析・データ駆動シミュレーション」「多階層データ統合技術の開発」「データ駆動型神経回路モデリング法の開発」といった研究開発項目の元に研究を実施中である。マーマセット脳の構造・機能の統合的なアトラスの完成に向けての研究は順調に進行しているが、これを活用した脳情報の処理過程に関する新規モデルの開発については、全脳レベルでの活動データを基盤とした数理モデルを開発する段階には至っていない。これは数理科学的な研究が、こうしたグループ型の研究に馴染まないという点が一つの障壁となっている可能性がある。また現在グループ単位で実施されている「実験データを再現するための因果律的機能的結合強度推定法」、「in vivo 蛍光イメージングからのデコーディング法の開発」「多領域にわたる機能モデリング法の開発」といった研究課題自体はそれぞれに進展を見せている一方で、こうした個別課題の設定がボトムアップ的なものとなっており、研究の枠組み自体が全脳レベルでの活動データを活用した数理モデルの開発を効率的に推進する形となっていない、という点を反省すべきである。この点についてプログラムスーパーバイザーのマネジメントが的確であればより統合的なアプローチが実現していた可能性があり、マネジメントとして反省すべき点である。

3. 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（通称革新脳）事業の成果を踏まえた今後の脳科学推進戦略

第2章において議論した内容を踏まえて、革新脳事業で達成できたこと、未だ達成できていないことを整理し、今後10年程度の時間枠における国内の戦略的脳研究において重視すべき点を本章では抽出したい。

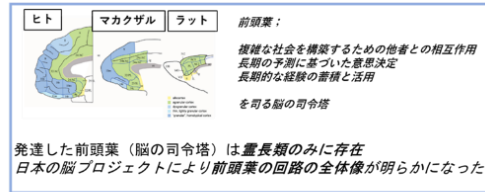
革新脳研究を踏まえた次の10年のチャレンジ



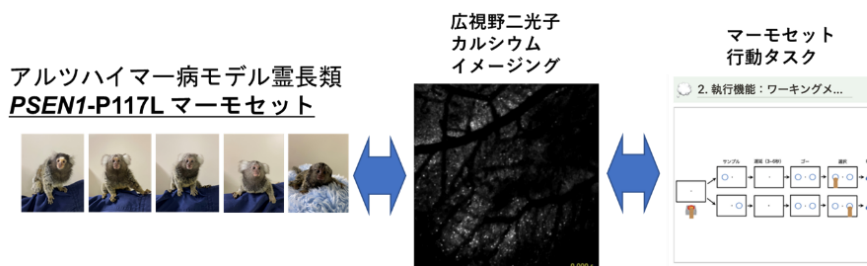
3-1. 非ヒト霊長類モデル研究基盤の推進と活用

革新脳事業開始時のゴール「ヒトの精神活動にとって重要な神経回路に対応するマーモセット神経回路機能のニューロンレベルでの全容解明」は、10年後の2024年においてもその重要性は明確である。ヒト特有の脳機能である、「複雑な社会を構築するための他者との相互作用」「長期の予測に基づいた意思決定」「長期的な経験の蓄積と活用」などを支える基盤となるのは発達した大脳皮質、特に前頭葉の神経回路であり、対応する脳構造を有するのはマーモセットなどの非ヒト霊長類のみである。従ってこのようなヒト特有の脳機能を理解し、その障害と関連する精神・神経疾患の克服を目標として設定するのであれば、今後も非ヒト霊長類モデルによるヒト脳機能解明を更に推進する必要がある。革新脳事業において達成された「マーモセット脳の構造・活動マップ」「精神・神経疾患モデルの樹立」「マクロとミクロレベルを橋渡しする革新的技術の開発」の3項目については今後の戦略的脳研究における活用が求められる。幸い、国内の関連研究開発の国際的競争力は高く、その活用により国際的な競争に勝ち抜くことも期待できる。

非ヒト霊長類モデル研究基盤の推進と活用



革新脳のリソースである
マーモセット脳のマクロレベルでの構造・活動マップ
複数の精神・神経疾患のマーモセットモデル
を活用した非ヒト霊長類の回路病態研究



3-2. 大規模神経回路データを活用した精神・神経疾患研究

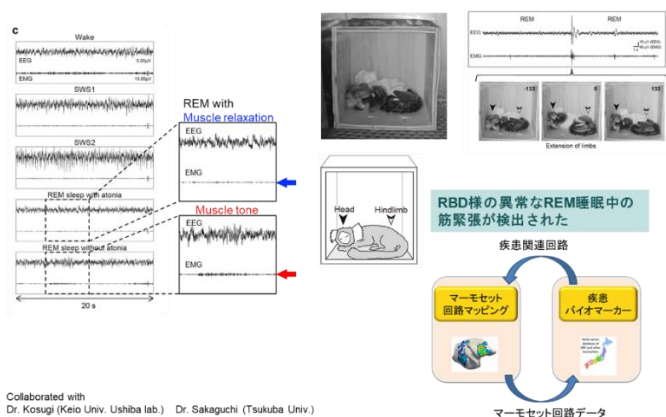
革新脳ではヒト神経回路データを活用して精神・神経疾患関連回路を抽出し、その情報をマーモセット研究において活用することで、病態神経回路の役割を明らかにすることを重要なゴールとして設定した。この戦略はきわめて妥当なものであり、ヒトにおける統合失調症とパーキンソン病に関する脳神経回路レベルでの障害に関するデータも蓄積されてきている。一方で、これを動物モデルと融合する段階では従来型の研究を超える工夫が求められる事となった。特に臨床データから抽出された神経回路が、基礎研究としてはこれまで注目されていなかった回路であり、更にマーモセット研究の蓄積がほとんど無い中で臨床から基礎へのリバーストランスレーションを進める、という点が大きな課題となった。

神経疾患においてはパーキンソン病のマーモセットモデルの解析が進み、この動物において REM 睡眠中の筋緊張の上昇が観察され、ヒトにおけるレム睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder; RBD) の神経回路障害に対応する病態が再現されていることが強く示唆された。従ってこの霊長類モデルはパーキンソン病やレビー小体型認知症の超早期病態・神経回路障害を再現する極めて貴重な動物リソースと考えられる。しかし現時点では革新脳事業においてヒトとマーモセットでの睡眠行動障害に関連する回路障害の全貌を解明する所までは到達していない。また統合失調症の早期病態を反映する回路レベルの障害として淡蒼球体積の左右差という有用な指標が得られたが、げっ歯類においても淡蒼球を含む回路についてはデータが乏しく、更にマーモセットでは先行研究が全く存在しない状態から出発する必要があった。一方で革新脳事業の後半 5 年間で淡蒼球と統合失調症の関連性をマーモセットモデルを含めて研究を推進する体制が確立されつつあり、この研究領域につ

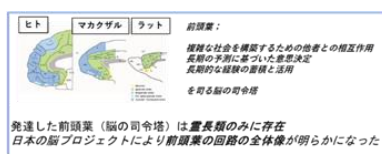
いては国際的な優位性が極めて高い状態が生み出されつつある。病態関連神経回路を同定した後のリバーストランスレーションの戦略においては、霊長類モデルのみで解析を進めることのメリット・デメリットを明確にしつつゴールに到達するまでの戦略を慎重に計画すべきであろう。霊長類モデルはヒトへのトランスレーションにおける有用性は明確である一方、遺伝子操作の困難さ、成長や世代交代にかかる時間の長さ、飼育スペース・コストへの負荷の点から全ての病態解析実験を霊長類モデルのみで実施することは非現実的である。マウスなどの小型動物を活用した実験と in silico のモデルを用いたパラメーター推定などを組み合わせ、霊長類モデルならではの実験を絞り込む戦略が求められる。幸い革新脳事業により霊長類と非霊長類モデルの脳構造・機能の違いも複数の病態関連神経回路において明らかにされつつあり、今後 10 年でこうした研究課題に積極的な追加投資を行うことで疾患研究のブレークスルーを生み出すことが期待される。

夜間におけるパーキンソン病モデルのRBD様行動

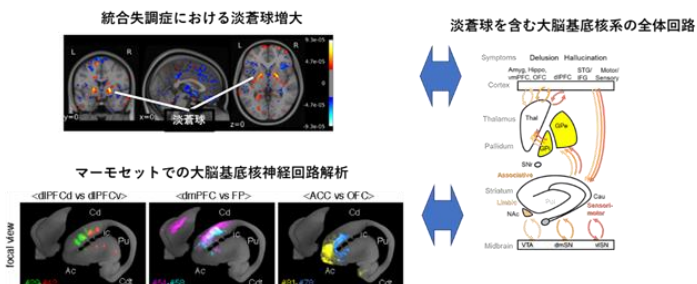
REM睡眠行動異常(RBD): REM睡眠中の筋緊張の上昇(toniaの喪失)による睡眠の障害



大規模神経回路データを活用した精神・神経疾患研究



大規模回路の種間比較により疾患回路と症状を対応付けるモデルを開発
 ヒトの脳神経回路データから精神・神経疾患に関連した大規模回路情報を抽出
 非ヒト霊長類モデルで対応する回路構造と機能を研究



3-3. 大規模情報処理・シミュレーションによる情報処理モデル

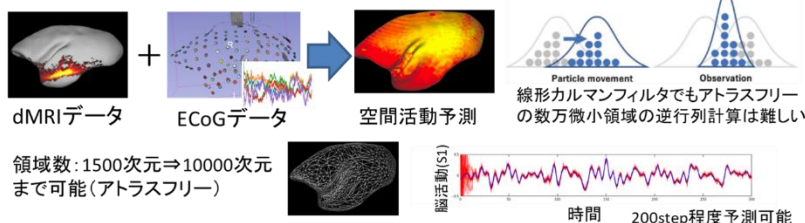
マーマセット全脳レベルでの回路情報がデータベース化されることで、最も大きな期待がかかるのが、数理科学・計算機科学を活用した情報処理モデルの開発である。革新脳事業でも研究開発のゴールとして設定し、複数の数理研究グループが技術開発、モデル構築、モデルを応用した回路活動の予測等について研究を進めた。このような研究は個別テーマの達成という観点からは十分な成果を得たが、複数の研究グループ間の連携による統合的な全脳モデルの提唱には到達していない。脳研究においては全脳レベルでの情報処理モデルの開発についてはこれまでも試みがなされているが、多くは理論的な枠組みから出発したものであり、必ずしも動物の脳神経回路のデータを基盤としたモデルとはなっていない。国外の大型脳研究事業においても、網羅的・包括的な脳データの取得がいずれも目標として掲げられているが、開始後10年を経過して全脳レベルでの情報処理モデルの提案には至っていないのが現状である。今後の国内の戦略的脳研究においては、数理科学、計算機科学、データサイエンスを活用した情報処理研究が必須の要素となることは当然である。一方でゴール設定とそれに至る研究のマネジメントについては十分な検討が必要になる。

回路全容を捉えるための数理手法の開発

大規模情報処理・シミュレーション技術を活用した全脳レベルでの活動データの解析

Perturbed Observation(PO)法: 気象予測で利用されているデータ同化手法

構造結合を用いて脳活動を予測



ヒト脳における情報処理過程についての新しいモデルの開発へ

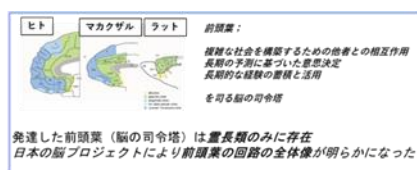
16

脳研究ではゲノム研究が扱う遺伝子情報とは異なり、得られるデータ・情報が複雑・多様であり、まずデータサイエンスによる一次データの処理、加工、集積などの過程を高度化・効率化する必要がある。次にデータを統合し、モデル開発に必要な計算原理やハードを提供するための計算機科学の適用が必要である。この二つのステップが解決したとしても、最終的に脳の情報処理を説明するには数理科学者が新しいモデルを提案する必要があり、このような多階層の研究アプローチの中でどの部分に焦点を当てて戦略目標を設定するのが事業の成否に大きく影響する。アメリカの Brain Initiative は一細胞レベルでの遺伝子発現データの収集とデータベース化に多くのエフォートを割く方向に舵を切っているが、こ

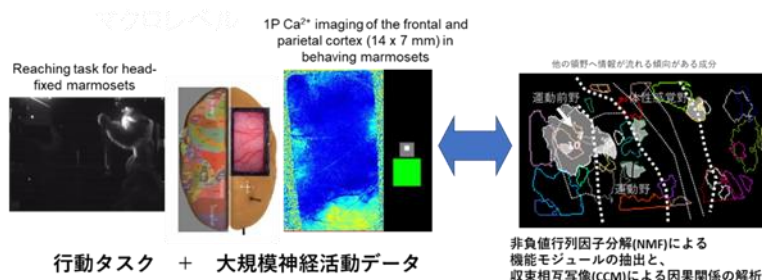
これは「技術開発 - データ収集 - データサイエンスを活用した情報統合」をつなぐ研究開発が既存の方法論の枠内で実現が可能であることと、得られたデータが蓄積型のリソースとなることを考慮した戦略であろう。一方で Brain Initiative ではデータ蓄積の次のステップである「異なるモダリティの脳情報の統合とモデル開発」に向かう戦略は明確でない。ゲノム研究の様に得られたデータが一次情報として医学研究に直接応用できる場合とは異なり、脳の遺伝子発現データ情報を直接精神・神経疾患の病態に連結することはできず、未解決な課題として残ってしまう可能性が高い。一方で EU が主導する Human Brain Project は多様なモダリティの脳情報にアクセスすることが出来る統合型のデータベース EBRAINS を大きな目玉としている。Human Brain Project では脳情報のデジタル化とそれを集約したデータ基盤構築を当初より一つの目標としており、EBRAINS はその実現を目指す活動となっている。この活動は Brain Initiative よりも多様な脳情報の統合とその人工知能研究への応用を目指している点で単なるデータサイエンスの応用を超える内容となっているが、脳情報処理モデルの提案に至るロードマップは明確ではない。

以上のアメリカと EU の大型脳研究の現状を踏まえると、日本における全脳レベルの神経回路情報を活用した研究では、データ取得の過程から最終ゴールに至るまでのロードマップをより詳細に規定した上での研究事業とすることが望ましい。より具体的にはもし革新脳事業で得られたデータ、リソースを基盤とするのであれば、大脳皮質、特に前頭葉の神経回路データを用いて、特定の行動タスクにおける神経細胞活動を大規模に記録し、メゾスケールでの神経回路活動が表現する情報の解読を目指すべきであろう。「回路構造 - タスクと関連付けられた大規模細胞活動 - 細胞活動を説明する情報処理モデルの構築」という具体性のある研究課題を設定し、研究当初から動物実験で得られるデータを数理科学者、データサイエンティストが解析・評価してフィードバックする体制を形成することが必須となる。このような研究のサイクルが生まれれば、データ取得とモデル構築の間の連携も加速する。

大規模情報処理・シミュレーション による情報処理モデルの構築



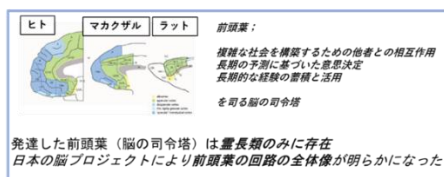
前頭葉の活動と「ヒトと動物が何をどのように評価し、行動するのか」の関係を解析
回路活動と行動を結び付けた実験方法の開発
行動に至る情報が処理・統合される場所と時間を同定



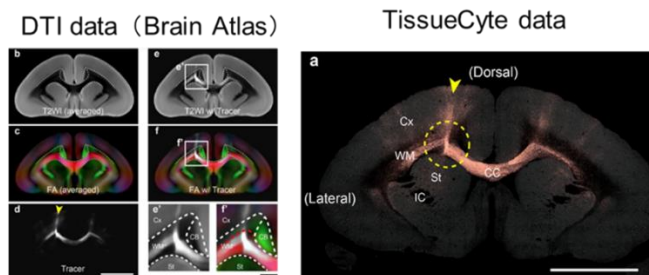
3-4. 新しい技術の導入に対応した「階層をつなぐ研究」の実現

これまで繰り返し脳研究においては階層をつなぐ研究開発の必要性が提唱されてきたが、この状況は更に新しい技術が脳科学に導入されることによって変化しつつある。まず第一に一細胞レベルでの遺伝子発現解析技術が導入されたが、この技術単独では神経細胞の形態、他の細胞との結合様式、神経活動の情報が得られず、単なる発現マップの蓄積に留まってしまう可能性がある。「遺伝子発現 - 回路結合情報 - 活動情報」を統合したデータ取得が可能となれば、遺伝子発現解析の持つ情報の意味は飛躍的に増大する。このような研究開発は国際競争力を高めるために必須のものとなる。次に MRI を中心とした脳機能画像の解像度が向上し、一方で細胞単位の活動をカルシウムの変化を用いて検出する技術が大規模化した事により、この二つのデータを統合した解析技術の可能性もより高まっている。局所回路内での神経情報のダイナミクスを MRI などの非侵襲的手法により推定することが可能となれば研究の飛躍的発展が期待できる。さらに拡散強調 MRI などの軸索投射の方向性を評価する画像手法についてもトレーサデータとの直接比較により、得られた画像データの解釈をより精密化することが可能になりつつある。このような階層をつなぐ研究パラダイムの開発に正面から取り組む事も重要な課題である。

新しい技術の導入に対応した
「階層をつなぐ研究」の実現



前頭葉を中心とする神経回路の機能を「ヒトと実験動物で直接比較する」ための技術統合
(メゾ神経回路の解析と脳機能画像の統合)
医工連携による高磁場MRI（特に機能的MRI）の時空間解像度の飛躍的向上

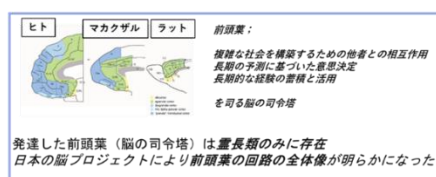


3-5. 既存のモデルにとらわれない病態モデルの開発

革新脳では認知症のマーモセットモデルとして家族性アルツハイマー病において遺伝子変異が認められるプレセニン 1 遺伝子に集中し、超若年発症の患者における変異を再現したマーモセットモデルを作成するという目標設定を行った。これにより家族性アルツハイマー病に対応する動物モデルとしては国際的にも最も先端的な遺伝子改変マーモセットを得ることが出来たが、一方でアミロイド β に集中したモデル動物開発の戦略については、そ

のメリットとデメリットを認識する必要がある。1990年代にアルツハイマー病のアミロイド斑を構成するペプチドの前駆体としてアミロイド β 前駆体タンパク質(APP)が同定され、APPとその分解酵素である γ -secretaseのサブユニットであるプレセニン1および2が家族性アルツハイマー病における原因遺伝子として同定されたことから、アミロイド β の産生と蓄積過程がアルツハイマー病の根本病態であるとする仮説が有力視されてAPPの分解過程や分解産物の除去に介入する治療方法が多く提案されてきた。このような治療方法には一定の効果がある可能性が高い一方で、単一の治療戦略の限界を指摘する意見も多い。アルツハイマー病に関連する多様な危険因子をより広い視野から動物モデル等を活用して研究する事が近年重視されるようになってきている。更に変性蛋白質と神経変性疾患との関係も単純な一対一対応ではない事も明らかになりつつある。脳の炎症・免疫反応、代謝シグナル、蛋白質分解系、髄鞘の維持、グリアや血管の関与といった要素に着目した病態モデルの提案とそれに基づいた基礎的研究の推進も必要である。複数の病態に関与する因子の相互作用と分子パスウェイ、その時間的遷移過程を記述し、不可逆的な状態に移行するメカニズムを抽出することが求められる。

既存のモデルにとらわれない 病態モデルの開発

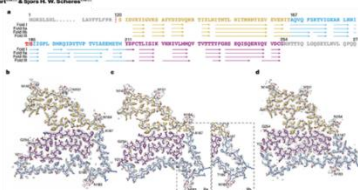


従来の病態仮説に囚われない新しい変性疾患モデルの提案

構造生物学による新規疾患関連蛋白質の変性・凝集過程の解析
炎症・免疫・蛋白質分解系・髄鞘形成・グリア・血管研究との連携

Article
Age-dependent formation of TMEM106B amyloid filaments in human brains *Nature* 2022
<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04850-4>
Received: 10 November 2021
Accepted: 10 March 2022
Published online: 29 March 2022
Open access

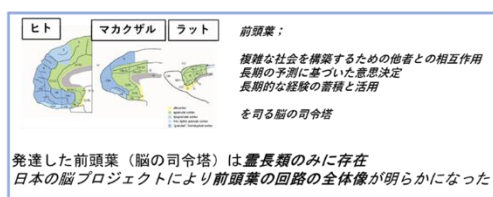
様々な神経変性疾患の22人の脳を解析
加齢依存的に蓄積するアミロイド



覚醒・調整) についての解析をベースとして疾患横断的な生物学的指標を探索することが提唱された。ヒト研究において従来の疾患分類の問題点が認識されつつある一方で、精神疾患のモデル動物に関する基礎脳科学研究でも、特定の遺伝子の変異を導入することで、その遺伝子変異動物を例えば「統合失調症モデル動物」とまづラベルし、「統合失調症らしさ」を反映する脳機能および行動テストを用いてモデルを評価することが多い。

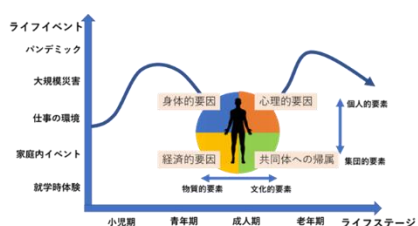
ヒト研究と動物研究の双方で脳の状態を連続的なスペクトラムとして捉え、精神疾患をそのスペクトラムの中の一つの状態として捉える視点が必要である。疾患横断的なアプローチをより重視して、脳の機能ドメイン別にモデル動物の評価を行い、そのデータを複数の動物モデルにおいて横断的に比較すること、その成果をヒト患者における疾患横断的な臨床データと連結することが次世代の研究アプローチとしては重要になる。更に生物学的・社会・心理的要因の中で常にその状態を遷移させる脳の生理と病態を統合的に解析する方法論 (dynamic brain) も取り入れることで、病態把握・診断・治療に活用可能な豊富な情報を得ることが可能となる。

既存のモデルにとらわれない 病態モデルの開発

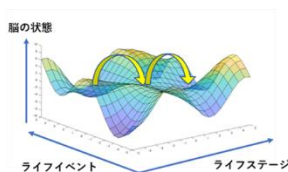


従来の疾患分類に囚われない精神疾患の病態把握

連続的なスペクトラムとして動的に変化する脳の状態を記録
長期的なバイオマーカーの追跡による個体・環境相互作用の解析



遺伝子 x 生物学的履歴 x 心理・社会的履歴
= 多様かつ動的な脳の状態・疾患が生み出される



身体、こころ、環境ストレスの
動的相互作用の理解を基盤とする
新しい病態脳科学
“Dynamic Brain”

4. 今後の脳科学推進戦略の全体像について

以上の議論から、今後の脳科学の推進において重要と思われる以下の項目を提案する。

A 大規模神経回路データを活用した情報処理モデルの構築（大規模回路データ）

前頭葉を中心とした大規模神経活動計測による回路情報解読

B 新しい技術の導入に対応した「階層をつなぐ研究」の実現（多階層統合技術）

革新脳のリソース・技術を超えた階層を統合する技術やアプローチの導入

C 霊長類の脳研究基盤の推進と活用（マルチモーダル霊長類脳解析）

霊長類の脳リソースを活用し「ヒト特有の脳機能」を明らかにする

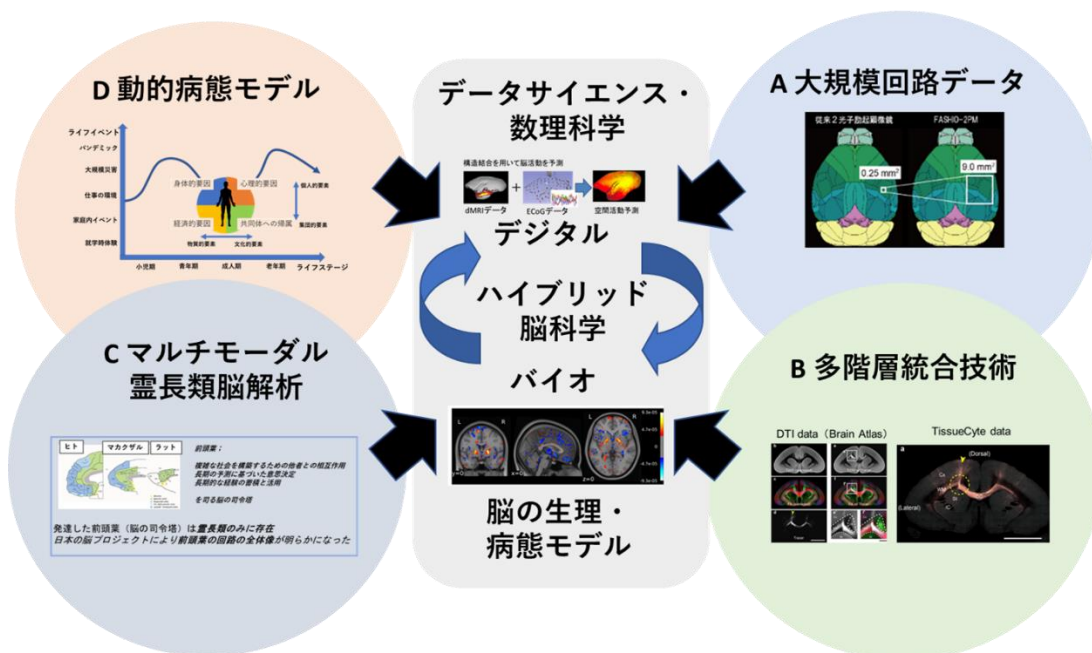
D 既存のモデルにとらわれない動的病態モデルの開発（動的病態モデル）

精神・神経疾患の病態解明を目指した新しい動態モデルの開発とデータ取得

A と C は革新脳（あるいは国際脳）で実施された研究のリソースを活用し、その基盤の上に次のゴールを目指す項目である。B と D はむしろ新しい研究者の参画を促すことで脳研究を活性化することを目指す項目である。全体像として、これらの研究項目をデータサイエンスと数理科学を活用して統合することが必要となる。情報技術の進歩を活用したドライ実験（数理科学、シミュレーション）とウェット実験（動物実験など）のハイブリッド脳科学を今後 10 年間で推進することが求められる。

革新脳研究を踏まえた次の10年のチャレンジ

脳の機能情報を「マルチモーダル霊長類脳解析」「多階層統合技術」を活用して「大規模回路データ」と「動的病態モデル」へと集約し、データサイエンス・数理科学を活用して、精神・神経疾患の病態解明に資する生理・病態モデルを開発する



A 大規模神経回路データを活用した情報処理モデルの構築（大規模回路データ）

前頭葉を中心とした大規模神経回路の活動計測による情報解読

B 新しい技術の導入に対応した「階層をつなぐ研究」の実現（多階層統合技術）

革新脳のリソース・技術を超えた階層を統合する技術やアプローチの導入

項目 A と B は相補的な課題であり、項目 A は「複雑な社会を支えるコミュニケーション」「長期の予測に基づいた意思決定」「経験の蓄積と活用」などの「ヒトに特有の行動」の基盤となる前頭葉を中心とした大規模ネットワークにおける神経活動が表現する情報を解読すること、その情報処理過程をモデル化すること、更に霊長類に特有の神経回路の構造・機能と他の動物にも共通の要素を切り分けることを目的とする。

B の目的は A で実現すべき大規模回路データの集積とそれを活用した脳の情報処理モデルの構築に資する技術開発にある。

項目 A の到達目標は以下の 4 点である。

A-1: 特定の行動タスク（ヒトで発達した前頭葉の機能を反映するタスクが望ましい）の下で、前頭葉を中心とした神経回路の活動を単一細胞レベルで複数の脳領域を含む形で網羅的に測定、データを集積（前頭葉－基底核、前頭葉－聴覚皮質、前頭葉－辺縁系などの回路も含む）

A-2: マウスなどの霊長類とは異なる脳構造を持つモデルでの回路機能-行動連関の測定、データ集積

A-3: データサイエンスと数理科学を活用することで、得られた神経活動データが含む情報表現を解読、種間比較による霊長類特有の回路機能の抽出

A-4: 各脳領域が担う情報のダイナミクスと局所回路の関係を示し、最終的には単一細胞レベルでのコネクトーム情報と関連付ける

項目 A で用いるモデルは非ヒト霊長類に限らず、マウスなどの小型動物も積極的に活用する。大規模な神経回路活動のデータを活用することで、大域的な脳情報のダイナミクスを知るのみでなく、更に局所回路レベル、単一細胞レベルでの情報処理との関係性を明らかにすることが出来れば、欧米の大型脳研究とは異なった、我が国独自の方向性を示すことになる。

項目 B は項目 A のゴール達成に合わせた多階層統合技術を開発することを目標とする。

B-1: 行動タスクと大規模脳活動を連結するための脳情報の読み出し技術の開発（光イメージングの大規模化、MRI の解像度向上、電極技術の大規模化など）

B-2: 脳の情報表現の解読に資するデータサイエンス関連技術と数理モデルの開発（異なるモダリティ・解像度のデータを統合する技術、因果関係・情報の流れを推定する技術、リアルタイムでの解読情報のフィードバック技術など）

B-3: 特定の領域での情報処理を局所回路レベル、単一細胞レベルの情報表現へと還元する技術（局所回路・シナプスの分子・構造・機能の高効率解析技術、神経細胞の遺伝子発現・分子分布・形態・膜電位変化等を統合する技術など）

項目 B の実現には新規材料の導入、新しい物理化学的原理を用いた読み出し技術、実験の自動化、脳情報解読の効率化・高速化を実現する計算原理など、異分野の研究者の参加が必要である。

革新脳研究を踏まえた次の10年のチャレンジ

脳の機能情報を「多階層統合技術」を活用して「大規模回路データ」へと集約し、データサイエンス・数理科学を活用して、生理・病態モデルを開発する

大規模神経回路データを活用した情報処理モデルの構築

- A-1: 特定の行動タスクの下で、前頭葉を中心とした神経回路の活動を単一細胞レベルで複数の脳領域を含む形で網羅的に測定、データを集積
- A-2: マウスなどの霊長類とは異なる脳構造を持つモデルでの回路機能-行動連関の測定、データ集積
- A-3: データサイエンスと数理科学を活用することで、得られた神経活動データが含む情報表現を解読、種間比較による霊長類特有の回路機能の抽出
- A-4: 各脳領域が担う情報のダイナミクスと局所回路の関係を示し、最終的には単一細胞レベルでのコネクトーム情報と関連付ける

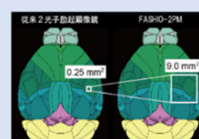
回路データの提供

統合技術の提供

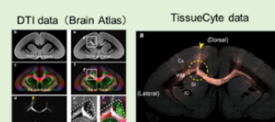
新しい技術の導入に対応した「階層をつなぐ研究」の実現

- B-1: 行動タスクと大規模脳活動を連結するための脳情報の読み出し技術の開発（光イメージングの大規模化、MRIの解像度向上、電極技術の大規模化など）
- B-2: 脳の情報表現の解読に資するデータサイエンス関連技術と数理モデルの開発（異なるモダリティ・解像度のデータを統合する技術、因果関係・情報の流れを推定する技術、リアルタイムでの解読情報のフィードバック技術など）
- B-3: 特定の領域での情報処理を局所回路レベル、単一細胞レベルの情報表現へと還元する技術（局所回路・シナプスの分子・構造・機能の高効率解析技術、神経細胞の遺伝子発現・分子分布・形態・膜電位変化等を統合する技術など）

A 大規模回路データ



B 多階層統合技術



C 霊長類の脳研究基盤の推進と活用 (マルチモーダル霊長類脳解析)

霊長類の脳リソースを活用し「ヒト特有の脳機能」を明らかにする

D 既存のモデルにとらわれない動的病態モデルの開発 (動的病態モデル)

精神・神経疾患の病態解明を目指した新しい動態モデルの開発とデータ取得

項目 C は革新脳において達成された最も重要な成果の一つである、ヒト脳疾患のマーモセットモデル、その脳の構造・活動マップ、更に革新脳・国際脳で収集されたヒトの脳データを更に活用した研究を推進する。項目 C ではヒトとマーモセットの脳データ、行動データを全て連結したデータベースの構築を目指す(霊長類脳マルチモーダルデータベース)。また項目 C は霊長類モデルのリソース、技術、データベースを項目 A や項目 D に提供して、前者では生理学的・情報科学的研究の効率化を支援し、後者においては疾患研究の推進を支援することも目的とする。

C-1:既存の脳疾患マーモセットモデルの繁殖・提供、項目 D で同定された新規病態関連因子評価のためのモデルマーモセット開発

C-2: ヒトとマーモセット脳データの種間比較と統合

C-3: 霊長類脳機能の解析に資するリソースの高度化(マーモセットデータベースの拡張・高度化、マーモセット・ヒト共通の疾患バイオマーカーの開発など)

C-4: ヒトと非ヒト霊長類を統合した神経回路構造・機能データ活用、更に行動データを連結したデータベースの開発(霊長類脳マルチモーダルデータベース)

項目 C は革新脳で達成された研究内容の継続となる部分もあるが、新規の研究者の参加を促すため、特に C-3,4 の項目において動物の行動学やヒトの心理学なども取り込んだ研究を実現する。

項目 D は既存のモデルにとらわれない新規の病態モデルを開発するための課題であり、その目標は神経変性疾患、精神疾患において、疾患関連分子が相互作用し、時間的にその機能や役割を変化させて病態の形成に至る初期過程を捉えること、そのためのバイオマーカーを同定することに置く。また複数のバイオマーカーで定義される病的状態を連続的なスペクトルとして捉えてその遷移過程を追跡する技術の開発も目標とする。

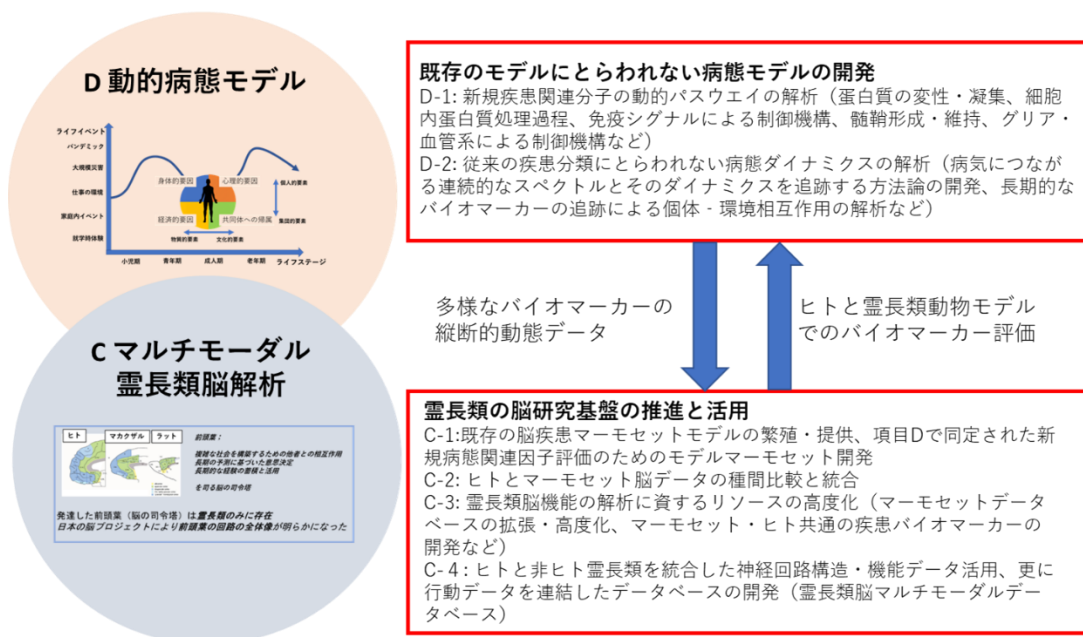
D-1: 新規疾患関連分子の動的パスウェイの解析(蛋白質の変性・凝集、細胞内蛋白質処理過程、免疫シグナルによる制御機構、髄鞘形成・維持、グリア・血管系による制御機構など)

D-2: 従来の疾患分類にとらわれない病態ダイナミクスの解析(病気につながる連続的なスペクトルとそのダイナミクスを追跡する方法論の開発、長期的なバイオマーカーの追跡による個体・環境相互作用の解析など)

項目 D では脳病態を反映するバイオマーカーの長期的な追跡など、得られたデータの分析やモデル化についての新しい方法論の開発も求められる。D-1 の研究項目では疾患関連分子パスウェイの情報が得られるので、この分子情報を回路レベルの機能変化に結び付けるために項目 B-3 で実施される局所回路と単一神経細胞レベルでの分子・構造・機能間の連結技術が活用できる。項目 D-2 で実施される研究では従来の疾患分類を使わずに、「行動レベルの障害とそれと関連付けられたマクロレベルの神経回路」へと臨床データをリンクできるかどうかが鍵となる。その為に項目 A-1 で実施される動物モデルでの「行動 - 回路活動」データの取得が必要となり、項目 C-3,4 で実施する霊長類マルチモーダルデータベースの構築も本項目の実施の基盤となる。

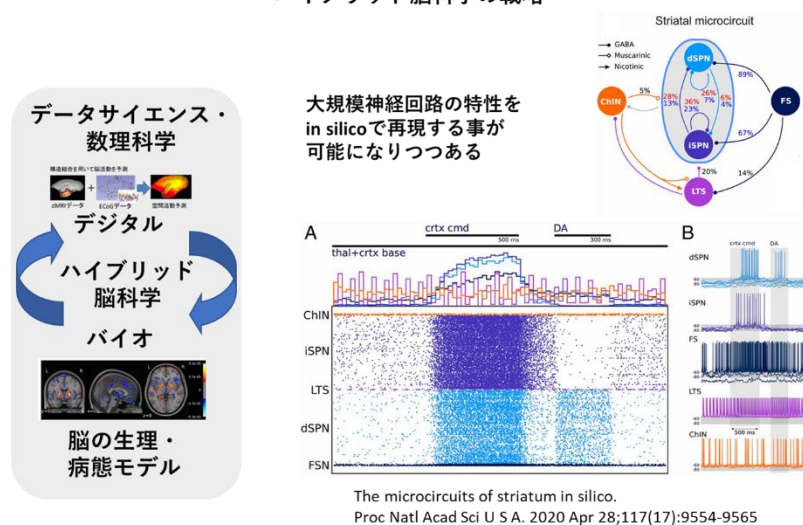
革新脳研究を踏まえた次の10年のチャレンジ

「霊長類脳リソース」と「ヒト疾患データ」を活用して「動的病態モデル」を開発、長期的な病態進行をモデル化し、診断法と治療法の新しい原理を提案する



研究項目 A と C は革新脳（あるいは国際脳）で実施された研究のリソースを出発点とする項目、研究項目 B と D は新規領域の開拓により脳研究を活性化することを目指す項目である。これらの研究項目をデータサイエンスと数理科学を活用して統合することが今後の方向性としては極めて重要である。特に in silico で脳神経回路のモデル、脳情報処理のモデルを wet の実験と効率良く組み合わせることで、データを得るのに時間がかかる霊長類モデルの研究を加速することが求められる。データサイエンスと数理科学の進展により、大規模神経回路の持つ性質を in silico で再現することも可能になりつつある。

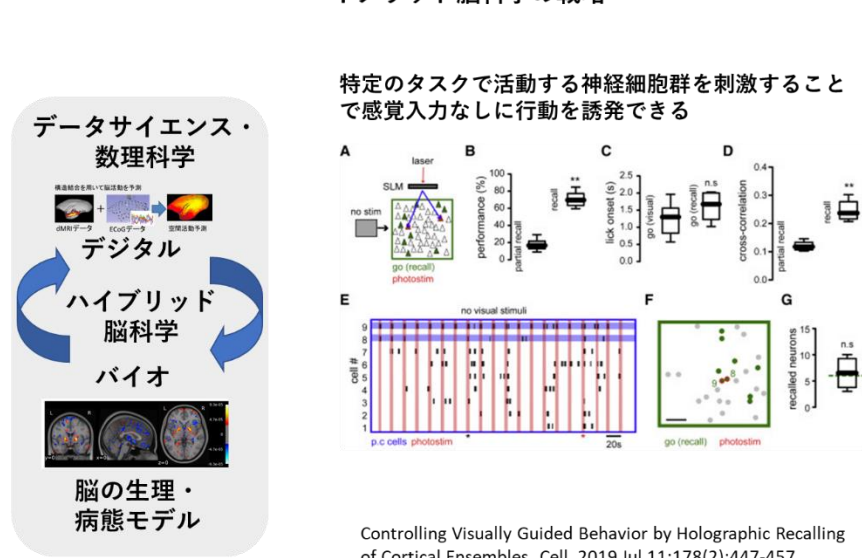
ハイブリッド脳科学の戦略



The microcircuits of striatum in silico.
Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Apr 28;117(17):9554-9565

また一細胞レベルでの活動記録と同時に多くの神経細胞を刺激する方法論が開発されたことで、生きた動物において特定の神経細胞を活性化することで、タスクに関連した行動を誘発することも可能になっている。

ハイブリッド脳科学の戦略



Controlling Visually Guided Behavior by Holographic Recalling of Cortical Ensembles. Cell. 2019 Jul 11;178(2):447-457

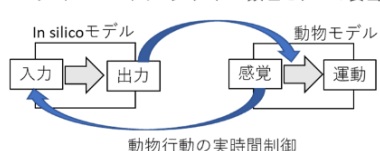
脳神経回路の情報を読み出し、個体の外で in silico のモデルで情報処理過程を再現し、その結果を再度動物実験に応用すること、更にリアルタイムで動物の脳内情報と in silico モデルを接続する技術が進展すれば、単一細胞、局所回路、大域的な情報処理、動物の行動という多階層をつなぐ人工神経回路モデルが同時に開発されることになる。このような人工神経回路は脳疾患において障害を受けた神経回路を復元するための道具として利用できる可能性もある。

ハイブリッド脳科学の戦略

1. オフラインハイブリッド：in silico 代替実験による効率化



2. オンラインハイブリッド：数理モデルの妥当性検証



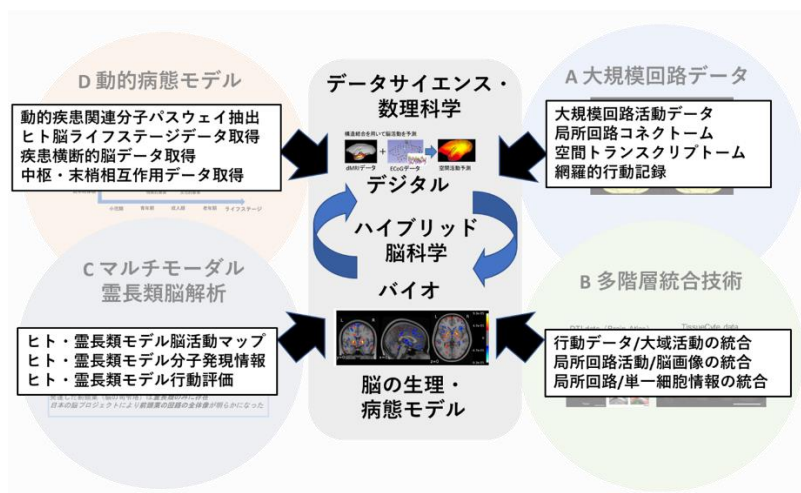
3. 病態ハイブリッド：病態回路を置き換える技術



このような dry の実験系と wet の実験系を統合した脳研究「バイオとデジタルのハイブリッド脳科学」を実現することで、A から D の4項目の研究課題を統合し、脳疾患の病態を明らかにするための in silico と wet 実験両方のモデルを手に入れることが可能になる。

革新脳研究を踏まえた次の10年のチャレンジ

脳の機能情報を「マルチモーダル霊長類脳解析」「多階層統合技術」を活用して「大規模回路データ」と「動的病態モデル」へと集約し、データサイエンス・数理科学を活用して、精神・神経疾患の病態解明に資する生理・病態モデルを開発する



最後に A から D の 4 項目の研究開発を dry の実験系と wet の実験系を統合した脳研究として統合的に推進する事で期待される成果について議論したい。動物モデルでのデータに裏付けられた in silico モデルが開発されることで、前頭葉を中心とした回路が働き、動物が様々な認知過程を経て行動を選択する際の情報処理メカニズムが明らかになる。これにより生理的な「ヒトの行動」を説明する神経回路活動と、それが疾患においてどのように修飾・障害されて行動の変化を引き起こすのかを説明するモデルを得る事ができる。また一方でこの研究開発によって分子、回路構造、脳活動情報、行動を含むマルチモーダルなデータと技術の研究基盤が確立し、そのリソースを事業全体に普及することで更に研究が加速することが期待される。

このような研究を実現するには事業体制についても検討も不可欠である。革新脳は中核拠点で自ら研究テーマを持つ研究者が全てのチームを管理する体制でスタートしたが、自身の研究テーマの推進と事業全体のマネージメントを同一研究者が行う体制は大規模な事業の場合には困難が伴う。事業のマネージメントについては単なる事務局機能だけではなく、研究の方向性を舵取りし、柔軟に研究体制と方向性をコントロールするためのヘッドクォーターを設置すべきであろう。このヘッドクォーターがデータベースや数理モデルについて事業開始時に明確な枠組みを参画研究者全体に提示し、早期に研究の方向性を決定することが必要である。今回提案した A から D の研究項目は相互に密接に関連するが、ヘッドクォーターとなる組織によるマネージメントがしっかりしていれば、必ずしも同一の研究機関が全て担う必要はないと考える。脳科学研究は裾野の広い学問であり、国内の多様な神経科学者を結集し、さらに周辺領域からの研究者の参入を促進するためにも多様な研究組織の関与が求められるからである。

