

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
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
プログラムスーパーバイザー

岡部繁男

神経科学は国際連携を基盤とするビッグサイエンスに

U. S. BRAIN Initiative

Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies Initiative



- ✓ 新技術開発の加速
- ✓ ICTを活用したデータ共有
- ✓ 国際連携による臨床研究

EU Human Brain Project



China Brain
Project



Japan Brain/MINDS

Brain Mapping by Integrated Neurotechnologies for Disease Studies



2013年7月 脳科学委員会作業部会による中間取りまとめ より

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ンマーモセットが注目されている。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マーモセット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、マーモセット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、マーモセット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。

【5年後の目標】

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

【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

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大きな進展が認められた事業項目

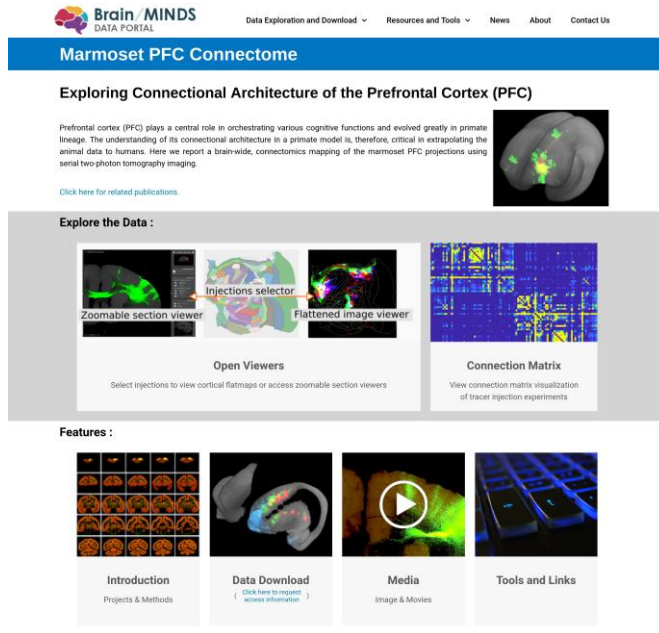
- マーモセット脳のマクロレベルでの構造・活動マップのデータ集積が進んだこと
- 精神・神経疾患のマーモセットモデルの開発が進んだこと
- マクロとミクロレベルでの神経回路研究を橋渡しする革新的技術の開発が進んだこと

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を示すことが期待される事業項目

- 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
- 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

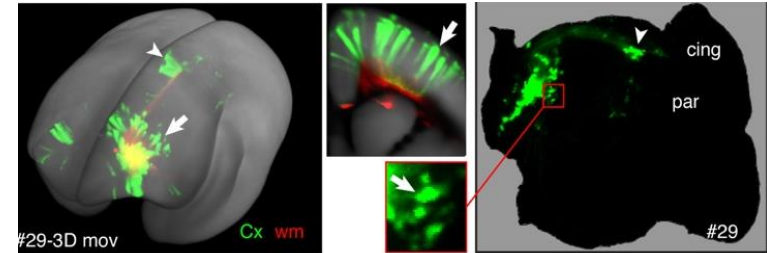
マーモセット脳の回路マッピング

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



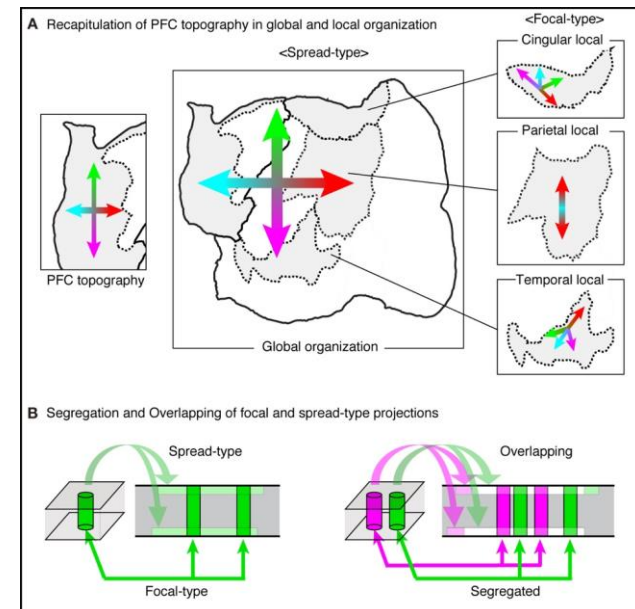
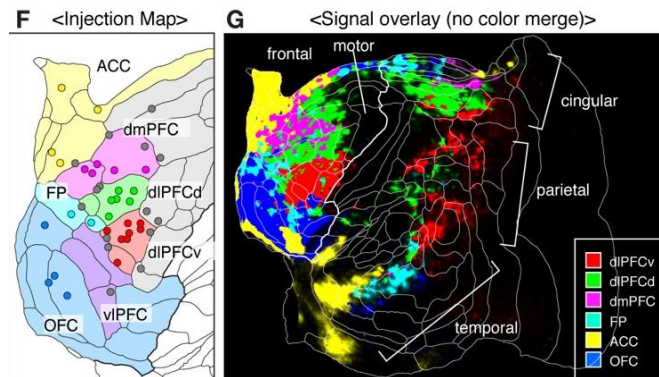
Brian/MINDS トレーサーデータベース

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



前頭前野からの投射様式の解明

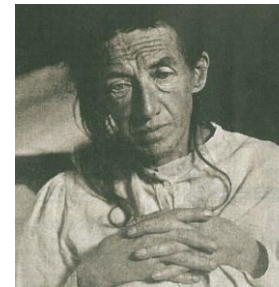
前頭前野→連合野への投射パターン



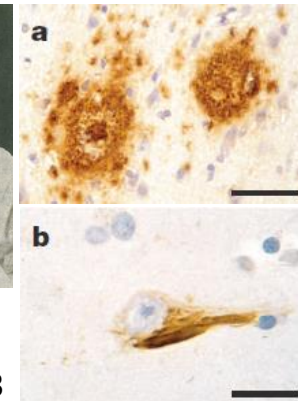
アルツハイマー病(AD) モデルマームセット

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)



Jucker et al,
Nature 2013



Senile
plaques ($A\beta$)

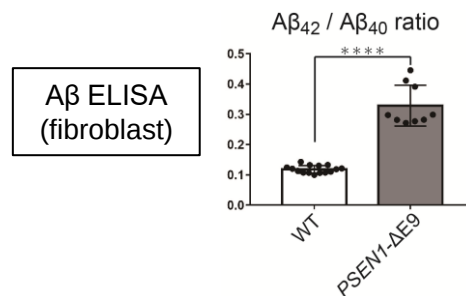
Neurofibrillary
tangles (tau)

PSEN1- $\Delta E9$ マームセット

- ▶ 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

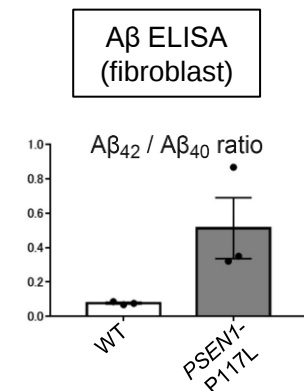
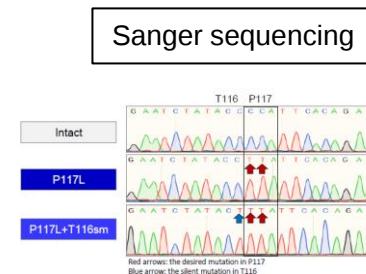


DOB
2019/3/29



PSEN1-P117L マームセット

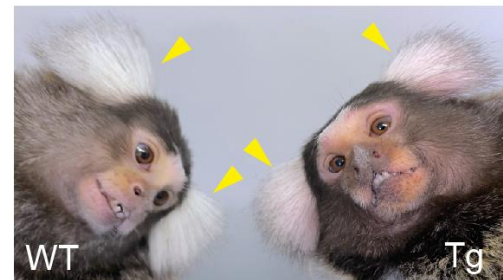
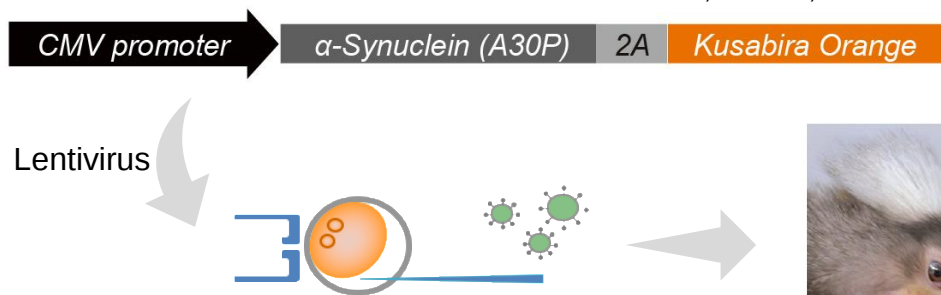
- ▶ 家族性AD (発症年齢; **30 才**)
- ▶ Base Editorによる P117L変異の導入
- ▶ 10変異個体(F0)
- ▶ 線維芽細胞にて $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ の上昇を確認



パーキンソン病マーマセットモデルの樹立

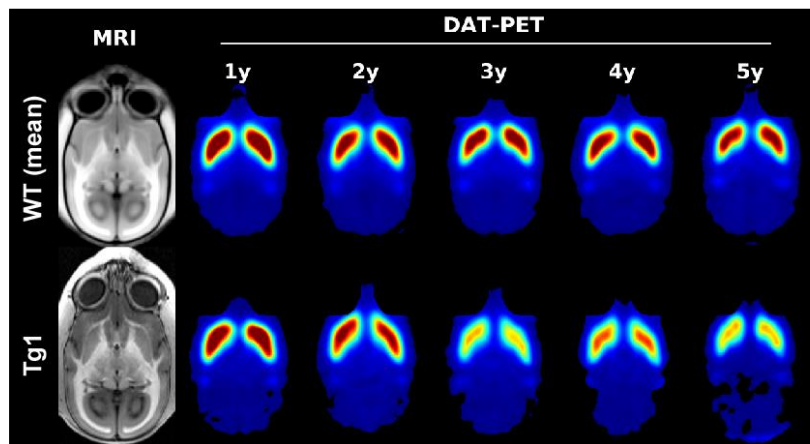
遺伝子改変マーマセットの作成

Sasaki et al., *Nature*, 2009



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

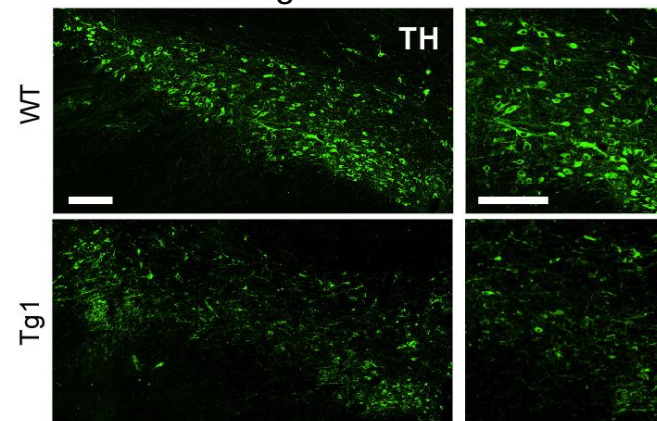
ドーパミン輸送体のPET イメージング



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

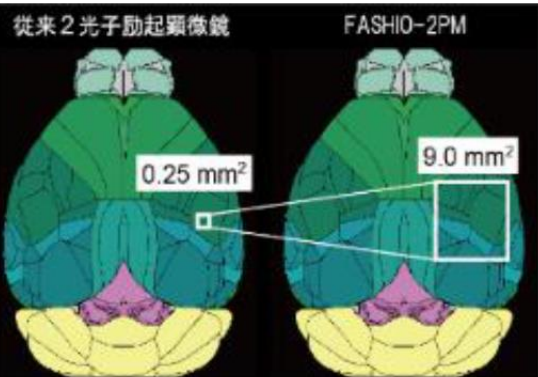
TH immunostaining



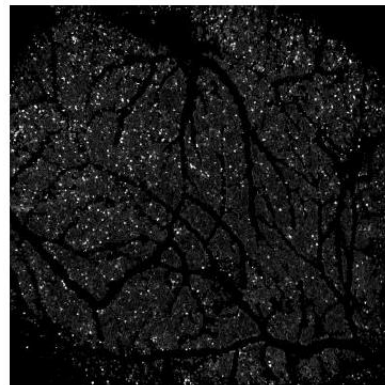
革新的技術開発：広域機能イメージング

高速、1細胞解像度、広視野2光子イメージング

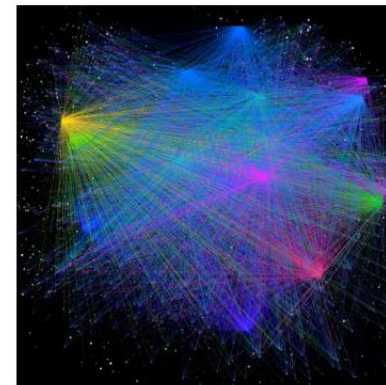
世界初となる細胞レベルのネットワーク解析により、
脳はハブ細胞を含むエコなスモールワールドネットワークであることを発見。



従来視野の36倍



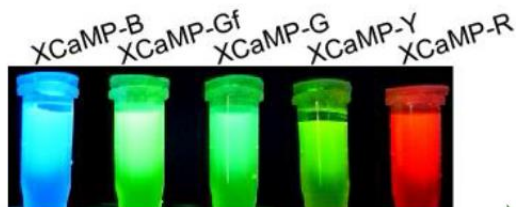
15脳領域、16,000個以上の
神経細胞から7.5 Hzで同時記録



中核(村山班)
Ota et al., **Neuron** 2021

100以上の細胞と協調的に活動する
ハブ細胞の存在を発見

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



- 超高速キネティクス
- Ca²⁺に高感度
- スパイクの回数に線形応答

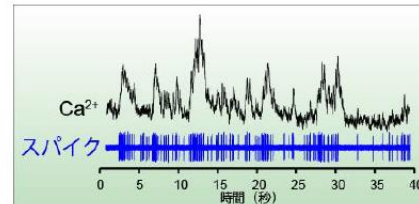
異なる細胞集団からの
in vivo
2色・3色同時記録



個別技術課題 (尾藤班)

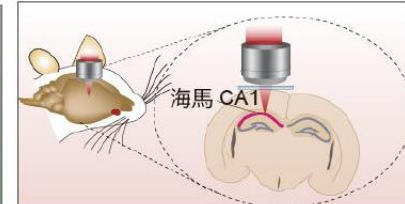
Inoue et al., **Nature Met.** 2015

高精度な
スパイク推定



Inoue et al., **Cell** 2019

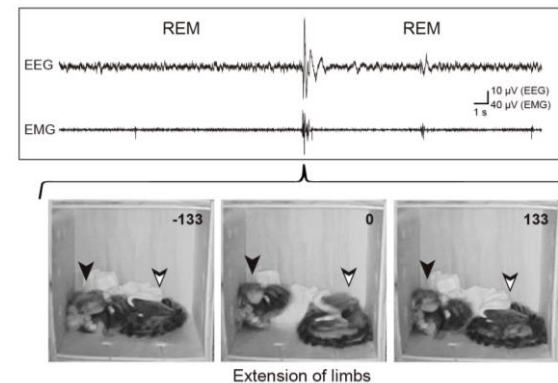
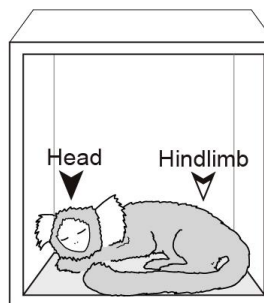
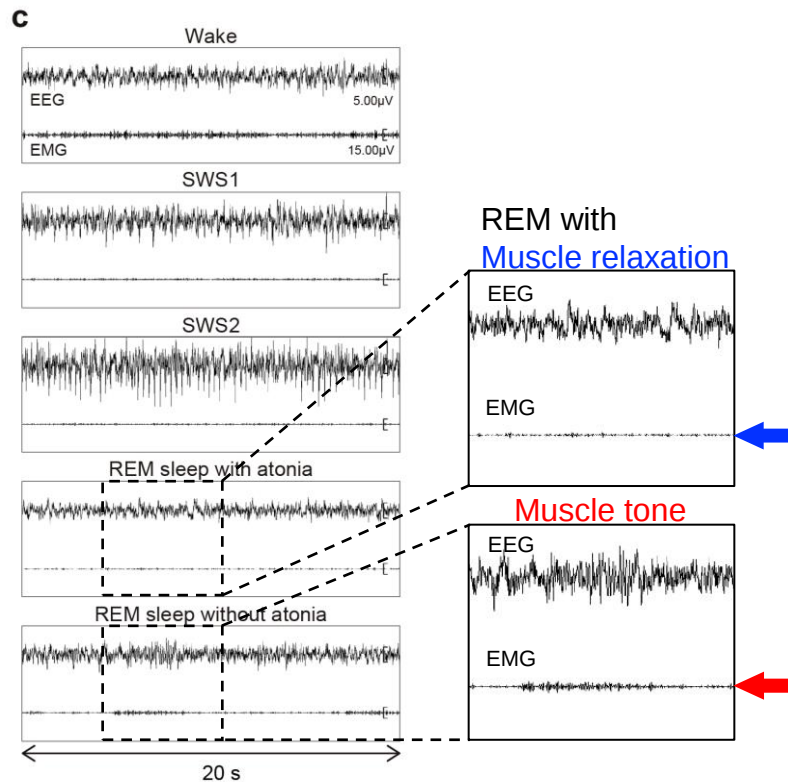
非侵襲的な
深部活動計測



Sakamoto et al., **Cell Rep Met.** 2022

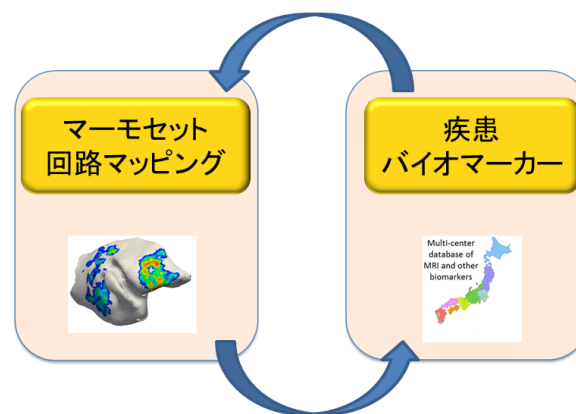
夜間におけるパーキンソン病モデルのRBD様行動

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



RBD様の異常なREM睡眠中の筋緊張が検出された

疾患関連回路



Collaborated with

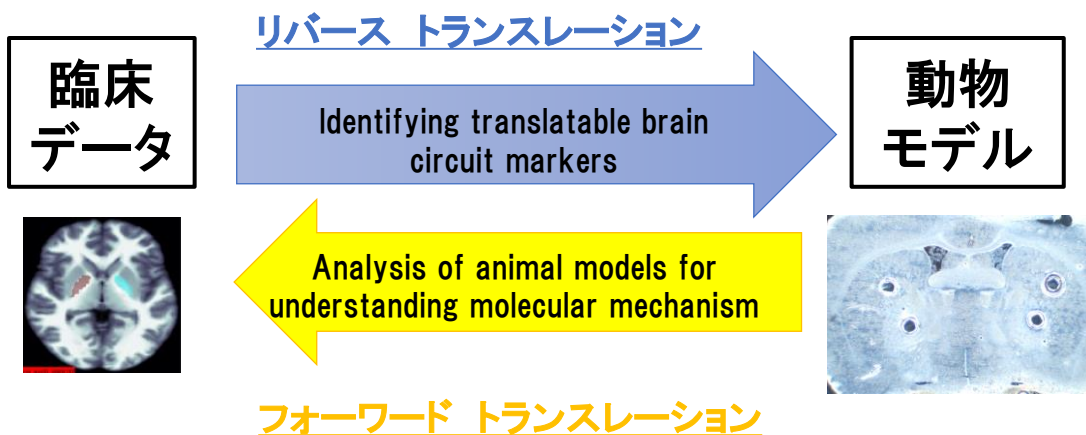
Dr. Kosugi (Keio Univ. Ushiba lab.)

Dr. Kondo (Keio Univ. Okano lab.)

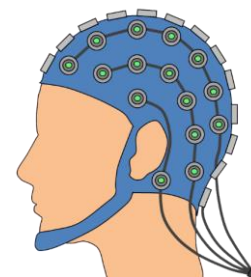
Dr. Sakaguchi (Tsukuba Univ.)

Dr. Kumar (Tsukuba Univ.)

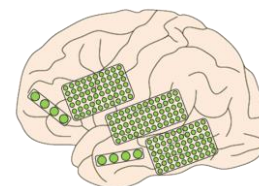
精神疾患における回路障害の同定



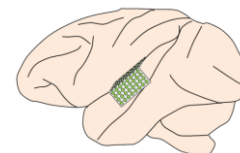
●聴覚皮質と前頭前野における機能・構造異常の検出



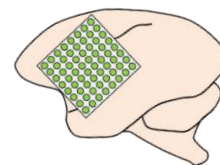
Patient EEG
Deviance detection (MMN)
(Schizophr Bull 2020)
Gamma-oscillation
(Cereb Cortex, 2016)



Human ECoG
Cereb Cortex, 2021
Hum Brain Mapp, 2018



Macaque ECoG
DREADD
Ketamine
Front Psychiatry, 2020a,b



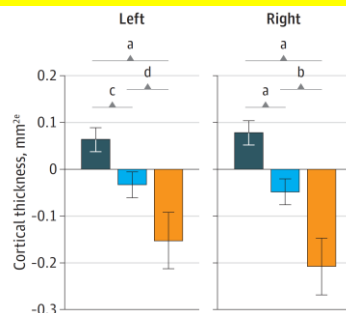
Marmoset Ca-imaging
Opto-ECoG
Ketamine



Ca-imaging
22qDS mouse
Transl Psychiatry, 2020

ENIGMA CHR Working Group
JAMA Psychiatry 2021

上側頭回に統合失調症の初期病変が存在



前頭前野

Belt/parabelt/
上側頭回

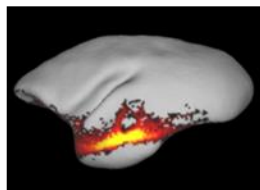
聴覚野/core

視床

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

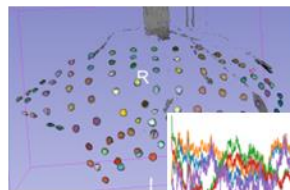
Perturbed Observation(PO)法: 気象予測で利用されているデータ同化手法

構造結合を用いて脳活動を予測

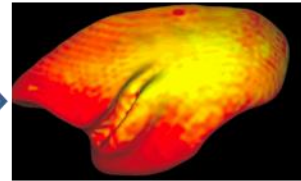


dMRIデータ

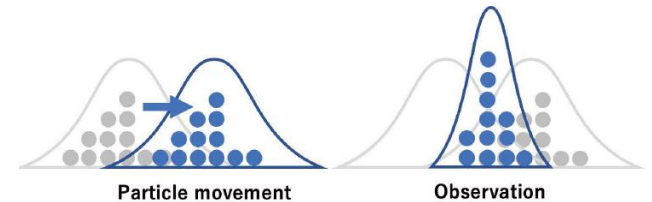
+



ECoGデータ

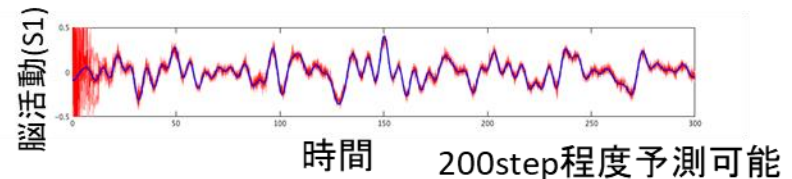
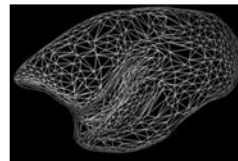


空間活動予測



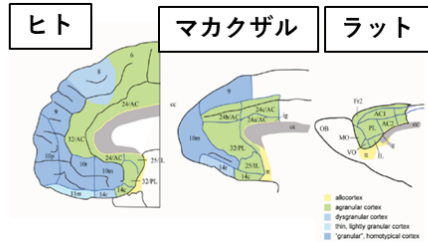
線形カルマンフィルタでもアトラスフリーの数万微小領域の逆行列計算は難しい

領域数: 1500次元 $\Rightarrow$ 10000次元
まで可能(アトラスフリー)



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

革新脳研究を踏まえた次の10年のチャレンジ



前頭葉；

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

を司る脳の司令塔

発達した前頭葉（脳の司令塔）は霊長類のみに存在
日本の脳プロジェクトにより前頭葉の回路の全体像が明らかになった

Forward frontal fields: phylogeny and fundamental function. Trends Neurosci. 2008 Dec;31(12):599-608.

非ヒト霊長類の脳回路からヒトの脳を知る

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・技術を基盤として「ヒト特有の脳活動」を明らかにする

大規模神経回路データを活用した精神・神経疾患研究

ヒトとマウスの類似回路同定による精神・神経疾患の病態回路解明

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

前頭葉の回路データ・行動タスク下の大規模神経活動計測による神経回路情報の解読

革新脳を超える新しい研究アプローチの導入

新しい技術の導入に対応した「階層をつなぐ研究」の実現

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

既存のモデルにとらわれない病態モデルの開発

精神・神経疾患の病態解明を目指した新しい病態モデルの導入

非ヒト霊長類モデル研究基盤の 推進と活用

ヒト

マカクザル

ラット

前頭葉；
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
を司る脳の司令塔

発達した前頭葉（脳の司令塔）は霊長類のみに存在
日本の脳プロジェクトにより前頭葉の回路の全体像が明らかになった

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

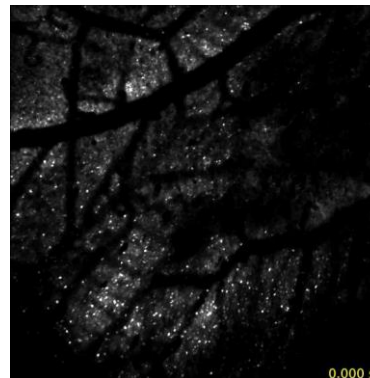
複数の精神・神経疾患のマーモセットモデル

を活用した非ヒト霊長類の回路病態研究

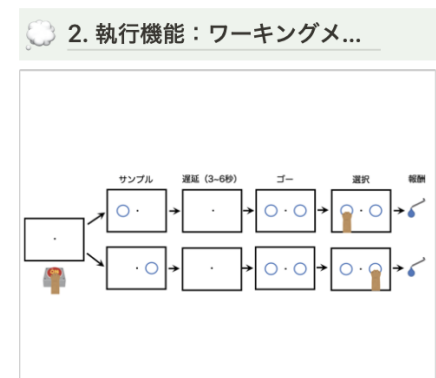
アルツハイマー病モデル霊長類
PSEN1-P117L マーモセット



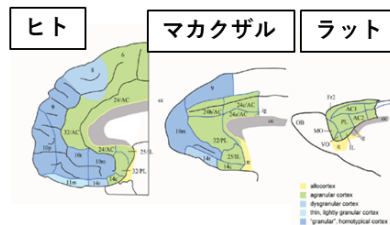
広視野二光子
カルシウム
イメージング



マーモセット
行動タスク



大規模神経回路データを活用した精神・神経疾患研究



前頭葉；

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

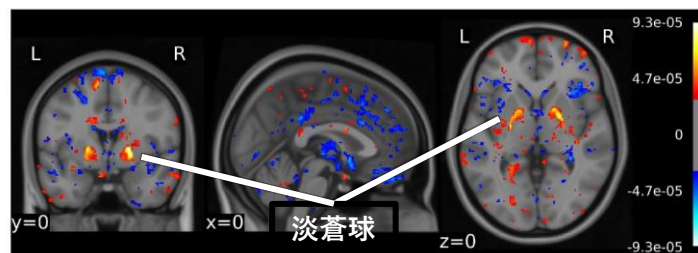
を司る脳の司令塔

発達した前頭葉（脳の司令塔）は霊長類のみに存在
日本の脳プロジェクトにより前頭葉の回路の全体像が明らかになった

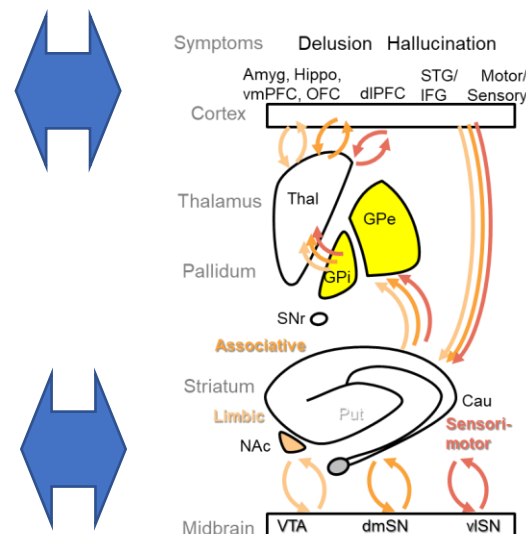
大規模回路の種間比較により疾患回路と症状を対応付けるモデルを開発

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

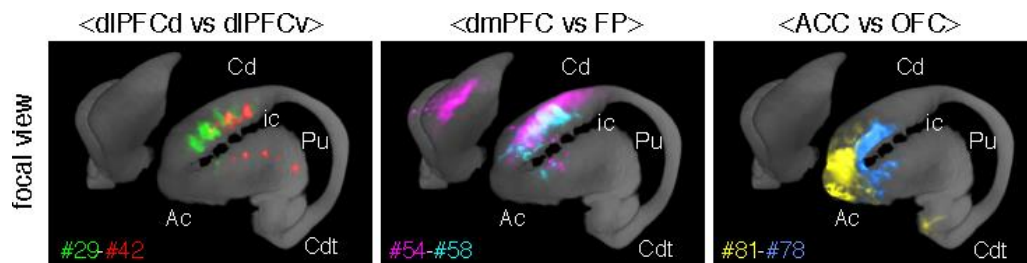
統合失調症における淡蒼球増大



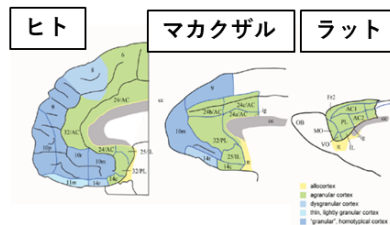
淡蒼球を含む大脳基底核系の全体回路



マーモセットでの大脳基底核神経回路解析



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；

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

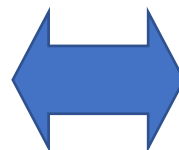
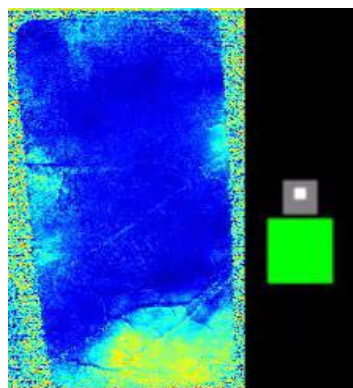
を司る脳の司令塔

発達した前頭葉（脳の司令塔）は霊長類のみに存在
日本の脳プロジェクトにより前頭葉の回路の全体像が明らかになった

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

1P Ca^{2+} imaging of the frontal and
parietal cortex (14 x 7 mm) in
behaving marmosets

Reaching task for head-
fixed marmosets



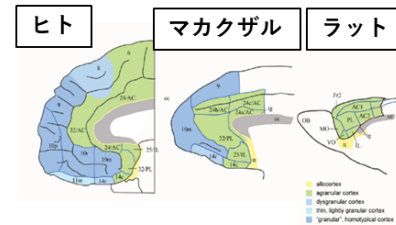
他の領域へ情報が流れる傾向がある成分



非負値行列因子分解(NMF)による
機能モジュールの抽出と、
収束相互写像(CCM)による因果関係の解析

行動タスク + 大規模神経活動データ

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；

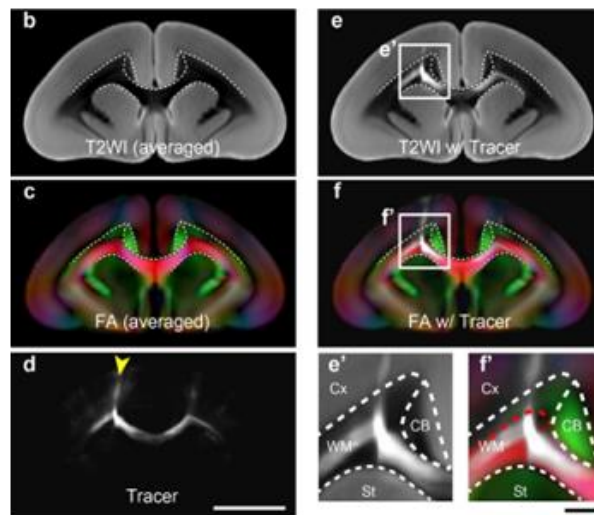
複雑な社会を構築するための他者との相互作用
長期の予測に基づいた意思決定
長期的な経験の蓄積と活用

を司る脳の司令塔

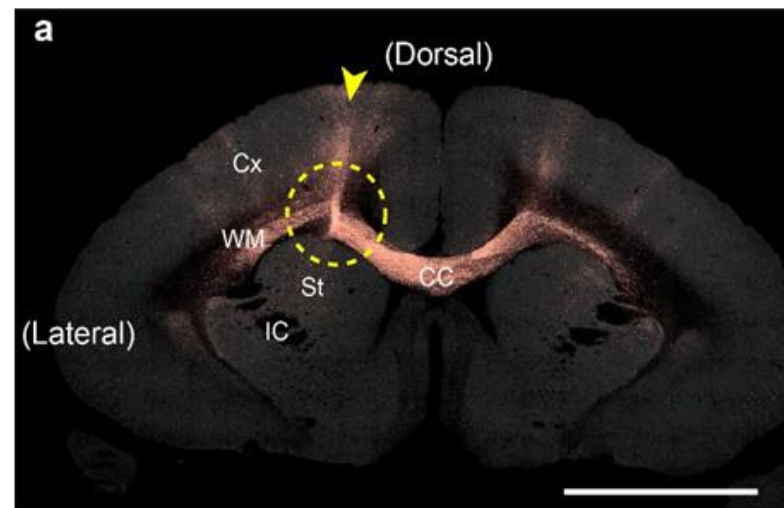
発達した前頭葉（脳の司令塔）は霊長類のみに存在
日本の脳プロジェクトにより前頭葉の回路の全体像が明らかになった

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

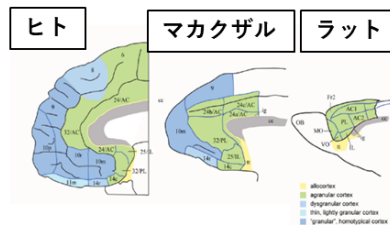
DTI data (Brain Atlas)



TissueCyte data



既存のモデルにとらわれない 病態モデルの開発



前頭葉；

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

を司る脳の司令塔

発達した前頭葉（脳の司令塔）は霊長類のみに存在
日本の脳プロジェクトにより前頭葉の回路の全体像が明らかになった

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/s41586-022-04650-z>

Received: 9 November 2021

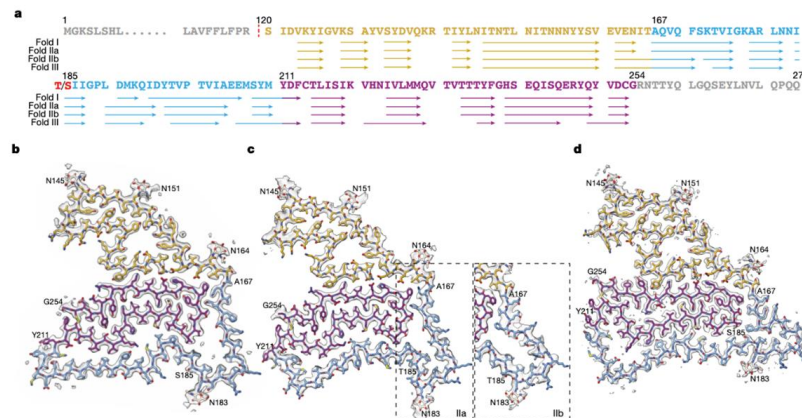
Accepted: 15 March 2022

Published online: 28 March 2022

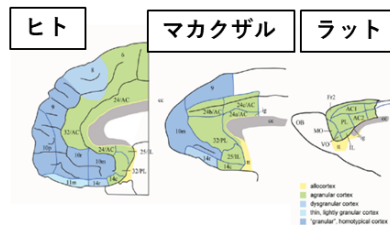
Open access

Manuel Schweighauser^{1,2}, Diana Arseni^{1,2}, Mehtap Bacioglu^{3,12}, Melissa Huang^{1,12}, Sofia Lövestam^{1,12}, Yang Shi^{1,12}, Yang Yang^{1,12}, Wenjuan Zhang^{1,17}, Abhay Kotecha⁴, Holly J. Garringer⁴, Ruben Vidal⁴, Grace I. Hallinan⁴, Kathy L. Newell⁴, Airi Tarutani⁴, Shigeo Murayama⁴, Masayuki Miyazaki⁷, Yuko Saito⁸, Mari Yoshida⁸, Kazuko Hasegawa¹⁰, Tammaryn Lashley¹¹, Tamas Revesz¹¹, Gabor G. Kovacs^{12,13}, John van Swieten¹⁴, Masaki Takao^{15,16}, Masato Hasegawa⁴, Bernardino Ghetti⁴, Maria Grazia Spillantini⁴, Benjamin Ryskeldi-Falcon⁴, Alexey G. Murzin⁴, Michel Goedert^{1,19,20} & Sjors H. W. Scheres^{1,19,20}

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



既存のモデルにとらわれない 病態モデルの開発



前頭葉；

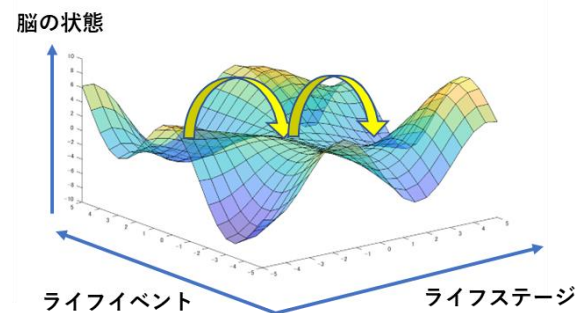
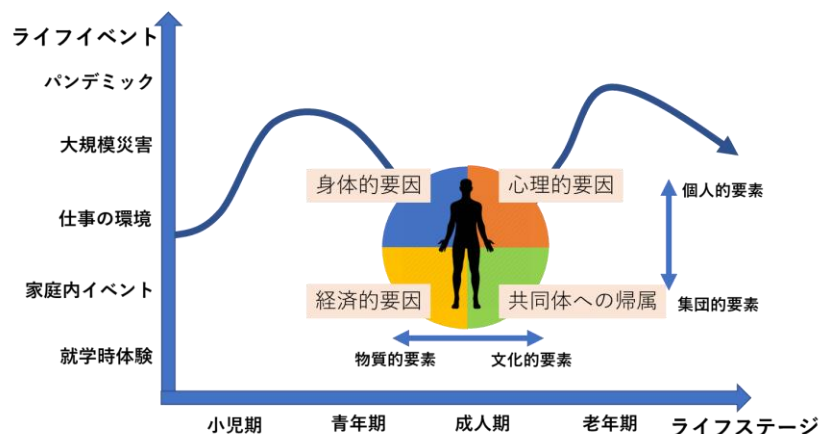
複雑な社会を構築するための他者との相互作用
長期の予測に基づいた意思決定
長期的な経験の蓄積と活用

を司る脳の司令塔

発達した前頭葉（脳の司令塔）は霊長類のみに存在
日本の脳プロジェクトにより前頭葉の回路の全体像が明らかになった

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



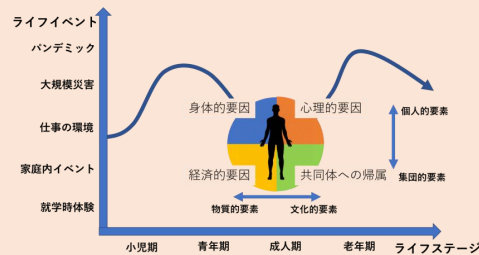
遺伝子 x 生物学的履歴 x 心理・社会的履歴
＝多様かつ動的な脳の状態・疾患が生み出される

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”

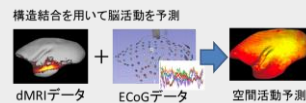
革新脳研究を踏まえた次の10年のチャレンジ

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

D 動的病態モデル



データサイエンス・数理科学



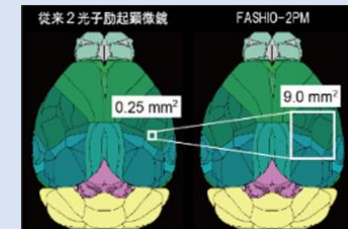
デジタル

ハイブリッド 脳科学

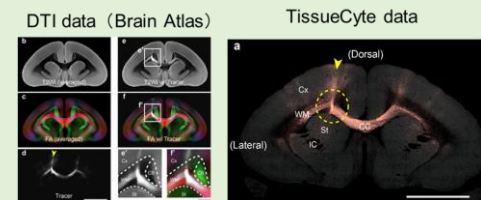
バイオ

脳の生理・ 病態モデル

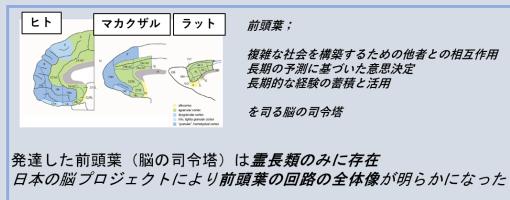
A 大規模回路データ



B 多階層統合技術



C マルチモーダル 霊長類脳解析



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釈、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

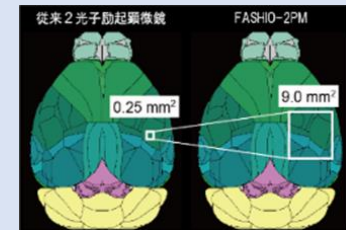
新しい技術の導入に対応した「階層をつなぐ研究」の実現

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）

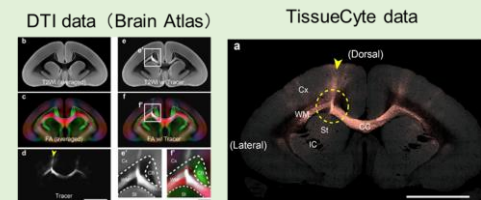
B-2: 脳の情報表現の解釈に資するデータサイエンス関連技術と数理モデルの開発（異なるモダリティ・解像度のデータを統合する技術、因果関係・情報の流れを推定する技術、リアルタイムでの解釈情報のフィードバック技術など）

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



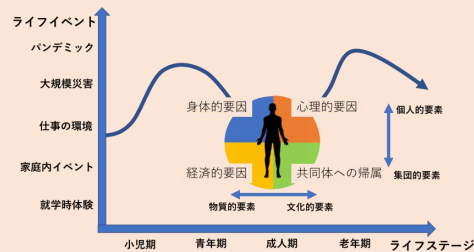
B 多階層統合技術



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

D 動的病態モデル



既存のモデルにとられない病態モデルの開発

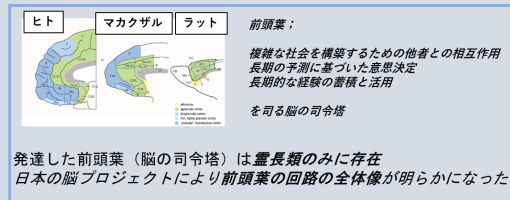
D-1: 新規疾患関連分子の動的パスウェイの解析 (蛋白質の変性・凝集、細胞内蛋白質処理過程、免疫シグナルによる制御機構、髄鞘形成・維持、グリア・血管系による制御機構など)

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)

多様なバイオマーカーの
縦断的動態データ

ヒトと霊長類動物モデル
でのバイオマーカー評価

C マルチモーダル 霊長類脳解析



霊長類の脳研究基盤の推進と活用

C-1: 既存の脳疾患マーカー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カーセット開発

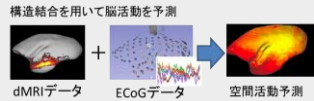
C-2: ヒトとマーカーセット脳データの種間比較と統合

C-3: 霊長類脳機能の解析に資するリソースの高度化 (マーカーセットデータベースの拡張・高度化、マーカーセット・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)

ハイブリッド脳科学の戦略

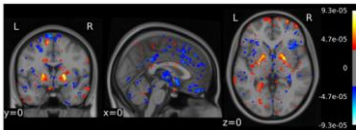
データサイエンス・
数理学



デジタル

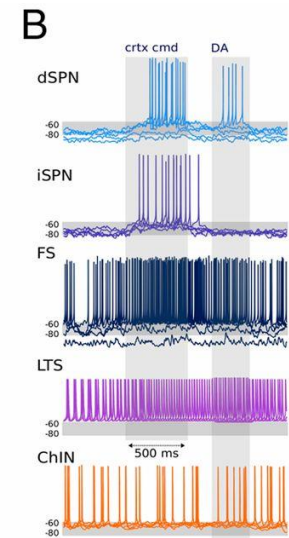
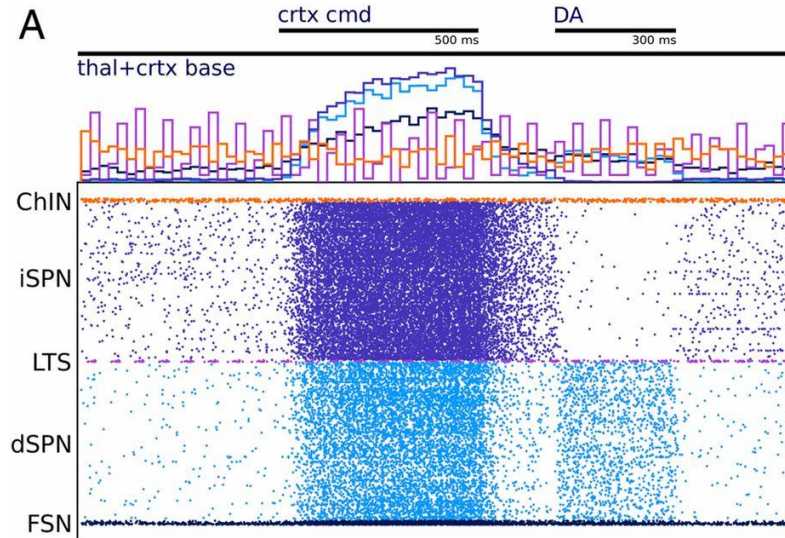
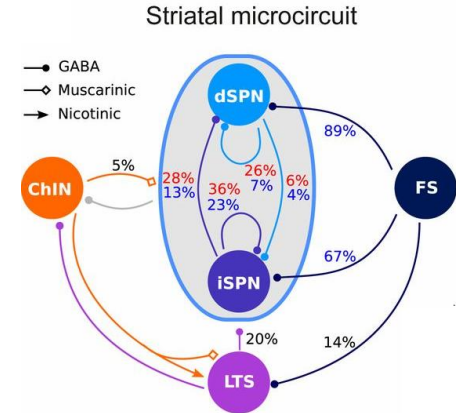
ハイブリッド
脳科学

バイオ



脳の生理・
病態モデル

大規模神経回路の特性を
in silicoで再現する事が
可能になりつつある



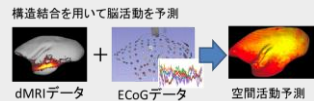
The microcircuits of striatum in silico.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Apr 28;117(17):9554-9565

ハイブリッド脳科学の戦略

特定のタスクで活動する神経細胞群を刺激することで
で感覚入力なしに行動を誘発できる

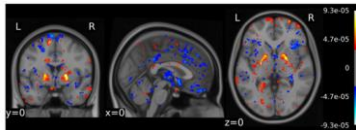
データサイエンス・
数理学



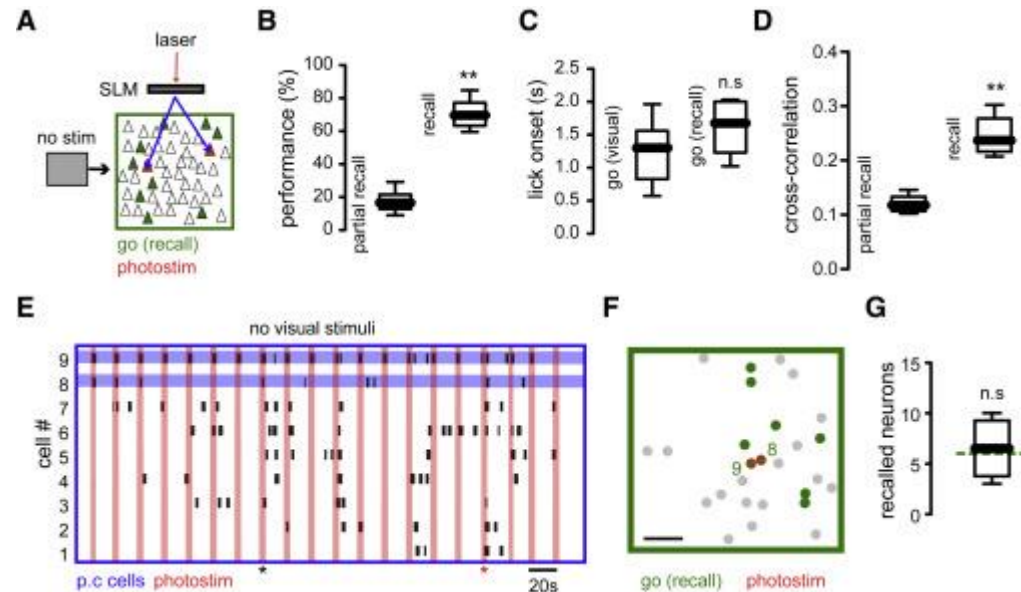
デジタル

ハイブリッド
脳科学

バイオ



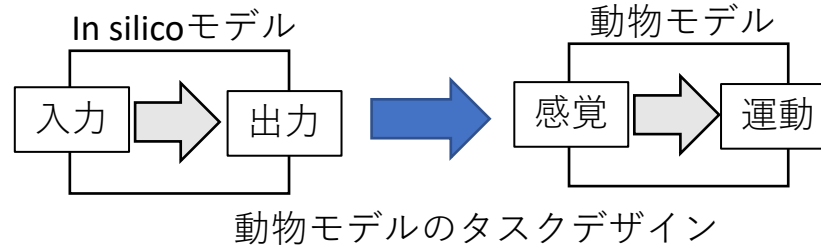
脳の生理・
病態モデル



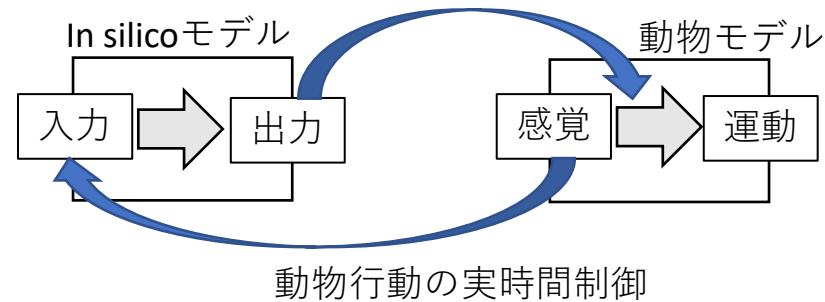
Controlling Visually Guided Behavior by Holographic Recalling
of Cortical Ensembles. Cell. 2019 Jul 11;178(2):447-457

ハイブリッド脳科学の戦略

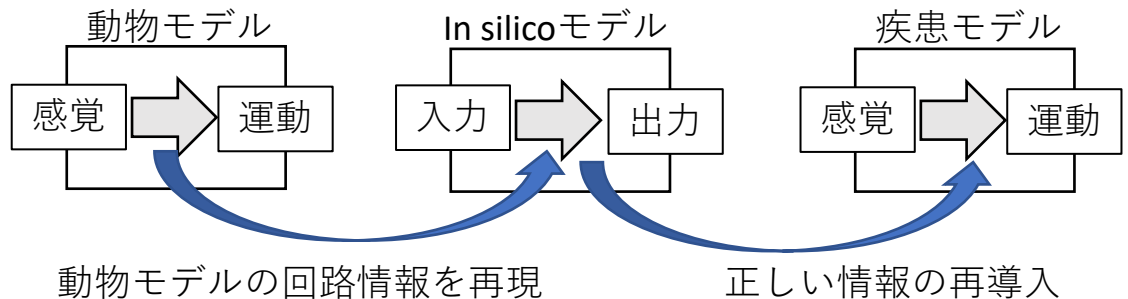
1. オフラインハイブリッド：in silico代替実験による効率化



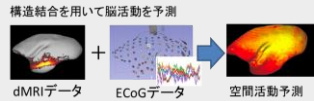
2. オンラインハイブリッド：数理モデルの妥当性検証



3. 病態ハイブリッド：病態回路を置き換える技術



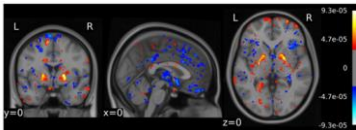
データサイエンス・
数理学



デジタル

ハイブリッド
脳科学

バイオ



脳の生理・
病態モデル

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

D 動的病態モデル

動的疾患関連分子パスウェイ抽出
ヒト脳ライフステージデータ取得
疾患横断的脳データ取得
中枢・末梢相互作用データ取得

脳子時代 胎児期 小児期 青年期 成人期 老年期 ライフステージ

C マルチモーダル 霊長類脳解析

ヒト・霊長類モデル脳活動マップ
ヒト・霊長類モデル分子発現情報
ヒト・霊長類モデル行動評価

発達した前頭葉（脳の司令塔）は霊長類のみに存在
日本の脳プロジェクトにより前頭葉の回路の全体像が明らかになった

データサイエンス・ 数理科学

構造結合を用いて脳活動を予測
dMRIデータ + ECoGデータ → 空間活動予測

デジタル

ハイブリッド 脳科学

バイオ

脳の生理・ 病態モデル

A 大規模回路データ

大規模回路活動データ
局所回路コネクトーム
空間トランスクリプトーム
網羅的行動記録

B 多階層統合技術

行動データ/大域活動の統合
局所回路活動/脳画像の統合
局所回路/単一細胞情報の統合

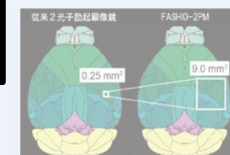
脳疾患における認知・行動変化を説明するモデルの開発と応用

変性疾患、精神疾患に関連する動的指標の同定

「ヒトの行動」を説明する神経回路活動の抽出

動物モデルと in silicoモデルの 統合的開発

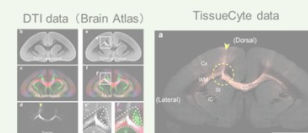
大規模回路データ



デジタル

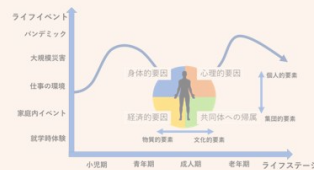
ハイブリッド
脳科学
バイオ

B 多階層統合技術



脳の生理・
病態モデル

D 動的病態モデル



C マルチモーダル
霊長類脳解析



病態研究に資する
ヒトと
霊長類モデルの
データ統合

ヒトおよび非ヒト霊長類の神経回路の構造・機能と行動
を結び付けるマルチモーダルデータベースの構築

行動タスクと脳画像、脳活動と因果関係、
分子と回路を関連付ける技術の開発

ヒトを含む霊長類脳のマルチモーダル研究基盤

(リソース提供の促進)