

今後の脳科学研究はどうあるべきか



世界の脳科学研究の動向（IBI）

2016-

IBI INTERNATIONAL
BRAIN
INITIATIVE



Brain/minds

=革新脳

BRAIN
INITIATIVE



Human Brain Project

**CANADIAN
BRAIN
RESEARCH
STRATEGY**



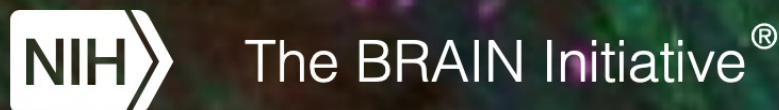
Australian
Brain
Alliance

Korea
Brain
Initiative



CHINA

世界の脳科学研究の動向分析 (USA)



<https://braininitiative.nih.gov/>

U.S. Brain Initiative: The Brain Research Through Advancing Innovative Neurotechnologies® (BRAIN) Initiative is aimed at revolutionizing our understanding of the human brain.

- 1. Discovering diversity:** Identify and provide experimental access to the different brain cell types to determine their roles in health and disease.
- 2. Maps at multiple scales:** Generate circuit diagrams that vary in resolution from synapses to the whole brain.
- 3. The brain in action:** Produce a dynamic picture of the functioning brain by developing and applying improved methods for large-scale monitoring of neural activity.
- 4. Demonstrating causality:** Link brain activity to behavior with precise interventional tools that change neural circuit dynamics
- 5. Identifying fundamental principles:** Produce conceptual foundations for understanding the biological basis of mental processes through development of new theoretical and data analysis tools.
- 6. Advancing human neuroscience:** Develop innovative technologies to understand the human brain and treat its disorders; create and support integrated human brain research networks.
- 7. From BRAIN Initiative to the brain:** Integrate new technological and conceptual approaches produced in Goals #1-6 to discover how dynamic patterns of neural activity are transformed into cognition, emotion, perception, and action in health and disease.

Commentary

BRAIN 2.0: Transforming neuroscience

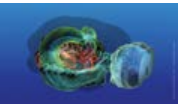
1. A comprehensive human brain cell atlas
2. A whole mammalian brain microconnectivity map
3. Tools for precision access to brain cell types

Ngai Cell 2022



Supported also by several agencies other than NIH

世界の脳科学研究の動向分析 (EU)



Blue Brain Project (2005-)



Human Brain Project

(2013-)

1.019 B EUR=1500億円

EU Human Brain Project: To deepen understanding of human brain structure and function, by building a European research infrastructure that harnesses multiple disciplines and computing, and advances science, ICT and medicine, to the benefit of society.

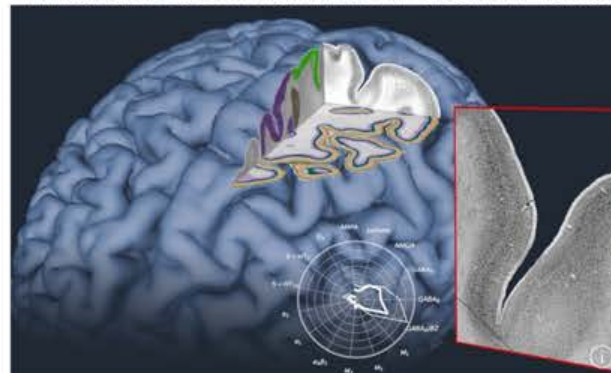


<https://ebrains.eu/>

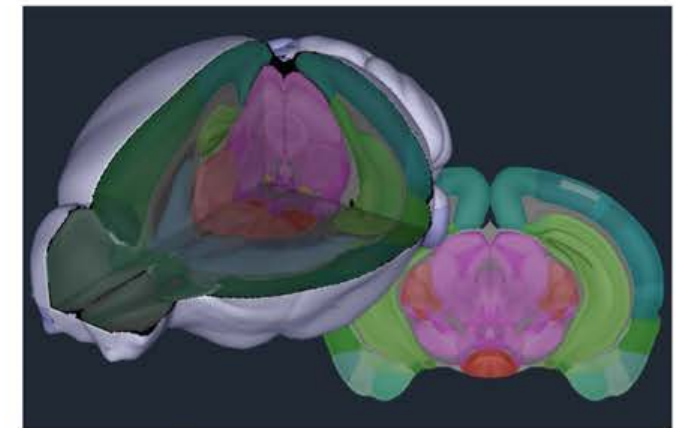
JuGEx: Human Gene Expression



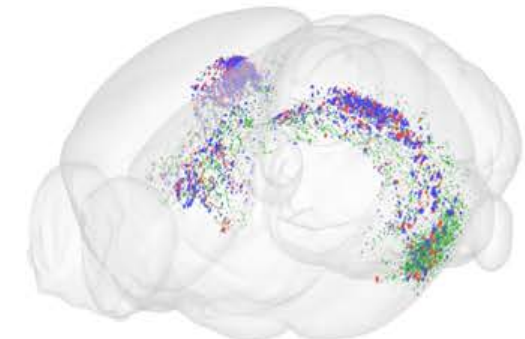
Multilevel Human Brain Atlas



Mouse/Rat Brain Atlas



QUINT



Data and Knowledge

Atlases

Simulation

Brain-Inspired Technologies

Medical Data Analytics

Community

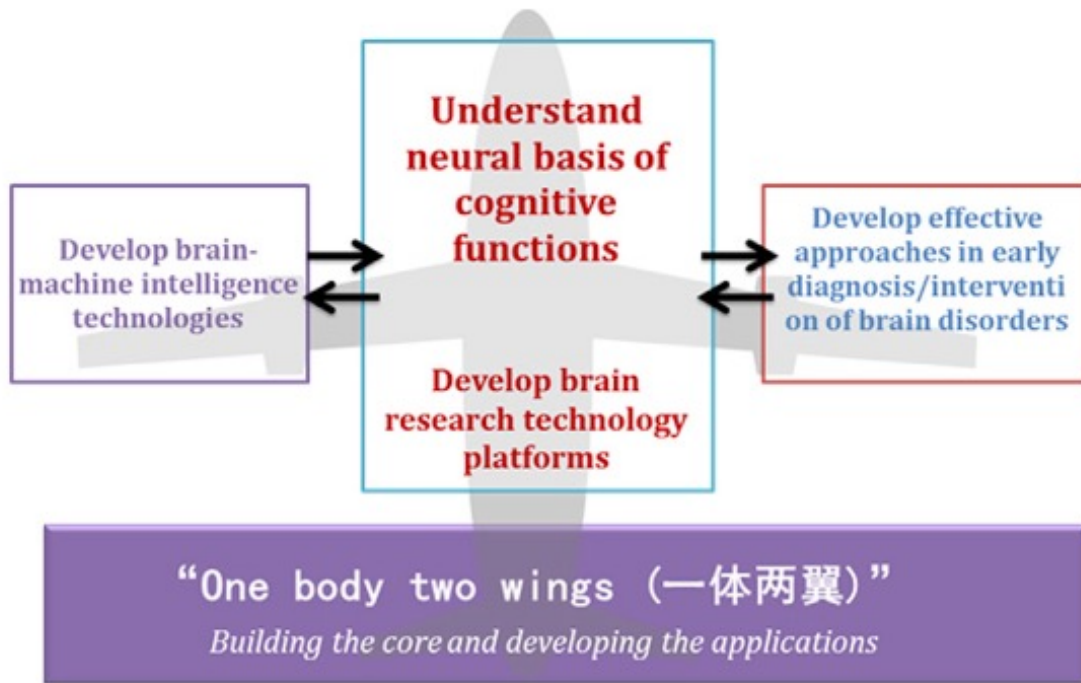
世界の脳科学研究の動向分析（中国）

China Brain Project started in 2006

China Brain Project 2017: Brain Science and Brain-Inspired Intelligence

2018: Chinese Institute for Brain Science in Beijing and the Frontier Science Center for Brain Science in Fudan U in Shanghai

China Brain Project 2021: Brain Science and Brain-Inspired Intelligence (3.1B Y=600億円) ‘one body and two wings’, with the goal of developing treatments for major brain disorders and promoting the development of a new generation of artificial intelligence



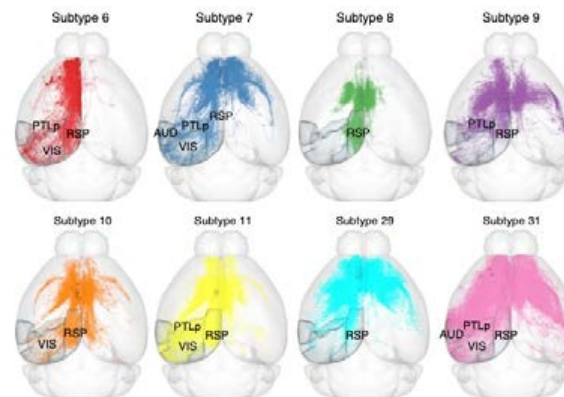
Poo, MM, Du, JL, Ip, NY, Xiong, ZQ, Xu, B, Tan, TN. China brain project: basic neuroscience, brain diseases, and brain-inspired computing. *Neuron* 2016;92:591–6

The China Kadoorie Biobank (CKB) and The Kailuan cohort study : prospective cohort studies.

Article

Cell transcriptomic atlas of the non-human primate *Macaca fascicularis*

Han. et al. 2022 Nature Article



Single-neuron projectome of mouse prefrontal cortex

Gao, et al. 2022 Nat Neurosci

世界の脳科学研究の動向分析 (Other IBIs)



A Canadian BRAIN Initiative?



<https://canadianbrain.ca>



www.canadianbrain.ca

Korea Brain Research Institute



Korea Brain Initiative: Emerging Issues and Institutionalization of Neuroethics

Jeong, et al.
Neuron 2019



<https://www.brainfunction.edu.au/>



Neuron
NeuroView

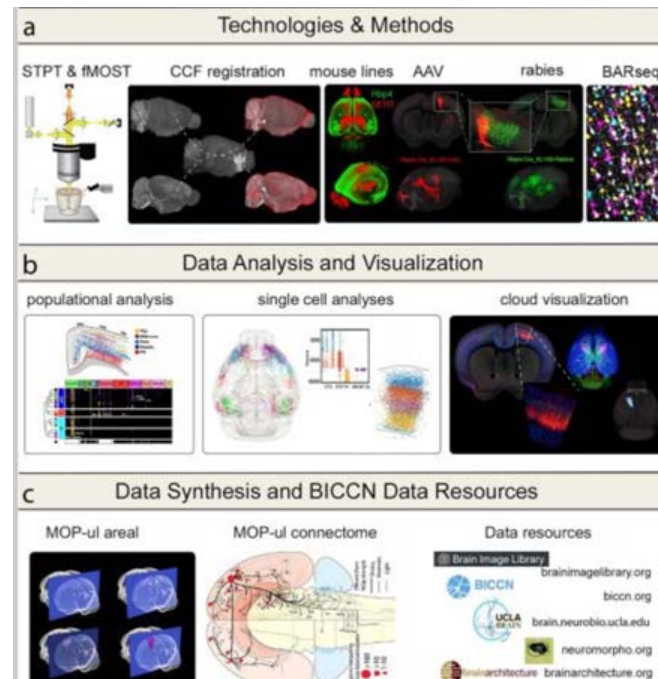
Australian Brain Alliance

Australian Brain Alliance Steering Committee*
Neuron 2016

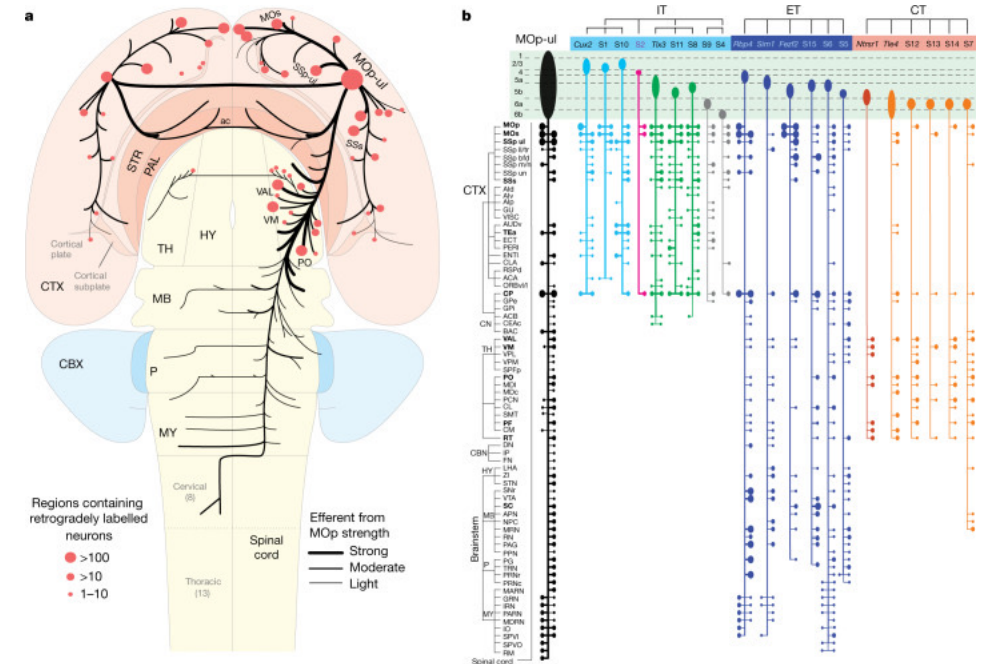
現在の世界の脳科学研究の動向（ポイントと潮流の分析）

脳の生物学的情報の網羅的計測、標準化、デジタルアーカイブ化とその公開

- Digital Archives (Dx)
- Openness
- Comprehensiveness
- Sustainability
- Informatics
- Ethics



Muñoz-Castañeda et al. 2021 Nature



BICCN 2022 Nature

ヒトの脳を対象とする**Human Neurobiology**へ向かっている
(Brain Initiative 2.0はヒト細胞、EUはヒトとげっ歯類の遺伝子・細胞構築)

革新脳の目標

【5年後の目標】 マーモセット全脳に対するマクロレベルでの構造と機能のマップを完成

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。

【10年後の目標】 マーモセット全脳に対するニューロンレベルでの構造と機能のマップを完成

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。またマーモセット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マーモセット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。

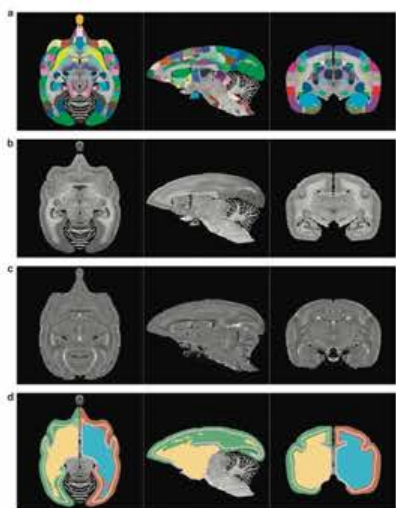
革新脳の成果



Marmoset neural circuits



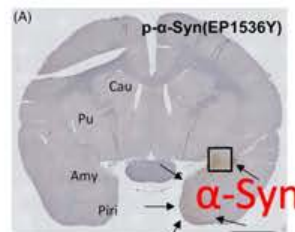
Kita et al., 2021



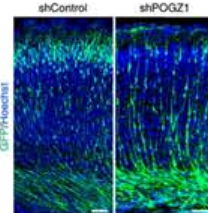
Woodward et al.
2018



Disease model

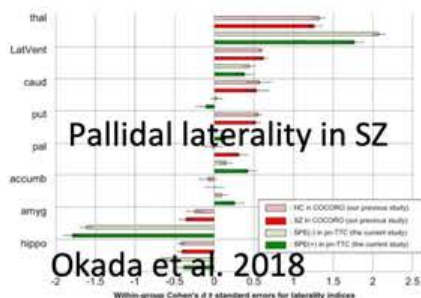


Sawamura et al. 2022



POGZ mutation
Matsumura et al. 2020

Psychiatric/Neurological
Diseases

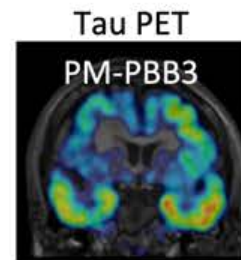


Okada et al. 2018

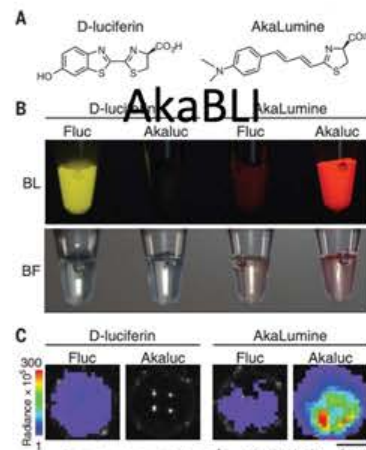


J-PPMI (RBD cohort)
Wakasugi et al. 2021; Nishikawa et al.
in press

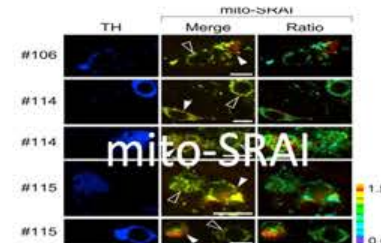
Cutting-edge Imaging Technology



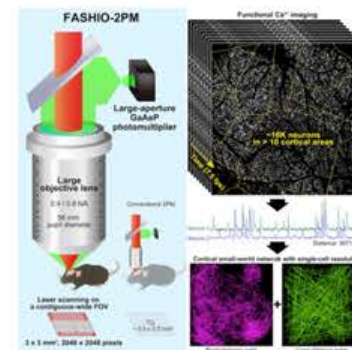
Tagai, et al. 2021



Iwano et al. 2018



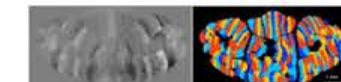
Katayama et al. 2020



Ota et al. 2021

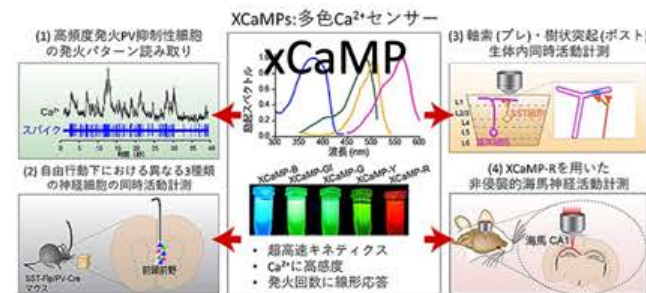


Terada et al. 2018

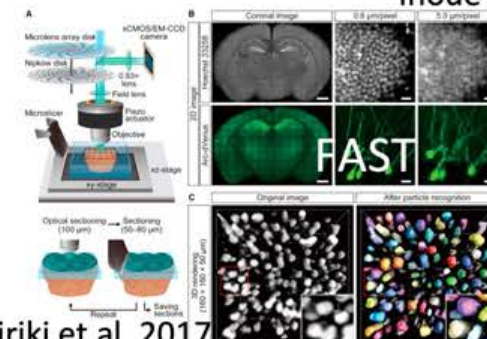


Michikawa et al. 2021

世界最高性能 XCaMP センサーによる脳情報動態の精密解読



Inoue et al. 2019



Seiriki et al. 2017

国際脳の目標

ヒトの脳の動作原理を神経回路レベルで解明する。また、精神・神経疾患の早期発見・早期介入の実現や新たな脳型アルゴリズムに基づく次世代 AIの開発に貢献する。

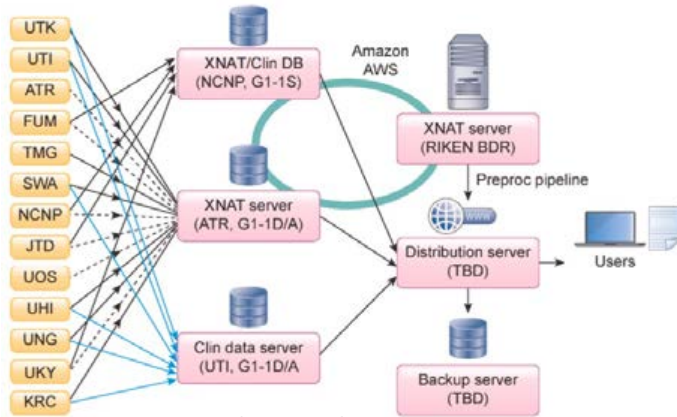
- 1) 正常と疾患とその中間段階を含むヒト脳の世代別臨床データの比較**：発達期における発達障害・統合失調症や青年期から中年期におけるうつ病、老年期における認知症といった各世代のヒト脳の臨床データを統一プロトコールでのMRI 撮像等により数年間定期的なタイミングで測定し、正常と疾患、その中間段階を比較することによって異常・変化の発生時期や神経回路の異常・変化を特定する。
- 2) 非ヒト霊長類脳とヒト脳の種間比較**：非ヒト霊長類等での研究において、(1)で明らかになった疾患等の原因となる神経回路を確認すること等によって、神経回路と行動・疾患等の因果関係を明らかにする。
- 3) 脳神経回路解析のための革新的技術開発**：神経回路の計測・制御技術や、疾患の原因回路の特定に向けたビッグデータ解析に資する新規AI技術

国際脳の成果：世界に先駆けて種間比較に着手・データベースの競争力



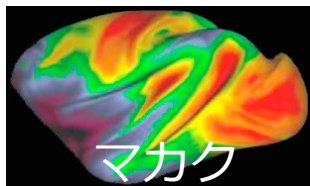
2019-2023

精神・神経疾患の垣根を超えて
日本のMRI研究を標準化・DB化

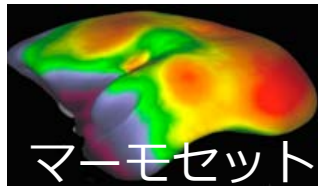


Koike et al. 2021

種間比較



Autio et al. 2020



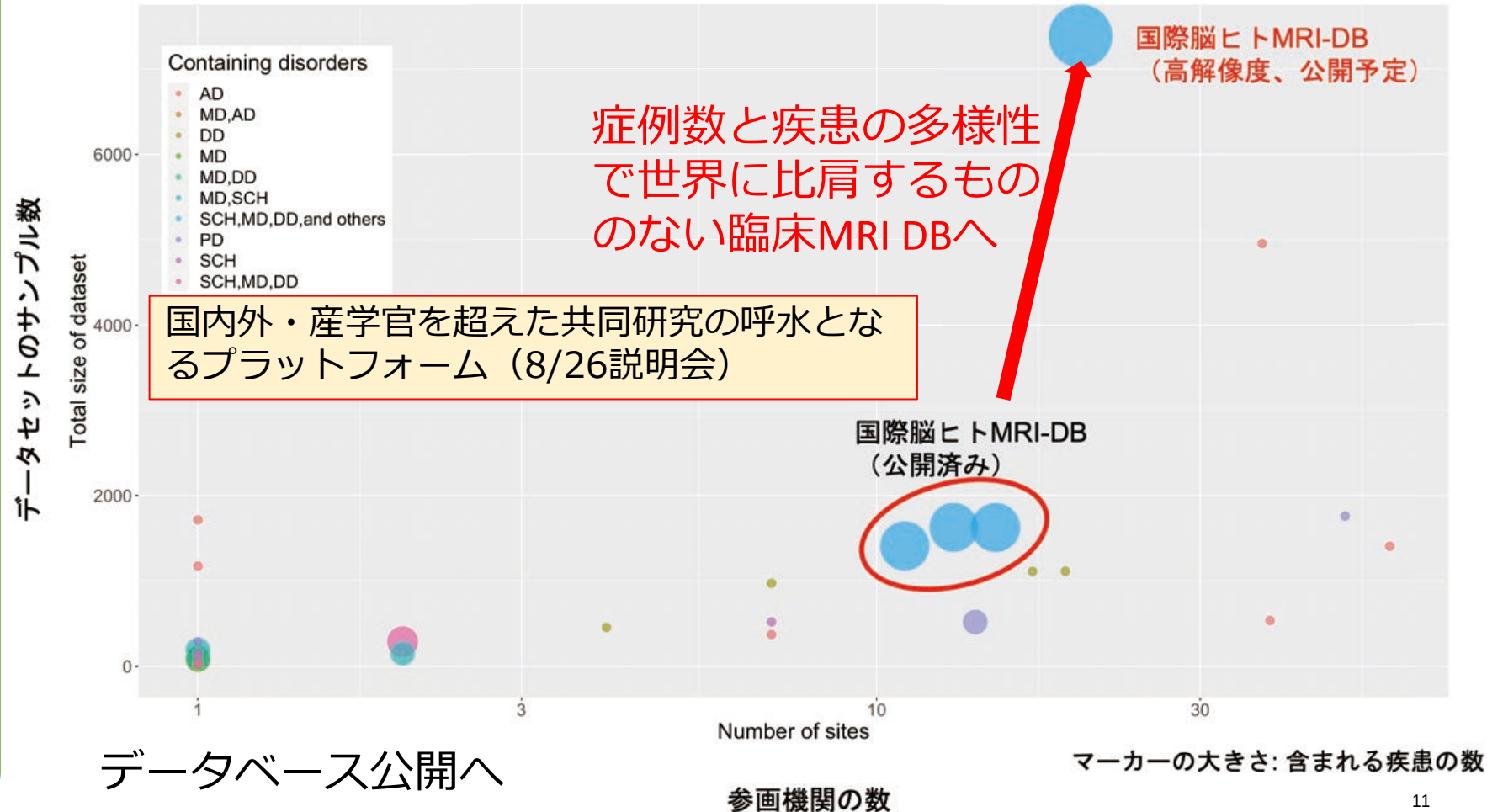
Ose et al. 2021

国際脳発足前後の引用数トップ2%比較

2015-2018:512論文中トップ10入りなし

2019-2022:504論文中トップ10に日本から2報

(Koshiyama et al. 2020, Tagai K et al. 2021)



革新脳と国際脳の評価

革新脳と国際脳共に、脳情報計測の標準化、網羅的計測、デジタルアーカイブ化と公開という**世界標準を達成**（しつつある）ことは評価すべき

マーモセット研究は、道半ばの部分もあるものの、革新脳において日本が世界にさきがけて提唱し**フォロワーが誕生**（Pittsburgh大学, Chinese Academy of Science, フランス Timone Neuroscience Institute等）。PETトレーサー, Ca指示薬, 顕微鏡技術開発など**世界トップレベル**。

国際脳研究では、**精神疾患と神経疾患を跨いだ**HCP準拠MRI標準化とデータ共有・公開を可能にした意義は大きい（世界に追いつき、追い越した部分がある）。データが集まってきたところであり、今後の成果発表とデータ利活用に大きな期待が持てる。

総じて現状はUSとEUに次ぐと評価する。しかし中国が急激に伸びている。

今後の脳とこころの研究に必要な骨太の方針 —Neurobiology for Humans—

(改めて)何のための脳研究？

視点と目的を明確化

ヒトの脳の理解
精神・脳神経疾患の克服

①種を跨いだ脳の基本動作原理とその破綻はげっ歯類等を用いて探求
②霊長類以上で発達した機能と破綻は非ヒト霊長類を用いて研究
③ヒト知的機能と破綻はヒトを対象に研究 ④ Dx/技術開発

①進化的に保存され種間で直接翻訳可能な脳の基本動作原理と破綻の探求



こころの研究ーこころの主要神経回路の統合機構（iDEaS）とその破綻を徹底解明ー

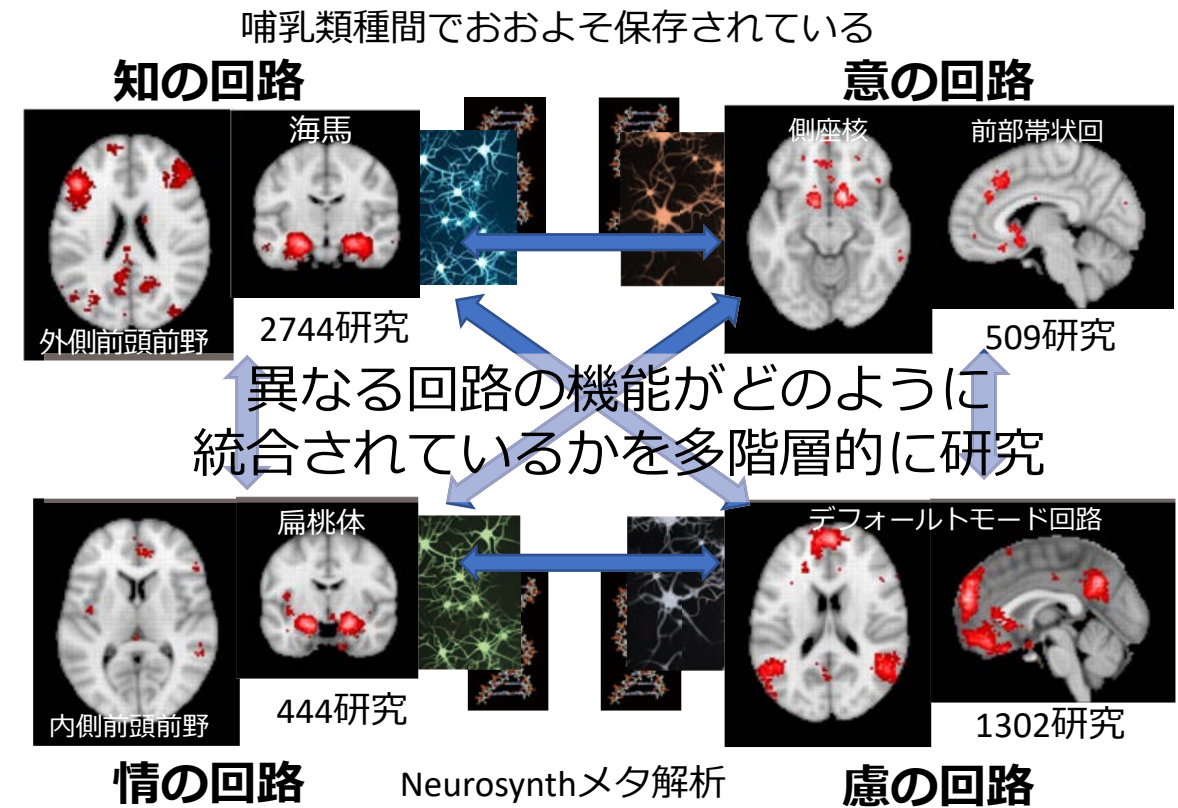
ヒトを含む霊長類神経回路の理解と回路病態の解明が進んできた

（問い） 知・情・意の3能力と脳の関係は？
（脳科学の答え） 認知、記憶や学習（知）・情動（情）や意思決定・意図（意）を司る神経回路が存在する。社会性や他者理解（“慮*”）を司る神経回路も判明しており、回路の変容と病態の関係も徐々に見えてきている。

*慮る「おもんぱかる」、「おもいはかる」。相手の気持ちを考え推測する

その先にある未解明問題と精神・神経疾患の関係

（問い） 人間らしさと脳の関係は？
（脳科学の答え） 人間らしさが脳の特定部位に存在するとは考えにくい。人間らしさは知情意慮を司る主要神経回路の統合過程で創発すると想定され、この統合過程の解明が精神・神経疾患克服の鍵となるだろう。



知情意慮を司る神経回路の統合機構(iDEaS)とその変容の理解に基づく病態理解と医療技術開発

iDEaS=integration of Intelligence, Decision making, Emotion and Sociality

- ・強く心が揺さぶられた（情）出来事はよく記憶している（知）
- ・躁期とうつ期（情）では意思決定様式（意）が異なる
- ・自分のためと他者のため（慮）の意思決定（意）は神経機構が異なる
- ・運動習慣は認知症発症（知）に抑制的に働く などの例



種々の精神・脳神経疾患で見られる病態
iDEaS接点マーカーと病態との関係を調査
接点に対して早期に介入する手法を開発 14

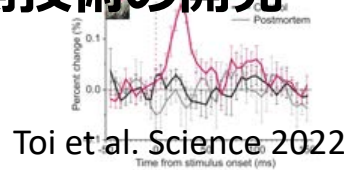
脳研究—DxBによる哺乳類脳多階層スピオミクスと統合DBを活用したAI/疾患研究—

動物脳研究を「真剣に」ヒト脳研究に繋ぎ、ヒトの脳を理解するための革新的測定・解析プラットフォーム開発

IDEaS構造を種を越えた脳の骨格とみなし脳情報の集積と結果の解釈を可能にするデジタル空間
**革新的測定とDigital Transformation of the Brain (DxB) 技術開発による
哺乳類脳多階層スピオミクス** Speciomixs=多動物種網羅的研究

ヒトに応用できる革新的超空間・時間解像度計測技術の開発

現在のfMRIを超える時空間解像度を持つ非・低侵襲脳
活動計測技術：MRIや蛍光物質ベース技術



統合疾患コホート・モデル動物研究の多階層連結、新世代脳バンクの拡充と利活用促進

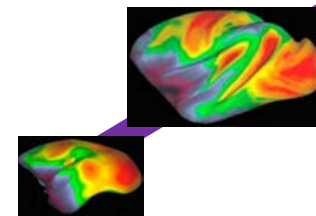
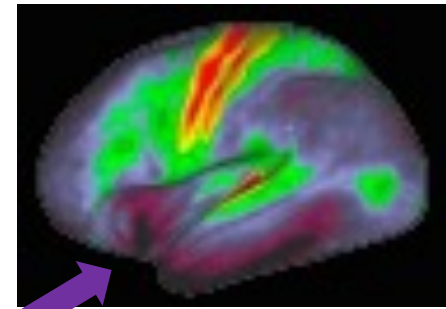
臨床情報、ゲノム、分子マーカーや画像情報が連結した統合コホートと
モデル動物研究のカップリングによる種を越えたバイオマーカー開発
次世代空間トランスクリプトーム：神経回路・網羅的分子情報取得
ヒト死後脳に加え手術脳標本等によるライブサンプルの利活用促進とス
ピオミクス研究によりヒト特異性の高い分子・細胞・回路を発見

脳計測情報を種間で変換して解釈する技術の開発 (DxB)

遺伝子・分子発現・多階層回路情報を種間変換する数理的手法開発
神経回路統合の数理モデル化 (*in silico*研究) / デジタルツイン

DxB1.0
マクロレベル種間変換

DxB2.0
ミクロレベル種間変換



多階層脳情報統合データベース

種を越えた脳情報の網羅的データベース
を構築し種間変換やコホートデータ利活
用を促進、データ解析による発見の促進

若手の自由な発想に基づく研究を物心
両面で支援

異分野からの参入・スピニアウト奨励¹⁵

【5年後】マクロDxB技術、スピシオミクスデータ収集とその利活用体制の確立

- 1) 革新的脳活動計測技術のプロトタイプ開発
- 2) 統合コホート・モデル動物カップリング研究や新世代脳バンクによる多種神経回路情報データの拡充と利活用体制を織り込んだ統合DBの確立
- 3) iDEaS回路のマクロ種間変換作成（DxB1.0）と回路接点（前頭葉/基底核/辺縁系）探索
- 4) 越種汎化(translatable)バイオマーカーに基づく精神・脳神経疾患の層別化治療の開発
- 5) 多種デジタルツインやiDEaS構造を持つAIプロトタイプの開発

【10年後】ミクロDxB技術とスピシオミクスによる脳の多様性の解明と疾患の理解

- 1) 革新的脳活動計測技術の多種（ヒトを含む）応用
- 2) iDEaS回路の遺伝子発現・細胞種の種間対応付けと変換（DxB2.0）・統合DB連結
- 3) ヒトiDEaS回路特有に発現する遺伝子・分子等に基づく治療ターゲット開発
- 4) 越種汎化バイオマーカーを通じた精神・神経疾患の解明と治療法開発
- 5) 一定範囲の多様性を許容して適応するヒト型AIの開発

研究の例

スピシオミクス視点から脳情報・臨床/フェノタイプ情報・バイオマーカーを集積する研究

- ・ 疾患リスクバリエーション遺伝子に着目したヒトコホートと疾患モデル動物の統合的研究
- ・ 精神疾患と認知症の連続性を考慮したヒト臨床・脳情報画像、iPSや脳サンプルの集積
- ・ 越種汎化 (translatable) バイオマーカーに基づく精神・脳神経疾患の層別化治療の開発

種を越えて使用でき現在の機能的MRIを超える時空間解像度を持つ革新的計測技術の開発研究

- ・ 安全な脳血液関門通過ナノ粒子や新たなMRIコントラストを用いた超高解像度脳活動計測技術開発

DxB技術開発

- ・ ヒトMRIとマーマセットのMRIデータからiDEaS骨格を抽出し種間変換する技術開発
- ・ 精神・神経疾患から得られたマルチオミクス情報の多次元時空間解析技術
- ・ デジタルツイン/計算論精神医学・神経学 (iDEaS機能の破綻と進行のシミュレーション)

DxB技術を活用した脳の基本回路の統合機構 (iDEaS) の解明研究

- ・ ヒトを含む多種の遺伝子発現を次世代空間トランスクリプトームで比較するDxB技術開発
- ・ 刺激誘発電位等を用いて多種脳におけるiDEaSの責任回路と接点を同定し介入により因果関係を解明

基盤・ロジスティクス・次世代育成

- ・ 既存コホートの維持・拡充とデータ・試料利活用の促進
- ・ 既存DBと新規プロジェクトデータを連結した多階層脳情報統合データベースシステムの構築
- ・ ヒト脳生体サンプル収集の倫理的問題の指針を作成
- ・ 若手研究者と異分野研究者の連携による既成概念に囚われない研究

実現のためには革新脳と国際脳の融合が最も適切

理研CBS
共創ラボ



疾患メカ
横断萌芽

総括

コミュニ
ティ

データ
技術の
公開

Brain/MINDS
2014-2023

マーマセツト神経回路解明
革新的神経科学技術
精神・神経疾患

Brain/MINDS
beyond
2019-2023

ライフスパンMRI DB
種間比較
AI

総括

コミュニ
ティ

データ
技術の
公開

開かれたプロジェクトであるべき

情報学

数理、AI
データベース

データベース
デジタルツイン
ヒトらしいAI
DxB

産業界

DB
共創

人材
循環

工学

計測技術開発：MRI、顕微鏡、ト
レーサー、プローブ、センサーな
ど)

超高解像度
計測技術開発

心理学・哲学

人とは？
iDEaS



Brain/MINDS
2.0

ヒト動物
研究倫理
リスク
遺伝子

倫理学

市民社会

コホート研究

医薬学

全身（免疫、
腸内細菌、循環、
内分泌、皮膚）

分子イメージング
体液バイオマーカー
脳ー全身連関
生体脳試料

空間トランスクリプトーム

DxB

マルチオミクス

疾患iPS細胞
多臓器器官ノド

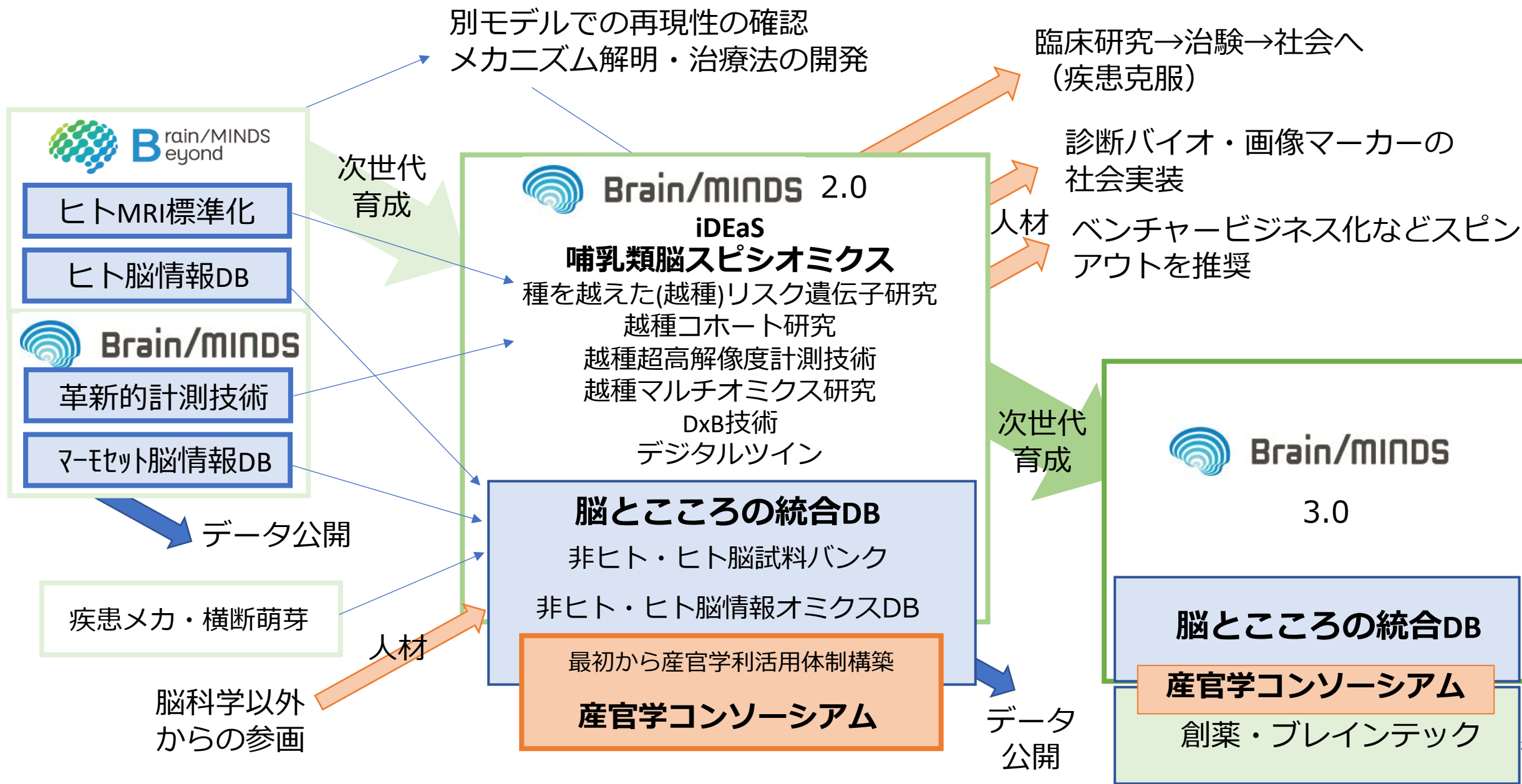
生物学・動物学

ゲノム・エピゲノム
遺伝子工学
分子構造

外科との連携（サンプル取得）
病理（ブレインバンク含む）連携

再生医学

持続可能性のある循環発展型プロジェクトであるべき



結語

革新脳・国際脳

次の10年

20-30年後の目標

