

2.3.6 脳・神経

(1) 研究開発領域の定義

脳科学は基礎生命科学の一分野であるとともに、精神・神経疾患を対象とする医学、さらに心理学・教育学・経済学・倫理学等の人文社会科学、そして人工知能を扱う数理科学等、多彩な学問をカバーする巨大な学際領域である。研究対象のスケールも分子レベルから個体や社会レベルに至る多階層性をもつ。

(2) キーワード

チャネル、受容体、シナプス、光遺伝学（オプトジェネティクス）、記憶、学習、認知機能、意思決定、本能行動、睡眠、自律神経、膜電位プローブ、カルシウムプローブ、ウイルスベクター、人工知能、深層ニューラルネットワーク、ブレイン・マシン・インターフェース（BMI）

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

脳の働きを解明することは、ヒトがヒトたる所以に挑むという意味において、人類にとって最も根源的な生命科学の一分野である。ヒトの脳の基盤は1,000億個に及ぶ神経細胞が1,000兆個に達するシナプスによって相互に接続することにより形成される神経回路網にある。機能素子としての神経細胞の基盤は、電気信号を作り出すためのさまざまなイオンチャネルとその活性調節機構である。一方、神経回路の基盤となるのはシナプスによる神経細胞間の正確な配線とともに、学習や環境によってシナプス接続強度を変化させる機構にある。最終的な個体レベルとしての脳機能は、神経回路ユニットがさまざまな脳領域において情報を処理することによって発揮されると考えられる。このように観測する構造や現象のレンジがイオンチャネル分子レベル(10^{-10} m) から個体レベル (m) まで多階層にわたることが脳科学の最大の特徴の一つである。

ヒトや非ヒト霊長類では、個体レベルでは脳波（10万個）や機能的核磁気共鳴画像法（fMRI; 8万個）の神経活動の平均値しか記録できない。一方、神経回路レベルで記録できる個々の神経細胞の数はいまだに数100個前後までであり、大きなギャップが存在する。また1,000億個に及ぶ神経細胞間を適切に配置させ、特異的にシナプスを形成・維持させる分子群の知見も膨大となってきた。このため、個々の階層での研究の深化は重要である一方で、各階層で得られた技術革新や知見を、お互いに共有化して利用できるようにするための施策が重要となっている。

一方、脳機能をさまざまなヒトの行動レベルの研究と結び付けるためには、心理学、教育学、経済学、倫理学等の人文社会科学との学際的な領域が重要である。現代社会の喫緊の課題である高齢社会での認知症、社会的ストレスとうつ、ギャンブルやネット依存症の増加など、脳科学を基盤とした精神神経疾患の克服に向けて脳科学の成果を活用するためにも、学際性・多階層性を促進するための研究・教育システムがますます必要となっている。

[研究開発の動向]

以下では、分子細胞神経科学、神経回路研究、システム神経科学（モデル動物）、回路モデル・理論神経科学という四つの階層に分けて現在の研究状況を記載する。

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
（生理・恒常性）
基礎基盤科学技術組織

【分子細胞神経科学】

i) シーケンシング技術と情報科学の融合

近年の重要な研究開発の土台の一つは遺伝子配列決定技術の進化である。次世代シーケンシングやロングリードシーケンス技術を用いてさまざまな大規模ゲノム研究が進展している。ここでは多数のサンプルを集積させてデータベースを構築し、疾患関連遺伝子と病態パスウェイを解析する情報科学技術との融合が必須となっている。また、病態関連遺伝子リストが増えていく一方において、その遺伝子産物が神経回路や個体行動レベルでどのように高次機能に影響を及ぼすのかを突き止めていくためのパイプラインを構築する必要がある。

シーケンス技術は、単一細胞におけるRNA解析技術 (scRNA-seq) やエピゲノム解析 (ヒストンの修飾・クロマチン構造・DNA修飾による遺伝子発現制御)、さらに長鎖ノンコーディングRNAによる遺伝子制御機構の解析の進展にも大きく寄与している。例えば従来は形態や一部のマーカータンパク質によって数種類に分類されていた抑制性神経細胞は、scRNA-seqによって海馬だけでも未知の細胞種を含む47種類以上のサブタイプに分類されることがわかった¹⁾。この技術をさらに応用し、細胞の位置関係を保ったままマイクロビーズにmRNAを捕捉してからscRNA-seqを行うSlide-seqも開発されており、大脳皮質・脊髄・網膜・手綱核など各部位に存在する神経細胞のサブタイプとその機能の解明に大きな武器となっている。これらの技術は、神経細胞の発生・分化時や、病態時における遺伝子発現の変化の解析にも欠かせない。

一方、ヒトの全遺伝子配列が決定されて久しいが、いまだに機能が不明な遺伝子群が残っている。例えば脳領域や末梢臓器では未だに100個ほどのGタンパク質共役型受容体 (GPCR) は内因性リガンドが不明な孤儿受容体として残っている。痛覚を伝える神経の軸索に発現するGPR55は、脊髄の後索で脂質LysoPtdGlcを認識することにより正しい位置に投射されること²⁾、GPR158はglypicanの受容体として海馬における苔状線維—CA3シナプス形成に関与する³⁾ことが明らかとなった。また睡眠リズム障害を指標にしたスクリーニングによって、NaチャンネルNALCNやリン酸化酵素の機能がはじめて同定された⁴⁾。このように神経回路や行動レベルでの表現型から遺伝子産物の機能を明らかにする研究は依然として重要である。

ii) 構造生物学と情報科学の融合

神経細胞の機能素子の研究は原子レベルでの構造解析に移行した。この背景には、結晶化しないまま分子の構造解析を可能とするクライオ電顕 (2017年ノーベル化学賞) の革命的進化があり、その解像度は原子レベル (1.2Å) に達している⁵⁾。クライオ電顕は我が国での開発が先行したが、イメージング素子や画像解析技術といった関連領域との融合に成功した英国分子生物学研究所 (MRC) が先導している。中枢神経系において興奮性・抑制性伝達はグルタミン酸受容体とGABA受容体によって担われており、興奮性・抑制性伝達のインバランスは自閉スペクトラム症や統合失調症などの発達障害や精神疾患の病態と考えられている。したがってグルタミン酸受容体^{6), 7), 8)}やGABA受容体^{9), 10), 11)}の構造の解明は構造に基づいた、新しい中枢神経系薬剤や麻酔剤の開発に繋がることが期待されている。イオンチャネル構造の解明は、イオンチャネルの遺伝子変異によって引き起こされるてんかんなどのチャネルパシーの病態解明にも貢献している。

iii) タンパク質の凝集と伝播機構

アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、前頭側頭型認知症、脊髄小脳変性症など多くの神経変性疾患は、いずれもさまざまな異常タンパク質の凝集で起きる「タンパク質症 (proteinopathy)」であることが判明してきた。タンパク質症の典型例であるプリオン病では、異常タンパク質が種となって、正常

タンパク質の凝集を引き起こしつつ伝播する。同様に、アルツハイマー病やレビー小体型認知症においても特定のタンパク質が凝集し、神経細胞間を伝播する可能性が指摘されている。正常細胞内においてタンパク質は液-液相分離によって離散した液滴として存在しており、例えば核内での液滴のダイナミクスによって遺伝子発現が制御されることが近年分かってきた。筋萎縮性側索硬化症や前頭側頭型認知症、封入体ミオパチーなどにおいて疾患横断的に見られるRNA結合タンパク質の異常凝集も核やRNA顆粒における液-液相分離の破綻から引き起こされると考えられており、物理化学現象としての細胞質や細胞内小器官における液-液相分離現象の解明が必要である。一方、構造生物学によって、アルツハイマー病や大脳皮質基底核変性症において蓄積するタウタンパク質の構造の違い^{12), 13)} やパーキンソン病と多系統萎縮症における α シヌクレインの構造の違い^{14), 15)} が明らかになった。今後も蓄積タンパク質の構造解析によって、病態の理解が進み新しい診断・治療法開発に繋がることが期待されている。

凝集タンパク質はエクソソームやリソソーム分泌、あるいは細胞間ナノチューブを介して伝播されることが示唆されているが詳細はよく分かっていない。近年、神経細胞から神経活動に応じてリソソーム分泌が起きることが報告された^{16), 17)} が、神経細胞における異常タンパク質の分解・分泌経路の細胞生物学的な解明が必須である。

iv) シナプス形成機構の解明

神経細胞が神経回路を正しく形成するためには、まず特定の神経細胞の軸索を特定の脳領域に投射させることが必須である。軸索ガイダンス機構については、線虫、ショウジョウバエ、小型魚類などのモデル動物を用いた研究によって基本的な概念の解明が進んだ。ただし、種によって特異的な軸索ガイダンス機構が存在することから哺乳類モデルでの解明は必須である。特に軸索の伸展を阻害する機構の解明は、脊髄損傷後の治療法に繋がるトランスレーショナルリサーチの観点からも注目されている。

神経回路形成の最も重要なステップは、軸索投射先において正しい神経細胞間にシナプスを形成する過程である。シナプス形成・維持・除去を制御する分子群はシナプス形成分子と総称され、細胞接着分子・分泌分子・細胞外足場分子に大別される^{18), 19)}。前述のように、自閉スペクトラム症・統合失調症・アルツハイマー病など、多くの精神・神経疾患や発達障害患者では、脳領域間の接続状態に異常があることが近年の脳画像研究により分かっている。またこれらの疾患においてシナプス関連分子の遺伝子変異も多く報告されることから、これらの疾患は「シナプス病 (synaptopathy)」であると提唱されている。シナプス形成分子についてもモデル動物を用いた研究によって基本的な概念の解明が進んだ。その一方で、哺乳類にしか発現しないシナプス形成分子も多く¹⁹⁾、未知の分子群が残されている可能性が高い。特に抑制性シナプスを構成するシナプス形成分子や、興奮性シナプス形成分子でも補体ファミリー分子 (C1q, Cbln1-4, C1ql1-4) や神経ペントラキシン (NP1, NP2, NPR) などの細胞外足場タンパク質は、シナプスタンパク質を可溶化後に単離する通常の技術では同定できないことが多い。近年、開発されたシナプス分子を特異的にビオチン化やリン酸化することによって検出するBioID法²⁰⁾ やAPEX法²¹⁾ の発展によって、新規シナプス形成分子が同定されることが期待される。同定されたシナプス形成分子の構造解析も進展し⁷⁾、構造に基づいて人工的なシナプスコネクターを開発することによって、シナプスそのものを標的にした新しいシナプス病への治療法の開発に繋がることが示された²²⁾。

シナプスの可視化では、光学的な空間分解能を越えたSTED、PALM/STORM、SIMなどの超解像度顕微鏡技術が開発されたこと (2014年ノーベル化学賞) が大きな技術革新であった。シナプス分子が神経活動に応じてシナプス内で一定サイズの塊 (ナノカラム) 単位で増減することが判明し、神経活動に応じたシナ

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
基礎・盤科学技術組織
(生理・恒常性)

プス増大機構の一端が明らかとなってきた²³⁾。一方、シナプス分子の局在解析のために使用できる抗体が限られていることが律速段階となっている。抗体に依存しないシナプス分子のラベリング法²⁴⁾や、シングルドメイン抗体（ナノボディ）技術などの技術革新が今後の課題である。

v) グリア細胞・末梢組織との機能相関

軸索維持²⁵⁾やシナプスリモデリング²⁶⁾において、グリア細胞が大きな役割を果たすことが明らかとなった。グリア細胞の機能障害はアルツハイマー病²⁷⁾やうつ病²⁸⁾などの精神・神経疾患の病態においても重要な役割を果たすことが明らかになりつつある。グリア細胞についても前述のscRNA-seq解析において、多様性や病態との関連性が明らかになってきた。また神経細胞とグリア細胞間を繋ぐ接着分子についても前述のBioID法の応用によって解明が進んでいる。

神経系・免疫系・代謝系を連動させるシグナリング機構も大きく注目を集めている分野である。腸内細菌による血液脳関門や脳機能の制御²⁹⁾は精神神経疾患や発達障害との関連が指摘されている。脂肪細胞が分泌するアディポカインは脳において摂食のみでなく認知機能にも影響する³⁰⁾。扁桃体や室傍核の下流で交感神経系を介して脾臓でのB細胞分化と抗体産生を制御することもわかってきた³¹⁾。

vi) iPS細胞から脳オルガノイドへ

病態関連遺伝子の機能を調べる方法として、iPS細胞からオルガノイドを作る技術開発が進展し注目されている³²⁾。scRNA-seq解析技術はオルガノイドにおける神経細胞種やその発生・分化段階を判定するためにも重要な武器となっている。神経細胞の老化機構の研究にもiPS細胞の応用は期待される。

【神経回路研究】

前項に述べたように、大規模ゲノム研究の進展に伴い、疾患関連遺伝子と病態との関連性を解明するために、マウス、ラット、マーモセットなどの小動物への遺伝子導入技術と脳活動計測技術を組み合わせた神経回路研究の重要性がますます高まっている。特に、脳機能（感覚、運動、記憶学習、意思決定など）に関与する大域的な情報伝達を解明する研究手法の重要性は高まっている。

遺伝子導入に関連しては、逆行性ウイルス・トレーサーを利用した特定の投射経路やプレシナプス細胞への遺伝子導入技術が普及しつつある³³⁾。更に、CRISPR-Cas9やその改良法、さらに一塩基変異を導入する技術（Base EditorやPrime Editor）への応用によるゲノム編集でのモデル動物の作製が普及し、個体の遺伝子改変技術は安価かつ短期間で済むものとなった。特に後者の技術は遺伝子治療への応用も期待されている³⁴⁾。

次にイメージング関連技術として、脳を透明化することによってより深部組織を可視化できる技術については日本発の技術を含む様々な方法が開発された³⁵⁾。一方、より広い領域における電子顕微鏡の自動撮像技術は、米国ではATUMtomeとMulti SEMによるコネクトーム研究が進み³⁶⁾、ドイツではSBEMとMulti SEMによるマウス全脳の再構築が試みられている³⁷⁾。同様の装置は日本にも導入されており（東京大学、慶応大学、生理学研究所、沖縄科学技術大学院大学（OIST））、今後の活用推進が必要である。

個体レベルでの顕微鏡イメージングでは、米国やスイスで数～10ミリ四方の広範囲や離れた2視野を同時に観察できる二光子顕微鏡が開発され³⁸⁾、日本でも同様の試みがなされている。ハンガリーや米国では音響光学素子を使った3次元二光子顕微鏡などの技術開発が続けられている³⁹⁾。日本でも3次元ホログラフィック顕微鏡の開発は続いている。米国のInscopix社からは、自由行動下の小動物の脳深部からのイメージング

が可能な超小型の内視鏡システムが既に販売されている⁴¹⁾。イメージングのための Ca^{2+} 感受性タンパク質は日本でも改良が進んでいるが、米国のGENIE計画（ハワード・ヒューズ医学研究所・ジャンテリアファーム）は組織的開発として注目に値する⁴²⁾。また、膜電位感受性タンパク質は時間分解能が活動電位を捉えられる速さに達し、*in vivo*実験に用いられている⁴³⁾。

光を用いた神経活動の操作を可能とする光遺伝学技術については、米国（スタンフォード大学など）を中心として、さまざまな波長、興奮抑制、機序、応答性を示す分子が次々に開発されている⁴⁴⁾。光で操作できるGタンパク共役型分子（ドイツ）や Ca^{2+} チャンネル（日本、韓国）も多く報告されている。一方、より広い領域やより長時間にわたって神経活動を操作するためには、薬剤による化学遺伝学的な制御法（DREADD法）が必要となる。clonazapine誘導体を用いる原法の問題点を解決するために、日本で新しいDREADD法が開発され、非ヒト霊長類など大型動物への適用が期待されている⁴⁵⁾。このような回路遺伝学ツールでは神経活動の興奮性を主にターゲットとする。しかし神経活動に応じた神経細胞間のシナプス伝達強度の可塑的調節機構こそが長期抑圧（LTD）や長期増強（LTP）として記憶・学習を担うとされている。このような観点から光照射によってLTDそのものを抑制する技術が日本で開発された⁴⁶⁾。同様の技術によってLTPやLTDを直接制御できる光遺伝学ツールの開発が待たれる。

超音波を用いた脳刺激法についても近年進展がある。空間的にフォーカスした低強度の超音波でメカニカルに膜を刺激する方法が開発され（focused ultrasound：FUS）、小型・大型動物を用いた安全性の検証や動作原理の解明のための研究が進められている⁴⁷⁾。経頭蓋脳磁気刺激（transcranial magnetic stimulation：TMS）や経頭蓋直流電気刺激（transcranial direct-current stimulation：tDCS）に代わるヒトの非侵襲脳刺激法としてニューロモジュレーションによる神経精神疾患の治療や認知神経科学研究への応用が期待されている。

多点電極による多細胞記録、ホールセル記録、傍細胞記録などの電気生理学的技術は、スパイクを検出する時間分解能では断然優位であるが技術革新はやや滞っている。ただ、米国Intan社の安価で良質な多チャンネル信号増幅チップが出現し⁴⁸⁾、スパイクデータの解析リソースも規格統一され⁴⁹⁾、多細胞記録が普及しやすい環境が整ってきた。2017年には、ベルギーimec社が、米国ハワード・ヒューズ医学研究所・ジャンテリアファーム、米国アレン脳科学研究所、および英国University College of London（UCL）と共同でCMOSプロセスをベースにした、1シャंकに960の記録チャンネルを備え脳の広範囲をカバーできる軽量・高密度の神経プローブ「Neuropixels」を発表した。自由行動中のげっ歯類の脳活動を広範囲から記録する方法として利用が進んでいる⁵⁰⁾。

光と電極以外の脳機能読み出し技術としては、MRI・PETの高度化が求められる。小動物のMRIに関しては、米国では15～21テスラの超高磁場MRIを利用した多核種（ ^{13}C , ^{17}O , ^{23}Na , ^{31}P ）の脳代謝イメージング⁵¹⁾、ドーパミンなどの神経伝達物質イメージング⁵²⁾、超時空間分解能（50ms, 50 μm ）の脳機能イメージング⁵³⁾、神経トレーシング⁵⁴⁾など、高精度に脳活動や神経結合を可視化する新技術が出現している。欧州も超高磁場MRIを有し、フランスでは神経活動の直接的な計測法⁵⁵⁾、ドイツでは毛細血管レベルでの脳機能イメージングの開発を進めている⁵⁶⁾。日本でも小動物用に11テスラ装置（OIST）、霊長類用に9.4テスラ装置（理研CBS）などが導入され、高精度脳機能イメージングが開始されつつある⁵⁷⁾。中国では超高磁場装置の研究例は少ないが、香港大学では7テスラ装置を使った研究が活発である⁵⁸⁾。韓国では最先端の超高磁場装置を有する研究所が設立された⁵⁹⁾。

一方、小動物のPETについては、米国では空間分解能の理論的限界（0.6mm）に近づき⁶⁰⁾、アルツハイマー病や脱髄疾患などの診断を目指したプローブの開発が進んでいる⁶¹⁾。近年、AMPA受容体そのものを

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
（生理・恒常性）
基礎・盤科学技術組織

可視化できるプローブが日本で開発された⁶²⁾。うつ病、統合失調症や自閉症などで特徴的なAMPA受容体の変化が見つかり、今後も精神・神経疾患に使用できる新しいPETプローブの開発は必要である。ドイツではMRIとPETの同時計測装置が開発されている⁶³⁾。日本でも理化学研究所など複数の研究機関で、マウス・ラットやマーモセットを使用し、精神神経疾患の診断に向けた分子プローブを開発するPET研究が進んでいる⁶⁴⁾。中国では高エネルギー物理研究所がPET装置を開発し、中国の10以上の大学に設置されている⁶⁵⁾。韓国もMRIとPETの融合装置の開発を進めている⁶⁶⁾。

【システム神経科学（モデル動物）】

システム神経科学研究は、各脳部位の情報表現様式を明らかにしようとする主にマカクザルを用いた電気生理学的研究と、その情報表現と動物の行動との因果関係を解明しようとする神経活動の介入・操作研究によって発展してきた。近年、この因果関係を調べるための光遺伝学や化学遺伝学の手法がげっ歯類を中心に開発されてきた。

i) げっ歯類

遺伝子改変技術を駆使して研究目的に合致したモデルマウスを作成して研究を行うことが世界標準になってきている。特に光遺伝学技術の開発によって特定の細胞腫、特定の回路・経路の機能をミリ秒オーダーで操作することが可能になり、これらの細胞・回路・経路の機能を因果論的に立証できることが研究パラダイムの飛躍的進展をもたらした。そこに疾患遺伝子をもつモデル動物の開発、さらにゲノム編集技術の開発が進展を後押しをしている。その中で従来はマウスでは調べられてこなかったような「脳機能」をマウスで調べようとする傾向が顕著にみられる。従来、マウスはその生態学的特徴から、空間記憶やヒゲの触覚やロコモーションなどの生得的な行動が主に研究されてきたが、最近は頭部固定下で従来サルを対象として用いられてきたような行動課題を訓練し、上肢の随意的運動、視覚認知、意思決定に関連する研究が、多チャネル神経活動記録や二光子顕微鏡や光遺伝学的操作が組み合わせて行われるようになってきた。それによって、計算モデルを利用した内部状態の推定や、従来マウスでは困難であったような高次脳機能やその障害としての精神神経疾患研究が進展しつつある。一方で行き過ぎを懸念する声もある。基本的にマウスとヒトでは種々の機能のどこまでを大脳皮質に依存し、どこから皮質下構造が分担しているかが異なっているので、マウスだけで高次脳機能を理解しようすると結局ヒトに外挿する際に間違いを犯す可能性がある。その点で霊長類の研究とうまく組み合わせて進めることが重要である。

米国アレン脳科学研究所は、マウスを中心とするニューロンの形態、遺伝子発現、脳活動データを「チームサイエンス」により大規模に取得し、公開している (<https://portal.brain-map.org/>)。脳活動については、マウスの視覚野を中心に二光子顕微鏡やNeuropixelsプローブで計測したデータを視覚刺激とともに公開しているほか、ヒト脳外科患者の単一ニューロンデータの公開も進めている。実験神経科学者のチームが特定の仮説を持たずに大規模データを取得・公開し、利用者がそのデータを用いて仮説を検証したり、モデルングを行うという分業体制による研究スタイルが生まれつつある。また、英国と米国を中心とする研究者がInternational Brain Laboratory (IBL) を立ち上げ⁶⁷⁾、マウスの意思決定実験を標準化し、実験や解析を多施設で分担して行うプロジェクトを開始した。研究室ごとに行うこれまでのスタイルとは異なる研究法が模索されている。

ii) 霊長類

ヒトに近い脳の構造と機能を有する非ヒト科霊長類は、高次脳機能を直接侵襲的手法を用いて分析的に研究することができる対象として長年用いられてきたが、ヒトに近い故の困難さもかかえてきた。今後の研究動向の鍵となるのが、遺伝子改変技術の応用による疾患などのモデル動物作製と光遺伝学をはじめとする回路操作技術の導入の成否であろう。現在、マウスを対象として盛んに行われている研究パラダイムが必ずしもサルに用いることができていないのが問題である。前者については、時間がかかるも問題であるが、精子を短期間で成熟させる手法の確立が重要である。後者についてはウイルスベクターと光照射技術の改良が鍵である。

上述の光遺伝学や化学遺伝学的手法を用いた研究のほとんどは、げっ歯類を対象にしていたが、近年霊長類であるマカクザルでもこれらの手法の開発が進んでおり、光遺伝学による細胞種特異的⁶⁸⁾・神経路特異的⁵²⁾な活動操作が可能になりつつある。現在、これらの手法の適用は眼球運動系や視覚系に限られているが、今後、霊長類で特に発達した前頭前野や大脳基底核が担う高次脳機能(意思決定や作業記憶など)をターゲットにした神経回路操作研究が進むものと推測される。

脳の情報表現を明らかにしようとする電気生理学的研究でも新しい展開が見られる。ここ数年来、報酬価値や意思決定に関わる脳内情報表現についての研究が多く行なわれているが、近年、霊長類が持つ“社会性”をターゲットにした研究が注目されている。これらの研究では、他個体と共に社会的行動を行なっているマカクザルの脳から神経活動を記録し、社会性に関わる脳内情報表現の理解が進みつつある^{69), 70), 71)}。

一方、先進諸国のBrain Projectが開始され、それらの間の連携体制を構築する動きがある。その中で技術開発が共同で行われて加速することが望ましいが、一方で実験指針の共通化などが今後課題として挙げられる。

以下、非ヒト科霊長類研究の各地域の現況について概説する。

・北米

非ヒト科霊長類を対象とする実験は長年動物実験に反対する団体のターゲットとされてきたが、基本的には多くの基幹的な大学や研究所において、各研究機関の規則に基づいて研究は着実に進められている。研究課題も高次認知機能から感覚運動機能、また疾患モデルや脳・脊髄損傷モデルまで多様である。手法も電気生理学から脳機能イメージング、光遺伝学、行動実験まで多岐にわたる。その中でブレイン・マシン・インターフェースの開発にかかわる研究において複数の研究室が世界をリードしている。一方、コモンマーモセットを対象とする研究が遺伝子改変動物の作成も含めて増加してきている。

・欧州

国ごとの違いが大きい全体として困難を伴っている。先進国の中でもスイスや北欧は一部の例外を除いて研究は行われていない。イタリアも近年困難に直面している。英国、ドイツ、フランス、オランダ、ベルギーなどでは、少数の基幹的研究機関において集中的に研究が行われている。それらの研究機関では、十分に広い飼育環境において多頭飼育を行うなどサルの福祉に高いレベルでの配慮が行われることを条件とするなど、環境は良いが種々の制約がある。近年独マックスプランク研究所の研究者が、動物実験反対団体に研究室に侵入され、その映像をネットに公開されて、反対運動の直接の標的となり、霊長類研究を断念することになった事件が多く研究者に衝撃を与えた。一方、コモンマーモセットを対象とする研究が増加しつつある。

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
基礎基盤科学技術組織
(生理・恒常性)

・日本

歴史的にも多くの大学や研究所などで主にニホンザルを対象とする脳機能研究が行われてきた。動物実験に反対する団体の直接的な活動があまり活発でないこと、またナショナルバイオリソースプロジェクトによってサルが比較的低価格で入手可能であることから、ウイルスベクターによる遺伝子導入法の開発や解剖学的な研究など、頭数を要する基盤的な研究も多く行われている。マーモセットの遺伝子改変動物の作製に成功し、「革新脳」プロジェクトが開始され、これまでげっ歯類を用いてきた研究者とマカクザルを用いてきた研究者の両方の層からマーモセット研究に参入してきている。

・中国

欧米では困難だが重要な研究領域として、国策としてサルの研究を推進し始めている。欧米から多くの研究者がリクルートされており、急激に研究者層が厚みを増している。特に以前から国も基幹的産業であった研究用マカクザル輸出のための大規模飼育施設と繁殖体制を基盤として、遺伝子改変マカクザルの研究を展開し、この分野での国際的優位性を確立しつつある。

iii) ヒト

ヒトを対象にしたイメージング研究では、従来から行なわれている脳機能局在や情報表現についての研究とは異なり、安静時脳活動計測やグレンジャー因果解析等を用いて、非侵襲的にヒトの神経回路機能を理解しようと試みられている⁷²⁾。米国のHuman Connectome Projectでは、ヒトの構造MRI、安静時・課題時fMRI、および、拡散MRIを1000人規模で取得し、データを公開している⁷³⁾。このデータを用いて、安静時脳活動結合パターンのバイオマーカーとしての活用や脳部位のパーセレーション（区域分け）の研究が進んだが、統計的検出力や再現性の低さなど、これまでの脳イメージング研究の問題点も明らかになった。一方、脳イメージングの解析に、機械学習の手法が幅広く用いられるようになり、脳情報の読み出し（ブレイン・デコーディング）技術が飛躍的に進歩した。ブレイン・デコーディングは、日本が世界に先駆けて切り拓いた分野であり、夢の内容の解読や深層ニューラルネットワークと組み合わせたリアルな視覚像の可視化も実現している^{74), 75)}。

埋込み型電極を利用したブレイン・マシン・インターフェース（BMI）のヒトへの応用は、2006年に米国ブラウン大学のグループにより実現した⁷⁶⁾。その後も、感覚信号のフィードバックや発声内容の再構成など進展はあったが、各国の公的ファンドによるサポートは十分ではなく、実用化に向けた開発が着実に進んでいるとは言い難い状態であった。ところが2019年、米国の起業家マスクが率いるベンチャー企業Neuralinkが、手術ロボットを用いて細い糸のような柔らかい電極を脳に埋め込み、外部のコンピュータとワイアレスに接続する統合BMIシステムを公表し注目を浴びた⁷⁷⁾。民間企業の参入により、BMI開発は新たなフェーズに入った（「Brain Machine Interface (BMI)」の項参照）。

【回路モデル、理論神経科学】

脳科学は実験的研究と理論的研究の両者が車の両輪の様に発展してきた。Barlowは、感覚系の情報処理の目標を、外界からの入力冗長性を減らし独立な活動として表現することとみなし、「効率的符号化仮説」を提唱した。これを発展させたスパース符号化モデルにより、視覚一次野の受容野形状を計算機上で再現できることが明らかになった。一方、Helmholtz以来、感覚系の重要な機能として、感覚入力から外界の状態を推論する仕組みが研究されてきた。近年、将来の感覚入力のより良い予測を実現させるように脳が構

造化されるとする「予測符号化」の枠組みに発展し、階層ベイズ推定と組み合わせたモデルが提唱されている。Fristonは、感覚系の静的なモデルを拡張し、能動的なアクションにより予測誤差を減らす推論機構をもつモデルを提案した。また、これらの統合的な枠組みとして、自由エネルギー最小化を原理とする認識と学習の統一理論を提唱している⁷⁸⁾。

ニューラルネットワークモデルは、日本で甘利、福島らによって開始された学習理論が重要な基礎となっているが、近年、これを階層化した巨大なモデル（深層ニューラルネットワーク）をビッグデータで学習させるアプローチに発展した。現在、Google等の巨大企業が猛烈なスピードで実用に結びつく研究開発を進めている。Google DeepMindの創始者であり、Alpha Goなどの開発で知られるHassabisは、神経科学のさまざまな知見や概念が、近年の人工知能の発展にインスピレーションを与えたこと、また、今後も神経科学とのコラボレーションが重要であることを指摘している⁷⁹⁾。また最近、大規模自然画像データで学習した深層ニューラルネットワークの情報表現がヒトやサル視覚野の情報表現と類似することや⁸⁰⁾、人工知能分野の分散強化学習と同様の情報表現がマウスの脳で確認されるなど⁸¹⁾、「インスピレーション」を超えた神経科学と人工知能の融合が進展している。一方、深層ニューラルネットワークの学習はブラックボックス化されており、学習がなぜうまくいくのかについての理論的説明はあまり進展していない。また、脳のように、わずかな経験からフレキシブルに学習する人工知能も実現していない。次代の人工知能の開発のためにも理論神経科学の成果は期待されている。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

- ・グリア細胞、血管、末梢神経系、脂肪細胞、腸内細菌などを含む生体環境という観点から捉えた神経系・免疫系・代謝系など多くの系を繋ぐ脳と他臓器の相互作用の研究は多くの研究者の注目を集め、新規の学際領域として発展しつつある。
- ・クライオ電顕は日本において藤吉（名古屋大学）により開発が進められた技術である。当時はタンパク質の二次元結晶が必要であったが、その後カメラや計算アルゴリズムの飛躍的進歩によって結晶化が不要な単粒子解析法として革命的進化を遂げた。シナプス分子の構造機能連関解明のみでなく、神経変性疾患の蓄積タンパク質などにも応用できる画期的な技術であり、日本は今からでも戦略的に投資する必要性がある。
- ・神経細胞やグリア細胞の多様性は単一細胞RNA配列読み出し（scRNAseq）技術革新によって解明が進んだ。多くの領域で必須の技術であり、技術基盤の共有化の努力が必要である。
- ・シナプスの個性を明らかにするために、シナプス単位でのタンパク質解析（シナプトミクス）技術が開発されつつある。また同定されたシナプス分子のシナプスレベルでの局在を解析するためのラベリング技術も開発されつつある。この分野での技術開発はまだまだ必要性が高く、今後戦略的に投資する必要がある。
- ・超解像度顕微鏡の開発は、個々のシナプスにおいて神経活動に応じたシナプス分子の変化を可視化することを可能とした。しかし超解像度顕微鏡（数10～100 nm）と電子顕微鏡（サブnm）との階層を繋ぐための相関顕微鏡法の必要性が高まっている。国産光学顕微鏡や電子顕微鏡メーカーと戦略的にタイアップした学際的研究が必要である。
- ・個体深部イメージング、超解像顕微鏡技術の開発、更に計測範囲の広域化・多領域化、計測装置の小型化など、脳の構造と機能のイメージングに関連した技術開発が活発に行われ、注目を集めている。

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
基礎基盤科学技術組織
(生理・恒常性)

- ・ Ca^{2+} ・膜電位プローブ、光遺伝学、ゲノム編集、ウイルスベクターなどの分子生物学的ツールの開発は、今後も急速に発展する見込みである。国際競争は極めて熾烈であり、裾野への普及も早い。
- ・ シナプス可塑性 (LTD) そのものを光制御できるツールが開発され、シナプス単位の可塑性と個体レベルでの記憶・学習との直接の因果関係が証明された。今後も LTP など他の可塑性を直接に制御可能な光遺伝学ツールの開発が必要である。
- ・ 小動物用の MRI や PET のイメージング技術は欧米アジアともに政策的な支援のもとで多様な新技術が開発されている。主要な興奮性・抑制性受容体を可視化できる PET プローブの開発が進んでいる。
- ・ 光遺伝学技術によるマウスの海馬や周辺領域の神経回路活動操作により、記憶の神経メカニズムについての理解が大きく進展し、記憶を担う神経細胞集団 (エンGRAM) の存在が示された^{82), 83), 84), 85)}。
- ・ ヒトと同じ霊長類であるマカクザルを対象にした光遺伝学・化学遺伝学技術の開発が進展しつつあり^{68), 86), 87)}、霊長類が持つ高次脳機能の神経回路基盤についての理解が進むものと期待される。
- ・ 他個体と共に社会的行動を行なっているマカクザルから神経活動を記録し、霊長類が持つ社会性の神経基盤を明らかにしようとする試みが進んでいる^{88), 89), 90)}。
- ・ 高解像度 fMRI によりヒトの大脳皮質を層別にイメージングする方法が改良され、ボトムアップとトップダウンの信号の流れを解析するアプローチが普及した。
- ・ 冬眠状態を生み出す視床下部の神経回路がマウスで解明され、ヒトの「人工冬眠」実現の可能性が拓かれた⁹¹⁾。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

以下に、脳機能の全容解明を目指した各国の大規模プロジェクトを挙げる。

・ 米国 BRAIN Initiative

2013年4月に開始され、脳を理解するための革新的な技術開発とシナプスから全脳レベルに至るネットワークの包括的な解明を目的としている。プロジェクト運営のための政府側の資金提供は National Institutes of Health (NIH)、National Science Foundation (NSF)、Defense Advanced Research Projects Agency (DARPA) 等により実施され、各機関が独自の目的を保持しつつ、全体目標にプログラムを集束させる体制である。政府予算規模は、初年度 (2014年度) は約1.1億ドルであったが、その後 Department of Energy (DOE) や Intelligence Advanced Research Projects Activity (IARPA) から予算的支援が開始された。2019年度には NIH 単独での予算額も約4.2億ドルとなり、脳科学研究に関する加速的な投資拡大がなされつつある。BRAIN Initiative には米国内の民間の有力な研究機関 (アレン脳科学研究所、ハワード・ヒューズ医学研究所・ジャンテリアファーム、カブリ財団、ソーック研究所など) からの投資や研究支援があり、産官学の連携による運営が行われている。

・ 米国 Human Connectome Project (HCP)

2012年度よりヒトを対象として神経回路の結合 (マクロコネクトーム) を解明するための大規模研究として Human Connectome Project (HCP) が実施されている。MRI を含む先端的な脳計測機器開発や横断的コホート研究が実施されている。第1期 (2012～2015年) において標準化されたデータ収集を目的とした MRI 撮像プロトコルの開発が実施され、第2期の HCP では世代別のヒト脳画像研究や複数の脳疾患を対象とした研究が開始された。2016年に Nature 誌に発表された論文では一定条件の元に撮像された数百

人規模のヒト脳画像を用いて大脳皮質の領域を精密に定義することが可能であることが示され、当該分野に大きなインパクトを与えた。

・欧州連合 Human Brain Project (HBP)

2013年に、欧州連合もEU FET (Future and Emerging Technologies) フラッグシップ・プログラムとしてHuman Brain Project (HBP)を開始した。HBPでは10か年計画で10億ユーロが拠出され、24か国の112機関が参加した。HBPでは生物学的な研究と情報通信技術の融合を実現して、ヒトの脳の神経回路のシミュレーションを実現することを最終ゴールとして掲げている。HBPの設立当初はその前身がスーパーコンピュータによるげっ歯類大脳皮質の局所神経回路の動作をシミュレーションするBlue Brain Projectであったため、情報科学、計算機科学の比重を強めた研究計画となっていたが、その後大幅な研究プログラムの見直しが実施され、現在のHBPの研究プログラムはより神経科学的なアプローチを重視して、欧州連合の中の多様な脳科学リソースを活用してヒトの脳の理解を目指すという方向性になった。

・英国 脳研究プロジェクト

UKバイオバンクは2006年に開始されたイギリスにおいて実施中の長期大規模バイオバンク研究である。研究対象となる疾患は脳疾患に限定されず、がん、生活習慣病を含む多様な疾患に関するバイオリソースと縦断的なデータ収集を目的とした運用がなされている。40-69歳の50万人のボランティアが2006-2010年の間に登録され、その後追跡調査が実施されている。2015年にまず5,000人分の画像データが利用可能となり、その後定期的にデータが追加されている。また2019年には5万人分のexome sequenceのデータが利用可能となった。英国では認知症に関しては国家戦略の策定が早期から進み、戦略的な研究投資が継続的に行われている。UK biobankのリソースも英国における認知症研究の中に組み込まれており、50万人の登録者の中から60歳以上のグループ約20万人を抽出し、追跡調査中に認知症を発症したケースの同定、更に認知症発症に関するリスク要因の解析などが実施されている。また脳画像データの集積も進行しており、データベースを活用した認知症の脳画像バイオマーカーの探索も行われている。時間経過により認知症の発症者は増加する事から、本バイオバンクの価値は今後更に上昇すると予想される。

Dementias Platform US (DPUK)はMedical Research Council (MRC)による資金提供を受ける2015年に設立された組織であり、認知症研究の統合的な推進と産学連携を目指し、UK biobankとも連携している。DPUKでは国内の認知症関連脳画像の集積と共有画像データベースも開始しており、データの標準化を推進している。

UK Brain Banks NetworkはMRCにより運営される死後脳リソースのためのネットワークであり、10か所の死後脳バンクからなるネットワーク型の組織として運営されている。健常者を多く含む登録者制度を活用することで脳リソースの集積が効率良く実施されており、国外からの要望に対しても組織サンプルの提供を実施している。

2016年のG7伊勢志摩サミットを契機として、国際会合「Coordinating Global Brain Projects」がニューヨークにおいて開催され、データ・ツール・リソースの国際共用が議論された。2017年にAustralian Academy of Scienceが主催する国際会議において、日本 (Brain/MINDS)、韓国 (Korea Brain Initiative)、ヨーロッパ (Human Brain Project)、米国 (BRAIN Initiative (NIH, NSF))、オーストラリア (Brain Alliance) の代表者により「Declaration of Intent to Create an International Brain Initiative (IBI)」が起草された。その後、中国 (China Brain Project) とカナダ (CIHR, Canada) も

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
(生理・恒常性)
基礎・盤科学技術組織

IBIの結成に賛同し国際連携の枠組みが形成されつつある。

また、米国アレン脳科学研究所によるデータベースの公開が進み、マウスやヒトの脳活動データ等の活用が進んだ。International Brain Laboratory (IBL)の立ち上がりにより、マウスの意思決定実験を標準化し、実験や解析を多施設で分担して行うプロジェクトが開始された。ここでは、研究室ごとに行うこれまでのスタイルとは異なる研究法が模索されている。

(5) 科学技術的課題

- ・脳とそれを含む個体の内部環境の相互作用を解析する研究の重要性は認識されているが、このような研究を可能にする計測技術はまだ発展段階にある。光音響技術などの新しい計測モダリティが必要とされる。
- ・神経回路の構造と機能を調べる計測技術は日進月歩の進化を遂げているが、肝心の小動物の行動実験系の開発が世界的に遅れている状況である。小動物の行動課題は厳密性に欠ける例が少なくない。タスクフリーで、自然な環境で行う行動課題の開発が一つの方向性となっている。神経科学と動物心理学、さらに深層学習を用いた画像解析技術などの学際的協働が必要である。
- ・日本が得意とし、神経科学の主流にあった電気生理学は停滞気味である。しかし潜在的な研究者数は保たれており、各機関に実験設備や環境が十分に整備されている。生理学のビッグデータ化と人工知能(深層学習)が組み合わせると、脳情報の解読技術にブレイクスルーが生じる可能性がある。
- ・マカクザルを含む霊長類動物モデルにおいても光遺伝学・化学遺伝学技術の開発が進展しつつある。しかし、げっ歯類に比べて利用可能なツールは極めて少なく、霊長類が持つ高次脳機能の神経回路基盤についての理解は遅れている。霊長類動物モデルにおける神経回路活動操作技術の早急な開発が望まれる。
- ・うつや統合失調症などの精神疾患モデル動物がげっ歯類を中心に作成されているが、ヒトに近縁な霊長類動物モデルの作成は大きく遅れている。精神疾患の霊長類動物モデルを作成し、基礎研究から臨床研究への橋渡しを行う拠点の整備が望まれる。
- ・脳機能の全容解明を実現するには大規模なデータを蓄積し、その効率的な利用を行うためのデータハンドリングの技術が必要とされるが、まだ要素技術の開発の段階にある。

(6) その他の課題

- ・神経科学は学際的研究の成否がカギとなるため、実験生物学者を中心として心理学者と理論系研究者が対等に参加する共同研究を実現することが望ましい。そのためには、同一研究機関や同一研究室に異分野の研究者が共存し、学際的な人材育成が可能な研究制度の整備が理想的である。
- ・実験機器の大型・高額化により個々の研究室が研究設備を整備する従来のスタイルは立ち行かなくなっている。大型機器や運用人材を整備したコアファシリティを施設内あるいは施設間で運営する方式に切り替えていく必要性が広く認識され、その実現のための予算配分方式の改革が必要と考えられている。
- ・近年、人工知能研究が急速に進展し、自動車の自動運転技術など、我々の生活を大きく変える新たな技術の開発が進んでいる。その中で、ヒトが持つ“知能”を生み出す脳を対象にした神経科学研究は、たとえば視覚皮質階層構造のディープラーニングへの応用など、人工知能研究に大きな刺激を与えてきた。人工知能研究と神経科学研究の融合を更に進め、大きなイノベーションを生み出すためにも、新たなファンディング制度や産官学連携の枠組みの確立が待たれる。
- ・情報系では、Googleなどの巨大企業やベンチャーが高待遇により人材を集めており、理論・計算神経

科学のバックグラウンドをもつ研究者や脳に関心を持つ情報系学生の流出が進んでいる。

- ・脳機能の全容解明を実現するには大規模データの保管、処理、公開を行うためのインフラが必要とされる。我が国では多くの大規模プロジェクトが5年程度の時限付きのものであり、恒久的なデータの蓄積、処理、公開を行うための仕組みが存在しない点は大きな問題となっている⁹²⁾。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	・大学と研究機関に人材と研究リソースがバランスよく配置され、他国では維持しにくい脳科学研究に必須の生理学的解析技術などが高い水準にある。これに比例して、脳機能生理学的研究は世界をリードしている。 ・融合的研究の展開に必要な研究グループの形成が日本独自の班研究制度（特定領域研究、新学術領域研究）によって培われてきた。 ・脳の重要な機能分子のノックアウト動物に関する多面的な解析によって、顕著な業績が多数出ている。 ・脳の全容解明プロジェクトが立ち上がり、霊長類の脳神経回路に重点を置いた研究プロジェクトとして国際的に認知されている。
	応用研究・開発	○	→	・脳の基礎研究を基にした精神・神経疾患の診断や治療の新規手法開発には、脳機能の理解がまだ不十分である。日本に限らず基礎と臨床の間の「死の谷」を埋めるための戦略が不十分である。 ・一方で国内の製薬企業は脳関連の創薬に対して欧米の企業よりも積極的であり、産官学の連携を強化することで今後の展開が期待できる。
米国	基礎研究	◎	→	・分子細胞レベルからシステムレベルの研究まで層の厚い研究が実施されており、新技術の開発とそれを活用した研究の展開をきわめて効率よく実現する体制が整備されている。 ・米国防高等研究計画局による研究プログラム（SyNAPSE）ではニューロシナプティック半導体チップを組み合わせて100兆個のシナプスで接続された100億個の電子ニューロンを含むデジタル版の脳の作成を目指し、研究を推進。 ・動物用超高磁場MRI装置や、最新鋭のPET装置などを用いて精力的な可視化研究を推進。 ・BRAIN Initiativeは、10年間で45億ドルの予算で、脳のネットワークの全体像解明を目指す研究を進めている。 ・公的な研究資金に加えて、財団等からの多額の出資によって作られた脳研究に特化した研究所（アレン脳科学研究所など）が、技術開発やデータベース作成のハブ機関として機能している。 ・ワシントン大学やミネソタ大学を中心とするHuman Connectome Projectで、1,000人超規模のヒト脳イメージングデータのデータベース化・共有化が進んでいる。
	応用研究・開発	◎	→	・製薬会社自体が持つ研究所が大規模かつ能力が高く、基礎研究からその応用までの過程が円滑に進むシステムが整備されている。 ・研究環境が整備されている一方で、脳関連の創薬は成功する確率が低く、中枢神経系の創薬を企業の研究開発の項目に入れることが企業の投資家からの評価を下げる傾向にある。このような市場からの圧力を受けやすい点は脳関連の創薬を推進する上で負の効果を与えている。

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
(生理・恒常性)
基礎・盤科学技術組織

欧州	基礎研究	○	→	・神経系の研究については伝統ある研究室が多く、高い研究レベルが維持されている。 ・Human Brain Projectは、スーパーコンピュータ上に、ジュネーブ近郊にある欧州合同原子核研究機構と同程度の計算能力を有する完全なるヒトの脳モデル作成を目指しており、EUが16億ドルの予算で立ち上げ運営されている。 ・IMAGENプロジェクトは、欧州各国がコンソーシアム型の領域融合型で研究を推進し、脳の機能的ネットワーク上で発現する遺伝子の同定などに成功している⁹³⁾。 ・ドイツでは研究の主力が大学から研究所に移ってしまっており、国際的な研究を行うことと若手を育成することの間に乖離が生じている。 ・社会的な要因から霊長類を用いた脳研究を行うことが困難になりつつある。
	応用研究・開発	○	→	・世界的に大きな影響力を持つ製薬企業が存在し、脳関連の創薬についても実績を持つ。一方でアメリカと同様に脳関連の創薬については市場からのネガティブな評価が存在する。
中国	基礎研究	△	↗	・基礎脳研究については大型の投資が行われ、北京・上海などに脳研究のハブとなる研究所を設置、米国などから優れた研究者の引き入れを積極的に行っている。その結果、インパクトの大きな研究成果が発信される例が急増している。 ・霊長類の遺伝子組換え技術を活用して、ヒトの精神・神経疾患のモデルを霊長類で作成する試みが積極的に行われており、成果も出つつある。
	応用研究・開発	△	↗	・人口の多さを活用して、精神・神経疾患のゲノム研究においては圧倒的な強みを発揮している。臨床研究や治験においても同様に臨床データを効率良く短期間で集める試みが開始されており、今後の急速な発展が予想される。
韓国	基礎研究	△	↗	・脳の基礎研究は特定の分野で世界的な成果を挙げているが限定的であり、研究者の層は比較的薄い。 ・大型の脳研究プロジェクト（総額約340億円）の立ち上げが2016年5月に発表された。
	応用研究・開発	△	↗	・精神・神経疾患の診断治療法への展開を目指した研究開発は積極的に行われ、国からの支援も得られている。研究者の層が薄いために、全体としての生産性は高いとは言えない。

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：顕著な活動・成果が見えていない

×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

関連する他の研究開発領域

・ 計算脳科学（システム・情報分野 2.1.7）

参考・引用文献

- 1) A. Zeisel et al., “Brain structure. Cell types in the mouse cortex and hippocampus revealed by single-cell RNA-seq”, *Science* 347, no. 6226 (2015) : 1138–1142. doi : 10.1126/science.aaa1934
- 2) A. T. Guy et al., “Glycerophospholipid regulation of modality-specific sensory axon guidance in the spinal cord”, *Science* 349, no. 6251 (2015) : 974–977. doi : 10.1126/science.aab3516
- 3) G. Condomitti et al., “An Input-Specific Orphan Receptor GPR158-HSPG Interaction Organizes Hippocampal Mossy Fiber-CA3 Synapses”, *Neuron* 100, no. 1 (2018) : 201–215. e9. doi : 10.1016/j.neuron.2018.08.038
- 4) H. Funato et al., “Forward-genetics analysis of sleep in randomly mutagenized mice”, *Nature* 539, no. 7629 (2016) : 378–383. doi : 10.1038/nature20142
- 5) E. Callaway, “It opens up a whole new universe” : Revolutionary microscopy technique sees individual atoms for first time”, *Nature* 582, no. 7811 (2020) : 156–157. doi : 10.1038/d41586-020-01658-1
- 6) X. Song et al., “Mechanism of NMDA receptor channel block by MK-801 and memantine”, *Nature* 556, no. 7702 (2018) : 515–519. doi : 10.1038/s41586-018-0039-9
- 7) J. R. Meyerson et al., “Structural mechanism of glutamate receptor activation and desensitization”, *Nature* 514, no. 7522 (2014) : 328–334. doi : 10.1038/nature13603
- 8) S. Chen S and E. Gouaux, “Structure and mechanism of AMPA receptor - auxiliary protein complexes”, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 54 (2019) : 104–111. doi : 10.1016/j.sbi.2019.01.011
- 9) P. S. Miller and A. R. Aricescu, “Crystal structure of a human GABAA receptor”, *Nature* 512 (2014) : 270–275. doi : 10.1038/nature13293
- 10) S. Zhu et al., “Structure of a human synaptic GABAA receptor”, *Nature* 559, no. 7712 (2018) : 67–72. doi : 10.1038/s41586-018-0255-3
- 11) S. Scott and A. R. Aricescu, “A structural perspective on GABAA receptor pharmacology”, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 54 : 189–197. doi : 10.1016/j.sbi.2019.03.023
- 12) A. W. P. Fitzpatrick et al., “Cryo-EM structures of tau filaments from Alzheimer’s disease”, *Nature* 547, no. 7662 (2017) : 185–190. doi : 10.1038/nature23002
- 13) W. Zhang et al., “Novel tau filament fold in corticobasal degeneration”, *Nature* 580, no. 7802 (2020) : 283–287. doi : 10.1038/s41586-020-2043-0
- 14) M. Schweighauser et al., “Structures of α -synuclein filaments from multiple system atrophy”, *Nature* 585, no. 7825 (2020) : 464–469. doi : 10.1038/s41586-020-2317-6
- 15) M. Shahnawaz et al., “Discriminating α -synuclein strains in Parkinson’s disease and multiple system atrophy”, *Nature* 578, no. 7794 (2020) : 273–277. doi : 10.1038/s41586-020-1984-7
- 16) Z. Padamsey et al., “Activity-Dependent Exocytosis of Lysosomes Regulates the Structural Plasticity of Dendritic Spines”, *Neuron* 93, no. 1 (2017) : 132–146. doi : 10.1016/j.neuron.2016.11.013
- 17) K. Ibata et al., “Activity-Dependent Secretion of Synaptic Organizer Cbln1 from Lysosomes in Granule Cell Axons”, *Neuron* 102, no. 6 (2019) : 1184–1198.e10. doi : 10.1016/j.neuron.2019.03.044
- 18) M. Yuzaki, “Two Classes of Secreted Synaptic Organizers in the Central Nervous System”,

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
基礎・盤科学技術組織
(生理・恒常性)

- Annu. Rev. Physiol.* 80 (2018) : 243–262. doi : 10.1146/annurev-physiol-021317-121322
- 19) T. C. Südhof, “Synaptic Neurexin Complexes : A Molecular Code for the Logic of Neural Circuits”, *Cell* 171, no. 4 (2017) : 745–769. doi : 10.1016/j.cell.2017.10.024
- 20) A. Uezu and S. Soderling, “Identifying Synaptic Proteins by In Vivo BioID from Mouse Brain. Methods”, *Mol. Biol.* 2008 (2019) : 107–119. doi : 10.1007/978-1-4939-9537-0_9
- 21) K. H. Loh et al., “Proteomic Analysis of Unbounded Cellular Compartments : Synaptic Clefts”, *Cell* 166, no. 5 (2016) : 1295–1307.e21. doi : 10.1016/j.cell.2016.07.041
- 22) K. Suzuki et al., “A synthetic synaptic organizer protein restores glutamatergic neuronal circuits”, *Science* 369, no. 6507 (2020) : eabb4853. doi : 10.1126/science.abb4853
- 23) A. -H. Tang et al., “A trans-synaptic nanocolumn aligns neurotransmitter release to receptors”, *Nature* 536, no. 7615 (2016) : 210–214. doi : 10.1038/nature19058
- 24) S. Wakayama et al., “Chemical labelling for visualizing native AMPA receptors in live neurons”, *Nat. Commun.* 8 (2017) : 14850. doi : 10.1038/ncomms14850
- 25) M. Ueno et al., “Layer V cortical neurons require microglial support for survival during postnatal development”, *Nat. Neurosci.* 16, no. 5 (2013) : 543–551. doi : 10.1038/nn.3358
- 26) Y. Wu et al., “Microglia : Dynamic Mediators of Synapse Development and Plasticity”, *Trends Immunol.* 36, no. 10 (2015) : 605–613. doi : 10.1016/j.it.2015.08.008
- 27) S. Hong et al., “Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models”, *Science* 352, no. 6286 (2016) : 712–716. doi : 10.1126/science.aad8373
- 28) Y. Cui et al., “Astroglial Kir4.1 in the lateral habenula drives neuronal bursts in depression”, *Nature* 554, no. 7692 (2018) : 323–327. doi : 10.1038/nature25752
- 29) B. O. Schroeder and F. Bäckhed, “Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease”, *Nat. Med.* 22, no. 10 (2016) : 1079–1089. doi : 10.1038/nm.4185
- 30) I. A. C. Arnoldussen, A. J. Kiliaan and D. R. Gustafson, “Obesity and dementia : adipokines interact with the brain”, *Eur. Neuropsychopharmacol.* 24, no. 12 (2014) : 1982–1999. doi : 10.1016/j.euroneuro.2014.03.002
- 31) X. Zhang et al., “Brain control of humoral immune responses amenable to behavioural modulation”, *Nature* 581, no. 7807 (2020) : 204–208. doi : 10.1038/s41586-020-2235-7
- 32) A. E. Mungenast, S. Siegert and L. -H. Tsai, “Modeling Alzheimer’s disease with human induced pluripotent stem (iPS) cells”, *Mol. Cell Neurosci.* 73 (2016) : 13–31. doi : 10.1016/j.mcn.2015.11.010
- 33) <https://www.salk.edu/scientist/edward-callaway/> (E. Callaway lab, Salk Institute) (2021年2月1日アクセス)
- 34) A. V. Anzalone, L. W. Koblan and D. R. Liu, “Genome editing with CRISPR-Cas nucleases, base editors, transposases and prime editors”, *Nat. Biotechnol.* 38, no. 7 (2020) : 824–844. doi : 10.1038/s41587-020-0561-9
- 35) <http://cfd.s.brain.riken.jp/> (A. Miyawaki lab, RIKEN BSI) (2021年2月1日アクセス)
- 36) <http://lichtmanlab.fas.harvard.edu> (J. Lichtman lab, Harvard University) (2021年2月1日アクセス)

- 37) <http://www.neuro.mpg.de/denk> (W. Denk lab, Max Planck Institute) (2021年2月1日アクセス)
- 38) <http://physics.ucsd.edu/neurophysics/index.php> (D. Kleinfeld lab, UC San Diego) (2021年2月1日アクセス)
- 39) G. Katona et al., “Fast two-photon in vivo imaging with three-dimensional random-access scanning in large tissue volumes”, *Nat. Methods* 9 (2012) : 201–208. doi : 10.1038/nmeth.1851
- 40) X. Quan et al., “Three-dimensional stimulation and imaging-based functional optical microscopy of biological cells”, *Opt. Lett.* 43, no. 21 (2018) : 5447–5450. doi : 10.1364/OL.43.005447
- 41) <https://www.inscopix.com/> (Inscopix, Inc.)
- 42) Janelia Reserch Campus, “Small labs, big science.”, hhmi janelia, <https://www.janelia.org/> (2021年2月6日アクセス) .
- 43) A. S. Abdelfattah et al., “Bright and photostable chemigenetic indicators for extended in vivo voltage imaging”, *Science* 365, no. 6454 (2019) : 699–704. doi : 10.1126/science.aav6416
- 44) V. Emiliani et al., “All-Optical Interrogation of Neural Circuits”, *J. Neurosci.* 35, no. 41 (2015) : 13917–13926. doi : 10.1523/JNEUROSCI.2916-15.2015
- 45) Y. Nagai et al., “Deschloroclozapine, a potent and selective chemogenetic actuator enables rapid neuronal and behavioral modulations in mice and monkeys”, *Nat. Neurosci.* 23, no. 9 (2020) : 1157–1167. doi : 10.1038/s41593-020-0661-3
- 46) W. Kakegawa et al., “Optogenetic Control of Synaptic AMPA Receptor Endocytosis Reveals Roles of LTD in Motor Learning”, *Neuron* 99, no. 5 (2018) : 985–998.e6. doi : 10.1016/j.neuron.2018.07.034
- 47) Y. Tufail et al., “Transcranial pulsed ultrasound stimulates intact brain circuits”, *Neuron* 66, no. 5 (2010) : 681–694. doi : 10.1016/j.neuron.2010.05.008
- 48) <http://intantech.com/> (Intan Technologies) (2021年2月1日アクセス)
- 49) <http://www.open-ephys.org/> (Open Ephys) (2021年2月1日アクセス)
- 50) J. J. Jun et al., “Fully integrated silicon probes for high-density recording of neural activity”, *Nature* 551 (2017) : 232–236. doi : 10.1038/nature24636
- 51) <https://nationalmaglab.org/user-facilities/nmr-mri/nmr-instruments/> (900-mhz-ultra-wide-bore-magnet (National High Magnetic Field Laboratory; その他 University of Minnesota, Vanderbilt University)) (2021年2月1日アクセス)
- 52) <http://web.mit.edu/jasanofflab/> (A. Jasanoff lab, MIT; その他 University of Pennsylvania) (2021年2月1日アクセス)
- 53) <https://neuroscience.nih.gov/ninds/Faculty/Profile/alan-koretsky1.aspx> (A. Koretsky lab, NIH; その他 Duke University) (2021年2月1日アクセス)
- 54) <https://neuroscience.nih.gov/Faculty/Profile/leslie-ungerleider.aspx> (L. Ungerleider lab, NIH)
- 55) <http://i2bm.cea.fr/dr/i2bm/Pages/NeuroSpin.aspx> (NeuroSpin) (2021年2月1日アクセス)
- 56) <http://www.kyb.tuebingen.mpg.de/research/dep/ks/brain-imaging-facilites.html> (Max

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
(生理・恒常性)
基礎基盤科学技術組織

Planck Institute) (2021 年 2 月 1 日アクセス)

- 57) H. Okano, A. Miyawaki and K. Kasai, “Brain/MINDS : brain-mapping project in Japan”, *Philos. Trans. R. Soc. B, Biol. Sci.* 370 (2015) : 1668. doi : 10.1098/rstb.2014.0310
- 58) <http://www4.hku.hk/bisplab/> (University of Hong Kong) (2021 年 2 月 1 日アクセス)
- 59) http://cnir.ibs.re.kr/html/cnir_en/ (IBS Center For Neuroscience Imaging Research) (2021 年 2 月 1 日アクセス)
- 60) <http://bme.ucdavis.edu/cherrylab/> (S. Cherry lab, UC Davis) (2021 年 2 月 1 日アクセス)
- 61) D. T. Chien et al., “Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F18]-T807”, *J. Alzheimers Dis.* 34, no. 2 (2013) : 457-468. doi : 10.3233/jad-122059
- 62) T. Miyazaki, W. Nakajima and M. Hatano, “Visualization of AMPA receptors in living human brain with positron emission tomography”, *Nat. Med.* 26 (2020) : 281–288. doi : 10.1038/s41591-019-0723-9
- 63) H. F. Wehrl et al., “Simultaneous PET-MRI reveals brain function in activated and resting state on metabolic, hemodynamic and multiple temporal scales”, *Nat. Med.* 19, no. 9 (2013) : 1184–1189. doi : 10.1038/nm.3290
- 64) M. Maruyama et al., “Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls”, *Neuron* 79, no. 6 (2013) : 1094–1108. doi : 10.1016/j.neuron.2013.07.037
- 65) http://www.spc.jst.go.jp/hottopics/1012fusion/r1012_shan.html (2021 年 2 月 1 日アクセス)
- 66) http://nri.gachon.ac.kr/d_03_e.html (Gachon University) (2021 年 2 月 1 日アクセス)
- 67) The International Brain Laboratory, “An International Laboratory for Systems and Computational Neuroscience”, *Neuron* 96, no. 6 (2017) : 1213–1218. doi : 10.1016/j.neuron.2017.12.013
- 68) C. Klein et al., “Cell-Targeted Optogenetics and Electrical Microstimulation Reveal the Primate Koniocellular Projection to Supra-granular Visual Cortex”, *Neuron* 90, no. 1 (2016) : 143–151. doi : 10.1016/j.neuron.2016.02.036
- 69) I. B. Zovkic et al., “Histone H2A.Z subunit exchange controls consolidation of recent and remote memory”, *Nature* 515, no. 7528 (2014) : 582–586. doi : 10.1038/nature13707
- 70) M. B. Ahrens and F. Engert, “Large-scale imaging in small brains”, *Curr. Opin. Neurobiol.* 32 (2015) : 78–86. doi : 10.1016/j.conb.2015.01.007
- 71) J. Elegheert et al., “Structural basis for integration of GluD receptors within synaptic organizer complexes”, *Science* 353, no. 6296 (2016) : 295–299. doi : 10.1126/science.aae0104
- 72) E. A. Allen et al., “Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state”, *Cereb. Cortex* 24, no. 3 (2014) : 663–676. doi : 10.1093/cercor/bhs352
- 73) D. C. Van Essen et al., “The WU-Minn Human Connectome Project : an overview”, *Neuroimage* 80 (2013) : 62–79. doi : 10.1016/j.neuroimage.2013.05.041
- 74) T. Horikawa et al., “Neural decoding of visual imagery during sleep”, *Science* 340, no. 6 (2013) : 639–642. doi : 10.1126/science.1234330
- 75) G. Shen et al., “Deep image reconstruction from human brain activity”, *PLoS Comput. Biol.*

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
基礎・盤科学技術組織
(生理・恒常性)

- 15 (2019) : e1006633. doi : 10.1371/journal.pcbi.1006633
- 76) L. R. Hochberg et al., “Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia”, *Nature* 442 (2006) : 164–171. doi : 10.1038/nature04970
- 77) E. Musk Neuralink, “An integrated brain-machine interface platform with thousands of channels”, *J. Internet Res.* 21, no. 10 (2019) : e16194. doi : 10.2196/16194
- 78) K. Friston, “The free-energy principle : a unified brain theory?”, *Nat. Rev. Neurosci.* 11, no. 2 (2010) : 127–138. doi : 10.1038/nm2787
- 79) D. Hassabis et al., “Neuroscience-Inspired Artificial Intelligence”, *Neuron* 95, no. 2 (2017) : 245–258. doi : 10.1016/j.neuron.2017.06.011
- 80) D. L. K. Yamins and J. J. DiCarlo, “Using goal-driven deep learning models to understand sensory cortex”, *Nat. Neurosci.* 19, no. 3 (2016) : 356–365. doi : 10.1038/nn.4244
- 81) W. Dabney et al., “A distributional code for value in dopamine-based reinforcement learning”, *Nature* 577 (2020) : 671–675. doi : 10.1038/s41586-019-1924-6
- 82) T. J. Ryan et al., “Memory. Engram cells retain memory under retrograde amnesia”, *Science* 348, no. 6238 (2015) : 1007–1013. doi : 10.1126/science.aaa5542
- 83) P. Rajasethupathy et al., “Projections from neocortex mediate top-down control of memory retrieval”, *Nature* 526, no. 7575 (2015) : 653–659. doi : 10.1038/nature15389
- 84) S. Ramirez et al., “Activating positive memory engrams suppresses depression-like behaviour”, *Nature* 522, no. 7556 (2015) : 335–339. doi : 10.1038/nature14514
- 85) D. S. Roy et al., “Memory retrieval by activating engram cells in mouse models of early Alzheimer’s disease”, *Nature* 531 (2016) : 508–512. doi : 10.1038/nature17172
- 86) K. Inoue, M. Takada and M. Matsumoto, “Neuronal and behavioural modulations by pathway-selective optogenetic stimulation of the primate oculomotor system”, *Nat. Commun.* 6 (2015) : 8378. doi : 10.1038/ncomms9378
- 87) M. A. Eldridge et al., “Chemogenetic disconnection of monkey orbitofrontal and rhinal cortex reversibly disrupts reward value”, *Nat. Neurosci.* 19, no. 1 (2016) : 37–39. doi : 10.1038/nn.4192
- 88) S. W. C. Chang et al., “Neural mechanisms of social decision-making in the primate amygdala”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 112, no. 52 (2015) : 16012–16017. doi : 10.1073/pnas.1514761112
- 89) R. Báez-Mendoza, C. R. van Coeverden and W. Schultz, “A neuronal reward inequity signal in primate striatum”, *J. Neurophysiol.* 115, no. 1 (2016) : 68–79. doi : 10.1152/jn.00321.2015
- 90) K. Yoshida et al., “Social error monitoring in macaque frontal cortex”, *Nat. Neurosci.* 15, no. 9 (2012) : 1307–1312. doi : 10.1038/nn.3180
- 91) T. M. Takahashi et al., “A discrete neuronal circuit induces a hibernation-like state in rodents”, *Nature* 583, no. 7814 (2020) : 109–114. doi : 10.1038/s41586-020-2163-6
- 92) 日本学術会議第二部生命科学における公的研究資金の在り方検討分科会「生命科学における研究資金のあり方」『学術の動向』23巻11号 (2018) : 11_87-11_88. doi : 10.5363/tits.23.11_87
- 93) <https://imagen-europe.com/> (2021年2月1日アクセス)