

戦略プロポーザル

生体感覚システム

～受容からの統合的理解と制御に向けた
基盤技術の創出～

STRATEGIC PROPOSAL

Deciphering the sensory systems:

from its comprehensive understanding to developing the core technologies
for innovative applications

研究開発戦略センター（CRDS）は、国の科学技術イノベーション政策に関する調査、分析、提案を中立的な立場に立つて行う公的シンクタンクの一つで、文部科学省を主務省とする国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）に属しています。

CRDSは、科学技術分野全体像の把握（俯瞰）、社会的期待の分析、国内外の動向調査や国際比較を踏まえて、さまざまな分野の専門家や政策立案者との対話を通じて、「戦略プロポーザル」を作成します。「戦略プロポーザル」は、今後国として重点的に取り組むべき研究開発の戦略や、科学技術イノベーション政策上の重要課題についての提案をまとめたものとして、政策立案者や関連研究者へ配布し、広く公表します。

公的な科学技術研究は、個々の研究領域の振興だけでなく、それらの統合によって社会的な期待に応えることが重要です。「戦略プロポーザル」が国の政策立案に活用され、科学技術イノベーションの実現や社会的な課題の解決に寄与することを期待しています。

さらに詳細は、下記ウェブサイトをご覧ください

<https://www.jst.go.jp/crds/>

エグゼクティブサマリー

本プロポーザルは、生体内外の情報を受容する感覚器および臓器と末梢神経ネットワークで構成されるヒトの生体感覚システムを統合的に理解し、その理解に基づく制御に向けた基盤技術を創出することにより、疾病予防と健康増進、疾患の新規治療戦略の創出などに寄与するための研究開発戦略を提言する。

本プロポーザルにおける「生体感覚システム」とは、生体内外の情報を受容する感覚器および臓器と末梢神経ネットワークで構成され、感覚機能が動作し、その機能が維持される仕組みをいう。対象とする「感覚」は、視覚、聴覚、嗅覚、味覚、触覚、痛覚、内臓感覚（内臓痛覚および臓器感覚）とする。これらの視覚、聴覚、嗅覚といった一つ一つの感覚は、必ずしも独立に単独で存在するものではなく、それぞれが他の感覚や臓器、末梢神経ネットワークと相互作用し、一体となった、マルチモーダルな感覚の一つであると考えられる。したがって、ヒトの生体感覚システムは、各種感覚器から入力された信号が相互作用し、自律神経ネットワークを介して生体恒常性維持に関与する、極めて重要なシステムの一つであると考えられる。

生物にとって、感覚機能は生体内外の情報を知り、必要に応じて生存のための適切な対応をとるために必須の機能であるものの、この感覚機能は、高齢になると低下することは周知の事実である。超高齢社会である日本においては、健康寿命を伸ばすことにより生活の質（QOL）を維持、向上しながら、意欲ある人々が誰でも健康に活躍できる社会を目指すことが重要である。生体感覚システムの理解や制御を目指す研究開発は、健康寿命の延伸やQOLの向上において重要な役割を果たす。

感覚器は古くから研究され、基本的な仕組みの理解は深まりつつあるものの、感覚器疾患には未だ有効な治療法や治療薬がないものが多く、病態の解明も進んでいない。感覚機能とそのメカニズムについて、根本的治療や感覚の再建、各種感覚器疾患の予防に至るほどに基盤的な理解が進んでいるとは言い難い。

一方、近年のライフサイエンス研究・技術の急速な発展は、個々の分子・細胞に関する理解を進展させつつ、個々の分子・細胞や臓器・器官などの要素に限定せず、それぞれの要素で構成されるより複雑なネットワーク全体を解き明かそうとする方向へ向かっており、「臓器連関」解明への取り組みが見られる。また、脳科学においては、各種生理機能や運動、行動を脳機能から理解、制御しようとする研究開発が進んでおり、その出力に対応する入力として、感覚機能の重要性は高い。生体感覚システムを、自律神経を介して生体恒常性維持に関与するシステムの一つであり、個々の感覚は、マルチモーダルな感覚の一つであると位置づけて理解することで、感覚機能そのものの制御はもちろん、生体感覚システムを通じた脳機能や全身の生理機能の制御、疾患の克服という新しい治療戦略への道が拓けると考えられる。

そこで、本プロポーザルでは、ヒトの生体感覚システムについて、以下3つの課題に取り組むことを提案する。これにより、感覚器疾患の克服、脳神経疾患や生活習慣病の早期診断・予防・新規治療戦略の創出、およびエビデンスに基づく健康維持・向上につながる基盤的な知見の創出に寄与し、誰もが心豊かで快適な生活を送ることができる社会の実現に寄与するものと考えられる。

課題1：動作メカニズムの解明

- ・ 感覚器～末梢神経～中枢神経における情報受容・情報処理機構の解明
- ・ 生体感覚システムが機能し、恒常性が維持される仕組みの理解

- ・化学感覚（嗅覚、味覚）におけるリガンドと受容体との関係の解析

課題2：脳機能、全身機能との関係の解明

- ・生体感覚システムが脳機能、全身の生理機能、疾患に与える影響の解析
- ・循環器疾患、代謝性疾患、がんなどの疾患による生体感覚システムの変化や異常の解明
- ・味覚受容体、嗅覚受容体の全身における役割の解明
- ・生体感覚システムにおいて、個別の感覚種を超えて存在する共通項の発掘

課題3：生体感覚システムの制御に向けた基盤技術の開発

- ・末梢神経の活動状態を計測し、広範囲、高分解能で計測するイメージング技術
- ・刺激に対する受容体の反応や末梢神経の活動状況を時系列データで取得する技術
- ・リガンド-受容体の反応予測を可能とする技術
- ・刺激に対する神経活動や応答（行動）を予測する技術
- ・生体感覚システムを *in vitro* で再現する技術（感覚受容体、オルガノイド、organ on chips）
- ・感覚（痛覚、嗅覚、味覚）を客観的に定量化する技術
- ・末梢神経の活動状態を検知し、可視化、定量化するデバイス
- ・生体内外で生体感覚システムに作用して、制御する技術およびデバイス

研究推進にあたっては、感覚をシステムとして理解し、感覚機能に限らない全身への展開、そして異分野を融合して研究開発を進めることが重要である。そのためには、バーチャル型研究所を構築して研究を実施することが望ましい。医学・生命科学分野以外に工学（材料工学、電子工学）、情報科学、数理科学、化学といった分野との密な連携・融合が必要である。バーチャル型研究所では、研究所長の下、必要な技術（神経操作、イメージング、データ解析）やノウハウを共有し、神経活動のデータなどを蓄積、共有していくことができる仕組みの構築が必要である。研究のフェーズや進捗に併せて、異分野融合を含む共同研究を積極的に進めていくことで、研究の新展開及び加速を図ることが肝要である。

また、今後5～10年の研究開発によって、10年後には、臓器関連研究や脳科学研究との融合に進展する方向性を考えることができる。こうした融合研究により、短観的には難題と思われる生体感覚システムの局所的制御と特異的な効果発現を目指すことが可能になるかもしれない。具体的には、どこの末梢神経をどのように刺激（あるいは、抑制、脱抑制、調整といった操作）すると、どのような生体感覚の変化が生じるかという問題について、精密な符合を整備することが考えられる。このためには、生体恒常性の理解と制御の基盤的知見として、自律神経（交感神経、副交感神経）および感覚神経を包含する末梢神経のカatalog「末梢神経アトラス」の作成といった大きな目標の設定が必要となるだろう。生体感覚システムの統合的理解の先にある大きなビジョンを見据えると、本プロポーザルによる研究課題の推進においても、以下の二点は重要な課題となると考えられる。

- ・刺激と末梢神経の対応を1ニューロンレベルで解明する
- ・特定の末梢神経を1ニューロンレベルで生体内外から局所的に操作するための技術開発

Executive Summary

The importance of sensory systems over our homeostasis and quality of life.

Sensory functions, such as vision, hearing, touch, taste, smell, and balance are essential to maintain our good quality of life, as external stimuli have to be input to our body system which has to appropriately respond to environmental contexts. During the perception of external stimuli, sense organs work as transducers; various physical stimuli are converted into electronic signals through receptor organs and/or receptor cells, which are transmitted to brain via peripheral nervous system. Those signals are integrated and interpreted by the central nervous system, leading to provide critical directions to maintain homeostasis, including sleep, metabolism, blood circulation, and various hormone levels. In addition to maintaining homeostasis, higher brain functions such as sensory perception, cognition, emotion, and learning are also highly depends on those integrated/interpreted sense signals.

Research targets relevant to sensory systems for delivering better quality of life.

Reflecting their importance, dysfunctional conditions in sense organs bring severe complications at various levels; however, available cures and drugs for disorders in sense organs are currently quite limited. For example, current our knowledge is largely insufficient to prevent diseases related sense organs and it is almost impossible to rebuild lost senses, or to provide radical treatments. This is mainly due to the lack of its pathological understanding; moreover, the lack of comprehensive understanding of the mechanisms that enable to sensory functions to work. Thus, fundamental understanding of the mechanisms that consist sensory functions is undoubtedly necessary to deliver the sufficient cure for sensory faults.

In order to provide sufficient cure for diseases related to sensory systems, it is undoubtedly important to expand our insight into each sensory system; moreover, there are pressing needs to decipher the integration of sensory systems into our whole-body system. As mentioned above, input from sensory systems are tightly integrated into various biological functions including the mechanisms that maintain homeostasis, physiological functions, and physical exertions. For example, on an empirical basis, we knew that our actual senses were indeed consist of a couple of senses; our appetite and intake of food were sometimes affected by the foods' taste, smell, and texture. Therefore, one could argue that our senses are indeed multimodal and investigations on such integration of sensory system into various other biological functions (via central or peripheral nervous system) have to be more extensively focused. Such approaches would facilitate a strong foundation for a variety of treatment strategies: to control the sensory functions, to control the brain and physiological functions via integrated sensory systems, and to cure various diseases related to sensory systems.

Here we propose following three research targets to deliver higher quality of life via providing a series of treatment strategies and knowledge foundation that contribute to improving the health and wellbeing of people.

Target 1: To build a knowledge foundation in the mechanisms of sensory systems: from the receptors to perception.

- To gain a comprehensive view of the relationship between ligands and receptors in chemosensory systems.
- To strengthen our insight into the mechanisms where external stimuli are transduced, precepted, and processed: from the sensory organs to central nervous system via peripheral nervous system.
- To understand the mechanisms that maintain the homeostasis related to sensory systems.

Target 2: To decipher the integrated communications between sensory systems and neurological and physiological functions via brain.

- To determine the influence from sensory systems on other biological functions including central nervous systems, various physiological status, and diseases.
- To determine the effects of various diseases such as cardiovascular diseases, diseases related to metabolism, cancer, on the sensory systems.
- To uncover the functions of taste and olfactory receptors located outside of the sensory organs.
- To discover the unknown sharing component between each sensory system.

Target 3: To build a technological foundation which could lead the manipulation of sensory systems and beyond. Followings are the examples of expected new technological developments:

- New imaging methods which can visualise the activities of peripheral nervous system with high resolution in a wide area.
- New live data acquisition systems which enables to measure the activities of receptors and peripheral nervous system
- Technologies which enables to estimate the responses to external stimuli at the levels of behaviour or nervous activities.
- Technologies that reproduce the integrated sensory systems activities, including with the applications of sensory receptors, organoids, and organ on chips.
- Methods to quantify the senses (pain, smell, taste).
- Technologies and devices that could manipulate the integrated sensory systems, which might work internally or externally.

The way to maximise the research capacity in the integrated sensory systems.

In order to decipher, to cure and to control the integrated sensory systems, a good coordination across a wide range of research disciplines is crucial. Relevant disciplines are: in addition to medicine and bioscience, engineering (material engineering and electric engineering), informatics, mathematics, and chemistry. To foster the maximum capability of research, laboratories related to such disciplines have to be well coordinated to establish a virtually networked research institute. Under a courageous leadership, research technologies such as nervous manipulation, imaging, and data analysis could efficiently be shared in the virtual institute. Moreover, research data would be shared to facilitate further understanding or to promote translational researches. Depending on the research progress and phases, the coordination in the virtual institute should

be flexibly adapted to maximise the research capacity.

Possible further development.

Within a couple of decades, research related to the integrated sensory systems would be well coordinated with the research field of organ crosstalk and neuroscience. Such cross disciplinary research would reveal that our sense is highly multi- and cross-modal which is tightly tangled with other sensory systems or factors (organs). In the light of such complexity, development of research technologies that enable to gain desired effects and on-target manipulation should be essential. In order to build up such technologies, following two research targets should be in mind:

- To determine the relationship between the stimuli and their corresponding peripheral nervous system at the one neuron level.
- To develop technologies to manipulate the peripheral nervous system at the one neuron level, either in vivo or in vitro.

In order to harness the understanding of sensory systems to the maintenance of homeostasis, a possible much ambitious future project of "peripheral nervous system atlas" should be discussed.

目次

1	研究開発の内容	1
2	研究開発を実施する意義	4
2.1	現状認識および問題点	4
2.1.1	社会課題とニーズ	4
2.1.2	研究開発動向	6
2.2	社会・経済効果	9
2.2.1	疾患理解の進展と予防、治療技術の創出	9
2.2.2	健康医療産業をはじめとする産業の活性化	10
2.3	科学技術上の効果	10
3	具体的な研究開発課題	12
3.1	課題1：動作メカニズムの解明	12
3.2	課題2：生体感覚システムと脳機能、 全身機能との関係の解明	14
3.3	課題3：生体感覚システムの制御に向けた 基盤技術の開発	15
4	研究開発の推進方法および時間軸	17
4.1	推進方法	17
4.2	時間軸	21
4.3	将来展望	21
付録1	検討の経緯	24
付録2	国内外の状況	27
付録3	論文動向	30
付録4	参考文献	32

1 | 研究開発の内容

生物にとって、感覚機能は生体内外の情報を知り、必要に応じて生存のための適切な対応をとるために必須の機能である。生体内外の様々な刺激は、感覚器や内臓により受容され、電気信号に変換されて、末梢神経等により脳へ伝達、入力され、さらに脳の各階層で情報が処理される。脳はこれに様々な情報を統合した上で、適切な行動をとったり、生理機能の制御が行われたりするよう、全身に情報を出力する。これにより、「睡眠」、「代謝」、「循環」、「ホルモンレベル」など様々な生理機能が制御されるとともに、「知覚」、「認知」、「感情」、「学習」といった様々な高次精神神経機能が成立する。

本プロポーザルにおける「生体感覚システム」とは、生体内外の情報を受容する感覚器および臓器と末梢神経ネットワークで構成され、感覚機能が動作し、その機能が維持される仕組みをいう(図1)。対象とする「感覚」は、視覚、聴覚、嗅覚、味覚、触覚、痛覚、内臓感覚(内臓痛覚および臓器感覚)とする。これらの視覚、聴覚、嗅覚といった一つ一つの感覚は、必ずしも独立に単独で存在するものではなく、それぞれが他の感覚や臓器、末梢神経ネットワークと相互作用し、一体となった、マルチモーダルな感覚の一つであると考えることができる。したがって、ヒトの生体感覚システムは、各種感覚器から入力された信号が相互作用し、自律神経ネットワークを介して生体恒常性維持に関与する、極めて重要なシステムの一つであると考えることができる。

本プロポーザルは、ヒトの生活の質(QOL)の維持、向上に大きく影響するヒトの生体感覚システムについて、以下3つの課題に取り組むことを提案する。これにより、感覚器疾患の克服、脳神経疾患や生活習慣病の早期診断・予防・新規治療戦略の創出、およびエビデンスに基づく健康維持・向上につながる知的基盤の創出に寄与し、誰もが心豊かで快適な生活を送ることができる社会の実現に貢献する。

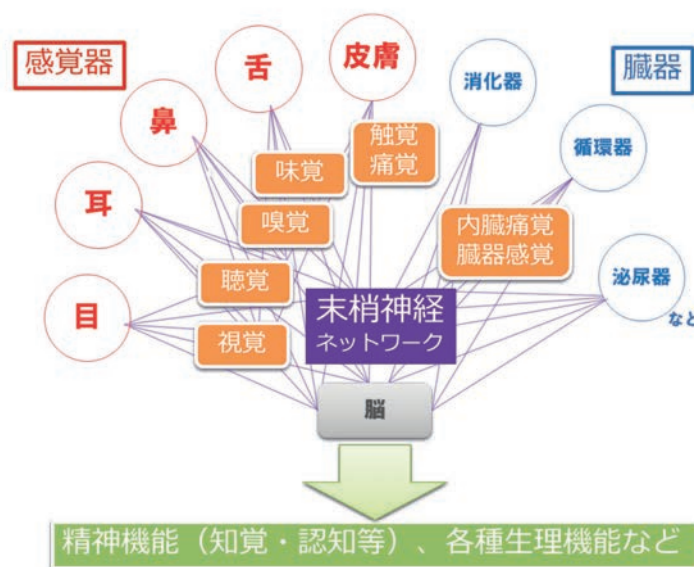


図1 生体感覚システム

課題1：動作メカニズムの解明

ヒトは生体内外のどのような刺激をどのように受容し、脳にどのような情報を伝達して、感覚機能の恒常性を保っているのか。その仕組みを解明することは、感覚器疾患・障害の病態解明や治療法の開発の上で欠かせない。そして、感覚機能の先にあるヒトの行動や精神・神経機能、生理機能といった脳を介した全身のネットワークがどのように成り立っているのか、を知る上でも、脳への入力情報を知ることが有意義である。したがって、ここでは、生体感覚システムの動作メカニズムを、特に刺激の受容から脳への入力の過程に着目して解明することを目指す。感覚機能の成立には、刺激の受容、情報伝達に伴う細胞・分子メカニズムのみならず、感覚器の特異な形状や遠心性神経による脳からのフィードバックなども影響していると考えられる。したがって、情報を脳に向かう一方向の伝達、処理に着目するだけでなく、遠心性神経の働きを含め、感覚機能が恒常性を保って動作し続けるために必要な相互作用や仕組みにも着目する必要がある。そこには、感覚器内の局所で生じる情報処理機構、脳を介さず末梢神経系で生じるフィードバック機構などの解明も重要な研究課題として含まれる。

課題2：脳機能および全身機能との関係の解明

最近の研究により、感覚器や内臓から得られた情報は、感覚機能を司るだけでなく、認知症などの精神神経疾患、感覚器疾患に限らない全身の疾患や生理機能に影響を及ぼすことがわかってきた。感覚器や臓器を通じた刺激の入力と脳機能（知覚、認知などの精神機能）、全身の代謝、および循環機能など生理機能との関連の基盤にあるメカニズムを解明することにより、感覚機能とは直接には関係しないと思われる生理機能や疾患を生体感覚システムやその原理を利用して治療、予防するという新たな治療法、予防法の開発に繋げることを目指す。

また、ヒトは、マルチモーダルな感覚情報（異なる感覚器で受容した種々の感覚情報）を統合し、生体内外の環境や状況を認知している。感情といった高次の精神機能の成立や行動との因果関係からも重要な「感覚統合」の実態解明に向けて、感覚の種類を越え、刺激の受容から脳への入力における共通項を見出すことにもチャレンジする。

課題3：生体感覚システムの制御に向けた基盤技術の開発

感覚器や臓器、また末梢神経を介した感覚情報の入力や操作により生体感覚システムの制御を行うための基盤技術開発を行う。感覚機能はもちろんであるが、脳機能や全身の生理機能の制御・調整も目的とする。また、課題1および2の実施にあたって必要な技術開発やデータ解析技術やモデル構築も含まれる。具体的には、末梢神経活動の計測、可視化に必要なイメージング技術や、受容体の反応や末梢神経活動データの解析技術や予測モデルの構築、感覚（痛覚、嗅覚、味覚）の定量化技術、末梢神経の局所操作技術とそのデバイス開発、生体内外から生体感覚システムを制御する技術、デバイスなどが該当する。

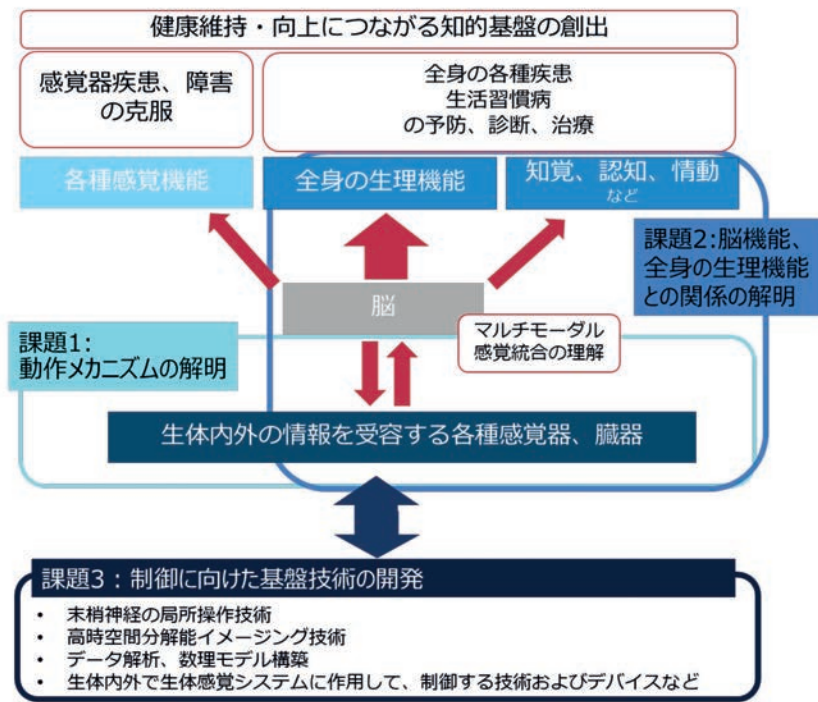


図2 本プロポーザルの課題構成

本プロポーザルの特徴は、生体感覚システムの統合的な理解を目指すことにあります。また、そこから得られた知見をもとに健康維持・向上に向けた新たな基盤形成を目指す。図2に本プロポーザルの課題構成を示す。統合的理解として、従来の感覚種別研究を越えて共通性や感覚間の関連も含めた理解を進め、感覚機能を司るだけではない「感覚」の機能として、生体感覚システムと脳機能、全身機能との関係をも解明することである（課題2）。そのためには、まず、入力側であって、制御のターゲットにもなる個別の感覚種の動作機構を原子、分子、細胞レベルから見直し、解明することが必要である（課題1）。その際、視覚、聴覚、嗅覚、味覚、触覚、痛覚といった感覚に限らず、自律神経を介して生理機能調整に寄与する内臓感覚についても理解を進めることで、統合的理解を深める。また、これらの課題1、2から得られた知見を治療や予防に活用していくためには、技術開発（課題3）が必須であり、課題3は課題1、2と並行し、連携やフィードバックを繰り返しつつ研究開発を推進する。

2 | 研究開発を実施する意義

2.1 現状認識および問題点

2.1.1 社会課題とニーズ

生体感覚システムに関する研究開発について、問題点は、次の2つに集約されると考えられる。1つは、社会課題解決の側面であり、健康寿命の延伸やQOLに深く関わるにも関わらず、解決につながる取り組みが集中的、統合的に実施されてこなかった点である。もう1つは、近年のライフサイエンス研究の潮流や動向に合致したアプローチが不足している点で、新たな知見により、個々の分子・細胞や臓器・器官などの要素に限定せず、より複雑に要素が影響しあって成立していることなどが予測されるにも関わらず、感覚器別の研究に留まっている点である。以下、この2点の問題について、詳述する。

日本は、世界に先駆けて超高齢社会を迎えた国であり、今後も高い高齢化率（65歳以上人口割合）を維持していくと考えられている。平均寿命は年々延びて男女ともに世界最高水準に達しており、2019年の我が国の平均寿命は、男性 81.41 歳、女性 87.45 歳（厚生労働省「令和元年簡易生命表」）となっている。高齢化率は、1995年に14.6%、2010年に23%を超え、2019年には28.4%に達するなどますます高齢化が進展しており、2065年には38.4%に到達すると推計されている（令和2年版高齢社会白書）。一方、健康寿命（WHOによる定義で「健康上の問題で日常生活が制限されることなく生活できる期間」）も順調に延びており、2016年には2010年に比べて、1歳以上の延伸を達成し、男性 72.14 歳、女性 74.79 歳となっている。しかし、健康寿命と平均寿命との差、すなわち疾病などの健康上の理由により日常生活に制限のある不健康期間は、依然として約10年（2016年の健康寿命と平均寿命の差は男性 8.84 年、女性 12.35 年（第24回健康・医療戦略推進本部資料））となっている。健康寿命と平均寿命との差は、拡大すれば、医療費や介護給付費の多くを消費する期間が増大することになるため、疾病予防と健康増進、介護予防などにより、平均寿命と健康寿命の差を短縮し、個人の生活の質（QOL）の低下を防ぐとともに、社会保障負担を軽減することが望まれている。2019年に厚生労働省が策定した健康寿命延伸プランにおいては、2040年までに健康寿命を男女ともに2016年比で3年以上延伸し、75歳以上とすることを目指すとしている（具体的な目標：男性 75.14 歳、女性 77.79 歳）。

感覚機能は年齢とともに機能が低下することが知られており、例えば、聴覚では、70歳以上で50%が難聴を発症しているとのデータがある。そして、感覚機能の低下は、QOLに大きく影響するのみならず、アルツハイマー病などの認知症の発症にも大きく影響することも知られるようになってきた。製薬企業は認知症治療薬の開発に難渋しており、認知症発症のリスクファクターのひとつとして難聴を捉え、その治療薬を開発することへの期待が高まっている。また、高齢者における機能の低下ばかりでなく、感覚が過敏であることによるQOLの低下や自閉症との関連も報告されているほか、先天性の視覚、聴覚障害もある。2020年には、COVID-19への感染により、初期症状として嗅覚あるいは味覚障害が見られるとの報告が相次ぎ、そのうち2割ほどについては、COVID-19からの回復後も症状が続くとの報告もあった。感覚機能の異常と恒常性の維持は、高齢者に限った問題ではなく、全年代に関わる。少子高齢化の日本において、1人でも多くの子どもが健康に成長し、働き盛りの人々が健康面の不安なく活動し、そして意欲のある高齢者が寝たきりなどにならず社会で活躍できるようにすることは喫緊の課題であり、感覚機能の維持、向上はこの課題解決に大きく貢献可能な1つの重要なテーマであると考えられる。

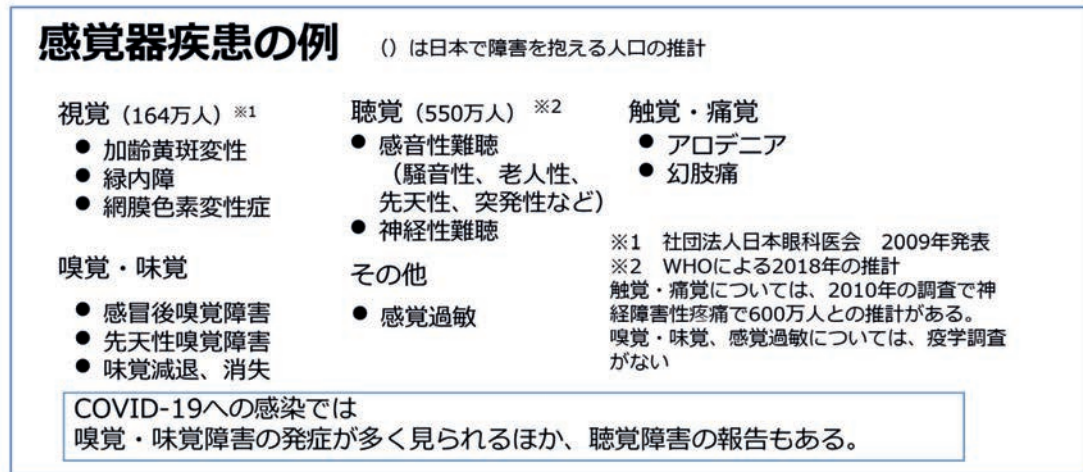


図3 感覚器疾患の例

図3に感覚器障害および疾患の例を挙げるが、いずれも、根本的な治療がなく、失われた感覚を再建、補綴する技術も開発の途上であり、日常生活に支障のない程度にまで機能を担うには、多くの技術開発が必要な状況である。例えば、眼の網膜色素変性症（患者数約150万人）では治療方法が限定的であり、総患者数の1%しか治療可能患者がいないとされる¹⁾。

なお、2009年に日本眼科医会が発表した統計によると、視覚障害による社会損失額（医療費、介護費のコストに、QOLの低下で生じる疾病負担コストなどを合算）は8.8兆円にも上ると試算されている。そして、対策がない場合には、2007年時点で164万人と推計された視覚障害者は2030年に202万人にのぼり、社会損失額は11兆円に上ると試算されている。視覚障害によるグローバルな経済損失は4,107億ドルに達しているとの見積もある²⁾。WHOによれば、難聴によって世界で年間9,800億ドルの経済損失を生んでおり、2050年までには約25億人が何らかの形で難聴になると見積もられている³⁾。また、慢性疼痛のうち、働き盛りの世代にも多く見られる腰痛や肩こりについては、それぞれ3兆円もの経済損失になるとの試算がある。

一方、世界的にも高齢化の進展は不可避の状況にあり、2015年に8.3%であった世界の高齢化率は、2060年には17.8%にまで上昇すると見込まれている。また、WHOは、2019年に低視力について、2021年には難聴について、それぞれ初の世界レポート^{4,5)}を発行し、今後これらの問題を抱える人口が大きく増えるとして、対応の必要性を訴えている。

以上のような状況を踏まえると、感覚機能に関わる健康・医療技術をわが国において開発し、社会実装することは、世界的な社会課題の解決に貢献することとなり、インパクトも極めて大きい。また、昨今のわが国の国家戦略では、健康・医療産業の競争力強化が大きく掲げられており、その方向性を真に満たしうる健康・医療技術の創出に向けた戦略的な研究開発の推進が強く期待されている。そのために推進すべきテーマは多岐にわたるが、本プロポーザル、すなわち生体感覚システムに関する研究開発は、国内外の技術・研究動向や施策動向を踏まえた上で、わが国において実施する意義が特に大きい。トップダウンによる取り組みによって高い投資対効果が期待されるテーマとして、研究開発の重要性がJST-CRDSの俯瞰調査などを通じて認識された。

2.1.2 研究開発動向

(1) 感覚器研究

「感覚」は古代より哲学的な観点から興味を持たれてきた。人の感覚を「五感」の五つに分類されたのは、紀元前4世紀頃でアリストテレスによると言われている。このとき「痛み」は「感覚」ではなく「感情」であると考えられた。17世紀にデカルトが、痛み（熱さ）は神経を通して脳（心）に伝わる「感覚」であると提唱したことで、痛みも神経生理学的に捉えられるようになった。

1961年以降2020年までの60年のノーベル医学・生理学賞を振り返ると、感覚器研究は、4回の受賞をしている。これは、例えば、脳科学研究の受賞4回と並んでおり、感覚器研究は医学・生理学の重要な分野の1つであることがうかがえる。4度の受賞のうち、直近の2004年の受賞理由は、1991年にLinda B. BuckとRichard Axelにより発表された嗅覚受容体遺伝子の発見⁶⁾である。20世紀半ばの分子生物学の勃興により、生物学は、従来の生理現象の記述的理解や解剖学的理解から、分子レベルでの理解へと変遷していった。感覚器研究においては、この嗅覚受容体遺伝子の発見が契機となり、以降、分子生物学的アプローチが加速した。

21世紀に入ると、ライフサイエンス研究は、計測・分析技術の急速な進展とともに個々の分子・細胞に関する理解が急激に進み、関連して個々の臓器・器官についての理解も大きく進展した。オミクス研究の進展も相俟って、個々の分子・細胞や臓器・器官などの要素に限定せず、より複雑に要素が影響しあうことで構成されるネットワーク全体を解き明かそうとする動きが始まった。その潮流の一つとして、臓器間の複雑なネットワークを調べようとする取り組みをあげることができる。以上のような流れをまとめたのが図4である。

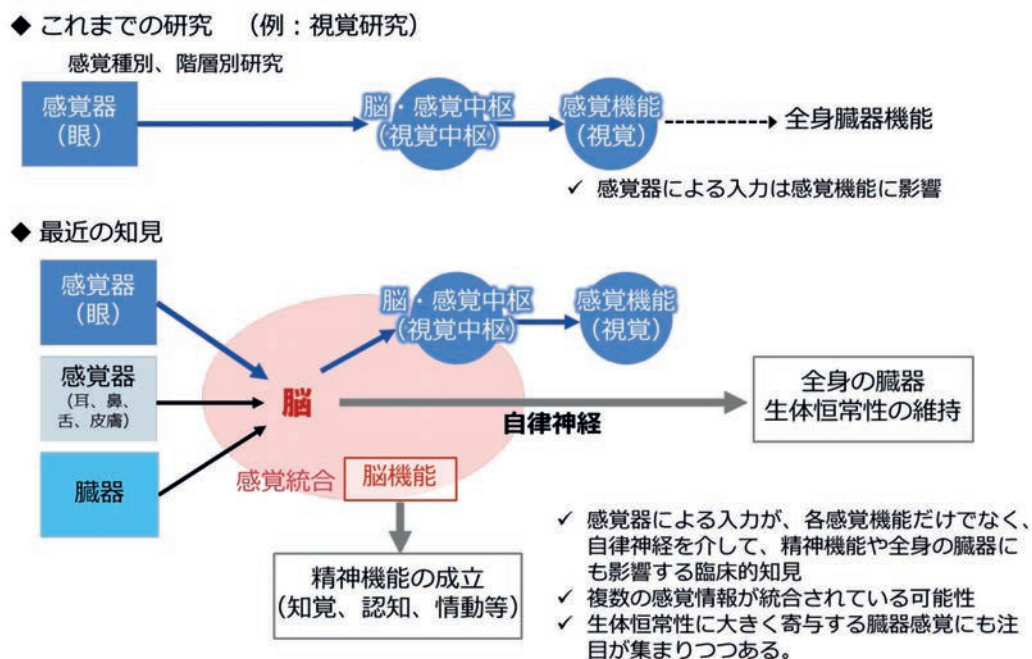


図4 感覚器研究の動向

一方、視覚、聴覚、嗅覚、味覚、触覚、痛覚を対象とする感覚器研究には、感覚器疾患それぞれの病態解明や治療法開発、失われた感覚機能の補綴を主な目的として、古くから進められてきた歴史がある。物理的、化学的といった刺激の種類とその刺激の処理機構の相違、また、眼科、耳鼻科といった臨床医学的な分類により、現在に至るまで長らく感覚器別、かつ情報の受容、伝達、処理といった階層別での研究開発が続いている。しかし、前項の社会的課題で述べた通り、感覚器疾患には有効な治療法や治療薬がないものが多く、病態の解明も進んでいない。感覚機能とそのメカニズムについて、根本的治療や感覚の再建、各種感覚器疾患の予防に至るほどに基盤的な理解が進んでいるとは言い難い。

近年、感覚器についても、ライフサイエンス研究の大きな潮流同様、一細胞レベルの解析が進むとともに、臓器連関を担う一部としての知見が得られてきた。各感覚器における刺激の受容、末梢一次求心性神経、脊髄後角での伝達や情報処理、さらに脳の各段階での処理にかかる神経細胞について、その多様性が示され、生体内外の刺激の受容～脳への入力がこれまで考えられていた以上に複雑なシステムを経て成立していることが判明している。その複雑なシステム中には、生体内外の刺激を受けて単に伝達しているだけではない情報処理など、従来の理解とは異なるプロセスの存在が示されているが、一細胞解析によって判明した多様な細胞がどのように機能し相互作用して、動作するのか、その結果として、脳にどのような情報を伝達しているのかは、解明されていない。

一方、感覚機能研究は、これまでも脳科学研究の一部としても取り組まれてきた。脳科学では、その解析の複雑さから、自然な環境からの刺激に基づく信号とは異なり、主に単純化した入力信号を対象として扱ってきた。また、脳科学研究であるゆえ、対象となるのは当然、脳領域に届いた信号である。先に記載したように、末梢の感覚器で受容された刺激は、単にそのままの情報が信号化されて脳に伝達されるわけではなく、生体感覚システムを介して一部処理されることがわかってきていることから、脳はどのような情報を受け取っているのか、新たな疑問が生じている。また、特にヒトにおいては、複数種類の感覚を統合し、新たな情報を生成しているものと考えられるが、現在の技術に基づく脳科学研究でのアプローチのみでは、ヒトが生体内外からどのような刺激を受けて、どのように情報を統合するのか、という疑問には答えることができていない。脳科学研究の大きなテーマの一つは、ヒトの精神機能がどのように成立するのか、行動がどのように生じるのかという問題であるが、こういった出力や応答を解明するには、その背景にある入力情報が欠かせない。

また、味覚、嗅覚受容体が全身の臓器に発現していることや、感覚神経ががんや免疫と関連している事例、感覚機能が生活習慣病や脳神経疾患と関連する例など、感覚が、感覚器疾患に限らず、全身の生理機能や脳機能、様々な疾患と関係していることが、近年明らかになっている。また、生体恒常性の維持、臓器機能の維持の観点からは、感覚器のみならず、各臓器が、どのように生体内の情報を感知し、自律神経を介して生理機能調整に至るのか、内臓感覚についても注目が集まっている。

日本は、感覚研究について、分子生物学、生理学、薬理学分野で、多くの研究成果を蓄積し、分子～細胞～個体まで幅広い階層の研究者がそろっている。そして、対象とする生物種も、線虫、ショウジョウバエ、魚類、鳥類、齧歯類、霊長類、ヒトまで幅広い。日本における感覚研究の実例を挙げると、視覚では、iPS細胞やヒトES細胞を用いた再生医療や細胞移植治療などの臨床研究が行われている。特にヒトiPS細胞から誘導した網膜色素上皮細胞や角膜細胞の移植治療の臨床研究では、世界をリードしている。また、人工網膜の開発においても、日本独自の方式の開発が進んでいる。嗅覚研究では、JST-ERATO「東原科学感覚プロジェクト」(2009～2016年)、およびこれに続くJST-未来社会創造事業「香りの機能拡張によるヒューメインな社会の実現」(2017年～)において、匂いの受容機構、嗅覚受容体の進化、行動や情動との関係、ヒトにおける匂い受容の官能評価に至るまで、一貫通貫の研究開発が展開され、医療や新規産業創造までを目指

している。また、味覚では、塩味のチャンネル⁷⁾、触覚・痛覚では、温度感受性のTRPチャンネル⁸⁾、ゆっくりと押された感覚を感知する機械刺激受容性のチャンネル⁹⁾が日本の研究者によって発見されており、感覚の受容機構に関する研究は、まさに日本が強みと実績を有する領域と言える。

海外では個別の感覚、感覚器疾患研究について、創薬研究への投資や研究所の設置などによる長期的な取り組みが行われてきた。日本においては、前述した嗅覚研究を除くと、これまで大きなファンドもなく、脳科学や各種疾患、生理機能研究の中に課題が散在していた。また、日本においても、海外においても、感覚種を越えて統合的に生体感覚システムを理解しようとする試みや、生体感覚システムを制御することにより脳機能や全身の生理機能を制御する試みは、見られない。

(2) バイオエレクトロニクス医薬・医療、ブレイン・マシン・インターフェース

近年注目される治療手段の一つに、バイオエレクトロニクス医薬（電子薬）・医療がある。その一つとして、神経組織を刺激し、その活動を調整する治療法は、ニューロモジュレーションと呼ばれ、注目されている。ニューロモジュレーションは、生体感覚システム研究の応用例として有力であることから、ここで近年の動向を述べる。例えば、迷走神経刺激療法（vagus nerve stimulation：VNS）は難治性てんかんに対する補助療法の一つとして用いられており、前胸部に埋め込んだ電気刺激装置から頸部の迷走神経に巻き付けた電極を通して電気刺激を与え、てんかん発作を減少させる治療であるが、症状が改善するメカニズムは詳細には分かっていない。ニューロモジュレーションは、現在、交感神経、副交感神経、感覚神経など様々な神経種、それも複数の臓器から接続された多様な神経線維を含む神経束をまとめて刺激しており、目的外の臓器や神経種まで刺激することにより、副作用が生じる可能性がある。それにも関わらず、新たな治療モダリティとして、ニューロモジュレーションを含む、バイオエレクトロニクス医薬の分野の可能性への期待は大きく、大手としては、2013年頃から英国グラクソ・スミスクライン社（GSK社）が取り組んできたことが知られている。2016年には、GSKと米国Google社を傘下に持つ米国Alphabetのライフサイエンス子会社Verily Life Sciencesとが共同で新会社Galvani Bioelectronicsを設立した。また、アステラス製薬は2020年に米国ベンチャーiota Biosciencesを買収し、この分野での研究開発に参入することを発表するなど、開発の加速が見込まれる。

人工視覚、人工内耳などの人工感覚器は、ブレイン・マシン・インターフェース（BMI）の一つである。BMIは、脳活動の検出や脳への情報入力等により脳と機械とを繋ぐ技術であり、機械の介入は、神経入力のサポート、情報処理のサポート、神経出力のサポートと3つに分けられるが、人工感覚器は、入力のサポートを行うBMIと位置づけられている。現在BMIにおける研究開発の中心は、情報処理のサポート、神経出力のサポートをターゲットとしたものであり、脳を介したサポートとなるが、非侵襲であれば局所的なコントロールが難しく、高い性能を求めると開頭手術が必要で侵襲性が問題となる。神経入力のサポートは、脳をターゲットとするよりも一般的に侵襲性を低く抑えられると考えられるが、現在のところ人工視覚および人工内耳以外に目立った研究開発例がない。

一方、情報処理のサポート、神経出力のサポートへのアプローチとしては、米国国防高等研究計画局（DARPA）がNeural Engineering System Design（NESD）プログラムで、2017年から4年間、6,500万ドル（約70億円）を投資する計画を推進している。このプログラムでは、ニューロンとの双方向通信が可能なインターフェースの開発を目指しており、100万以上のニューロンの活動の読み取りと10万以上のニューロンへの書き込みを目標としている。すなわち、脳においては、従来のニューロンの活動の平均値の計測から、一つ一つのニューロンの活動を計測・制御しようとする試みが始まっている。

2.2 社会・経済効果

2.2.1 疾患理解の進展と予防、治療技術の創出

1.で述べたように、本プロポーザルでは3つの課題を掲げており、課題1では、生体感覚システムの動作機構の解明を目指す。ここでは特に感覚器～末梢神経～中枢神経における情報受容・情報処理機構が解明されることで、感覚器疾患の病態解明が進み、新たな治療法や創薬研究、バイオマーカー創出への進展が見込まれる。現在、様々なアプローチで、疾患や障害の克服に向けた研究開発が進められているが、これらの研究開発を新たな知見を持って、早期に加速することで、疾患の予防、治療、そして、再建や補綴技術が実現することが期待される。

製薬企業による感覚器疾患治療薬の研究開発は、主にスペシャルティファーマが担っていたが、現在ではほとんどのメガファーマが取り組んでいる。特に眼科領域では活発な創薬が行われており、スイスNovartis社は2011年に眼科領域で世界最大であったAlcon社を総額約520億ドルで買収、完全子会社化してパイプラインを手に入れた。スイスRoche社は、遺伝性網膜ジストロフィーに対する遺伝子治療Voretigene neparvovec-rzyl (Luxturna) の承認(米国、2017年)を得ていた米Spark Therapeutics社を2019年に43億ドルで買収、米AbbVie社は、眼科に強みを有したアイルランドAllergan社を2020年に約630億ドルで買収している。感覚器疾患には多くのアンメット・メディカル・ニーズがあり、疾患理解を基にした治療薬の開発で大きな経済的価値を創出することが期待される。

また、課題2において、生体感覚システムと脳機能、全身の生理機能との関係が解明され、生体感覚システムの制御を通じて、感覚機能以外の身体機能を調整するという新しい治療戦略が創出されることが考えられる。さらには、脳機能、全身の生理機能の不調が生体感覚システムの不具合に現れることもあり、早期診断のためのバイオマーカーの開発も期待できる。

生体感覚システムを健康、医療に応用することの大きなメリットの一つは、感覚器が外界とのインターフェースであることから、そこへの介入や制御が非侵襲または低侵襲であることが挙げられる。特に予防においては、本人に特段の自覚症状が無いため、技術の安全性・有効性・経済性に加えて、本人のモチベーション維持、向上がカギとなる。生体感覚システムと脳機能、全身の生理機能との相関が解明され、具体的な食事・運動法が詳細なエビデンスに基づいて、できれば定量的に提示されることで、積極的な予防行動が期待できる。非侵襲であることは、さらに、介護にとってもメリットが大きい。日常的に介護者がエビデンスに基づく介護を積極的に行うことで、被介護者の症状の進行を遅らせることや、症状の改善を期待することができる。

課題3として取り上げている、末梢神経に作用する技術やデバイスの開発は、BMIを含むニューロモジュレーションの開発と応用範囲を大きく広げることには貢献すると考えられる。前述したように、てんかん治療に用いられている迷走神経刺激療法は、現在症状改善のメカニズムが分かっていないが、課題2で、感覚の入力が脳神経疾患や全身の生理機能に与える影響とその分子、神経基盤が解明されることで、例えば、バイオエレクトロニクス医薬で適用可能な疾患が増えることが予想される。現在のバイオエレクトロニクス医薬(ニューロモジュレーション)の対象は、てんかん、パーキンソン病、難治性疼痛、一部の精神疾患のみである。神経の分類が進み、一本一本の神経線維を選択的に操作、刺激する技術が開発されれば、副作用が少なく、狙った箇所に、狙った作用のみが効果的に現れる治療となる。脳への埋め込みに比べて低侵襲であることから、将来的に広く普及する治療となる可能性がある。また、BMIにおける神経入力のリハビリにおいても、現在の人工視覚や人工内耳だけでなく、新たな方式、機器が創出される可能性がある。

2.2.2 健康医療産業をはじめとする産業の活性化

味覚および嗅覚の理解は、食品の開発を大きく加速させ、機能性食品をはじめとする新たな製品が次々に生み出されるものと考えられる。例えば、減塩は高血圧発症の予防に非常に効果的であることが知られており、塩味の理解は、科学的エビデンスに基づく代替塩の開発に直結するものと考えられ、減塩食品市場に大きな価値をもたらす。2019年に発表された市場調査によると2017年の減塩食品市場は686億円（TPCマーケティングリサーチ株式会社調べ）にも達しており、2014年から年率約10%の増加で推移している。この傾向は、今後も続くと考えられるが、現在、食塩NaClの代替塩として用いられている塩化カリウム（KCl）は、食塩とは味が異なり、減塩の科学的エビデンスにも乏しい。科学的にも効果が証明され、かつおいしい代替塩が開発されれば、市場もさらに大きくなると考えられる。また、味には基本の五味（甘み、苦み、塩味、酸味、うま味）以外が存在するとも言われており、現在、第6の味として「脂肪味」（脂肪酸の味）の存在の可能性が示唆されている¹⁰⁾。これは、マウスにおいて他の味とは別に、脂肪酸の味を伝達する神経が発見されたことから示唆されたものであるが、今後、受容体やその情報処理機構が明らかになれば、減脂食品、代替脂質の開発など、新たな食品開発につながる可能性がある。

課題3で取り上げた末梢神経に作用する技術やデバイスの開発により、神経の活動状況などから個人の感覚（痛覚、嗅覚、味覚）の定量化が可能になれば、感覚器疾患・障害の診断方法に革新がもたらされる。現在、疼痛や嗅覚、味覚障害の診断は、多くを問診や患者の官能検査に依存している。しかしながら、患者の主観を基にした診断では、症状の分類や最適な治療法の提供に限界があり、そもそも症状を伝えることが困難な人や幼児では、診断も困難である。患者の主観に大きく偏ることなく、より正確な診断を行い、最適な治療法を選択するためにも、感覚の定量化が期待される。感覚の定量化は、他者へ個人が感じている感覚を伝える技術、蓄積可能な客観的データ取得にもつながり、医療のDX（デジタルトランスフォーメーション）にも貢献するものと考えられる。将来的には、感覚を伝送する技術に応用することが見込まれ、研究開発は、Society 5.0の実現に大いに貢献することとなる。応用分野としては、健康医療産業のみならず、ロボティクスや仮想現実（VR）、拡張現実（AR）、複合現実（MR）といった仮想空間・空間拡張技術へも広がると考えられる。

以上のような研究開発を活性化し、既存の市場が拡大するとともに、全く新しい市場が形成される可能性もあるものと考えられる。

2.3 科学技術上の効果

<臓器連関研究への寄与>

臓器連関研究については、脳と臓器間を接続する因子のうち、神経因子による接続について、課題2の取り組みが多くの知見を提供することが考えられる。臓器連関研究においても、神経因子に着目した研究は、末梢神経の取り扱いの難しさから、研究者も少なく、取り組みが遅れているが、生体感覚システム研究を発端にその裾野が広がり、研究ツールが充実し、研究者層が増えて、研究が加速することが期待される。なお、臓器連関は、世界に先駆けて日本が重点化している分野でもあり、そこに寄与する意味は、国にとっても大きい。

<脳科学への寄与>

脳科学は、医学的には脳神経疾患の病態解明や克服が一つの大きな目標であるが、ヒトとはなにか、といった根源的な問いにチャレンジする生命科学分野でもあり、近年では人工知能やロボティクスといった工学分野とも密接に関係し、期待が寄せられる分野である。生体感覚システムの動作機構の解明（課題1）は、脳が獲得する情報の一部を明らかにするものであり、また、脳および生体と外界との関係の一端を解き明かしていく可能性がある。生命科学において、生体感覚システムにおいてほかに、生体と外界との関係を解き明かすことを一番に目指す分野はない。生命科学のどの分野においても、データ駆動型研究とAIの利用が加速しているが、入力データの精度の高さと偏りの少なさが重要であることが明らかになってきている。脳機能とその出力の探求にあたって、そこへ情報を提供する感覚器、臓器および末梢神経の応答性を正確かつ網羅的に計測・解析することが重要である。

また、外界の状況を認知するにあたって、ヒトはマルチモーダルな感覚情報を統合しており、その感覚統合の仕組みは、感情といった高次の精神機能の成立や行動との因果関係からも重要である。一つ一つの感覚の理解と並行して、感覚の種類に依ることのない共通の情報処理機構を明らかにすることで（課題2）、感覚統合の実態解明に大きな進展が見込まれる。

<神経操作技術、生体イメージングやオプトジェネティクス技術の高度化>

本プロポーザルの研究開発を通じて、末梢神経活動を観察、計測する技術、また末梢神経を局所的に操作する技術の進展が期待される。また、生体感覚システムの動作機構を知るためには、生きた個体、生きた組織でのデータ取得と可視化が必要であり、複雑な神経ネットワークの相互作用を見るためにも広範囲、時系列での生体イメージングによるデータ取得が必要とされる。またデータが膨大となることから、AIでの解析技術や、逆にAIでの解析に適したデータ取得方法の開発が期待される。

<生命科学と情報科学、数理科学との異分野融合の加速>

生命システムを理解するためには、個々の分子を対象とした研究だけでは限界があり、近年のライフサイエンス・臨床医学分野の研究開発は、大規模データ（生命情報、臨床情報、社会データなど）の解析によって新たな仮説を見出し、メカニズム研究を推進する、という研究アプローチに移行しつつある。生体感覚システムは、多様な細胞により構成される精緻な構造と非常に複雑な神経ネットワークとで成り立っており、そのような研究アプローチの必要性は高く、積極的な取り組みが期待される。例えば日本人の生活習慣（睡眠、食事、運動など）、健康状態/疾患関連情報、オミクス情報（メタゲノム、メタボロームなど）などの膨大な情報をデータベース化し、統合解析を実施することで多くの知見、仮説が見出される。

3 | 具体的な研究開発課題

以下に、各研究開発課題において取り組むべき課題例を記載する。

3.1 課題1：動作メカニズムの解明

- ・ 感覚器～末梢神経～中枢神経における情報受容・情報処理機構の解明
- ・ 生体感覚システムが機能し、恒常性が維持される仕組みの理解
- ・ 化学感覚（嗅覚、味覚）におけるリガンドと受容体との関係の解析

<視覚>

各種感覚の中でも視覚は、基盤的な理解が最も進んでいると言われる感覚であり、視覚の再生や人工視覚の開発も進められている。本課題1に関しては、一通りの理解が済んでおり、取り組むべき課題は他の感覚に比べると多くはないが、そのような視覚においても、情報処理については、近年徐々に新たな知見が得られつつあるところである。例えば、脳に視覚情報を送る神経節細胞はマウスで32種以上存在することがわかっており¹¹⁾、それらを使って、視覚情報の要素情報（輪郭、明暗、移動方向）が処理され、脳に伝達されているが、どのように処理されているのかはわかっていない。視覚障害を克服し、人工視覚の開発、補綴により、健常な視覚を回復するにあたっては、これらの情報処理機構を解明と、制御への活用が課題である。

<聴覚>

末梢の感覚器から中枢（皮質）との間に多段階の処理階層が存在し、求心性・遠心性の神経経路により相互に接続されている。難聴には、感音難聴や伝音難聴、その混合などの種類があり、大・小、高・低の異なる様々な音の聴こえを調べることによって診断がされている。しかしながら、聴こえ方には、高さ、大きさだけではない個人差があり、現在の診断方法では、限界がある。多数の異なる周波数や位相で構成される自然界の音が、どのように信号化され、脳に伝達されるのか、内耳の複雑かつ固有の形態の機能的意義はなにか、内耳に存在し、その機能を調整していると考えられている遠心性神経繊維の役割などを明らかにしていくことで、聴覚障害の原因因子の解明や新たな診断方法の開発、治療、予防への新たな戦略を見出すことが可能になってくる。また、国内外で開発が進む人工内耳についても、より精度の高いデバイスの開発に繋がることが期待される。

また、聴覚障害には、難聴のみならず、音は聞こえているが言葉を聴きとることが難しいといった聴覚情報処理障害がある。聴覚情報処理においては、聴覚系の間過程にある脳幹の活動や聴覚システム全体の振る舞いと、その知覚との関連に着目したメカニズム解明が進められている。末梢の内耳と脳を繋ぐ研究として、脳幹における聴覚情報処理研究との連携も期待される。

<嗅覚>

ヒトの嗅覚受容体約400種のうち8割はリガンドがわかっておらず、ヒトがなにを匂いとして感じているのか、わかっていない。匂い分子は、匂いの元となっている揮発性の低分子有機化合物で、その数は数十万個とも言われており、様々な匂い分子と嗅覚受容体との関係には天文学的なほど膨大な組み合わせがあるため、そ

の解析は難しい。自然界の匂いは、ほとんどが混合物であることから、解析はより複雑であり、困難である。しかしながら、嗅覚受容体の活性化パターンと匂いの質（価値）の関係が解明され、匂い物質の化学構造からの匂いの質（価値）の予想や混合臭の匂い再構成が可能になれば、香りを生み出す産業に直結する。また、現在、マウスなど一部の動物について、社会行動や生理状態を制御するフェロモン的一种など特定のにおい分子に関する受容体の反応と行動との相関の解明¹²⁾が進んでいるが、これも受容体の反応または神経活動から行動の予測が可能になれば、様々な応用が可能になる。近年のデータサイエンスや機械学習の発展により、こういった課題にも取り組めるようになってきた。

2019年10月、Google社の人工知能研究チーム「Google Brain」は、分子の構造からにおいを推測するAIの開発を発表した。調香師による匂いの質の評価と分子構造の紐付けデータを活用した技術で、嗅覚の分子、神経メカニズムを利用するものではないが、嗅覚および匂い物質研究におけるデータサイエンス活用や嗅覚のデジタル化について、研究開発の進展とニーズを示す一例である。

嗅覚は、嗅覚受容体の多型による個人差や人それぞれの経験・文化に影響される香りの価値が影響し、個人差が大きい感覚でもある。産業への応用にあたっては、これらの要素も含む研究開発が必要となってくる。

臨床的には、嗅覚障害について、客観的な診断方法と根本的な治療方法がないことが問題となっている。嗅覚障害については、アレルギー性鼻炎や副鼻腔炎によって、においが嗅粘膜に届くルートを遮断されたことが原因であるものを除き、その診断法は問診などによる主観的なものが主であり、治療は嗅神経の再生を促して待つといった対処療法的なものである。COVID-19に罹患した後回復し、PCR検査で陰性が確認された後も18～45%の元患者で何らかの嗅覚障害が残存することからも、本課題の推進により、病態の解明が進むとともに、根本的な治療につながる技術の創出が期待される。

<味覚>

味覚においては、2016年にメダカにおいて、味物質を結合している状態で甘味受容体の立体構造が明らかになったほか¹³⁾、2018年に酸味の受容体が同定された^{14, 15)} ことにより、基本の五味（甘味、塩味、酸味、苦味、うま味）の受容体が判明したところであり、味覚受容のメカニズム解明に向けた研究は緒についたばかりである。視覚、聴覚、味覚、嗅覚、触覚といった五感の中でも、特に取り組みが遅れている感覚であり、食や食を通じた健康への関係が深く、産業への応用にも近い分野として期待されることから、動作メカニズムの解明には、五感の中でも早急に取り組むべき感覚である。感覚統合の理解に向けて、感覚種別の理解の足並みを揃える上でも、ここで、研究を加速しておくことが望まれる。

また、臨床的な観点では、味覚障害について、その診断方法や治療法が確立されておらず、現在の治療は対処療法となっている。味覚の受容メカニズムを支える分子、神経基盤を解明していくことで、味覚障害に対する新たな治療戦略の創出が期待される。

<触覚、痛覚>

触覚、痛覚においては、刺激を受け脊髄に情報を伝達する一次求心性神経が脊髄後角の神経に情報を伝達するが、近年の一細胞解析技術の高度化により、一次求心性神経は13種類存在するのに対し、脊髄後角には30種類のサブセットがあることがわかってきた。また、情報の伝達経路には神経細胞より数的にはるかに多いグリア細胞が存在し、神経活動へ大きな影響を与えることがわかってきた¹⁶⁾。このグリア細胞もまたヘテロな集団を構成していることや、その構成が発達などの過程で変遷していくことも知られてきた。侵害刺激の脳への伝達について、古くからの理解に新たな経路が加わる、または古くからの理解を覆すような知見が得

られる可能性がある。

小さな触刺激で痛みが出るアロデニアは、触覚が痛覚に変わるという現象が起こっており、脊髄後角神経の機能異常であると考えられているが、詳細なメカニズムは不明である。触覚、痛覚神経、グリア細胞の多様性と関連して、それぞれの機能や相互作用を解明することが、こういった慢性疼痛の病態解明や創薬ターゲットの発掘、新たな治療戦略に繋がる。

<内臓感覚>

内臓感覚は、各臓器内で生体情報を感知するシステムで、自律神経や生理機能の調整の柱になっている。内臓感覚は、空腹、渇き、吐き気、尿意など意識に上るものもあるが、例えば血圧など多くが意識に上らないうちに処理され、神経ネットワークの調整やそのフィードバック調整により、生体の恒常性、生命の維持に寄与している。ただし、腹胸部など身体の深いところで生じるという物理的なハードルもあり、計測技術や操作技術が未発達で、研究が困難であった。最近、その局所的な観察、操作技術が開発されたことから（後述）、今後、その情報感知の実態やメカニズム、疾患における異常が次々と発見されることが期待される。

本プロポーザルでは主としてヒトの生体感覚システムを研究開発ターゲットとしているが、感覚機能は生物の長い進化の過程で洗練されてきたものであり、他の生物の感覚器、感覚機能を理解することにより、ヒトの理解が進む場合もあり得る。したがって、本プロポーザル、特に課題1については、ヒトやそのモデル動物に限らず、ヒトの理解に資するその他の生物を含む研究開発があり得る。

本課題1では、感覚受容や脳への入力にフォーカスし、脳における情報処理機構はターゲットとして取り上げていないが、生体感覚システムが動作し、生体感覚システムが適切に機能し続けるためには、脳を介した感覚器の動作調整も必要であり、この調整が、感覚受容や入力情報に関与していることも考えられる。動作システムの解明においては、この動作調整機構の関与も加味した研究開発の例として、「生体感覚システムが機能し、恒常性が維持される仕組みの理解」を挙げており、ここでは、脳科学研究の知見、特に自律神経の調整に深く関与している視床下部、脳幹など、比較的低次の脳機能を司る部分に関する知見を含む開発が必要であると考えられる。

3.2 課題2：生体感覚システムと脳機能、全身機能との関係の解明

- ・ 生体感覚システムが脳機能、生理機能、疾患に与える影響の解析
- ・ 循環器疾患、代謝性疾患、がんなどの疾患による生体感覚システムの変化や異常の解明
- ・ 味覚受容体、嗅覚受容体の全身における役割の解明
- ・ 生体感覚システムにおいて、個別の感覚種を超えて存在する共通項の発掘

本課題に関係する例として、生体感覚システムと神経変性疾患との関係を挙げる。アルツハイマー病では高次脳機能と相関する脳波成分の γ 振動が低下することが知られているが、アルツハイマー病のモデルマウスに γ 振動と同じ40ヘルツの聴覚刺激を与えると記憶能力が向上し、さらに視覚刺激を加えることで効果がより増強したという報告がある¹⁷⁾。これは、聴覚からの刺激が、認知など高次の脳機能を活性化することだけでなく、物理的な刺激としても、疾患の改善に有用である可能性を示すもので、感覚器からの刺激により、非侵襲な治療が行える可能性を示している。また、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患の初

期に嗅覚障害が出現することが臨床的に明らかとなっている。その他にも、自閉スペクトラム症と触覚神経¹⁸⁾、がんと痛覚神経¹⁹⁻²¹⁾、微生物感染防御と痛覚神経²²⁾、視覚の刺激とサイトカインの発生²³⁾など、感覚機能以外の脳機能、生理機能および疾患と生体感覚システムとの関連性を示す知見が臨床で次々と見つかりつつある。これらの臨床的知見の根底にある分子、神経基盤を解明することで、感覚器疾患以外の疾患を生体感覚システムの制御により治療するという新しい治療戦略の創出が可能になる。その際、一つの治療方法として、前述したバイオエレクトロニクス医薬が挙げられる。バイオエレクトロニクス医薬の開発には、企業の参画が相次いでおりデバイスの開発が進んでいるが、一方で狙うべき治療標的の特定が重要な課題である。また、医療機器として承認されるためには、治療効果を示す分子、細胞機構の解明が欠かせない。

また、内臓感覚は、各臓器において生体内の変化、環境を感知するものである。嗅覚受容体、味覚受容体は、それぞれ鼻、舌以外の臓器で発現していることが知られており、各臓器において生体内環境の感知を行い、生体恒常性の維持に寄与しているものと考えられる。例えば、舌以外の各所に発現しているいくつかの味細胞は発現場所に応じて、気道の上皮細胞での微生物感染に対する免疫応答、胃酸の分泌促進による毒性成分の分解促進、小腸タフト細胞の寄生虫に対する免疫応答にそれぞれ寄与していることが知られているが、その機能が不明なものも多数存在する。

3.3 課題3：生体感覚システムの制御に向けた基盤技術の開発

- ・末梢神経の活動状態を計測し、広範囲、高分解能で計測するイメージング技術
- ・刺激に対する受容体の反応や末梢神経の活動状況を時系列データで取得する技術
- ・リガンド-受容体の反応予測を可能とする技術
- ・刺激に対する神経活動や応答（行動）を予測する技術
- ・生体感覚システムを*in vitro*で再現する技術（感覚受容体、オルガノイド、organ on chips）
- ・感覚（痛覚、嗅覚、味覚）を定量化する技術
- ・末梢神経の活動状態を検知し、可視化、定量化するデバイス
- ・生体内外で生体感覚システムに作用して、制御する技術およびデバイス

課題3では、課題1および課題2と並行し、課題1および課題2の推進にあたって必要となる技術および生体感覚システムの制御に向けて必要な基盤技術の開発を行う。

まず、課題1および課題2の推進にあたって必要となる技術について述べる。神経活動の観察、操作技術は、イメージング技術やオプトジェネティクス、ゲノム編集技術等の発展に伴って主に中枢神経を対象として進化してきた。脳での感覚情報処理をこれまでよりも詳細に見ることができるようになり、知見の蓄積も進んでいる。主に脳神経科学分野で発展してきたこれらの技術は、末梢神経活動の観察や局所的な操作に応用できる可能性が十分にあり、また、脳科学でこれまでに蓄積された膨大なデータや知見は、感覚による入力情報の接続先や出力結果として、ともに解析することにより、様々な示唆を与えてくれるはずである。ただし、本プロポーザルで目指す研究開発においては、一細胞レベルでかつ網羅的に神経活動等を計測し、局所的に制御して、生体感覚システムの理解と制御を行う必要がある。そのため、既存技術の大幅なブラッシュアップや特有の技術開発も必要となってくる。

生体感覚システムでは、常に変化する生体内外の環境情報を感知して働くため、生きた個体、細胞で、挙動を観察、操作、計測することが望まれる。複数の受容体や神経が同時にかつ相互作用しながら働く様子を

観察するためには、一細胞レベルの空間分解能で観察できること、さらに経時的な変化を計測することも必要で、広視野で時空間分解能の高いイメージング技術が必要である。取得するデータは膨大になるため、AIによる画像解析で、高速に解析し、シミュレーションに活用するなど、イメージング（実験）と機械学習、シミュレーション（計算）の統合も必要となってくる。

また、常に生きた個体を用いることは、個体差などを含め、様々な制約が伴うことから、安定して生体内と同様に機能する感覚受容体やオルガノイドの開発が必要となる。神経細胞は、そもそも生体から取り出すことが難しいという問題もある。現在のところ、感覚受容体もオルガノイドも生体内で示す感度や機能と同等に働くものは実現できていない。ここには、生体感覚システムの動作機構の理解が必要であり、課題1と並行して、進めていく必要がある。また、生命科学的なアプローチだけでなく、人体模倣システム（MPS：micro-physiological systems）等、工学系の知見、技術も併用して開発していくことが望ましい。

先に述べたように、末梢神経を対象とする観察、計測、操作、制御技術としては、中枢神経を対象として開発された、あるいは開発中の多くの技術を応用することができると考えられるが、頭蓋骨に囲まれた脳とは異なり、柔らかい身体深部に位置していることによる観察、計測の難しさなどが存在する。末梢神経の計測方法に関し、従来から存在する方法としては、ワイヤ電極を用いた手法がある。この方法では、神経繊維の束である末梢神経全体の活動は計測できるが、臓器別の活動状況や、個々の神経繊維の活動については、計測不能であるか、ごく一部の例外的な計測例しかない。これに対し、岡山大学の神谷らは、生きたマウス臓器内部の感覚神経の活動をカルシウムイメージングで観察する技術、およびアデノウイルスベクター（AAV）を用いた自律神経の遺伝学的な局所操作を開発し、乳がんの増大に自律神経が関係することを発見した²⁴⁾。この技術は、各種臓器において、従来の電氣的デバイスでは実現していない臓器内の神経の観察や操作を可能にすると見込まれる。

一方、生体感覚システムの制御に向けて必要な基盤技術としては、まず、感覚（痛覚、味覚、嗅覚）の定量化が挙げられる。刺激に対する神経活動や受容体の反応を詳細に取得し、モデル化することで、診断等に用いることが可能な客観的な測定、提示方法の開発が期待される。

また、生体感覚システムを利用した疾患の予防、治療を行うためのデバイス創出については、末梢神経の活動状況を生体内外でモニタリングするデバイスや、先に記載したニューロモジュレーション、神経入力型のBMIなど、末梢神経に刺激を与えることにより生体感覚システムを制御する技術などが挙げられる。方式としては、埋め込み式、非埋め込み式（皮膚への貼付など）のいずれも考えられるが、いずれにおいても、局所、選択的に制御、計測できることが期待される。

4 | 研究開発の推進方法および時間軸

4.1 推進方法

本戦略プロポーザルで提案する研究を推進するにあたり、とるべき推進方法を以下の（１）～（６）の項目で述べる。

（１）バーチャル型研究所の構築

これまでの感覚器別、階層別の研究体制を打破し、感覚をシステムとして理解し、感覚機能に限らない全身への展開、そして異分野を融合しての研究開発を進めるため、バーチャル型研究所の構築を提案する。バーチャル型研究所では、研究所長の下、必要な技術（神経操作、イメージング、データ解析）やノウハウを共有し、神経活動のデータなどを蓄積、共有していくことができる仕組みを構築し、研究のフェーズや進捗に併せて、異分野融合を含む共同研究を積極的に進めていくことで、研究の加速を図る。集中的に資金を投資し、多彩な人材を集めることで、従来とは異なる新たな研究分野として「生体感覚システム」を確立し、将来の成果展開に向け異分野への門戸拡大、人材の獲得を図る。

異分野、特に医学・生命科学外の分野との密な連携、共同研究の構築には、広い視野を持ち、研究領域および課題を俯瞰的、中長期的に見ることができるバーチャル研究所の所長やアドバイザーといった存在が重要である。研究所には、想定外の新たな成果が得られた際に、柔軟に研究計画の変更を検討し、最適な研究体制、研究費を手当する柔軟性も求められる。

以下には、バーチャル型研究所を必要とする背景と現状に即した研究体制作りを述べる。

感覚は、これまでその感覚の種類毎に研究されてきた。各感覚受容器の特殊性や物理的、化学的といった刺激の種類、また、その基本的な情報処理メカニズムの違いを考えたとき、この進め方は理にかなったものであると言える。そして、未だ多くの感覚器疾患で根本的な治療法や再建方法が確立されていないことから、最近の一細胞解析やイメージング技術等で得られた新たな知見をもって、各感覚内の分子、細胞の役割や詳細なメカニズムを改めて捉え直すことが必要で、感覚の種類別の研究開発を続けることには、今後も一定の意義があることは間違いない。しかしながら、ヒトの生体感覚システムを、各種感覚器から入力された信号が相互作用し、自律神経ネットワークを介して生体恒常性維持に関与するシステムの一つであると考え、感覚種別の研究開発では決して解くことのできない科学的問題が生じてくる。バーチャル型研究所により、個別の感覚種におけるメカニズム解明と並行して、こうした感覚種を越えた問題にも複数の感覚種の連携によって取り組み、感覚種を超えた情報処理の共通性の発見や発掘に向かうことができる体制を作る必要がある。

医学・生命科学分野を超えた異分野連携には、人材交流機会の少なさや、バックグラウンドの違いによる事象の捉え方のギャップ、言葉のギャップがあり、その連携には大きな努力を要する。すでに連携実績のある分野、親和性の高い分野間での連携からできるだけ自然に開始し、バーチャルラボ運営の中で、横展開していくことが望ましい。

例えば、視覚や聴覚は、感覚を生じる刺激が物理的な刺激であることを背景に、物理や工学との親和性が高く、すでに、人工視覚、人工内耳など人工感覚器の開発においては、工学との強い連携例がある。また、

内臓感覚の研究には、末梢神経の局所的操作、観察技術が必要となるため、神経プローブの開発など工学や材料分野との連携が欠かせない。主に中枢神経を対象として、神経プローブの開発に取り組んでいる工学研究者を取り込んで進めることが期待される。医学と工学との連携によりもの作りを行う際には、優先すべき機能や性能を特定し、作って、使うことでブラッシュアップしていく作業が必要であり、両者の対話が必要である。工学からのアプローチにより、生命科学から見たこれまでの課題に加え、新たな課題が明確になる可能性もある。両者が密にコミュニケーションを取りながら技術を完成させていける体制作りが必要である。

数理科学や情報科学との連携は、今後いずれの感覚においても必要であるが、嗅覚において、すでに取り組み例がある。機械学習を用いた受容体の反応予測や知覚の予測など情報科学との融合が進みつつある。得られたノウハウは、今後、同様に化学感覚である味覚研究に展開されることが期待される。

また、先に述べてきたように、個々の感覚においても、感覚機能が脳や全身の生理機能に影響することを踏まえると、感覚受容器において刺激の受容で生じた局所的な分子、細胞の反応が、次の階層でどのように処理されて伝達され、その結果としてなにが出力されるのか、階層をつないだシステム的研究が必要である。階層としては、生体内外からの刺激であるリガンド、感覚受容器で働く受容体をはじめとする感覚受容器内で働き刺激を電気信号に変換する分子、細胞機構、電気信号を伝える末梢神経、そして脊髄や脳の各階層があり、学術分野としてもそれぞれ相当する分野が存在している。最終的には、刺激の受容から伝達、処理、出力または応答までシステムとして理解することを目指す、特に出力との関係を念頭に2つ以上の階層、分野で連携した研究開発から開始していくことが考えられる。以上のような生体感覚システム研究を推進する上で重要な役割を果たす関連分野について、図5にまとめる。

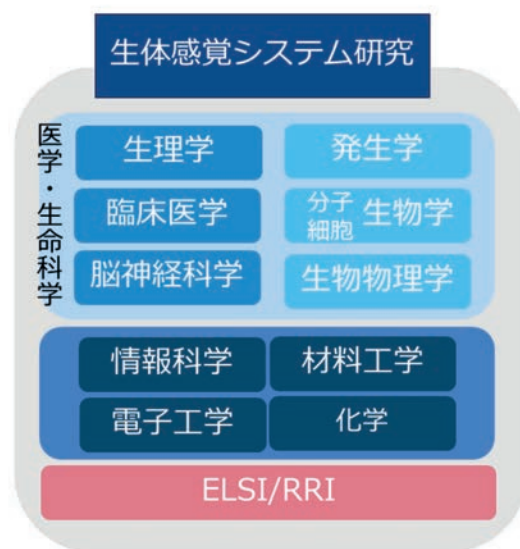


図5 生体感覚システム関連研究分野の例

(2) 人材育成

本プロポーザルで提案する研究開発の推進にあたっては、医学・生命科学分野内での異分野連携に留まらず、医学・生命科学と工学、情報科学、数理科学など、これまで交流が少なかった分野間の連携を必要としている。医学・生命科学と工学等の連携においては、互いの使用言語や言語化以前の分野内における常識、条件認識、価値観等の相違により、コミュニケーションそのものに努力が必要な場合が多い。感覚器研究は、生理学分野の研究者が古くから進めてきた研究分野であるが、光、音といった物理刺激はもちろん、いずれの感覚種も刺激が電気信号に変換されて伝達されることから、以前より工学デバイスでのアプローチが見られる分野でもある。それだけに、本プロポーザルをベースとした研究開発投資がなされることで、上記工学（電子工学、材料工学）、情報科学、数理科学、化学（天然物化学、ケミカルバイオロジー）をはじめとする様々な分野の研究者の参入の加速が期待される。バーチャル型研究所においてはこの機会を逃さず、医学・生命科学と異分野とを繋ぐ人材育成の場として機能することが期待される。

育成に向けては、研究者が医学・生命科学のバックグラウンドをもってアプローチする研究者・研究チームと、医学・生命科学以外、特に工学や情報科学のバックグラウンドをもってアプローチする研究者・研究チームとが、定期的な勉強会や意見交換を行って、相互理解を深めていくことなどが考えられる。このような交流を通じて、まずは、互いの使用言語や価値観等の相違を認識し、相互理解を深め、異分野に関心を持つ特に若手の研究者を育成することが望まれる。バーチャル型研究所においては、所長やアドバイザーが、マッチングを進める役割を担って共同研究に発展させ、異分野連携のモデルケースを作ること、異分野連携に積極的な人材や学際的知見を有する人材の育成の場となることが期待される。

(3) データベース構築

生体感覚システムにおいては、受容体の反応や神経活動など、各研究者による大規模なデータの取得が見込まれる。生体感覚システムの統合的な理解を目指す上で、これらのデータを統合的に解析し、新たな仮説を見出す作業が必要となる。そのためには、感覚種、情報伝達および処理の階層を越えて、データを相互に参照、利用可能なように一定のルールに基づいてデータを取得、処理、保存する必要がある。このルール作りには、将来的に目指すべき末梢神経ネットワークの全容の解明や中枢神経系との接続を見込んだ検討が必要である。また膨大なデータを長期に渡って蓄積可能な拠点の構築とその人的、資金的サポートも継続的に必要になってくる。前述したバーチャル型研究所の研究開発活動を支える基盤としては、各機関の機器や人的リソース、データを相互に、かつ有効に活用できるよう、研究者に依存する共同研究だけでなく、研究機関間でも協定を締結するなど、組織的な関係構築も検討する必要がある。

(4) 脳研究、臓器連関研究との連携、交流

各感覚機能の理解や感覚器疾患の克服のみに留めることなく、ヒトの生体感覚システムを各種感覚器から入力された信号が相互作用し、自律神経ネットワークを介して生体恒常性維持に関与するシステムの一つであると考え、統合的な理解を目指すのが、本プロポーザルの大きな特長である。その意味で、臓器連関研究との交流、連携は欠かせない。

また、日本においては、脳科学研究の大型ファンドや研究拠点が構築され、感覚機能研究もその一部として実施されているものがある。早期から、脳科学分野における感覚機能研究とも、その動向や課題を共有していくことにより、脳への入力における新たな課題発掘の機会になるとともに、入力と出力（応答）との関係の理解、感覚統合の理解に進展が期待される。

具体的には、臓器連関研究として、内閣府 ムーンショット型研究開発制度（令和2～11年度）の目標2

「2050年までに超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現」、脳科学研究として、AMED 脳とこころの研究推進プログラム（精神・神経疾患メカニズム解明プロジェクト、領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト、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、戦略的国際脳科学研究推進プログラム、脳科学研究戦略推進プログラム）（令和3～令和11年度）があり、これらのプログラムとの連携や交流を実施することが期待される。例えば、課題推進の中間地点から知見や意見の交換の場を設け、互いの課題を知り、人脈形成を図ることで、プログラム実施中および終了後の共同研究等による発展に繋がる礎を構築する。

（5）コンソーシアム等の活用

感覚機能は、生活に直結するだけに、その知見や技術は、医療のみならず、医療以外の産業にも活用されることが期待される。また、医療においても、非侵襲的なアプローチがしやすいことから、医療以外の企業の参入も期待できる。すでに産業界を巻き込んだ感覚研究コンソーシアムが立ち上がっていることから、このコンソーシアムを活用して、場合によっては、業種等を拡大しつつ、産と学を積極的につないでいくことが望ましい。本分野は社会的ニーズも多彩なものがあり、そういったニーズを直接把握している産と学が一堂に会する機会を持つことで、研究開発のターゲットや課題がますます明確になってくると考えられ、長期的な研究開発だけでなく、短期的にも成果を得て、社会に還元するサイクルができると期待される。

（6）ELSI/RRI への対応

感覚機能は、知覚、認知、感情といった精神機能の成立にも大きく関係し、QOL にも寄与する。また、認知症や自閉スペクトラム症といった脳神経疾患、障害とも関連していることがわかってきた。ただし、本プロポーザルによる研究開発は、ヒトゲノム研究のように生命の根源といった問題に迫るものでもなく、短期間で直接的に精神機能や生活に大きな影響を及ぼすものではないため、特段の対応を要するものではないが、脳科学等の研究開発に做った形で留意、対応していく必要がある。

一方、将来的にはBMI やVR といった新しいテクノロジーに貢献する分野でもあり、新たな治療方法や予防方法の創出に繋がれば、多くの人々の生活や行動を変えていくきっかけにもなるため、どのような技術を目指し、なにが可能になるのかなど、わかりやすく未来予測を発信していくことも考えられる。研究者の意識向上のためにも、バーチャル型研究所内において、研究開始の早期に専門家を交えた意見交換を行って、懸念される問題の有無や対外的な発信方法を検討する機会を設け、その後も定期的に意見交換を実施しながら、対外的な発信の継続も検討すべきと考える。

なお、第6期科学技術・イノベーション基本計画（令和3年3月26日閣議決定）では、「我が国が目指すべき Society 5.0 の未来社会像を、「持続可能性と強靱性を備え、国民の安全と安心を確保するとともに、一人ひとりが多様な幸せ（well-being）を実現できる社会」と表現し」、その実現に向けた科学技術・イノベーション政策の方向性の1つとして「総合知による社会変革」を掲げている。上記基本計画において、「総合知」は、人文・社会科学の知と自然科学の知の融合による人間や社会の総合的理解と課題解決に貢献する、とされている。本プロポーザルに関連する研究開発は、社会課題の解決に大きく貢献するものと考えられるが、上記した未来予測など、特に応用や社会実装にあたっては、検討段階から「総合知」も活用した取り組みが期待される。

4.2 時間軸

2019年に厚生労働省が策定した健康寿命延伸プランにおいては、2040年までに健康寿命を男女ともに2016年比で3年以上延伸する目標を掲げている。本プロポーザルは、この目標に大きく貢献できるアプローチの一つであり、例えば本プロポーザルの発行年である2021年から5～10年間、バーチャル型研究所を構築することによって、集中的かつ統合的に取り組むことで新たな研究の展開が期待でき、時間的にも2040年の効果が期待できる。

課題1～3は、相互に関連し、知見や技術を共有しながら進められるべきと考えるが、特に課題1は、課題2および3の基礎ともなる知見を提供するものであるため、初期に重点的に取り組むべきと考える。5～10年の集中的な取り組みにより、感覚器疾患の病態生理の解明を急速に進め、新規治療方法、補綴技術を確立する。

また、課題1と同時に課題2にも取り組み、10年後には、感覚の種類を超えた共通項あるいは差異を明確にするとともに、感覚機能が脳機能、生理機能、疾患に与える影響や、各種疾患が生体感覚システムに及ぼす変化、異常等を明らかにする。先に記載した通り、本プロポーザルの研究開発を連携すべき内閣府 ムーンショット型研究開発制度の目標2およびAMED 脳とこころの研究推進プログラムは、いずれも令和2～11年度を予定している。本プロポーザルに早期に取り組むことで、これらのプログラムとの連携、交流が可能になり、プログラム終了もほぼ同時期となることから、次の10年の課題を、足並みを揃えて検討、見直しすることが可能となる。

課題3からは、神経活動の局所的観察、計測技術が創出されてくるが、新たな技術により取得されるデータについても、長期に渡り、幅広く活用可能なよう、早期に標準化を検討し、データ蓄積が可能な体制を整える必要がある。また、制御技術を含めたデバイス開発は、ヒトへの適用を見据え、研究開発のスタートから5年後頃からは、医療機器の承認審査申請に必要なデータの取得、整備を行う必要があり、全く新しいデバイスである場合には、審査基準の策定に向けた議論を開始するよう早期に働きかけていく必要がある。

なお、海外においては、感覚器や感覚機能を統合的、包括的に研究しようとする動きは、まだ見られない。また、臓器連関や生体恒常性維持の観点で生体感覚システムを捉え、その分子神経基盤を明らかにしようとするプロジェクトはない。日本発のオリジナルな研究開発分野として、早期に集中的な取り組みを進め、発信することが求められる。

4.3 将来展望

本プロポーザルでは、2021年現在、すぐにでも取り組むべき今後5～10年の研究課題とその効果を提案してきた。図6に研究開発の時間軸と将来展望をまとめた。図6にも示したように、次の10年には、臓器連関や脳科学研究との本格連携、融合が期待される。

臓器連関については、特に課題2と課題3の知見を中心に、臓器連関や生体恒常性に主に液性因子を中心に取り組んできた課題やプログラムと本格的に融合しつつ、自律神経系の理解を深め、生体感覚システムを制

御することによる全く新しい全身の生理機能の制御方法、感覚器疾患に限らない疾患の治療方法を確立していく必要がある。特に、課題3による生体感覚システムの制御に向けた基盤技術開発は、順次、企業との共同研究による臨床への応用に向けた技術確立や、企業への技術導出による実装研究へと移行されることが期待される。

また、感覚の種類を超えた共通項あるいは差異をもって、知覚、認知、情動といった脳機能を生み出すマルチモーダルな「感覚統合」の実態解明に、脳科学研究との連携を深めて迫る。ヒトの感覚には、異なる種類の感覚が相互作用し、個別感覚の単なる和ではない新たな感覚を生じる現象や、入力した感覚種とは異なる種類の感覚が生じる現象、学習や記憶など脳によって情報が補われて生じる感覚など、クロスモーダル現象や錯覚、錯視と言われる現象が存在している。「感覚統合」に続いては、心理、認知科学といった分野も取り入れつつ、こういった現象の分子、神経基盤の解明に本格的に取り組むことが求められる。クロスモーダル現象等は、感覚を伝送、共有する技術や、クロスモーダル現象等を利用した異種感覚の入力によって特定の感覚機能を獲得、回復、増強する技術の開発などを目的に、ICTやロボティクスといった分野からも取り組まれている分野であり、医学・生命科学からの分子、神経基盤に立脚した科学的エビデンスと合わせて、研究開発を加速する。これらの研究開発は、VR、MR、ARといった技術がヒトの身体や脳に及ぼす影響を知り、効果的かつ安全、安心に活用するためにも必要とされる。また、ICTやロボティクスを用いた遠隔からの診断や治療、介護、予防、スマートホンを利用したデジタルセラピューティクス、セルフチェック、セルフケアといった産業への展開が期待される。

上記に加え、本プロポーザルで対象とした「感覚」の他に、筋肉や関節、腱など身体部位の位置や運動を司る深部感覚がある。次の段階では「感覚」の範囲を広げ、相互作用や入力と出力との関係を解明していくことも1つの大きなテーマとなる。現在、ロボティクスなどでは筋肉や関節といったいわゆる「運動」に関する分野の知見を活用した研究開発が盛んに実施されているが、10～20年後には、ここに運動の動機ともなる「感覚」に関する知見が加わることが予想される。

また、今後5～10年の研究開発によって、10年後には、臓器連関研究や脳科学研究との融合に進展する方向性を考えることができる。こうした融合研究により、短観的には難題と思われる生体感覚システムの局所的制御と特異的な効果発現を目指すことが可能になるかもしれない。具体的には、どこの末梢神経をどのように刺激（あるいは、抑制、脱抑制、調整等といった操作）すると、どのような生体感覚の変化が生じるかという問題について、精密な符合を整備することが考えられる。このためには、生体恒常性の理解と制御の基盤的知見として、自律神経（交感神経、副交感神経）および感覚神経を包含する末梢神経のカタログ「末梢神経アトラス」の作成といった大きな目標の設定が必要となるだろう。生体感覚システムの統合的理解の先にある大きなビジョンを見据えると、本プロポーザルによる研究課題の推進においても、以下の二点は重要な課題となると考えられる。

- ・ 刺激と末梢神経の対応を1ニューロンレベルで解明する
- ・ 特定の末梢神経を1ニューロンレベルで生体内外から局所的に操作するための技術開発

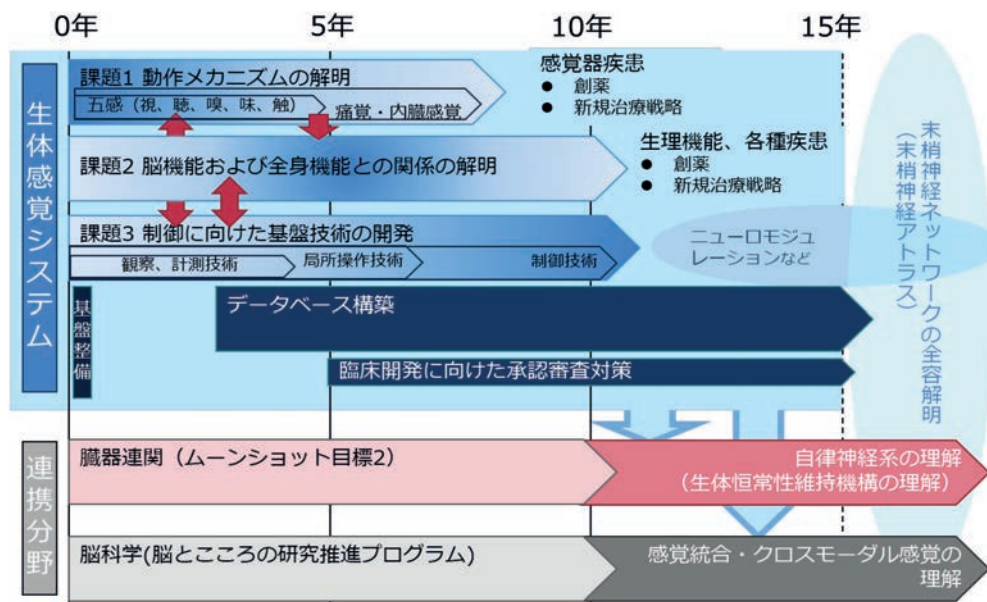


図6 研究開発の時間軸と将来展望

付録1 検討の経緯

国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）研究開発戦略センター（CRDS）では、2020年度の戦略スコープ検討委員会において、戦略プロポーザルを作成すべきテーマの候補として、本テーマを選定し、検討チームを発足させた。

本検討チームは2020年6月から活動を開始し、有識者インタビューやワークショップを開催し、本テーマの研究開発状況の把握や研究課題・方向性の議論を深めてきた。

以下に、有識者インタビューとワークショップの概要を記す。（所属、役職等は、インタビューまたはワークショップ開催時のもの）

（1）有識者インタビュー

本プロポーザルの作成にあたり、研究内容や推進体制、研究シーズ等について意見を聴衆するため、関連する研究領域に高い専門性を有する識者への個別インタビューを実施した。それを踏まえ、下記の勉強会、ワークショップを設計した。

（五十音順、敬称略）

合原 一幸	東京大学
池谷 裕二	東京大学大学院薬学系研究科
今井 猛	九州大学大学院医学研究院
岡部 繁男	東京大学大学院医学系研究科
風間 北斗	理化学研究所脳神経科学研究センター
加藤 総夫	東京慈恵会医科大学神経科学研究部
神谷 厚範	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
近藤 健二	東京大学大学院医学系研究科
重村 憲徳	九州大学歯学研究院
高橋 淑子	京都大学大学院理学研究科
竹内 昌治	東京大学生産技術研究所
竹内 春樹	東京大学大学院薬学系研究科
田中 徹	東北大学大学院医工学研究科
樽野 陽幸	京都府立医科大学大学院医学研究科
津田 誠	九州大学大学院薬学研究院
東原 和成	東京大学大学院農学生命科学研究科
富田 浩史	岩手大学理工学部
富永 真琴	自然科学研究機構 生理学研究科
西田 幸二	大阪大学大学院医学系研究科
二ノ宮 裕三	九州大学五感応用デバイス研究開発センター
橋本 武	オリンパス株式会社 先進光学技術開発
日比野 浩	新潟大学大学院医歯学総合研究科
藤岡 正人	慶應義塾大学医学部
古川 茂人	NTTコミュニケーション科学基礎研究所
古川 貴久	大阪大学蛋白質研究所

堀田 晴美	東京都健康長寿医療センター
松永 達雄	国立病院機構東京医療センター 臨床研究センター 感覚器センター
三坂 巧	東京大学大学院農学生命科学研究科
三林 浩二	東京医科歯科大学生体材料工学研究所
宮道 和成	理化学研究所生命機能科学研究センター
八代 嘉美	神奈川県立保健福祉大学

(2) 科学技術未来戦略ワークショップ

「生体感覚システム～神経系を介した理解と制御技術の創出～」

【日時】2020年11月29日(日) 14:00～19:00

【場所】AP市ヶ谷およびZoom

【プログラム】

(1) 開会挨拶:14:00-14:10 (10分)

谷口維紹 (CRDS)、武田憲昌 (文部科学省ライフサイエンス課)

(2) 開催趣旨説明:14:10-14:25 (15分)

山原恵子 (CRDS)、山口尚子 (文部科学省ライフサイエンス課)

(3) ショート講演:

感覚システム、末梢神経ネットワーク研究の意義と期待 (5分/人) 14:25-14:35

①岡部繁男 (東京大学大学院医学系研究科 教授):

脳科学から見た感覚システム、末梢神経ネットワーク研究

②永井良三 (自治医科大学 学長):

臓器ネットワーク、生体恒常性と感覚システム、末梢神経ネットワーク

(4) 話題提供:(発表10分/人+セッション毎に質疑) 14:35-17:45

①感覚システム、末梢神経ネットワークの制御に向けた基盤技術の開発 14:35-15:10

竹内昌治 (東京大学生産技術研究所 教授):

感覚、末梢神経研究へのバイオエンジニアリング技術の展開

田中徹 (東北大学大学院医工学研究科 教授):

感覚、末梢神経研究への工学的アプローチと展開

②末梢神経ネットワーク研究の動向と展望 15:10-16:00

高橋淑子 (京都大学大学院理学研究科 教授): 自律神経からの臓器連関、内臓感覚理解

神谷厚範 (岡山大学医学部 教授): 自律神経の制御による臓器機能調整と疾患

堀田晴美 (東京都健康長寿医療センター 研究部長):

末梢神経の刺激制御に基づく臓器機能調節

③感覚研究の動向と応用 16:20-17:45

西田幸二 (大阪大学大学院医学系研究科 教授): 視覚

日比野浩 (新潟大学医学部 教授): 聴覚

東原和成 (東京大学大学院農学生命科学研究科 教授): 嗅覚

樽野陽幸 (京都府立医科大学大学院医学研究科 教授): 味覚

津田誠 (九州大学大学院薬学研究院 教授): 触覚、痛覚

風間北斗 (理化学研究所CBS チームリーダー): 感覚研究への数理科学の応用

(5) 総合討論（ファシリテータ 岡部繁男）：17:45-18:55

討論にあたって

佐藤悠樹（文科省ライフサイエンス課）

鈴木至（AMED 革新的先端研究開発課）

コメンテータからのコメント

加藤総夫（東京慈恵会医科大学 教授）

古川茂人（NTTコミュニケーション科学基礎研究所 部長）

八代嘉美（神奈川県立保健福祉大学 教授）

論点1：感覚機能をシステムとして理解、研究する意義

論点2：感覚横断的に研究を進めることによる効果

論点3：論点1、2の効果を生む体制作り、異分野融合、複数の技術連携を推進する仕組み

(6) 閉会挨拶：18:55-19:00（5分）

永井良三（CRDS）、武田憲昌（文科省ライフサイエンス課）

付録2 国内外の状況

(1) 海外の状況

<米国>

NSF (国立科学財団)

- ▶ Brain initi: 嗅覚による探知行動のメカニズム、昆虫の嗅覚神経回路の解析、ほ乳類の嗅覚の認知と意味づけの仕組みの解明など。(2015-2019年 約16億円)

NIH (国立衛生研究所)

- ▶ 常設の機関として、以下が設置されている

NIDCD (National Institute on Deafness and Other Communication Disorder):

聴覚・平衡、味覚、嗅覚等に関する基礎～応用まで(2019年 約521億円)

NEI (National Eye Institution): 視覚に関する基礎～応用まで(2019年 約875億円)

- ▶ Stimulating Peripheral Activity to Relieve Conditions (SPARK):

末梢神経システムの基礎的理解と神経の電氣的活動の制御を介した疾患の治療

(バイオエレクトロニック医薬を目指したプログラム。)

DARPA (国防高等研究計画局)

- ▶ Neural Engineering System Design (NESD):

ニューロンとの双方向通信が可能なインターフェース開発を実施(2017年～4年間 約70億円)。

視覚や聴覚・言語をターゲットとし、大脳皮質への埋め込み、または体外装着可能な5センチ玉2枚程度のサイズで100万以上のニューロン活動の読み取りと10万以上のニューロンへの書き込みなどを目標としている。

モネル化学感覚研究所

1968年設立の非営利研究機関。味覚、嗅覚を中心に、皮膚を含む化学感覚に関する研究を実施。

(2018年 約15億円)

<EU>

Horizon2020

- ▶ Nano Smell: において、脳での嗅覚認知、嗅覚ディスプレイの開発を実施。

(2015-2019年 約5億円)

(2) 国内の状況

日本国内において、本プロポーザルに関係の深い感覚機能研究に関するファンドを図7にまとめた。以下に具体的に記す。

文部科学省 科学研究費助成事業

新学術領域「温度を基軸とした生命現象の統合的理解」(2015-2019年)

温度感覚に焦点を当て、細胞が温度を感知し、個体レベルでの体温・代謝調節、生体リズム調節、行動制御などの生理現象を生じるメカニズムの解明を目指した研究開発が実施された。

JST ERATO「東原化学感覚プロジェクト」(2012-2018年)

JST 未来社会創造事業「香りの機能拡張によるヒューメインな社会の実現」(2017年-)

「匂い」「味」「フェロモン」といった化学感覚シグナルが情動や行動を引き起こすまでの生体内のメカニズムを、モデル生物として主にマウスを用いた研究が展開され、匂いおよび嗅覚システムの理解が大きく進んだ。

その他、以下のプログラムなどにおいて、個別に研究開発課題が推進中、または実施完了している。

- ・AMED「脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創出」領域（2009-2016年）
- ・JST ERATO「竹内バイオ融合プロジェクト」(2010-2016)
- ・AMED-CREST「メカノバイオロジー機構の解明による革新的医療機器及び医療技術の創出」領域（2015年-）
- ・JST CREST「光の特性を活用した生命機能の時空間制御技術の開発と応用」領域（2016年-）
- ・科学研究費助成事業 新学術領域「化学コミュニケーションのフロンティア」(2017-2021年)

また、臓器連関（生体恒常性、自律神経）については、以下のプログラムにおいて、研究開発課題が推進されている。

- ・AMED-CREST「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」領域（2012～2019年）
 - ▶迷走神経を介した臓器連関ネットワークにおける免疫・代謝機能の解明（東北大学 片桐秀樹）
 - ▶自律神経による免疫・血管・骨格筋の制御とエネルギー代謝の関連、生体の恒常性における自律神経制御に関する研究（宮崎大学 中里雅光）
 - ▶腸と脳の機能的連関の解明、内臓の恒常性関連疾患の治療法や予防法の開発（京都大学 高橋淑子）
- ・AMED-PRIME「メカノバイオロジー機構の解明による革新的医療機器及び医療技術の創出」領域（2015年-）
 - ▶「圧反射求心性神経のメカノバイオロジー機構の解明と神経操作医療の試作」(岡山大学 神谷厚範)
- ・内閣府 ムーンショット型研究開発制度
 - 目標2 2050年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現
 - ▶「恒常性の理解と制御による糖尿病および併発疾患の克服」(東北大学 片桐秀樹)

感覚器研究に関する学会、コンソーシアムとしては、以下がある。

- ・日本味と匂い学会：会員数 629名、法人会員 22法人（2020年11月現在、学会名鑑より）
- ・感覚研究コンソーシアム：会員数（アカデミア）135名、法人会員 11法人（2020年9月現在）

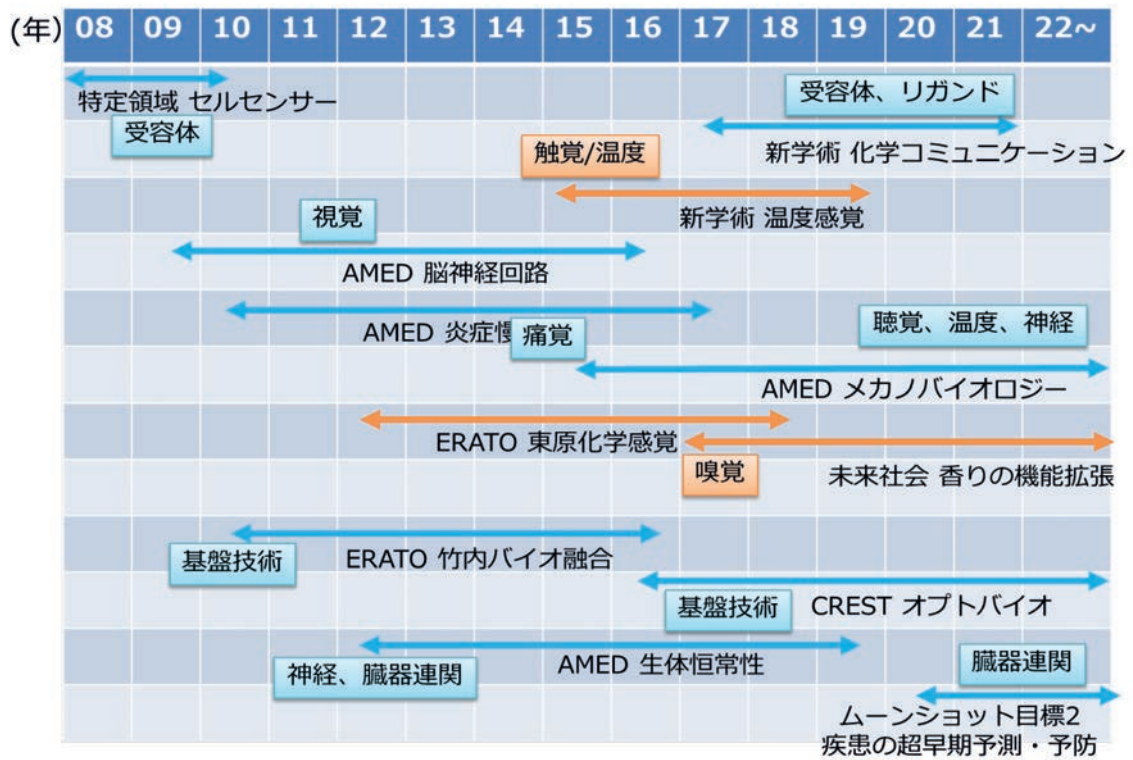


図7 国内の公的研究開発プログラムの状況

付録3 論文動向

図8～9に本プロポーザルに関連の深い研究に関する論文数のデータを示す。データは、Scopusにおいて検索ワードを設定し、2020年10月に検索した結果であり、検索ワード毎に、2000年から2019年までの出版年別と国別の論文数を示している。



図8 論文動向（1）

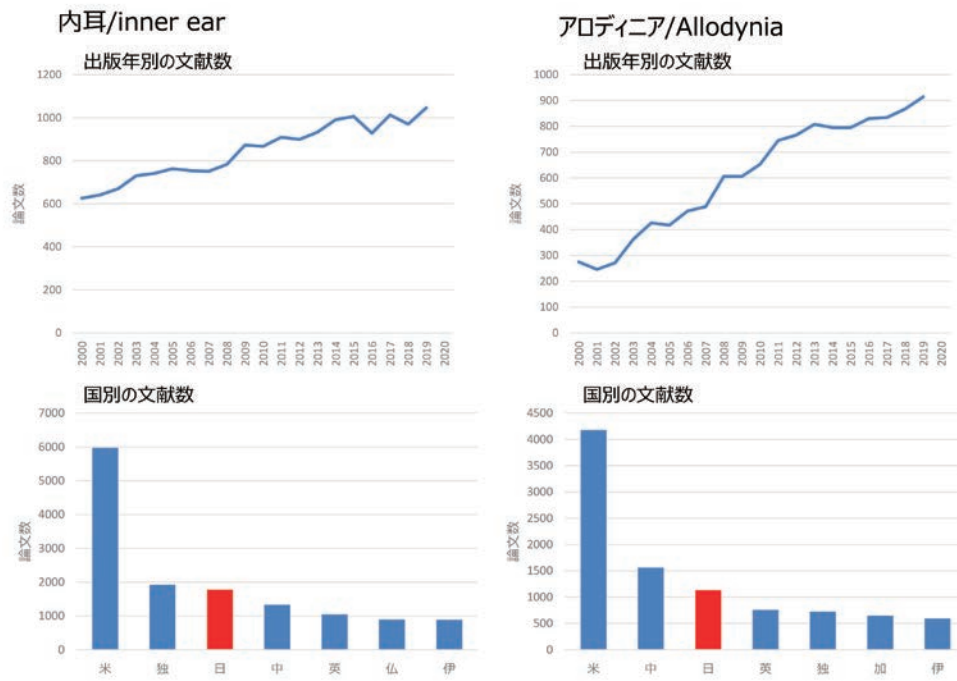


図9 論文動向（2）

付録4 参考文献

- 1) https://www.santen.co.jp/ja/ir/document/pdf/mtg2021_Strategy_briefing.pdf
(2021年9月アクセス)
- 2) Burton, M. J. et al., The *Lancet Global Health* Commission on Global Eye Health: vision beyond 2021 *Lancet Glob Health* 9 (2021) :e489. doi: 10.1016/S2214-109X (20) 30488-5
- 3) <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>
(2021年9月アクセス)
- 4) <https://www.who.int/publications/i/item/9789241516570> (2021年5月アクセス)
- 5) <https://www.who.int/publications/i/item/world-report-on-hearing> (2021年5月アクセス)
- 6) Buck, L. and Axel, R. "A novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition." *Cell* 65 (1991) : 175. doi:10.1016/0092-8674 (91) 90418-x.
- 7) Nomura, K. et al., "All-electrical Ca²⁺-independent signal transduction mediates attractive sodium taste in taste buds." *Neuron* 106 (2020) :816. doi:10.1016/j.neuron.2020.03.006.
- 8) Caterina, M. J. et al., "The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway." *Nature* 389 (1997) : 816. doi:10.1038/39807.
- 9) Ikeda, R. et al., "Merkel cells transduce and encode tactile stimuli to drive A β -afferent impulses." *Cell* 157 (2014) : 664. doi:10.1016/j.cell.2014.02.026.
- 10) Yasumatsu, K. et al., "Fatty acid taste quality information via GPR120 in the anterior tongue of mice." *Acta Physiologica* 226 (2018) :e13215. doi:10.1111/apha.13215.
- 11) Baden, T. et al., "The functional diversity of retinal ganglion cells in the mouse." *Nature* 529 (2016) : 345. doi:10.1038/nature16468.
- 12) Ishii, K. et al., "A labeled-line neural circuit for pheromone-mediated sexual behaviors in mice." *Neuron* 95 (2017) : 123. doi:10.1016/j.neuron.2017.05.038.
- 13) Nuemket, N. et al. "Structural basis for perception of diverse chemical substances by T1r taste receptors." *Nat Commun* 8, (2017) : 15530.
- 14) Tu, Y. H. et al., "An evolutionarily conserved gene family encodes proton-selective ion channels." *Science* 359 (2018) : 1047. DOI: 10.1126/science.aao3264.
- 15) Zhang, J. et al., "Sour sensing from the tongue to the brain." *Cell* 179 (2019) :392. doi: 10.1016/j.cell.2019.08.031.
- 16) Inoue, K. and Tsuda, M. "Microglia in neuropathic pain: cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential." *Nat Rev Neurosci* 19 (2018) :138.
- 17) Martorell, A. J. et al., "Multi-sensory gamma stimulation ameliorates alzheimer's-associated pathology and improves cognition." *Cell* 177 (2019) : 256. doi: 10.1016/j.cell.2019.02.014
- 18) Orefice, L. L. et al., "Targeting peripheral somatosensory neurons to improve tactile-related phenotypes in ASD models." *Cell* 178 (2019) : 867. doi:10.1016/j.cell.2019.07.024.
- 19) Baral, P., S Udit and Chiu, I. M. "Pain and immunity: implications for host defence" *Nat Rev Immunol* 19 (2019) :433-447. doi:10.1038/s41577-019-0147-2
- 20) Selvaraj, D. et al., "A functional role for VEGFR1 expressed in peripheral sensory neurons in cancer pain", *Cancer Cell* 27 (2015) : 780. doi:10.1016/j.ccell.2015.04.017

- 21) Chen, G. et al., "PD-L1 inhibits acute and chronic pain by suppressing nociceptive neuron activity via PD-1" *Nat Neurosci* 20 (2017) : 917. doi:10.1038/nn.4571
- 22) Lai, N. Y. et al., "Gut-innervating nociceptor neurons regulate Peyer's patch microfold cells and SFB levels to mediate salmonella host defense." *Cell* 180 (2020) : 33. doi:10.1016/j.cell.2019.11.014.
- 23) Garza, K. M., et al., "Gamma visual stimulation induces a neuroimmune signaling profile distinct from acute neuroinflammation." *J Neurosci* 40 (2019) : 1211. doi:10.1523/jneurosci.1511-19.2019.
- 24) Kamiya, A. et al., "Genetic manipulation of autonomic nerve fiber innervation and activity and its effect on breast cancer progression." *Nat Neurosci* 22 (2019) : 1289. doi:10.1038/s41593-019-0430-3.

作成メンバー

総括責任者	永井 良三	上席フェロー	(ライフサイエンス・臨床医学ユニット)
	谷口 維紹	フェロー	(同上)
リーダー メンバー	山原 恵子	フェロー	(同上)
	辻 真博	フェロー	(同上)
	中村 輝郎	フェロー	(同上)
	宮藺 侑也	フェロー	(同上)
	桑原 明日香	フェロー	(同上)
	井上 貴文	特任フェロー	(同上)
	荒岡 礼	フェロー	(ナノテクノロジー・材料ユニット)
	田辺 秀	主任調査員	(戦略研究推進部)

戦略プロポーザル

CRDS-FY2021-SP-05

生体感覚システム

～受容からの統合的理解と制御に向けた基盤技術の創出～

STRATEGIC PROPOSAL

Deciphering the sensory systems:

from its comprehensive understanding to developing the core technologies for innovative applications

令和3年9月 September, 2021

978-4-88890-761-3

国立研究開発法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター

Center for Research and Development Strategy, Japan Science and Technology Agency

〒102-0076 東京都千代田区五番町7 K's 五番町

電話 03-5214-7481

E-mail crds@jst.go.jp

<https://www.jst.go.jp/crds/>

本書は著作権法等によって著作権が保護された著作物です。

著作権法で認められた場合を除き、本書の全部又は一部を許可無く複写・複製することを禁じます。

引用を行う際は、必ず出典を記述願います。

This publication is protected by copyright law and international treaties.

No part of this publication may be copied or reproduced in any form or by any means without permission of JST, except to the extent permitted by applicable law.

Any quotations must be appropriately acknowledged.

If you wish to copy, reproduce, display or otherwise use this publication, please contact crds@jst.go.jp.

FOR THE FUTURE OF
SCIENCE AND
SOCIETY



<https://www.jst.go.jp/crds/>