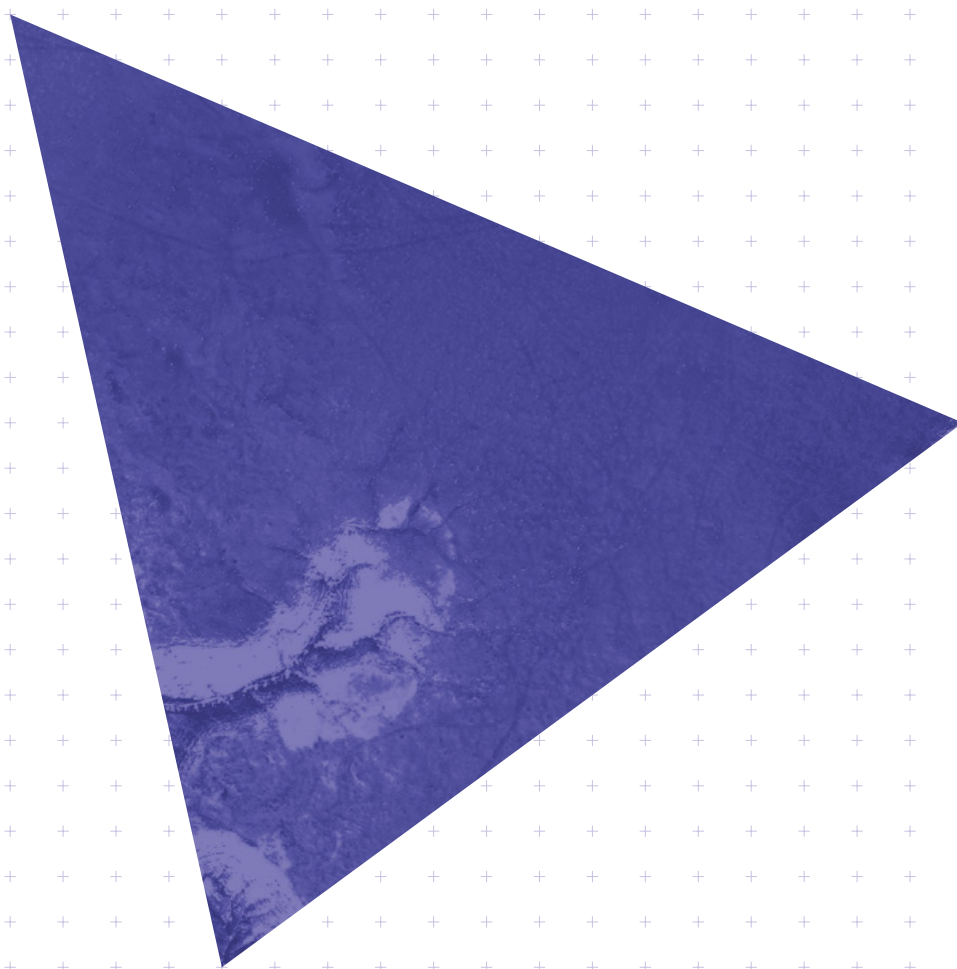


科学技術未来戦略ワークショップ報告書

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～

2020年11月29日開催



エグゼクティブサマリー

本報告書は、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）が2020年11月29日に開催した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～」に関するものである。

CRDS では国内外の科学技術動向及びそれらに関する政策動向の俯瞰、分析に基づき、課題を抽出し、研究開発戦略の提言を行っている。今回、超高齢社会である我が国における社会的課題の解決、サイエンスおよび健康・医療をはじめとする産業の観点で大きなインパクトが予想されるテーマとして、「生体感覚システム」研究の重要性について、今後の研究開発戦略に向けた深掘り調査を実施した。本ワークショップ（以下「WS」）報告書は関連分野で活躍している研究者に現状と展望を述べていただき、それに基づいた議論の結果を纏めたものである。

WSでは、「生体感覚システム」に関するCRDSからの課題を提示し、関連する研究について当該課題に関与する研究者から発表をいただくとともに、それぞれについて議論を行った。

実際の課題としては、（1）生活の質（QOL）の維持、向上に大きく影響するヒトの感覚機能について、生体感覚システムの「動作メカニズムの解明」、「全身機能との関係解明」、および「制御に向けた基盤技術の開発」を推進することの意義、（2）これらの研究の推進による、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、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、誰もが心豊かで快適な生活を送れる社会の実現、である。

なお、ここで、「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。また、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）とした。

これらの課題について、感覚機能をシステムとして理解、研究する意義、方策、感覚横断的に研究を進めることによる効果、科学的、社会・経済インパクト、わが国が推進すべき領域、研究体制などについての議論の結果を集約する。

- ・近年、感覚と全身の生理機能、疾患との関係が多数報告されており、末梢の感覚器だけに留まらない研究の必要性が高まっていることが認識された。
- ・感覚器や各臓器で取得した情報は生体恒常性維持のための重要な情報源である。
- ・これらを踏まえると、感覚研究の新展開として、全身の生理機能や末梢臓器、疾患との関係解明が挙げられる。これらからは、疾患の新しい治療法、予防法開発が期待される。
- ・感覚の種類を超えて存在する共通の情報処理メカニズムの解明は、「感覚統合」の実証や実態の解明につながり、ひいては、知覚、認知、情動など脳機能の理解と産業への応用に結びつくと期待される。
- ・研究開発体制としては、脳科学との連携の他、人工感覚器・新規インターフェースの開発、イメージング、神経操作技術の開発などの観点から、工学との連携が重要である。
- ・また、網羅的な神経活動データの取得とデータベース構築、さらにこれらの時系列で膨大な情報量のイメージングデータ解析が見込まれ、情報科学との連携、またデータ駆動型研究への取り組みが必要である。

これらの議論・結果を踏まえ、CRDSでは国として重点的に推進すべき研究領域と具体的研究開発課題を検討し、研究開発の推進方法も含めた戦略プロポーザルとしてまとめつつ、関係府省や産業界・学界等に提案を行ってきた。戦略プロポーザルは「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～」として2021年9月に発行、公表済みである。

目次

1	趣旨説明	1
2	ショート講演	3
2.1	感覚システム、末梢神経ネットワーク研究の意義と期待 岡部 繁男（東京大学大学院医学系研究科 教授）	3
2.2	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 永井 良三（自治医科大学 学長）	7
3	話題提供	10
3.1	セッション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	10
3.1.1	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 竹内 昌治（東京大学大学院情報理工学系研究科 教授）	10
3.1.2	感覚、末梢神経研究への工学的アプローチと展開 田中 徹（東北大学大学院医工学研究科 教授）	12
3.1.3	質疑応答	15
3.2	セッション2 末梢神経ネットワーク研究の動向と展望	16
3.2.1	「第二の脳」腸管神経系： 蠕動運動を制御する高次レベルの協働制御機構 高橋 淑子（京都大学大学院理学研究科 教授）	16
3.2.2	自律神経の制御による臓器機能調整と疾患 神谷 厚範（岡山大学医学部 教授）	21
3.2.3	末梢神経の刺激制御に基づく臓器機能調節 堀田 晴美（東京都健康長寿医療センター 研究部長）	24
3.2.4	質疑応答	29
3.3	セッション3 感覚研究の動向と応用	30
3.3.1	これからの感覚器研究（視覚） ～感覚器の新たな役割 生体感覚システム～ 西田 幸二（大阪大学大学院医学系研究科 教授）	30
3.3.2	聴覚～難聴の克服と心豊かで幸せな未来社会の実現に向けて～ 日比野 浩（新潟大学大学院医歯学総合研究科 教授）	34
3.3.3	嗅覚 東原 和成（東京大学大学院農学生命科学研究科 教授）	38

3.3.4	味覚～健やかで心豊かに生活できる活力ある社会を目指して～ 樽野 陽幸（京都府立医科大学大学院医学研究科 教授）	44
3.3.5	触覚・痛覚 津田 誠（九州大学大学院薬学研究院 教授）	49
3.3.6	感覚研究への数理科学の応用 風間 北斗（理化学研究所 CBS チームリーダー）	53
3.3.7	質疑応答	57
4	コメンテータからのコメント	59
5	総合討論	63
付録	ワークショップ概要	68

（所属・役職はワークショップ開催当時のもの）

1 | 趣旨説明

山原 恵子 (JST CRDS)

CRDSは公的なシンクタンクとして、科学技術分野を広く俯瞰した上で国が推進すべき重要だと判断されるテーマに関し深掘り調査の上、提言として研究開発戦略をまとめて、関係各省に働きかけていく活動をしている。本日はその中で、提言の候補として抽出した「生体感覚システム」に関する深掘り調査の一環として開催したワークショップである。本日は、このワークショップを通じて、国が推進すべきテーマとして、この提言案、方向性が妥当か、検証したい。また、様々な最新の情報、御意見、アイデアをいただいて、提言の充実を図りたい。

まず「生体感覚システム」の定義であるが、「感覚」としては、五感+痛覚、また内臓感覚といったものを対象とし、「生体感覚システム」としては、感覚器、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、恒常性が維持される仕組みとしている。提言案（仮説）として、ここで定義した感覚システムに関し、動作メカニズムの解明、全身機能との関係、それから制御に向けた基盤技術開発を推進することによって、感覚器疾患の克服はもちろん、健康維持につながるような知的基盤の創出に寄与するものと考えている。

提言（案）の概要

- ◆生活の質（QOL）に密接に関係する感覚機能について、感覚器、臓器と末梢神経ネットワークで構成され、感覚機能が動作し恒常性が維持される仕組みを生体感覚システムとする。
- ◆生体感覚システムに関する、「動作メカニズムの解明」、「全身機能との関係解明」、および「制御に向けた基盤技術の開発」を推進する。
- ◆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を実現する

0

図1 「生体感覚システム」の研究開発に関する提言案の概要（仮説）

これまでの感覚研究における取組状況は、中枢に到達した感覚を対象として、脳神経科学や各種疾患の研究の一部として取り上げられてきている状況で、感覚そのもの、特に入口からをターゲットにした研究は少なかった。その背景として「感覚の教科書的な理解は済んでいる」という認識があった。ただ、応用はどうか、と考えたときには、まだ十分に応用研究の域に達していない。また、最近の技術の発達によって従来の理解、教科書的だと思っていた理解を超えた知見が次々発見されている状況にある。さらに、内臓感覚に関しては、

臓器連関から関心が高まっているが、あまり基礎的なところも分かっていない状況にあると認識している。感覚の種類によって理解の度合いや産業利用のレベル感に差があるが、大雑把にまとめると、五感、痛覚に関しては、教科書的理解は進んでいるものの、疾患克服、産業利用を考えるとまだそこに向かって研究開発が必要であろうと思う。また、内臓感覚に関しては、基礎からしっかり丁寧に見ていくことが必要であると考えている。

感覚研究の応用に向けて、共通することとしては、感覚システムが機能するために必要十分な要素の理解がまだ不足している。また、そもそも計測、操作技術が不十分であって、これらの研究を進めるにあたって、技術が不足しているところがあると考えている。

そこで、生体感覚システム研究としては、課題例として、以下のものがあると考えている。

研究開発課題（例）

課題1：感覚システムの動作、維持メカニズムの解明

- 感覚器～神経回路（末梢神経～中枢神経）における情報受容、情報処理機構解明
- 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（形態、配置、調整機構）
- 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：感覚システムと全身機能との関係の解明

- 感覚が内臓臓器や生理機能、疾患に与える影響の解析
- 味覚受容体の全身における役割の解明

課題3：感覚システムの制御に向けた基盤技術の開発

- 感覚受容体をin vitroで安定的に発現する技術の開発
- リガンドー受容体の反応予測を可能とする技術の開発
- 末梢神経の活動状態を計測し、広範囲、リアルタイムで可視化、定量化する技術の開発
- 刺激に対し、神経活動や応答（行動）を予測する技術の開発

五感、痛覚は、疾患の克服、産業利用に向けて応用研究を！
内臓感覚は、基礎的な理解から着手。

1

図2 研究開発課題（例）

五感、痛覚に関しては応用研究、内臓感覚は基礎から着手していく必要があると思っているが、これらの研究を進めることによって、臓器連関あるいは脳研究にも寄与するような科学技術的效果があるのではないかと考えている。

今日のWSでは、感覚システムを研究することによって、どのような科学技術的效果が得られるのか、それから、どのように推進をしていくと効果が出るのかといったこと、それから成果の展開先についてもアイデアをいただきたい。また、提言に向けては、感覚機能をシステムとして理解することの意義、その方策、感覚横断的に研究を進めることによる効果といったことを検討、議論したい。その際、臓器連関を司る末梢神経ネットワーク全体にも広げて検討、議論していきたいと考えている。

2 | ショート講演

2.1 感覚システム、末梢神経ネットワーク研究の意義と期待

岡部 繁男（東京大学大学院医学系研究科 教授）

今回は、この感覚器研究というものが脳科学者から見てどのように見えているのかをお話したい。

3つポイントがあると思っている。まず、感覚器研究の医学・生物学研究における位置づけ、感覚器研究と脳科学の研究、最後に、こうした感覚器研究、脳研究、末梢器官の研究の将来性をどう考えるのかということになる。

1. 感覚器研究の医学・生物学研究における位置づけ		
1960年から2020年の60年間のノーベル医学生理学賞の歴史で		
中枢神経系関連の受賞は4回		
感覚器研究の受賞は4回		
臓器連関研究の受賞は2回		
Year	Winners	Subjects
1961	Georg von Békésy	discoveries of the physical mechanism of stimulation within the cochlea
1962	Sir John Carew Eccles, Alan Lloyd Hodgkin and Andrew Fielding Huxley	discoveries concerning the ionic mechanisms involved in excitation and inhibition in the peripheral and central portions of the nerve cell membrane
1967	Ragnar Granit, Haldan Keffer Hartline and George Wald	discoveries concerning the primary physiological and chemical visual processes in the eye
1977	Roger Guillemin and Andrew V. Schally	discoveries concerning the peptide hormone production of the brain
1981	David H. Hubel and Torsten N. Wiesel	discoveries concerning information processing in the visual system
1986	Stanley Cohen and Rita Levi-Montalcini	discoveries of growth factors
1991	Erwin Neher and Bert Sakmann	discoveries concerning the function of single ion channels in cells
2000	Arvid Carlsson, Paul Greengard and Eric R. Kandel	discoveries concerning signal transduction in the nervous system
2004	Richard Axel and Linda B. Buck	discoveries of odorant receptors and the organization of the olfactory system
2014	John O'Keefe, May-Britt Moser and Edvard I. Moser	discoveries of cells that constitute a positioning system in the brain

図1 感覚器研究の医学・生物学研究における位置づけ

まず1番目であるが、1960年から2020年までの60年間のノーベル医学生理学賞から、脳、感覚に関係するものを挙げてみると（図1）、中枢神経系関連の受賞が4回、感覚器研究の受賞が4回。どちらかという臓器連関、末梢神経に関連するものの受賞が2回であり、こういった研究分野の中で、感覚器研究が大きなパーセンテージを占めてきたことが分かる。この歴史から、もう一つ言えることは、感覚器研究というのは必ず脳の研究と結びついて、大きな研究成果になっている。例えば、ヒューベルとウィーゼルの視覚の研究は、入力としては視覚であるが、それが実際脳の中でどのような情報処理を行っているのかというところまで話が広がったことから、このような成果になった。

2. 感覚器研究と脳科学の関係

感覚器は外界からの情報を常に正しく脳に受け渡し、
脳はそれをどのように処理するべきかを常に知っている？

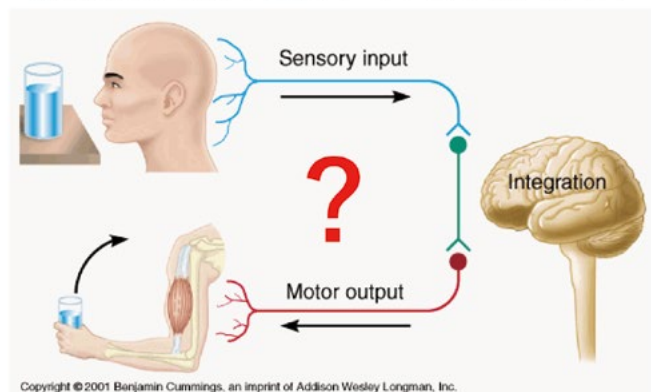


図2 感覚器研究と脳科学の関係（1）

2番目は、脳科学から見て、感覚器研究というものがどのように位置づけられるのかということである。感覚器について、外国の中学生ぐらいに向けた模式図では、人がコップを見て、コップの情報が正しく脳に伝わって、その正しく伝わった情報を基にしてコップに手が届く絵が描かれている。中学生ぐらいの方だとこれで一応納得してもらえるが、実際の脳研究というのは、こうではないということがよく分かってきている。

2. 感覚器研究と脳科学の関係

環境による制御や感覚器と脳の相互作用の重要性

感覚器障害への対応、教育手法の開発、
コミュニケーション技術の開発など

運動・行動と感覚は一体として機能する

サッケード：眼球は常に動いており、
動くことで良く見える



サッケードの産業応用

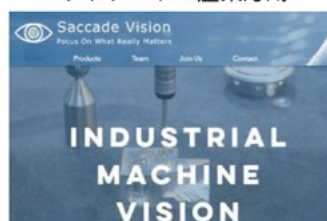


図3 感覚器研究と脳科学の関係（2）

例えば、裏側が空洞になったお面で、出っ張っているほうが見えている画像、横から見たところ、後ろから

見たところで、最後に裏から見た絵だが（図3右）、これが凹んで見える人はいない。人間の視覚は生後のいろいろな経験が形づくられていて、物理的に凹んでいることですら経験によって制御されて、そういうふうに見えるということを示している。したがって、感覚器障害への対応、教育手法、コミュニケーションといったことを考えると、目と脳を切り離して考えることにはほとんど意味がないことを示している。これも視覚の例であるが、目は常に動いている。左のこの少女の顔を我々が見るときには、視線の先を見ていると、右のように常に揺れ動いている。そして顔の中の目、口といった重要な部分を常に注視している。この動きを全部止めてしまうと、実は物を見ることができないことが分かっていて、我々は眼球を動かすことによって物を見ているということも分かってきている。こういったことは実際に産業応用されていて、産業用のマシンビジョンをこういうサッケードの原理に基づいて作るということも始めており、応用としての価値がある研究だと言える。

最後に、感覚器研究、脳科学研究、末梢研究の将来性であるが、OECDが昨年末にレコメンデーションを出した（<https://legalinstruments.oecd.org/en/instruments/OECD-LEGAL-0457>, 2021年3月10日アクセス）。ニューロテクノロジーに関し、今後、社会的応用が広がり、それに対してどう考えればいいかを規定したレコメンデーションになっている。

ターゲットとしては、感覚器操作技術として、網膜再生、人工網膜、人工内耳、平衡感覚への介入、運動・異動支援技術として、深部知覚の制御、神経疾患治療技術に関連しては神経疾患と嗅覚障害の関係、慢性疼痛治療といったものが挙げられている。また、教育支援に関連して非常に重要であるものとして、弱視、言語障害の研究といったものもある。

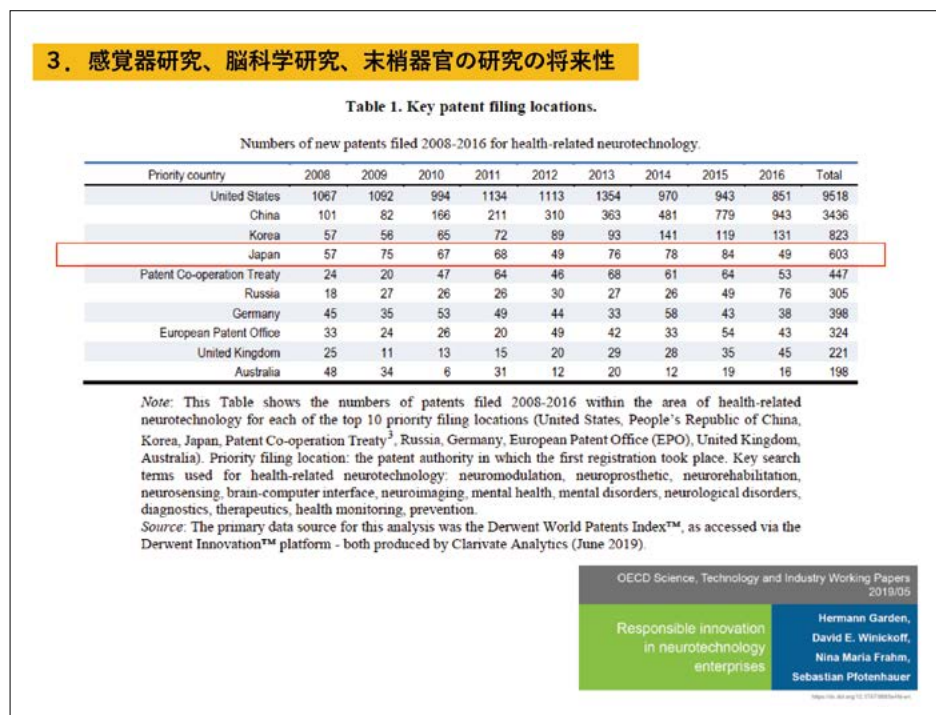


図4 感覚器研究、脳科学研究、末梢器官の研究の将来性

データ出典：OECD Science, Technology and Industry Working Papers Responsible innovation in neurotechnology enterprises, <https://doi.org/10.1787/18151965>, 2021年3月10日アクセス

こういった分野は実際に、最近非常に活発に特許取得がなされていて、2008年から2016年までのデータによると、アメリカは、1,000件以上と非常に多くの特許を出している（図4）。注目すべきは、日本もこの分野では特許の数が多いこと。ところが、2008年は100件だった中国が、2016年には943件と、9倍近くに

増えている。日本が非常に強い分野であるが、諸外国の追い上げも非常に強いということで、危機感を持つ必要がある。

まとめると、まず、感覚器研究は医学・生物学研究の中核の領域である。感覚器研究は脳科学と密接に連携して、これまでも発展してきた。次の10年の発展には、感覚器、脳科学、末梢器官の研究が一体となるべきで、これが産業応用にもつながるだろうと考えている。

2.2 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

永井 良三（自治医科大学 学長）

生体感覚システムは極めて重要なテーマで、いろいろな研究経験、経歴から直ちに取り組むべき課題は明らかだと思う。ただ、これをどう進めるか、また、最終的にどんな形にすると立ち上げてよかったという評価をいただけるかということ、2012年から今年3月まで「臓器連関」のCRESTの総括を勤めた経験からお話したい。

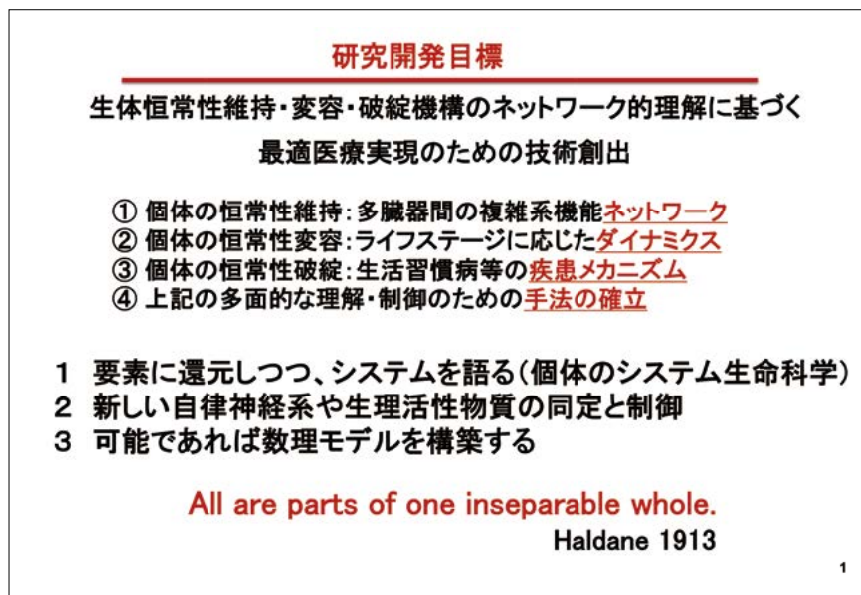


図1 CREST「臓器連関」研究開発目標

CREST「臓器連関」領域は（図1）、要素に還元しつつシステムを語る、分かる、できれば作ることも意識して立ち上げられた。ネットワーク、臓器間のダイナミズム、さらに疾患のメカニズム、それを制御するための手法を確立するということである。特に臓器と自律神経系の関係、できれば新しい生理活性物質も見つけてほしい、そして可能であれば、数理モデルを構築するということも目指した。

基本にある考えは、生理学の伝統的な考えであるが、1913年にホールデンが言った「All are parts of one inseparable whole」で、こういうことを今の技術を使ってできないかということである。

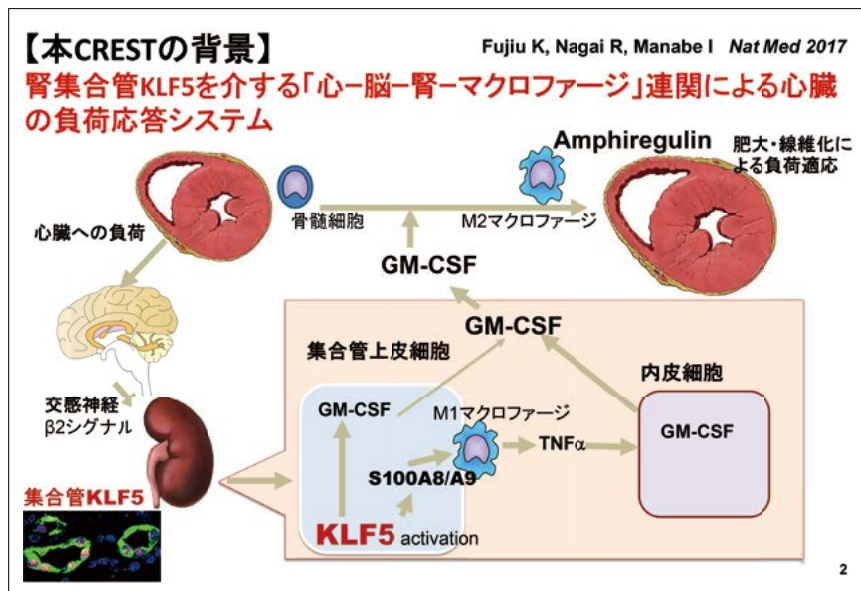


図2 CREST「臓器連関」領域の背景

背景には（図2）、私自身、KLFという転写因子ファミリーを研究してきたことにある。実質細胞と間質細胞で様々な連関があるということ、さらに心腎連関、心臓の負荷が脳に伝わって、それが交感神経を介して腎臓の集合管のKLFファミリーに伝えられて腎臓で軽い炎症が起こり、さらにGM-CSFが出て、それが心臓の負荷適応に関係する。臓器の間のこのような大きな連携がまだまだ隠されているということがきっかけになっている。

立ち上げた2012年当時、東北大学の片桐秀樹先生が代謝について同様の研究を進めておられた。 β 細胞の増殖や脂質代謝、あるいは脂肪代謝に自律神経系を介する非常に複雑なネットワークが存在することを明らかにしてこられた。例えば今回の感覚器に関しても、嗅覚受容体が膵臓の β 細胞に発現しているというおもしろい発見がされている。これがインスリンの分泌促進効果にかなり重要な役割を果たしており、感覚器と代謝がこんなところで関係するという、ある意味では想定外の成果だったと思う。

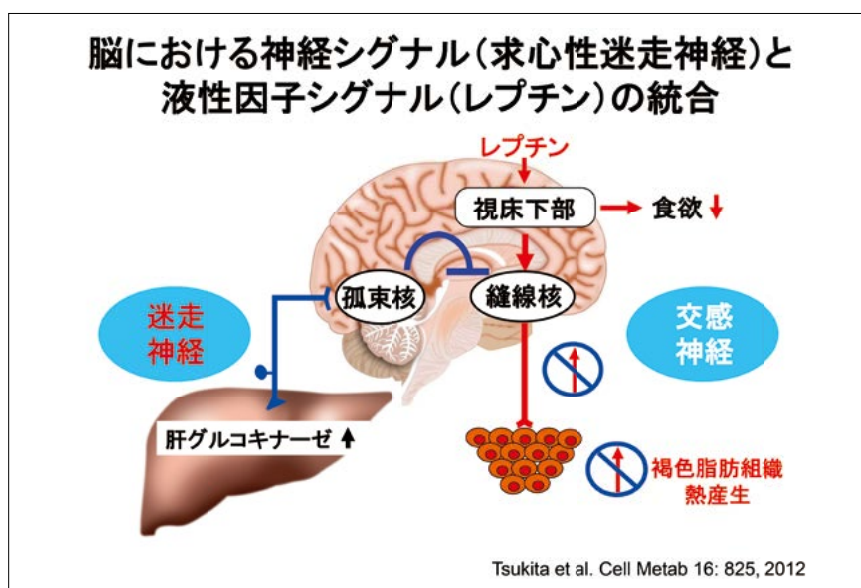


図3 代謝制御系と脳との関係

さらに重要なのは、感覚器も同じだが、脳との関係である。ここも今回の生体感覚システムの重要なテーマになると思うが、代謝制御系が孤束核を介して、ひょっとしたらさらに上のほうを介して臓器の代謝を実質制御している（図3）。肝臓からの求心性迷走神経刺激が脳皮質、島皮質を活性化するという報告・成果もあり、感覚器あるいは代謝系と高次中枢との間のインタラクションというのは、まだまだ解決すべき課題が残っているように思う。

また、この領域では、それぞれが共同研究を実施し、総括自身もいろいろなテーマや材料を持ち込んで共同研究を進めることで、共同研究が40本行われた。

よく基礎研究か応用研究か、ということが言われ、応用研究に走り過ぎるといろいろな弊害も最近指摘されるが、私自身は、こうしたチームを立てるときにはやや応用を重点的に進める方も、基礎研究を進める方も、チームとして多様性を持たせることが大事ではないかと考えていた。

こうした領域を立ち上げるときには、まず全体が1つのバーチャルラボであることを意識することが大事である。また横断性や共同研究、そして基礎か応用かということではなく、いずれもされたらよろしいと思う。

最終的に評価を受けるのは、それぞれの課題を追求するだけでなく、想定外の展開が起こったかどうか。ここが、研究チームを立ち上げることの重要性ではないか。

3 | 話題提供

3.1 セッション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

3.1.1 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

竹内 昌治（東京大学大学院情報理工学系研究科 教授）

我々は、MEMSやマイクロ流体デバイスという微小な機械を作る技術を研究しており、フレキシブルな電極の先端にマイクロ流路をつけてケミカルインジェクションを行うデバイスや、ケミカルな信号をダイレクトに記録するデバイスなどを研究してきた。また、脳内のケミカルな信号をダイレクトに見るためのバイオハイブリッドプローブと呼ばれるデバイスも研究している。プローブの先端に細胞を培養し、ケミカル物質がやってくると細胞が光る仕組みを作り込んでおくことで、ケミカルな信号を光の信号に変換して記録することができる。さらに、体内に埋め込む小型のセンサも作っている。現在はもっとずっと細いものができているが、さまざまな電気回路やフォトダイオード、LEDが組み込まれ、蛍光のシグナルで体内の情報をモニタリングするデバイスになっている。

一方、我々は感覚器の再構成に非常に興味を持っている。最終ゴールは、バイオハイブリッドロボットを作ること。バイオハイブリッドロボットはヒューマノイド型のロボットだが、生体材料で構成されている部分がある。例えば、生きた皮膚が培養され、中には感覚器官がある。嗅覚や味覚、触覚、それから聴覚、視覚も生物の仕組みを直接使ってセンシングできるようなロボットをつくりたいと考えている。また、例えば食することができるウシの筋肉組織で動く、あるいはヒトに移植可能なバイオリアクタとしての組織、臓器で生体エネルギーを産生し動くようなロボットや、神経細胞の入った脳型コンピューティングで、ハイブリッドなプロセッシングもできるのではないかと考えている。

工学はヒューマノイドやスマートフォン、自動運転など様々な技術を実現して世の中を便利にしてきた。しかし、最近では犬が新型コロナウイルス感染症患者を見つけられるといった話題があるが、こうした生物に見られる優れた機能については全く分かっていないことが多く、工学システムとして作り込むことが難しい。例えば、細胞の自己増殖や自己修復、脳や筋肉の極めて高いエネルギー効率、こうした機能を持つ機械をどうやってつくれるかというのが我々の大きな課題になっている。そして、生物と同じ機能を人工物でつくることのできないのであれば、生物の使っている材料そのものを機械と結びつけて製品にしていって、それがバイオハイブリッドのアプローチである。

バイオハイブリッドなシステムというのは夢物語ではなく、いろいろなところに応用できる。生物を使ったバイオハイブリッドセンサは、一分子レベルで物質を検知できる可能性を秘めている。バイオハイブリッドリアクタは、バイオリジカルな反応を再現できるチップ型のシステムで、例えば薬物に対する生体の応答が動物実験やヒト臨床実験を行わなくてもある程度分かる。また、リアクタを体の中に入れると、セルセラピーのツールとして使うことができる。バイオハイブリッドアクチュエータは筋肉で動くアクチュエータであり、無音で、非常に高校率に動かすことができる。本ワークショップのテーマは感覚器だが、我々は感覚器だけでなく運動器にも興味を持っている。さらに、神経は非常に効率の良いプロセッシングを行うことができる。ニューロテクノロジーやニューラルエンジニアリングの研究者は、神経細胞をチップ上に培養して、いろいろな回路を構成することを試みている。バイオハイブリッドプロセッサが工学製品になるのはまだまだ先の話だと思うが、研究

としては重要である。

以上、4種類のバイオハイブリッドデバイスを紹介したが、我々はこれら全てについて研究を行っている。様々な生物材料を使ったセンサやリアクタ、Organ-on-a-ChipやMicrophysiological Systemと呼ばれる、小さいチップ上に作った臓器で薬物に対する応答を得ることに挑戦している。

ここで強調したいのは、生体のメカニズムを理解するには、作るというのが重要であるということ。したがって、感覚システムの研究開発戦略を検討する際には、作る技術も含めて考えて欲しい。また、作るだけではなく、それを工学的に利用することも重要であると考えている。

生体材料を作るためには、ボトムアップなTissue Engineeringが極めて重要で、細胞を組み立てて点の組織、線の組織、面の組織を作り、それらをパズルのように組み合わせることで3次元的な臓器ができる。我々は、そのような点・線・面の技術を使って、神経系や心臓、脾臓、肝臓など、いろいろな臓器を作ってきた。以下では特に神経や神経-筋接合部、皮膚に関して説明する。

神経細胞は、3次元的にネットワークを作る。3次元のチャンバーの中に神経細胞を入れて培養すると、ニューロスフェロイドネットワークができる。それを使って神経回路のアッセイをすることや移植することができる。さらには、それをラットの脳と同程度の大きさにまで組み上げて、3次元のニューラルネットワークがどうなっているか計測することが可能になっている。

また、我々は組織をファイバーにする技術を持っていて、ファイバー状の筋肉や血管、神経をつくることができる。iPS細胞由来の幹細胞から培養すると、ヒトの神経をきれいに作り込むことができる。それを例えば2年間培養して、ニューラルバンドルやシナプス結合を見ることができる。こうした技術で神経と筋肉を組み合わせると、まさに感覚野の、ニューロマスキュラージャンクションができてくる。例えばグルタミン酸をかけるとピクピク動いて、神経筋接合がしっかりできている様子が分かる。

感覚器をつくるという観点では、皮膚をつくるのが1つあげられる。チップ上に皮膚を培養してフレキシブルなチップを構成すると、力学的な刺激とケミカルな刺激を同時に与えることができる。ここにいろいろな感覚野を入れていくという野望を持っている。例えば力学的刺激を与えると、表皮がグッと上がってくることも分かっている。

作ったものを使うという話では、例えばセンサがある。東原和成先生から提供を受けたプラスミドで嗅覚受容体を発現させた細胞をアレイ化し、そこへ匂い物質をかけるとピカッと光るというデモンストレーションを行うことができた。これをロボットに搭載して、人の汗の匂いをかけるとロボットが動く。このように、細胞を使ってしっかりとセンシングができることが分かってきた。最終的には、このようなセンサを呼気診断等に使っていこうと考えている。例えば、呼気を集めて、その中に肝臓がんのマーカーをごく僅かに混入したガスをセンサに導入した。健康な人の呼気だけでは何のシグナルも出てこなかったが、肝臓がんのマーカーを0.5ppb入れると、シグナルが出てきた。0.5ppbというのは、実はガスクロマトグラフィでも濃縮をかけないとなかなか検出できない。非常に高感度なセンシング、犬並みとはいかないまでも、それに近いセンシングができる可能性がある。

最終的には、ロボットの周りに感覚器が作り込まれた皮膚などを培養して、動くものを作ることを目指している。そのようなバイオハイブリッドロボットを作ることで、感覚器、神経系に応用できるような仕組みを考えていきたい。さらには事業化にもつなげていきたいと考えている。

3.1.2 感覚、末梢神経研究への工学的アプローチと展開

田中 徹（東北大学大学院医工学研究科 教授）

私は半導体工学が専門であり、企業の研究所で15年ほど半導体微細デバイスの研究に従事し、最後の数年間は「京」に搭載されたMPU用トランジスタの研究をしていた。大学に異動する前後から半導体工学を用いて神経システムの構造と機能を探究し、新しいマイクロナノ集積システムに応用する研究を行っている。本日は「感覚、末梢神経への工学的アプローチと展開」として、私が現在取り組んでいる人工網膜、及び神経系の光操作技術に関する研究動向と今後の展開に関して述べる。

今、人工網膜で解決しようとしている視覚障がいの原因疾患は、網膜色素変性症や加齢黄斑変性といった網膜関係の疾患である。これらの疾患では視細胞が部分的に死滅するが、他の網膜細胞は残存している可能性があり、工学的アプローチによって視覚を再建できる可能性が高い。人工網膜は、基本的に3つの構成モジュールからできている。外界の光信号を電気信号に変換するカメラ、その電気信号を生体用に変換する処理回路、コイルによる磁界結合で送られた信号から刺激電流を生成する眼球内の回路と刺激電極である（図1）。その刺激電極によって網膜を電気刺激し、視覚を再建する。

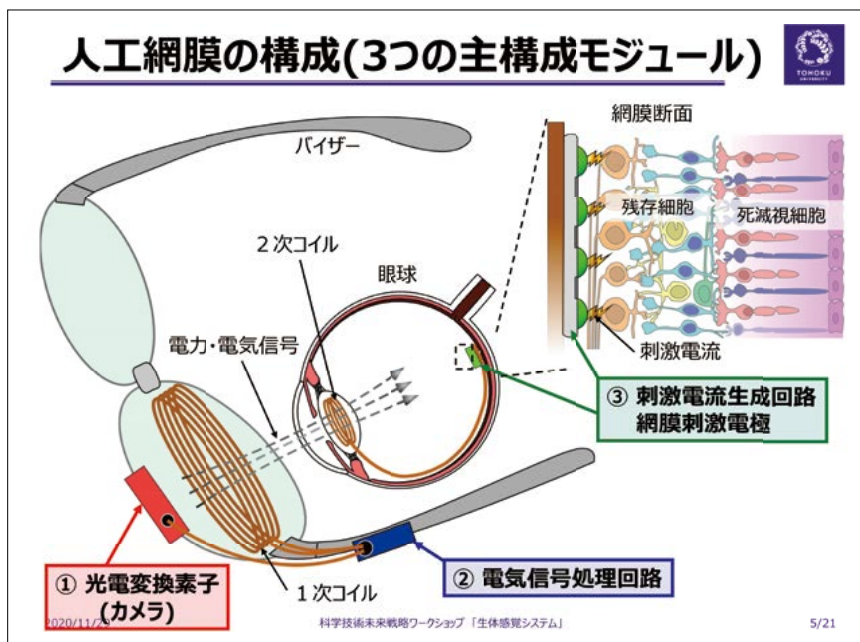


図1 人工網膜の構成

人工網膜は大きく2つのタイプに分類できる。1つは、眼球の外にカメラを置くタイプである。実用化で先行しているのはカリフォルニアにあるSecond Sightという企業で、他にVA Boston healthcare、Bionic Eye Tec.やBionic Vision Tec.という会社もある。日本では（株）NIDEKが大阪大学と奈良先端科学技術大学院大学と共同でSTS方式の人工網膜を開発している。2つ目は眼球内にカメラを置くタイプで、ドイツのRetina Implantが開発しており、私の研究室で開発しているのもこのタイプである。眼球内にカメラを置くことで自分の眼球の角膜やレンズ、またサッケード機能が使えるため、使用者に高いQOLを提供可能である。

人工網膜の研究動向として、Scopusで「Retinal prosthesis」と「Artificial retina」という2つのワードが含まれる論文件数の推移で見ると、1990年代から研究が始まって、2016年ぐらいにピークを迎え、

2017年に激減している。国としては、アメリカが一番多く、次いでドイツ、日本の順番である。トピックスとしては、2017年にSecond Sightが網膜刺激型の開発を中止して、視覚野刺激型の開発に切り替えたこと、ドイツのRetina Implantは2019年に開発を中止して会社を清算したことがある。これらの原因はいろいろ考えられるが、解像度が低い、視野が狭いといったことから患者の期待に十分に答えられなかったこともあると思われる。解像度を高くするために画素数を増やそうとするとチップ面積・消費電力・発熱が増加し、視野を広げようとするチップをたくさん置かなくてはならないが、眼球内に設置する場所がない、侵襲性が大きくなる、といった課題がある。

こうした課題を克服する今後の人工網膜の展開として、非常に多数の微小画素チップを網膜上に分散配置して広視野・高解像度を実現し、さらにAIによる視覚情報処理等も取り入れることを考えている。また、全ての視覚障がい者を取りこぼさないために人工眼球が必要と考えている。人工眼球は脳刺激型となるため、低侵襲かつ安全に視覚野を刺激する方法が必須となる。また、眼球外殻材への眼筋接着技術も必要になる。

前半のまとめとして、従来型の人工視覚は限界に来ており、材料科学やAIと連携した新しい人工網膜、人工視覚を開発する時期に来ていていると考えている。

後半は、末梢神経への工学的アプローチと展開について述べる。

神経活動の電気計測にはいろいろなタイプの神経プローブ（電極）が使われている。私の研究室でも、シリコンを基材とした神経プローブの研究を15年以上行ってきた。ここ10年は、どれだけ高いS/Nと低い侵襲性で所望の神経活動の電位変化を計測できるのか、についての発表が年間200件から250件ぐらいある。

一方、神経を操作する方法については、電気刺激、化学刺激、光刺激の3つがある（図2）。その中でも光刺激は、刺激切り替え速度や細胞選択性など、いろいろな面で非常に優れている。光刺激は、オプトジェネティクス（光遺伝学）と光操作機能付き神経プローブにより優れた効果を発揮するが、光操作プローブ自体が有線になるため、侵襲性が大きく自由度が小さいという問題がある。

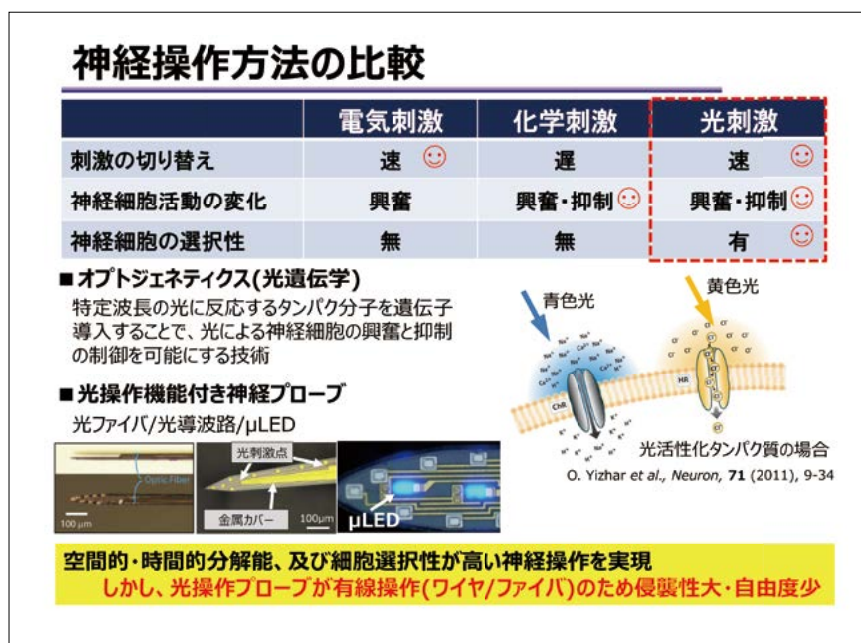


図2 神経操作方法の比較

そこで、新しい光操作技術であるアップコンバージョンを利用した方法が開発されている。これは、アップコンバージョンナノ粒子（Up-conversion Nanoparticles: UCNP）という、近赤外光を当てると可視光を

出す、つまり低エネルギーの光を照射すると高エネルギーの光を放射するナノ粒子を用いている。UCNPは生体透過性の高い近赤外光を当てて可視光を発光するため、オプトジェネティクスと組み合わせると神経系への工学的アプローチの主流になる可能性があると考えている。

オプトジェネティクスは、スタンフォード大のDeisserothと東北大の八尾が同時期に発表した後、順調に論文数が増えており、今では年間1,400件ぐらいの発表がある。国別ではアメリカが約半分を占めている。UCNPに関しては2010年前後から徐々に発表が増えており、直近では年間400～500件である。特に中国からの材料開発の論文発表が多い。一方、オプトジェネティクスとUCNPを掛け合わせた発表はほとんど出ていないが、これから増えてくると考えている。

我々の研究室ではシート状、プローブ状、微小チップ状と多彩な形状のUCデバイスを作製している。UCNPの含有量や構造によっても異なるが、材料や作製方法を工夫して目視で十分に分かる発光強度がある。実際に作ったUCプローブをマウスの脳に刺入し、それに対して赤外線レーザーを当てたところ、直接レーザーの当たる箇所が光るのに加え、赤外線レーザーがマウスの脳を透過してUCプローブに当たる箇所も光ることが分かる（図3）。

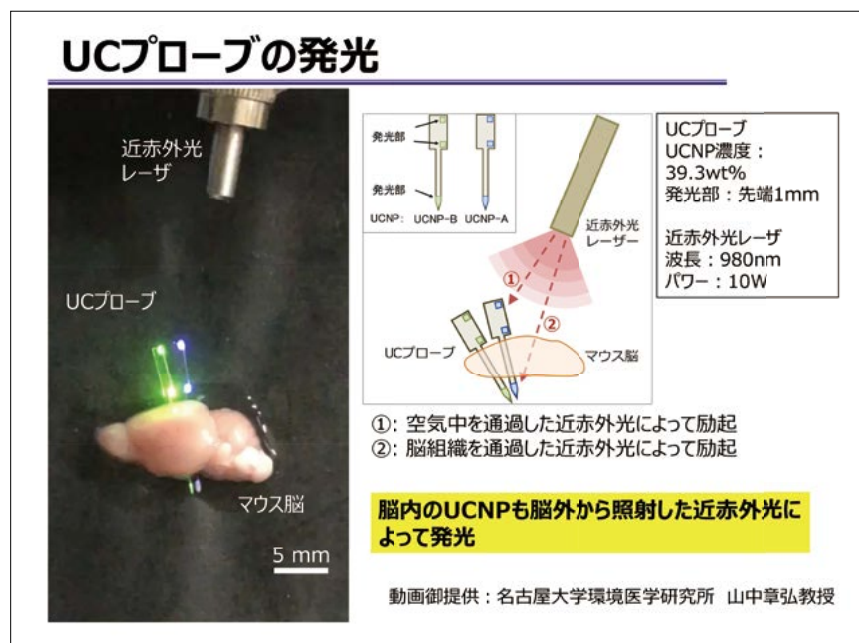


図3 マウスの脳を透過して光操作が可能なUCプローブ

また、近赤外光が届かないような生体深部も光で刺激できる生体深部用UCデバイスも開発している。脳表面近くにUCNPを埋め込み、ここに近赤外光を当てて可視光を発光させ、それをプローブ経由で導波路的に内部まで持っていく光刺激するものである。

まとめとして、今後の神経系計測・操作におけるキー技術はワイヤレス・ファイバレスの完全非侵襲計測と光操作であると考えている。光遺伝学とアップコンバージョンを利用するUCデバイスは、末梢神経に繋がる全ての器官がネットワークの対象になり得ることから、光線力学治療や糖尿病治療、人工眼球などの様々な研究に応用できる可能性がある。

3.1.3 質疑応答

Q : 竹内先生のバイオハイブリッドロボットに関して、受容体を培養してロボットに使う場合、安定してロボットとして機能させるためにはある程度の時間、感覚機能を維持しながら活性のある細胞を長持ちさせないといけないと思うが、その辺には特殊な技術があるのか。

竹内：生体材料を使うとやはり人工物より不安定だが、生体にしかない感度や選択性が得られるというトレードオフがある。生体材料の実用化で問題になるのは、ご指摘通りやはり寿命だと思うが、我々はまずはすごく寿命が長いものを作ろうとは考えておらず、まずは、保管時は細胞を冷凍保存しておき、解凍してある一定時間だけ動くようなセンサを作ろうと考えている。普段は冷凍しておいて食べる時は一瞬という冷凍食品の使い方と同じように、細胞もロボットに搭載するセンサの材料として使うことができるのではないかと考えている。実際そういったものが既に存在し、例えば化粧品業界では、現在、表皮・真皮モデルというものが製造・販売されており、化粧品会社は送られてきたモデルに薬剤をかけるだけでアッセイができる。

Q : 工学的な設計をするときに、必ずしもバイオデザインに則っていないような、むしろ生体とは違った新しいデザインを採用することで機能を高める、あるいは人工的によりよい機能が出るといった可能性もあると思うが、そのような経験や提案はあるか。

竹内：バイオハイブリッドの利点は、生体のいいところと機械・電気のいいところをミックスできる点である。電氣的・機械的な処理がいいのは、安定性やシグナルのプロセッシングの速さといった部分であり、例えば神経回路と電気回路を組み合わせると処理しようと思ったときに、神経の感受性とプロセッサとしての電気の優れた部分を組み合わせることで、より高速にいろいろなものが処理できる、あるいは感度よく計測できるといったセンサができる可能性があると考えます。

田中：人工視覚を作るときに、人間の視覚を全て模擬しようとは考えていない。そもそも、人間の目はあまりにも性能が良過ぎるため、大きさと機能を完全に模擬するのは現時点では不可能である。そのため、ゴールから逆算する工学的な考え方で、誰がどういう場面で使うかを想定し、どの機能を実装するか、どの機能は要らないか等を選択している。例えば、人間の目はフォーカスや形状認識が簡単にできるため、いろいろなものを見ても人間の顔がすぐ認識できる。一方、人工網膜ではフォーカスが難しいため、例えば目の前1.5メートル程度にある物体の形状だけを認識する、といった機能実装を考えている。

竹内：プロポーザルの目標に関して、分かるだけではなく作るということも視点に入れていただきたい。今回は、紹介できなかったが、ティッシュエンジニアリングのアプローチや、MEMS、マイクロ流路を使うと、いろいろな細胞を再構成して立体的に構築することができる。その中で得られる新しい知見があるかもしれないし、それをデバイスとして活用するという視点もあるのではないと思う。

3.2 セッション2 末梢神経ネットワーク研究の動向と展望

3.2.1 「第二の脳」腸管神経系：蠕動運動を制御する高次レベルの協働制御機構

高橋 淑子（京都大学大学院理学研究科 教授）

私の専門は発生生物学である。永井良三先生が総括をしておられたCRESTで研究を実施し、現在では自身がJSTさがけ総括として、若い研究者の背中を押す立場となっている。

他の研究者の論文であるが、ごく最近米国で発表されたCellの論文をハイライトしたNature誌のNews & Viewsが素晴らしいと思い、紹介したい。図1の上の方が腸の中、下の方腸の外、身体側である。腸の中に様々な菌、例えばサルモネラ菌が入ると、通常はパイエル板のMセルからスルッと腸の外にでて、身体側に入ってきて大変なことになる。しかし、右側の図で示す通り、感覚神経、痛覚神経が頑張る、色々なファクターを出してパイエル板のMセルの数を減らす。すると、サルモネラ菌はそのまま排出される。これは感覚神経と免疫細胞の連携事例であるが、このように、様々な細胞がお互いに連携して機能を果たしている。ここに素晴らしいバイオロジーがある。

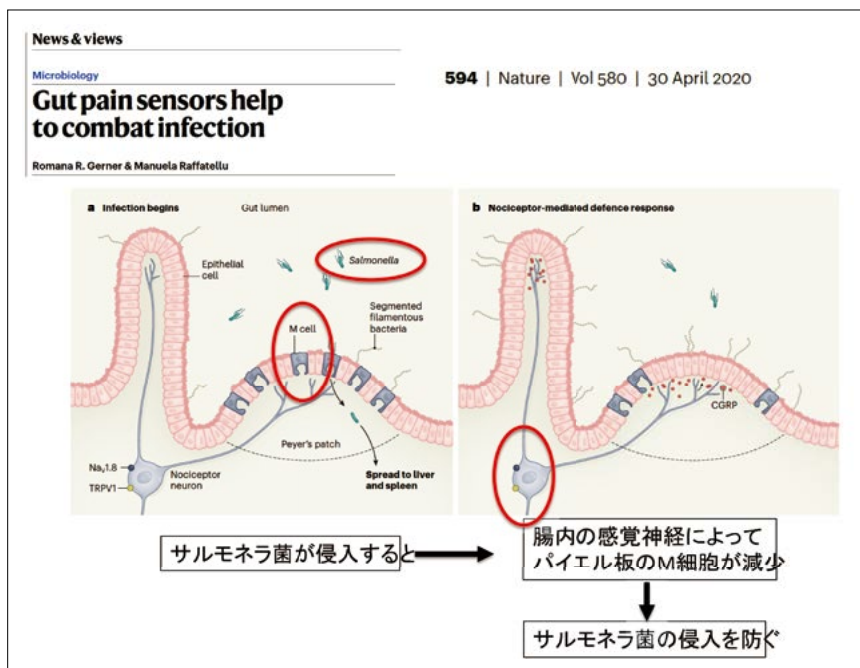


図1

図2に示す通り、これまでは中枢神経の下に様々な末梢神経があり、末梢神経が中枢神経を介して他の末梢神経につながって、と言われてきたが、ここにコンセプトを加えるべきではと考え、本日ご提案する。冒頭で述べた通り、末梢組織の中だけで完結する機能が次々と明らかになっている。恐らく腸以外においても、例えば皮膚や聴覚や視覚でも似たようなことがあるのでは、と思う。

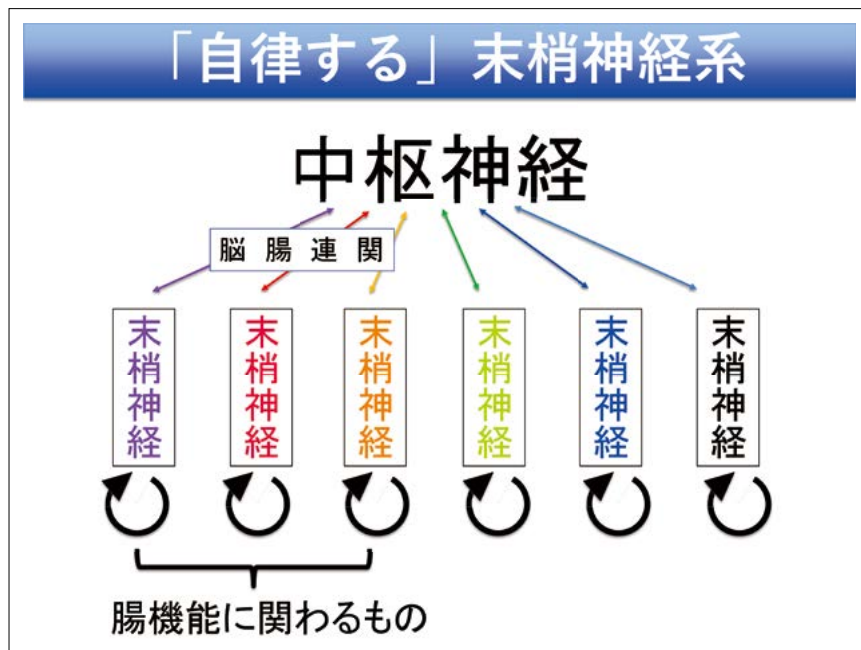


図2

図3左側に示す通り、腸には腸神経が網タイツのようになっており、複雑な機能を持つ。その機能は今もよくわかっていない。動物の進化を考えると、原始的なものは脳を持っていないとも、腸を持っていないものはいない。腸が無いと食事をしても吸収できず死ぬ。ヒトの腸を知るためには、ヒドラの原始的な散在神経を知ることに大きな意義があるとする研究者が世界中に幾らかいるが、多数ではない。そういう考え方をする研究者が増えればと個人的には思っている。

図3右側に示す通り、末梢神経、首から下の全ての神経細胞はneural crest細胞から作られる。しかし、neural crest細胞も、元をたどるとneural tube、中枢神経が出来るときにぽろぽろと出てくる。発生生物学を長らく研究していると、これは感覚、これは中枢などと分けることにはあまり意味を感じない。何かの細胞を見るときには常に他の細胞も一緒に見ていく、という発想である。

腸は第2の脳と言われている。腸は、中枢神経からの刺激・信号をいちいち受けずとも、腸神経は自律的に処理する能力を持っている。高次の情報をうまく司るのが腸の神経系である。



図3 (左・右)

図4左側にニワトリの10日目の胚をデジタル処理して定量化を試みたものを示す。図4右側に示す通り、蠕動運動の起点が決まっていることが分かった。神経系を全てなくしてしまうと、蠕動運動が止まるのではなく、暴走するという新発見をした。

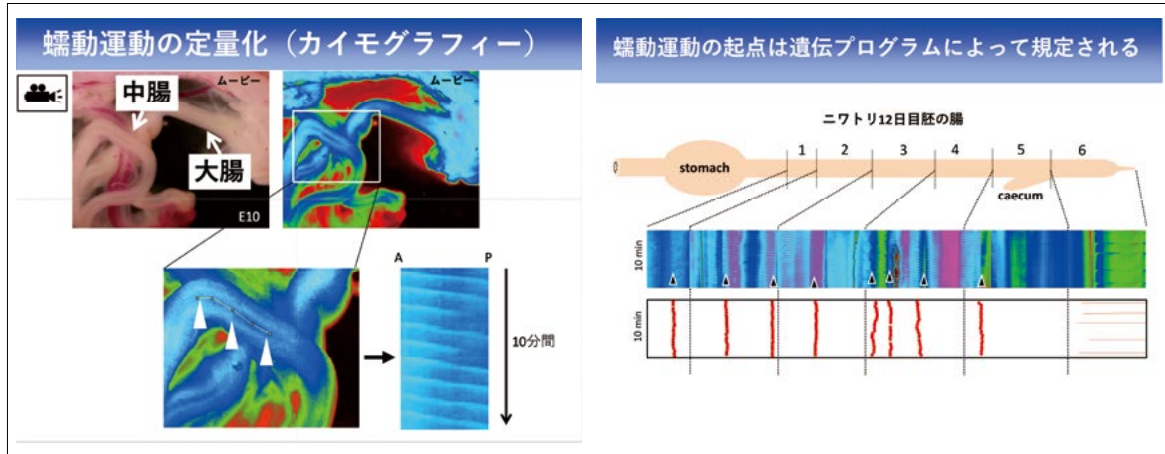


図4 (左・右)

図5に示すように、腸に遺伝子を入れ、GCaMPでカルシウム濃度を計測した。オプトジェネティクスによって腸の蠕動運動を惹起するような技術開発も進めている。

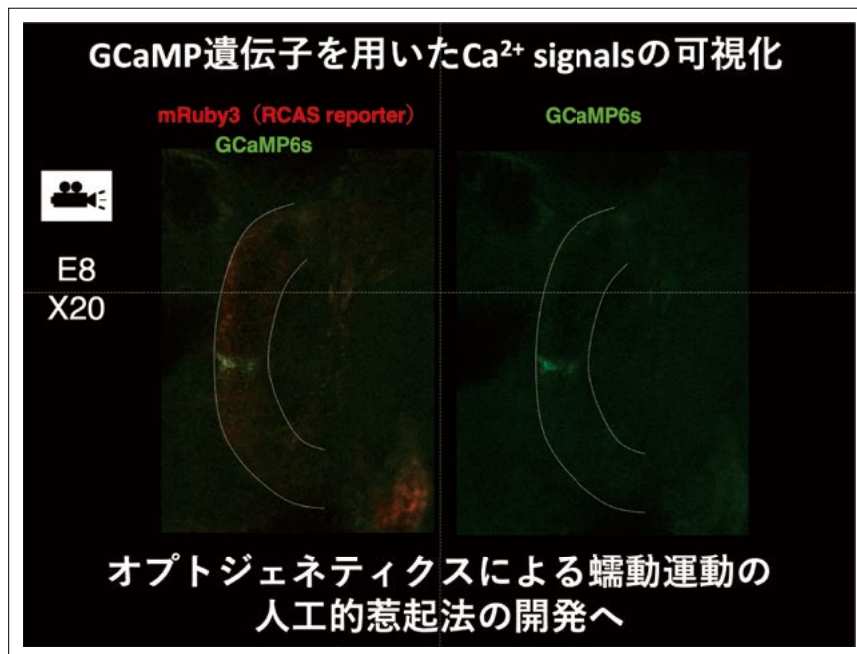


図5

カハールの介在細胞という謎の細胞がある。シナプスを発見した、スペインのカハール氏が、シナプスではなくペースメーカーではないか、という細胞を発見した。図6に示す通り、蠕動運動は緑、青、黄が三位一

体相まって上手に制御されているが、カハール介在細胞は謎であった。



図6

また我々は、収縮性オルガノイドの形成に初めて成功した。GCaMPで見ると、オルガノイドの中の細胞が協調していることがみてとれた。そしてこれらのオルガノイドが1個、2個、3個、4個と集まると、オルガノイド同士も同期する。腸そのものの蠕動運動の機能を見ているだけでは分からなかった機能の一端を模しているのではないかと考えている。

京都大学情報学研究科の青柳教室と一緒に数理的な解析を組み合わせた研究がスタートしている。図7に示す通り、まだプレリミナリーな段階だが、同期している細胞の中でも例えば2番がボスである、など新たな発見をしつつある。

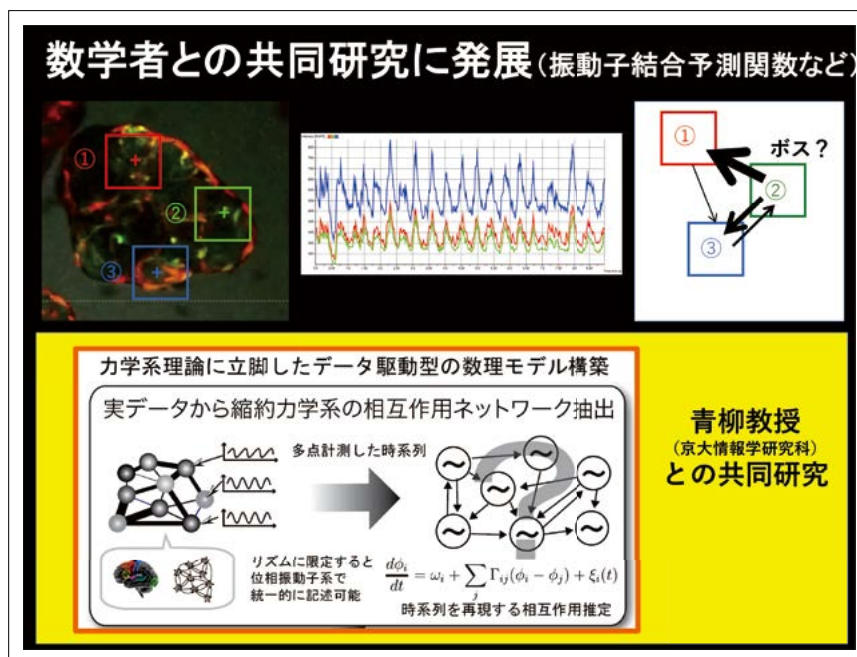


図7

平滑筋、腸の蠕動運動は未開拓な研究分野である。心臓や骨格筋については様々な研究がなされており、それらと腸の似ているところとそうでないところをきちんと割り出していきたい。そういったところから多臓器連関、他の細胞とのコミュニケーションへと広いバイオロジーへ展開することを計画している。その際、顕微鏡を見ているだけでは分からないことも多い。先ほど発表があったような、マイクロデバイスやマイクロファイバーなども活用して蠕動運動を操作していければと考えている。

3.2.2 自律神経の制御による臓器機能調整と疾患

神谷 厚範（岡山大学医学部 教授）

私は自律神経系、感覚神経系を専門とする生理学者である。本日は、末梢神経・感覚神経の電気的な計測と制御、神経のイメージング、遺伝学的な末梢神経の操作についてお話しする。

生きた動物を対象とした末梢神経の計測方法として、古くからワイヤ電極を用いた手法がある（図1）。私はこのワイヤ電極などを使い、当時としては世界初の心臓、腎臓、血管の多臓器にわたる交感神経の同時計測などに取り組んできた。体外に摘出した神経については、数時間もつため、神経繊維をほぐすことで単繊維をとることができ、数千本の神経繊維のうち1本ずつではあるが、計測可能である。

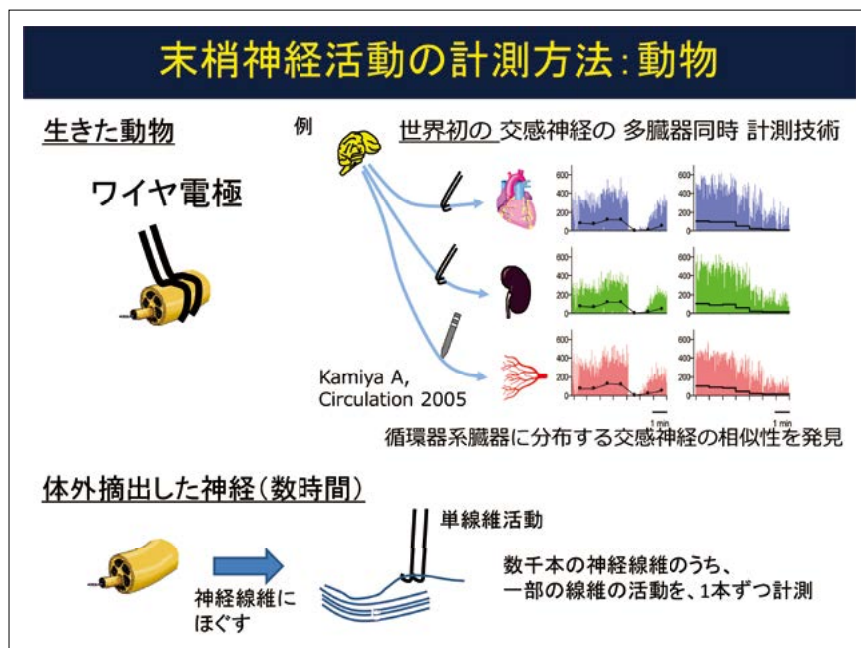


図1

これら従来の末梢神経の計測技術には問題点がある。神経繊維は交感神経、感覚神経、副交感神経などの束であるが、束全体にワイヤ電極を装着する記録であるため、どの神経束も複数の臓器に分布している場合が多く、臓器別の活動が一部の例外を除いて計測されてこなかった（図2（左・右））。副交感神経や感覚神経は生きた動物で殆ど計測されていない。多数の臓器において、個々の神経繊維は計測が非常に難しい。臓器内部における神経終末の活動は全く計測されていない。計測技術が未成熟であるため、末梢神経系には多くの謎が残されている。例えば、交感神経の計測では、私も含めて心臓、腎臓、血管、皮膚については計測されているが、他の臓器では計測されたことが稀にしかない。副交感神経、感覚神経も少数の臓器でしか計測されていない。

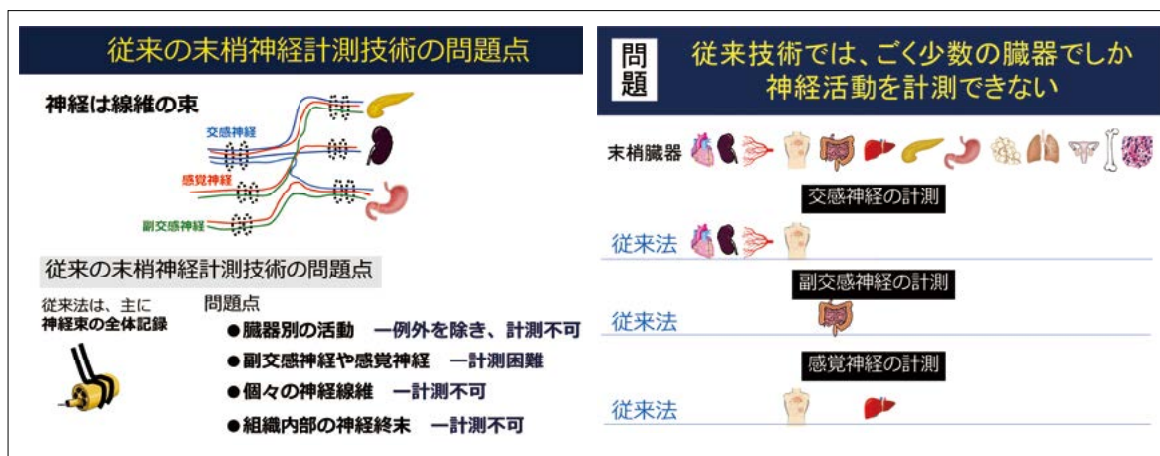


図2 (左・右)

これらが計測された暁には、神経計測からのシステム同定、さらに個体機能を制御するシステム制御へと展開できると考えられる。この制御は無線化することもでき、例えば体内の心拍や血圧などの信号を無線で人工知能に飛ばし、そこから神経への命令信号を送ることで迷走神経を刺激できる。

迷走神経電気刺激治療は、ヒトの臨床治験としてはてんかん治療に使われている。首のところに、迷走神経全体の神経束に巻き付けた電極を刺激すると、作用メカニズムは不明であるが、てんかんを抑制できる(図3)。動物実験レベルでは、心不全のほかにも、敗血症ショックや心筋梗塞後の急性不整脈の抑制などに使われている。しかし、冒頭でご説明した通り、迷走神経は多数の臓器に分布し、しかも遠心性、求心性の多様な神経繊維の束になっている。従って、例えば心不全の治療をしたいのに胃からの求心性の神経刺激を避けることができない、つまり目的外の神経臓器の刺激を避けられないことで、副作用が起こってしまう。例えば、心臓を治療したいのに吐き気を促してしまうため、電圧を上げにくい。電圧を上げないと治療効果も限定される。個々の神経繊維に介入するような技術開発が重要と考えている。

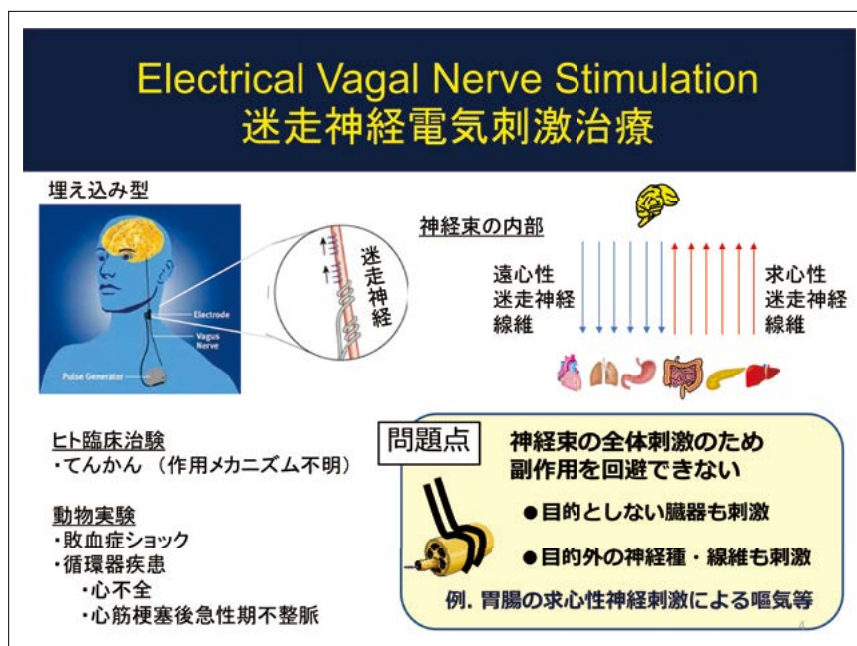


図3

2013年のNature誌にA jump-start for Electroceuticalsという記事があった。末梢神経の個々の活動を繊維レベルで計測・刺激する技術、繊維ごとに介入できる実用的な技術等をどうやって作るか、それがあると、全身の末梢神経に介入できる可能性があり、医療に変革をもたらさう。

次に、神経のイメージングについて述べる。従来の神経の計測技術は、臓器の外の、神経の軸索部分で計測されている。神経が臓器内部でどのように振る舞っているかは未知の領域である。そこで、末梢神経のそれぞれの交感・副交感・感覚神経などが個別に光るような動物を作製し、生きたまま臓器の内部における神経動態をイメージングし、神経が生体情報を感知する様子を観察する技術を開発している。

我々の血圧は深部臓器である頸動脈に分布する神経が測っているが、その一点一点の神経終末の活動を可視化できるようになった。交感・副交感・感覚神経の全てにおいて、従来は電氣的に計測できなかったような神経の動態を、顕微鏡で次々と測ることができるのでは、と考えて研究開発を進めている（図4）。

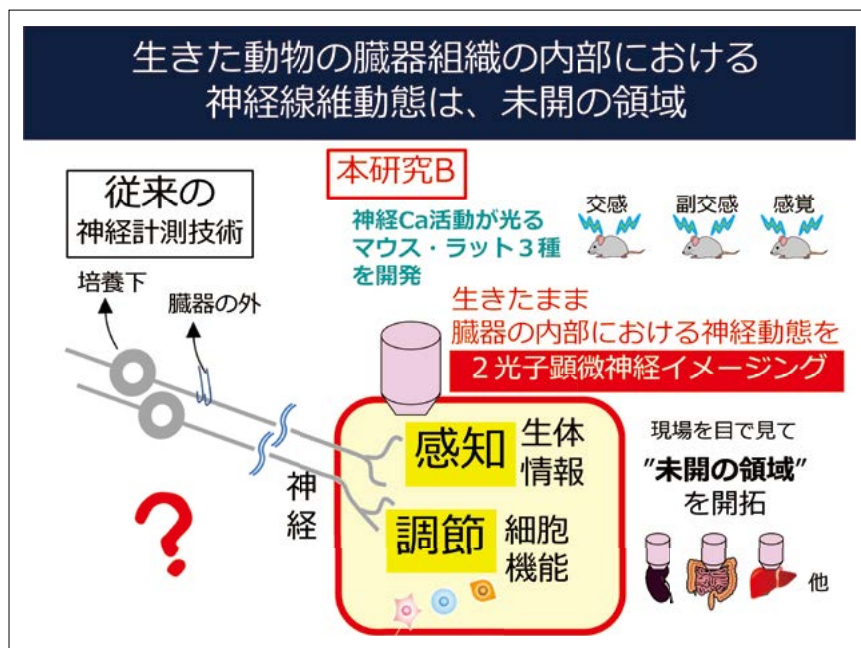


図4

3.2.3 末梢神経の刺激制御に基づく臓器機能調節

堀田 晴美（東京都健康長寿医療センター 研究部長）

当研究所が設立された1972年当初から、今回のテーマ『末梢神経の制御技術に基づく臓器機能調節』に、恩師の佐藤昭夫先生が世界に先がけて着目された。高齢者は複数の慢性疾患を抱えるため、ポリファーマシーが問題になる。薬を使わない方法、物理療法が有用だが、科学的な解明が必要である。自律神経研究の第一人者である佐藤先生が、痛みの研究の第一人者であるドイツのシュミット先生と連携し、1997年に「The Impact of Somatosensory Input on Autonomic Functions」という単行本を発表されている。

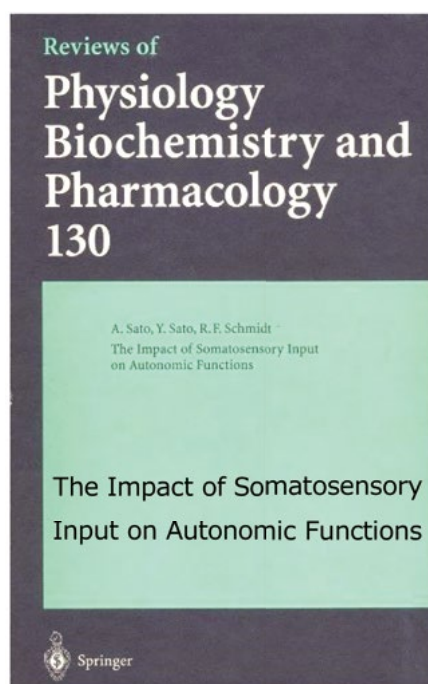


図1

体性感覚情報によって自律神経に誘発される体性自律神経反射の研究は、異分野融合の一つの例ではないかと思う。

本日は、長年の基礎研究が、医療器具の開発にもつながったことについて紹介させて頂く。高齢になるほど増加する夜間頻尿は、転倒や骨折からフレイルや認知症につながるものだが、適切な対処法が特でない状況である。我々は、軽い皮膚刺激を使った簡単なセルフケアで夜間頻尿を改善する方法を見つけた。小さなローラーを皮膚の上でそっと転がすという方法で、非常に軽い刺激であるが、鍼刺激のような侵襲的な刺激と同じ効果がある。刺激の場所を変えると、会陰部で最も効果が強いことを見出した。

同じ刺激でもローラーの表面の素材を変えると効果が大きく変わることを見つけた。固いローラーと柔らかいローラーを使って無作為二重盲検法でRCT（ランダム化比較試験）を実施した。就寝前に1分間、被験者さん自身で会陰部を刺激して頂くと、過活動膀胱の方の一晩当たりの夜間の排尿回数が減少することが分かった（図2）。過活動膀胱症状の強い人ほど効果が高いことも分かった。

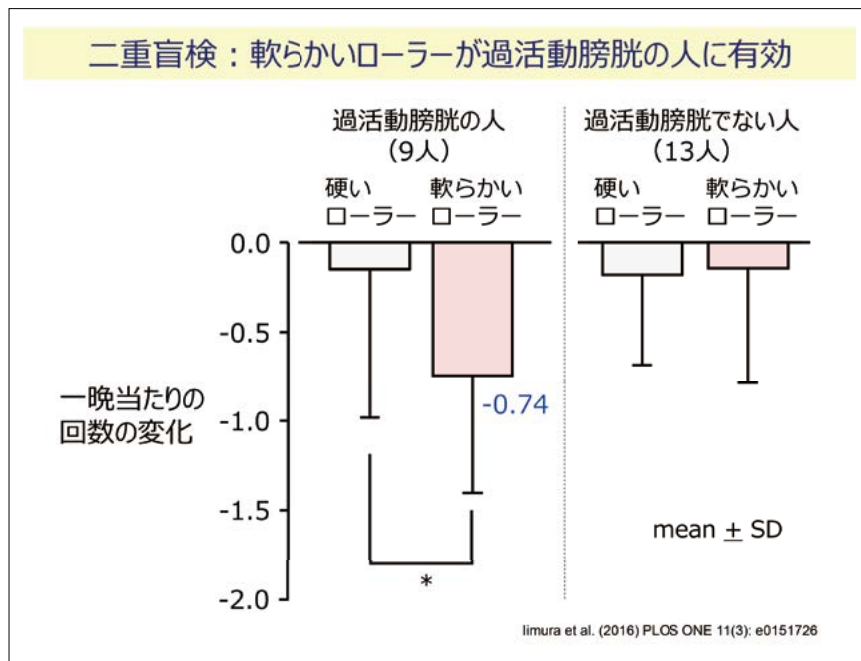


図2

我々のセンターには、病院と研究所があり、研究所の中では自然科学系と社会科学系が分かれている（図3左）。これら3つの体制が連携した成果である。組織の枠を超えるのは難しいが、連携によるトランスレーショナル研究費が設定されたこと、社会の機運やトップからの圧力が必要だと思う。また、研究成果を、企業とも連携することで、薬剤を使わず、非侵襲的に頻尿を防ぐことができる、簡単かつ安価で誰でも簡単に使用できる排尿抑制具として製品化に至った（図3右）。



図3（左・右）

さらにメカニズムを調べたところ、脊髄内におけるモルヒネ様の物質の関与（図4）や、皮膚の触受容器の関与が明らかとなった。触受容器の中でも、触覚にはあまり寄与しない神経が相対的に高い活動を示すことが分かってきた。これらが意識とは無関係の、サブリミナルな作用につながるものと考えられる。

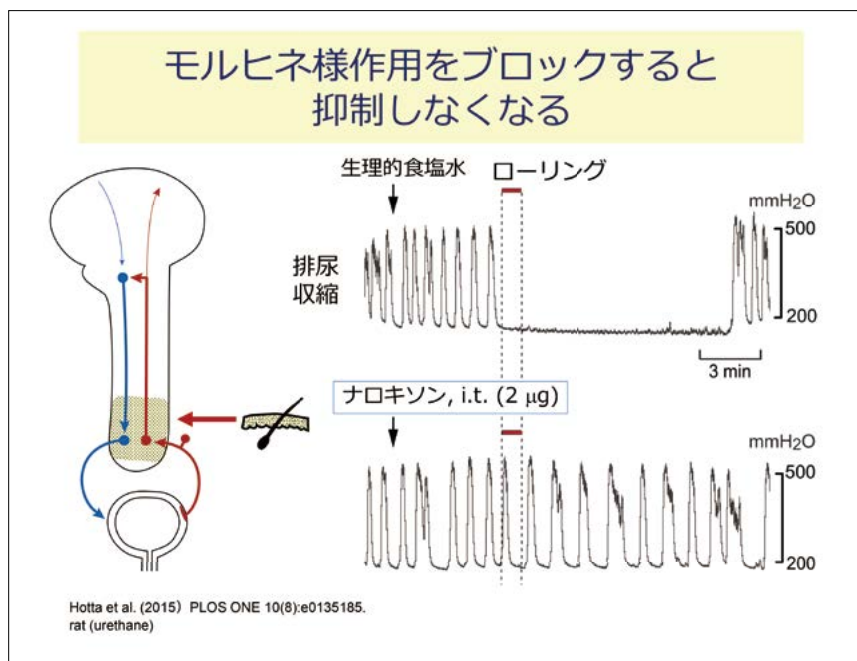


図4

膀胱と末梢神経および中枢神経とのつながりで尿意が起こり、膀胱を収縮させる反射回路が働くが、この反射を会陰部への適切な刺激がブロックすることがわかった（図5左）。特に、皮膚のソフトな刺激が重要であった。老化ラットを使った実験で、皮膚の受容器の活動が老化でかなり変わってくることも分かっている（図5右）。

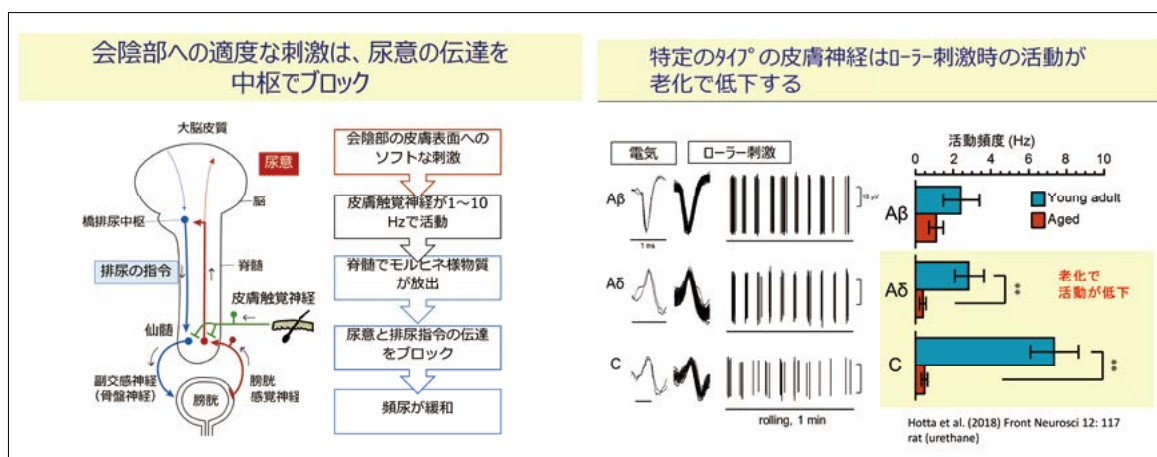


図5（左・右）

皮膚からのサブリミナルな求心性情報による自律神経の調節、体表に触れる素材や形状などの影響、などをシステムティックに解析し、老化との関係なども考慮することで、様々な効果的なツールへの応用が実現すると期待される。

内臓には求心性神経と自律神経が分布しているが、役割不明なものが多い。子宮や卵巣などの生殖器がホルモンで調節されることはよく知られているが、これら臓器にも自律神経が豊富に分布する。卵巣交感神経を

遠心性に刺激すると、卵巣からのホルモン分泌が減少することが分かってきた。我々の論文を読んだGSK（グラクソスミスクライン社）からアプローチがあり、2014年から5年間、バイオエレクトリックメディシンの国際共同研究に参加した。欧米中心で、アジアからは私が参加した。自律神経の未知の役割を明らかにするため、甲状腺を支配する上喉頭神経と頸部交感神経幹を麻酔したラットで電気刺激すると、甲状腺、副甲状腺からのホルモンの分泌が神経性に巧みに調節されることを発見した。上喉頭神経は迷走神経であり、有髄の求心性神経を多く含む。自律神経の遠心性線維は細いので電流を強くしないと直接は興奮しないが、微弱な電流で求心性神経を刺激すると反射が起こり、甲状腺に行く副交感神経が興奮することが分かった。臨床応用に有利な特徴であり、国際特許を出願した（図6）。甲状腺・副甲状腺ホルモン分泌異常による疾患治療のアイデアである。Galvani社はこの他にも約30件の特許を申請している。

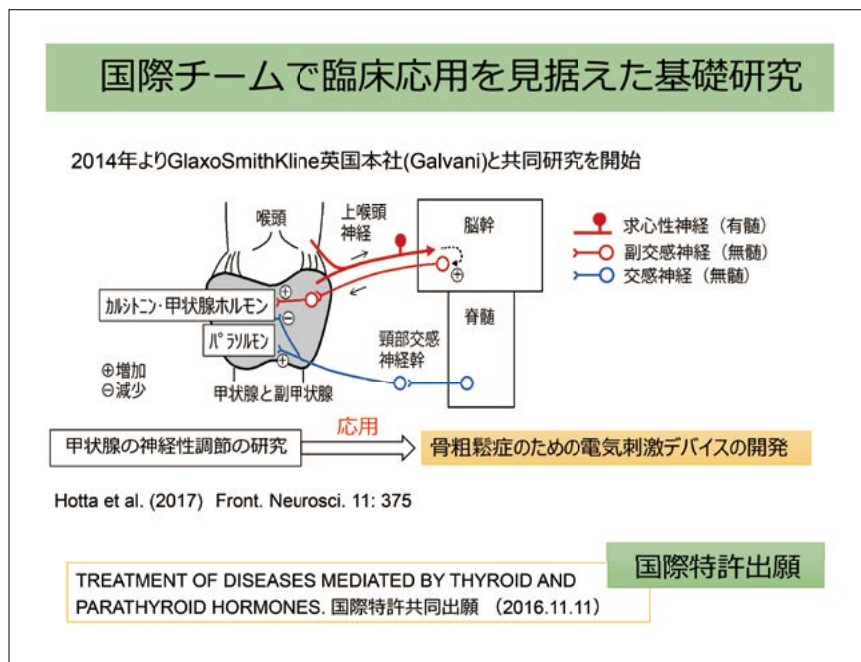


図6

我々は、上喉頭神経に着目し、意識下で呼吸や行動には影響を与えない、非常に弱い強度の刺激で末梢血中の骨代謝に関連するホルモン、カルシトニンの濃度を増加させ、その刺激を3～4週間繰り返すことで、閉経モデルラットの骨密度が増加することを明らかにした。骨粗鬆症にはカルシトニン製剤を含め多様な薬が開発されているが、副作用や治療コンプライアンス、長期使用ができない、など様々な問題がある。この研究は、それらの問題を解消する新しい治療につながると期待される。

この分野の研究は、日本でも重点課題とすべきであり、まずは基礎研究で新しい反射の仕組みを解明すべきである。Galvani社は内臓の神経操作に的を絞っているが、体外から感覚受容器に自然な刺激を与えることには有利な点が多く、刺激方法にも無限の可能性がある。そこで、自然刺激によって上喉頭神経の反射が作動することを明らかにする研究に取り組んだ。自然刺激とは、この場合にはバルーンを使って口から咽頭に機械的な刺激を加えるものである。つまり、食べ物を飲み込むときには咽頭からの刺激で反射が起こり、甲状腺からのホルモン分泌が高まり、全身の細胞代謝を活性化して、精神機能も刺激して骨も丈夫にすることが示唆される（図7）。喉を刺激することで、リハビリへの応用やフレイル対策にも役立つと期待される。

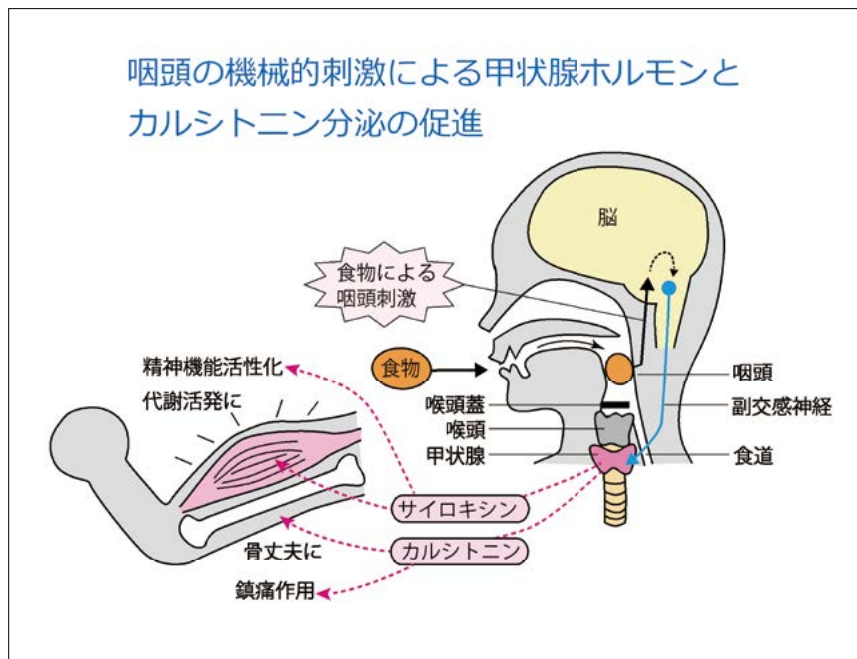


図7

我々はマルチモーダルな感覚が認知機能の維持に重要な脳血管拡張系にも影響を及ぼすことも明らかにしている。前脳基底部のコリン作動系は、大脳皮質や海馬、嗅球に広く投射する。投射先で血流や神経成長因子（NGF）分泌を増やす。認知症と日常習慣の関係が最近注目されているが、それにこのコリン作動系が関わることが分かってきた。このコリン作動系が、歩行や手足のマッサージで活性化するのが（図8）。

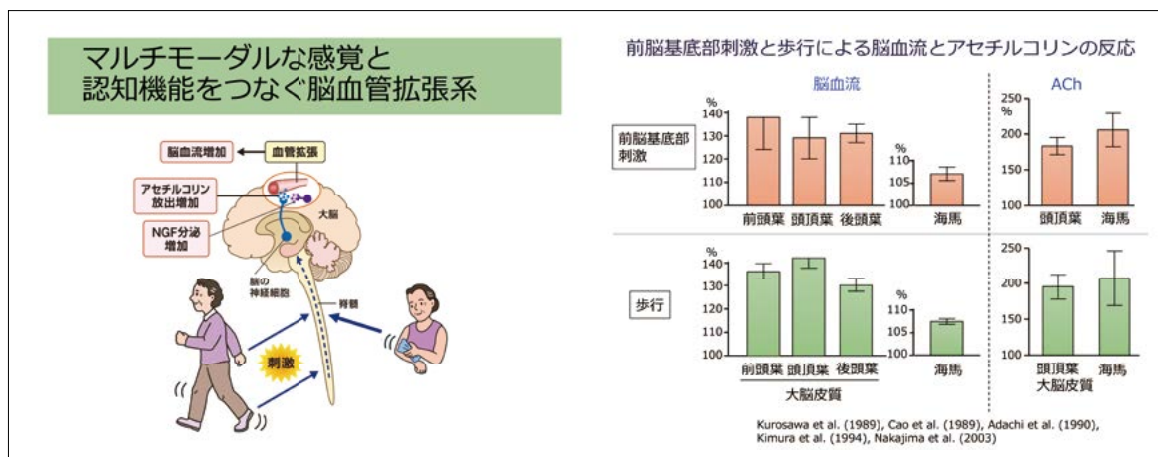


図8 (左・右)

当研究所の内田さえ博士らは社会科学系チームと連携し、嗅覚と認知機能との関係について、基礎と臨床の両面から研究を進めている。麻酔ラットの嗅神経を電気刺激し、嗅球の血流が増加する反応がコリン作動性ニコチン受容体刺激で増大することを見出した。認知症の早期発見を目指し、嗅覚と認知機能の関係を、地域在住高齢者を対象としたパイロット研究で、バラの匂いに対する感度の低い高齢者では認知機能、特に注意機能が低下することが分かってきた。最適な嗅覚刺激方法を確立し、予防へつなげる研究が重要である。

3.2.4 質疑応答

C : 自律神経、交感神経、副交感神経のお話、大変勉強になった。色々なデバイスも進んでいる点は素晴らしいが、特に副交感神経は細く、そして副交感神経節は内臓の中に埋まっているため操作は難しい。我々も取り組んでいるが、色々な困難にぶつかってきた。AMED、JST、国策で進めていく場合は、最先端のテクノロジーに注目することは勿論重要であるものの、交感神経と副交感神経のような、基本的で重要な領域だが、今なお研究が難しいようなところにもしっかりと取り組むことが非常に重要だと思う。自律神経は、迷走神経に代表されるように多くの場合は脳からきている。一方で、骨盤内臓器、例えば腸の下部や排泄系や膀胱、生殖機能、これらについては腰椎や仙骨などの脊髄からでている。副交感神経は特に奇妙な解剖的な所見がある。こういうことすら、多くの神経科学者はご存じないという現実がある。この辺りの基本的なところもしっかりと研究を進めていくことが、結果的に色々な分野を大きく加速させることになると思う。

Q : 神谷先生への質問がある。末梢神経のGCaMPをイメージングするとき、軸索だとカルシウム上昇はあまり大きくなく、かつ一過性で、1本の軸索の可視化はかなり難しいのではないと思うが、技術的にはどの程度進展しているのか。

神谷 : 軸索部分は電氣的に活動が計測できるが、臓器の内部では軸索に電極をかけられないために、顕微鏡で見ると良い。組織の内部で見ているのは神経の終末である。例えば交感神経であれば、神経伝達物質が放出される前に電位依存性のカルシウムチャンネルが動くことで神経の伝達物質の放出が行われる。そのときのカルシウムチャンネルを使い、神経終末におけるカルシウム濃度の上昇をGCaMPで捉える。感覚神経についても、生体情報を感知するときに多くの場合、カルシウムの流入があるため、神経終末レベルで生体情報を感じ取って局所的にカルシウム濃度が上昇した神経終末の動態を、顕微鏡でとらえている。

Q : イメージングプローブで膜電位感受性の改変タンパク質も最近では使えるようになっているが、それらを利用予定か。

神谷 : もちろん考えている。SN比が良いものが出てきたと聞いているため、カルシウムに限らず、イメージングプローブも取り入れていきたい。

Q : 堀田先生に質問がある。甲状腺・副甲状腺機能を制御するというお話が非常に面白かったが、上喉頭神経には輪状甲状筋や声帯の筋肉の遠心性の線維もあると思うが、それらをまとめて刺激してしまうことによる副作用などの問題はあのか。

堀田 : 確かに、喉頭を支配する様々な神経が混在する。喉頭の運動神経は主に下喉頭神経を通るが、上喉頭神経も1か所だけ輪状甲状筋という、高い声を出すときに使う筋を支配する。刺激電流を決めるときに使うのがその動きである。5 μ A ~ 20 μ A ほどの弱い電流であっても筋は動く。40Hzがカルシトニン分泌促進に有効であることが麻酔下の実験で分かり、輪状甲状筋は強縮するが行動を見る限り悪い影響はなさそうだということが意識下の実験から分かっている。ラットの実験では、摂食をしない非活動期である明期に限定して刺激を加えた。ヒトの場合だと、夜間に相当する。日内リズムを考慮して刺激をオンにするタイミングを検討することが重要と考える。

C : 長期的に使うようになる技術だと思うので、他のところに対する影響は慎重に判断する必要があると思う。

C : それぞれ取り組むべき課題はいくらでもある。それらを進めていかなければならないが、一方で、ファンディングをするかどうかは最終的に文科省が了解する事項であり、また文科省の関係する担当者の方々は必ずしも専門家ではなく、そういう方々にプレゼンをして訴えていかなければならない。最初にお話しした、横断性、想定外、共同研究、バーチャルラボ運営、研究者同士がインタラクティブに進めることが出来る仕組み、を進めていくことが重要である。あと、なぜ今、そのテーマが大事なのかを上手にアピールすることも重要である。

3.3 セッション3 感覚研究の動向と応用

3.3.1 これからの感覚器研究（視覚）～ 感覚器の新たな役割 生体感覚システム～

西田 幸二（大阪大学大学院医学系研究科 教授）

私からは「これからの感覚器研究」というテーマで、これからどういった感覚器研究が重要なのかについて、視覚を中心に私が考えることをお話しする。また、感覚器研究の新たな役割としての生体感覚システムの概念、あるいは私が考える仮説についてもお話ししたい。

高齢化社会において感覚器疾患が非常に重要であると考えられる理由が3つある（図1）。1つは、感覚器障害は加齢とともに増加の一途をたどっているということである。視覚においては2030年には日本で200万人以上になると予測されており、世界的にも今の3倍近く、5億5,000万人に達する見込みである。2つ目は、視聴覚機能の維持はQOLの維持に極めて重要であると言われていることである。DALYsというWHOが出している疾患負荷の指標において、視聴覚機能が障害される疾患は20位以内に入っている。加えて最近では、感覚機能が脳の認知機能あるいは全身の機能と深く関連していることが注目されており、この点からも感覚器疾患は重要だと考えられる。

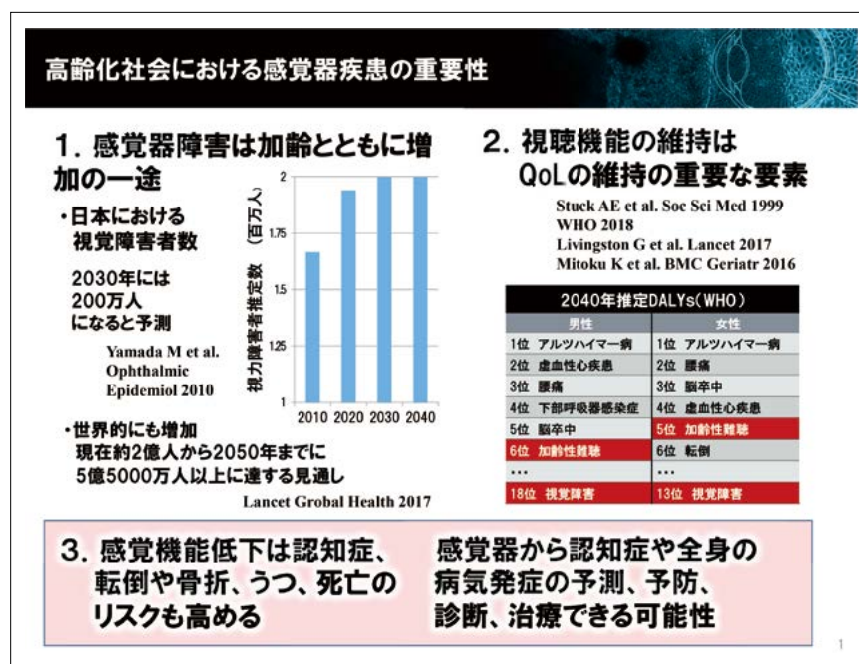


図1 高齢化社会における感覚器疾患の重要性

私の教室は研究とともに臨床もやっており、そこから考えたことを少し述べたい。認知機能が低下した患者に白内障の手術を施行すると、術後に認知症が改善するといったことをよく経験した。実際に疫学的にも、白内障手術を受けた患者は認知機能が回復するという報告がある。また、眼鏡の矯正が悪いといったことで視力が悪い状態を放置しておくこと自体が認知症のリスクを高めることも、疫学的な研究から明らかにされている。さらに、聴覚の話であるが、難聴が認知症の大きなリスクファクターになっていることが2017年にLancet誌で報告され、世界的に非常に注目されており、難聴の程度に伴って認知症の危険性が増していくことも疫学的な研究から明らかにされている。

こういった臨床的、疫学的なエビデンスから、感覚器は感覚機能を司っているだけではなく、脳や全身の機能の維持に積極的に働いている、という仮説を私は持っている（図2）。感覚器の機能としては、従来は、個々の感覚器が個別に受容した情報を脳に伝えて感覚機能を司っている、と考えられてきたが、それに加えて、感覚器からの情報、刺激を脳に伝えて脳の機能の維持に積極的・直接的に働き、その情報が自律神経、血液等を介して全身の臓器の健全性・機能の維持に働いているのではないかと考えた。さらに、こういった機能は感覚器が個々に生み出すのではなくて協調的に働いているのではないかと、という仮説を立てた。

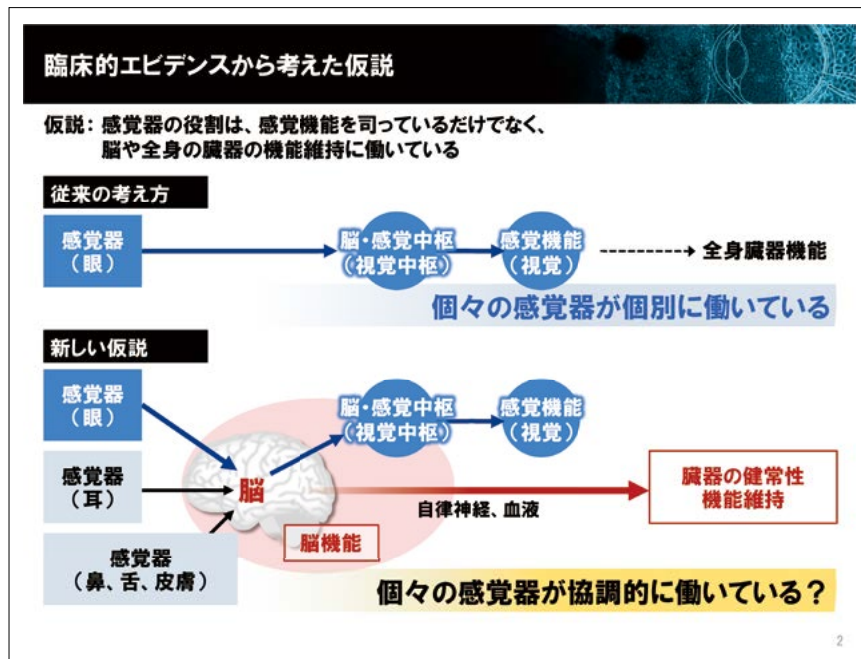


図2 感覚器の機能についての仮説

近年、この仮説を裏付けるような研究も実際に報告されている。マウスにおける結果であるが、40ヘルツという特定の周波数の光及び音の刺激によって脳内のマイクログリアが活性化され、それによりアルツハイマーモデルのマウスの脳内アミロイドβが減少するという驚くべき報告が示され、「Nature」あるいは「Cell」に掲載された。さらに、40ヘルツを照射した系で、サイトカインの発生が促され免疫系の働きが活発化する、といったメカニズムについても少しずつ明らかにされつつある。私の教室も、感覚器から脳への影響について非常に興味を持っており、健常のマウスに40ヘルツの音や光刺激を与えることにより、脳や網膜のような局所の神経系・感覚器にどういった影響を及ぼすかを観察している。まだプレリミナリーな結果ではあるが、脳全体のマイクログリアが形態学的に変化を起こしていることが分かりつつある。

こういった知見から私が考えてきたことは、感覚器と脳及び全身臓器が神経や血液を介して連関し、生体恒常性が維持される仕組みが存在するはずだ、ということである。感覚器の感覚機能を司るという機能に加えて、感覚器の物理的、化学的刺激が脳の免疫系、代謝系を制御、あるいは全身の臓器あるいは臓器ネットワークに対して免疫系、代謝系等の制御を行なって、全身の機能の維持に働きかけているのではないかと考えている。

こういった生体感覚システムという観点から新たな疾患研究を展開できるのではないかと考えている。今日お話しした認知症だけではなく、発達障害、鬱、睡眠障害、全身の代謝性疾患では糖尿病、高脂血症、あるいはアトピーやがんといった研究分野に対して、新たな知見、新たな視点で研究を展開できるのではないかと考える。しかし、感覚器の研究者同士、あるいは感覚器が他分野の研究者と隔絶しており、個々の感覚器研究者個別に研究しているだけであるという状況が現状のボトルネックになっていると思う。

別な話題として、網膜の神経回路の光受容についてもお話ししたい。視細胞で光を受け取って、二次ニューロン、双極細胞、そして神経節細胞といった経路でその情報が伝えられ、脳の視覚中枢にその情報が伝わり、それが認識視覚を形成している。その中で、視細胞についてはこれまで非常に長い歴史があって、いろいろな病気で視細胞が障害されるメカニズムも研究されていて、大まかな視細胞の光受容のメカニズムについては明らかにされている。一方、視細胞以下の双極細胞、神経節細胞といった網膜内の伝達の仕組みについてはまだ十分には明らかにされていない。網膜で光を受け取って、脳に伝えて、脳で情報処理される、というだけではなく、局所の網膜内で視覚情報の分離、統合、収縮、デジタル化などの情報処理が行われていることが明らかになりつつある。様々な要素、線とか明暗、色、エッジなどに分けて処理することは分かってきたが、詳細なメカニズムは分かっていない。最近では、カルシウムイメージングや1細胞の解析技術の進歩によって、双極細胞、神経節細胞に非常に多様な種類があり、ヘテロであることが明らかにされつつある（図3）。

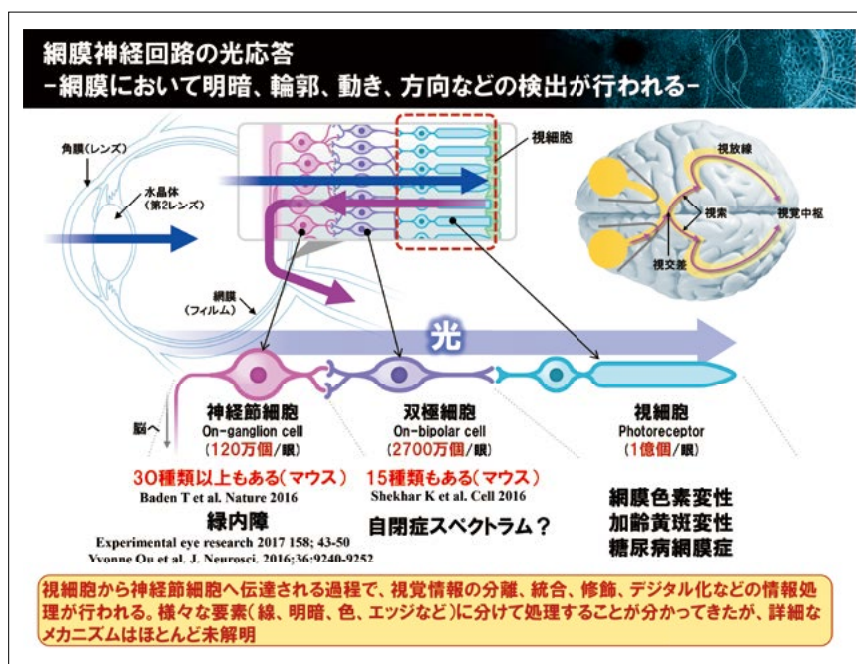


図3 網膜神経回路の光応答の流れと近年の研究成果

こういった神経回路の研究を進めることで、病気理解も進むことが期待される。例えば、神経節細胞が障害される病気で、現在失明原因のトップである緑内障について、初期に光が眩しいという現象が見られるが、このような緑内障初期の病態に神経回路の異常が関与しているのではないかと考えて、研究している。もう一つの例は、自閉症スペクトラムにおける感覚過敏という現象である。現在は脳における異常という仮説を基に研究が進められているが、眩しいという現象は緑内障の初期の症状に似ているため、我々は神経回路の異常も仮説として持って研究を進めている。

最後に異分野連携の例として、我々の施設ではニデック、奈良先端科学技術大学と共同で、新たなシステムの人工網膜の開発を20年以上前から行ってきた。第1弾のファースト・イン・ヒューマンの臨床研究を既に終え、光の分からない患者に対してある程度疑似光覚を与えることによって、線に沿って真っ直ぐ歩くことができる、といった有効性を3例で確認することができており、間もなく治験段階に入る。もう一つ、視覚の領域における産学連携で世界的に非常に注目されているのが、イメージングの開発と人工知能の導入であり、眼底イメージングや光干渉断層計（OCT）、一細胞、視細胞を見ることができると言われる補償工学走査型顕微鏡等の開発が行なわれている。

今回のテーマから想定される具体的な研究課題としては、生体感覚システムとしては、基本原理の解明と疾患研究、そして生体感覚システムを活用した疾患予防法・治療法の開発、さらに人工感覚器や拡張現実など新しい技術が全身・臓器機能に与える影響の研究などが考えられる（図4）。高度な感覚機能を実現するための基盤解明については、今日は視覚の局所における情報処理機構についてお話ししたが、他の感覚器についてもこういった情報処理機構が存在する可能性があると思う。これを推進するためには異分野連携体制が必須で、見込まれる成果としては、基本原理や新たな疾患のメカニズムが解明できるのではないかと考えている。中・長期的な社会・経済効果についても、広く医療の分野を超えて波及効果が生まれてくるのではないと思う。

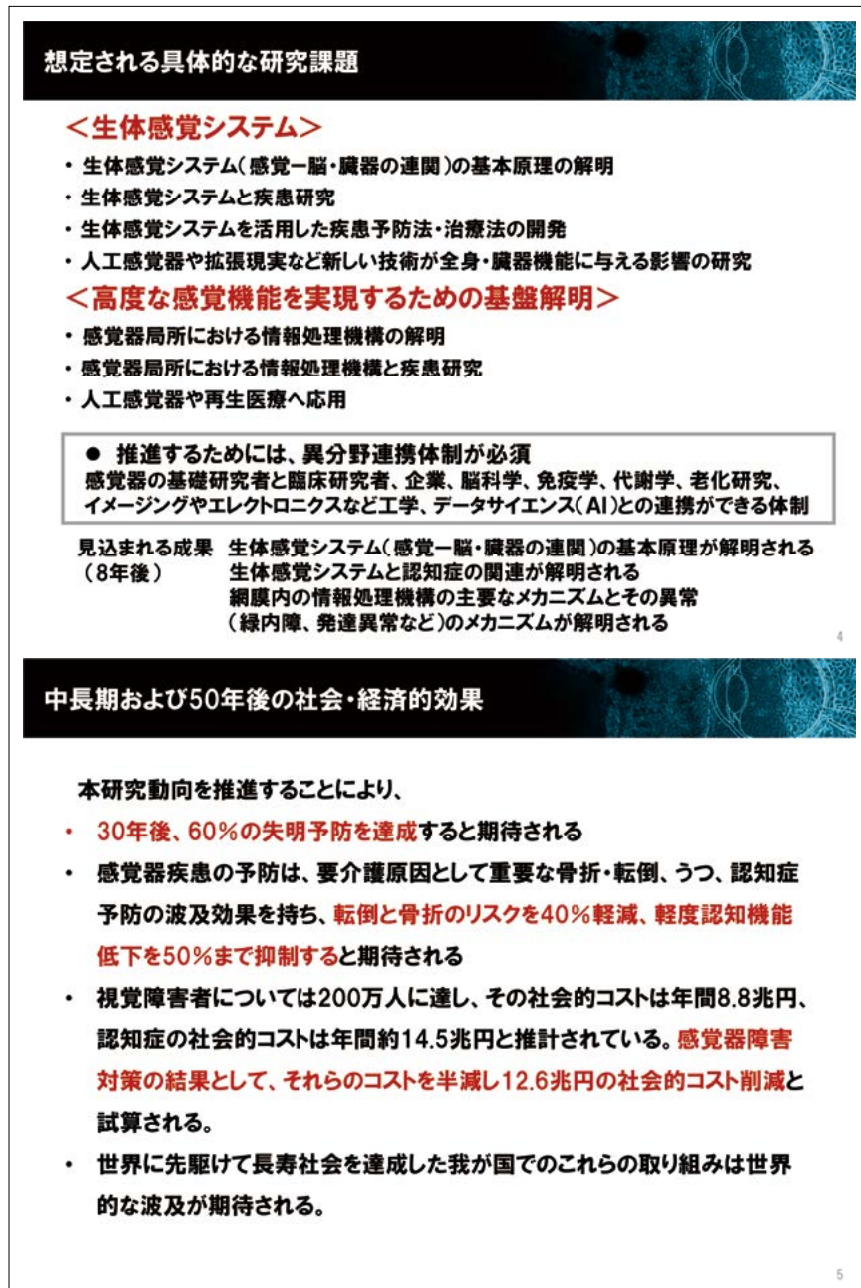


図4 想定される具体的な研究課題（上）、および中・長期的な社会・経済効果（下）

3.3.2 聴覚 ～難聴の克服と心豊かで幸せな未来社会の実現に向けて～

日比野 浩（新潟大学大学院医歯学総合研究科 教授）

現在、日本では人口の1割、高齢者の7割もが難聴に罹患しており、その経済損失は5.7兆円とも試算されている。難聴は認知症の最大リスクであるとともに、パーキンソン病とも相関すると言われている。折しも2020年3月に、WHOが「人生のため、『聴こえ』を大切に」という提言を出しており、難聴とその制御は、今まさに注目されている。日本においては、昨年、難聴対策議員連盟が発足し、認知症の予防を目指した新オレンジプランと連携してジャパンヒアリングビジョンが制定された。成人、高齢者への対策や基礎研究の促進が今後の課題である（図1）。

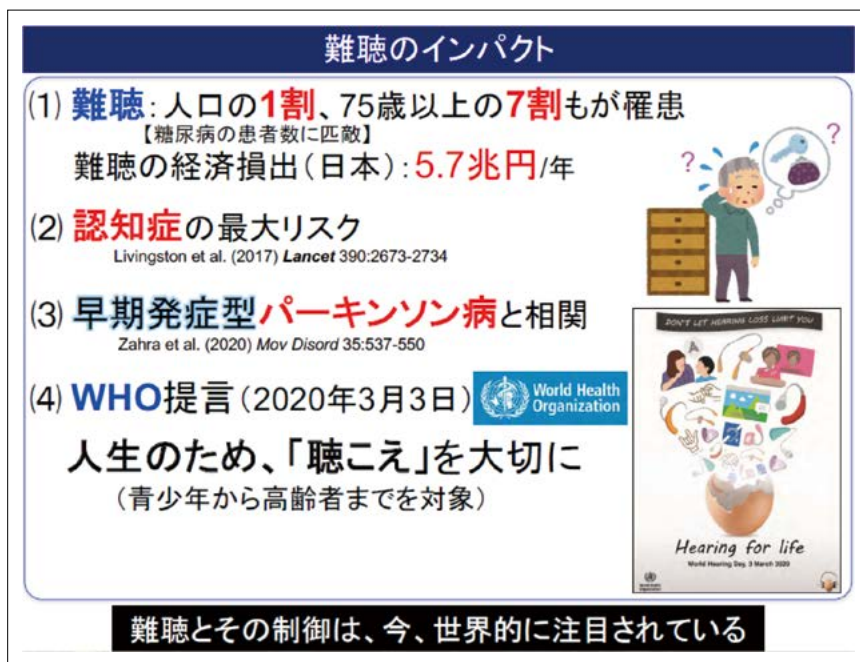


図1 難聴のインパクト

まず、聴覚路について説明する（図2）。音は内耳蝸牛に入って、神経核を変えながら脳幹、大脳へと伝えられる。内耳蝸牛は難聴標的として非常に重要である。この渦巻き状の蝸牛を真っ直ぐに伸ばすと、その中に台形状の感覚上皮を見つけることができる。音はまずこの感覚上皮にナノ振動を誘因するが、有毛細胞によってこの振動が電気信号、デジタル信号になって脳へと運ばれる。聴覚は広いダイナミックレンジと鋭い周波数分析を誇るが、これは生きているがゆえに起こる有毛細胞の力学応答に依るところが大きい。

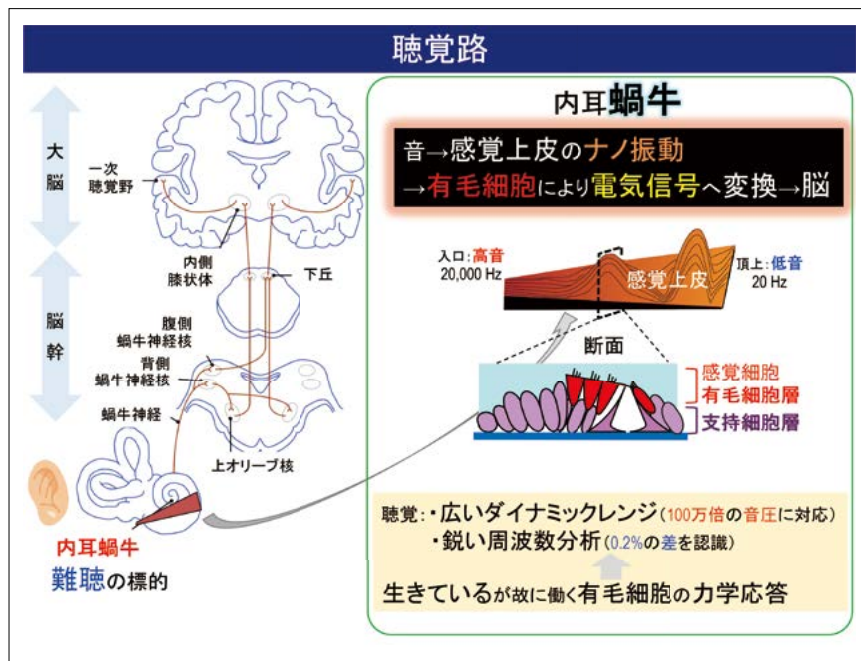


図2 聴覚路 概要

左図出典：Butler BE and Lomber SG, Functional and structural changes throughout the auditory system following congenital and early-onset deafness: implications for hearing restoration. Front. Syst. Neurosci., <https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00092>

研究動向としては、まず内耳に関しては有毛細胞の働きを担う分子群が数多く判明した。音振動に応ずる感覚毛のイオンチャンネルの決定がその代表例である。これにより、電気興奮に係る長年の謎が解明した。また、1細胞解析も徐々に進んでおり、データが集まってきている。

難聴治療の基礎研究も加速している。アデノウイルスやCRISPR/Casを使った遺伝子治療、及びヒト内耳オルガノイドや有毛細胞の分化や再生を促すような難聴後方治療薬の開発に展開があった。

脳については、より高次の聴覚野の姿を見ようとする動きが広がっている。例えば母子間に特有な声コミュニケーションを可能とする脳の可塑性の仕組みが判明し、発達障害などの関係から研究が盛んになっている。また、ほかの感覚との共役も着目されており、例えば声の大きさの変化に同調するように光刺激を与えてやると聴覚野の反応がより強くなるといった、新たな聴覚と視覚のクロストークも判明している。

また、西田先生の話にもあった通り、最近、神経変性疾患で非常に大きな動きがあった。アルツハイマー病では、高次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、この γ 振動と同じ40ヘルツの聴覚刺激をアルツハイマー病のモデルマウスに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。これは非侵襲に脳神経疾患を治療する技術につながると期待される。

聴覚研究は工学との相性が非常にいいという特徴もある。その端的な例は、現在、世界で50万人が装着している人工内耳である。人工内耳では、プロセッサが音を周波数別に分離し、蝸牛に挿入した22電極で聴神経を直接電気刺激する。近年性能が大幅にアップしてきているものの、周波数分別が未だ不十分であることから音楽などが楽しめないといった問題があり、新たな技術開発を望む声もある。

日本には、末梢の感覚器から脳まで満遍なく優れた研究者が揃っているが、その中でも異分野連携がうまくいっているのが強みであるとする（図3）。聴覚神経系のモデル化や脳幹レベルの音源の位置の特定機構の仕事、あるいは音振動を増幅する内耳の生体電池の仕組みなどの研究では、実験と計算を組み合わせることで独創的な成果が上がっている。また、生体の感覚上皮を模倣した次世代型の人工内耳も試作されており、日本発の技術として世界から注目を浴びている。

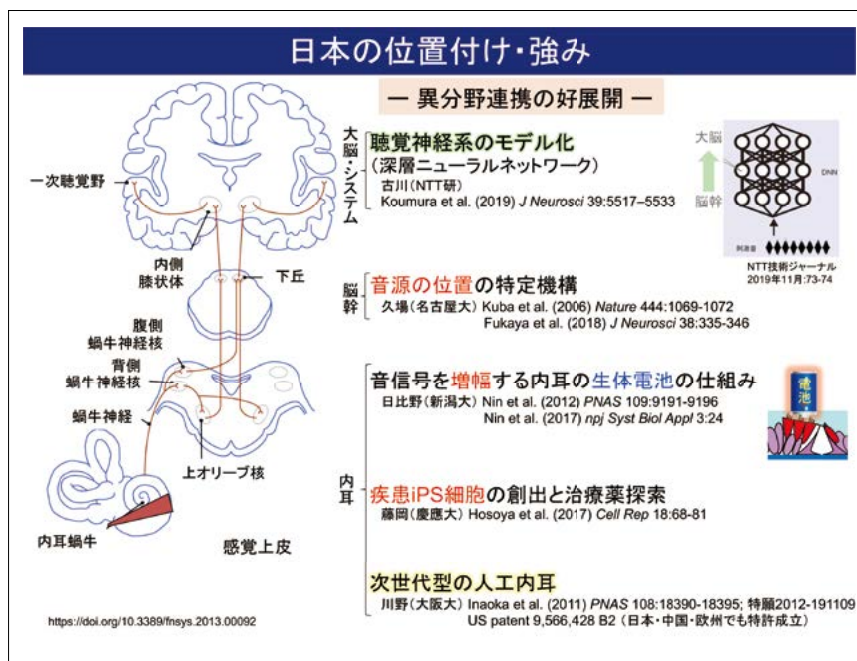


図3 聴覚研究における日本の位置づけと強み

聴覚研究における課題であるが、まず内耳については、音振動をいかなる制御によって情報処理し、どのようなデジタル信号パターンにするかがまだ十分には分かっていない。特に我々が耳にする複雑な音や音色のエンコード機構、実際の蝸牛や感覚上皮に認められる特異な立体構築の生理的な意義はまだ分かっていない。これらを解決するには生きた動物での細胞レベルの非侵襲的な計測が鍵だが、内耳は骨に囲まれ、小さく、細胞が多彩で、しかも信号が微小で高速であるといった難しさがあることから、それを克服するために、特殊イメージングなどのバイオセンシングを医工連携で開発することが重要である。

脳では、入力したデジタル信号の解読機構や高次脳との関係が未開の分野であるが、そのためには広域・高深度イメージングの開発やデータサイエンスとのより強い協働が求められる。また、脳から内耳へ走る遠心系の神経の働きが最大の謎であるが、内耳、脳幹、脳の研究が分離しているため、その全体のフィードバック機構が見えていない。そこで今後は、この各階層の生体信号を詳しく記録してデータベース化し、計算科学的アプローチなどによって他のデータと連携させることで、聴覚をシステムとして理解することが必要になると考える。

このような基礎研究によって内耳の精密な受容・情報処理機構の理解や、内耳-脳ネットワーク及びその作動原理の解明がかなり進むと思う。

基礎研究と同時に難聴研究も同時に進めていくべきである。ヒト難聴は、障害が内耳あるいは脳の一体どの部位にあるのかが検査で全く分からない。そこで、本事業の基礎研究の成果を基に、適切なモデルを解析しながら病態理解を深め、検査法、診断法の開発を進めるべきだと考える。このように難聴を再分類して創薬や新しい人工聴覚器を作れば、20年で難聴の個別化医療が見えてくると思う。また、この医学的見地を使えば、生活の中で有害音から聴こえを自動で守るスマート難聴予防システムなども作ることができる。最終的には、50年後に難聴をゼロに近づけることが目標となるであろう。

内耳と脳のネットワークの研究を進めれば、聴覚と神経変性疾患の関係も理論的に理解できると思うため、こういった研究により、20年後には発症前診断に資するような聴覚バイオマーカーや非侵襲的な音響療法を確立し、50年後には楽しく、知らない間に、脳をはじめ様々な疾患の予測と予防ができる日常スマートシステムが普及したらよいと展望している。

最後に、多彩な感覚の研究者と脳神経の研究者が集うことにより、例えば聴覚と他の感覚あるいは心との

相関関係が理解できると考える。こうした成果を基に、電送が可能な聴覚と視覚の刺激を併せることでほかの感覚を再現するような新技術ができるかもしれない。さらにそれを活用すれば、例えば遠くにいても6感をリアルに共有できるスーパー感覚シェアや、テレビやネットなどからの音や光で匂いや味が分かる未来型の感覚代行などの技術が進み、豊かで幸せな世の中が将来実現できるかもしれないと期待している（図4）。



図4 感覚研究者と脳研究者の連携により期待される成果

3.3.3 嗅覚

東原 和成（東京大学大学院農学生命科学研究科 教授）

嗅覚に関して、研究動向、研究課題、応用面に着目して発表する。

嗅覚は、五感の中でなくなってもいい感覚の筆頭に挙げられるが、死亡した人を調べると、死亡前5年以内に嗅覚を完全に失っていた確率がほかの疾病よりも高かったことが報告されている。嗅覚を失うといういろいろな形で不安を感じるなどの影響を体を与えるだけではなく、同時に何らかの異変が体にあるという指標になる可能性がある。最近の例では、Covid-19における嗅覚障害がある。嗅覚は体調のバロメーターとして、重要な研究領域だと考えられる。

動物において匂いやフェロモンは、獲物、天敵、仲間、異性などの情報を持ち、様々な行動、情動・生理変化を引き起こす。一方、人間社会では、においの役割、その使い方が異なる。そのため、研究領域として動物と人間は分けて考える必要があり、これは五感の中でも嗅覚の一つの特徴であると思う。

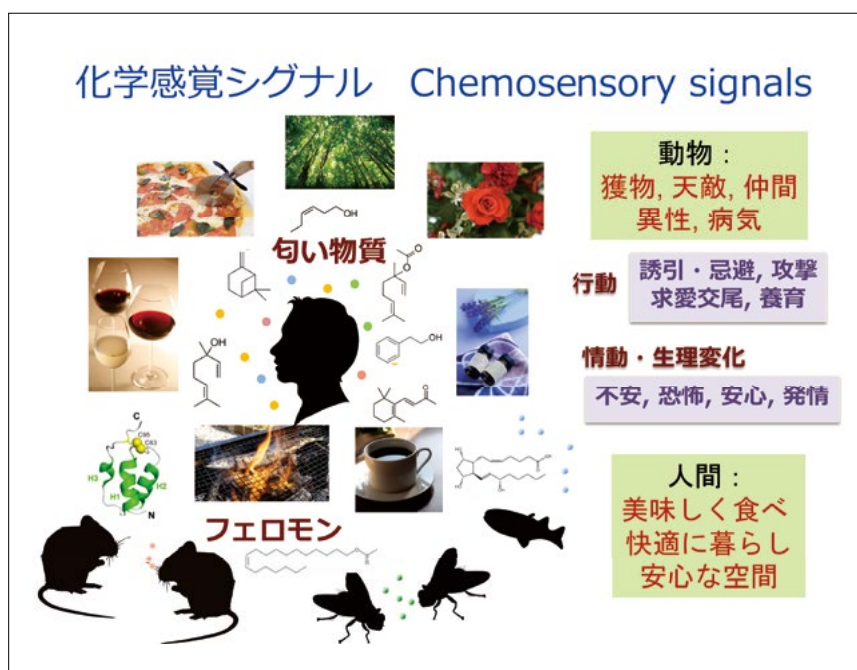


図1

研究領域の背景として、嗅覚受容体の遺伝子の発見でRichard AxelとLinda Buckが2004年にノーベル賞を受賞した。その後、ゲノムプロジェクトによって今では哺乳類100種類以上、また個々人のゲノム解読が進み、1,000人あるいは2,500人ゲノムデータ解析からは、それぞれの個人差が分かっている。こうした情報データベースを利用することにより、様々なことが分かる時代になっている。

ノーベル財団がRichard AxelとLinda Buckの研究を紹介するのに使った図において、注目すべき重要な発見として、1受容体-1神経発現則、同じ受容体を発現する神経は同じ糸球体へ投射していることが示されている。しかし、匂い、フェロモンからのシグナル分子が末梢で受け取られ、神経回路、行動・情動表出に至る流れにおいて、実は嗅覚の分野では分かっていないことがたくさん残されている状況である。

入力信号である匂い、フェロモンに関して、動物におけるフェロモンは多く見つかっているとの認識があるかもしれないが、80年代から90年代に多数報告されたマウスのフェロモンはその後否定されている。性成

熟、発情など様々な生理効果を誘導するフェロモンは未同定である。

さらには、養育行動、例えばマウス新生仔の匂いをつけたスポンジを回収する行動が観察されるが、どういった匂いがこのような行動を惹起するのか、まだ完全には解明されていない。

ヒトにおいても、赤ちゃんの匂いはどんな人も心地よく感じ、その心地よく感じる赤ちゃん特有の匂いにはどのような物質があり、それらがどのような効果を示すのかも分かっていない。つまり、生理効果あるいは行動を理解するための物質レベルの知見がまだまだ希薄である。嗅覚の領域では、天然物化学、「ものとり」の領域に未解明なところがある。天然物化学について日本は非常に強いので、そういった部分を戦略目標に入れると世界的な優位性が得られるのではないかと考えられる。

匂い、フェロモンは、辺縁系を介して情動を引き起こす。我々は、retrobeads、CatFISH、Gi/Gq-DREADD、ChR、TRAPなど最近の様々なウイルス分子工学的なアプローチを使って、

入力信号がどのような神経回路を経て出力するか明らかにしてきた。

さらに今後、超並列 in vivo 電気生理学、大規模 scRNAseq など新しいテクニック、データ駆動型のオミクス研究アプローチなどを導入することによって、まだまだよく分かっていない視床下部、その後の前頭皮質といった軸の神経科学がさらに進むと思う。

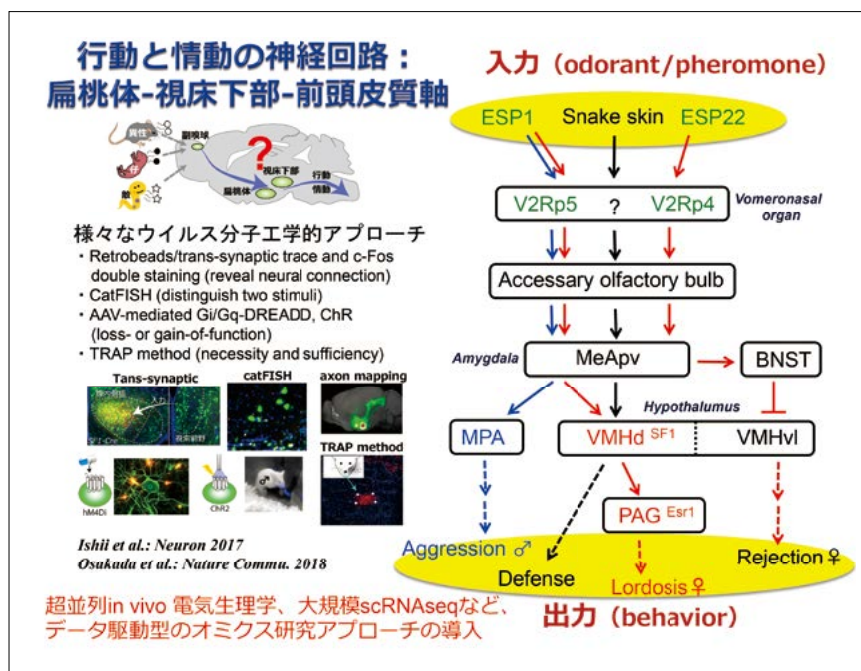


図 2

臓器連関ということでは、嗅覚受容体が鼻以外にも発現していることが知られている。嗅覚受容体遺伝子発現当時から精子に発現していることが分かっていたが、その後、400 個の人間の受容体のうち 100 個程度が実は体の至るところに発現していることが分かってきている。最近では、腸やβ細胞にも発現して機能しているのではないかとということが報告されている。

我々の研究室でも、精子に発現している受容体の機能解析を行っているが、ノックアウトマウスの表現系解析が難しいという課題がある。恐らく外部環境を化学モニタリングする役割を担っているだろうということは分かっているが、そのモニタリングする内在性リガンドの同定が非常に遅れている。一部見つかっているものもあるが、生理学的濃度で存在するかといった問題が残るなど、この領域に未解明のことが多い。ここも、やはり物質レベルの知見がまだ不足しているということになる。

ほかに動物の嗅覚に関する興味深いトピックスとして、「匂いの経験は世代を超えるか?」というものがある。2013年に論文が出てその後には報告が続いていないのだが、特定の匂いを恐れるようになったマウスから産まれた子も同じ匂いを恐れたことが報告されている。このような、世代を超えて匂いの経験が伝わるといったことも非常に興味深い。

また、嗅覚は非常に経験依存的に変化する。感覚の弾力性がある。嗅覚以外にも同様だが、ホルモンなど脳内液性因子による影響など、この可塑的な変化の分子・神経基盤はまだよく分かっていない。

さらに、嗅覚を含めた五感がどのように統合されて行動制御するかというクロスモーダル領域も、非常にチャレンジングな領域であるかと思う。

このように、ある程度分かっているように見えて、物質レベル、神経回路レベル、さらに臓器に発現する嗅覚受容体、様々なレベルでまだまだ未解明な部分、重要な部分が残っていると言えるかと思う。

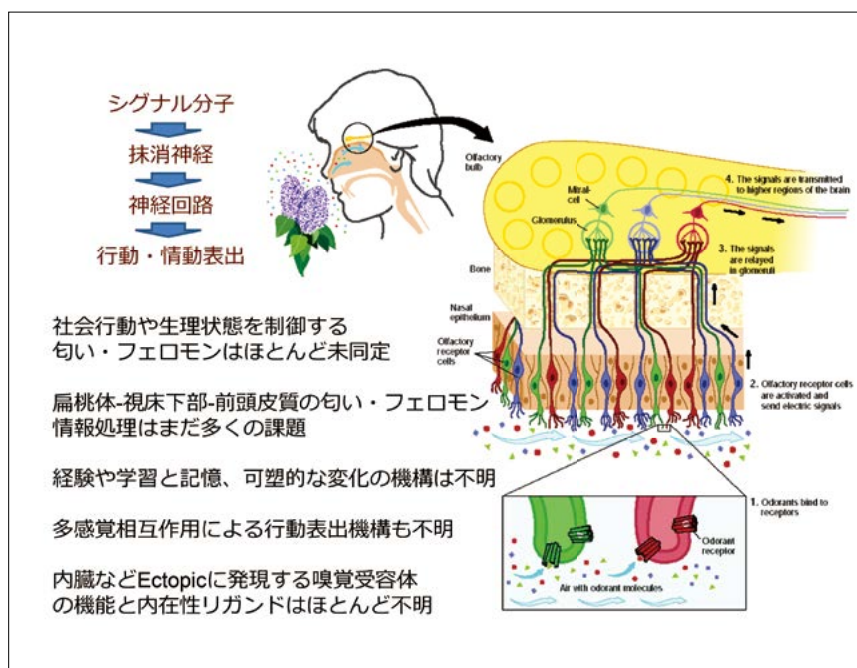


図3

一方、ヒト研究に関しても課題が豊富である。例えば物質レベルでは、数十万種類以上あるにおい物質の構造から匂いの質を予想、匂いを再構成するのは非常に困難である。受容体レベルでも、こういった受容体パターンが匂いの質と関連するのか、多型と個人差の問題、その匂いのコードがどのように脳に伝わるのか、といったところはまだ分かっていない。

また、重要なものとして、我々はpptレベルの匂いの感度を持つが、受容体は液相で μ Mレベルの感度しかなく、このギャップの要因がまだ分かっていないということもある。

脳レベルでは、香りによる脳の活動から、どんな匂いを嗅いだかというデコーディングはまだできていない。経験や文化によって匂いの価値が形成される過程もまだ分かっていない。記憶と情動への影響もまだエビデンスが非常に少なく、神経回路もよく分かっていない。このように、ヒト研究ではまだかなり課題がある。

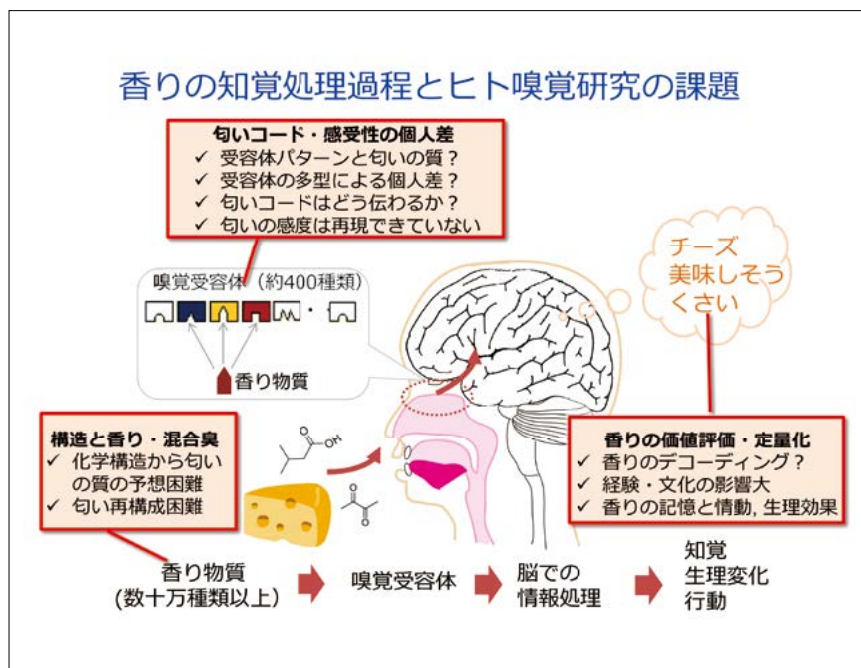


図4

我々は、fMRI、脳波などを使って、匂いによる脳の活動から、デコーディング、エンコーディングモデルをつくるといった試みを行っている。最終的には仮想脳の構築ができるのではないかと考えている。

クロスモーダルに関しては、嗅覚や味覚の例が非常に有名である。料理を食べるとき、例えば醤油の香りで塩味が増強することなどが知られている。ほかにも、視覚と嗅覚でもクロスモーダルの例はいくつもある。例えば視覚が嗅覚に影響を与えるものとして、ジュースの容器につけた果物画像がそのフレーバーの記憶をより画像寄りに変えることが知られている。あるいは視覚情報に対して、その香りがあると注意が高まるといったことが知られている。しかしこれら多感覚相互作用の神経基盤はまだ不明であり、包括的な仮想脳構築のために重要な課題と思われる。

応用面について、なぜ香り、嗅覚のサービスが人間社会で遅れているのかというと、視聴覚とは大きく異なる化学感覚であり、香りの設計・制御が難しい、個人差が大きい、エビデンスが弱いといった要因がある。このような点を解決できれば、香りのサービス、社会実装が進むと思われる。



図5

具体的には、全世界で様々な香料メーカーなどが香りのポジティブな有効利用を進めている。そこでは、AIの活用がキーワードになっている。しかし、課題として挙げた香りの構造、受容体、脳応答、心理の複合アプローチは今まで例がない。今回、感覚に注目して新たな体制を構築することによって、日本の優位性が出せるのではないかなと思う。

香りのサービス市場は意外に大きく、食空間、生活空間のみならず、臨床現場、マーケティングなどといったところにも市場が存在する。例えば臨床では、体臭に基づいた生理状態モニタリング、疾患の事前予測ができないだろうか、食に関しては、孤食の問題に対する香料、安心・安全といった側面など、広い応用が考えられる。

バイオセンサーに着目すれば、今後、匂いセンサーの高機能化が様々な分野でのスマートセンシングに役立つのではないかと考えられる。現時点では、半導体有機膜の材料によって検知できる匂いの種類が変化し、感度と選択性が課題とされている。今後、先ほどの竹内先生のアプローチのように生物システムを取り入れるなど改良が進み、さらに高度集積化とデータ処理ができることによってスマートセンシング社会が実現するのではないかと期待される。

現在、社会にはたくさんの不安要素がある。例えば、高齢化、資源の枯渇、犯罪などが挙げられる。香りを少し採り入れることによっていろいろな価値を生み、最終的には非常に社会的、経済的効果があるものを提供できるのではないかと考えられる。

研究開発が「なぜ今か?」という点に関して、Covid-19によるオンライン化、生活環境の変化によって、視聴覚のみのオンラインで体臭コミュニケーションがなくなった現状がある。香りで気持ちを切り替えることや、五感の仮想脳などといった側面でサービスを提供できるのではないかと考えられ、今まさに五感のコミュニケーションが希薄になっているからこそ、感覚研究は推進すべき研究領域であると思う。

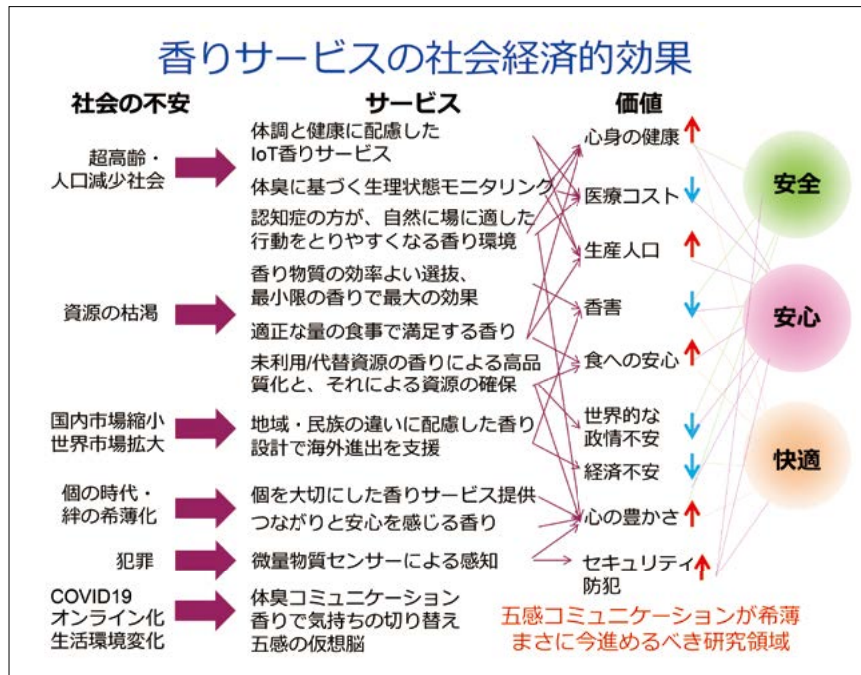


図6

嗅覚は、動物とヒトで目的、できることが異なる面はあるが、動物およびヒトを対象とした研究の両方を進めるべきである。物質の視点、日本に強みのある天然物化学といったところを研究開発戦略に盛り込むことによって、世界的に優位性のある嗅覚研究あるいは五感研究ができるのではないかと思う。

3.3.4 味覚 ～健やかで心豊かに生活できる活力ある社会を目指して～

樽野 陽幸（京都府立医科大学大学院医学研究科 教授）

味覚分野からの話題提供として、まず私たち人間を含めて、全ての動物は食べたものでできているという事実がある。我々の食行動を最も左右するのが味覚であり、味覚は栄養素を「おいしい」と感じることによって情動にも訴えかける。つまり、味覚は生存のみならず QOL にも極めて重要な感覚と言える。

しかしながら、飽食の現代では、このおいしさに起因する過食が社会問題になっている。がん、糖尿病、循環器疾患など生活習慣病の多くは食習慣に起因し、国民医療費の約3割、死亡者数の実に6割を占めている。国においても健康寿命の延伸に向けて、健康的な食生活の重要性を訴えている。

そこで、味覚研究を、食を通じて国民の健康、そして幸福を支える基盤研究と考え、研究を進めている。

味覚の仕組みについて簡単に紹介する（図1）。

味覚というのは、食物に含まれる化学物質が舌の表面に存在する「味蕾」と呼ばれる小さな化学センサー器官に化学刺激を与えることで生じる。味蕾を構成する味細胞が化学刺激を脳で解析可能な電気信号に変換し、この信号を脳に送ることで我々は味を認識する。今日は、末梢の仕事を主題に、この味蕾を中心とした研究動向・研究課題について紹介したい。

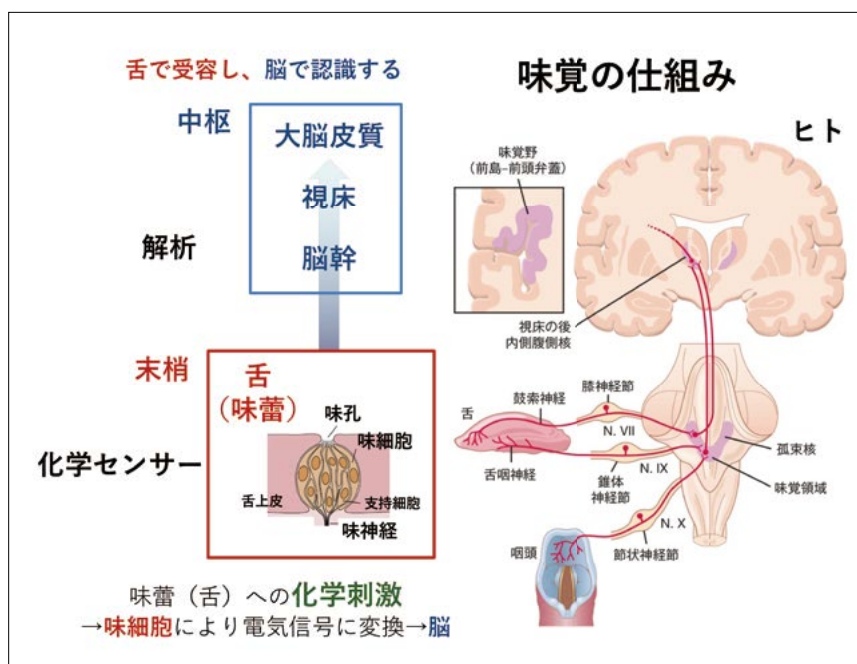


図1 味覚の仕組み

最初の研究動向として、味蕾において味受容が起きる細胞および分子の基盤が次々と解明されつつある。

他の感覚に比べて、味覚に関しては現在でも受容メカニズムに関する情報のアップデートが繰り返されており、まだまだ発展途上の分野と言えると思う。

例えば、味覚センサー分子、その下流のシグナル分子が次々と同定されている（図2）。しかし、複雑なコーディングを要する塩味の受容や、脂質の受容など、社会的にニーズの高い課題が未解決のまま残っている。

また、単粒子解析の発展によって、味覚センサー分子を含めた幾つかの分子について立体構造の一端が明らかになりつつある。この流れは続くと思われ、今後はポスト構造生物学的な化学受容の理解を進めていく

必要があると思う。

先ほど東原先生から受容体の感度にギャップがあるという話があったが、生体内でセンサー分子が駆動する微小環境の理解も必要である。また、人工リガンドの開発という研究の方向性もあり得る。

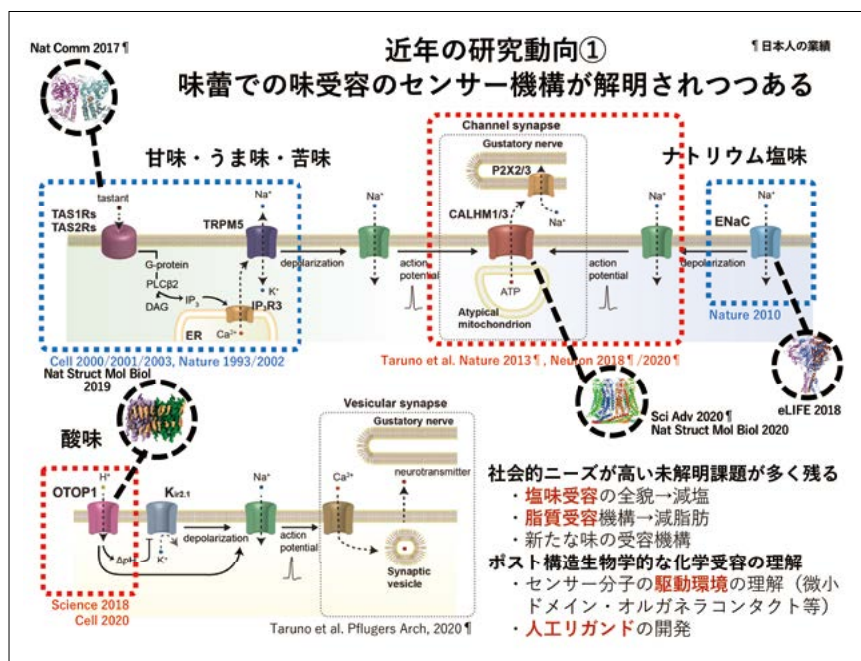


図2 近年の研究動向①（味覚）

最近、ゲノム解読の進展を背景に、タコの吸盤から新規の化学センサーイオンチャネル群が同定された。このような多様な生物種の化学センサーを研究することが、様々な応用を生むのではないかと考えられ、既に話題に挙がった“Diversity for creativity”のポテンシャルにも注目すべきだと思う。

具体的な研究例を1つ挙げる。我が国は他国と比べ塩分摂取量が非常に多く、医療、経済の両面で減塩が喫緊の課題である。これは世界も同様であり、現在、世界中が夢の人工塩味料の開発競争を繰り広げている。しかしながら、ヒトの塩味受容は極めて複雑に成り立っており、まだ十分に解明されていないため、経験的な戦略に終始している。今後、科学技術を結集してヒトの塩味メカニズムを解明し、これに立脚した人工塩味料を開発するというのは1つ大きなテーマであると考ええる。

別の研究動向として、味覚研究が全身に波及していくという潮流がある（図3）。そこには2つの側面がある。ひとつは、舌で味覚を感じ、それによって起こるホルモン分泌が全身に作用するという側面である。もう一方は、味蕾研究が発見してきたセンサー分子、あるいはその細胞が舌の外、すなわち全身に分布し機能している、という側面である。近年、特に後者の発展が著しく、最近では腸管にある味覚センシングのメカニズムが迷走神経を介して脳へ作用し、摂食行動をコントロールするという、あるいは味細胞様細胞と呼ばれる味細胞に似た細胞が全身に分布していて、これが気道の防御、自己免疫の抑制、さらには発がん抑制といった重要な生体防御機構として働いていることが明らかになりつつある。現在、味覚研究の医学的な重要性が、これまでになく高まっている状況にある。

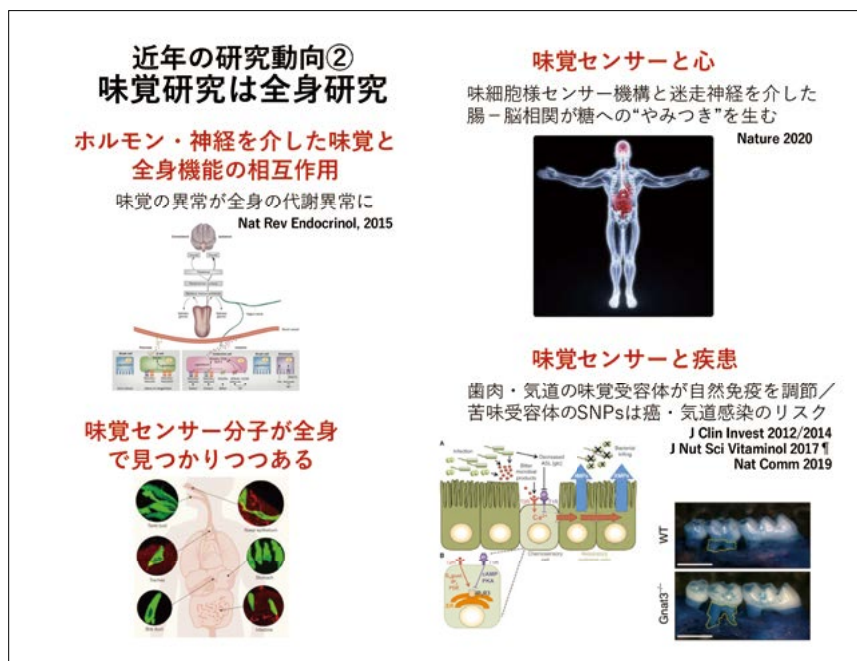


図3 近年の研究動向②（味覚）

このような方向性は重要であり、全身研究、医学的研究として味覚センシングの基礎研究を進めること、また、これを利用した診断・治療技術の開発という両面を進めていく必要があるのではないかと思います。

特に、味蕾を含むセンサー細胞は主に体表に存在しているので、非侵襲的な医療技術開発の格好のターゲットになるのではないかと思います。

例えば、現在、埋め込み式デバイスを用いて行われている難治性てんかんに対する迷走神経刺激療法は、将来的に化学刺激がとって変わる可能性があるのではないかと考えられる。

その他に我々は、味覚研究の中から新しい生命機能の概念を見出している。具体的には、味細胞が神経との間に形成するシナプスが、従来の神経科学で研究されてきたいわゆるシナプス小胞を用いた古典的なシナプスではなく、イオンチャネルとミトコンドリアが関与する極めて特殊なシナプスを用いていることが分かってきた。

味覚のシナプスも含め、末梢でのシナプス研究は極めて遅れていると考えている。感覚器から末梢神経ネットワークへの出力路の理解、その病態への関与といった方向性、そしてその制御機構の開発は、新しい学術領域の開拓にもなるのではないかと考えられる。

医学分野の方からは、「抗がん剤治療中の味覚障害をどうしたらいいか」と問われることが多いが、味蕾障害に対する再生医療の手立ては現在ほとんどない。しかし、最近、味蕾オルガノイドの培養技術が開発され、再生医療への貢献が期待されている。国内では霊長類でのオルガノイド研究も進んでいる。

また、味覚 Electroceutical が可能かという点について、味蕾は直径 40 ミクロン程度の極めて小さな器官であり、そこに 100 細胞ほどの異なる機能を持った細胞が密集していることから、これを実現するには味覚のメカニズムを解明した上で、特定の細胞を選択的に活動操作する技術の開発が求められるだろう。

日本の味覚研究は歴史が深く、欧米に比べても長く実施しており、先駆的かつ重要な研究成果を上げてきている（図 4）。また、原子、分子から個体に至るまで多階層の研究、線虫、ショウジョウバエから齧歯類、ヒトに至るまで多細胞種を扱う味覚研究が展開されている。このような多くの知見、多彩な技術が我が国の大きな強みであると考えられる。

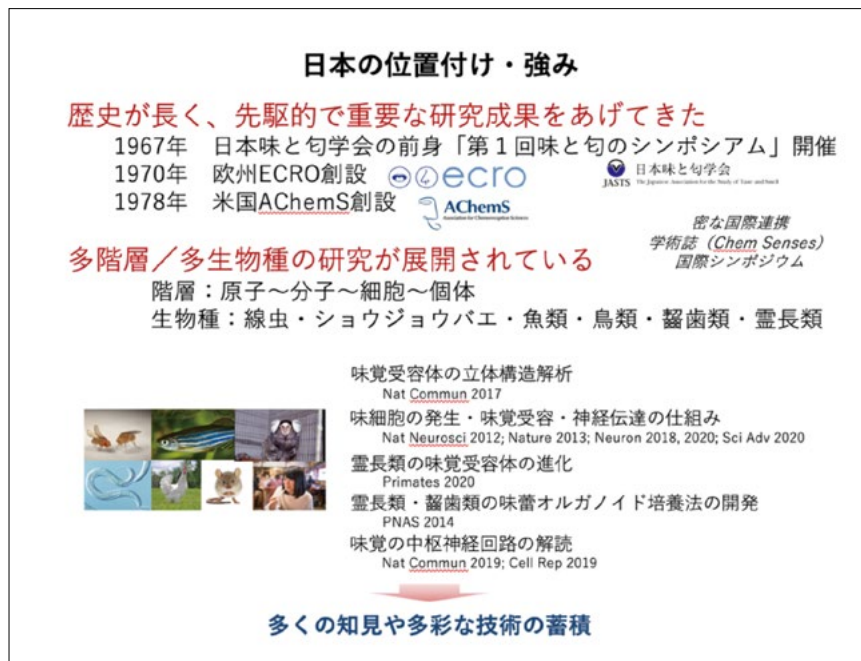


図4 日本の位置づけ・強み

一方、味覚研究は他の感覚研究の分野に比べて中枢、末梢両面でまだまだ基礎的な理解が不十分であり、基礎研究のさらなる強化が課題と思われる（図5）。ほかの研究分野との交流の活性化も今後の多感覚の統合研究に向けては必要であると思う。

また、味覚分野は他の分野に比べると医学分野との連携が極めて希薄だと感じる。今後、医学的な視点で味覚研究を推進していく環境整備が重要だと考えられる。

一方、様々な生物種での感覚研究を促進するという多様性の方向性も重要である。

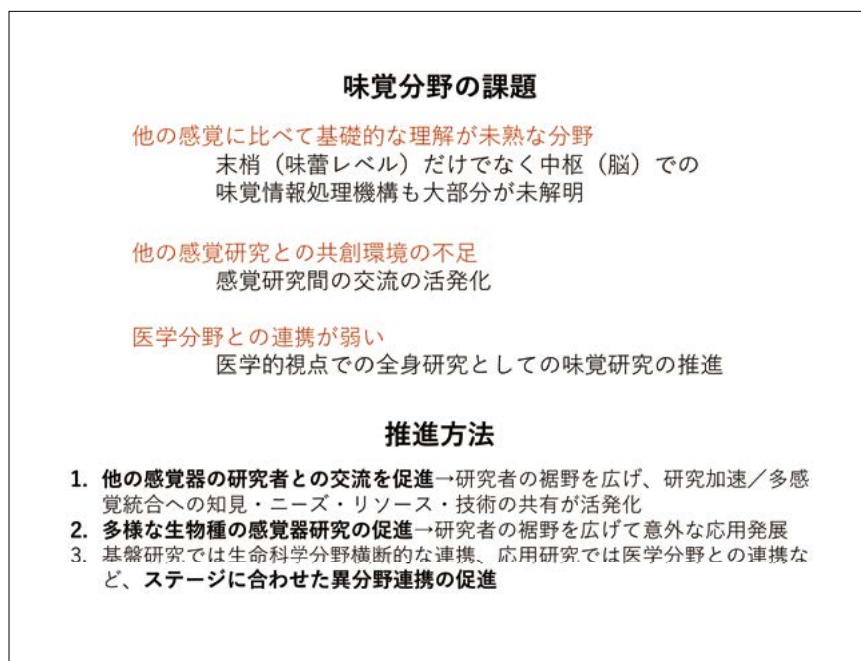


図5 味覚分野の課題と推進方法

味覚研究が創る未来としては、8年後程度を目途に味覚受容の重要な細胞・分子基盤が解明され、その応用技術が開発されていくのではないかと期待される。中・長期的には、味覚の科学を活用した健康的な食生活及び非侵襲的な医療技術を用いた健康長寿社会の実現、医療制度の持続性確保がなされていくことが期待される。様々な生物センサーの産業応用が人々の生活や経済を支えていくことも考えられる。さらに長期的には、現在はまだ難しい味覚の遠隔伝送が実現して様々な分野に活用されること、テーラーメイドの栄養管理によって生活習慣病ゼロの未来が期待できるのではないかと考えられる。

3.3.5 触覚・痛覚

津田 誠（九州大学大学院薬学研究院 教授）

触覚は物に触れてその存在と質感を認識する。あるいは他者との触れ合いから情感といが生み出される。最近の触覚センシング技術の発展に伴い、この技術は、ゲームに代表されるエンターテインメント、教育分野、医療においては遠隔医療など、様々なところで幅広く応用されている。

しかし、いわゆるオノマトペで表現されるようなリアルな質感の再現は、現状では難しい。さらに、スキップやタッチセラピー、病気で挙げれば触刺激で痛みが出るアロディニアなどは説明ができない。これらを解決するためには、触覚センシングの神経科学的な基盤の解明が必要であると言われている。

痛覚は、生体防御として非常に重要な感覚であることが知られているが、現実問題として、多くの国民が慢性痛に苦しんでいる。2019年の国民基礎調査における自覚症状の第1位と第2位は、男女共に腰痛、肩こりであり、痛みに関係した症状で占められている。少子・高齢化に直面している日本において、労働年代での慢性痛は大変深刻で、経済的な損失が約4.5兆円、さらに、モルヒネも効かないほどの神経障害性疼痛でも非常に多くの国民が苦しんでいる現状がある。これらのことから、痛みからの解放は多くの国民の願いであり、待ったなしの状況にあると言えると思う。

このような問題を解決するためには、触覚と痛覚の仕組みを理解しなくてはならない。

最近の進展としては、末梢のメカノセンサーであるPIEZOが2014年、そしてTACANが2020年にCell誌にと、次々に報告され始めている。

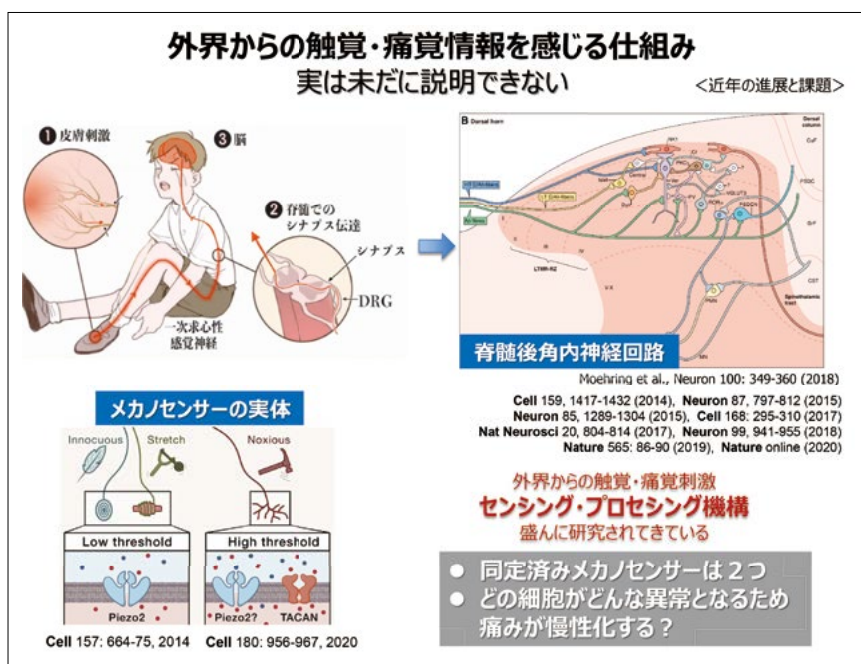


図1

脊髄でも、2014年にCell誌に発表された論文を皮切りにネットワークの理解が徐々に進んでいる。外界からの触覚と痛覚刺激のセンシングとプロセッシング研究が世界的にも進められ始めている。ただし現状では、同定済みのメカノセンサーは2つだけ、脊髄の中に関しては、どの細胞がどのように異常となって痛みが慢性化するのか、ほとんど分かっていない。

さらに、最近のシングルセル解析により、一次求心性の感覚神経あるいは脊髄後角神経の中に、当初想定されていた以上に複雑なサブセットが存在していることが明らかとなった。これらがどのような回路を形成して触覚や痛覚の情報を処理しているのか、さらには脳のメカニズムも、全く分かっていない。これらは世界的な重要な課題となっている。

現状における日本の強みとして、研究をリードしている2つの例を紹介する。

センシングに関して、温度センサーに当たるTRPチャネルの研究で、富永先生がTRPV1の発見を皮切りに、多数のTRPチャネルの役割を明らかにされている。

触覚センサーであるPIEZOチャネルは、慈恵医大の池田先生がメカノセンシングの本体として世界で初めて特定し、世界に大きな衝撃を与えた。

さらに、全く分かっていない脳のメカニズムに関して、慈恵医大の加藤総夫先生は痛みを生み出す脳内メカニズムについて非常に精力的に研究を進めている。

我々は、神経だけではなく、その周囲に存在するグリア細胞が慢性痛に非常に重要であることを世界で初めて発見した。脳の免疫細胞と呼ばれるミクログリアの活動が、痛覚信号を強めたり、触覚を痛覚に変えたりといった劇的な反応をすることを明らかにしてきた。最近では、このグリア細胞に多くのサブセットが存在し、それが病態の過程で変化することも分かってきた。サブセット固有の役割が世界的に注目されている中で、我々は痛覚過敏を起こすグリアサブセットを発見することに最近成功した。

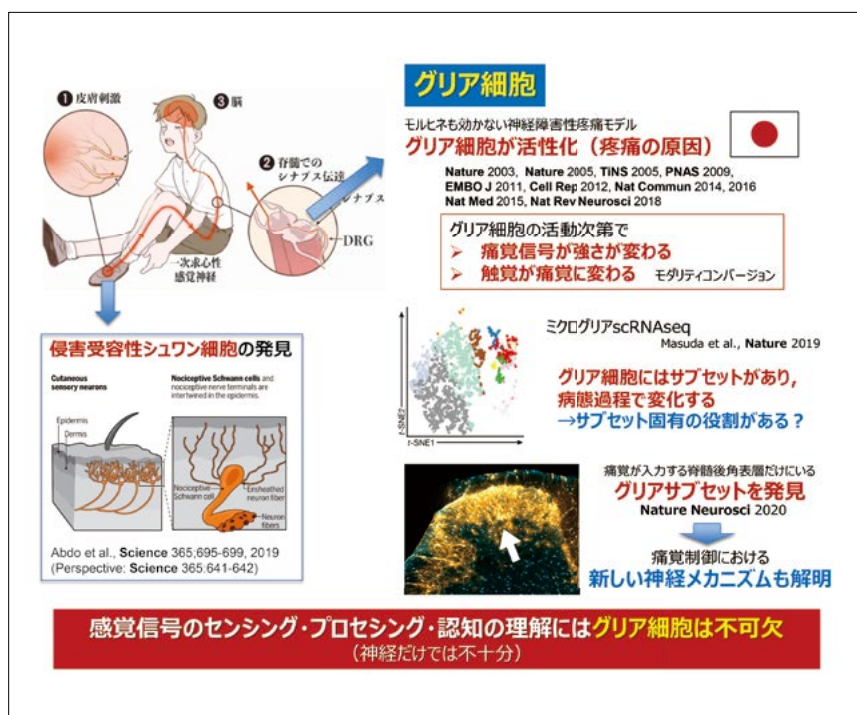


図2

海外のグループから昨年のScience誌に、センシングの最前線にあたる末梢の感覚受容器は神経だと考えられていたが、実はある特殊なグリア細胞がそれを担っているのではないかと報告された。このような研究成果は、感覚信号のセンシング、プロセッシング、認知の理解には神経だけではなくグリア細胞も併せた理解が必要であるということを意味していると思う。

感覚神経は、感覚の情報を伝えるのが本来の役割だが、最近、それだけではないことを示す、注目すべき成果が幾つか報告されている。

ひとつは、微生物の感染防御を痛覚神経が積極的に行っているという例である。痛覚神経と組織の免疫細胞との相互作用からなるシステムで、腸管だけではなく、肺や皮膚でも認められており、気管支喘息やアトピー性皮膚炎などの症状にも、痛覚神経が積極的に関与していることが発表されるようになってきた。

もうひとつはがんである。がんと痛みは切っても切り離せない関係にあり、最近の疫学調査によれば、痛みがコントロールされていないがん患者さんで生存率が低いことが示されている。がん細胞が神経栄養因子を放出することで痛覚神経が腫瘍組織内に浸潤し、それががん細胞の増殖ニッチの形成やがん細胞の遊走能に関与しているという興味深い結果も報告されている。生体防御に関わる痛覚神経本来の役割を考えれば、神経はがん細胞の存在を痛みとして生体に知らせるということが想像される。しかし、がん細胞が発現するPD-L1が、神経のPD1を介して痛覚神経を抑制するという、驚くべきシステムの存在が示唆されている。これは、がん細胞が痛覚神経を自身の生存のために巧みに利用する利己的なシステムを持っていることを想像させる。このことから、痛覚神経を研究することによってがんに関する新しいメカニズム、治療法が見つかるのではないかと期待される。

脳神経機能に関する例として、脳の神経ではなく、末梢の触覚神経で自閉症関連遺伝子を除去したマウスを作製したところ、自閉症のような症状を発症することが報告された。

これらの研究から、痛覚神経は単に痛覚信号を伝えるだけでなく、全身機能にも大きく関与すると言うことができる。このように従来の枠を超えるような成果が出始めているところであるが、その詳しいメカニズムは不明であり、触覚、痛覚系に注目した治療介入技術の開発はまだ行われていない。日本としては、先んじてこの分野に着手する必要があるのではないかと考えられる。

これらのことから、今後取り組むべき課題を2つ挙げる。ひとつは、各物理・化学刺激に固有のセンシング・プロセッシング・認知のメカニズムの解明である。もうひとつは、がん・免疫・脳神経の機能と疾患への触覚・痛覚の役割解明と新規介入技術の開発である。

これが実現すると、触覚においては、よりリアルな質感のフィードバックと情感の生成を実現する高性能触覚デバイスの開発につながり、その波及効果は極めて大きい。痛覚においては、慢性疼痛のメカニズムの解明と、創薬やelectroceuticalを含むその治療法の開発が期待される。さらに、触覚、痛覚を利用したがんや免疫、精神疾患等への新しい役割も注目され、新規介入技術も開発されれば健康寿命の大幅な延伸と医療費の削減、労働生産性の向上などに繋がると期待される。

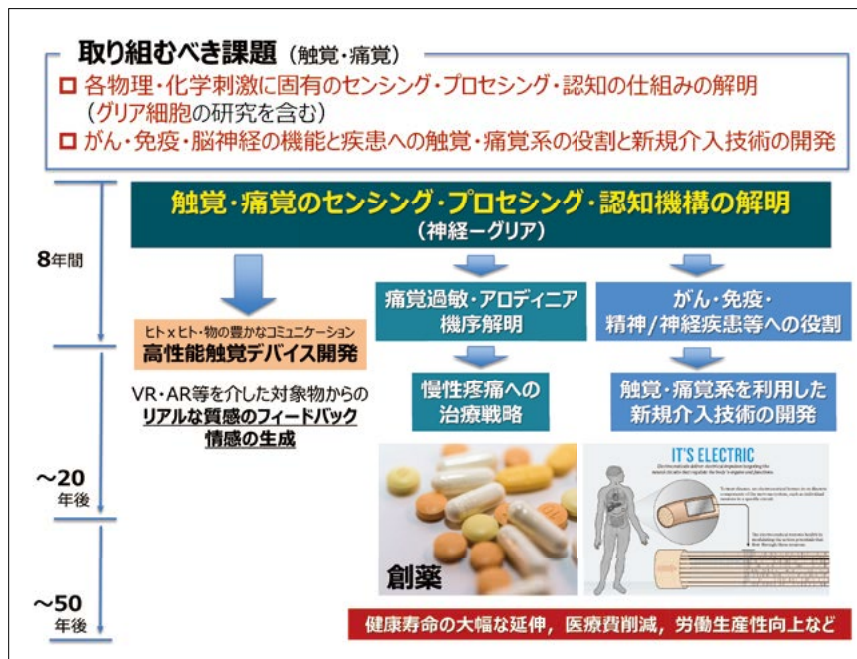


図3

最後に、五感と痛覚研究が一体となつて行う研究体制について触れる。

私たちが普段感じている感覚は、複数の感覚モダリティの信号が脳で統合あるいは干渉した結果であると考えられるため、将来的には、感覚統合研究が非常に大切になってくる。目、鼻、口、耳から入ってくる情報がどのように触覚・痛覚シグナルと統合あるいは干渉するのかという点がひとつの焦点となるが、この神経科学的な基盤は全く分かっていない。今から各モダリティ研究者が一堂に会した研究体制を組むことによって、この感覚モダリティ間の統合・干渉機構の解明に大きな道筋を切り開いていくことが非常に大切であると考え

る。

VRゲームをしながら手術を受けることで痛みが低減した例や、多動症治療用のゲームアプリの開発といった取り組みがある。各感覚の理解を深めるだけではなく、感覚統合研究を進めることによって、特定の神経やグリア細胞の機能をこうしたツールで制御できる技術開発が実現すれば、この分野の大きなブレークスルーとなり、将来的な波及効果は計り知れないと考える。

3.3.6 感覚研究への数理科学の応用

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」というテーマに基づいて話題提供する。

末梢から中枢へ向けた試みの前に、まずは、そもそも末梢の感覚神経細胞より前からスタートして、感覚刺激と知覚との関係性を理解しようとしているグループがあるので、その研究を紹介する。

機械学習を用いて刺激と知覚を結びつける試みである。476の異なる匂い分子を用意する。多数の分子記述子との積で200万程度のデータポイントとなる。一方、被験者49名に匂いを嗅いでもらい、Fruity、Fishyなど知覚レポートを作製する。これが100万程度のデータポイントとなる。これらの関係性を表現する式、あるいはネットワークが確立できれば、神経活動を評価することなく、例えば心地よい知覚を生み出す新しい匂い物質を見出すことが可能になると考えられる。2017年の試みでは、様々な方法で検討した結果、正則化線型回帰などいくつかの方法で成功し、その中でもランダムフォレストと呼ばれる機械学習の方法を使うことで最も良好な成績が得られた。分子の物理・化学的性質から、いい匂いなのか、悪い匂いなのか、悪い匂いなら生臭いかどうか、といったことが予測できることが示された。

近年、Google 社も興味を持っており、Google ResearchなどのチームがarXivに載せた報告では、グラフニューラルネットワーク（GNN）が使われている。分子の各元素をノード、原子間の結合をエッジとしてグラフで表現し、幾つかのグラフニューラルネットワークのレイヤーを介して最終的に多層のニューラルネットワークにフィードすると、分子がcitrusyなのか、sweetyなのか、creamyなのかを予測できるようになった。予測の成績も向上している。

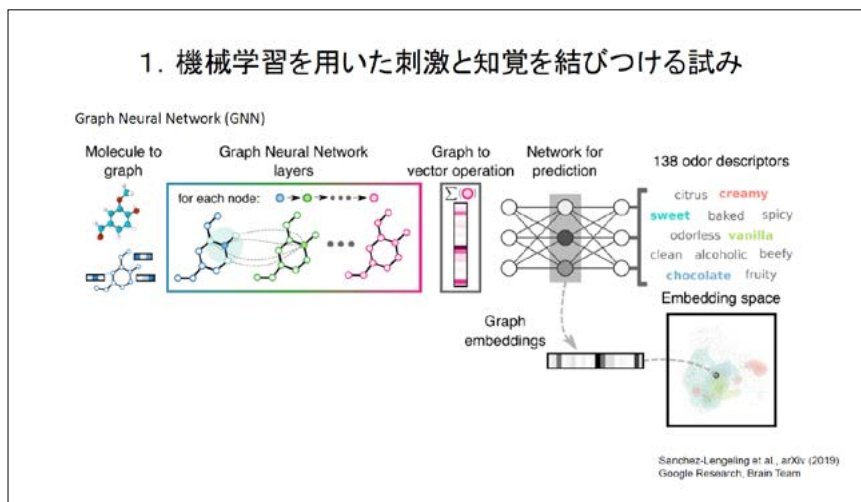


図1

研究成果をQuality of Lifeの向上など社会的な貢献につなげていくのであれば、このような方法もあるのではないかと考えられる。

数理統計を使う前に、きちんとしたデータを取得し、データを処理・解析することが非常に大事である。そこで二つ目のテーマは、「網羅的データ取得・解析法の開発を通じた研究の進展」である。

マーク・シュニツァーらが開発した2光子顕微鏡は非常に広視野で、単一神経細胞レベルの分解能を持ったシステムである。このスライドでは、16分割した光源で、16個の光電子増倍管を配し、4 mm四方の視覚

野から約2,000以上の神経細胞を記録することに成功した例を示した。こうした多数の神経細胞の活動から、今まで見てこなかった情報処理が明るみに出た。即ち、信号検出理論とPLS回帰による次元圧縮を組み合わせることによって、シグナルとノイズは直交して脳の中に符号化されていることが明らかとなった。非常に多次元な空間で見たときに、実は最も大きなノイズの次元は、シグナルをエンコードしている次元ときれいに直交しているという非常に驚くべき結果が見えてきた。

続いて、我々の研究室での試みを少し紹介する。我々は、主に嗅覚、そして視覚の情報処理の研究を行っている。ここではショウジョウバエを使い、嗅覚一次中枢の約92%の糸球体の匂いに対する活動を記録する技術を開発し、さらに二次中枢の梨状皮質に相当するキノコ体と呼ばれる領域のKenyon細胞（約2,000個、100%）の匂い応答を網羅的に観察することに成功した。モダリティを問わず取得が難しい、シナプスを介して結合している2つのレイヤーにおける網羅的な神経活動を取得したものであり、非常にリッチなデータセットである。これにより、どのような情報変換が起こっているかが明らかとなった。多変量解析とデコーディングの手法を組み合わせることによって、嗅覚二次中枢で匂いカテゴリーや匂いの混合物など匂いオブジェクト特有の神経表現が生成されることを見出した。

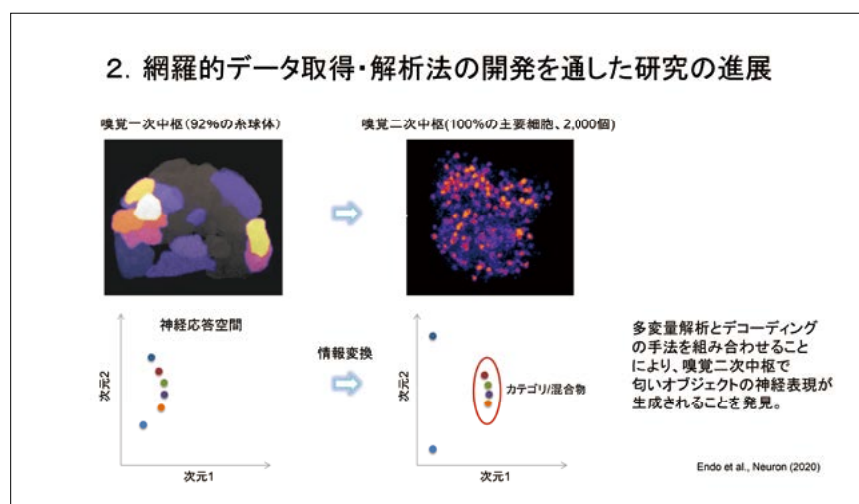


図2

最後の3つ目は、数理モデルを作るステップである。数理モデルを作ることによって、現象の予測や効果的な実験の提案が可能となる。

Kevin M. Franksらが行ったマウス梨状皮質の実験を紹介する。嗅覚システムの機能の大きな特徴のひとつとして、濃度によらず特定の匂いを認識できることが挙げられる。濃度が増大すれば多くの神経細胞が余計に興奮することになるが、それにも関わらず一定の知覚を生むメカニズムは謎である。彼らは、梨状皮質の回路モデルをつくり、その謎に対するひとつの答えを与えた。モデルから、神経の抑制性細胞も関与する回帰的な興奮性の回路が、濃度非依存的な匂いの脳内表現をつくるのに重要であることが判明した。横軸を濃度、縦軸をトータルスパイクでプロットすると、コントロールでは比較的濃度非依存的な応答を示すのに対し、回帰的な結合を抑制した場合には、傾きが大きくなった。この予測を基にマウスを使った実験を行い、モデルの予測通り、回帰的回路の働きによって梨状皮質の錐体細胞が濃度非依存的に匂いに応答することが証明された。うまく数理モデルを使った例だと言える。

我々は、神経活動から匂いの好き嫌いを予測する法則を見出すことを目的として実験を行った。ショウジョウバエの匂い嗜好を定量するため、行動に応じて匂い刺激と視覚刺激を自由に与えられるショウジョウバエに

としての仮想空間を作製した。これに、先に示したカルシウムイメージングで網羅的に糸球体の活動を観察する技術を組み合わせ、数理モデルを構築した。実際の行動で検証したところ、匂いの混合物に対する応答、濃度変化に対する応答も高精度に予測可能であることが確認された。

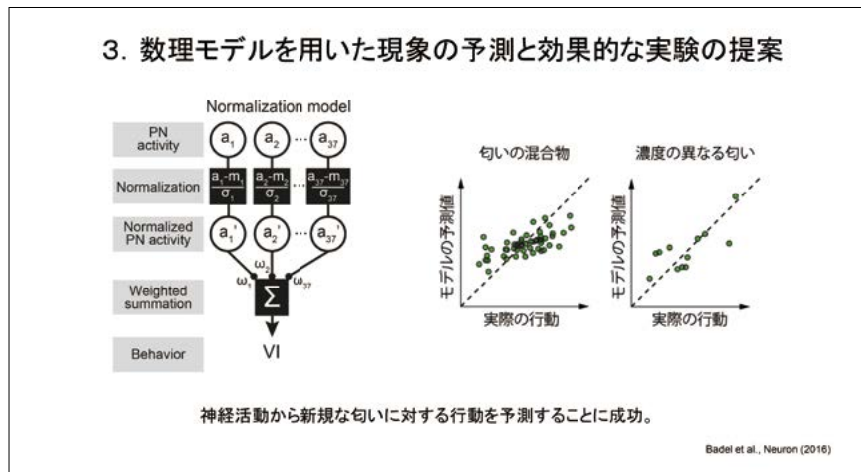


図3

さらに、数理モデルによって、匂いの相対的な嗜好が環境によって逆転するという新規現象の予測にも成功した。モデルは、2つの匂いの相対的嗜好は、他の異なる匂いをもつ環境下で逆転することを予測し、これも行動実験により実証された。

物理では先に理論があり、例えば新しい粒子の存在を予測し、実験的に実証するというサイクルが繰り返されてきた。数理モデルを用いることによって、これまでは難しかったが、生物の生命現象の理解においてもこのサイクルを回すことが可能であることを意味する。

最後に、感覚システム研究の今後について触れたい。まず、高次感覚野での情報処理及び感覚表現と行動を結びつける感覚運動変換、出力までを見据えた研究がまだまだ手つかずだと感じる。また、文脈依存的な感覚システムの機能解析が重要である。これには、臓器・感覚入力の統合が必要になるので、今回の企画にマッチするテーマだと考えられる。次に、感覚システム・末梢神経ネットワークと情動との関係性の理解を挙げる。例えば、感覚システムにおいて、物理的情報自体をどのように符号化して処理するかという研究は進んできたが、その物理的情報から情動の情報、例えば快、不快といった情報にどのように変換されているかに関しては、まだ理解が浅いと感じる。最後に、生体内における高時空間分解能での網羅的な感覚・末梢システムの活動データ取得法の確立とデータベースの構築が重要だと考える。これにより、理論研究者、エンジニアの興味を引き、モデル作成に資するデータを提供することができると考えられる。

推進方法・異分野連携については、実験を行い、データに基づいた数理モデルを作成し、モデルに基づいた次なる実験を提案するというループを効率よく回すことが重要で、そのためには数理科学者、データサイエンティスト、エンジニアとのさらなる連携が必要である。これはまさに多様な感覚・末梢研究に横串を刺す一つの方法ではないかと考えられる。これは研究室内で回すことに加え、1つ上の階層、研究室間の連携で回すことも大事だと思う。次に、感覚と末梢神経システムに主眼に置きつつも、それらを統合するのは中枢の神経系であるため、その機構も包含した研究戦略を立てることが必要になるのではないかと考えている。

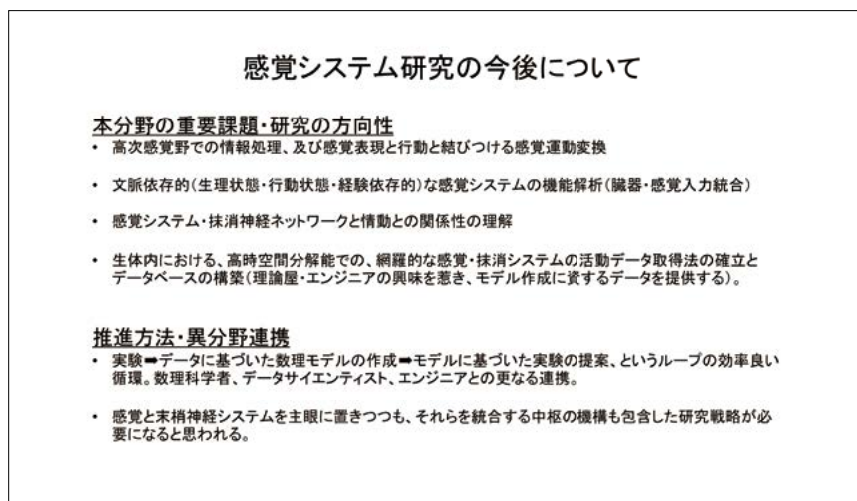


図4

なぜ今、推進すべきか、については、昨今、データ駆動型研究とAI研究が加速しているが、入力データの精度の高さと偏りの少なさが重要だということが、より明らかになってきている。最終的に脳・身体ネットワークの動作を理解するという大きなゴールを立てるのであれば、入力を提供する感覚器・末梢神経の応答性を正確かつ網羅的に計測・解析することの重要性が今、まさに高まっていると言えるのではないかと思います。

最後に、中長期の社会的・経済的効果としては、感覚・末梢システムの活動をつぶさに計測し、デコーディングすることによる、疾患の早期発見と予防が大きなものだと考えられる。また、生体システムと工学デバイスを融合、もしくは生体システムを模したデバイス構築を通した超小型・省エネ・高感度センサーデバイスの開発が、経済的に大きな効果をもたらすと思う。日本にはエンジニアリングの非常に強いバックグラウンドもあり、感覚研究において世界をリードしている先生方がたくさんいらっしゃると思うので、日本で行うメリットがある。また、私はショウジョウバエを実験に用いているが、最終的に工学的な応用をする場合には、同じようなタスクを少ない素子でこなしている脳が優れた面をもつこともあると思うので、省エネ・小型を推進していく上では多様なモデル動物を使ったアプローチが有効になるのではないかと考える。

3.3.7 質疑応答

- Q : 脳のマイクログリアとグリアは本質的に違う。マイクログリアは造血系、グリアは神経系ある。スライド中には両者が記載されていたが、痛みと関連するのはどちらか？
- 津 田 : マイクログリアはカテゴリー的には一応グリアに属している。指摘の通り発生起源の細胞はほかのグリア、アストロサイトやオリゴデンドロサイトとマイクログリアは違う。ただし、カテゴリー的にはグリアということになっている。
- Q : 堀田先生などから触覚の刺激、体性感覚の刺激が中枢にただの触覚だけではない多様な影響を及ぼすという話、例えば認知症等にも影響があるという話があったが、日比野先生が使っている40 Hzの刺激は振動として体性感覚系に影響を及ぼすのか、それとも、この40 Hzという非常に低い周波数はネズミにとって聴覚と言っているのか？
- 日比野 : 聴覚だと私たちは捉えている。確かに、40 Hzは非常に低いので、体に作用することは否定できないかもしれない。
- C : ネズミの上のほうの可聴域は、我々にとっての超音波がかなり聞こえ、それをコミュニケーションに使っていることは非常によく知られていて、研究されている。
- 日比野 : 仰る通り。ネズミはヒトが聞こえないところまで聞こえるので、高い領域は非常に重要だと捉えている。
- Q : 低いほうの領域はどの程度まで可聴領域として応答性があるのか？
- 日比野 : 種で異なる。低い場合と、種によっては1,000 Hzぐらいまでしか聞こえないものもあり、様々である。
- Q : 紹介された視覚刺激で脳の中のマイクログリアを介してアルツハイマー症状を抑えられるという例は、非常に画期的だと思う。具体的なメカニズムがどの辺まで分かっているのか？脳の部位で何か特異性があるか？
- 西 田 : なぜマイクログリアに影響を与えるかという点について、Nature誌、Cell誌の論文でもその点については明らかにされていない。そこが非常に大きなブレイクスルーの鍵ではないかと考えて、我々も今、検討している。部位については非常に不思議で、部位特異性というのはあまりないようである。ミクロで見ると部位特異性が検出されるかもしれないが、マクロ的に見ると、部位特異性はそれほど見られないというのが今のところの知見である。
- C : 新しい介入技術として製薬企業も強い関心を持っているという話もよく聞く。本当に研究すればブレイクスルーになるのではないかと思います。
- 西 田 : 光とか音というのは日常生活での介入であり、製薬業界、医療業界よりも生活の中での応用ということで、健康維持など医療の手前の部分への応用が広く考えられる。製薬業界のみならず、生活、住宅などの分野の企業も興味を持っている状況である。
- C : 例えばマウスの研究をしていると、マウスの感情や質をどう感じているかというのはなかなか知れない。マウスの表情を読むことを機械学習でどれだけ定量化できるのか、質をどうやって定量化するか、そういうかなり分野横断的な、インパクトのある話を聞いたなと感じる。
- Q : グリアは多くの感覚系に絡んでくる構成細胞だろうと思う。痛覚に関してはかなりエレガントな研究がなされているが、他の感覚モダリティでグリアが何らかの働きをするといった知見があるか？
- 津 田 : 完全にはフォローアップできていない部分もあるが、視覚に関してはグリア細胞が感覚器の最前線の目の中にある。ほかのパスウェイを見ても中枢に入る辺りでシナプスをつくって情報を伝えている。部位は違うがその辺りで当然グリアとの相互作用はあるのではないかと想像している。
- 岡 部 : 網膜で言えば、ミュラー細胞は確実に視覚の受容のところでレギュレーションが働いている。また、いろいろな血中のガスの分圧を感知する細胞も、実は神経細胞ではなくグリアであるといった過

去の報告がある。今、まさに、実はグリアが最初の引き金を引いているというデータをいろいろな研究者が出してきつつあるところだと思う。

樽 野：味蕾でも感覚細胞の間に、各感覚細胞間を絶縁する形でグリア様の細胞が配置されている。こうした細胞は今までは単純な絶縁体だと考えられてきたが、最近になってオプトジェネティクス等を使って、グリア様細胞が実は味覚をモジュレートするといった知見が報告されつつある。

津 田：皮膚ではnociceptive Schwann cellが最近発見されるなど、これまで最前線にいるのは神経の末端だと思われていたが、実はそうではなく、グリア細胞もそこに積極的に絡んでいるということになりつつある。考え方が変わっていくのではないかと考えている。

西 田：網膜内でグリアが、血管および神経とひとつのユニットとして働いているということはかなり前から注目されている。つまり、グリアも大きな役割を果たしているという位置づけになっている。

3

話題提供

4 | 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）

私は、生理学会、疼痛学会、自律神経学会などを中心に研究活動を進めてきた。2021年の日本自律神経学会総会では会長を務めるが、総会のテーマを「脳臓器連関のトランスレーショナル・ニューロサイエンス」とした。

今日、個別の感覚モダリティに関する講演があったが、これらに共通の、分野を横断した統合的視点からまた違う新しいライフサイエンス、そしてその社会的な応用・実装というものが生まれてくる可能性がないだろうかと考えてみた（図1）。

異なる感覚モダリティ研究に共有され、統合的横断的研究体制が有効かつ必須である研究領域の例					
モダリティ	生存可能性との直結 Sentience	変換・検出機構の 能動的制御 Sensitization	人工的感覚・内臓情報操 作に基づく介入 と高度AI技術 Artificial visceral sense	炎症との連関 Emergency alert	メタ・モダリティ 統合と動的制御 integration and machine homeostasis
視覚	✓ 非視床性有害情報 検出システム	✓ 能動的感覚入力 制御システム 運動調節制御システム 	✓ VR技術 ✓ 迷走神経刺激 1995年FDA, 2015年 厚労省承認：てんかん、 うつ、免疫機能, ASD, 言語機能, ... (非侵襲 的デバイスも承認)	✓ 末梢神経リモート ドキュメントによる障 害・炎症の検出	✓ 自律神経系による瞳 孔径・涙の制御との 連動機構
聴覚	✓ 視床－皮質系を 介さない感覚情報 処理系 非視床性有害情報検出システム (生体維持システム) 			✓ 血液・脳炎症連 関：脳室周囲器官 による体循環 DAMPs/PAMPs、 炎症メディエーターの 検出との連関	✓ 自律神経系・脳内血 流制御系による局所 血流制御
嗅覚				✓ 軸索反射・自律神 経による免疫細胞 機能の能動的修飾	✓ 体性感覚による内臓 機能の制御
味覚				✓ これらの入力・出力 系の人工的操作によ る新規脳機能介入 法の開発	✓ 多元的感覚入力 の統合・統合に基づく システム最適制御ロ ジックの開発
触覚・痛覚				✓ これらの炎症情報の 統合による総合的 「有害状況」の判 定・評価ロジック	✓ 多元的感覚入力 の統合・統合に基づく システム最適制御ロ ジックの開発
内臓感覚	✓ 自己状態の維持・ 自己修復機能シ ステム	✓ ダイナミック・ア ラーム・監視シ ステム設計	✓ M. Minsky: 「AIがこころを持つた めには痛みを持ち理解 する必要がある」 		

図1 統合的な研究体制が有効かつ必須である研究領域の例

図には縦軸に視覚、聴覚、嗅覚、味覚、触覚・痛覚、内臓感覚、と各感覚モダリティを並べ、また、さまざまな研究方策を横軸に並べ、これらに共通におきている今起きていることを紹介して、コメントとさせていただきます。

列挙したものを左側から順番にいく。第1として、生存可能性との直結ということが非常に重要な問題ではないかと考えている。感覚という機能は5億年ぐらい前に生物が獲得したが、生存可能性を維持する、あるいは、最大に高める、つまり、ダーウィンの意味で生存を確実にするための役割というのが当然ある。その面において非常に重要なのは「情動」で、生存可能性を高めるという機能が情動の原始的な形であるとチャールズ・ダーウィンも言っている。

いわゆる「感覚」というと、外界の要素を分析して、大脳皮質でそれを「認知」して、自分の周りの世界がどうなっているか、体の中がどうなっているかを「認識」する、そのようなはたらきであると捉えられることが多い。しかし、生物学的に本質的な情動の目的は、生存可能性を高めることであり、その立場から最近非常に注目されているのは、様々なモダリティに関して視床－皮質系のいわゆる「認知的分析」に関するシステムを介さない感覚情報処理系である。たとえば私が特に中心に研究を進めてきたのは痛覚あるいは内臓感覚だが、これらの情報が、大脳皮質や視床での分析を経ずに、一般的に情動の中核と言われている扁桃体に送られて様々な内環境、自律神経系、内分泌の制御、それから様々な行動や判断の出力系に作用することによ

て、生存可能性を高める制御に関与していることが明らかになっている。いわゆるバイオハイブリッドを考える際にも、その機能の一つの重要なゴールは、やはり生存可能性を高めることであることは言うまでもない。今日、竹内先生から「自己修復」という概念が挙げられたが、自己修復をするためには、例えば侵害受容であるとか、何らかの異常を検出することが非常に重要になってくる。最近、特に下等動物の感覚を研究している人たちが、感覚よりも一段認知的な要素の少ない、生命維持や生存に直結した原始的感覚のことをセンシエンス(senticence)と呼び、例えば魚にはセンシエンスがあるといった議論がヨーロッパを中心に巻き起こっているが、感覚研究において非常に重要なキーワードであると考えている。

一方、感覚と言うと、カメラのように画像を検出してどこかに伝える、マイクのように音声の信号を拾ってどこかに伝えるように受動的に捉えられていることが多い。しかし最近、むしろ能動的に、感覚の感度を現場の最前線のところで調整して感覚情報を最適化しているというシステムの例が次々に明らかになっている。たとえば内耳の有毛細胞の3分の2あるいは4分の3ぐらいは遠心性の神経が占めている。この脳から末梢の感覚器への遠心性シグナルが一体何をしているのか、未解明の部分が多いが、例えば病態としての耳鳴りが、この感度調節の破綻あるいはインバランスによるのではないかという考え方がある。痛みに関しても、扁桃体やほかの脳部位が、能動的に末梢に働きかけて、実質的には脊髄レベルで入力进行调整している。このように脳から末梢の感覚器に向けてというアラームの感度を調節する能動的なシステムがあるだろう。システムの設計等でも、アラームに関して言うと、ノードをダイナミックにフィードバック・ループとして、あるいはフィードフォワード・ループとして精密に制御していくという要素もそこに入ってこなければいけない。慢性痛や耳鳴りといった病態がフィードバック・ループの破綻によるものだという考え方から、新しい疾患概念、治療法の開発が生まれてくる可能性がある。

あるいは、例えば人工的感覚や内臓情報の操作に基づく介入ということで、内臓感覚のバーチャルリアリティとも言える迷走神経刺激法が臨床応用されている。アメリカでは既に20年以上前から承認されて使われており、日本でも最近承認された、てんかん、鬱だけではなく免疫機能とか自閉症スペクトラム障害(ASD)、あるいは他のモダリティの刺激と組み合わせると言語機能にも影響を及ぼしているなど報告されている。また、非侵襲性の、手術で埋め込む必要がないようなデバイスもアメリカでは承認されている。

マービン・ミンスキーは人工知能という概念をつくった研究者で、AIが心を持つためには、AIが痛みを理解する必要があるだろうと記している。自分の身体に何か悪いことが起こっているとAIがどのように認識するのか、自分の体の異常をどうやってエンコードしていくのかは重要な課題かと思う。工学的な応用性も非常に高い。

自分の体に起こっている「何かよくないこと」という事態を表象する意味で、圧倒的に重要なのは、炎症である。炎症は全く別分野として語られることが多いが、末梢神経のポリモーダル受容器が自分の体に起こっている有害事象を検出するに当たって、脳室周囲器官などを介したDAMPs/PAMPs、あるいは炎症メディエーターなどの検出機構が神経系に直接影響を及ぼし、様々な神経系の入力に統合されて体で起こっていることを理解するという仕組みがわかってきている。それに対して、免疫細胞の機能を逆に神経側から修飾するというのも、今、たくさんエビデンスが上がっていて、そういうものを全部複合して自分のシステムにどういう有害な状況が起きているかを認知する、これは今後非常に重要な研究対象と考えられる。

それ以外にも、ここに「メタ・モダリティ」という言葉を使ったが、代謝関連物質の検出感覚系と自律神経系あるいは脳内制御系による血流制御、そして体性感覚と内臓機械情報などを統合的に駆使して内臓機能を制御するといった、違うモダリティ間の連携については、宝の山と言っているほどたくさんの未解明の連結・連合の様式や仕組みがたくさんある。逆に言えば、多元的な感覚入力の統合あるいはその競合に基づいてシステムの挙動を最適化するということが実際に起きているし、その一方でいろいろな感覚情報に全部応答していたのではシステムが正常に機能しないので、その中でどうやって優先順位を決めているのか、痛みがあるとどうして空腹でも食欲がなくなるのか、どういう計算回路がそれを実現しているのか、というのは、これは非常に重要な未解決問題である。あるシステム、ある個体が生存可能性を高めるために一体どういうロジックが

必要なのか、これに関して、様々なモダリティからの情報をどうやって統合するか、そのモダリティの処理機構だけではなく、それを統合的に生体がどう判断して、どのような行動、内環境維持、恒常性維持を図るのか。これはそれぞれのモダリティを別々に研究していたのでは絶対に分らない。統合的な、横断的な研究体制をつくらなければならない。様々なモダリティの感覚研究を踏まえて、次の時代にこれらを応用して進むためには、ここは絶対に乗り越えなければいけないところだろうと考える。

古川 茂人（NTTコミュニケーション科学基礎研究所 部長）

今回は、私自身の感覚（主に聴覚）研究者の立場からと、特に医療ではない企業のメンバーという立場からの期待についてお話ししたい。



図1

日比野先生もおっしゃっていたが、感覚研究についてはこれまで中枢とか末梢とか別々にやっていたものから、システムとして捉えて研究することの重要性を感じている。末梢と中枢とを結ぶ中間の機構として脳幹などがあることを見落としてはならない。その中間的な存在の機能が分からないと、システムがどう機能しているか分からない。特に聴覚では、末梢と中枢が脳幹を介して相互に連携している。先ほど加藤先生からも言及があったとおり、脳のほうから耳をコントロールしている事実もある。また、脳に届く情報を制御するためには自律神経系、分かりやすく言えば注意することによって末梢の処理が変わるとか、視覚情報によって聴覚系の情報処理が影響を受けることが分かりつつある。このような仕組みは、別々に研究していても解明できず、ネットワークとして調べる必要があるということを最近強く感じている。近年の研究の動向もそのようになっていく。

難聴が認知症のリスクファクターであるという報告がある。つまり、難聴というのは聴覚の障害といってもそのモダリティに閉じた問題ではなく、認知や心身全体の問題としても捉える必要がある。なぜ難聴が認知症に関わるかという、言葉が理解できる、できないといった正答率で表現できることが直接的な問題ではなく、音が聞きにくいということ自体が問題だと言われている。聞きやすさといったある種主観的な問題も評価しながら研究しなければいけない病気ということになる。

感覚研究にとって、モダリティや処理レベルを超えた研究から何が期待できるかと言えば、1つには、全体を俯瞰することによって個別の事象の意義を再発見することがある。今回のワークショップではあまり触れられていなかったが、私としては「知覚」に目を向けることも訴えたい。生理機構を詳しく見られる方は多いが、最終的には、それがどのように知覚に結びついているのかを解明する必要がある。現状の典型的な聴覚検査というと、オーディオグラムというどこまで小さい音が聞こえるかを調べる検査で、次はいきなり「この音声は何と言っていますか」という検査になる。その間の過程を追える検査が不足している。この問題に対応できる

知覚的な検査も開発して、障害が起きた原因を特定する技術を開発する必要もあると考えている。さらには、個人ごとの知覚特性も調べたくなってくる。そうすると、データの収集方法や研究者間での共有が大事になる。医学的なテストバッテリーやデータはすでにたくさんあるが、それと基礎的、学術的な研究のデータとの連続性があまりない。臨床データは個人情報保護の観点からその共有に慎重となるのは当然であるが、データをうまく取得し、流通させる仕組みもこの枠組みで何か1つ作って行くべきではないかと考えている。例えば、私の研究部では、日常的な環境やイベントで一般の人の視覚特性をゲーム感覚で調べられる視覚検査も作っている。それには基本的な視覚能力の検査もあれば、「注意」といったやや高次の能力を測るゲーム的な検査やタブレット式の簡易テストがあって、初期の視覚の問題を捉えることができる。こういうものをうまく広めてもよいかもしれない。

今度は企業の立場から話をしたい。まず背景として「ウェルビーイング」への社会的な関心が非常に高くなっている。体や心が医学的に健康であるというだけではなく、人と人、人と社会のつながりのなかで持続的な幸福感もたらすことへの関心が高い。人々の幸せには非常に多様性があり、我々のような企業や社会はそこにどう寄与していくかということに関心を持っている。私どもはNTTという通信会社であるが、この通信で社会貢献をする切り口として、「感覚」は相性がよい。「感覚」は人と人、人と社会、あるいは人と機械をつなぐチャネルであり、そこに通信は関与しうる。たとえば仮に感覚器を通して認知症の改善ができるならば、今まで医療分野の外にあった企業でもそこに貢献できるかもしれない。何かきれいな絵を見せると幸せな気持ちになるといった短絡的・直感的な発想を超えて、生理学的なエビデンスで間をつないでくれる、そういうものをシステム研究に期待したい。

これまで感覚研究の進展は通信技術やインターフェースに革新をもたらしてきた。今では、例えば「音・声の持つ情報をどれだけ正確に伝わるか」ということを超えて、「質感も含めた感覚をどうつたえるか」というところまで求められている。そのクオリアというものも感覚研究の中で突き詰めていけたら嬉しい。また、対象モダリティの拡大にも期待したい。近代的な情報通信技術は、まずは電話として聴覚の通信から始まったと思うが、そのうちテレビ等により視覚へ拡大した。そして今のチャレンジは触覚の通信にある。

八代 嘉美（神奈川県立保健福祉大学 教授）

お話を全体的にお聞きする中で、現状においてELSI的な話として皆さん御留意されるのは恐らく倫理ということだと思う。そうした観点で「緊急にここを手当てすべきだ」という必要性があるところはないと思う。ただ、インプット、アウトプット両面に介入することが可能になる技術ということもあり、適切な形で継続的に社会に情報発信していくこと、それから、様々なタイプの倫理研究者とできれば共同する形で、よりよい形で社会にその成果が還元できることが一番ではないか。倫理研究者とは、社会をよりよくしていくためのパートナーという形で進めていただければいいのではないと思う。

5 | 総合討論

ファシリテータ 岡部 繁男（東京大学大学院医学系研究科 教授）

本WSでは、仮説を検証するために、感覚機能をシステムとして理解、研究する意義、方策、感覚横断的に研究を進めることによる効果、科学的、社会・経済インパクト、わが国が推進すべき領域、研究体制、異分野連携などについて検討・議論した。以下には、統合討論で出た意見やコメントについて、項目別に整理する。

【我が国が取り組むべき領域】

Q：感覚の仕組みは、ダイバーシティに富み、かつ非常に複雑。ヒト、マウスに限らず、異常に発達している、あるいは異所に発達するメカニズムを含めた統合的なメカニズムの解明が基礎的な観点から非常に重要。ただし、基礎的な成果を脳神経系などといかにつなげるか、対象範囲を広げると焦点がぼけるのではないかという懸念がある。

- ・基礎研究としておもしろいだけでなく、ある程度出口といったものを見据える必要がある。
- ・非常に基礎的なサイエンスの部分と応用に近い話の結びつき、それをどのように構造化していくのか、が重要。
- ・全身を考えると、入力がかかっているか出力は分からない。入力の仕組みと、それを脳でどう統合するかというところは、非常に重要。
- ・入力段の理解が社会実装に一番近い。入力段の理解をメインのターゲットとしてその先の末梢神経ネットワークを見ていく。特に多生物種のセンサー、遺伝子でクローニングした受容体も培養細胞で発現させると感覚器で見るとは感度が低い。感覚器の細胞内でどういう微小空間、あるいはどういうオルガネラコンタクトの中で機能しているか、ということが理解できれば、バイオエンジニアリングも進むのではない。
- ・動物は非常に高度な感覚器を持っている（例えば超音波を聞く、低い音を使う）。それを解明することによって、将来、感覚拡張といったことにも結びつく。
- ・自覚できる感覚系の入力以外に、知覚に上らない感覚入力も健康を保持するために極めて重要。例えば血圧は、首のあたりの頸動脈あるいは大動脈で時々刻々、秒の単位で血圧を測りながら、その情報により脳が自律神経をコントロールして初めて正常血圧が成立し、生まれてから死ぬまでそのフィードバックが働いている。体の深部臓器も含めてそれぞれの臓器から様々な感覚情報が脳に伝わっているが、今までの計測技術の不備から、臓器の内部でどんな情報がどのように感知され、感覚には上らないが、どのように健康に使われているのか不明であった。臓器連関と言っても、感覚ごとの仕組みがよく分からないためにたくさんのものが見過ごされているのが現状ではないか。内臓感覚の基礎的な情報が分かってくれば感覚情報を正しく脳に伝える介入のアイデアあるいは介入の手段、あるいは介入のストラテジが構築され、医療にも結びついていく。
- ・新しい学問領域を日本から発信したい。臨床的あるいは疫学的なエビデンスから、感覚器の新しい役割として脳とか全身への関与が分かってくる。その基礎原理を突き詰めることが新しい学問領域を形成することになり、新たな疾患の研究への道が開けるのではない。
- ・嗅覚に関して、臓器連関あるいは免疫系、代謝系の制御といった話になると、アロマセラピーという非常に大きな領域が含まれてくる。感覚を中心にしたほうが全体として基礎から応用へという方向でいいまとまりができると感じた。

【感覚システム研究の新規性】

Q：新しい領域が立ち上がったとして、個々の感覚研究を超えてどういった新しい技術、概念が創出されて、社会への出口として見えてくるか。

- ・感覚器研究は生理学のメインストリームであり、伝統がある。それだけに研究テーマの素材も方向性も多様。このシステムを深く理解することはもちろんであるが、ここから新しい科学をつくれるか。領域を立ち上げる際には、そういう感性を持った人が総括になるということが大事。牽引していく人と全体を俯瞰していく人、そしてテーマの絞り方がセットになってこの領域が推進され、研究は進んでいく。
- ・慢性疼痛の治療では、痛覚神経を抑制すれば痛みがとれるのかという単純なところではなくて、鎮痛薬を処方しても全く痛みがとれないという患者さんがいらっしゃる。いわゆる痛覚だったら痛覚神経だけやっていたらいいという問題ではなくて、ほかの感覚、目や鼻から誘起される、いわゆる双発的な感覚というところも複雑に混じり合っているのではないかなと思う。個々の感覚モダリティの研究者が別個にやっているという従来のやり方では、なかなかこれは解決しにくい。5感+痛みで6感の研究者が一堂に会してやっていく。
- ・我々が普段感じている感覚というのは、単一のモダリティで起こることはほぼあり得ない。複数の感覚が合わさって何気ない普段の感覚が出ている。そういった観点からも、将来的にはある1つのモダリティの疾患を他のモダリティの介入で治す、といった新しい発想もあるのではないかな。そのように、将来を見越して今からやっていかないといけないのではないかな。
- ・医療の面と、社会としては感覚をいかに電送するかが非常に大事。視覚と聴覚に加えて、触覚、におい、味も。
- ・高齢化には、慢性炎症など体の中の炎症が関係してくる。一方、最近、光と音によって脳のマイクログリアが動くことがわかってきた。網膜のマイクログリアも変化があることが分かってきていて、臨床に対し、感覚器を通じた物理的、化学的刺激が何らかの影響を及ぼす可能性があるのではないかと考える。高齢化、老化に対する感覚器の刺激、感覚器の役割をもう少し広く捉えることができて、高齢化社会における疾患の予防、治療といった面につながるのではないかな。そういった切り口が1つあるのではないかと考えている。
- ・感覚から脳を介さずに、末端の組織だけでうまくやっている生命現象が見え始めてきた。それを一気に洗い出すというのは一つの新しい方向性。今までの脳研究とも差別化される。
- ・感覚ということで、社会に向けてのキーワードとしては、例えば「飲まずに治す」とか「痛くない治療法」といったことを、科学的なエビデンスできちっとやるというメッセージを出すというのはいかがかな。
- ・我々は常に複数のモダリティを統合しながら意思決定して、判断している。疾患の場合も、だんだん特定のモダリティというものが失われてきて、それでクオリティ・オブ・ライフが下がってくる。社会に対してどういうメッセージを出すかといったときに、より皆さんの知覚、生活を豊かにする、そういったことにつながるような知見を提供する。システムを扱うという視点を提供することによって、複数のモダリティが相互作用するメカニズムを解明することによって初めて可能になる。そういうアピールの仕方があるかなと思う。

【感覚システム研究の適時性】

- ・感覚器研究は微量試料の解析や分子の構造解析ができるようになって、今、非常に進んでいる。
- ・精度のよい実験と定量解析、あるいはin vivoの操作技術が整ったことで、データ駆動型の研究ができるようになっている。
- ・光・音刺激と認知症、痛覚神経や味蕾と嚥下の関係など、意外な結びつきが見つかったり。
- ・感覚統合という新しい概念が提唱されてきていて、それはその概念自体を検証する必要がある。

【科学技術的效果】

- ・多感覚統合の実態解明が一番大きなウェイトがある。なぜ脳で知覚が成立しているのかという根本的に疑問に対する答えになるはず。それができれば産業応用も可能であって、QOL向上や健康面への貢献ができる。今のリモート会議の閉塞感を打破するためにも、重要。
- ・末梢臓器との関連解明というのは次に重要で、がん、代謝疾患等への応用が、こういう感覚と末梢神経の関係を見ていくことで成立する。
- ・工学連携によって新規デバイスを作る。新しいインターフェース、最終的にはロボットに持っていけるのではないかな。

【社会的インパクト】

- ・感覚というのは人と人とのコミュニケーションの一番のベースで、そのチャンネルをつくるということで社会的には貢献でき、社会科学的な意味もある。
- ・我々が世界を認識するのは内臓感覚も含めて様々なレベルの感覚であり、それに対しての介入技術がかなり確立する。

【ELSIの取組み】

- ・感覚器というものは、明らかに人間の生活そのものに密着しているもの。きちんとした情報発信あるいはどういうふうに話をしていくかについて、戦略的なことを考えないと、社会から過剰な期待や、逆に過剰な不安も喚起する可能性がある。
- ・例えば、サイエンスフィクションで感覚のハッキングみたいなものを扱うものは非常に多い。サイエンスフィクションを使ったプロトタイピングやフォーサイトと言われているような未来予測の手法が親和性も高い領域では、挑戦的、野心的な形で情報発信や未来予測、どのような社会を作れるか、発信するということをやってもいいのではないかな。
- ・やはり感覚研究者にしてみれば、感覚に閉じた、例えば聴覚だったら難聴の問題を解決するのは当たり前のこと。でも、感覚を超えた問題解決ということで、意外な結びつきというのは、ほかの手法では解決できない問題を解決できる。感覚を叩けば認知症が治るみたいなものというのは、1つアピールポイントになる。
- ・今まで思っていなかったチャンネルを叩くといいいことが起きると同時に、今まで何か怪しげな効果をうたって怪しげな結果を出していたものに対して社会的に警鐘を鳴らす、そのようなことにつながるものが期待できるのではないかな。

【研究体制・異分野連携の必要性】

- ・味覚の研究をしていると多様な方々からアプローチがある。例えば、消化器内科の先生にからは、臓器感覚、内臓の上皮細胞にある感覚器官が刺激されると、いわゆる胃カメラや大腸スコープの動きが変わるといった知見を医療応用したいというお話がある。ステージに応じて、積極的に臨床分野と組んでいく、メカニズム解明であればできるだけ生命科学の広い分野あるいは応用技術に向けた連携といった異分野連携を推進していけばよいと感じる。

Q：データサイエンス的なことがどのぐらいこの分野に必要なのかということと、エンジニアリング的な、工学系の研究者との連携とか相互乗入れがどのぐらい必要か。

- ・感覚器は非常に細かくて多彩な細胞があり、それに合った、最適化された計測器を作ることが非常に重要（例えばOCT）。
- ・人工臓器でも工学との連携は必要。

- ・人工感覚器でも、情報処理という部分が入る。工学系と情報科学の専門家との連携も必要。
- ・Society5.0の文脈にぴったり合うのではないかという気がする。生命系とデバイスの開発との両方をうまく両立することによってSociety5.0の実現に向けた新しいアプローチができる。
- ・工学との連携では、医学的な研究や解析をしている人たちが、ツールであれば、こういったツールが欲しいのかというところを言葉にして伝えていただくことが大事。アウトプットとして人工視覚、人工感覚器を作るときは、全てを再現できるわけではなく、何を取捨選択するか、何をエンハンスするかといった情報をお互いにやりとりして新規デバイスを生み出さなければいけない。
- ・工学との連携、データサイエンス、大量のデータ処理は非常に重要な領域で、それをいかに実際のニーズに合わせた形で技術開発であるとか技術提供していくのかを考える必要がある。それが単に個別研究でネットワークをつくるだけでできるのか、それとも何らかの形で、もうちょっと別のプラットフォームみたいなものが必要になるのか。
- ・自律神経や内臓を支配するセンソリーニューロンはまだ束でしか分かっていないところが多くて、一つ一つのニューロンの面が見えてきていない。それは今オミクスデータ、シングルセルでやれば一つ一つ分かるはず。そういうところが必要な情報ではないかと思う。なぜ、今か、という適時性でもある。
- ・そういうシングルセルでの解析がかなり進んできていて、感覚器の分野はそういうものが一番応用しやすい、それぞれ違う種類の情報を担っている細胞で、発展が非常に期待できるところ。
- ・感覚器の多くの研究は、まだマウス、動物レベル。特に出口を見据えたときにはヒトへのアプリケーション、ヒトへの橋渡しをいかにするか、そういう点を見据えた体制が必要ではないか。病気を考えるにせよ何らかのデバイスを開発するにせよ、動物での知見のヒトへのアプリケーション、橋渡しを考えるべき。
- ・最終的にどれだけヒトに還元し、ヒトからデータをとるのか。そのときに、例えばヒトのデータを実際どれだけとるか考えると、やはり感覚というのは非常に相性がよい。先ほど通信の話が出たが、通信であれば、光、音に限ってかもしれないが、刺激も遠くに伝達でき、その人の知覚を答えてもらえばその人の感覚状態を知ることができる。そういうプラットフォームをつくってあげれば大量のデータが集まるかもしれない。今までできなかったような大量のデータを集め、しかもそれがコホート研究につながっていけば、感覚の障害がどのように認知症につながるか、といった新しい取組ができるのではないか。

なぜ今なのか	
○分子細胞解析技術の進歩	微量試料の解析, センサー分子の構造生物学
○データ駆動型研究の適用	精度の良い実験と定量解析, in vivo操作技術
○意外な結びつき	光・音刺激と認知症、痛覚神経とがん、味蕾と嚥下
○感覚統合という新しい概念	未知の概念の検証
何が産み出されるのか	
○多感覚統合の実体解明	脳での知覚の理解、産業応用 (QOL, 健康)
○末梢臓器との関連解明	がん、代謝疾患などへの新規適用
○工学連携による新規デバイス	新規インターフェース、ロボット
○社会的インパクト	人と人をつなぐチャネル

図1 ファシリテータによるワークショップまとめ

【まとめ】

本WSを通じて、以下の見解が得られた。

○感覚と全身の生理機能、末梢臓器、疾患との関係

- ・近年、感覚と全身の生理機能、疾患との関係が多数報告されており、末梢の感覚器だけに留まらない研究の必要性が高まっているとともに、全身の生理機能や末梢臓器の理解につながる可能性は、感覚研究の新展開である。また、新しい治療法、予防法等の開発も期待される。
- ・感覚器や各臓器で取得した情報は生体恒常性維持のための重要な情報源である。
- ・感覚と生理機能、疾患との関係解明は、生体恒常性の維持機構の一端の解明となる。
- ・感覚受容～脳への入力、脳での知覚、認知、情動の理解につながる。
- ・複数の感覚入力（光、音）による認知症症状の改善、痛覚だけでは解決できない慢性疼痛など、一感覚では説明できない臨床的知見、症状が存在し、横断的あるいはネットワーク研究が必要と考えられる。

○「感覚統合」の実証、実態の解明に向けて

- ・ヒトの感覚は、単一ではなく、マルチモーダルであり、感覚の種類を超えて存在する共通の情報処理メカニズムを解明していくことで、その理解が進むと考えられる。
- ・感覚は脳への入力であり、出力である知覚、認知、情動など脳機能とは一体である。これら脳機能の理解は、産業への応用に結びつくと期待される。

○研究体制、連携

- ・網羅的な神経活動データの取得とデータベース構築、共有が必要となる。
- ・時系列で膨大な情報量のイメージングデータ解析が見込まれ、データ駆動型研究への取り組みが必要。
- ・イメージング、神経操作技術などの工学的手法、データ処理など情報科学的手法は、横展開していくことで効率的、効果的に感覚横断的な研究開発を進められる。
- ・脳科学との連携の他、人工感覚器・新規インターフェースの開発、イメージング、神経操作技術の開発などの観点から、工学との連携が重要。
- ・多くの研究がマウスレベルであるが、ヒトへの応用を進めるべきであり、基礎研究者と臨床医との連携も不可欠である。

付録 ワークショップ概要

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：WebおよびAP市ヶ谷8階会議室

（東京都千代田区五番町1-10 市ヶ谷大郷ビル、JR市ヶ谷駅向かい）

主催：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）

ライフサイエンス・臨床医学ユニット

オーガナイザー：永井 良三（JST-CRDS／自治医科大学）

谷口 維紹（JST-CRDS／東京大学）

【プログラム】（※所属役職は開催当時）

（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 課長）

（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

竹内 昌治（東京大学大学院情報理工学系研究科 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

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

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（文部科学省ライフサイエンス課 課長補佐）

鈴木 至（AMED 革新的先端研究開発課 課長）

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）

総合討論

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（文部科学省ライフサイエンス課 課長）

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	上席フェロー	(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)
	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)

科学技術未来戦略ワークショップ報告書

CRDS-FY2021-WR-12

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～

令和 4 年 3 月 March 2022

ISBN 978-4-88890-784-2

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/>