

2.1.11 脳・神経

(1) 研究開発領域の定義

脳科学は基礎生命科学の一分野であるとともに、精神・神経疾患を対象とする医学、そして人工知能を扱う数理科学等、多彩な学問をカバーする巨大な学際領域である。研究対象のスケールも分子レベルから個体や社会レベルに至る多階層性をもつ。本稿では基礎生命科学としての脳科学・神経科学と脳の疾患を対象にする医学領域、および脳の情報を読み出し機能を補綴しようとするBrain Machine Interface (BMI) を扱う。脳科学の及ぼす影響の広がりには従来の医療倫理・生命倫理を超えるものであり「脳神経倫理学」が重要になっている。これら異なる方向性をもつ学問領域は技術・知識基盤を共有しつつ発展しており、その全体の俯瞰のために本稿にまとめた。

(2) キーワード

チャンネル、受容体、シナプス、光遺伝学 (オプトジェネティクス)、化学遺伝学 (ケモジェネティクス)、脳腸相関、ウイルスベクター、人工知能、ブレイン・マシン・インターフェース (BMI)、ニューロリハビリテーション、精神疾患、神経変性疾患、脳画像解析、ブレインバンク、疾患モデル動物、アルツハイマー病、パーキンソン病、iPS細胞、再生医療、遺伝子治療、オルガノイド

(3) 研究開発領域の概要

【本領域の意義】

• 脳科学・神経科学

脳の働きを解明することは、ヒトがヒトたる所以に挑むという意味において、人類にとって最も根源的な生命科学の一分野である。ヒトの脳の基盤は1,000億個に及ぶ神経細胞が1,000兆個に達するシナプスによって相互に接続することにより形成される神経回路網にある。機能素子としての神経細胞の基盤は、電気信号を作り出すためのさまざまなイオンチャンネルとその活性調節機構である。一方、神経回路の基盤となるのはシナプスによる神経細胞間の正確な配線とともに、学習や環境によってシナプス接続強度を可塑的に変化させる機構にある。最終的な個体レベルとしての脳機能は、神経回路ユニットがさまざまな脳領域において情報を処理することによって発揮されると考えられる。ヒトや非ヒト霊長類では、個体レベルでは脳波 (10万個) や機能的核磁気共鳴画像法 (fMRI; 8万個) の神経活動の平均値しか記録できない。神経回路レベルで記録できる個々の神経細胞の数は近年の技術開発により飛躍的に増加しており、両者の間のギャップが急速に縮まりつつある。また1,000億個に及ぶ神経細胞間を適切に配置させ、特異的にシナプスを形成・維持させる分子群の知見も膨大となってきた。このため、個々の階層での研究の深化に加えて、各階層で得られた技術革新や知見を、お互いに利用できるようにする方法論が重要になってきている。

• 神経変性疾患

運動ニューロン疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病をはじめとする神経変性疾患は、超高齢化社会において急激に増加しており、その治療法開発は急務である。現在の研究の流れの中心は、神経変性の病態解明とそれに基づく超早期診断と病態修飾治療 (disease-modifying therapy: DMT) 開発である。神経変性疾患は、家族性神経変性疾患の原因遺伝子が同定され、分子病態を標的としたDMTが開発され、その一部は保険診療で使用可能となっている。特に、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) や球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) に対するDMTが、わが国で行なわれた治験成績に基づいて世界に先駆けて薬事承認されたことは画期的であるが、多くの神経疾患にはDMTが存在しない。また、アルツハイマー病における神経変性の病態は発症前よりも10~20年前前から始まっていることが明らかになってきており、発症前の先制治療に向けた研究が盛んになってきている。パーキンソン病ではドーパミン補充療法を中心に新規治療薬が登場し、脳深部刺激療法

等のデバイス治療が充実しつつある。しかしまだ実質的な成功が見られておらず、今後の治療研究のパラダイムシフトが必要であると考えられている。

• 精神疾患

うつ病、統合失調症、神経発達症をはじめとする精神疾患は、わが国だけで患者数が300万人余りにも上る（認知症を除く）。しかし、いまだに難治であり、現行の薬物及び心理社会的治療では十分な効果が得られず社会復帰が果たせない例も多く、患者、家族および社会に甚大な損失をもたらしている。革新的な診断・治療・予防法の開発のため病因・病態の解明が急務となっている。しかし脳内の病理所見で規定される神経変性疾患と異なり、精神疾患の脳病態は未同定であり、生理・生化学的診断検査法も確立していない。

• Brain Machine Interface (BMI), BrainTech

脳は多次元、非線形、時変なダイナミカル・システムである。こうした一連の過程をモデル化して、その表現の一部を計算機に肩代わりさせる仕組みをBrain-Machine Interface (BMI、あるいはBrain-Computer Interface; BCIはほぼ同義で使用される)と呼ぶ。複雑な脳内情報処理過程をモデル化する部分においては、データサイエンス（人工知能分野）の活用が大きな成功を納めている。脳の運動情報処理に媒介してロボットアームやロボットレッグを円滑に操作するサイボーグ技術、マイクロフォンやカメラなどの機械センサを脳の聴覚系や視覚系にインプットする感覚補綴、脳内の情報処理過程に仲介してその演算を効率化させるニューロモデュレーション技術（の一部）、失われた神経ネットワークを再建する人工神経接続技術など、生物器官の機能不全や欠損に対する工学的なソリューションとして、一部は既に革新的な医療機器としての実用化が進んでいる。医療だけでなく、福祉、ヘルスケア、スポーツ領域への応用が期待されており、スタートアップ業界でBrainTechは大きな流行を見せている。

【研究開発の動向】

• 分子細胞神経科学

❶ シーケンシング技術と情報科学の融合・網羅的脳マッピング

シーケンス技術は、単一細胞におけるRNA解析技術（scRNA-seq）やエピゲノム解析（ヒストンの修飾・クロマチン構造・DNA修飾による遺伝子発現制御）、さらに長鎖ノンコーディングRNAによる遺伝子制御機構の解析の進展にも大きく寄与している。これらの技術は、神経細胞の発生・分化時や、病態時における遺伝子発現の変化の理解を一変しつつある。米国アレン脳科学研究所は、マウスを中心とするニューロンの形態、遺伝子発現、脳活動データを大規模に取得し公開している¹⁾。脳活動について光学・電気生理学的手法によるデータを視覚刺激とともに公開しているほか、ヒト脳外科患者試料を用いた単一ニューロンデータの公開も進めている。実験神経科学者のチームが特定の仮説を持たずに大規模データを取得・公開し、利用者がそのデータを用いて仮説の検証やモデリングを行うという分業体制による研究スタイルが広がりを見せている。

❷ グリア細胞・末梢組織との機能相関

グリア細胞が、シナプス機能や軸索維持など神経細胞の機能に大きな役割を果たすことが明らかになってきている。グリア細胞はアルツハイマー病²⁾ やうつ病³⁾ などの精神・神経疾患の病態においても重要な役割を果たすことが明らかになりつつある。神経系・血管系・末梢神経系・免疫系・代謝系を連動させるシグナリング機構も大きく注目を集め、脳と他臓器の相互作用の研究は多くの研究者の注目を集め、新たな学際分野として発展しつつある。

❸ iPS細胞から脳オルガノイドへ

病態関連遺伝子の機能を調べる方法として、iPS細胞からオルガノイドを作る技術開発が進展し注目されている⁴⁾。scRNA-seq解析技術はオルガノイドにおける神経細胞種やその発生・分化段階を判定するため

にも重要な武器となっている。神経細胞の老化機構の研究にもiPS細胞の応用は期待されている。

• 神経回路研究

疾患関連遺伝子と病態との関連性を解明するために、マウス、ラット、マーモセットなどの小動物への遺伝子導入技術と脳活動計測技術を組み合わせた神経回路研究が主流となった。特に、脳機能（感覚、運動、記憶学習、意思決定など）に關与する大域的な情報伝達を解明する研究手法が広く用いられるようになった。

遺伝子導入技術として、アデノ随伴ウイルス（AAV）が広く用いられるようになり、また、狂犬病ウイルスなど逆行性ウイルス・トレーサーを利用した特定の投射経路やプレシナプス細胞への遺伝子導入技術が普及した⁵⁾。加えて、CRISPR-Cas9やその改良法、さらに一塩基変異を導入する技術によるゲノム編集でのモデル動物の作製が普及し、個体の遺伝子改変技術は安価かつ短期間で済むものとなった。特に後者の技術は遺伝子治療への応用も期待されている⁶⁾。

より広い領域における電子顕微鏡の自動撮像技術は、米国ではATUMtomeとMulti SEMによるコネクトーム研究が進み⁷⁾、ドイツではSBEMとMulti SEMによるマウス全脳の再構築が試みられている⁸⁾。

光を用い神経活動を操作する光遺伝学技術については、さまざまな波長、興奮抑制、機序、応答性を示す分子が次々に開発され⁹⁾、広く普及し、広域神経回路についての機能的マッピングの知見が急速に蓄積しつつある。また、より広い領域やより長時間にわたって神経活動を操作するためには、薬剤による化学遺伝学的な制御法（DREADD法）も広く用いられるようになった。

多点電極による多細胞記録、ホールセル記録、傍細胞記録などの電気生理学的技術は、スパイクを検出する時間分解能では依然優位にある（・Brain machine interface (BMI) i) 脳活動のセンシング技術の項参照）。

• システム神経科学

システム神経科学は、各脳部位の情報表現様式を明らかにしようとする主にマカクザルを用いた電気生理学的研究と、その情報表現と動物の行動との因果関係を解明しようとする神経活動の介入・操作研究によって発展してきた。これに加え近年上述のように、光・化学遺伝学の手法によるげっ歯類を対象とする研究が広く行われている。

① げっ歯類

遺伝子改変技術を駆使して作成したモデルマウスとウイルスベクターによる遺伝子発現技術を組み合わせることで自由自在に遺伝子発現を制御した研究を行うことが世界標準になった。光遺伝学技術の開発によって特定の細胞種、回路の機能をミリ秒オーダーで操作することが可能になり、これらの細胞・回路の機能を因果論的に立証できることが研究パラダイムの飛躍的進展をもたらした。げっ歯類を用いた脳機能研究は、空間記憶やヒゲの触覚などの生得的な行動が主だったが、従来サルを対象として用いられてきたような行動課題を訓練し、上肢の随意的運動、視覚認知、意思決定に關連する研究が行われるようになってきており、計算モデルに基づいた内部状態の推定や、従来マウスでは困難であった高次脳機能やその障害としての精神神経疾患研究が進展しつつあるが、一方で行き過ぎを懸念する声もある。マウスだけで高次脳機能を理解しようとするとうまく組み合わせることが重要である。

② 霊長類

非ヒト科霊長類は、直接侵襲的手法を用いた高次脳機能の研究対象として長年用いられてきた。現在マウスを対象として行われている遺伝子改変技術の応用による疾患モデル動物作製と光遺伝学をはじめとする回路操作技術の導入がサルに適用することが困難であるという問題点があり、マーモセットにおいてこれら技術適用に大きな進展がみられ¹⁰⁾、マカクザルにおいても技術開発の努力が継続している。

北米や欧州では非ヒト科霊長類を対象とする実験は動物愛護の観点からの制約が大きい。それでも米国

では多くの基幹的な大学・研究所で研究が着実に進められており、研究課題も高次認知機能から感覚運動機能、また疾患モデルや脳・脊髄損傷モデルまで多様である。手法も電気生理学から脳機能イメージング、光遺伝学、行動実験まで多岐にわたる。欧州では少数の基幹的研究機関において集中的な研究が行われている。本邦では歴史的に多くの大学や研究所などで主にニホンザルを対象とする脳機能研究が行われてきた。動物実験への反対が比較的弱いこと、またナショナルバイオリソースプロジェクトによってサルが比較的低価格で入手可能であることから、基盤的な研究も多く行われている。中国は国策としてサルの研究を推進している。欧米から多くの研究者がリクルートされ急激に研究者層が厚みを増している。遺伝子改変マカザルの研究を展開し、この分野での国際的優位性を確立しつつある。遺伝子改変動物の作成が可能なコモンマームセットを対象とする研究は欧米で増加しており、また日本でも革新脳プロジェクトにより増加している。

• ヒト脳活動の読み出し技術

神経細胞の電氣的活動を直接捉える脳波（頭皮電極、EEG）、硬膜電極（頭蓋内電極、ECoG）、針電極（脳内電極）の他、NIRS（近赤外分光法）、脳磁図、PET、MRIなどの計測技術が用いられている。

❶ MRI（磁気共鳴画像）

MRIは、従来の機能局在から、機能統合という観点からの脳の理解、即ち領域間や空間的に離れた領域の関係性から脳を理解するため、また神経回路などのシステムとしての病態を検討するための重要なツールとなった。神経回路の破綻は症候の発現と密接に関連しており、認知症をはじめとする神経変性疾患の超早期診断方法のひとつになると期待されている。MRS（磁気共鳴スペクトロスコピー）やDTI（拡散テンソル画像法）などにより脳の機能や構造に関する様々な情報を読み出すことが可能になっている。安静時の脳機能状態を脳部位間の相互関係と合わせて評価することが可能となり（安静時脳機能領域間結合解析、デフォルトモードネットワーク）、精神機能の理解を大きく発展させることが期待されている。

神経変性疾患の脳画像は、高磁場～超高磁場MRIを用いて、軽微な脳萎縮、脳内神経回路、脳代謝（MRスペクトロスコピー）の可視化が進んでいる。組織学的な脳の構造や線維連絡の解析には、通常使われている3テスラMRI機を遥かにしのぐ解像度を発揮する7テスラMRI機の応用が期待されている。現在、世界では50台以上の7テスラ機が稼働しているが、日本で稼働している7テスラ機は数台である。

❷ PET（陽電子放出断層撮影）

PETは、多くの神経変性疾患の診断・治療上の標的分子である脳内異常蓄積タンパク質を生前に可視化する唯一の方法であり、発症前を含めた生前における確定診断の実現可能性を示している。アルツハイマー病の原因タンパク質の一つと目されるアミロイドβのPETによる評価をもとにした診断は、同疾患を対象とした疾患修飾薬開発研究において必須の項目となりつつある。また、タウタンパク質病変の画像化がヒトでも可能となりつつあり、本邦はこの分野をリードしている。向精神薬と脳内標的分子の結合を患者から得られるようになり、新薬開発の段階で、新薬の脳内標的分子への結合や脳内動態をPETで確認するようになってきている。近年、AMPA型グルタミン酸受容体そのものを可視化できるプローブが日本で開発された¹¹⁾。うつ病、統合失調症や自閉症などで特徴的な同受容体の変化が見つかっており、今後も精神・神経疾患に使用できる新しいPETプローブの開発は必要である。

• ヒト脳の刺激技術

脳の刺激方法として、侵襲的方法として皮質に刺入した針電極や硬膜下に留置した電極などで、皮質を電気刺激する方法や視床や基底核などの脳の深部に電極を入れて刺激する脳深部刺激（DBS）があり、非侵襲的方法としては頭皮上に置いたコイルで磁場を発生させ、脳内に電流を誘起させニューロンを刺激する経頭蓋磁気刺激・反復経頭蓋磁気刺激（TMS・rTMS）と、頭皮上に電極パッドを配置し、微弱な電流を流すことでその間にある脳部位にモジュレーションを加える経頭蓋電気刺激（tES）がある。

① ニューロモデュレーション

電気けいれん療法 (ECT) や TMS・rTMS は脳神経の機能を直接修飾する治療法として用いられ、ニューロモデュレーションと呼ばれている。近年、rTMS が様々な神経疾患とともに精神疾患 (うつ病、不安障害、強迫性障害、統合失調症、嗜癖、てんかん性障害など) を対象とした臨床試験も多く行われ、左背外側前頭前皮質に対する高頻度刺激を用いた rTMS のうつ病に対する高い有効性が示され^{12, 13)}、日本では 2019 年に薬物療法に反応しないうつ病の治療装置として薬事承認、保険収載された。

• Brain machine interface (BMI)

BMI は、脳細胞の活動を読み取り、脳と機械の情報伝達を仲介する機器やプログラムを指し、人工内耳や人工網膜などの感覚機能の補綴を行う感覚型 BMI や、脳活動から脳内の意図を解読し、周辺機器へ出力することによって運動・コミュニケーション能力を補綴する運動制御型 BMI があり、脳内埋込型電極を用いた動物実験では複数の自由度を持つロボットアームの操作なども可能となっている。fMRI や表面電極留置などによるデコーディング技術と BMI の技術進歩は著しく、神経難病への応用研究も進んでいる。また、生体電位信号から人間の意思を読み取り思い通りに動く随意的制御システムと、人間のような動作を実現することができるロボットの自律的制御システムから構成される日本発のパワードスーツである Hybrid Assistive Limb (HAL) の臨床応用も進んでいる。

① 脳活動のセンシング技術

BMI では上述の脳波および脳画像を用いた脳活動読み出し技術を用いる。測定方法の改良が脳波と MRI で精力的に進められており、脳波に関しては fMRI (機能的磁気共鳴画像法) との同時計測、脳磁気刺激との併用、スポーツなどの粗大運動中の安定計測などが実現した。また、身体に電極を埋め込むタイプのセンサについては、CMOS プロセスをベースにした 1 シャンクに 960 の記録チャンネルを備え脳の広範囲をカバーできる軽量・高密度の神経プローブ「Neuropixels」が自由行動中のげっ歯類の脳活動を広範囲から記録する方法として利用が進んでいる¹⁴⁾。ほか、無線給電とワイヤレス通信機能を搭載し適正なエネルギー消費を実現したデバイス (Neural Dust¹⁵⁾) やヒトを含む霊長類を対象とした埋植術式の標準化とユーザビリティ開発を進めた電極 (Neuralink¹⁶⁾) など、新しい技術が誕生している。

② デコーディング

ブレイン・デコーディングとは、脳活動を測定し、脳内にある心的機能に関する信号化された情報を解読 (decoding) する技術を指し、脳イメージングの解析に機械学習の手法が幅広く用いられるようになり飛躍的に進歩した。日本が世界に先駆けて切り拓いた分野であり、夢の内容の解読や深層ニューラルネットワークと組み合わせたリアルな視覚像の可視化も実現している^{17, 18)}。fMRI を用いたブレイン・デコーディングにより精神疾患に特徴的なパターンを見出し¹⁹⁾、機能的結合の低下している脳領域を強化する治療の試みが行われている。また、ALS や筋ジストロフィーの患者脳の前表面への電極シートの設置により、考えるだけでロボットアームや意思伝達を行うことに成功した研究もわが国から報告されている。

③ 刺激技術

脳情報を解読した結果をフィードバックする手法としては、視覚や聴覚、触覚など人間が本来持つ感覚入力を介する方法と脳や神経を直接刺激する方法があり、後者は出力と入力 (脳刺激) を繋いだクロズドループの BMI を構築することを可能とし、皮質への電気刺激と ECoG 記録のクロズドループによる ECoG-BCIs²⁰⁾、DBS に筋電図信号によるオンオフ機能を付加したもの、TMS に脳波読み出しをフィードバックさせるなどの試みが行われている。また、脳の状態に応じて脳を刺激する Brain-State Dependent Stimulation も、刺激による効果を促進する方法として注目を集めつつある。

④ BMI のアプリケーション

• BMI を用いたリハビリ研究が進んでおり、手指の運動をアシストするロボティクスを BMI によって駆動する研究については、ランダム化比較試験 (RCT) が世界で実施され、麻痺上肢の機能改善に対する有

効性が示された。

- ・ 脊髄損傷後の歩行再建として、脳からのシグナルを脊髄への電気刺激に変換して送達する研究も進展しており^{21, 22, 23)}、薬剤や細胞移植による組織復元との併用が視野に入っている。また、中枢からの記録なしで腰髄への電極埋め込みによる閉鎖回路による多数の自立歩行回復例が報告された²⁴⁾。
- ・ 精神疾患治療：精神疾患や発達障害の治療には、1960年ごろから脳波によるニューロフィードバックが試みられており米国ではADHDの治療として承認されているが、効果に個人差がある、導入に時間と手間がかかるといった理由から、日本では一般的な治療法とはなっていなかった。しかし近年、より空間解像度の高いfMRIとデコーディング技術を応用したdecoded neurofeedback (DecNef) が日本で開発され、ASDやPTSD、強迫神経症などの精神疾患に効果があることが示されている。脳がたまたま望ましい状態になった時に報酬を与えることでその脳の状態を取るように仕向けるという脳の強化学習のメカニズムを活用したものがある。これら非侵襲的な方法に加え、前頭前野から感情状態を読み取って、辺縁系に埋め込んだ深部電極の刺激を制御することで、精神疾患でうまくいかなかった前頭前野の感情制御を補助しようという試み (affective BCI / emotional prosthesis²⁵⁾) など、デコーディングと脳深部刺激を利用する侵襲的な方法も検討されている。これらの高度な技術や装置と並行して、簡便で低価格な脳波計やそれによるニューロフィードバックアプリが、マインドフルネス瞑想のブームにも影響され市場に出回りつつある。しかし、プラセボ効果でないことが厳密に検証されているとは言い難いものが多い。
- ・ マーケティング：人が商品を選ぶ時、言葉で説明できるような気持ちより無意識な印象で決めていることが多い。このような無意識な過程を知るには脳から直接情報を取り出すしか方法がないため、BMI/BCIの技術が盛んに用いられるようになってきている。脳情報通信融合研究センター (CiNet) とNTTは共同でfMRIとデコーディング技術を利用してTV視聴時に感じている印象を読み取ることに成功している。
- ・ こうしたアプローチは一部で、生物が本来持っているスペック以上の能力を引き出すエンハンスメントに応用されたり、生物が本来備えていない器官の機能を機械的に付与する人間拡張技術として研究されたりしており、倫理的、法的、社会的な議論を呼んでいる。このような研究開発にもなあって、人間の脳が持っている「適応能力」の高さや、その適応能力を操作する方法が明らかになりつつある。このようにBMI技術は、「脳とは何か」「人間とは何か」を知るための、新しい科学的方法としても注目を集めている。

・ 回路モデル、理論神経科学

脳科学は実験的研究と理論的研究の両者が車の両輪として発展してきた。Barlowは、感覚系の情報処理の目標を外界からの入力冗長性を減らし独立な活動として表現することとみなし、「効率的符号化仮説」を提唱した。これを発展させたスパース符号化モデルにより、視覚一次野の受容野形状を計算機上で再現できることが明らかになった。一方Helmholtz以来、感覚系の重要な機能として、感覚入力から外界の状態を推論する仕組みが研究されてきた。近年、将来の感覚入力のより良い予測を実現させるように脳が構造化されるとする「予測符号化」の枠組みに発展し、階層ベイズ推定と組み合わせたモデルが提唱されている。Fristonは、感覚系の静的なモデルを拡張し、能動的なアクションにより予測誤差を減らす推論機構をもつモデルを提案した。また、これらの統合的な枠組みとして、自由エネルギー最小化を原理とする認識と学習の統一理論が提唱されて注目されている²⁶⁾。

ニューラルネットワークモデルは、日本で甘利、福島らによって開始された学習理論が重要な基礎となっているが、近年、これを階層化した巨大なモデル (深層ニューラルネットワーク) をビッグデータで学習させるアプローチに発展した。現在、Google社等の巨大企業が猛烈なスピードで実用に結びつく研究開発を進めている。DeepMind社の創始者でありAlpha Goなどの開発で知られるHassabisは、神経科学のさまざまな知見や概念が、近年の人工知能の発展にインスピレーションを与えたこと、また、今後も神経科学とのコラボレーションが重要であることを指摘している²⁷⁾。また最近、大規模自然画像データで学習した深層ニュー

ラルネットワークの情報表現がヒトやサル²⁸⁾の視覚野の情報表現と類似することや²⁸⁾、人工知能分野の分散強化学習と同様の情報表現がマウスの脳で確認されるなど²⁹⁾、「インスピレーション」を超えた神経科学と人工知能の融合が進展している。一方、深層ニューラルネットワークの学習はブラックボックス化されており、学習がなぜうまくいくのかについての理論的説明はあまり進展していない。また、脳のように、わずかな経験からフレキシブルに学習する人工知能も実現していない。次代の人工知能の開発のためにも理論神経科学の成果は期待されている^{30, 31)}。

• 神経変性疾患

① ゲノム医学・エピゲノム

全ゲノムを対象として頻度の高い一塩基多型 (SNPs) を用いた研究 (Genome-Wide Association Study; GWAS) が広く行われた結果、疾患感受性遺伝子の影響度は小さく、影響度の大きい遺伝子変化は、実は低頻度のものであると考えられるようになった。次世代シーケンサーによって全ゲノム配列の解析が可能になり、多因子疾患である孤発性神経変性疾患において発症ならびに疾患の進展に関わる分子病態機序は、従来考えられていたより多様であることがわかってきた。特に疾患の進行や病型や予後などに影響を与えるいわゆる修飾遺伝子が見つかってきている。またヒストンアセチル化、DNAメチル化などのエピゲノム修飾の異常や体細胞変異を含めた遺伝子発現変化の解析が次世代シーケンサーによりおこなわれ、エピゲノムの異常に介入する治療薬の開発研究が進められている。

② タンパク質の凝集と伝播機構

アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、脊髄小脳変性症など多くの神経変性疾患もプリオン病のように、さまざまな異常タンパク質が凝集し伝播する「タンパク質病」であることが判明してきた^{32, 33)}。例えば、パーキンソン病などでは移植した神経細胞にも異常タンパクの凝集が認められる。凝集タンパク質はエクソソームやリソソーム分泌、あるいは細胞間ナノチューブを介して伝播されることが示唆されている。神経細胞における異常タンパク質の分解・分泌経路の細胞生物学的な解明が必須である。正常細胞内においてタンパク質は液-液相分離によって離散した液滴として存在しており、例えば核内での液滴のダイナミクスによって遺伝子発現が制御されることが分かってきた。ALSや前頭側頭型認知症、封入体ミオパチーなどにおいて疾患横断的に見られるRNA結合タンパク質の異常凝集も核やRNA顆粒における液-液相分離の破綻から引き起こされると考えられており、物理化学現象としての細胞質や細胞内小器官における液-液相分離現象の解明が進んでいる。一方、構造生物学によって、アルツハイマー病や大脳皮質基底核変性症において蓄積するタウタンパク質の構造の違い^{34, 35)}やパーキンソン病と多系統萎縮症における α シヌクレインの構造の違い^{36, 37)}が明らかになった。凝集タンパク質やオリゴマーなどをモデル動物の脳内の局所に注入しその伝播過程を調べる試みが数多く行われ病態解明の大きな手がかりとなっている。治療法として凝集タンパク質に対する抗体治療が特にアルツハイマー病を中心に進められており、2021年にはFDAにアデュカヌマブが迅速承認され、次いでエーザイ社が米国 Biogen 社と共同開発したレカネマブが2022年1月にFDAに迅速承認された。今後も蓄積タンパク質の構造解析によって、病態の理解が進み新しい診断・治療法開発に繋がることが期待されている。

③ 核酸医薬、遺伝子治療

原因遺伝子産物の直接的な標的治療として、アンチセンス核酸 (ASO) を筆頭とした抗体、siRNAなどのツールを用いて、RNAレベルでタンパク質の発現を制御する病態抑止療法の開発が進んでいる³⁸⁾。脊髄性筋萎縮症 (SMA) に対するASOは日米欧で承認・使用されており、1年以内に死亡ないし人工呼吸器装着の必要な重症患者の運動機能と生命予後とを著明に改善し、脳神経研究の歴史を塗り替える画期的開発となっている。トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーのsiRNA/ASO治療は日米欧で承認され使用されている (2019年日本で承認)。さらに、Duchenne型筋ジストロフィーに対するモルフォリノ人工核酸を用いたエクソン51スキップ治療薬は米国で、わが国の研究・治験が行われたエクソ

ン53スキップ薬は2020年に日米で承認された。筋強直性ジストロフィー、ALS、ハンチントン病などでも、核酸医薬を用いた臨床試験が開始されている。

また、遺伝子DNAを供給・発現させることで不足する遺伝子産物を補充する、狭義の遺伝子治療はAAVウイルスを中心に実用化の段階に入っている。AveXis社/Novartis社による1型SMAのAAVベクターを用いた臨床試験は良好な結果が得られていて³⁹⁾、米国では画期的治療薬、欧州ではPRIME、日本では先駆け審査指定制度の対象に指定され、米国と日欧で、それぞれ2019年と2020年に承認され使用されている。また、わが国ではパーキンソン病のAromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) 遺伝子を用いた臨床試験が開始され、ALSや遺伝性脊髄小脳変性症に対する遺伝子治療の臨床応用が計画されている。将来に向けて、子宮内での遺伝子治療や、CRISPR/Cas9システムを用いたゲノム編集による原因遺伝子変異の修復治療などの実用化研究も盛んに行われている。

IV iPS細胞研究と細胞治療

2007年に誕生したヒトiPS細胞技術の医療への応用は細胞を用いた病態解明・創薬研究と細胞移植治療・再生医療の2つの方向性がある。前者については2008年のハーバード大学での遺伝性ALS患者からのiPS細胞の作製を皮切りに、神経変性疾患を中心として進められてきた。患者iPS細胞から病態を再現するモデルを構築、そのモデルを用いた治療薬候補の評価やスクリーニングが実施されるようになり、特に、iPS細胞モデルを用いて既存薬を別の疾患の薬に転用するdrug repositioningを行うための研究開発が進められている。この方法で同定された治療薬候補の臨床試験が本邦でもALS、家族性アルツハイマー病、ペンドレッド症候群等で実施中である⁴⁾。さらに、iPS細胞モデルは、これまでの低分子化合物に加えて、核酸、遺伝子治療ベクターなどの新たな治療モダリティの探索や評価に利用されると考えられる。神経変性疾患以外では、ジカウイルス感染症の病態解明に、ヒトiPS細胞から作製した3D脳オルガノイドが利用され、小頭症の生じるメカニズムが明らかにされた。今後、iPS細胞から作製した3Dオルガノイドの病態解明・創薬研究における利用が注目されている。

iPS細胞による細胞移植治療・再生医療は、2014年、世界に先駆けてわが国において滲出性加齢黄斑変性症患者に対して、iPS細胞から分化誘導した網膜色素上皮の移植手術から始まった。5年経過時点での腫瘍化などは認められていない。2018年に、パーキンソン病患者に対して、iPS細胞から分化誘導したドーパミン神経前駆細胞の移植手術が実施された。2019年には、亜急性期脊髄損傷患者にiPS細胞由来神経前駆細胞を移植する計画が承認されている⁴⁰⁾。

V 孤発性神経変性疾患の発症前・前駆期指標（バイオマーカー）の開発

様々な神経変性疾患において発症前のバイオマーカーの開発が盛んである。孤発性神経変性疾患の病態抑止治療開発には早期神経変性過程を見出すことが重要である。レム睡眠行動障害は高効率にパーキンソン病やレビー小体型認知症を発症することが明らかとなり、臨床的な前駆状態として欧米および日本においてコホート研究が行われている。中心的背景病理であるリン酸化 α シヌクレインを皮膚や腸管の生検で見いだせることが明らかとなっており、早期診断へ向けた重要なツールとして精力的な研究が進められている。また、タウ沈着のPET画像化は重要視されている。さらに、血液中や髄液中のエクソソームが、それぞれの疾患の病態関連タンパク質と関連して変化することを示す報告が急速に蓄積されつつある⁴¹⁾。タンパク質自体に比して、細胞外小胞は測定が容易というメリットがある。これが発症前のマーカーになりうるかどうかは更に検討が必要である。アルツハイマー病においては、疾患修飾薬のターゲットが疾患治療から発症前予防へとシフトしてきており、さまざまなバイオマーカーを活用しながら、前臨床段階や軽度認知障害(Mild Cognitive Impairment; MCI)からの進展を予防していく戦略の実現可能性が高まってきている⁴²⁾。

VI 神経変性疾患レジストリ

疾患レジストリを治療法開発に利用する取り組みは、がんや循環器疾患などの領域で先行しているが、神経疾患領域でも多くの疾患について国際的な大規模コンソーシアムが構築されつつある。病態関連分子、

特に神経変性疾患の治療標的分子の開発について、モデル動物探索により得られた機能分子のヒトにおける病態的意義を、大規模患者レジストリのゲノムデータなどから同定する試みが盛んに行われるようになってきている。

⑥ ブレインバンク

米国ではスタンレーブレインバンクをはじめ100以上のブレインバンクが活動しており、欧州やオーストラリアにも、大規模なブレインバンクがある。わが国でも、2017年、日本ブレインバンクネットが開始され、詳細な臨床情報も具備した神経変性疾患・精神疾患の脳組織を蓄積・解析するシステムが構築されつつある。今後10-20年をかけて変性疾患のビッグデータ解析から新たな治療法が見いだされる可能性が期待される。

• 精神疾患

わが国において統合失調症による経済損失は毎年2兆8,000億円⁴³⁾、うつ病は毎年2兆円⁴⁴⁾、また欧州では精神・神経疾患による社会的コストは約80兆円と推計された⁴⁵⁾。従って、革新的な診断・治療・予防法の開発のための病因・病態の解明が急務となっている。しかし脳内の病理所見で規定される神経変性疾患と異なり、精神疾患の脳病態は未同定であり、生理・生化学的診断検査法も確立していない。現在までに、いくつかの精神疾患に関しては、その治療薬や症状を誘発させる薬剤の作用機序が明らかになった結果、シナプス伝達レベルでの障害の分子薬理学的解析が進展し、創薬に応用されている。また頻度は稀だが発症に強く影響するゲノム変異も同定されつつある。しかし発症に関与するゲノム・環境要因の全貌、さらにゲノム変異から発症に至る分子及び神経回路病態に関しては、未だその詳細が不明であり、臨床的或いは社会的な課題解決のゴールは見えておらず、新たな戦略を創出する必要性が強調される。

① 心理社会的治療法研究

医療において、科学的根拠に基づく治療 (evidence-based medicine; EBM) とともに「物語りと対話」あるいは「価値」に基づく医療の重要性が再認識され、それにとめない医師や研究者が決めたアウトカムでなく、患者が報告するアウトカムを重視する動きがある。精神疾患においては、単なる症状の改善ではなく、主観的ウェルビーイング (主観的に、精神的、身体的、社会的に良好な状態) や人生の主導権を自分に取戻すという人としての回復が重要なアウトカムと認識されつつある。心理社会的療法の開発においても、ウェルビーイング、回復といったアウトカムが取り入れられていくものと思われる。海外におけるエビデンスが明確となっており、メタ解析や治療ガイドラインによって実施が推奨されている心理社会的治療として、統合失調症の「家族心理教育」、就労を支援する「援助付き雇用」、生活支援を生活の場で行う「包括的地域生活支援 (ACT)」、認知機能の改善を図る「認知機能リハビリテーション」、社会的スキルの獲得により自立した地域生活を支援する「社会生活技能訓練 (SST)」、精神疾患の知識を高め治療アドヒアランスを向上させるための「心理教育 (服薬教室など)」などがあげられ、わが国での検証が課題とされている。

• 神経科学とニューロテクノロジーの ELSI

脳は意思決定など個人の根幹に関わる認知機能を司る臓器であり、神経科学の研究とその応用には固有の倫理的・法的・社会的課題 (ELSI) が伴う。従来の医療倫理・生命倫理を超える検討が必要との問題意識のもと、2000年代に脳神経倫理学 (neuroethics) が立ち上がり、国際的な研究・実践活動が続いている。同時期には米国を中心に神経科学と法学の交差領域を扱う神経法学も登場している⁴⁶⁾。各国の脳科学プロジェクトの関係者が脳神経倫理学で扱うべき優先項目を議論した Global Neuroethics Summit 2017 では神経科学者への脳神経倫理学の課題として、1) 精神疾患に関する神経科学的説明の個人、地域、社会に対する影響、2) 生物試料やデータの収集における倫理基準、3) 脳オルガノイドなどの道徳的扱い、4) 脳への介入の自律性への影響、5) 神経科学由来の技術やイノベーションの使用されうる文脈、を挙げており⁴⁷⁾、

多様な文化的背景、価値観を踏まえた合意形成が必要である。米国 BRAIN Initiative と EU の Human Brain Project において神経科学の ELSI の検討や RRI (責任ある研究・イノベーション) で括られる種々の実践が集中的に進められてきた。日本でも過去 10 数年脳神経倫理学の研究や諸活動が続いてきた。上述の 5 つの問いに対応させる形で、中澤らは、2020 年代の日本の脳神経倫理学が扱うべき問題として、1) 精神医学研究に患者・市民参画やインフォームド・コンセントを組み込むこと、2) グローバルな研究環境におけるデータや試料利用の枠組み作り、3) ブレインバンクの構築における倫理的支援とヒト以外の霊長類の研究利用の倫理、4) 感情に介入するニューロモデュレーション技術の倫理、5) 社会の中での神経科学とニューロテクノロジーに関する考察を挙げている⁴⁸⁾。近年、BMI を中心とする Brain Tech の産業応用の進展を受け、その社会需要に向けた議論が国際的に進展している。人権に配慮した責任あるニューロテクノロジーのイノベーションに向けて、OECD や欧州評議会などの国際機関や各種国際学会で議論が行われており、一部の国では法制度化の検討も始まっている。こうした議論には産業界も深く関わっており、米国の Brain Mind イニシアチブ (2018 年発足) は、神経科学者、法学者、倫理学者、起業家、投資家などが神経科学に基づく技術の社会実装に向けた活動を展開している⁴⁹⁾。日本でも、応用脳科学コンソーシアム (2010 年発足、2020 年に一般社団法人化)⁵⁰⁾ やブレインテック・コンソーシアム (2021 年発足) など、Brain Tech の産業化を目指す企業や研究者からなるネットワーク形成が進むほか、ムーンショット型研究開発制度の目標 1 金井プロジェクトの中に法学者を中心とする「"Internet of Brains"-Society」やエビデンス整備・構築を行う「Trusted BMI の社会基盤整備」事業⁵¹⁾ など、研究開発と併走する検討・実践が本格化している⁵²⁾。

(4) 注目動向

【新展開・技術トピックス】

- ・網羅的な単細胞 RNA 配列解析 (scRNA-seq) が脳の各領域で広く行われ、神経細胞やグリア細胞の詳細な細胞タイプ分類が進行している。
- ・個体深部イメージング、超解像顕微鏡技術の開発、計測範囲の広域化・多領域化、頭部固定できる小型画像記録装置など、脳の構造と機能のイメージングに関連した技術開発が活発に行われ、注目を集めている。
- ・Ca²⁺・膜電位プローブ、光遺伝学、ゲノム編集、ウイルスベクターなどの分子生物学的ツールの開発は、今後も発展する見込みである。国際競争は極めて熾烈であり、裾野への普及も早い。
- ・光遺伝学技術によるマウスの海馬や周辺領域の神経回路活動操作により、記憶の神経メカニズムについての理解が大きく進展し、記憶を担う神経細胞集団 (エングラム) の存在が明らかになり、さらに人為的な記憶を植え付ける実験が行われている⁵³⁻⁵⁶⁾。
- ・埋込み型電極を利用した BMI のヒトへの応用は、2006 年に米国で実現し⁵⁷⁾、その後も感覚信号のフィードバックや発声内容の再構成など進展はあったが、各国の公的ファンドによるサポートは十分ではなく、実用化に向けた開発が着実に進んでいるとは言い難い状態であった。ところが 2019 年、米国の起業家イーロン・マスクが率いるベンチャー企業 Neuralink 社が、手術ロボットを用いて細い糸のような柔らかい電極を脳に埋め込み、外部のコンピュータとワイヤレスに接続する統合 BMI システムを公表し⁵⁸⁾ ヒトでのテストが行われ¹⁶⁾ 注目を浴びた。
- ・疾患発症の強いリスクであることが立証されているゲノム変異を持つ精神・神経変性疾患症例を対象として、iPS 細胞の作製が進められている。リスクゲノム変異を有する患者の遺伝的性質を反映する解析ツールと考えられ、神経細胞、グリア細胞に分化誘導させて分子病態が解析され、シナプス病態、マイクロ RNA の変化など、ゲノム変異を模したモデル動物や患者死後脳所見と一致するような成果も得られつつある。iPS/ES 細胞由来の三次元脳組織 (脳オルガノイド) は神経発生を体外で再現できることから、神経疾患の病態研究や再生医療への応用が注目されている。
- ・AI による動画自動解析によりマウスの行動の表現型の変化を指標にした大規模な薬物スクリーニングが

可能となり、ドーパミン受容体に作用しない新世代の統合失調症治療薬が開発され⁵⁹⁾、臨床試験が開始された。従来不可能だった、大規模データのAIによる情報抽出の大きな可能性が期待されている。また、抗うつ薬抵抗性うつや自殺企図を伴う躁うつ病のうつ症状に対して、即効性治療薬としてケタミン（鼻腔スプレー）がFDA承認を受け（2019年）上市されたことやアルツハイマー病の抗体治療薬の登場もあわせ、ここ数年、精神・神経疾患がメガファーマの標的として再度浮上してきている。

- ・腸内細菌による脳機能の制御⁶⁰⁾は脳腸相関という新たな研究分野となり、認知機能低下やパーキンソン病の臨床病型などに関与するなど精神神経疾患や発達障害を含む脳機能に大きな影響を及ぼしていることが明らかになりつつある⁶¹⁾。

【注目すべき国内外のプロジェクト】

• BRAIN Initiative (米国)

2013年に開始され、脳を理解するための革新的な技術開発とシナプスから全脳レベルに至るネットワークの包括的な解明を目的としている。プロジェクト運営のための政府側の資金提供はNational Institutes of Health (NIH)、National Science Foundation (NSF)、Defense Advanced Research Projects Agency (DARPA) 等により実施され、各機関が独自の目的を保持しつつ、全体目標にプログラムを集束させる体制をとっている。政府予算規模は、初年度は約1.1億ドルであったが、その後Department of Energy (DOE) やIntelligence Advanced Research Projects Activity (IARPA) からも予算的支援が開始され2019年度にはNIH単独での予算額も約4.2億ドルとなり、脳科学研究に関する加速的な投資拡大がされている。BRAIN Initiativeには米国の民間の研究機関（アレン脳科学研究所、ハワード・ヒューズ医学研究所・ジャーネリアファーム、カプリ財団、ソーク研究所など）からの投資や研究支援があり、産官学の連携による運営が行われている。大規模な成果も出始めており、2021年には細胞の組織中の位置を特定しつつscRNA-seq情報を網羅的に探索し細胞を精密に分類するプロジェクト（BRAIN Initiative Cell Census Network）による哺乳類の一次運動皮質の包括的な細胞分類と機能および細胞系譜の網羅的情報の研究成果が17報の論文としてNature誌一冊を埋めた（Nature 2021.10.7号）。

• Human Brain Project (HBP, EU)

2013年に、EUもEU Future and Emerging Technologies (FETs) フラッグシップ・プログラムとして生物学的な研究と情報科学を融合しヒト脳の神経回路のシミュレーションを実現することを最終ゴールとしてHuman Brain Project (HBP) を開始した。10か年計画で10億ユーロが拠出され24か国112機関が参加した。その前身がげっ歯類大脳皮質の局所神経回路の動作をシミュレーションしようとするBlue Brain Projectであったため、HBP開始当初は情報科学の比重を強めた研究計画となっていたが、その後大幅に研究プログラムが見直され、より神経科学的なアプローチを重視しEU内の多様な脳科学リソースを活用しヒトの脳の理解を目指すという方向性になった。2023年に終了が見込まれている。

• Brain/MINDS (「革新脳」、日本)

BRAIN InitiativeとHBPという脳科学分野における国家プロジェクトの流れを受け、日本でも2014年に霊長類の脳を対象とした研究を中心とし認知症やうつ病などの脳疾患と神経ネットワークとの関係を明らかにすることを目指した基礎と臨床をまたぐ「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」（革新脳）が開始された。2018年度には国際連携のための姉妹プロジェクトとして戦略的国際脳科学研究推進プログラム（国際脳）が開始されている。

• ムーンショット型研究開発制度

2020年に開始されたムーンショット型研究開発制度の目標1（身体、脳、空間、時間の制約からの解放）

金井プロジェクトは、BMI 技術も視野にいれた技術開発プロジェクトである。

(5) 科学技術的課題

- ・小動物の行動実験系の開発が世界的に遅れている。小動物の行動課題は厳密性に欠ける例が少なくない。タスクフリーで、自然な環境で行う行動課題の開発が一つの方向性となっている。神経科学と動物心理学、さらに深層学習を用いた画像解析技術などの学際的協働が必要である。
- ・神経疾患の研究において解決されていない重要課題の一つは、神経変性疾患などにおける病態過程そのものを抑止しようとする治療法の開発である。従来の神経変性疾患の治療薬のほとんどは神経伝達物質などの補充を目的としたものであり、こうした治療法は神経症状の緩和には役立つものの、疾患の本質そのものには介入できないという欠点がある。近年様々な神経疾患の分子病態が明らかとなり、それをターゲットとした治療薬の開発が急速に進められており、根本的治療として大きな期待を寄せられている。しかし、動物モデルを用いた治療研究から臨床応用へと展開するトランスレーショナル・リサーチは多くが成功しておらず、開発の方法論の見直しが迫られている。例えば、アルツハイマー病については、異常集積するアミロイドβタンパク質を標的とした抗体療法やワクチンなどが動物モデルにおいて認知機能を改善することが示されたが、ヒトでの臨床的効果を明確に示すことがまだできていない。この原因としては、症状の定量的評価、薬効評価方法が確立されていないこと、患者数が少ないことや経過が緩慢・長期にわたることなどがあり、このことが基礎研究と臨床試験の結果の乖離の原因となっている。このギャップを乗り越えるには、霊長類などよりヒトに近いモデル動物の開発や、患者由来iPS細胞を用いた病態解明と創薬、有効性評価の指標となるバイオマーカーの開発など革新的な手法・概念を導入した研究が必要である。
- ・精神疾患は、双生児研究などの成果から、発症に遺伝的要因と環境要因が関与することが明らかになっており、近年は特に、発症に強く関わる稀なゲノム変異が同定されている。しかし、これらゲノム変異から精神疾患発症に至る、分子メカニズムや回路病態が未だ同定されるに到っていない。その背景には、神経疾患（神経変性疾患）とは異なり、脳内の神経病理学的所見（アミロイドによる老人斑など）が同定されていない点があげられる。また精神疾患の症状が、対人関係性など、げっ歯類モデルでは脳の構造レベルからも再現が困難である。この点を克服するには、より多数例での解析が必要であり、また、霊長類モデル動物や、ゲノム変異を有する患者由来iPS細胞から分化させた神経系細胞・組織を活用する必要がある。
- ・うつや統合失調症などの精神疾患モデル動物がげっ歯類を中心に作成されているが、ヒトに近縁な霊長類動物モデルの作成は大きく遅れている。精神疾患の霊長類動物モデルを作成し、基礎研究から臨床研究への橋渡しを行う拠点の整備が望まれる。精神疾患は、ゲノムと環境因子の相互作用により発症する。精神疾患に関連した頻度の高い多型、あるいは頻度は低いが発症に強く関わる変異などのゲノム要因が次々と明らかにされてきたことに加え、ゲノム編集技術やウイルスベクター等の進展も加わり、げっ歯類や霊長類を用いたモデル動物の作製が可能になりつつある。特に、霊長類を用いると社会行動の障害をより詳細に捉え、その神経回路病態や分子病態を検討することも可能⁶²⁾となる。またPETおよび超高磁場MRIなどによるヒトとの直接的な比較により、種を超えたトランスレータブル脳・行動指標を用いた神経回路病態解析が可能となりつつある。22q11.2欠失やMeCP2変異等、ゲノム研究から得られた発症に強く関わるゲノム変異情報と疫学研究から得られた遺伝環境相互作用をモデルに組み込んだモデル動物研究が望まれる。
- ・埋め込み型デバイスの真の技術的課題は電池と通信である。電極素材自体は医療現場で数年オーダーの長期安定的な生体親和性電極が既に存在している（心臓ペースメーカー、てんかんや疼痛治療電極）。その一方で、感染症リスクを低減するために装置全部の体内埋植が求められるものの、バッテリーの持続時間や安全性、通信帯域の確保などが課題になっている。

2.1

健康・医療 俯瞰区分と研究開発領域

(6) その他の課題：

- ・近年、人工知能研究が急速に進展し、自動車の自動運転技術など、我々の生活を大きく変える新たな技術の開発が進んでいる。その中で、ヒトが持つ“知能”を生み出す脳を対象にした神経科学研究は、たとえば視覚皮質階層構造からの発想など、人工知能研究に大きな刺激を与えてきた。人工知能研究と神経科学研究の融合を更に進め、大きなイノベーションを生み出すためにも、新たなファンディング制度や産官学連携の枠組みの確立が待たれる^{30, 31)}。
- ・脳機能の全容解明を実現するには、大規模データの保管、処理、公開を行うためのインフラが必要とされる。わが国では多くの大規模プロジェクトが5年程度の時限付きのものであり、恒久的なデータの蓄積、処理、公開を行うための仕組みが存在しない点は大きな問題となっている⁶³⁾。
- ・脳機能をさまざまなヒトの行動レベルの研究と結び付けるためには、心理学・教育学・経済学・倫理学等の人文社会科学との学際的な領域が重要である。現代社会の喫緊の課題である高齢社会での認知症、社会的ストレスとうつ、ギャンブルやネット依存症の増加など、脳科学を基盤とした精神神経疾患の克服に向けて脳科学の成果を活用するためにも、学際性・多階層性を促進するための研究・教育システムがますます必要となっている。
- ・BMI研究は、医療工学分野における今後の成長分野のひとつとして注目されており、世界的にも開発競争が激化している。今後わが国においてBMI研究を推進させ、できるだけ早く臨床応用へとつなげていくために、実際に患者に接している神経内科医と、基礎研究に携わる神経科学研究者、さらには医療工学分野の技術者を含めた横断的な協力体制を構築し、オールジャパン体制で研究を推進する必要がある。
- ・遺伝子治療開発体制の整備：神経疾患克服のために重要である遺伝子治療開発のため、欧米では革新的な技術を元にベンチャー企業を立ち上げて、臨床試験までの研究資金を投資家から調達する開発の流れが主流となっている。一方、日本は遺伝子治療開発において独自の最先端技術を持っているにもかかわらず、研究開発の主体は未だにアカデミアであり、資金調達の難しさや申請・審査が煩雑で時間を要するため臨床応用は欧米に大きな遅れを取っている。本邦では、競争的資金の種類も金額も限られ、遺伝子治療法開発の大きな足かせになっている。
- ・神経変性疾患レジストリ：オミクス解析技術をヒトの疾患の研究に最大限に生かすためには、詳細な臨床情報に紐付けられた、生体試料、リソースが何よりも重要となる。臨床情報、血液、細胞（iPS細胞を含む）、ゲノム、髄液などのバイオリソースの収集が必要である。また、疾患の進行を推し量るためには、経時的な追跡が重要である。患者数や観察期間などが限られる治験・臨床試験のみで得られるエビデンスは限定的となる可能性がある。また、ロボットリハビリや呼吸、栄養への介入など、ランダム化比較試験が困難な介入の検証も求められる。実臨床下（リアルワールド）での情報収集を、長期追跡が可能な大規模患者レジストリにより行う体制整備が強く求められる。わが国では筋ジストロフィーのレジストリ（Remudy）やALSのレジストリ（JaCALS）などレジストリ研究が進んでおり、今後もclinical innovation network（CIN）とも連動して推進していくことが重要である。
- ・ブレインバンクのデータ形式（計測機器やデータ収集項目）の国際標準規格の策定に各国が動いている。国際的標準規格との互換性を確保しないと、本邦のブレインバンクのデータ収集は価値が低減する恐れがある。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 大学と研究機関に人材と研究リソースがバランスよく配置され、他国では維持しにくい脳科学研究に必須の生理学的解析技術などが高い水準にある。これに比例して、脳機能生理学的研究は世界をリードしている。 ・ わが国は、非ヒト霊長類の脳科学研究では世界をリードし、世界各国の大型脳科学研究プロジェクトの連携のなかでマーマセット回路マップ研究において存在感を発揮している。 ・ 種々の脳内分子に対するPETリガンドの開発が進んでいる。 ・ 齧歯類に加え霊長類の遺伝子改変技術を確認し、疾患モデル作製技術で優位性を有する。 ・ 革新脳では、ヒトと非ヒト霊長類で共通の系で計測できるトランスレータブル脳指標の開発が進んでいる。 ・ 他研究分野と同様長期的な研究活動の停滞が論文数等の指標などにより顕在化している。
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 国内の製薬企業は脳関連の創薬に対して欧米の企業よりも積極的であり、産官学の連携を強化することで今後の展開が期待できる。 ・ DecNefをはじめとした非侵襲デコーディング技術の医療応用（精神・神経疾患）が進展している。 ・ ロボットスーツやロボットアームと組み合わせたリハビリテーションへの応用が進められている。 ・ VRやAR、身体拡張などのIT技術と連携した応用が進められている。 ・ iPSC細胞を用いた病態解明と、パーキンソン病をはじめとする神経難病への治療応用が進んでいる。 ・ 神経変性疾患に治療におけるニューロ・リハビリテーションの開発が積極的に行われている。 ・ 運動ニューロンを障害する神経変性疾患であるALSと球脊髄性筋萎縮症に対する疾患修飾療法（DMT）が、わが国の基礎研究と治験成績に基づいて、世界に先駆けて薬事承認された。 ・ モルフォリン人工核酸を用いた、筋ジストロフィーに対する核酸治療が実用化された。 ・ 運動系、知覚系におけるdecoding技術とBMIへの応用では米国に迫る進歩が見られる。 ・ 大規模な多施設共同研究により、MRI構造画像や安静時機能的MRI画像から精神疾患の有力なバイオマーカーが見出され、国際的に高い先駆性をもつ。 ・ 諸外国に比して、基礎や応用研究の成果を社会応用するための方策に乏しい。開発した薬剤が海外製薬会社などに流れている。
米国	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 分子細胞レベルからシステムレベルの研究まで層の厚い研究が実施されており、新技術の開発とそれを活用した研究の展開をきわめて効率よく実現する体制が整備されている。 ・ 国家からの研究資金に加えてハーワード・ヒューズ研究所、アレン研究所、Google社などの民間の資金も巨額であり、全体として非常に大きな額の研究資金が様々な立場・意思に基づいて投入されている。 ・ 動物用超高磁場MRI装置や、最新鋭のPET装置などを用いて精力的な可視化研究を推進している。 ・ BRAIN Initiativeは、10年間で45億ドルの予算で、脳のネットワークの全体像解明を目指す研究を進めている。 ・ 公的な研究資金に加えて、財団等からの多額の出資によって作られた脳研究に特化した研究所（アレン脳科学研究所など）が、技術開発やデータベース作成のハブ機関として機能している。 ・ 侵襲BMIについては、Neuralink社、Facebook社などの企業が積極的に投資し、電極開発をはじめとした基礎研究も実施している。 ・ 世界の脳科学研究全般をリードしている状況が続いている。 ・ 大規模サンプルにおける精神疾患の分子遺伝学的解析をリード。 ・ MRIによる脳の構造や機能の解析方法の開発をリード。 ・ 薬物依存の研究では突出した水準を保っている。 ・ 全ゲノム解析データを基に統合失調症や自閉スペクトラム症の発症に強く関与する稀なゲノム変異を見出している。

2.1
俯瞰区分と研究開発領域
健康・医療

2.1 俯瞰区分と研究開発領域
健康・医療

米国	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ・製薬会社自身が持つ研究所が大規模かつ能力が高く、基礎研究からその応用までの過程が円滑に進むシステムが整備されている。 ・研究環境が整備されている一方で、脳関連の創薬は成功する確率が低く、中枢神経系の創薬を企業の研究開発項目に入れることが投資家からの評価を下げる傾向にある。市場からの圧力を受けやすい点は脳関連の創薬を推進する上で負の効果を与えている。 ・Locked in 患者を対象とした侵襲型BMIの臨床研究は、ピッツバーグ大学やブラウン大学で進められており、世界をリードしている。 ・多くのベンチャー企業がコンピューターインターフェースへの応用を目指して研究開発を進めている。 ・認知機能障害が診断横断的に患者の社会機能に大きな影響を及ぼすことから、世界に先駆けて国家的な産官学連携プロジェクトを立ち上げ、統合失調症の認知機能障害治療薬や心理社会的治療法の開発に取り組んでいる。 ・PETプローブが商業ベースに乗るなど、各分野において応用研究から産業化への道がスムーズに動いている。
欧州	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・神経系研究の伝統ある研究室が多く、高い研究レベルが維持されている。 ・IMAGENプロジェクトは、欧州各国がコンソーシアム型の領域融合型で研究を推進し、脳の機能的ネットワーク上で発現する遺伝子の同定などに成功している⁶⁴⁾。 ・社会的な要因から霊長類を用いた脳研究を行うことが困難になりつつある。 ・g.tec社などの企業を中心となって脳波を利用したBCI技術をリードしている。 ・EUでは、Human Brain Projectをベースに、BNCI Horizon 2020として、筋電図などの末梢神経信号を利用したインターフェースも含んだプロジェクトを展開している。 ・全ゲノム解析データを基に統合失調症や自閉スペクトラム症の発症に強く関与する稀なゲノム変異を見出している。
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・世界的な製薬企業が存在し、脳関連の創薬についても実績を持つ。一方で米国と同様に脳関連の創薬については市場からのネガティブな評価が存在する。 ・オランダでは、locked in を対象とした侵襲型BMIの臨床研究が進められている。 ・スイスEPFLを中心に、ロボットとの組み合わせも含めたりハビリや機能補綴を目指した応用研究が精力的に進められている。 ・統合失調症、うつ病、自閉症などへの早期介入研究が行われ成果をあげている。 ・うつ病に対する薬物療法と認知行動療法の臨床比較研究をリードしている。 ・大規模ヒトイメージングコホートが構築されており、その結果も幅広く利用可能となっている。 ・企業と大学との連携がスムーズに進んでいる。
中国	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・基礎脳研究については大型の投資が行われ、北京・上海などに脳研究のハブとなる研究所を設置、米国などから優れた研究者の引き入れを積極的に行っている。その結果、インパクトの大きな研究成果が発信される例が急増している。 ・霊長類の遺伝子組換え技術によりヒトの精神・神経疾患のモデルを作成する試みが積極的に行われており、成果も出つつある。 ・China Brain Projectが2016年から15年の予定で実施されており、BMIもその一環として研究が推進されている。 ・疾患研究を含む脳科学の大型プロジェクト Brainnetomeが立ち上がった⁶⁵⁾。 ・米国で経験のある脳科学者がレベルの高い研究を行っており、霊長類も活用し易い研究環境であることから、今後の発展が注目される。
	応用研究・開発	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・人口の多さを活用して、精神・神経疾患のゲノム研究においては圧倒的な強みを発揮している。臨床研究や治験において臨床データを効率良く短期間で集める試みが開始されており、今後の急速な発展が予想される。 ・診断・治療法に関する独自の研究成果や創薬は未だ見られないが、基礎研究の発展に伴い成果が予想される。

韓国	基礎研究	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・脳の基礎研究は特定の分野で世界的な成果を挙げているが限定的であり、研究者の層は比較的薄い。 ・脳科学領域では世界的影響をもつ独創的な成果は得られていない。 ・米国で経験のある脳科学者がレベルの高い研究を行っており、疾患研究を含む脳科学の核となる研究所や大型プロジェクトCFC が立ち上がり、今後の発展が注目される。
	応用研究・開発	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・精神・神経疾患の診断治療法への展開を目指した研究開発は積極的に行われ、国からの支援も得られている。研究者の層が薄いために、全体としての生産性は高いとは言えない。 ・応用研究は医療面、インターフェース面でそれほど進んでいるわけではないが、Samsung社が脳波でテレビをコントロールする技術を開発するなど民間企業の参画が進んでいる。 ・独自の治療薬開発は未だ行われていない。 ・治療薬の臨床試験体制は充実してきている。

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

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

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：顕著な活動・成果が見えていない

×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

本領域と関係の深い他の領域

- ・ 計算脳科学（システム・情報分野 2.1.7）
- ・ Human Robot Interaction（システム・情報分野 2.2.5）

参考文献

- 1) Brain Map - brain-map.org: <https://portal.brain-map.org/>
- 2) Hong S, et al. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science* (2016) 352:712-716.
- 3) Cui Y, et al. Astroglial Kir4.1 in the lateral habenula drives neuronal bursts in depression. *Nature* (2018) 554:323-327.
- 4) Okano H and Morimoto S. iPSC-based disease modeling and drug discovery in cardinal neurodegenerative disorders. *Cell Stem Cell* (2022) 29:189-208.
- 5) E. Callaway lab, Salk Institute: <https://www.salk.edu/scientist/edward-callaway/>
- 6) Anzalone AV, Koblan LW and Liu DR. Genome editing with CRISPR-Cas nucleases, base editors, transposases and prime editors. *Nat Biotechnol* (2020) 38:824-844.
- 7) J. Lichtman lab, Harvard University: <http://lichtmanlab.fas.harvard.edu>
- 8) W. Denk lab, Max Planck Institute: <http://www.neuro.mpg.de/denk>
- 9) Emiliani V, et al. All-Optical Interrogation of Neural Circuits. *J Soc Neurosci* (2015) 35:13917-13926.
- 10) Okano H. Current Status of and Perspectives on the Application of Marmosets in Neurobiology. *Annu Rev Neurosci* (2021) 44:27-48.
- 11) Miyazaki T, et al. Visualization of AMPA receptors in living human brain with positron emission tomography. *Nat Med* (2020) 26:281-288.

- 12) Lefaucheur J-P, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* (2014) 125:2150-2206.
- 13) Brunoni AR, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes: A Systematic Review With Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* (2017) 74:143-152.
- 14) Chung JE, et al. High-density single-unit human cortical recordings using the Neuropixels probe. *Neuron* (2022) 110:2409-2421.e3.
- 15) Neely RM, et al. Recent advances in neural dust: towards a neural interface platform. *Curr Opin Neurobiol* (2018) 50:64-71.
- 16) Musk E and Neuralink. An Integrated Brain-Machine Interface Platform With Thousands of Channels. *J Med Internet Res* (2019) 21:e16194.
- 17) Horikawa T, et al. Neural decoding of visual imagery during sleep. *Science* (2013) 340:639-642.
- 18) Shen G, et al. Deep image reconstruction from human brain activity. *PLoS Comput Biol* (2019) 15:e1006633.
- 19) Yahata N, et al. A small number of abnormal brain connections predicts adult autism spectrum disorder. *Nat Commun* (2016) 7:11254.
- 20) Caldwell DJ, Ojemann JG and Rao RPN. Direct Electrical Stimulation in Electrocorticographic Brain-Computer Interfaces: Enabling Technologies for Input to Cortex. *Front Neurosci* (2019) 13:804.
- 21) Yadav AP, Li D and Nicolelis MAL. A Brain to Spine Interface for Transferring Artificial Sensory Information. *Sci Rep* (2020) 10:900.
- 22) Bonizzato M, et al. Brain-controlled modulation of spinal circuits improves recovery from spinal cord injury. *Nat Commun* (2018) 9:3015.
- 23) Kato K, Sawada M and Nishimura Y. Bypassing stroke-damaged neural pathways via a neural interface induces targeted cortical adaptation. *Nat Commun* (2019) 10:4699.
- 24) Wagner FB, et al. Targeted neurotechnology restores walking in humans with spinal cord injury. *Nature* (2018) 563:65-71.
- 25) Widge AS, Dougherty DD and Moritz CT. Affective Brain-Computer Interfaces As Enabling Technology for Responsive Psychiatric Stimulation. *Brain Comput Interfaces Abingdon Engl* (2014) 1:126-136.
- 26) Friston K The free-energy principle: a unified brain theory? *Nat Rev Neurosci* (2010) 11:127-138.
- 27) Hassabis D, et al. Neuroscience-Inspired Artificial Intelligence. *Neuron* (2017) 95:245-258.
- 28) Yamins DLK and DiCarlo JJ. Using goal-driven deep learning models to understand sensory cortex. *Nat Neurosci* (2016) 19:356-365.
- 29) Dabney W, et al. A distributional code for value in dopamine-based reinforcement learning. *Nature* (2020) 577:671-675.
- 30) JST研究開発戦略センター (CRDS) 戦略提案：脳型AIアクセラレータ ～柔軟な高度情報処理と超低消費電力化の両立～ <https://www.jst.go.jp/crds/report/CRDS-FY2020-SP-04.html>
- 31) JST研究開発戦略センター (CRDS) 報告書：ドライ・ウェット脳科学 <https://www.jst.go.jp/crds/report/CRDS-FY2019-RR-06.html>
- 32) Goedert M, Masuda-Suzukake M and Falcon B. Like prions: the propagation of aggregated

2.1

- tau and α -synuclein in neurodegeneration. *Brain J Neurol* (2017) 140:266-278.
- 33) Guo JL, Lee VMY. Cell-to-cell transmission of pathogenic proteins in neurodegenerative diseases. *Nat Med* (2014) 20:130-138.
- 34) Fitzpatrick AWP, et al. Cryo-EM structures of tau filaments from Alzheimer's disease. *Nature* (2017) 547:185-190.
- 35) Zhang W, et al. Novel tau filament fold in corticobasal degeneration. *Nature* (2020) 580:283-287.
- 36) Schweighauser M, et al. Structures of α -synuclein filaments from multiple system atrophy. *Nature* (2020) 585:464-469.
- 37) Shahnawaz M, et al. Discriminating α -synuclein strains in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Nature* (2020) 578:273-277.
- 38) Megan S, et al. Gene suppression strategies for dominantly inherited neurodegenerative diseases: lessons from Huntington's disease and spinocerebellar ataxia. *Hum Mol Genet* (2016) 25(R1): R53-R64. doi: 10.1093/hmg/ddv442.
- 39) Jerry R Mendel et al. Five-year extension results of the phase 1 START Trial of onasemnogene abeparovvec in spinal muscular JAMA Neurol. (2021) 78:834-841. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.1272.
- 40) Okano H and Sipp D. New trends in cellular therapy. *Dev Camb Engl* (2020) 147:dev192567.
- 41) Thompson AG, et al. Extracellular vesicles in neurodegenerative disease - pathogenesis to biomarkers. *Nat Rev Neurol* (2016) 12:346-357.
- 42) Beheshti I, et al. Classification of Alzheimer's Disease and Prediction of Mild Cognitive Impairment Conversion Using Histogram-Based Analysis of Patient-Specific Anatomical Brain Connectivity Networks. *J Alzheimers Dis* (2017) 60:295-304.
- 43) Sado M, et al. The cost of schizophrenia in Japan. *Neuropsychiatr Dis Treat* (2013) 9:787-798.
- 44) Sado M, et al. Cost of depression among adults in Japan in 2005. *Psychiatry Clin Neurosci* (2011) 65:442-450.
- 45) Smith K. Trillion-dollar brain drain. *Nature* (2011) 478:15-15.
- 46) 小久保智淳「認知過程の自由」研究序説: 神経科学と憲法学. 法学政治学論究 法律・政治・社会 (2020):375-410.
- 47) Rommelfanger KS, et al. Neuroethics Questions to Guide Ethical Research in the International Brain Initiatives. *Neuron* (2018) 100:19-36.
- 48) Nakazawa E, et al. The way forward for neuroethics in Japan: A review of five topics surrounding present challenges. *Neurosci Res* (2022) 183:7-16.
- 49) BrainMind: <https://brainmind.org>
- 50) 応用脳科学コンソーシアムとは - 応用脳科学コンソーシアム CAN: <https://www.can-neuro.org/about-2/>
- 51) ブレイン・テックガイドブック: https://brains.link/braintech_guidebook
- 52) JST研究開発戦略センター (CRDS) 報告書: ニューロテクノロジーの健全な社会実装に向けた ELSI/RRI 実践 <https://www.jst.go.jp/crds/report/CRDS-FY2022-WR-06.html>
- 53) Ryan TJ, et al. Memory. Engram cells retain memory under retrograde amnesia. *Science* (2015) 348:1007-1013.
- 54) Rajasethupathy et al. Projections from neocortex mediate top-down control of memory retrieval. *Nature* (2015) 526:653-659.

- 55) Ramirez S, et al. Activating positive memory engrams suppresses depression-like behaviour. *Nature* (2015) 522:335-339.
- 56) Roy DS, et al. Memory retrieval by activating engram cells in mouse models of early Alzheimer's disease. *Nature* (2016) 531:508-512.
- 57) Hochberg LR, et al. Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature* (2006) 442:164-171
- 58) Musk E and Neuralink. An integrated brain-machine interface platform with thousands of channels. (2019) bioRxiv:703801.
- 59) Dedic N, et al. SEP-363856, a Novel Psychotropic Agent with a Unique, Non-D2 Receptor Mechanism of Action. *J Pharmacol Exp Ther* (2019) 371:1-14.
- 60) Schroeder BO and Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat Med* (2016) 22:1079-1089.
- 61) Cryan JF, et al. The gut microbiome in neurological disorders. *Lancet Neurol* (2020) 19:179-194.
- 62) Yoshida et al. Single-neuron and genetic correlates of autistic behavior in macaque. *Sci Adv* (2016) 2:e1600558.
- 63) 日本学術会議: 生命科学における研究資金のあり方 (2018).
- 64) Image project: <https://imagen-project.org>
- 65) Brainnetome: <http://www.brainnetome.org>

2.1