



ムーンショット目標 9

2050 年までに、こころの安らぎや活力を増大することで、
精神的に豊かで躍動的な社会を実現

終了報告書

こころの可視化と操作を可能にする

脳科学的基盤開発

内匠 透

神戸大学 大学院医学研究科



1. 研究開発プロジェクトの実施概要

(1) 研究開発プロジェクトの概要

「こころ」の安らぎや活力を高め、精神的に安寧な社会を実現するためには、その生物学的基盤を明らかにする必要がある。「こころ」という言葉にはさまざまな定義があるが、医学・生物学や脳科学の観点からは、特に連合野を中心とする大脳皮質にその基盤があると考えられている。「こころ」は多様な神経回路の活動によって生じると推定されるが、その定量化や可視化は現在も発展途上にある。特に、個々人の「こころ」が集団内でどのように相互作用し、感動や感情を共有するかといった脳内メカニズムは、いまだ十分に解明されていない。

ムーンショット目標9 (MS9) が掲げる「こころ豊かな社会」の実現に向けては、まず個人および集団における「こころ」の状態を的確に把握し、それを変化させる技術の開発が不可欠である。現在、自律神経指標（心拍・呼吸・発汗など）を用いた「こころ」の状態推定は進みつつある一方で、脳波や fMRI による脳機能計測は、時間分解能と空間分解能の両立が難しく、さらに脳活動へ介入する技術も未だ確立されていない。

本研究開発では、ヒトでは困難な高精度の脳活動計測を可能とする実験動物モデルを活用し、行動中のマウスの脳機能イメージングを通じて、社会的な「こころ」の神経基盤を明らかにする。特に、複数個体の相互作用により生じる「こころ」の表現を社会行動として捉え、行動と神経活動の対応関係を精査する。さらに、将来的にヒトへの応用が期待される神経変調技術についても、まずは動物モデルによりその安全性と有効性を評価し、安心・安全な「こころ」の状態遷移を実現するための基盤技術の確立を目指す。

(2) 研究開発プロジェクトの実施概要

本研究では、社会性行動に関与する脳機能ネットワークの可視化および操作を通じて、「こころ」の神経基盤の解明とその制御技術の確立を目指す。

研究開発項目 1 では、社会的刺激に対する脳の応答を計測するため、マウスの大脳皮質神経ネットワーク動態を解析できる独自のバーチャルリアリティ (VR) システムに改良を加え、インタラクティブ型ソーシャルバーチャルリアリティ (iSVR) システムを構築した。本システムでは、視覚・嗅覚・触覚・聴覚といった多様な感覚刺激を単独もしくは組み合わせて、仮想空間内における社会性行動をマウスに提示し、さらに、行動中の皮質活動を経頭蓋カルシウムイメージングによってリアルタイムに可視化した。2 台の VR システムを同期連動させることで、2 個体間における能動的・受動的な社会的相互作用を再現し、「マウスメタバース」とも言える仮想空間を提供した。これにより、脳活動の同期・非同期と行動との関係性の解析が可能となった。この iSVR による「マウスメタバース」の創出は、世界的にも前例のない革新的な試みであり、ムーンショット目標 9 (MS9) における代表的な脳科学的・基礎的成果であると自負している。

さらに、取得したカルシウムイメージングデータに基づき、脳内の動的ネットワークを数理モデル化し、行動予測に応用する機械学習手法を開発した。これにより、社会性を定量的に評価するための新たな指標を構築した。

研究開発項目 2 では、行動と脳機能ネットワークとの因果関係を検証するため、ホログラフィック顕微鏡を用いた広視野光刺激技術を確立した。チャンネルロドプシンとカルシウ

ム指示薬の併用により、特定の皮質領域に対して多点光刺激を非接触・非侵襲的に実施し、行動への影響を評価した。

また、光刺激と蛍光イメージングを連動させたリアルタイム観察系を構築し、マウス脳内のネットワーク活動変化を高精度に追跡可能とした。さらに、頭蓋骨を通じた光刺激と画像取得を可能にする散乱補正技術を導入し、実用的な経頭蓋光操作システムの開発にも成功した。

(3) プロジェクトマネジメントの実施概要

本研究開発プロジェクトでは、月 1 回の定例オンライン会議に加え、課題推進者 2 名（内匠、的場）が同一機関に所属していることから、必要に応じて相互に研究室を訪問するなど、密接な連携体制を築くことができた。プロジェクト終了後も、内匠は、的場がセンター長を務める学内共同教育研究推進組織「次世代光散乱イメージング科学研究センター」の応用部門にメンバーとして参画し、共同研究を継続している。

さらに、MS9 の喜田 PM および宮崎 PM とともに「MS9 マウスの会」を結成し、MS9 におけるマウスをはじめとする動物実験の関係者、ならびにそのヒトへの応用に関心を持つ関係者が一堂に会し議論できる場を、過去 2 年半で 3 回にわたり対面で開催した。

知的財産戦略およびスタートアップに関しては、所属機関の産官学連携本部および（株）神戸大学イノベーションと連携を図り、継続的に協議を行っている。特に、神戸大学は文部科学省の J-PEAKS 事業において「バイオモノづくり」のテーマで採択されたことにより、イノベーション支援の専門人材が増員され、関連活動がより一層活発になっている。

広報・アウトリーチ活動については、一般講演、ホームページ、SNS 等を通じて積極的に情報発信を行った。また、同じ MS9 内の他の PM とも連携し、プロジェクト全体として幅広い対外発信を推進してきた。特に、本研究開発プロジェクト主催による一般公開講演会「共生社会を育む“こころ”のサイエンス」を「自閉症・発達障害の啓発デー」に併せて年 1 回対面で開催し、MS9 の菊知 PM および菱本 PM にもご登壇いただいた。さらに、日本情動学会の公開講演会では、熊谷 PD をはじめとする MS9 の 4 名の PM による一般講演会を主催するなど、MS9 の社会的プレゼンス向上に寄与した。

2. 研究開発プロジェクトの実施内容

(1) 研究開発項目 1: 脳機能ネットワーク動態を可視化する VR システムの確立

研究開発課題 1: マルチモーダル VR システム構築と脳機能ネットワークの可視化

実施内容: これまでに構築した視覚課題用 VR システムに、嗅覚と触覚の感覚情報を提示する刺激装置を導入し、マルチモーダル VR システムを構築した。本システムでは、視覚刺激として、マウスアバターや箱型、卵型のオブジェクトモデルを提示し、視覚刺激と同期するひげ刺激システムおよび匂い刺激システムを組み入れた。次に、二台のマルチモーダル VR システムをコンピュータ上で連動させることで、二個体の被験マウスがより現実に近いかたちで社会性相互作用を示すことができるインタラクティブ型ソーシャルバーチャリアリティ(iSVR)システムを開発した。これにより、社会行動中のマウスからリアルタイムで脳機能イメージングを行うことが可能となった。大脳皮質全体の錐

体細胞にカルシウムセンサータンパク質 GCaMP を発現する遺伝子組換えマウス系統を使用し、行動中の皮質活動を計測した。また、感覚モダリティを変化させたときに生じる行動表現や脳機能ネットワークパターンの違いを明らかにしていくために、社会刺激条件には、視覚刺激となるマウスアバターに他個体の匂いを付加して嗅覚情報を組み合わせたマルチモダリティ条件と、視覚のみのモダリティ条件を実験した。非社会刺激条件にはオブジェクトと中立性の匂いを用いた。iSVR による実験は条件をランダムに用いて 18 日間実施した。本システムにより取得したマウス的大脑皮質活動データから、社会性行動時に現れる脳機能ネットワークパターンの定量化を研究開発課題2で行った。

課題推進者:内匠 透(神戸大学)

研究開発課題2:脳機能ネットワークの定量化

実施内容:本研究では、脳内の動的ネットワーク情報を解析するため、VR システムで取得したカルシウムイメージングデータを使用し、グラフ理論による可視化とネットワーク統計検定を行う。動的ネットワークを特徴量として機械学習法により行動状態を判別する方法を開発する。研究開発課題1の iSVR システムを用いて計測された行動中マウスの皮質活動から、社会刺激と非社会刺激に対する脳機能ネットワークの統計検定を行い、社会条件時に現れるネットワークパターンを同定した。また、脳内の動的ネットワーク情報に基づきマウスの歩行動作状態を予測する深層学習を取り入れた機械学習モデルを構築し、論文発表した。SHAP 解析によるモデル解釈を実施し、行動予測に重要視される皮質領域の特徴を抽出した。社会行動試験に用いた視覚情報と同じアバターとオブジェクトを用いて、これらの視覚刺激に報酬(ポジティブ因子)と罰(ネガティブ因子)を付加し、各条件にアプローチする際のマウスの皮質活動を計測した。報酬・罰取得前後の脳機能ネットワークパターンの解析を行い、こころのポジ、ネガ状態の同定を行った。

課題推進者:内匠 透(神戸大学)

(2) 研究開発項目2:オプトジェネティクスによる脳機能ネットワーク光操作

研究開発課題1:脳形状3次元計測を備えたホログラフィック多点同時細胞光刺激及び3次元観察システムの構築

実施内容:脳の3次元形状を測定するために、観察面を上下に変化させ、LED 照明下で強度を観察し、ラプラシアンフィルタでエッジを強調させた画像を用いて、各画素でピントの合った奥行き位置を抽出し、3次元形状マップを構築した。奥行き幅 3.5 mm の範囲で形状が得られている。ホログラフィック顕微鏡に搭載するために焦点可変レンズを導入した系に改良した。次に、本プロジェクトで構築した多点同時細胞光刺激及び蛍光観察システムについて説明する。2倍の対物レンズにより 6.6 mm 角の領域で 15 mm のスポット径で光刺激を実現した。マウス脳に光刺激用スポットを照射する際に、個々の細胞を選択的に照射するだけでなく、脳の領野ごとに照射することにも必要になる。そこで、ある大きさの領域を設定し(サイズは可変)、ブロック照射という照射方法を導入した。3×3 のスポットが3つの場所に形成されている。これらのスポット照射法を用

いて、チャネルドロブシン(ChR2)と R-CaMP を導入した培養細胞 10 個を対象として同時光刺激を行った。10 個の細胞全てにカルシウム応答が見られる。照射強度を変化させて、カルシウム応答を起こす最小エネルギーの測定から、構築した系では最高 1,350 個の培養細胞を同時光刺激可能であることを明らかにした。

課題推進者: 的場 修(神戸大学)

研究開発課題2: ホログラフィック顕微鏡による経頭蓋光刺激技術の確立

実施内容: 頭蓋骨の裏側に蛍光ビーズを塗布し、頭蓋骨越しに蛍光ビーズを照明した結果、蛍光ビーズが光っている。選択的に蛍光ビーズを照明することも確認した。より高効率に頭蓋骨での光散乱の影響を補正し、選択した細胞のみを照明できる技術の開発に向けてデジタル位相共役照明を導入した。そのための目印として量子ドットや蛍光ビーズを明るい輝点となるガイド星として利用し、頭蓋骨での散乱特性を強度輸送方程式を用いて測定する。この情報から位相分布を抽出し、位相共役照明により対象となる細胞のみを選択的に照明できる。量子ドットが含有された細胞の上に脳組織スライスに乗せて散乱特性を調べる実験を行った。微小な量子ドットからの蛍光の散乱分布を散乱点像分布関数として扱い、これを用いて周辺にある波長の異なる蛍光ビーズ画像を補正した。ボケた蛍光ビーズが復元された。また、弱散乱体を通して記録された散乱蛍光の波面を強度輸送方程式で計測し、位相共役照明による蛍光ビーズを照明した。位相共役照明により蛍光強度が大きくなっていた。これにより明るい輝点をもとに、散乱体越しでも選択的に照明できる技術を確立した。

課題推進者: 的場 修(神戸大学)

研究開発課題3: 光遺伝学的ネットワーク操作法による脳活動予測の検証

実施内容: 本研究では、行動中のマウスにおける大脳皮質の神経活動を操作・可視化するため、経頭蓋ホログラフィック刺激技術と VR イメージングシステムを組み合わせ、行動中のマウスに対して大脳皮質のネットワーク光操作が可能なシステムを構築する。赤色カルシウムセンサータンパク質 RCaMP による皮質活動の計測と、ChR2 による青色光刺激を二波長で干渉なく同時に行う光学系を設計し、VR システムに組み込んだ。4 系統の遺伝子組換えマウスを交配してクオドラ Tg マウスを作出し、実験に用いた。まず、ChR2 発現マウスを用いて、皮質区画ごとにランダムな光刺激を行い、特定の皮質領域に自発歩行を誘導する担当領域が存在することが明らかとなった。次に、クオドラ Tg マウスを用いて光刺激後の脳機能ネットワーク変化を解析した結果、歩行を誘導できた際には皮質全体での同期活動が顕著に増加し、行動変容が生じなかった場合には変化が乏しいことが示された。これは刺激前後のマウスの内的状態が行動応答に影響する可能性を示唆するものである。また、ホログラフィック刺激に向けた空間光変調器の導入と光学系設計が完了し、経頭蓋光操作に向けた組み立てを進めている。

課題推進者: 内匠 透(神戸大学)

3. プロジェクトマネジメント実施内容

(1) 研究開発プロジェクトのガバナンス

進捗状況の把握

- 代表機関のPM 支援体制チーム:PM がいる医学部楠地区に、本部 URA1名の配置をされた。
- 重要事項の連絡・調整(運営会議の実施等):課題推進者内匠、的場両グループは月1回の ZOOM ミーティング(課題推進者会議)を開催し、2年半で計28回のミーティングを重ねてきた。
- 研究開発機関における研究の進捗状況の把握(サイトビジット、課題推進者会議等):課題推進者両グループとも同じ所属機関なので、上記の定例オンライン会議に加えて、必要がある場合はお互いにサイトビジットを行ってきた。

また、MS9の喜田 PM 及び宮崎 PM とともに「MS9 マウスの会」を結成し、MS9 全体のマウスを含む動物実験関係者さらには動物実験のヒトへの展開を模索する関係者が対面で集まり、議論する場を2年半で3回(東京、神戸、沖縄)提供することに尽力した。

研究開発プロジェクトの展開

- 研究開発体制における競争と協働について:上記の通り、課題推進者両グループとも緊密に連携をとるので、研究開発の進捗、成果を踏まえた時機を逸しない柔軟な対応をとることができた。ムーンショットという研究開発の性質上、長期間での継続的な体制が必要と考えており、2年半内の再編成は非現実的と考える。
- 研究開発プログラム計画の実現のため、研究開発プロジェクト全体の再構築:プロジェクト終了後も、内匠は的場がセンター長を務める学内共同教育研究推進組織の一つである「次世代光散乱イメージング科学研究センター」応用部門のメンバーとして、参画して、共同研究を継続している。
- 世界中から研究者の英知を結集するための国際連携に関する取組み:自閉症に関わるゴードンリサーチカンファレンスの日本人唯一のオーガナイザーとして、ゴードン会議開催に関わるとともに、日本にも世界のトップサイエンティストを招聘し、研究会議を開催した。また、米国ワシントン大学との交流の中で、共同研究も開始した。

(2) 研究成果の展開

- 研究開発プロジェクトにおける知財戦略等:知財戦略、スタートアップに関しては、所属機関の産官学連携本部および(株)神戸大学イノベーションとの連携をとりながら、現在も話し合いの場を継続している。特に、神戸大学は文科省 J-PEAKS の取り組みに「バイオモノづくり」というテーマで採択されたため、イノベーションに向けた専門スタッフが増員され、これまで以上に活動は活発化している。

(3) 広報、アウトリーチ

一般講演、ホームページ、SNS 等を通じて積極的な広報、アウトリーチ活動を行った。また、同じ MS9 の他の PM とも連携をとりながら幅広い発信を行ってきた。例えば、令和5年4月2日には、共生社会を育む“こころ”のサイエンス一般公開講演会を神戸大学百年記念館六甲ホールで開催した。本講演会では、内匠に加えて、MS9 の菊知 PM も講演した。

令和6年3月20日には、菊知 PM が主催する金沢大学子どものこころサミット 市民公開イ

ベント(石川県立図書館)で講演した。

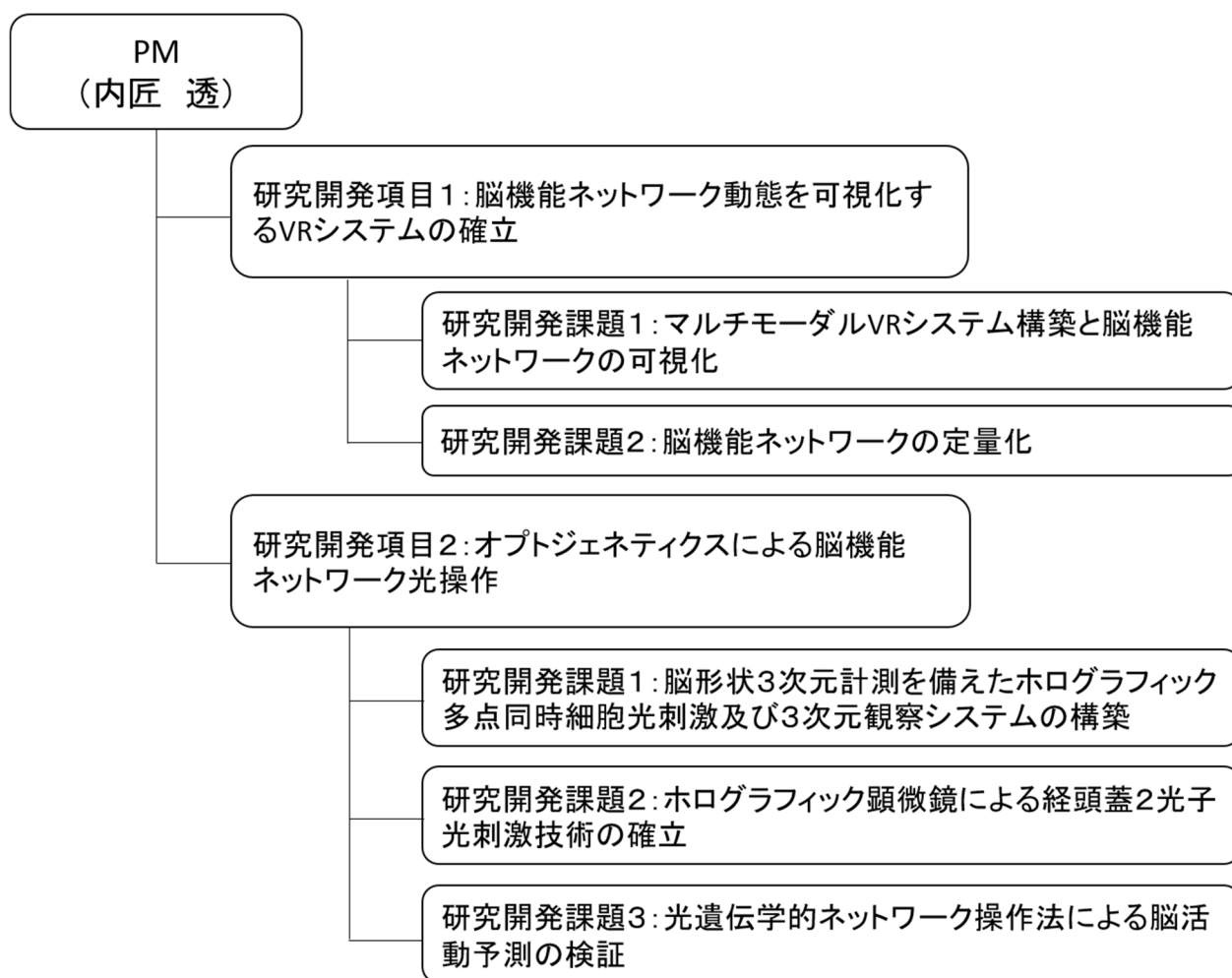
令和6年4月7日には、共生社会を育む“こころ”のサイエンス一般公開講演会を神戸大学神緑会館記念ホールで開催した。講演会では、内匠に加えて、MS9 の菱本 PM も講演した。

令和6年11月9日には、第13回日本情動学会公開シンポジウム「情動とこころ」を神戸大学神緑会館記念ホールで開催し、MS9 の熊谷 PD をはじめ、松元 PM、今水 PM、山田 PM、筒井 PM が講演した。

(4) データマネジメントに関する取り組み

本プロジェクトで得られるデータは主にマウス脳の基礎的データであり、公開を原則とするとともに、将来のデータサイエンス解析に利用できるものを作成した。

4. 研究開発プロジェクト推進体制図



知財運用会議 構成機関と実施内容

URA、産官学連携本部および(株)神戸大学イノベーションとの会議

運営会議 実施内容

1ヶ月に1回の運営会議

5. 研究開発プロジェクト成果

知的財産権件数				
	特許		その他産業財産権	
	国内	国際(PCT 含む)	国内	国際
未登録件数	0	0	0	0
登録件数	0	0	0	0
合計(出願件数)	0	0	0	0

会議発表数			
	国内	国際	総数
招待講演	25	14	39
口頭発表	12	4	16
ポスター発表	12	3	15
合計	49	21	70

原著論文数(※proceedings を含む)			
	国内	国際	総数
件数	0	6	6
(うち、査読有)	0	6	6

その他著作物数(総説、書籍など)			
	国内	国際	総数
総説	0	6	6
書籍	0	0	0
その他	0	0	0
合計	0	6	6

受賞件数		
国内	国際	総数
4	0	4

プレスリリース件数
5

報道件数
6

ワークショップ等、アウトリーチ件数
10