

■合田パネル

・中間評価（ステージゲート審査）の実施時期

2023年12月4日、5日

・評価者

創発P0

合田 裕紀子 沖縄科学技術大学院大学 シナプス生物学ユニット 教授

創発AD

井ノ口 馨 富山大学 学術研究部医学系 卓越教授

岡田 眞里子 大阪大学 蛋白質研究所 所長 / 教授

小泉 修一 山梨大学 大学院総合研究部医学域 教授

佐々木 裕之 九州大学 生体防御医学研究所 / 高等研究院 特命教授 / 特別主幹教授

高橋 淑子 京都大学 大学院理学研究科 評議員 / 副研究科長・教授

内匠 透 神戸大学 大学院医学研究科 教授

鍋倉 淳一 自然科学研究機構 生理学研究所 所長

林 康紀 京都大学 大学院医学研究科 教授

渡辺 雅彦 北海道大学 大学院医学研究院 教授

所属・役職は評価時点のもの
五十音順

・研究課題別中間評価（ステージゲート審査）結果

1. 研究課題名： 期待外れを乗り越える動機づけの神経メカニズム

研究代表者： 小川 正晃（滋賀医科大学 医学部生理学講座 教授）

中間評価（ステージゲート審査）コメント

本課題は、心理学で想定される「期待が外れてもそれを乗り越える動機づけ」に着目し、その動機づけを調べる動物行動モデルと生物学との先端的融合に挑戦することで、動機づけの神経メカニズムを理解し、こころの生物学的メカニズムを解明する新たな研究領域を創出することを目的としている。その成果は、動機づけの異常に関わる精神・神経疾患の症状の理解や治療、教育法などの変革につながる事が期待される。フェーズ1では期待外れを乗り越える新たなドーパミン神経回路を同定、独自の発見は高く評価できる。フェーズ2では計算論的モデリングと、一細胞レベルでの活動解析を行い、神経回路レベルでの解明も含め、今後の発展と展開に期待する。

2. 研究課題名： 柔軟な視覚・運動連関を生む脳領野間ダイナミクス

研究代表者： 木村 梨絵（東京大学 国際高等研究所 特任助教）

中間評価（ステージゲート審査）コメント

脳は柔軟性の特徴を有し、外部の感覚情報を処理して特定の行動を出力する。感覚情報の変動、あるいは脳や感覚器の機能低下が生じて、その程度が軽ければ安定に行動を出力する。また、新たな入力-出力関係を再学習することもできる。脳の柔軟性によって、状況変化に適應できる。本課題は、この脳における柔軟な情報処理機構を、特に視覚・運動連関に注目し、多脳領野にわたる多細胞の神経活動や神経回路を解析して明らかにすることを目的としている。フェーズ1では視覚-運動連関の柔軟性に関する神経機構の研究は順調に進んでおり、入力の多様性に対する柔軟性のメカニズムを、コントラストの異なる課題実験により明らかにできた。フェーズ2では、研究計画において、トップダウンによるコントラスト調整制御は興味深く、他の感覚情報処理についても共有できるコンセプトが得られることを期待する。

3. 研究課題名： グアニン四重鎖によるプリオノイド・イノベーション

研究代表者： 塩田 倫史（熊本大学 発生医学研究所 教授）

中間評価（ステージゲート審査）コメント

アルツハイマー病やパーキンソン病には共通の発症要因がある。脳内でのプリオノイドタンパク質（タウ、 α シヌクレイン等）の凝集とその細胞間伝播である。その機構は未解明であったが、RNA 構造体のグアニン四重鎖（G4）が核となりプリオノイドタンパク質の凝集・伝搬を引き起こすことを発見した。本課題では、革新的細胞内メカニズム「G4 プリオノイド仮説」を実証し、神経変性疾患の治療薬開発に繋ぐことを目的としている。フェーズ 1 では、G4 プリオノイドの形成制御に関して意欲的に研究を進めており、プリオノイド神経変性疾患一般に対する普遍的な研究に進む可能性のある挑戦的な取り組みであった。その結果、G4 形成のカルシウム濃度依存性、タンパク質凝集と伝搬の誘導など、研究の進捗を確認できた。フェーズ 2 では、タウを中心に展開予定であり、この G4 プリオノイド仮説をどこまで汎化できるのかを念頭において研究を推進することで、大きな成果につながることを期待する。

4. 研究課題名： 脳における運動系の基準座標の神経機構の解明

研究代表者： 高橋 真有（東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 講師）

中間評価（ステージゲート審査）コメント

人は生後、地球上で生活を続けたため、耳にある前庭器官が重力を感知し、物体認識や体の姿勢調節機構が、重力軸に対して脳内に学習され、形成された。このため脳は、5 つの異なる随意的、反射的眼球運動システムを駆使して常に眼球を鉛直に保ち、視覚情報を重力方向と一致させて取り込んでいる。本課題は、霊長類で 5 つの眼球運動系の脳内神経回路を解明し、それらを統一している運動制御の原理を明らかにする。フェーズ 1 では、垂直眼球運動が三半規管の前庭系の相似性、上丘の固視領域の同定と神経回路の解明、水平性および垂直性の抑制バーストニューロンの同定など、次々に挑戦し成果をあげ、数々の学会で積極的に発表した。フェーズ 2 では、虹彩紋のないサルの眼球回旋計測としてコンタクトレンズ法を採用し、これを用いて Listing 法則の中枢基盤の解明を行い、これらを通して、眼球運動が三半規管前庭系の共通基盤の解明を目指す。この研究は、頼もしく楽しみな研究プロジェクトであり、今後の成果に期待する。

5. 研究課題名： 予測的運動制御に関わる皮質-皮質下神経ネットワークの解明とその操作

研究代表者： 武井 智彦（玉川大学 脳科学研究所 准教授）

中間評価（ステージゲート審査）コメント

近年、脳科学の発展によって、身体を介さずに脳活動から直接外部環境とインタラクションする技術が開発されている。本課題は、身体が物理的制約から解放されたとき私たちの認知や行動の仕方はどのように変わってしまうのか、また、動物が物理的制約のない「新しい身体」を獲得した際に中枢神経系がどのように適応するのかを人工的神経回路の構築、大規模神経活動記録、モデルシミュレーションを用いて明らかにすることを目指すものである。フェーズ 1 では、サル実験環境整備が完了し、予測誤差補正の大脳皮質ネットワークについて、大脳皮質関連部位からの活動記録・操作を行い、確実に進捗がみられた。ECoG を取り入れて、着実にデータが出ている。フェーズ 2 では、当初から目指しているスーパーモンキーによる解析を含めての進展に期待する。特に、運動予測誤差の処理機構を超えた大きな解明に繋がっていくと思われる。

6. 研究課題名： 植物自家不和合性の進化動態解明と制御へ向けた基盤研究

研究代表者： 土松 隆志（東京大学 大学院理学系研究科 教授）

中間評価（ステージゲート審査）コメント

植物において自己の花粉を選択的に排除し、非自己の花粉のみを受け入れる自家不和合性と呼ばれる仕組みが知られているが、その野生集団での実態や進化動態は依然明らかではない。本課題は、ゲノム配列解析、数理モデリング、生化学的解析等の融合アプローチから、自家不和合性システムの野外集団での実態把握および進化予測を行うことを通し、自家不和合性のデザイン・実装による植物の交配の自在な制御を目指す。フェーズ1では、ペチュニアの自家不和合性を決定する雌特異性遺伝子 S-RNase 対立遺伝子を 62 種同定し、不和合性の表現型と遺伝子型が一致することを明らかにするとともに雄遺伝子 SLF レパートリー 30 種類との対応関係も明らかにした。フェーズ2では、交配可能性と集団分化の数理的予測の検証、集団分化と S 対立遺伝子の進化の関係性、自家不和合性系統における不和合性の不活化因子を探り、さらに、他の植物への普遍性についても検討する計画であり、自家受粉不和合性から種の新しい概念が生まれることに期待する。

7. 研究課題名： 生態系レベルの生物機能最適化を実現する越境科学フロンティア

研究代表者： 東樹 宏和（京都大学 大学院生命科学研究科 教授）

中間評価（ステージゲート審査）コメント

本課題は、ゲノム科学・野外/理論生態学・ネットワーク科学・微生物学を融合し、生態系内に存在する全生物群間の関係性を俯瞰する「地図」（種間ネットワーク図）を世界に先駆けて作成し、その上で、中核的な役割を担う種のセット（「コア生物叢」）を設計することを目指す。また、「1 種の生物ゲノムをいかに改良しても到底得られない次元の機能」を生態系という高次レベルで実現し、食糧・環境問題に新しい解決策を提示する科学領域の創成を目的としている。フェーズ1では、草原生態系におけるクモを中心とした、食う-食われる関係に関する DNA メタバーコーディング分析のデータを基盤として、ネットワーク・モジュールの離合集散の動態を解明し、安定性の予測を行った。これ以外にも、多岐に渡る生態系の解析と研究成果の公表を行った。国際的なトップリーダーとしての研究が大いに発展しており、高く評価できる。フェーズ2では更なる研究成果を期待する。

8. 研究課題名： 人工海馬による記憶・学習能力の創発

研究代表者： 野村 洋（名古屋市立大学 大学院医学研究科 寄附講座教授）

中間評価（ステージゲート審査）コメント

海馬は記憶・学習に必須な脳領域であり、これまで海馬の神経活動を測定する分析・記述研究は行われてきたが、緻密な活動と記憶との関係を検証することは困難であった。本課題は、人工的な海馬を作製し、記憶・学習能力を獲得するか検証することで海馬機能を解明する。分析研究で提唱されてきた仮説を初めて検証すると共に、認知症モデルへの適用を通じて、認知症の新たな治療法の提唱にも貢献する。フェーズ1では、人工海馬の発想により海馬が種々の情報をどのように表出しているのかを明らかにする計画そのものは挑戦的であり、人工海馬を構成する要素技術の挑戦と成果を確認できた。フェーズ2では、フェーズ1で確立したポテンシャルのある技術を用いた人工海馬を理解するための戦略に加えて、何を明らかにしたいのかを具体的に研究戦略を立てていただくことに注力いただきたい。

9. 研究課題名： 霊長類の脳発達における外的要因の役割とその応用

研究代表者： 畠山 淳（熊本大学 発生医学研究所 准教授）

中間評価（ステージゲート審査）コメント

ヒトは進化の過程で、ニューロンとグリア細胞を著しく増大させた。これらの細胞を大量に産出する神経幹細胞は、脳形成期に数ヶ月に渡って維持され増殖する。このことがヒトの脳の巨大化を可能とした。本課題は、脳脊髄液と頭蓋組織という外的要因の観点から、霊長類の神経幹細胞の長期間維持・増殖の分子機構を解明し、さらに、その成果を基盤に、早産児・低出生体重児の脳発達予後改善への応用を目指す。フェーズ1ではサルが手に入りにくい状況下で、当初の目的を少し変更しつつも、霊長類で大きな脳、脳回が形成できるメカニズムに迫った実験を行い、複数の候補因子を見出すことができた。脳脊髄液中の因子の探索だけではなく、頭蓋組織由来の探索も行っており興味深い。フェーズ2ではカニクイザルとヒトの早産児等のサンプルを用いて、ヒト脳の発達異常との関連性を明らかにする計画である。目的は定まっているため、フェーズ1の成果をうまく霊長類研究に活かすことに期待する。また、成果の論文化へも期待する。

10. 研究課題名： シナプス構築から探る脳新皮質の構造原理

研究代表者： 日置 寛之（順天堂大学 大学院医学研究科 教授）

中間評価（ステージゲート審査）コメント

神経細胞は膨大な数のシナプス入力を受け、並列演算処理を実行する。したがって、神経細胞そして脳の動作原理を理解するためには、神経細胞に対するシナプス入力パターンを明らかにすることが重要である。本課題は、脳新皮質の錐体細胞に着目し、シナプス入力部位の三次元マッピングを行うことで、脳の動作原理の一端を明らかにし、脳型コンピュータの発展や、各種神経・精神疾患の病態理解の基盤形成につながると期待される。フェーズ1では、神経形態学的な要素技術の開発を積極的に実施してきたことを確認できた。また、どの開発技術も最高の水準に達している。錐体細胞の入力マッピングのための基盤技術の開発を行い、種々の技術開発により成果は挙がっている。フェーズ2では、興味深い視点での展開が構想されており、より大きな課題へのチャレンジが期待される。また、生物学的意義の大きい解明につながるような応用や適用を考えながら研究を進めることに期待する。

11. 研究課題名： 前頭前野による情報分配原則の解明

研究代表者： 廣川 純也（量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門 主任研究員）

中間評価（ステージゲート審査）コメント

前頭前野が関わる神経疾患は依存症やうつ病等、多岐に及び、その治療法は確立していない。なぜなら、前頭前野はあまりに複雑な組織であり、既存の方法では障害のみを抑制できないからである。本課題は、最新の光遺伝学的手法を用い、前頭前野から複数の脳部位へ送られる情報伝達を解析し、その情報分配の仕組みを解明することを目指す。これにより、前頭前野から出る特定の信号の操作が可能になり、より有効で安全な治療法への大転換が期待される。フェーズ1では、主に線条体投射細胞群に注目し、不確実性に基づいた行動制御を司っていることを明らかにするなど、評価できる成果を出している。また、独自の行動パラダイムを用いて確実に結果を出している。フェーズ2では、OFC から VTA、PAG 投射経路の機能についても解析を拡大することを計画しており、今後の発展と同時に、前頭前野と線条体以外の経路の役割も含め、統合的な解明に繋がることに期待する。

12. 研究課題名： 新旧の情報を統合する睡眠脳のダイナミクス
研究代表者： 宮本 大祐（富山大学 研究推進機構アイドリング脳科学研究センター 准教授）

中間評価（ステージゲート審査）コメント

脳は獲得した情報を記憶として長期的に保持するだけでなく、新情報によりアップデートする。新旧の情報の統合は脳の柔軟な情報処理に貢献し、認知症の一症状の固執性を回避する。本課題は、記憶の貯蔵庫となる大脳皮質と新情報を担う海馬の睡眠脳波のリズムによる脳領域間コミュニケーションを計測し、さらに、最新の光遺伝学的手法をマウスの記憶研究用ツールと融合することで、脳ネットワークを高精細かつ大規模に可視化することを目的としている。フェーズ1では、睡眠時の記憶シナプスの増強の解明、in vivoでの光遺伝学的操作技術開発など、先端的な技術開発に意欲的に挑戦しており、技術開発を含めて順調に進捗している。フェーズ2では、生物学的な意味での到達点をどこに設定するのか、どのように迫れるのか、また、論文化も含めた結実への展開に期待する。

13. 研究課題名： 脳のアナログ調節機構を支える間質液動態の解明
研究代表者： 毛内 拓（お茶の水女子大学 基幹研究院自然科学系 助教）
中間評価（ステージゲート審査）コメント

気分や注意など「こころのはたらき」の中には、ニューロンの精密で速いデジタル伝達だけでは説明がつかない現象が多くある。本課題はこれまで、脳の広範囲にわたるゆっくりしたアナログ調節機構に、脳細胞のすきまを満たす「間質液」の流れが中心的な役割を果たしていることを提案してきた。これまで誰も見たことがなかった間質液の流れを可視化する技術開発に挑戦し、脳科学研究における新たな価値を創出することを目的としている。フェーズ1では、蛍光指示薬ではなく、水のダイナミクスを直接測定するために、同時計測の手法を開発してきた。まだまだ道のりは長いですが、この技術は大きなポテンシャルがある。フェーズ1では、新しい技術を開発したが、取り組む生物学的疑問が明確でない。フェーズ2では、現象論を超えて実証すべき屈折率変動と生体状態の関係や、挑戦すべき検証課題をもっと深く考えて、計画を練ることに注力いただきたい。

14. 研究課題名： レディオナノ生理学による脳神経機能の解明
研究代表者： 山下 貴之（藤田医科大学 医学部 教授）
中間評価（ステージゲート審査）コメント

現代の神経科学は、光の利用を中心とした技術革新により発展してきた。ところが、光が届かない脳深部では研究が遅れており、精神疾患の根治が難しい一因となっている。本課題は、独自に開発した「X線光遺伝学」に新たにナノ電極による細胞内記録を統合させた「レディオナノ生理学」を創成することで、組織深度にとらわれない次世代の脳神経機能解析法を確立し、脳神経機能の理解を飛躍的に向上させることを目的としている。フェーズ1では、いくつかの副産物的な成果は出ており、メイン目的のX線光遺伝学の展開に関してはプレリミナルな結果として、深部ホールセル記録に成功した。フェーズ2では、提案しているプロジェクトが挑戦的であるゆえに難しいことは理解できるが、リスクを恐れず果敢に挑戦していただくことに注力いただきたい。

15. 研究課題名： 7テスラ超高磁場 fMRI 技術を新機軸としたヒト脳の多階層な機能の解明

研究代表者： 楊 家家（岡山大学 学術研究院ヘルスシステム統合科学学域 研究准教授）

中間評価（ステージゲート審査）コメント

本課題は、7テスラ超高磁場 MRI を用いたヒト大脳皮質層の活動を計測できる革新的な fMRI 技術を研究開発し、ヒトの大脳皮質層間の神経回路機能の解明を通じて、ヒト脳の多階層な機能の解明を目指している。また、ヒトの様々な精神活動とその異常を各階層の脳機能に結びつけて理解し、認知症やパーキンソン病などの神経変性疾患の病因解明および画期的な早期診断・治療・予防法の開発への展開が期待される。フェーズ1では、7テスラ fMRI を用いた技術開発を中心に研究を進めたが、VASO を用いてレイヤー fMRI 最大の弱点を克服するアイデアは世界トップレベルであり、挑戦的な取り組みで意欲は高く評価できる。フェーズ2では、開発した技術を予測誤差の回路研究に適用する妥当な計画である。予測誤差の仕組みは多くの研究者が取り組んでいるので、その中での独自性と優位性を確立することを意識して研究を進めることで、より大きな成果がでることに期待する。

所属・役職は評価時点のもの

五十音順