

資料4

脳科学の研究開発動向

2022年1月19日

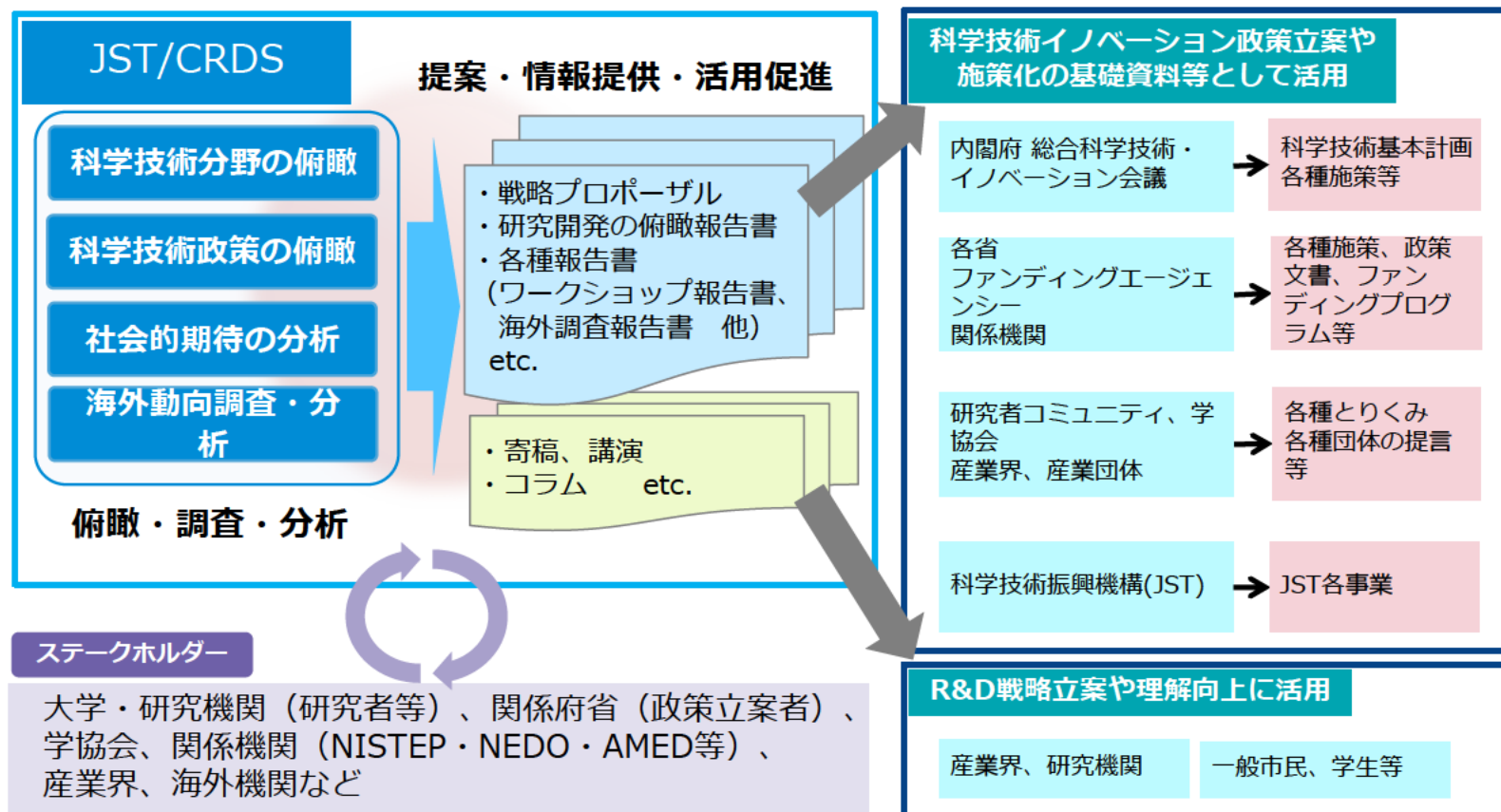
科学技術振興機構 研究開発戦略センター
ライフサイエンス・臨床医学ユニット
特任フェロー 井上 貴文



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

研究開発戦略センター（CRDS）活動概要

- ①国内外の社会や科学技術イノベーションの動向及びそれらに関する政策動向を把握し、俯瞰し、分析します。
- ②俯瞰報告書や研究開発戦略提言「戦略プロポーザル」をとりまとめ、提言の実現に向けた取組を行います。
- ③ワークショップ等を開催し、関係者の共通認識の醸成を図っています。



JST・CRDSの調査活動

研究開発の俯瞰報告書（2019年）

脳・神経科学

精神・神経疾患

感覚器科学

調査報告書（2020年）

「ドライ・ウェット脳科学」

戦略プロポーザル（2020年）

「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」

研究開発の俯瞰報告書（2021年）

脳・神経

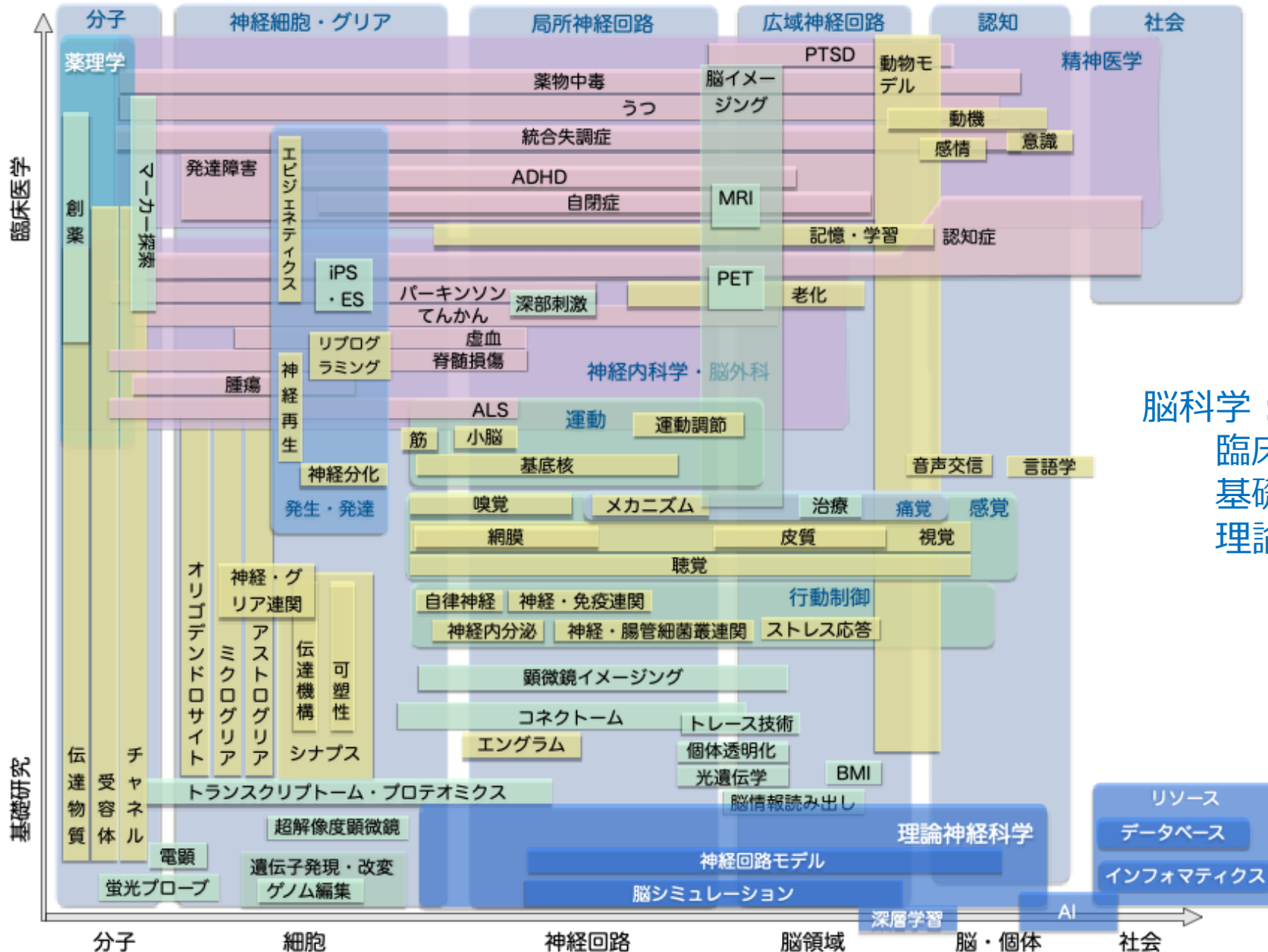
BMI・BCI

感覚器

戦略プロポーザル（2021年）

「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」

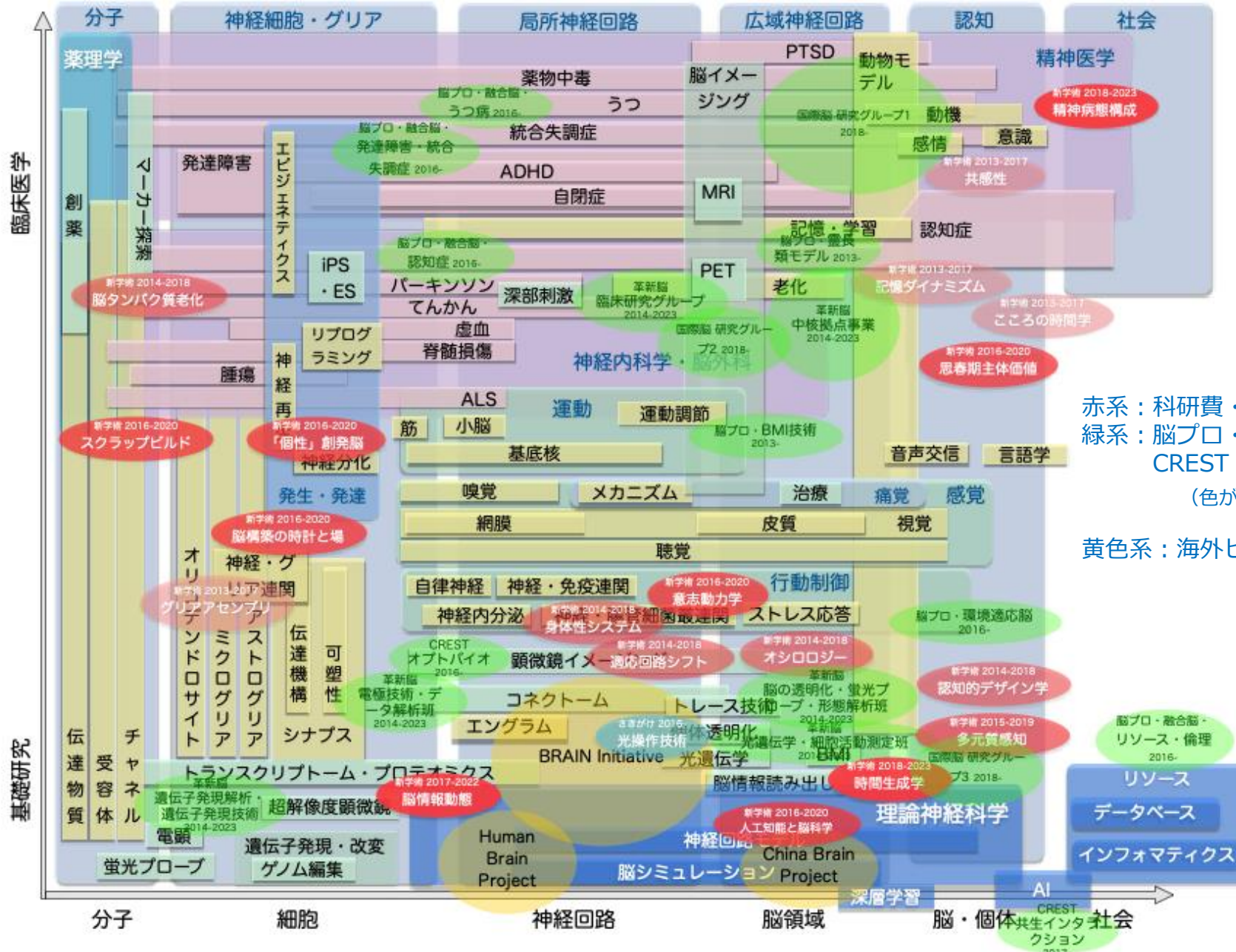
脳科学俯瞰図



脳科学：
臨床医学
基礎神経科学
理論神経科学

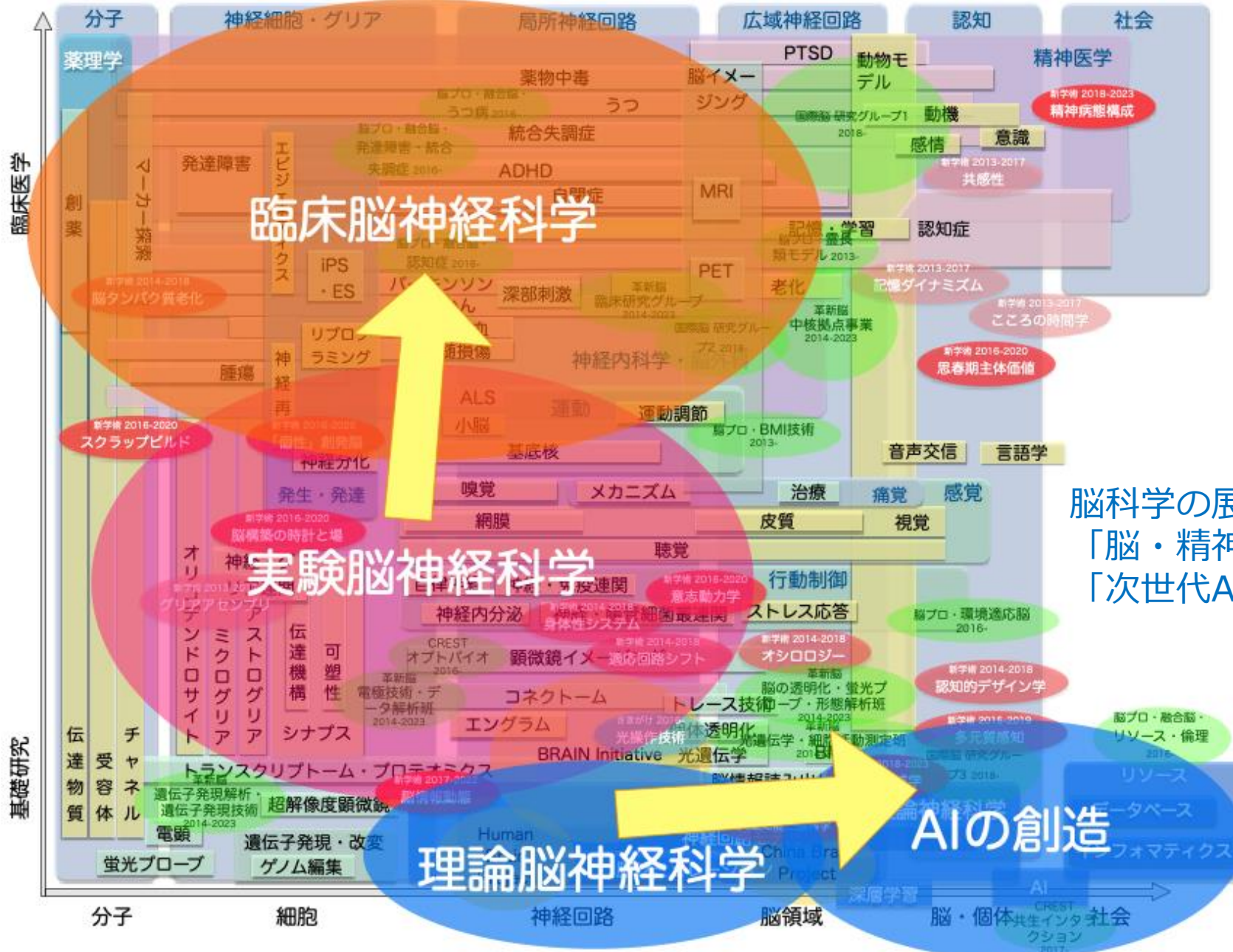
リソース
データベース
インフォマティクス

脳科学俯瞰図



赤系：科研費・新学術
 緑系：脳プロ・革新脳・国際脳・CREST・さきがけ
 (色が濃いほど最近の開始)
 黄色系：海外ビッグプロジェクト

脳科学俯瞰図



脳科学の展望：
「脳・精神疾患の治療」
「次世代AIの創造」

脳科学のキーワード

理論神経科学 (回路モデル)

次世代AI

大規模脳科学プロジェクト

BRAIN Initiative (米国, 2013-2026) : 昆虫-哺乳類の脳
技術開発～脳研究フェーズ
50億ドル/14年

Human Brain Project (EU, 2013-2022) : ヒト脳の理解
16億ドル/10年

Brain/MINDS(革新脳, 日本, 2014-2023) : マーモセット
400億円/10年

実験神経科学

分子細胞神経科学

クライオ電顕、発生・分化、RNA-seq

神経回路

投射経路 (ウイルスレーザー、遺伝子導入法)

脳透明化

細胞イメージング (二光子顕微鏡、超小型内視鏡、超解像度顕微鏡、蛍光プローブ)

光遺伝学、化学遺伝学

多点電極

MRI, PET

コネクトーム

システム神経科学

モデル動物 : げっ歯類 (マウス)、霊長類 (マーモセット、マカクザル、ヒト)

脳情報読み出し

理論神経科学・回路モデル

Brain-Machine Interface (BMI)

脳活動計測

デコーディング技術

刺激技術

精神神経疾患

精神疾患

ゲノム・エピゲノム

疫学研究

ニューロモデュレーション

治療薬開発

ブレインバンク

神経変性疾患

ゲノム・エピゲノム

タウオパシー

治療法 (抗体、核酸、遺伝子)

オルガノイド

バイオマーカー

MRI, PET, デコーディング

大規模プロジェクト

- BRAIN Initiative (米国, 2013-2026) : 昆虫-哺乳類の脳, 技術開発～脳研究フェーズ, 50億ドル/14年
 - 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する。政府側の資金提供はNIH, NSF, 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。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なされつつある。さらに米国内の民間の研究機関（アレン脳科学研究所、ハーワード・ヒューズ医学研究所・ジャンテリアファーム、カブリ財団、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。
- Human Brain Project (HBP, EU, 2013-2022) : ヒト脳の理解, 16億ドル/10年
 - EU FET (Future and Emerging Technologies) フラッグシップ・プログラムとして開始。24か国の112機関が参加。生物学的な研究と情報通信技術の融合を実現して、ヒトの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掲げている。HBPの設立当初はその前身がスーパーコンピュータによる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するBlue Brain Projectであったため、情報科学、計算機科学の比重を強めた研究計画となっていたが、その後大幅な研究プログラムの見直しを実施され、現在のHBPの研究プログラムはより神経科学的なアプローチを重視して、欧州連合の中の多様な脳科学リソースを活用してヒトの脳の理解を目指すという方向性になった。
- Brain/MINDS (革新脳, 日本, 2014-2023) : マーモセット 400億円/10年
 - 「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」は、コモンマーモセットに特化し、神経回路形成と情報処理機構の理解を通じて脳機能の全容を明らかにし、精神・神経疾患の克服につながるヒトの高次脳機能の解明のための基盤を構築することを目的。
- 米国Human Connectome Project (HCP, 2012-)
 - ヒトの神経回路の結合（マクロコネクトーム）を解明する大規模研究。MRI等先端的な脳計測機器開発や横断的コホート研究が実施。第1期（2012～2015年）は標準化を目的としたMRI 撮像プロトコルの開発が実施され、第2期は世代別のヒト脳画像研究や複数の脳疾患を対象とした研究が開始された。一定条件の元に撮像された数百人規模のヒト脳画像を用いて大脳皮質の領域を精密に定義することが可能であることが示され(2016, Nature)、大きなインパクトを与えた。
- 英国の脳研究プロジェクト
 - UKバイオバンク (2006年-)は長期大規模バイオバンク研究。研究対象は脳疾患以外にもがん、生活習慣病を含む多様な疾患に関するバイオリソースと縦断的なデータ収集を目的とした運用。40-69歳の50万人のボランティアが2006-2010年の間に登録され、その後追跡調査が実施されている。2019年には5万人分のexome sequenceのデータが利用可能となった。英国では認知症に関して国家戦略の策定が早期から進み、戦略的な研究投資が継続的に行われており、UK biobankのリソースも英国の認知症研究に組み込まれており、50万人の登録者の中から60歳以上のグループ約20万人を抽出し、追跡調査中に認知症発症したケースの同定や認知症発症に関するリスク要因の解析などが実施されている。脳画像データの集積も進行しており、データベースを活用した認知症の脳画像バイオマーカーの探索も行われている。
 - Dementias Platform UK (DPUK)はMedical Research Council (MRC)による資金提供を受ける2015年に設立された組織であり、認知症研究の統合的な推進と産学連携を目指し、UK biobankとも連携。国内の認知症関連脳画像の集積と共有画像データベースも開始しており、データの標準化を推進。
 - UK Brain Banks NetworkはMRCにより運営される死後脳リソースのためのネットワーク。10か所の死後脳バンクからなるネットワーク型の組織として運営。健常者を多く含む登録者制度を活用することで脳リソースの集積が効率良く実施され、国外からの要望に対しても組織サンプルの提供を実施。

国際比較

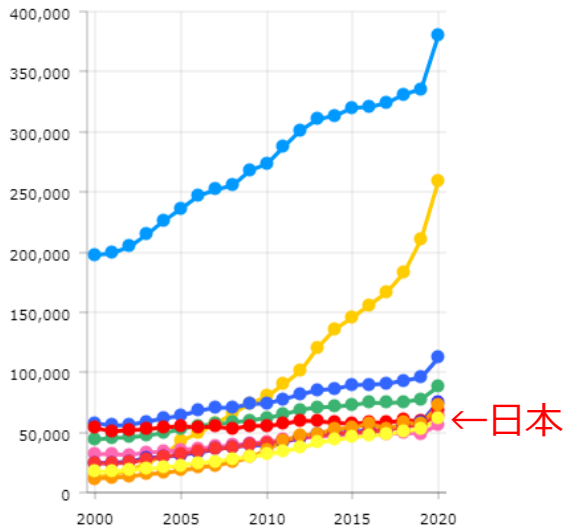
日本	基礎	◎ →	<ul style="list-style-type: none"> 大学と研究機関に人材と研究リソースがバランスよく配置され、脳科学研究に必須の生理学的解析技術などが高い水準にあり、脳機能生理学的研究は世界をリード。 融合的研究の展開に必要な研究グループの形成が日本独自の班研究制度(特定領域研究、新学術領域研究)によって培われてきた。 脳の重要な機能分子のノックアウト動物に関する多面的な解析による顕著な業績が多数。 Brain/MINDSは霊長類の脳神経回路に重点を置いた研究プロジェクトとして国際的に認知。
	応用	○ →	<ul style="list-style-type: none"> 基礎と臨床の間の「死の谷」を埋めるための戦略が不十分。 一方で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。
米国	基礎	◎ ↗	<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。 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。 BRAIN Initiative。 公的な研究資金に加えて、民間出資の脳研究に特化した研究所(アレン研究所など)が技術開発やデータベース作成のハブ機関として機能。 Human Connectome Projectで、1000人超規模のヒト脳イメージングデータのデータベース化・共有化。
	応用	◎ →	<ul style="list-style-type: none"> 製薬会社の研究所は大規模かつ能力が高く、基礎研究から応用まで円滑に進むシステムを整備。 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の項目に入れることが企業の投資家からの評価を下げる傾向にある。このような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。
EU	基礎	◎ →	<ul style="list-style-type: none"> 神経系の研究については伝統ある研究室が多く、高い研究レベルを維持。 Human Brain Project。 IMAGENプロジェクトは欧州各国のコンソーシアム型の領域融合型。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。 ドイツでは研究の主力が大学から研究所に移り、国際的な研究を行うことと若手育成の間に乖離。 社会的要因により霊長類を用いた脳研究を行うことが困難に。
	応用	○ →	<ul style="list-style-type: none"> 世界的に大きな影響力を持つ製薬企業が存在し、脳関連の創薬についても実績。 米国と同様に脳関連の創薬は市場からのネガティブな評価が存在。
中国	基礎	△ ↗	<ul style="list-style-type: none"> 基礎脳研究に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が設置。海外から優れた研究者の引き入れを積極的に行い、大きな研究成果が急増。 霊長類の遺伝子組み換え技術によるヒトの精神・神経疾患のモデルの試みが積極的に行われ成果も出つつある。
	応用	△ ↗	<ul style="list-style-type: none"> 人口の多さを活かし精神神経疾患のゲノム研究において圧倒的な強み。臨床データを効率良く集める試みが開始され、今後の急速な発展が予想される。

国別論文数

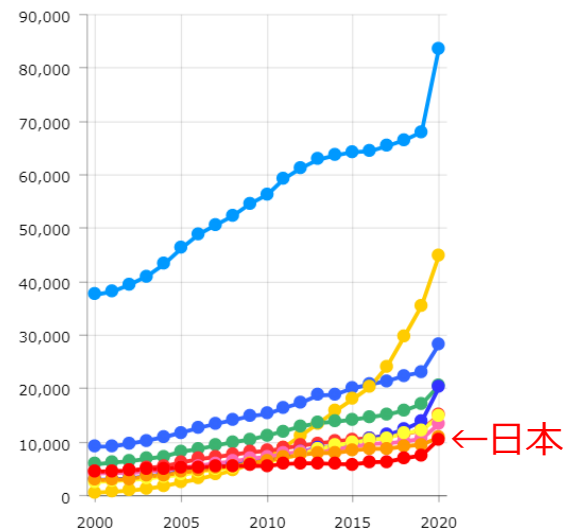
総論文数・引用10%論文数とも日本は先進国の中位を維持するも、目立つ分野は見られない。

全体

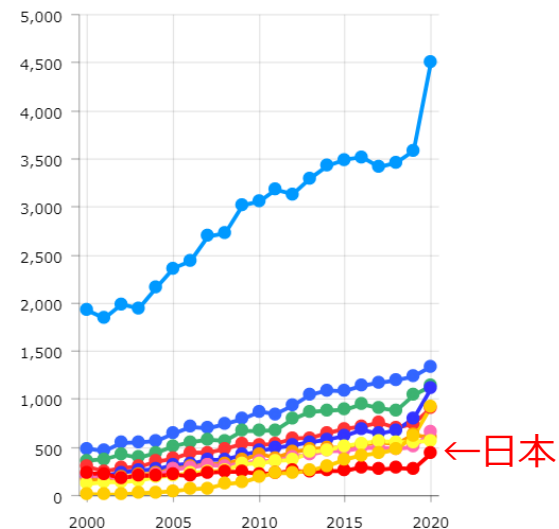
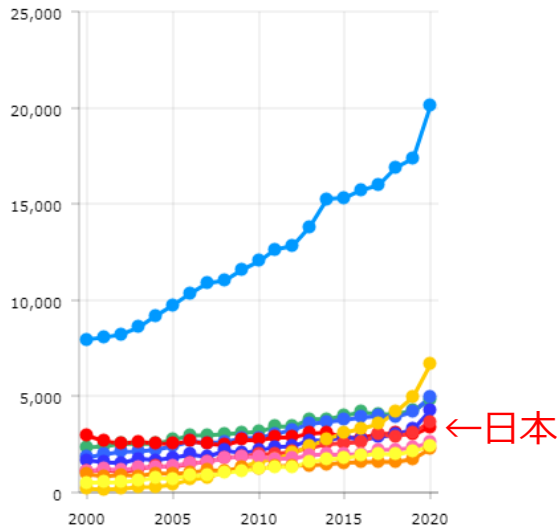
ライフ分野全体



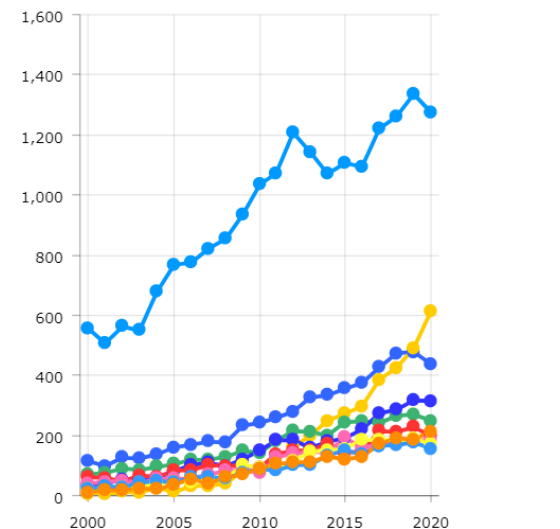
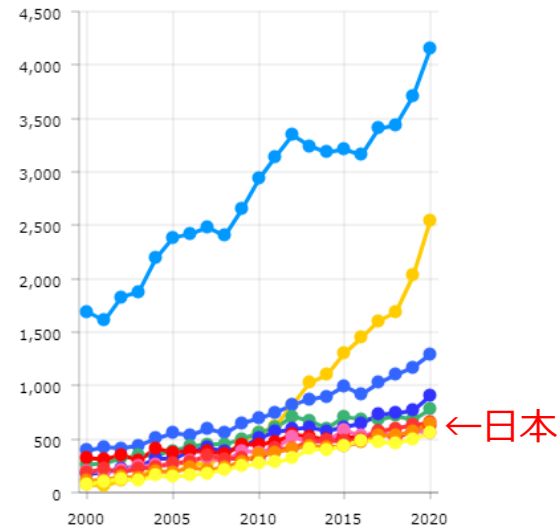
Top10%



神経疾患



Alzheimer's disease



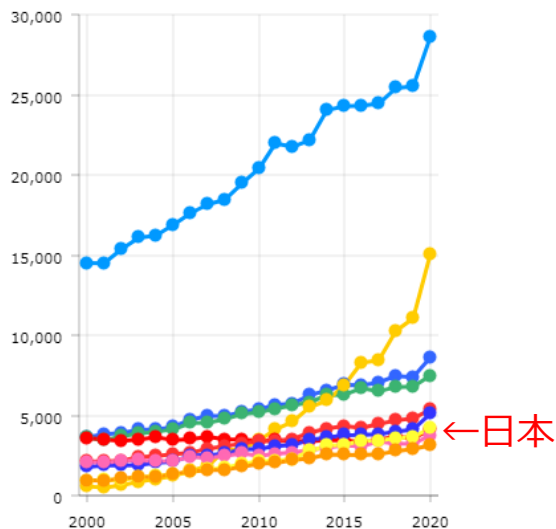
■ 日本
 ■ 米国
 ■ 中国
 ■ 英国
 ■ ドイツ
 ■ イタリア
 ■ フランス
 ■ オーストラリア
 ■ オランダ

国別論文数

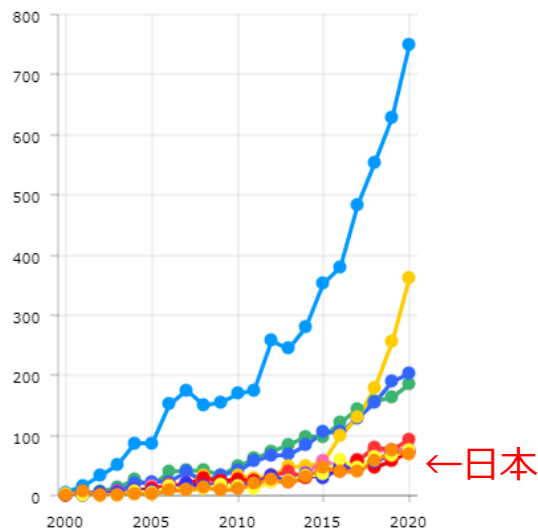
総論文数・引用10%論文数とも日本は先進国の中位を維持するも、目立つ分野は見られない。

全体

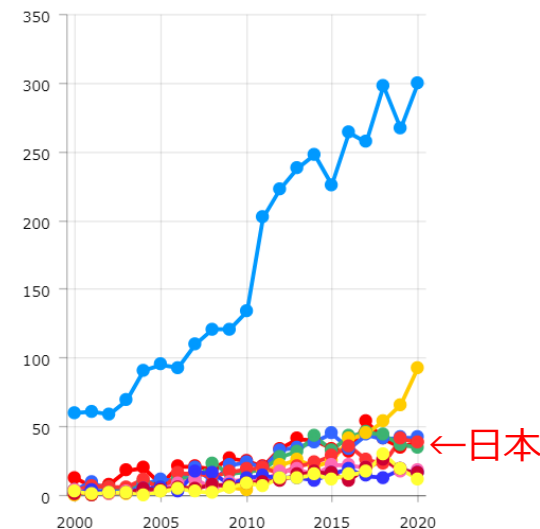
神経科学



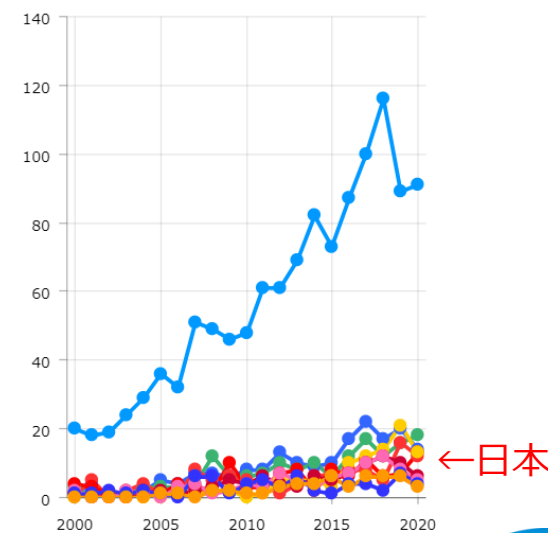
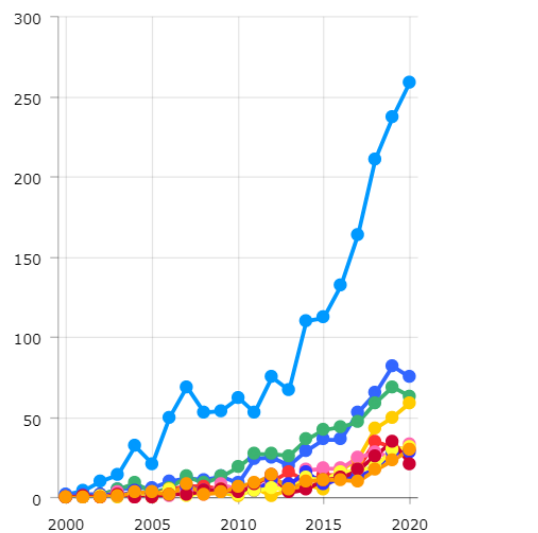
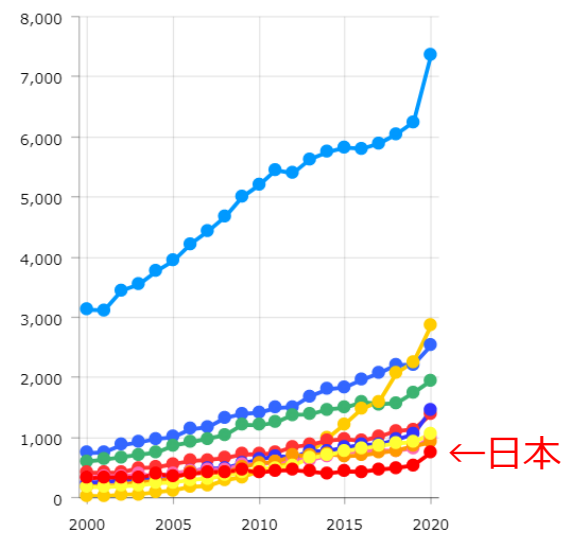
神経科学 + (transcriptome, proteome)



神経科学 + (Neural circuit)



Top10%



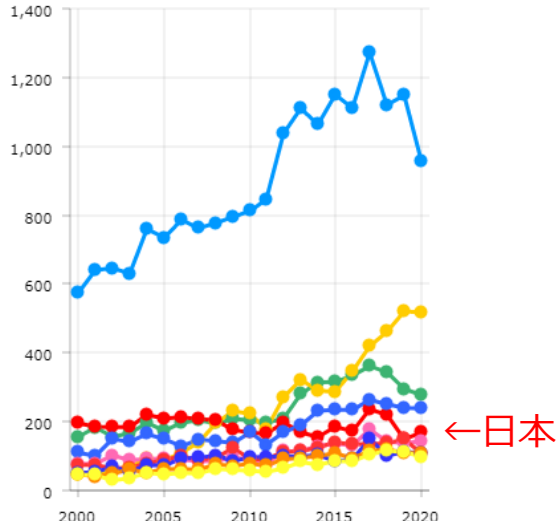
■ 日本 ■ 米国 ■ 中国 ■ 英国 ■ ドイツ ■ イタリア ■ フランス ■ オーストラリア ■ オランダ

国別論文数 (顕微鏡技術)

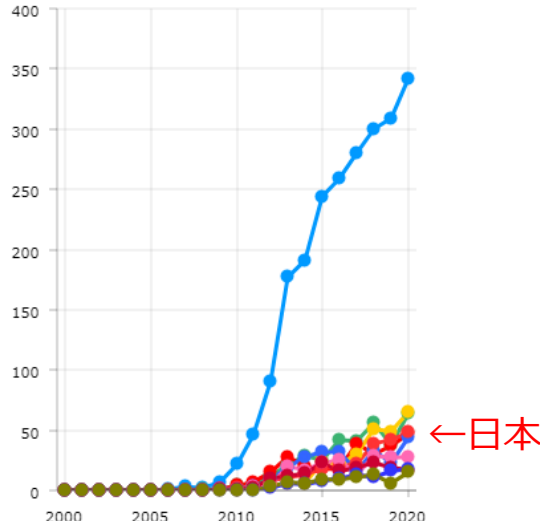
総論文数・引用10%論文数とも日本は先進国の中位を維持するも、目立つ分野は見られない。

全体

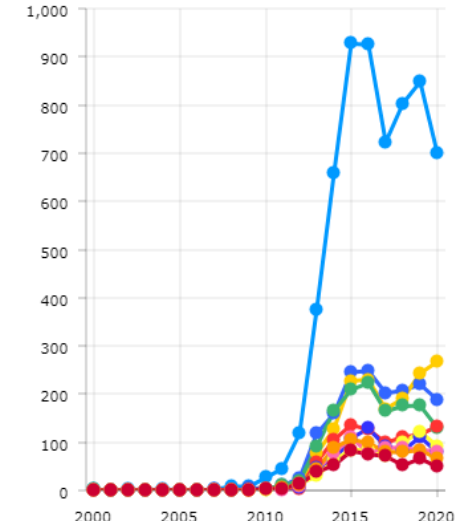
神経科学
+ microscopy



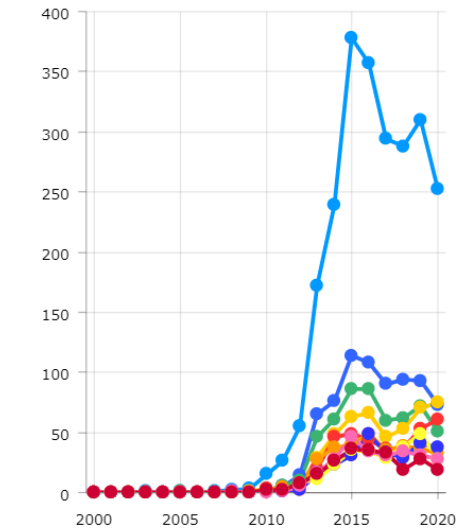
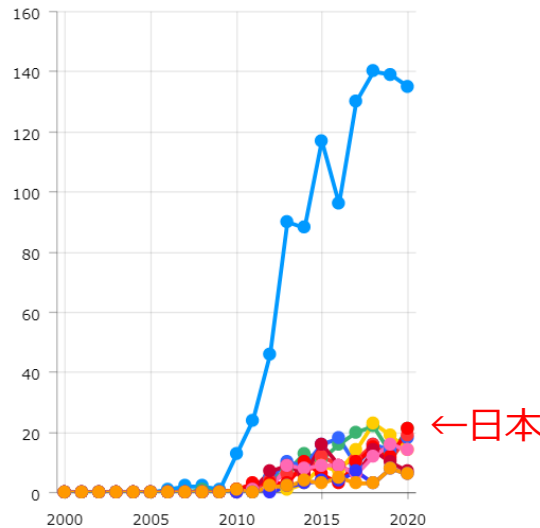
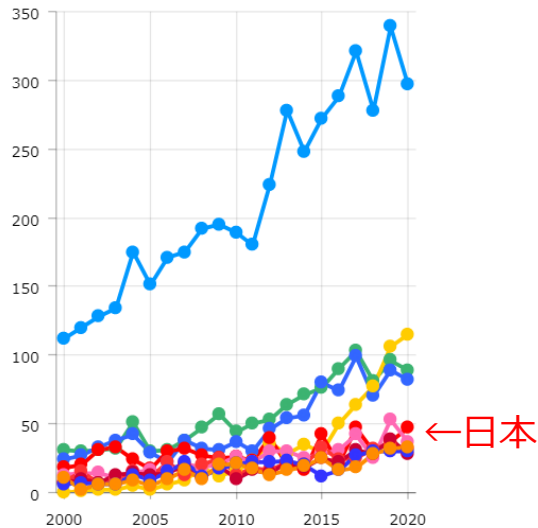
神経科学
+ optogenetics



connectome



Top10%



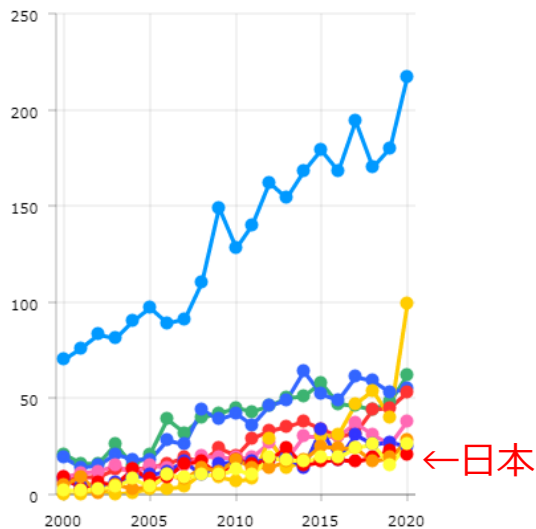
■ 日本 ■ 米国 ■ 中国 ■ 英国 ■ ドイツ ■ イタリア ■ フランス ■ オーストラリア ■ オランダ

国別論文数

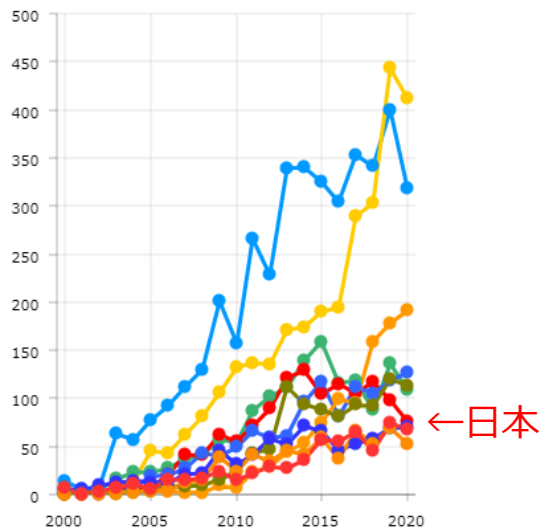
総論文数・引用10%論文数とも日本は先進国の中位を維持するも、目立つ分野は見られない。

全体

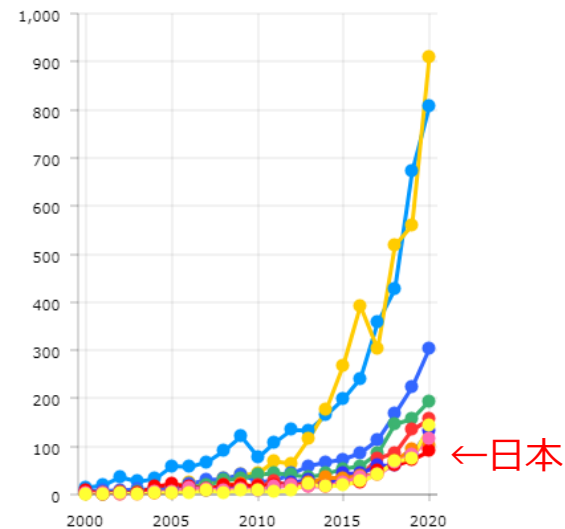
神経科学
+ brain imaging



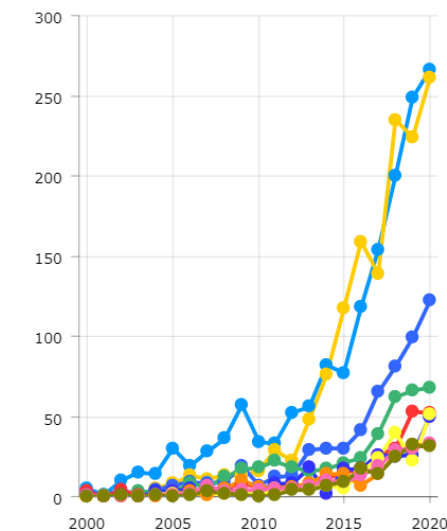
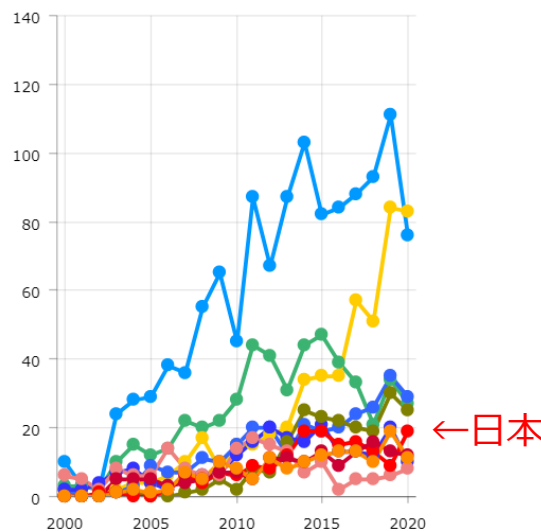
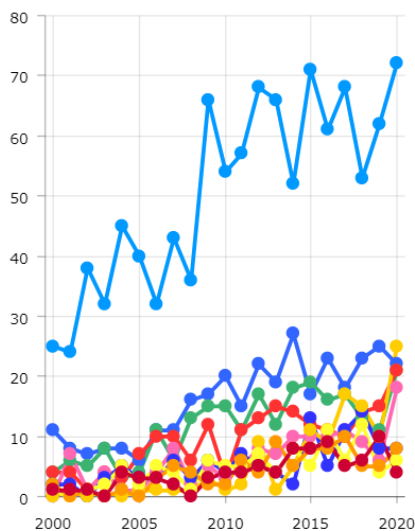
brain-machine interface,
brain-computer interface



神経科学
+ AI・機械学習



Top10%



■ 日本 ■ 米国 ■ 中国 ■ 英国 ■ ドイツ ■ イタリア ■ フランス ■ オーストラリア ■ オランダ

研究開発・技術事例

クライオ電顕（2017年ノーベル化学賞）：**我が国での開発が先行**したが、画像解析技術等の関連領域との融合に成功した英国分子生物学研究所（MRC）が先導している。受容体の構造の解明による新しい中枢神経系薬剤の開発が期待される。

ウイルストレーサー、遺伝子導入法：ウイルス・トレーサーを利用した特定の投射経路への遺伝子導入技術が普及しつつある。CRISPR-Cas9の応用によるゲノム編集が普及し、個体の遺伝子改変技術は安価かつ短期間になり、遺伝子治療への応用も期待される。

脳透明化：深部組織を可視化する技術は**日本発**の技術を含め様々な方法が開発された。

二光子顕微鏡：10ミリ四方の広範囲や離れた2視野を同時に観察できるものが開発されている。ハンガリーや米国ではホログラム照明による3次元二光子顕微鏡などの技術開発。

超小型内視鏡：Inscopix社（米）から自由行動下の小動物の脳深部からのイメージングが可能な超小型の内視鏡システムが販売されている。

光遺伝学、化学遺伝学：米国を中心に様々な光操作タンパク質が開発されている。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、薬剤による化学遺伝学的な制御法（DREADD法）が広く使われている。

コネクトーム：広い領域における電子顕微鏡の自動撮像技術を用い、米国とドイツでコネクトーム研究が進み、マウス全脳の再構築が試みられている。

ニューロモデュレーション：fMRIとデコーディング技術を応用した**日本発**のDecNefが、ASDやPTSD、強迫神経症などの精神疾患に効果があり精神疾患の治療の新しい流れと目されている。

タウオパシー：アルツハイマー病やパーキンソン病など多くの神経変性疾患は異常タンパク質の凝集で起きる「タンパク質症」であることが明らかとなり、蓄積タンパク質の構造解析により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る。

アルツハイマー治療：アデユカヌマブがFDAの迅速承認（2021）。光・音のガンマ刺激(40Hz)による治療法の可能性（L.H.Tsai, 米国）。

BMI：埋込み型電極を利用したブレイン・マシン・インターフェース（BMI）のヒトへの応用は、2006年に米ブラウン大学のグループにより実現して以降実用化に向けた開発はあまり進んでいなかった。2019年、イーロン・マスクが率いるNeuralinkが、手術ロボットを用いて多数の電極を脳に埋め込みコンピュータとワイアレスに接続する統合BMIシステムを公表。

神経回路モデル：ニューラルネットワークモデルは、**日本発の学習理論**が重要な基礎となり、これを階層化した深層ニューラルネットをビッグデータで学習させるアプローチに発展し、Google等の巨大企業が実用に結びつく研究開発を進めている。一方、深層ニューラルネットワークの学習についての理論的解明はあまり進展していないし、脳のようにわずかな経験から学習するAIも実現していない。次代のAIの開発のためにも理論神経科学の成果が期待される。

展望

■ 神経科学の将来展望

- アルツハイマー病や神経変性疾患の治療法の開発
- 脳発生・発達と脳機能理解を基盤にした精神疾患治療法の開発
- 理論脳科学の推進による脳機能理解と次世代AIの開発
- 「脳だけの研究」から、脳科学と異分野との連携・統合による「脳と全身」研究への展開。（JST-AMED共通目標「マルチセンシング領域(CREST/さきがけ/PRIME)」はその嚆矢）

■ 多様なアプローチによるバランスのとれた研究推進体制の重要性

- 治療法開発は出口が明確であることから基本的にはトップダウン的アプローチが主体となる。
 - 「トップダウン研究」は「すでに注目されている分野・技術を後追いすること」に陥りがち。
 - 「業績を挙げている研究者」に資金を継続しても、すでに確立した土俵で業績を挙げはしても、必ずしも「パラダイム・シフト」を起こす研究に繋がるとは限らないことに留意すべき。
- パラダイム・シフトを起こすような研究の創発はむしろ、ボトムアップ的アプローチを如何にして支援し活用に向けた研究推進体制を構築するか、が重要。
 - 研究目標に向け、トップダウン的アプローチとボトムアップ的アプローチをバランス良く推進できる仕組みを構築すべき。若手とシニアの研究者の相互交流が出来る体制などを検討。
 - 誰も気づいていない新しい可能性を秘めた研究・研究者をどれだけ国としてかかえられるか。
 - 若手・学生の育成が重要であり、日本は弱い。
 - 米国の「Brain Initiative」は巨額をボトムアップ型でも提供 → 技術革新の大波を起こした
 - CREST・さきがけ型研究の体制変革により「ボトムアップ的研究」を推進する工夫ができるのではないか。
 - CREST・さきがけ型研究において、領域参加研究者に等しく出口につながる業績を求めると、研究の柔軟性が失われる。基礎科学志向の領域の業績は領域全体のポートフォリオを重要視し、大きな研究業績から「思いもしない」発見に発展する萌芽的研究まで含むべきではないか。そのために研究者の選定や領域の運営における「目利き」のPOの育成が望まれる。