

こころの健康社会を創る多次元ブレインプロジェクト：機能ネットワーク解析
に基づく精神・神経疾患の革新的予防・治療法開発拠点の形成

**Multi-disciplinary Brain Science Project towards Understanding and Treatment of
Brain Disorders**

【本資料は日本脳科学関連学会連合・将来構想委員会において作成された後、学会連合参加学会によって承認され、2013年3月27日付けで日本学術会議に提出された大型研究計画案の概要をまとめたものである。】

計画の概要

本研究計画は先進的脳科学研究の推進と臨床応用、さらに他分野との広範な連携の実現による国内の研究リソースの構造化を目指す。具体的には時間軸研究としての「縦断的臨床観察データ・バイオサンプル取得」、階層軸研究としての「シームレス解析技術開発」、系統軸研究としての「トランスレータブルバイオマーカー開発」の三つの柱を立て、これらを機能画像に基づき脳の機能的結合を網羅的に同定する技術（機能コネクトーム）により有機的に結び付ける。第一のステップとしてヒト機能コネクトームの時系列データの取得を行う全国ネットワークを形成する。縦断的観察には精神・神経疾患に加えて健常者の複数世代コホートなども活用し、血液・DNA等の生体試料も取得する（縦断的臨床観察データ・バイオサンプル取得）。第二のステップでは、機能コネクトームを基盤として得られた疾患関連の脳回路の候補、および疾患での遺伝子変異や疾患モデル動物での表現型の解析を活用して、細胞、分子、遺伝子レベルでの解析へと階層を超えた研究を達成する（シームレス解析技術開発）。シームレス解析の達成には機能画像データの活用に加えて、革新的なイメージング・データ解析技術とモデル化手法の開発および霊長類・げっ歯類を含む多様なモデル動物での脳回路解析とデータベース化が必須である。第三ステップではヒトと動物で共通に見られる神経回路レベルおよび分子・遺伝子レベルでの変化を集積することで、動物とヒトに共通なバイオマーカーを多数同定する（トランスレータブルバイオマーカー開発）。このようなバイオマーカー開発は基礎・臨床研究の双方向性の橋渡し研究を飛躍的に推進する。さらに神経回路の機能の解明と精神・神経疾患における障害の同定を通じて、多数の新規バイオマーカーが利用可能となり、精神・神経疾患の早期診断と予防、および革新的な治療法の開発に結び付くことが期待される。

学術的な意義

脳は環境情報を取り入れて個体の機能を制御する最高司令機関であり、生命科学の最後のフロンティアである。脳科学を総合的に進め、特に生命科学・医学の分野においては基礎と臨床の融合を促進して、このフロンティアの開拓を強力に推進する必要がある。さらに情報科学、工学、人文社会科学との協働による学際的な多次元アプローチの推進によって脳科学の広い意味での社会における意義や波及効果が明確となる。脳は情報処理装置であり、遺伝子発現を基礎とする生体分子の動的な反応が、中間的な階層である細胞、回路、脳領域の機能として発現し、さらに環境や他個体との相互作用により上位の階層に統合されることで、最終的には個体レベルでの精神活動が実現する。このような脳の階層的かつ環境適応的な機能発現の原理の理解により、「こころとは何か」という、他の生命科学分野とは全く異なるユニークな疑問の答えを得ることができる。従って脳科学の成果は生命科学に留まらない広い影響を周辺科学領域に与え得る。一方で世界最速で少子高齢化社会を迎える我が国の喫緊の課題は、小児から高齢者まで各年代の国民がこころの健康を維持できる社会（「こころの健康社会」）の形成である。現代社会におけるメンタルヘルスの問題の深刻化、たとえばうつ病患者や認知症患者の急速な増加により、日米欧で、精神・神経疾患に起因する経済的負担が各種疾患のうちで最大となっている。従って脳科学推進の成果や技術を社会還元する意義はきわめて大きい。更に今後、情報科学、人文社会科学的アプローチを取り入れる事により、学際領域としての脳科学を発展させることも「脳・こころ・社会」を一体として捉えた幅広い社会貢献のためには不可欠である。以上から、「こころの健康社会」の実現を目的とする、生命・医療・情報・社会を主軸として多次元に展開する融合脳科学の学術的意義は大である。

年次計画

A. 縦断的臨床観察データ・バイオサンプル取得のネットワーク整備

【平成 26 年—28 年】国内主要大学および大学病院と国立精神・神経医療研究センターにより機能画像と生体由来試料収集のための全国的なネットワークを整備する。【平成 29 年—35 年】整備されたネットワークを利用したデータ収集、効率的な利用のためのデータウェアハウスの構築を行う。

B. シームレス解析技術開発拠点形成

【平成 26 年—27 年】高精度・大規模データの取得・解析を可能とする革新的なイメージング技術・プローブと統計解析・モデリング手法の開発を推進する。既存の疾患動物モデルについて細胞・回路レベルでの機能障害を同定し、遺伝子変異との関連性を解明する。【平成 28 年—32 年】技術開発を更に推進する。本計画により取得される機能画像等のデータから新たに同定される疾患関連脳回路の性質を解析し、更にバイオマーカーを利用した精神・神経疾患、脳腫瘍、脳血管障害の超早期診断・根本治療の可能性を探索する。【平成 33

年—35 年】機能画像、バイオサンプル、バイオマーカーのリソースを活用して、分子から行動に至る多階層を連結するシームレス解析技術を実現させる。

C. トランスレータブルバイオマーカー開発拠点形成

【平成 26 年—27 年】既存のバイオマーカーについてそれらが動物種を超えたマーカーとして利用可能かどうかを検証する。【平成 28 年—32 年】本計画により取得される機能画像等のデータから、新たな精神・神経疾患、脳腫瘍、脳血管障害バイオマーカー候補の探索を行う。更に新たに開発されたシームレス解析技術を本拠点で作成するモデル動物に適用し、動物レベルでのバイオマーカー探索の効率化を図る。【平成 33 年—35 年】多数同定されたバイオマーカー候補の内、translational research の対象となるものを選択し、更にバイオマーカーとしての有用性を検証する。

国内外の研究動向と位置づけ

米国では NIH により 2009 年より開始された Human Connectome Project (HCP)においてヒト脳機能画像の大規模なデータベース化が進行中である。さらに、Brain Activity Map Project と呼ばれる脳活動の包括的データ取得を目指す大型計画が報道されている。欧州では Blue Brain Project が 2005 年に開始され、脳の回路の包括的な記載に基づいたコンピュータシミュレーションを行っている。更に大規模な研究計画としての Human Brain Project(HBP)が 2013 年 1 月に European Flagship Project に選定された。一方我が国での大型研究計画としては「脳科学研究戦略推進プログラム」が進行中であるが、基盤的な学術研究までをカバーする体制とはなっておらず、本分野での立ち後れが懸念される。米国と欧州の大型研究計画はどちらも莫大なデータ取得を目指すものであるが、日本では計算理論と IT 技術、イメージング機器の高い開発力を活用して、より脳の疾患の原因解明や治療法創出を意識した研究戦略を取ることで独自性を打ち出す事が可能である。

こころの健康社会を創る多次元ブレインプロジェクト (1)

縦断的臨床観察データ・
バイオサンプル取得ネットワーク

トランスレータブルバイオマーカー
開発拠点

日本脳科学関連学会連合
(脳科学関連19学会の連合体
会員総数約7万人)
による計画の策定・承認

国立精神・神経
センターと主要
7大学が中核

バイオマーカー
提供・評価

ゲノム情報

血液検体

脳画像情報

動物研究と疾患研究の融合

動物モデル

機能解析

ゲノム解析

疾患研究

臨床データ
による実証

バイオマーカー
臨床応用

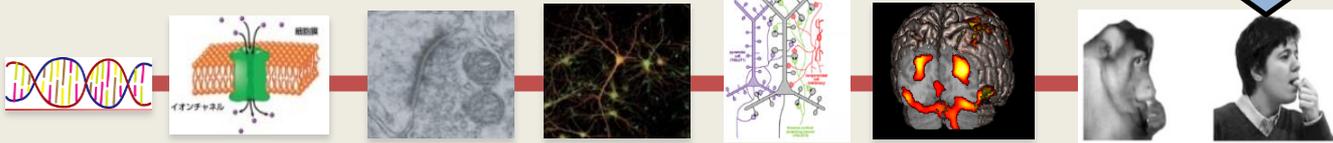
シームレス解析技術開発拠点

精神・神経
疾患の
診断・治療法
開発

新規計測・
解析技術の
創成

疾患データ
収集
ネットワーク
の形成

こころ
の
健康社会
の
実現



構造生物学

超解像顕微鏡

コネクトーム技術

PET, MRI新技術

新規蛍光プローブ開発

光操作技術

VBM全脳解析

シームレス計測操作技術開発

臨床データ・バイオマーカーの
活用

こころの健康社会を創る多次元ブレインプロジェクト (2)

- 脳科学の成果は生命科学に留まらない幅広い影響を持つ
- メンタルヘルスや高齢化の問題(社会的損失)に対応する

- 「こころとは何か」というユニークな疑問への解答を得る
- 「脳・こころ・社会」を一体化した社会貢献へと展開する

研究の流れ

縦断的臨床観察 データ・サンプル 取得

- 機能コネクトームによる時系列データ取得
- 疾患コホートおよび健常者の複数世代コホート
- 生体由来試料の取得

シームレス 解析技術開発

- 疾患遺伝子変異・関与する脳回路のモデル動物を活用した同定
- 分子・回路・個体の階層を超えた解析技術開発

トランスレータブル バイオマーカー 開発

- ヒトと動物共通の分子・回路変化を集積
- 動物とヒトに共通なバイオマーカー開発

こころの健康社会の実現

期待される成果

- 全国的な臨床データ・サンプル収集ネットワークの整備

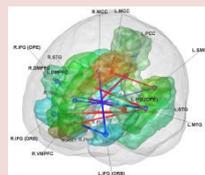
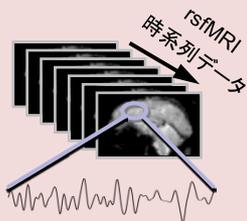
- 階層を超える革新的脳解析技術の開発

- 疾患研究に有用な多種類の疾患バイオマーカーの開発

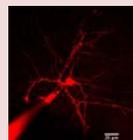
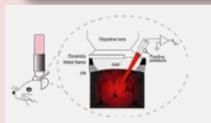
- バイオマーカーを活用したモデル動物開発

具体的研究開発例

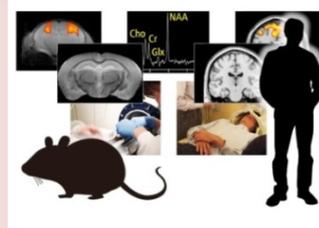
自閉症スペクトラム群と健常対照群の resting-state fMRI (rsfMRI) データ取得



自閉症スペクトラム関連脳領域の動物モデルでの解析



新規自閉症スペクトラム 関連バイオマーカー



【参考資料】

これまでの準備状況

平成9年に科学技術会議ライフサイエンス部会脳科学委員会により「脳に関する研究開発についての長期的な考え方」と題する報告がとりまとめられ、脳科学に関する研究開発領域を「脳を知る」「脳を守る」「脳を創る」の3領域に分類して研究活性化を図るという画期的なタイムテーブルが発表された。この方針に沿ってボトムアップ型の班研究である特定領域研究として継続して研究班が活動し、一方で平成9年には脳科学総合研究機関である理化学研究所脳科学総合研究センター(理研 BSI)が設立された。さらに研究者間を結ぶネットワークの構築を促進するために、自然科学研究機構では脳科学研究における多数の共同利用が行われ、脳科学研究者コミュニティの一体化と研究の活性化に貢献してきている。特定領域研究は研究者の有機的な協力体制を構築する上で重要な役割を果たしてきたが、平成21年度終了の「統合脳」以降はこのような規模での脳科学研究者が協力する体制は失われた。幸い、平成22年度より脳科学研究者のネットワーク形成とリソース・技術支援を主な目的とした「包括型脳科学研究推進支援ネットワーク(包括脳ネットワーク)」が発足し、全国に14のリソース・技術支援を立ち上げて研究者間の緊密なネットワーク形成と個人研究では不可能な先端的技術やヒトサンプル・機能画像データなどのリソースの提供を実施している。しかしながら、平成21年6月23日科学技術・学術審議会「長期的展望に立つ脳科学研究の基本的構想及び推進方策について」の議論の結果として出された第一次答申案に述べられているように、全国の大学における脳科学関連研究組織を結びつけ、自然科学研究機構、理研 BSI を取り込んだ形で大型研究計画の実現はきわめて重要であり、米国および欧州で次々と立ち上がりつつある脳関連の大型研究プロジェクトに対する国際競争力を獲得する上でも不可欠である。

科学者コミュニティの合意状況

本研究計画の前身である「シームレス脳科学の創成を目指した計測・操作研究プラットフォームの設立」の内容は日本学術会議神経科学分科会において十分に検討され、マスタープラン46計画の一つとなっていることから、既に基礎脳科学研究者コミュニティの中で十分な議論と合意がなされている。さらにこの基礎研究の基盤に立って臨床脳科学の発展と脳疾患の病態解明と治療法の開発という社会的要請の高い研究計画を立案するため、基礎と臨床の脳科学関連学会19が集まって平成24年に結成された「日本脳科学関連学会連合」(会員数合計69,000人)により、幅広い科学者コミュニティにおける合意形成がなされた。研究計画の作成においては、基礎・臨床の脳科学関連学会を代表する委員が集まって組織された将来構想委員会における十分な検討がなされ、その結果は学会連合を構成する各学会へとフィードバックされ、各学会からの意見が拾い上げられた。さらに文科省科学研究費新学術領域研究「包括型脳科学研究推進支援ネットワーク」においても提案の検討がなされた。従って本研究計画は脳科学関連研究者コミュニティの総意に基づいている。

他の学術研究分野への波及効果

シームレス解析技術と新規バイオマーカーにより、分子レベルから細胞・回路レベル、さらに高次機能と

動物の行動を連結して理解することが可能となれば、他の生命科学分野における網羅的データ取得とそれを利用した様々な数理科学的研究の一つのモデルとなる。他の生命科学分野に比較して脳科学においては定量的解析と数理科学的解析の長い伝統があり、多くの方法論と理論の蓄積がある。このような強みを活かして、生命科学におけるモデリングに新しい方法論を導入する事が出来ればその波及効果は極めて大きい。また脳という臓器は、こころという機能を通して、人体と社会・環境をつなぐフロントラインであり、脳科学は生命科学と人文社会科学をつなぐ接点である。本研究で得られた成果は、経済学、社会医学との連携によって、ストレス・トラウマ・社会階層・都市化・インターネットなどの社会・人工環境が脳発達にもたらす影響などを理解する事に貢献しうる。さらに教育学、心理学との連携によっていじめ、虐待、ひきこもりなどに対する、脳科学的理解にもとづく支援法の開発などへも応用が期待でき、その波及効果はきわめて大きい。

社会的価値

階層融合的なデータのシームレスな取得・解析技術の開発により、単なるデータの蓄積のみでは不可能な、分子から回路を経て行動に至る各階層をつないだ脳機能の理解が可能になることがまず本研究計画の最も大きな社会的価値である。次にこころの諸過程を再現する動物モデルの構築により、脳の正常機能とその異常を解析するためのリソース整備が実現する。一方で精神・神経疾患の病因と治療法の研究を格段に推進するには、基礎研究で得られた知見や技術に立った臨床研究の推進が必須である。本研究により縦断的臨床観察データ・バイオサンプルの蓄積を継続的に行うための全国的な基盤が整備されるとともに、実際のデータ取得が格段に進むことが期待される。それにより認知症の発症以前の段階を検出するための超早期マーカーの開発および早期治療への道筋が拓ける。また精神疾患においても精神疾患の発症に寄与する因子を反映するバイオマーカー、および発症後の病態および治療に応答する因子を反映するバイオマーカーの両者の開発が可能となる。前者は発症予防と早期診断・治療を可能とし、後者は治療法開発や再発予防への応用が期待される。

共同利用体制

トランスレータブルバイオマーカーの開発と必要とされるモデル動物のシームレスな開発・提供の為、理化学研究所 BSI と自然科学研究機構が中核となって、研究者の共同利用を促進する全国的な体制を構築する。精神・神経疾患患者や地域健常コホートの縦断的臨床・観察データやバイオサンプルの取得においては、国内の主要な大学および大学病院と国立精神・神経医療研究センターがネットワークを形成し、臨床データとサンプルの取得と研究利用を効率化するための共同利用体制を、臨床研究中核・トランスレーショナルリサーチ拠点として整備されたネットワークを活かして構築する。国立精神・神経医療研究センターを中心として、全国的な精神・神経疾患の患者レジストリーシステムを構築し、円滑なデータの集積に努めると同時に、臨床データおよびバイオリソースデータのデータベースを管理し、広く共同利用を可能とする。シームレス解析技術開発の成果は、自然科学研究機構・理研 BSI を介して研究者コミュニティーへ提供する。確立したトランスレータブルバイオマーカーは国立精神・神経医療研究センターおよび東京大学が中核となり管理・利用促進に努める。

国際協力・国際共同

新たなサイエンスを切り拓く計測技術開発の中でも、イメージング技術は最重要課題として基礎研究・臨床研究・産業応用において幅広く推進されている。世界トップレベルにある日本のイメージング技術の国際的な共同研究を一層推進し、特に米国で進展が著しいコネクトームプロジェクト、オプトジェネティクス等の開発拠点とも連携する。イメージング技術を支える日本のトップ企業との連携強化により、脳科学に特化した独自性の高い計測技術を開発する。臨床脳科学分野では、アルツハイマー病の臨床研究については ADNI と呼ばれる米国 NIH と製薬企業からの資金供与を受けた大型の追跡研究が進行中であり、日本でもこれに対応した J-ADNI を推進しており、国際的共同研究体制が確立されている。精神・神経疾患を対象としたゲノム解析コンソーシアムとしては英国で 2005 年に結成された WTCCC があり、日本の研究者の寄与も大きい。また気分障害 Li 反応性薬理遺伝学についての国際共同研究組織としては ConLiGen があり日本人研究者は研究チームの中核となっている。このような既存の国際共同研究の更なる推進にも今回の研究体制の実現は重要である。