

脳とこころの研究推進プログラム事業（戦略的国際脳科学研究推進プログラム） 事後評価結果（令和5年度終了）

1. 事後課題評価の趣旨（目的）

研究開発課題等について、研究開発の実施状況、研究開発成果等を明らかにし、今後の研究開発成果等の展開及び事の運営の改善に資することを目的とする。

2. 課題評価委員会

開催日：令和6年8月21日

3. 評価項目

① 研究開発達成状況

・研究開発計画に対する達成状況はどうか

② 研究開発成果

- ・予定していた成果が着実に得られたか
- ・成果は医療分野の進展に資するものであるか
- ・成果は新技術の創出に資するものであるか
- ・成果は社会的ニーズへ対応するものであるか
- ・必要な知的財産の確保がなされたか

③ 実施体制

- ・研究開発代表者を中心とした研究開発体制が適切に組織されていたか
- ・十分な連携体制が構築されていたか

④ 今後の見通し

・今後、研究開発成果のさらなる展開が期待できるか

⑤ 事業で定める項目及び総合的に勘案すべき項目

- ・生命倫理、安全対策に対する法令等を遵守していたか
- ・若手研究者のキャリアパス支援が図られていたか
- ・専門学術雑誌への発表並びに学会での講演及び発表など科学技術コミュニケーション活動（アウトリーチ活動）が図られていたか

⑥ 総合評価

①～⑤を勘案しつつこれらと別に評点を付し、総合評価をする

4. 事後評価対象課題と評価結果一覧

令和5年度事後評価対象課題（15課題）グループごと五十音順

研究グループ	開始年度	終了年度	研究開発代表者	研究開発機関名	研究開発課題名
グループ1-1	2018	2023	岡田 剛	広島大学	縦断的MRIデータに基づく成人期気分障害と関連疾患の神経回路の解明
	2018	2023	笠井 清登	東京大学	国際MRI研究連携によるAYA世代脳発達および障害のメカニズム解明
	2019	2023	貴島 晴彦	大阪大学	人工知能を用いたてんかん治療の最適化に関する研究開発

	2019	2023	関口 敦	国立精神・神経医療研究センター	摂食障害に対する認知行動療法の有効性の神経科学的エビデンスの創出
	2019	2023	高橋 英彦	東京医科歯科大学	注意欠如多動性障害の薬物療法の神経基盤の解明
	2019	2023	服部 信孝	順天堂大学	MAO-B 阻害薬 rasagiline によるパーキンソン病治療効果と神経回路変化についての研究
	2018	2023	花川 隆	京都大学	先進的 MRI 技術に基づく統合データベースと大規模コホートデータの連結による高齢者神経変性疾患の責任神経回路の解明
	2019	2023	三村 将	慶應義塾大学	気分障害における寛解と回復に関連した神経回路基盤の解明に資する縦断 MRI 研究
グループ 1-2	2018	2023	笠井 清登	東京大学	人生ステージに沿った健常および精神・神経疾患の統合 MRI データベースの構築にもとづく国際脳科学連携
グループ2	2018	2023	定藤 規弘	自然科学研究機構	高磁場 MRI を用いたマーマセット・マカク・ヒトの種間比較に関する研究開発
	2018	2023	林 拓也	理化学研究所	マルチモーダル神経画像による比較霊長類脳コネクトーム
	2018	2023	平林 敏行	量子科学技術研究開発機構	マルチスケール脳回路機能解析プラットフォームの構築～回路操作と機械学習を活用した種間双方向アプローチ～
グループ 3-1	2018	2023	川人 光男	国際電気通信基礎技術研究所	脳科学と AI 技術に基づく精神疾患の診断と治療技術開発とその応用
グループ 3-2	2018	2023	合原 一幸	東京大学	非線形動力学に基づく次世代 AI と基盤技術に関する研究開発
中核的 組織	2018	2023	鍋倉 淳一	自然科学研究機構	脳科学研究の統合的推進と国際対応に関する事業開発

5. 総評

我が国の脳科学研究が国際競争力を維持しつつ発展するとともに、世界の脳科学研究の発展にも貢献していくためには、戦略的に国際連携を推進することが求められています。「戦略的国際脳科学研究推進プログラム（国際脳）」は、国際連携により、神経回路レベルでのヒト脳の動作原理の等の解明、精神・神経疾患の早期発見・早期介入の実現および新たな脳型アルゴリズムに基づく次世代 AI の開発に貢献することを目標として3つのグループ（研究グループ1：健常から疾患に至る脳画像等の総合的解析研究；研究グループ2：ヒト脳と非ヒト霊長類脳の種間比較研；研究グループ3：人工知能（AI）研究との連携によるニューロフィードバック等の技術開発とその応用等）及び研究支援組織（中核的組織）を公募し、研究を進めました。その結果、新型コロナウイルスの流行による被験者リクルートに影響を受けたものの、概ね計画を達成し、事業内連携、国際連携を進めることで目標とした成果が得られたとして高く評価されました。各課題の評価は以下のとおりです。

**脳とこころの研究推進プログラム事業（戦略的国際脳科学研究推進プログラム）研究開発課題
事後評価報告書**

課題名：	縦断的 MRI データに基づく成人期気分障害と関連疾患の神経回路の解明
代表機関：	広島大学
代表研究者	岡田 剛（特定教授）（採択時代表者 岡本 泰昌）
全研究開発期間：	平成 30 年 6 月 28 日から令和 6 年 3 月 31 日

1. 総合評価
優れている

2. 評価コメント
＜強み＞

- ・気分障害、不安障害、統合失調症、閾値下うつ病の MRI データを縦断的・横断的に取得し、国際脳の MRI データベース構築に寄与した。横断型データからメランコリア特徴をもつうつ病の診断バイオマーカーをつきとめ、縦断型データにより、同バイオマーカーの機能結合別に治療薬の効果を明らかにし、うつ病の診断バイオマーカー、治療への発展が期待できる。
- ・成人期気分障害、社交不安症、強迫症、統合失調症等を対象とし、国際連携して大規模なデータベースを構築した点。さらに AI 技術を用いて診断、治療法の開発の手がかりを得た。
- ・一般的な精神疾患について多数例についての詳細な MRI 画像解析を行っている点。再現性や縦断的变化についても重要な知見が得られた。疾患鑑別までには解決すべき問題がまだ多い点はあるが、今後にはつながり可能性ある。
- ・機能的結合をベースとした回路マーカーなど回路に着目した成果が得られたこと、さらにデータ駆動型のバイオタイプを抽出できたことは評価できる。
- ・当初の計画を上回る症例数の撮像を国内の複数拠点と連携の上実施し、画像のハーモナイズ方法についても着実に研究が進められていた。各疾患のバイオタイプの有力な候補の同定に至っているが、実用化可能かどうかについては、今後の検証が待たれる。
- ・MRI 機種間の標準化が図られるとともに、AI 技術を駆使して疾病間の画像データ関係、関連性などの解析を行った。成果は高いレベルの国際誌に掲載され、かつ国内の様々な媒体へのアウトリーチを行った。
- ・疾患横断的解析、特に AI を応用し、疾患横断的なバイオタイプを同定した成果は非常に興味深い。各バイオタイプに対する向精神薬の影響をできる限り精緻に分析していただくことによりよい成果が得られると考えられる。
- ・うつ病に関する横断的バイオマーカー開発、縦断的画像の取得、精神疾患間の連続性、など、いずれの研究項目についても着実な進捗があり、新規な発見が認められた。他課題との連携や ENIGMA との国際連携にも積極的に取り組んだ。インパクトの高い論文も発表した。

- ・多数の疾患群の比較により、脳構造の差異と類似性を示していること。
- ・縦断的 MRI 脳画像データを取得し、MRI 脳画像の AI 技術を用いた解析によりうつ病脳回路バイオマーカーを開発した。精神疾患患者の大脳皮質下体積の AI 解析により4つのバイオタイプを同定した。Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA)との国際連携論文を15報発表し、積極的な研究提案も行なった。
- ・閾値下うつとうつ病発症後の違いなども含め新たな重要な知見が多く得られている。ENIGMA との国際連携が進められ、成果も上がっている
- ・精神疾患の縦断的 MRI 脳画像データの取得と AI 解析、ENIGMA との国際連携論文の出版など、研究計画をほぼすべて達成している。
- ・多様な気分障害における脳画像データの取得と国際連携を進めることができた。

<弱み>

- ・鑑別精度の向上が今後の課題。
- ・MRI データ駆動型のバイオタイプが臨床的意義と結びつかなかった点。薬剤の影響が十分には分からない点。
- ・皮質構造から導き出したバイオタイプと回路マーカーに基づくスペクトル解析の結果がどのように連携するのかなど、個々の研究はそれなりの結果を得られているがそれら相互をつないで疾患横断的にマルチパラメーターがどのような関係になっているかの検討が望まれる。
- ・ヒアリングを聞かせていただいたところ、コホートの信頼性について、多少の問題を感じた（解析のために考慮すべき多様性とできるだけ統一すべき内容（臨床歴、投薬歴など））。
- ・左背外側前頭前野 DLPFC の安静時脳活動がうつ病の SSRI 治療反応性と関連することを示したが、関係する機能結合に関する知見を明らかにすることが望ましい。メランコリア特徴を伴うつ病の機能結合バイオマーカーとその他のうつ病のマーカーとの関係を明快にすることが望ましい。慶應大学が見出したうつ病回路マーカーとの関係を明示することが望ましい。
- ・計画時に強調された、双極性うつとうつ病の鑑別など、必ずしもすべての目標において高い達成度とはいえないものもある。
- ・疾患連続性やバイオマーカーに関しての興味深い結果が得られているものの、新たな診断や治療法などの技術開発に繋がるのか課題が残る。

**脳とこころの研究推進プログラム事業（戦略的国際脳科学研究推進プログラム）研究開発課題
事後評価報告書**

課題名：	国際 MRI 研究連携による AYA 世代脳発達および障害のメカニズム解明
代表機関：	東京大学
代表研究者	笠井 清登（教授）
全研究開発期間：	平成 30 年 6 月 28 日から令和 6 年 3 月 31 日

1. 総合評価

大変優れている

2. 評価コメント

<強み>

- ・AYA 世代統合失調症と自閉スペクトラム症患者の MRI と臨床データを取得し国際脳データベース構築に貢献し、国際的な連携体制を築いた。AYA 世代の統合失調症の 2 つのバイオタイプを明らかにし、病態を解明するほか、すばらしい成果を出した。
- ・AYA 世代の統合失調症患者、自閉スペクトラム症患者の MRI データベースを構築し、2 つのバイオタイプを明らかにした。構築したデータベースをもとにした更なる研究でメカニズムの解明が期待できる。
- ・大規模なコホート研究を着実に進めており、この領域での有用なエビデンスを創出している。
- ・国際共同研究を含めて着実な成果を出している。
- ・皮質下と皮質のバイオタイプに関して神経伝達物質との関連で検討できたことは大きな成果。
- ・研究計画時に提案されていた内容はほぼすべて達成され、いずれもハイインパクトの雑誌などに掲載されている。とくに国際連携の成果は素晴らしく、本事業の目的を十全に満たしている。研究機関間の連携や国際脳その他グループとの連携などが十分に機能するための体制が構築されていた。また若手研究者のキャリアパス支援も十分行われていたと推測できる。今後、本研究成果をベースとしたトランスレーショナル研究の発展や、早期介入による病態制御方法の開発などが期待される。
- ・AYA 世代の統合失調症の画像データについて、海外のデータベースとの比較を行いながら、代表機関と分担機関との良好な連携の元で、その妥当性を適切に担保することができていた。
- ・ヒトでの淡蒼球の結果を動物研究でもとらえようと実証していることなど
- ・AYA 世代の統合失調症と自閉スペクトラム症患者の HCP 準拠プロトコルで MRI 撮像を実施し、国際脳データベースに格納した。ACMP 国際連携を通じてアジアの研究機関とのデータ共有を完了した。統合失調症で淡蒼球亜領域の構造・機能異常を見出した。ハイリスク者で淡蒼球の体積増加を認めた。思春期の前部帯状回のグルタミン酸濃度低下と閾値下精神病体験の増加が関連し、いじめ被害とグルタミン酸濃度低下が関連することを見出した。上側頭回などの皮質の構造異常が精神疾患発症を予測することを明らかにした。
- ・統合失調症および自閉スペクトラム症 AYA 世代の脳病態解明に向け、HCP に準拠した MRI 画像を取得し、327 例のデータ収集を行った。淡蒼球増大など優位性のある研究成果をさらに発展させた。

・発達期精神疾患の分子細胞回路メカニズムに関して、皮質グルタミン酸サブタイプ、皮質下ドパミンサブタイプを明らかにし高い成果をあげたといえる。

<弱み>

- ・マウス MRI 研究によるヒト脳とのトランスレーション研究には限界がありそうな点。
- ・二つのバイオタイプの関連や、分担研究者の成果との関連が必ずしも十分統合的に考察されたとは言えない。
- ・盛りだくさんな研究があり、全体の本筋のまとめりの兼ね合いの説明がやや不足の印象。いじめの影響というのは興味深いが社会環境的影響としていじめのみを取り上げた理由が不明。
- ・淡蒼球の構造異常、前部帯状回のグルタミン酸濃度低下、上側頭回などの皮質の構造異常から統合失調症発症の機序についてどのように考察できるかを示すことが望ましい。責任神経回路同定への展開が望ましい。精神疾患発症を予測する機械学習器の有用性の検証が望ましい。マウスモデルを用いた検証を進めているが、革新脳マーマセットモデルとの連携についても明示することが望ましい。

**脳とこころの研究推進プログラム事業（戦略的国際脳科学研究推進プログラム）研究開発課題
事後評価報告書**

課題名：	人工知能を用いたてんかん治療の最適化に関する研究開発
代表機関：	大阪大学
代表研究者	貴島 晴彦（教授）
全研究開発期間：	令和元年 9 月 25 日から令和 6 年 3 月 31 日

1. 総合評価

優れている

2. 評価コメント

<強み>

- ・脳波から高い精度で診断、治療予後の予測ができることを明らかにした点。パッチ式脳波計の社会実装によるてんかん診療の向上も期待できる。
- ・てんかんに関する総合的な検討が行われており、判別能力の高い解析技術開発にも成功している。
- ・DMD を用いたてんかん予後予測の向上が達成できたこと。ヒト海馬 SWR の変化を検出したこと。パッチ式の脳波計測の有用性が期待できること。
- ・てんかん脳波の判読に関して、特に自動化につながるプログラムが開発できたことは重要。
- ・いずれの開発項目についても十分に目標が達成されており、本領域の研究成果によって本邦および国際的なてんかん医療の発展が期待できる。脳波判別の簡易化や若手へのセミナーの実施などは、効果の高い医療の提供が広く可能になるために非常に有益な試みである。
- ・小児を含むてんかんのコホートを整理し、そこから現在使用できる様々な技術を駆使し、的確な波形の判別ができるようになった。
- ・データベースの構築、てんかんの脳波診断の精度を AI で高めるという目標も達成した。脳波によりてんかんを判別する新しい指標を考案し、複数の論文発表にもつながった。
- ・てんかん発作が出る前に予測するための AI の開発やパッチ式脳波の精度の成果は臨床応用可能性に大きく貢献すると思われること。
- ・てんかん患者データと脳波データを解析し、深層学習モデルにより発作の検知精度を上げ、てんかん患者と健常者の識別、てんかん治療の予後予測を行なった。ヒトで Sharp-wave ripple を検出し、日内変動があることを示した。脳波診断に有用な深層学習モデルを構築した。てんかん治療の予後予測が可能であることを示した。パッチ式脳波計でも脳波特徴を得られることを示した。
- ・ヒトにおける SWR の検出・解析は、科学的に興味深い成果だと考えられる。
- ・てんかん患者の大規模コホートを構築し、頭蓋内脳波データを用いて発作の発生予測、予後予測、治療経過予測、最適な治療選択技術の開発など、当初計画をほぼ達成した。ヒトの脳は SWR を世界で初めて捉え、Nature Communications 誌で発表した。今後、記憶の定着やシナプス恒常性の維持など、神経科学への貢献も期待できる
- ・てんかん患者の大規模コホート構築から、脳波診断の有効性や深層学習モデル構築を行い、脳波に

よる予後予測も含めて社会実装に向けた成果をあげることができた。ヒトにおける SWP の発見など興味深い派生的な成果も得た。

<弱み>

- MRI などのイメージング技術との比較検討がないのが残念
- 開発されたプログラムの多施設における前向きコホートによる検証が求められる。
- 治療最適化に関する具体的なアウトプットがやや乏しい。
- 得られた成果がてんかんの診断・治療の革新や国際貢献にどのぐらいつながるかは未知数。
- 後予測による投薬治療の効果の検証が望ましい。欧州 Human Project の Digital Twin の代表的成功例はてんかん治療であるが、当該研究との差異を明示することが望ましい。国際連携を進めたのかも明示することが望ましい。
- 「人工知能による治療の最適化」という計画自体については、今後さらなる発展が望まれる。

**脳とこころの研究推進プログラム事業（戦略的国際脳科学研究推進プログラム）研究開発課題
事後評価報告書**

課題名：	摂食障害に対する認知行動療法の有効性の神経科学的エビデンスの創出
代表機関：	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
代表研究者	関口 敦（室長）
全研究開発期間：	令和元年 9 月 25 日から令和 6 年 3 月 31 日

1. 総合評価

良い

2. 評価コメント

<強み>

- ・世界最大規模の摂食障害患者 MRI のデータベース構築、神経性やせ症の診断マーカー、ならびに神経性やせ症と神経性過食症の認知行動療法の治療マーカー、治療反応性マーカーの同定など、摂食障害治療の治療法の確立に大きく寄与する成果を出した。
- ・摂食障害患者の脳 MRI のデータベースとしては大規模のデータベースを構築し、診断マーカーを特定した。健常対照群に低体重健常群のデータが用いられた点は診断マーカーの信頼性を向上させている。
- ・摂食障害という研究症例を集めにくい障害において、多数例の統一されたデータベースを構築できている点。複数の診断マーカーで並行して検証している点。
- ・診断と治療反応性に関し複数の指標を抽出できたのは摂食障害領域の研究にとって重要な成果。
- ・適切な対照群をおくことによって（類似症例との鑑別を行って）、摂食障害の良好な診断マーカーを特定することができた。
- ・拒食症や過食症のデータベース構築、分類、volumetry や安静時機能結合の特徴抽出が目標準通り進捗した。診断や治療反応性に関わる脳の機能結合の特徴的マーカーに関するデータが蓄積した。
- ・摂食障害の脳画像データに着目した研究というのは、それほどこれまで多くはないと思われますので、そのこと自体は大きな成果と思われます。
- ・摂食障害の認知行動療法の科学的エビデンスの構築。脳画像データから摂食障害臨床マーカーの特定。脳形態の変化を検出し、とくに神経性やせ症で広範な灰白質体積の減少を認めた。後部島皮質と眼窩前頭皮質の体積が重症度と相関することを見出した。安静時脳機能結合のマーカーを特定した。機械学習を用いた判別モデルを構築した。神経性やせ症と神経性過食症について認知行動療法の治療効果を客観的に評価できることを示した。
- ・拒食症の脳 MRI 画像を 100 例以上収集し、世界最大規模のデータを構築した。
- ・日本国内の多施設において拒食症患者の大規模脳画像データを収集し、脳領域特異的な灰白質量の現象と重症度との相関を明らかにした。さらに機能的結合性の網羅的解析を行い機能制御異常を明らかにすることに成功した点も高く評価できる。

<弱み>

- ・AN 縦断データの解析症例数が 19 例では少なく、結果の解釈がやや難しい点。症例数を上積みすることはぜひ行って頂きたい。
- ・個々の指標がそれぞれどのように関連しあっているかの考察が必要。
- ・論文での公開は十分だが、一般向けのアウトリーチがあるとより良い。
- ・AN の脳病態の一部を明らかにしたものの、具体的に現状の診断、特に治療戦略の改善にどの程度寄与する成果か。
- ・様々な脳部位間の機能結合の複雑な変化をどのように統合的に説明できるかが今後の課題と考えられる。サンプリングバイアスに注意する必要がある。
- ・縦断データの数がもう少し増やせるといい。AN と BN では結果がかなり異なるが、これをどう考えるかの考察がもう少し欲しいところである。また、AN での身体の改善から脳画像で見られる生物学的レベルの改善はリバーシブルなことととらえるのか？ CBT のアプローチの意義との関連はどう考えるかなど検討が必要。
- ・国際連携は進めているのかを明示することが望ましい。相関性にとどまるデータが多く、因果性に至った結論は乏しい。

**脳とこころの研究推進プログラム事業（戦略的国際脳科学研究推進プログラム）研究開発課題
事後評価報告書**

課題名：	注意欠如多動性障害の薬物療法の神経基盤の解明
代表機関：	東京医科歯科大学
代表研究者	高橋 英彦（教授）
全研究開発期間：	令和元年 9 月 25 日から令和 6 年 3 月 31 日

1. 総合評価

良い

2. 評価コメント

<強み>

- ・ADHD の MPH 前後でのマルチモダルデータ構築は予定通り進んだ。MPH 治療による感覚運動ネットワーク活動への効果や睡眠の効果効果など、今後 ADHD の治療に寄与する成果が得られた。
- ・ADHD 患者に対し、MPD の服薬前と服薬後で f MRI、PET 検査、PSG/MSLT のデータを収集した点。
- ・マルチモダリティで頑強なエビデンスを提供している。
- ・検査対象を集めるのに苦労する研究ですが、非常に努力されていると推察されます。MHD 治療による DAT/NAT の変化を示せた点。
- ・各研究機関において目標を達成するために精力的にデータ収集が行われた。
- ・注意欠如多動性障害のコホートのリクルートから、治療を視野に入れた MRI 撮像による責任病変の変化が解明されるとともに、対象者の障害並び機能の改善なども確認できた。成果の外部発信も積極的に行われている。
- ・成人 ADHD への MPH 投与の影響とそのメカニズムを解明するうえで非常に貴重な研究である。一方、小児 ADHD について別途の研究も必要である。
- ・ADHD のメチルフェニデートによる治療前後と健常者の脳機能イメージングにおける特徴、特に視床とデフォルトモードネットワークの関係などを明らかにしたことは評価できる。
- ・ADHD のメチルフェニデート投与の効果を脳画像を中心に調べられた貴重な検討ではある
- ・注意欠如多動性障害患者において MPH 服薬後に腹側注意回路の賦活化を認めた。体性運動ネットワークの神経時間尺度 INT が低下する傾向を認めた。日中の眠気の改善を認めた。ADHD では前頭皮質において結合能が高い。MPH 投与で線条体－皮質間の結合が弱まり、視床－皮質間の結合は強まることを見出した。
- ・ADHD の MPH 服薬療法に関して、計画にしたがって、f MRI、安静時 fMRI、PET を用いた DAT と NAT 結合能の解析、睡眠指標および脳波の解析が行われ、いずれについても興味深い新たな知見が得られている。それらを統合して機序を解明していくのは今後の課題となると考えられるが、さらなる成果が期待される。
- ・ADHD 患者 69 名をリクルートし、メチルフェニデートの服用前、服用後の脳機能画像を取得した。

- ・ADHD 患者における MPH 治療の神経基盤を明らかにする成果を得た。

<弱み>

- ・全体的に計画から遅れており、期間内に成果の論文化までは至っていないものが多い。
- ・集めるのが難しいことは理解できるが、他のプロジェクトと比較して症例数が少ない。
- ・検査症例数がやや不足している点。そのために、エビデンス構築には弱い点がある。
- ・各機関で得られたデータを統合的に議論し、インパクトの高い成果を発表するためにはもう少し時間がかかるように見える。今後の成果に期待したい。
- ・得られた結果が小児の ADHD にどこまで適用できるか、また国際的な連携の進捗や見通しがやや不明確。
- ・データ収集が必ずしも十分でないかもしれません。全体としての成果のまとめに至る水準へのまだ途上にある印象を受ける。
- ・線条体 – 皮質間および視床 – 皮質間の結合のいずれがあるいは両者が MPH 治療に有効であるかの検証が望ましい。薬剤投与前後の違いが、どのように病態や治療効果と結びつくのか不明な点が多い。

**脳とこころの研究推進プログラム事業（戦略的国際脳科学研究推進プログラム）研究開発課題
事後評価報告書**

課題名：	MAO-B 阻害薬 rasagiline によるパーキンソン病治療効果と神経回路変化についての研究
代表機関：	順天堂大学
代表研究者	服部 信孝（教授）
全研究開発期間：	令和元年 9 月 25 日から令和 6 年 3 月 31 日

1. 総合評価

良い

2. 評価コメント

<強み>

- ・ラサギリン臨床研究は予定通り進み、治療による運動症状改善効果に関しては成果が得られた。
- ・パーキンソン病治療薬ラサギリンの反応性の違いのバイオマーカーを特定した点。黒質神経メラトニン画像の自動セグメンテーション解析によりパーキンソン病を予測できるシステム構築を行った点。
- ・パーキンソン病に関する系統だったスタディがなされている。MRI での新たな定量的なアプローチをしているところも興味深い。
- ・ラサギリンが黒質緻密部前方の神経メラニン量を保持することを示唆した点、および miR144-3p の関与の可能性を示した点。MAO-B 阻害と神経炎症の関係を含めた今後の機序解明にも期待できる。
- ・ラサギリンの反応性とニューロメラニンの関連性を明らかにし、さらにニューロメラニンと相関する血清バイオマーカーが特定できたことは大きな成果。
- ・PD に対するラサギリンの作用機序の多角的な検証や診断、治療に利用可能な判別技術の開発などが予定通りに遂行された。
- ・MAO-B 阻害薬ラサギリンの効果を、MRI 等の画像解析、生体サンプルによるバイオマーカー解析等、様々な側面から評価した点は大変意義深い。ラサギリンレスポnder、ノンレスポnderを判別するための周辺データが適切に採取された。
- ・ラサギリンが黒質緻密部の神経メラニン体積量を維持することと治療反応性の関連を明らかにしたことは評価できる。
- ・MRI 画像で黒質緻密部の神経メラニン体積評価の成果はとくに興味深い
- ・パーキンソン病の発症予防・進行抑制を実現する疾患修飾療法の候補として、欧米人で進行抑制効果の可能性が報告されている MAOB 阻害薬ラサギリンについて、PD 患者の神経回路と血液成分への影響を評価した。ラサギリン投与開始前の解析で、PD 初期では甲状腺機能不全による脂肪酸 β 酸化機能低下を見出した。ラサギリン投与患者において運動症状の改善を認めた。Responder は Non-responder に比し、黒質緻密部前方において神経メラニン値低下が有意に抑制されていることを見出した。血中エキソソーム解析により PD 患者で上昇し、ラサギリン治療で低下する miRNA-X を

見出し、その下流に抗炎症機構に関与する NRF2 があることを示した。ラサギリンが黒質ドパミン神経保護作用により PD を緩和する可能性を示唆し、血中エキソソーム由来 miRNA-X をバイオマーカーとして特定した。

- ・ラサギリンの効果・機序に関して、当初の計画にしたがって、分子的、画像的な基盤・マーカーが見いだされ、機械学習による成果も上がっている。

- ・PD に対するラサギリンの臨床研究を実施し、当初の研究計画をほぼ達成し、その効果判定のバイオマーカーの同定に至っている。

- ・ラサギリンによる PD 治療効果と、MAOB 遺伝子多型の観点から治療抵抗性因子の解明に迫った点で高い成果をあげたといえる。

<弱み>

- ・MRI 研究のデータ取得、機械学習用いた研究、多階層データのバイオインフォマティクスを用いた解析が計画より遅れが見られる。参画機関との連携があまり見えなかった。

- ・PD/健常構造の自動分類は、なお十分なものとは言えなさそうな点。左右差も検出できなかった点は、用いた MRI 手法の限界と思われる点。

- ・ニューロメラニンの定量法に関しては汎用性を考慮したさらなる検討が必要と思われる。

- ・研究成果の発表論文数は必ずしも多くなく、今後順次発表されていくことが期待される。

- ・MRI 研究、および機械学習研究の成果がやや乏しい。若手研究者の人材育成、キャリア支援をより積極的にしていただけるとよい。

- ・介入研究は時間を要するが、成果が期間終了後でも論文発表されることが待たれる。

- ・ラサギリンの神経回路への影響を明確にすることが望ましい。PD の既存薬に対するラサギリンの優位性を明確にすることが望ましい。PD 剖検脳および PD モデル動物で miR-144-3p の変化が認められないことはどのように考えられるか？

- ・構造解析の成果がやや遅れている。

**脳とこころの研究推進プログラム事業（戦略的国際脳科学研究推進プログラム）研究開発課題
事後評価報告書**

課題名：	先進的 MRI 技術に基づく統合データベースと大規模コホートデータの連結による高齢者神経変性疾患の責任神経回路の解明
代表機関：	京都大学（兼務 国立精神・神経医療研究センター）
代表研究者	花川 隆（教授）
全研究開発期間：	平成 30 年 6 月 28 日から令和 6 年 3 月 31 日

1. 総合評価

優れている

2. 評価コメント

<強み>

- ・アルツハイマー病スペクトラム、パーキンソン病スペクトラムを共通の検査項目でデータ取得したコホートを確立し、アミロイド β 、DAT の分子マーカーの組み合わせが両スペクトラムの分類に寄与する成果を出した。構築されたコホートの国際的な活用による、研究の発展が期待できる。
- ・ $A\beta$ 蓄積と DAT 低下の 2 つの分子マーカーによって検討した点が興味深い。今後、発症予防法の開発へつながることが期待される。
- ・PET データも含めた大規模データによる貴重なエビデンスを提供している。
- ・当初の研究計画において目標とした開発項目については達成できた部分もあり、今後の発展が期待できる成果がある。特に、PD-AD の連続病態仮説に関しては、実際の患者のプロファイルを詳細に検討し、臨床像の包括的な把握と新たな仮説を提案をするに至っている。
- ・疾病別の特徴的な画像診断のみならず、バイオマーカーとなりうる様々なツールを開発している。神経変性疾患は死後組織病理が病態の違いを決めていたが、生体画像データが新しい病態の決め方をもたらしそうである。
- ・アルツハイマー病とパーキンソン病の疾患連続性という興味深いテーマについて、分子・画像レベルの脳回路レベルの知見が蓄積し、論文も複数発表した。他課題との連携もおこなった。
- ・日本人コホート研究で $A\beta$ (PET/CSF) と DAT の 2 つの分子マーカーによって検討されたのは興味深い。
- ・高齢者神経変性疾患における神経回路の変化を明らかにする目的で、アルツハイマー病とパーキンソン病スペクトラムのコホート研究を実施し、MRI、バイオマーカー、臨床・遺伝情報の多次元情報を取得した。332 名中、PD 病理 88 例、AD 病理 59 例、重複病理 31 例、陰性 100 例、他 54 例であった。PD においては、線条体ドパミン神経終末変性が早期、中脳黒質ニューロメラニン脱落が進行期のマーカーとなることを観察した。前脳基底部の変性により前頭頭頂葉・尾状核ネットワークが障害され、注意・実行機能が低下し、歩行障害も生じることを示唆した。PD においては、初期では頭頂・後頭葉を中心とした皮質萎縮が見られ、認知機能低下では側頭葉・前頭葉の皮質萎縮へ進むことが観察された。 $A\beta$ と DAT の重複病理で認知機能低下が強いことを見出した。

- ・ADとPDの混合病理によって認知機能がさらに悪化することなど、興味深い発見がなされている。認知症（AD,DLB）の診断に再考を促すような知見が得られた点は興味深い。
- ・PADNIコホート研究を、当初の計画に沿ってほぼ達成した。
- ・ADとPD関連疾患双方から神経回路機能変容を明らかにするため、国内の多施設から大規模脳画像データベースを構築しそれぞれの疾患のマーカーを絞り込む成果を得た。国際連携も計画されているようである。

<弱み>

- ・一部で責任神経回路の解明にかかわる業績はあるもののやや弱い印象。
- ・一方で、コホートへの登録者数、検査項目実施数、若手研究者の育成などに関しては、十分に達成できたとは言えず、主要な研究成果の論文がまだアクセプトに至っていないものも多い。国際連携についても十分に確立されてはいない。
- ・プレゼンスライドの京都大・NCNPによるPDと健常高齢者の図が何を示しているのかわかりにくい。
- ・ADおよびPDにおける主要な責任神経回路を示すことが望ましい。前注意段階での聴覚識別機能を反映するミスマッチ陰性電位（MMN）はMCIやPDのバイオマーカーとして有用であるのかを明示することが望ましい。新規のバイオマーカーを得たのかを明示することが望ましい。多次元情報の統合解析でどのような成果が得られたのかを明確にする必要がある。
- ・ADとPDの混合病理による認知機能のさらなる悪化の責任回路についてはまだ明らかになっていない。PDの記憶障害はADのA β 病理とは独立した現象であることが見いだされたという点などを考慮すると、PDとADの共通点を探るといった課題に関しては、今後さらなる検討が必要だと考えられる。

**脳とこころの研究推進プログラム事業（戦略的国際脳科学研究推進プログラム）研究開発課題
事後評価報告書**

課題名：	気分障害における寛解と回復に関連した神経回路基盤の解明に資する縦断 MRI 研究
代表機関：	慶應義塾大学
代表研究者	三村 将（教授）
全研究開発期間：	令和元年 9 月 25 日から令和 6 年 3 月 31 日

3. 総合評価

優れている

4. 評価コメント

<強み>

- ・うつ病の治療成績レベルを有するデータセット構築は登録目標数を超えて達成した。
- ・4つの異なる治療法の縦断的な大規模なデータベースを構築した点。治療間の直接比較が可能であり、患者ごとに最適な治療法のバイオマーカーの確立が期待される。
- ・うつ病に関する有用な縦断的データベースの構築と、その解析方法の確立、一般化への展開を着実にやっている。
- ・うつ病の4つの標準的治療について、治療による縦断的検討から、関連する神経回路基盤として、治療の種類による違いと、共通する部分とを明らかにし、うつ病の神経回路基盤に関する新しい知見を得たこと。その意義づけは今後の研究に繋がるものと思われる。
- ・縦断的評価ができたのは大きな成果で、特にうつ病の回復に左淡蒼球と右被殻の機能的結合性の向上を見いだせたのが重要。
- ・気分障害を軸に、MRIの機器間協調、責任病変の綿密な画像解析から治療にかけて、連続的に良好な成果を得た。縦断的解析のデータ集積が十分にできた。
- ・うつ病に対して治療法横断的で縦断的な症例の脳画像セットのデータベースを構築し、緩寛解に関連した脳の機能的結合性やネットワークの遷移を見出した。他課題との連携もおこなった。
- ・治療効果をみるための縦断データを多数で取得され、うつ病のための現在可能な薬物、CBT、ECT、rTMSの効果と比較検討され、臨床応用に直結する成果が出されていると思われます。
- ・単極性うつ病を対象として、薬物療法 100 例、認知行動療法 CBT 126 例、電気けいれん療法 ECT 67 例、反復経頭蓋磁気刺激 rTMS 51 例を実施する患者群に対して MRI 脳画像と臨床データを取得し、左淡蒼球 – 右被殻の機能的結合性の向上が寛解の神経回路基盤であることを示唆した。うつ病と健常者の弁別モデルを作成した。治療反応予測の判別器を作成した。うつ病の女性症例において手綱核体積と重症度が逆相関することを見出した。
- ・寛解に関連する基底核の回路基盤が見いだされるなど興味深い成果が得られている。4つの治療法に関する治療反応予測の判別器の開発も重要な成果と考えられる。
- ・気分障害の脳画像・AIモデル作成に関する研究計画目標をほぼ達成した。

・うつ病の脳画像において4つの治療法を比較可能な大規模な縦断的データセットを取得し、統一プロトコルで比較および予測可能とした。

<弱み>

- ・研究成果の多くが論文掲載に至っていない。
- ・他プロジェクトや国際的な連携が弱い印象
- ・治療効果・認知機能を予測可視化した治療最適化モデルの作成は興味深いですが、うつ病診療補助における実臨床における意義については、倫理面も含めた検討も必要かと思います。
- ・うつ病に関しては、広島大学のグループなど他のグループの解析結果とどのように整合性のある結果として出していけるか国際脳としての課題。
- ・病変で起こっていたことはなにか、メカニズムが解析できると良い。
- ・データベースが国際標準となる見通しがやや不明確。
- ・左淡蒼球 – 右被殻の機能的結合性の向上が寛解の神経回路基盤であることを示唆したが、検証をどのように進めるのかを明確にすることが望ましい。うつ病と健常者の弁別モデルを作成したが、その有用性の検証を行うことが望ましい。うつ病の女性症例において手綱核体積と重症度が逆相関することを見出したが、女性に特有であることの説明が望ましい。広島大学が見出したうつ病回路マーカーとの関係を明示することが望ましい。国際連携をどのように推進したかを明示することが望ましい。

**脳とこころの研究推進プログラム事業（戦略的国際脳科学研究推進プログラム）研究開発課題
事後評価報告書**

課題名：	人生ステージに沿った健常および精神・神経疾患の統合 MRI データベースの構築にもとづく国際脳科学連携
代表機関：	東京大学
代表研究者	笠井 清登（教授）
全研究開発期間：	平成 30 年 6 月 28 日から令和 6 年 3 月 31 日

1. 総合評価

大変優れている

2. 評価コメント

<強み>

- ・国際脳の参画機関の連携により、多施設・多疾患の世界最大規模の疾患データベースを構築、今年度中に非制限公開が開始される予定であり、本事業の目標を十分達成している。
- ・質の高いデータベースの構築に加え、大規模なデータベースが一般に公開されたことで、今後の研究の進展が期待できる。
- ・今後の精神疾患研究および高齢者脳研究の基盤となる MRI データ構築に成功した点。
- ・疾患を含む世界規模のデータベースを作り、利用環境を整えることができたのは大きな成果。
- ・参画機関の連携による大規模 MRI データベースの構築がなされ、各機関機器間の標準化が行われ、診断や治療に大きく貢献する成果と思われる。MRI データと他のパラメーターの関連をデータ化していることは、今後の発展性に貢献するであろう。
- ・国際的にも大規模なデータプラットフォーム完成され、なおかつ研究者が利用可能なデータ公開サイトまですすめられたこと。
- ・MRI 撮像を標準化し、多くの研究機関が協力し、大規模なデータベースを構築し、公開した。収集したデータは研究者間で共有され、脳年齢の推定、健常群と患者群の機能的結合性の差異などの分析に利用された。国際連携も進められた。
- ・MRI 脳画像の標準化方法の確立に大きく貢献した。
- ・多施設および中核拠点と連携し、データステータスを一元管理したプラットフォームを構築した。国際脳革新脳とも連携して非制限公開データベースを構築し、高い国際貢献をおこなったといえる。

<弱み>

- ・今後の維持運用体制に関する責任体制などなどの議論が必要。
- ・高齢者データについての今後の見通しと目標についてもう少し説明が欲しいところである。
- ・国際連携によりどのような展開があり、成果が得られたかを明確にすることが望ましい。革新脳マーモセット研究とはどのような連携が図られたのかも明示することが望ましい。解析により疾患理解がどのように進んだのかを明確にすることが望ましい。

**脳とこころの研究推進プログラム事業（戦略的国際脳科学研究推進プログラム）研究開発課題
事後評価報告書**

課題名：	高磁場 MRI を用いたマーモセット・マカク・ヒトの種間比較に関する研究開発
代表機関：	生理学研究所
代表研究者	定藤 規弘（教授）
全研究開発期間：	平成 30 年 6 月 28 日から令和 6 年 3 月 31 日

1. 総合評価

優れている

2. 評価コメント

<強み>

- ・ヒトとサルの 7T MRI の種間比較を行うための画像撮像法、解析法の開発、およびそれらを用いたデータ構築など種間比較研究の基盤を築いた。
- ・7 テスラ MRI を用いてヒトとサルの解析技術基盤を確立し、種間データ集約が可能なデータベースを構築した点。
- ・ヒトとサルを用いた多面的な研究で多くの論文業績を残している。
- ・霊長類でないといけない脳機能マップやパーキンソン病や損傷脳への臨床応用への知見を得られる可能性がある点。
- ・サルを用いた回路操作による報酬情報処理の回路を詳細に明らかにした点は大きな成果。
- ・他個体との連携や運動制御およびその病態メカニズムの理解についながら個別研究に関しては、ヒト研究、サル研究ともに大きな進展があった。また、新たな撮像機材の開発や、撮像データのデータベース化を通じて、今後広く活用される可能性のある研究成果である。論文の刊行状況や若手研究者のキャリア支援も良好である。
- ・カニクイザル、マーモセットにて基盤的な MRI 解剖学的画像並びに機能画像を取得することができ、ヒトでは困難な実験的手法に伴う神経学的な働きの画像データが得られた。
- ・Optogenetic fMRI の確立などの重要な技術開発をはじめ重要かつハイレベルな成果をあげている。
- ・ヒト、非ヒト霊長類を対象とした一線級の研究者がチームを組んで、高磁場 MRI による種間比較の方法論を開発し、運動や社会性の脳回路の機能に関して、それぞれの分担者が質の高い論文を発表した。
- ・大きくは種間比較に向けて、4 つの項目ですすめられそれぞれの成果および成果が出つつあることが評価できる
- ・7 テスラ高磁場 MRI によるヒトとサルの脳画像の種間比較を行なった。3T-7T ズームインシステムを開発した。DREADD 法を用いて、サルの社会的意思決定に関わる内側前頭前野、腹側運動前野、視床下部外側野の役割を明らかにした。脊髄損傷後の慢性期で半球間結合性が低下しており、ヒトとサルで共通であることを見出した。

・社会的意思決定や、脊髄損傷からの回復に関わる回路基盤に関して、サルにおいて興味深い成果が得られている。視床下核のブロックで淡蒼球内節での抑制の復活・症状の軽快が見られ、DBSの機序と考えられるというのは重要な知見だと考えられる。撮像法、解析法に関して、計画にしたがって進められ、成果が上げられている。

・7テスラMRIを用いたヒトとサルの高精細機能画像と解剖画像の取得法を確立し、統合的DBの確立を行った。さらにDREDDと光遺伝学を用いたMRI研究法を開発した。

・高磁場MRIと光遺伝学を組み合わせた神経回路操作技術を開発し、社会行動や意思決定などの制御における皮質-皮質下領域間の活動の意義や種間比較において成果を挙げた。

<弱み>

・種別の研究成果が多く、種間比較の研究は当初の目標を達成できているとは言えない。

・必ずしも種間比較の形になっていない。

・サルの回路操作による研究と高磁場MRIを用いた種間比較が十分結び付けられているとは言えない。

・当初計画に含まれていたサル・ヒトの脳画像撮像・解析プロトコル、データフォーマットの標準化や、データベース化については、完了しておらず継続的な努力が求められる。また国際連携については、計画通りに積極的には行われなかったように推測する。

・課題の研究対象が多岐にわたり、今後脳のどのような機能の種間比較にフォーカスしていくのかの方向性がやや不明確。

・ヒトとその他の霊長類との共通点と差異をさらに明確にしてほしい。

・淡蒼球、視床下核など脳画像の種間比較でどのような差異が明らかになったかを明示し、その意義を明らかにすることが望ましい

**脳とこころの研究推進プログラム事業（戦略的国際脳科学研究推進プログラム）研究開発課題
事後評価報告書**

課題名：	マルチモーダル神経画像による比較霊長類脳コネクトーム
代表機関：	国立研究開発法人理化学研究所
代表研究者	林 拓也（チームリーダー）
全研究開発期間：	平成 30 年 6 月 28 日から令和 6 年 3 月 31 日

1. 総合評価

優れている

2. 評価コメント

<強み>

- ・マカクサル、マーモセット、ヨザル、ヒトの高精度 MRI データの収集、それを達成するための受信コイルの開発、コネクトーム解析技術の開発を行い、種間比較研究の基盤を築いた。
- ・大規模データの収集、高精度脳コネクトーム解析技術の開発を行った点。大規模脳コネクトーム分析により社会性と脳構造の牽連性を検討することに成功した点。
- ・ヒト・マカクサル・マーモセットなど、様々な種間比較を定量的・多面的に行っており、貴重な成果と考える。
- ・サルとヒトの顔認知を含む脳内ネットワークの相同性および明らかにした点。また、発達や加齢についての脳コネクトームの基本的なデータを明らかにした点。
- ・種間をまたいだ多様な形態指標を精密に解析することにより、形態や機能的結合の持つ意味に関して重要な基礎的データを蓄積できたことは重要な成果。
- ・全ての項目で目標が順調に達成された。構造画像にとどまらず、機能的ネットワークの種間の相同性を特定できたことは、非常に大きな成果であると思う。
- ・多様なサル種の高精度 MRI データを獲得したことと、神経関連分子の遺伝的多様性と脳構造との関連、年齢や社会性との関連を解析できたことは、ヒトへの応用と神経科学の発展に寄与できると考えられた。
- ・今後の霊長類動物を用いた前臨床評価系への応用が大いに期待される。
- ・多数の種間 MRI データを収集され、ミエリンマップの作製比較をされたことなど素晴らしい成果である
- ・脳高精度 MRI 画像データの解析により大脳皮質ミエリンマッピングの種間比較を行い、差異を明らかにした。ヨザル、マーモセット、マカクザルの比較で、視覚聴覚野に顕著な違いを認めた。
- ・各種における撮像および解析技術の開発において、成果があげられている。ヒトとマーモセットの脳コネクトーム指標の解析で、加齢や機能が与える影響が、種間共通の変化として同定されたのは興味深い。
- ・ヒト、マカク、マーモセット、ヨザルを対象に大規模な脳画像データを取得し解析を行った。しっかりとした視点で脳画像の種間比較や環境（飼育条件）比較を行っている。
- ・霊長類脳コネクトーム MRI 技術を開発し種間比較における成果をあげた。

<弱み>

- ・論文化が遅れている点
- ・成果の論文化と得られたデータの共同利用のためのシステムの整備については、今後の発展を期待する。
- ・大脳皮質ミエリンマッピングの種間比較の意義を明示することが望ましい。

**脳とこころの研究推進プログラム事業（戦略的国際脳科学研究推進プログラム）研究開発課題
事後評価報告書**

課題名：	マルチスケール脳回路機能解析プラットフォームの構築～回路操作と機械学習を活用した種間双方向アプローチ～
代表機関：	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構
代表研究者	平林 敏行（主幹研究員）
全研究開発期間：	平成 30 年 6 月 28 日から令和 6 年 3 月 31 日

1. 総合評価

大変優れている

2. 評価コメント

<強み>

- ・種間相同性アプローチにより、情動、認知記憶、社会性、慢性疼痛について解析し、トップジャーナルに複数の論文が掲載されており、ヒトの精神神経疾患の治療法に寄与する素晴らしい成果をあげた。
- ・回路操作非ヒト霊長類モデルと患者群を比較し、4つの症状に関わる回路の種間相同性を示した。
- ・サルからヒトへのアプローチを通じて、情動、認知記憶、社会性、慢性疼痛などの疾病と関連が深いと思われる脳内回路を明確に示しており、これまでの臨床的な知見とも整合性が高く、将来的な疾病治療の基礎的データを提供しうる研究である。
- ・霊長類に対する神経回路操作技術の利用とヒトの脳画像研究を有機的に組み合わせ、情動、認知記憶などの4つの領域に対してインパクトの高い成果の報告を行っている。これらの発見は、今後、ヒト患者における臨床介入研究のシーズになる可能性がある。
- ・ニホンザルを用い、化学遺伝学、fMRIなどの基盤的な技術を確立したことに加え、記憶、情動、社会性、疼痛といった生理学的変化を伴う神経の働きについて、部位間の機能的結合を含めた解析を行うことができた。
- ・情動に関する回路研究、特に眼窩前頭皮質と音声情報処理との関連、扁桃体を介するメカニズムを明らかにした点が興味深い。精神疾患研究への具体的な応用が期待される。
- ・情動、認知記憶、社会性、疼痛の4つのテーマにかんして、それぞれすべてサルとヒトとの相同を実証的に検討し、総合的にまとめておられ、わかりやすく、素晴らしいと思います。
- ・DREADD法をマカクザルに適用して、眼窩前頭皮質が音声情動処理に広範な影響を及ぼし、扁桃体を介して自律神経応答を引き起こすことを明らかにした。気分障害患者の安静時 fMRI データを解析し、サルで見出した情動ネットワークの機能的結合の低下を見出し、ヒトにおいても情動処理に関わることを示唆した。サル視覚短期記憶に眼窩前頭皮質から側頭皮質へのトップダウン入力が必要であることを見出した。背外側前頭前皮質から視床背内側核外側部への投射がサル作業記憶に重要であることを示し、作業記憶に顕著な障害が見られる統合失調患者群において両者間の機能的結合が低下していることを見出した。サル扁桃体抑制により餌を分かち合う社会行動が減少し、DMNの機能的結合が低下することを明らかにした。ASD患者群においてDMNの機能的結合と社会的指標とが相関し

ていた。視床痛においてヒトとサルで共通の機能的結合変容が見られることを示した。すなわち、サルを用いた回路操作による回路機能解析結果をヒト精神・神経疾患の病態回路理解に繋げる優れた成果を上げたと評価できる。

・ヒトでの知見に基づくサルでの実験検証およびその逆という双方向のチャレンジングな計画であったが、実際にそうした成果が得られてきている。個々の研究の業績も高い水準である。以上から、高い評価に値すると考えられる。

・情動、認知記憶、社会性、慢性疼痛という精神神経疾患の中核的症状について、サルの回路操作を用いた因果的解析と病態回路研究を推進した。インパクトの高い論文を多数出版した。

・情動、認知記憶、社会性、慢性疼痛に関して、回路特異的操作と機械学習を活用してその生理的制御を明らかにする高い成果を挙げた。

<弱み>

・それぞれの研究成果は目覚ましいものであるが、今回特定した回路が各臨床症状において中核であるのか、また他の神経活動や環境的要因とどのように関連しているのか、といった点についてはまだ明らかではない点も多い。

・ヒトにおいてそれぞれ判別に用いられた指標が適切なものであったかどうか検討されたのかがわからなかった

・特定の回路の機能遮断の影響を解析し必要性を示したが、機能強化による十分性の検証も望ましい。ヒトとサルの研究を統合してトップジャーナルを目指さなかったのは残念である。ヒトとサルの回路の相同性が強調されているが、ヒトに特有な回路や機能に関する知見はどうか。

**脳とこころの研究推進プログラム事業（戦略的国際脳科学研究推進プログラム）研究開発課題
事後評価報告書**

課題名：	脳科学と AI 技術に基づく精神疾患の診断と治療技術開発とその応用
代表機関：	株式会社国際電気通信基礎技術研究所
代表研究者	川人 光男（所長）
全研究開発期間：	平成 30 年 6 月 28 日から令和 6 年 3 月 31 日

1. 総合評価

優れている

2. 評価コメント

<強み>

- ・解析パイプラインを開発し、機能結合ニューロフィードバックの標的となり得るバイオマーカーを得た。
- ・国際脳研究を支える方法論の確立と主要な精神疾患における脳画像バイオマーカー開発を進めることができた。
- ・バイオマーカーの開発については、予測力の高さや臨床症状との合致性の高さなど、これまでのバイオマーカーのレベルを超えた開発がなされたと考えられる。また、撮像数の多さによって、国際能全体への貢献も大きかった。
- ・fMRI の大規模データベースに基づき、AI を駆使し、多様な精神疾患、脳機能のバイオマーカーを開発したことは、種々の脳の変化を客観的に評価することを可能とする、優れた研究成果である。
- ・多数の臨床データからのバイオマーカー確立がなされてきたことは大きく評価できる
- ・自閉スペクトラム症、統合失調症、うつ病、慢性疼痛の脳機能結合バイオマーカーを開発した。ニューロフィードバック訓練による機能的結合の変化と症状や認知機能の改善に相関を認めた。
- ・独自技術である DecNef の各疾患における適用性について研究が進められ、安全性と有効性が確認できたこと、うつ病に関して臨床試験プロトコルの作成まで進められたことなど、重要な成果があげられている。バイオマーカーの開発に関しても、計画にしたがって進められ、成果が挙げられている。
- ・精神神経疾患の理解のための安静時機能結合バイオマーカー開発を目指し、解析パイプライン、発達障害・統合失調症・うつ病・慢性疼痛のバイオマーカーを開発した。
- ・安静時 fMRI 大規模データと AI 技術を活用し脳機能結合バイオマーカーの導出に成功し、多くの精神疾患において FCNeF の安全性と有効性を示すなど高い成果をあげたといえる。

<弱み>

- ・ニューロフィードバックの臨床場面における実用化については、当初の目標通り進行しなかった点が見られる。この部分については、本事業において中核となる提案であったために、今後の発展と実用化への努力を引き続きお願いしたい。
- ・各精神疾患と健常群とを判別するバイオマーカーを一定程度見出すことはできたが、精神疾患間の判

別がどの程度可能となるか。この点の検証が今後重要である。

- ・ニューロフィードバックの方は、今後の検討がさらに必要な段階
- ・全ての患者さんで訓練が成功するとは限らず、訓練の負担が大きいなど、さまざまな改善が必要であることも明らかになった。

**脳とこころの研究推進プログラム事業（戦略的国際脳科学研究推進プログラム）研究開発課題
事後評価報告書**

課題名：	非線形動力学に基づく次世代 AI と基盤技術に関する研究開発
代表機関：	東京大学
代表研究者	合原 一幸（特別教授）
全研究開発期間：	平成 30 年 6 月 28 日から令和 6 年 3 月 31 日

1. 総合評価

優れている

2. 評価コメント

<強み>

- ・AI を活用し、様々な疾患の診断、治療法の開発に応用可能な脳型アルゴリズムや高次元データ解析手法を確立した点。
- ・最先端の AI・機械学習技術をこの分野に応用した功績は大きい。論文業績・アウトリーチも十分。
- ・国際脳研究における精神疾患の解析の基盤となる解析手法の研究開発を行い、さらなる新技術の開発につながる研究を行った。
- ・新世代の AI の開発などデータ処理に関する実用可能な新しい提案が複数なされた。このような領域は今後脳研究の成果を社会実装するにあたりおおきな力になることが期待される。
- ・脳画像データから、疾患の分類や状態の推定を可能にするバイオマーカーの開発、ひいては脳病態メカニズムの理解の発展において、本グループが果たした役割は非常に大きい。研究グループ内にとどまらず、国際脳の様々なグループとの共同によって全体に共通するハーモナイズプロトコルの作成や、疾患の脳機能的バイオマーカーの開発に大きな貢献があった。発表論文のインパクトの高さおよび本数の多さ、若手研究者のキャリアパス支援、アウトリーチ活動の積極性などは特筆に値する。
- ・神経関連のデータベースと AI を駆使し、新しい脳型アルゴリズムを開発したことで、様々な社会実装への可能性が期待できる。論文発表、研究成果のアウトリーチ活動も活発に行われている。
- ・脳の非線形動力学に着目して数理的深みのある研究が実行され、十分な成果を上げた。特に、リザーバー計算の拡張に関する成果は、今後の応用性が高い。
- ・脳の非線形動力学に着目した独自の AI 研究を国内外の研究者と協力して進め、極めて多数の論文を多分野の学術誌に発表した。今後の発展も期待できる。recurrent neural network による脳型アルゴリズムの社会実装、うつ病のバイオマーカー開発も進んだ。
- ・実施体制が整っている
- ・リザーバー計算法の改良、非線形因果解析手法、高次元データを活用した予測手法、新たなニューラルネットワークの数理モデルの開発など成果を上げた。数理モデルの実装として、神経回路レベルや脳波レベルでの適用を報告した。高次元時系列脳データ解析の数理的基盤技術を提供した。開発した脳型アルゴリズムや高次元データ解析手法の応用研究に成果を上げた。さらに、国際脳他グループとの連

携により脳波データや fMRI データの解析にも貢献した。

- ・脳の非線形動力学に着目した次世代 AI 研究と、脳の正常と異常に着目した次世代 AI 研究開発を実施した。

- ・領域内外のグループと連携し、非線形動力学による新たな脳型 AI を構築して高い検出精度で表現型の予測に成功した。医療分野への貢献のみならず、リザーブ計算の拡張など次世代 AI の数理基盤となる新規技術の創出にも高い成果があった。

<弱み>

- ・今後、国際脳グループ 1 などで計測された脳データを活用し、本研究で見出された数理的基盤技術を、うつ病以外の精神疾患の高次元時系列データにも適用拡充できるとすばらしい。

- ・代表者らの取り組みは、より予算規模の大きいプロジェクトとして進めるのが相応しいのではないか。

- ・精神疾患への応用の研究部分が興味深いが、具体的にどのようにして導き出されたのか（fMRI のデータからの機械学習を用いた結果）がわかりにくい。

- ・多彩な研究を展開したが、逆に焦点が絞られていない印象がある。次世代 AI 開発に直結した主要な成果を明示することが望ましい。うつ病回路マーカーで貢献したが、開発した数理的モデルによる脳データ解析で新たな発見があれば明示することが望ましい。

**脳とこころの研究推進プログラム事業（戦略的国際脳科学研究推進プログラム）研究開発課題
事後評価報告書**

課題名：	脳科学研究の統合的推進と国際対応に関する事業開発
代表機関：	生理学研究所
代表研究者	鍋倉 淳一（所長）（採択時代表者 井本 敬二）
全研究開発期間：	平成 30 年 11 月 20 日から令和 6 年 3 月 31 日

1. 総合評価

優れている

2. 評価コメント

<強み>

- ・AMED,PSPO と参画者をつなぐ調整・支援、参画者間の連携を推進する会議の開催、IBI の活動での国内参画者のマネージメント、倫理支援、国内外の専門家から一般向けの成果の情報発信など、特にコロナ禍において推進するのは想定外の困難さもあったと想像するが、中核組織としての役割を十分に果たし、国際脳の成功に寄与した。
- ・脳科学研究の国際連携推進および戦略的国際脳科学研究推進プログラム（国際脳）の事業が円滑に実施できるように、的確な支援を行った。
- ・大規模なプロジェクトをまとめる難しい業務であるが、根気よくシステムを構築している。
- ・各種研究調整機能、倫理面の対応などを含めた研究を下支えする部門は、研究プロジェクトに必要なので、今後とも大規模研究プロジェクトの際の参考になる実績と思います。
- ・国際連携における会議体の運営を効率的に行った。
- ・国内の他施設の研究における連携や国際的な脳データプラットフォームとの連携、MRI データベースの開発、研究倫理ガイドラインの策定などにおいて大きな貢献した。国際脳全体の推進において、研究グループ間の連携強化や学術的交流、社会との対話機会の創出などに大きな役割を果たした。
- ・国際脳の各プロジェクトが適切に運用できるよう、十分な支援体制を整えることができた。国内外の動向の情報収集を行って、適切な情報提供を行ったため、生命倫理、動物福祉に関する問題が生じなかったことは高く評価できる。
- ・中核的組織として期待される広範な役割を十分に果たしている。
- ・IBI との連携を軸に、革新脳とも連携しながら、我が国の脳科学研究の国際連携を推進し、国際競争力を高める取り組みを支援した。
- ・国際連携およびヒト脳 MRI データベース構築の実現へ寄与等、評価できると思われる
- ・International Brain Initiative (IBI)などへの国際発信の事務局機能、事業推進支援業務や倫理相談などを担い、国際連携の強化に貢献した。また、Nature 誌の広告特集による国際脳と革新脳事業の成果発信（2023 年）の企画調整を担った。
- ・プログラムの推進に関して、着実に業務を進められたことが認められる。
- ・国際対応に向けた調整業務と倫理相談支援、動向調査などの事務局機能を果たした。

・中核拠点として、IBI をはじめとする国際対応に向けた窓口業務、倫理相談窓口、アウトリーチ活動も含め極めて多岐にわたるマネジメント業務を展開し、プロジェクト全体の発展を底支えする中核拠点として高い成果を挙げた。

<弱み>

- ・HP ページの開設に苦勞はうかがえるが、どれだけの外部研究者に届いているか疑問。例えば、チュートリアルにある動画コンテンツなどは有意義なものが多いが、再生回数が少ないことが残念。
- ・本邦の神経科学の発展にとって、本取り組みのような国際連携支援の枠組み・体制を、期間限定でなく、長期的に維持できるかは重要な問題である（弱みではないが）