

脳科学研究の推進に向けた革新的計測技術の
開発と AI 等による解析の方向性
—専門家ワークショップ検討結果—

2019 年 2 月

文部科学省 科学技術・学術政策研究所
重茂 浩美、本間 央之、鷲見 芳彦、矢口 雅江
相馬 りか、矢野 幸子

【調査研究体制】

重茂 浩美	科学技術予測センター	上席研究官
本間 央之	科学技術予測センター	客員研究官
鷺見 芳彦	科学技術予測センター	客員研究官
矢口 雅江	第2研究グループ	研究員
相馬 りか	科学技術予測センター	客員研究官
矢野 幸子	科学技術予測センター	客員研究官

【Authors】

Hiromi OMOE	Senior Researcher, Science and Technology Foresight Center, National Institute of Science and Technology Policy (NISTEP), MEXT
Nakayuki HOMMA	Affiliated Fellow, Science and Technology Foresight Center, National Institute of Science and Technology Policy (NISTEP), MEXT
Yoshihiko SUMI	Affiliated Fellow, Science and Technology Foresight Center, National Institute of Science and Technology Policy (NISTEP), MEXT
Masae YAGUCHI	Researcher, 2 nd Theory-Oriented Research Group, National Institute of Science and Technology Policy (NISTEP), MEXT
Rika SOMA	Affiliated Fellow, Science and Technology Foresight Center, National Institute of Science and Technology Policy (NISTEP), MEXT
Sachiko YANO	Affiliated Fellow, Science and Technology Foresight Center, National Institute of Science and Technology Policy (NISTEP), MEXT

本報告書の引用を行う際には、以下を参考に出典を明記願います。

Please specify reference as the following example when citing this NISTEP RESEARCH MATERIAL.

「脳科学の推進に向けた革新的計測技術の開発とAI等による解析の方向性—専門家ワークショップ検討結果—」, *NISTEP RESEARCH MATERIAL*, No.280, 文部科学省科学技術・学術政策研究所.

DOI: <http://doi.org/10.15108/rm280>

Hiromi OMOE, Nakayuki HOMMA, Yoshihiko SUMI, Masae YAGUCHI, Rika SOMA, Sachiko YANO, "Future directions of the development for innovative measurement technologies and AI analysis methods for the promotion of Brain Science -From the study of the expert workshop-", *NISTEP RESEARCH MATERIAL*, No.***, National Institute of Science and Technology Policy, Tokyo.

DOI: <http://doi.org/10.15108/rm280>

脳科学研究の推進に向けた革新的計測技術の開発と AI 等による解析の方向性 —専門家ワークショップ検討結果—

文部科学省 科学技術・学術政策研究所

重茂 浩美、本間 央之、鷲見 芳彦、矢口 雅江、相馬 りか、矢野 幸子

要旨

本調査研究は、科学技術予測調査の一環として実施したものであり、科学技術・イノベーション政策において重要研究領域と考えられる脳科学研究に焦点をあて、その推進に向けた革新的な計測技術の開発と AI 等による解析の方向性について専門家ワークショップにて検討した。

まず、専門家へのインタビューと国内外における脳科学プロジェクトの動向分析により、以下 4 つの主要研究開発領域を設定した。①トランスレーショナル・臨床研究、②モデル動物を使った種間比較研究、③全脳イメージング技術開発、④脳科学との融合・横断研究、AI 関連研究。次に、脳科学関連学会連合協賛の専門家ワークショップを開催し、主要研究開発領域毎・実現時期毎に要素技術・システムを抽出・整理した。それら要素技術・システムのうち、2018 年時点で実現していないものを対象として、今後の研究開発の方向性について検討し、22 の科学技術トピックをまとめた。これら 22 の科学技術トピックは、より広く、より横断的にアプローチする科学技術トピック(横断型科学技術トピック、個々人の長期縦断データの取得など)と、より深く、より精緻にアプローチする科学技術トピック(深耕型科学技術トピック、神経回路全体であるコネクトームの解析に関わる手法)の 2 つに大別された。

さらにこの 22 の科学技術トピックについて、その新規性を分析する目的で、2014~2015 年に NISTEP が実施した科学技術予測調査(第 10 回科学技術予測調査)で取り上げられた科学技術トピックと比較した。その結果、上記 22 の科学技術トピックのうち 13 トピックについては、第 10 回科学技術予測調査で取り上げられた科学技術トピックと類似する内容であった。残る 9 つの科学技術トピックのうち、7 つは上記のコネクトーム解析に関わる各種解析手法など粒度が細かい内容を示しており(深耕型科学技術トピック)、新規のものであった。また 2 つの科学技術トピックでは、個性・個体差、及びイメージングと神経回路操作、活動マッピングを統合した新たな実験パラダイムといった、今後脳科学研究を推進する上での新たな視点が示された。前者は個々人の脳の中で起きることとパーソナリティや心理状態との関係を科学的に示すことを目指し、後者は行動や記憶の過程における神経回路ネットワークの動作原理や精神疾患などの病態解明に関する研究の新たな基盤として期待される。

これらの結果より、特定専門領域の重要な要素技術・システムを漏れなく抽出するためには、専門家ワークショップによる詳細分析が有効であることが明らかになった。専門家ワークショップによる分析は、科学技術予測調査を補完する調査としての位置づけが考えられる。

Future directions of the development of innovative measurement technologies and AI analysis methods for the promotion of Brain Science
-From the study of the expert workshop-
Hiromi OMOE, Nakayuki HOMMA, Yoshihiko SUMI, Masae YAGUCHI, Rika SOMA, Sachiko YANO, National Institute of Science and Technology Policy

(NISTEP), MEXT

ABSTRACT

This study focused on Brain Science was conducted as a part of the Science and Technology Foresight (S&T Foresight). In the expert workshop, the future direction of the measurement technologies and AI analysis methods were discussed for the promotion of Brain Science.

First of all, four main research areas were established through a number of interviews with specialists and analyses of research trends; (1) translational and clinical research, (2) cross-species comparative studies using animal models, (3) whole brain imaging, (4) interdisciplinary or integrated study, and AI-related study.

Secondly, the elemental technologies and systems were selected from the 4 main research areas. They were sorted out by the forecasted time of technological realization during the expert workshop, in collaboration with the Union of Brain Science Associations in Japan. As a result, twenty-two topics were selected and these were divided into two major categories. These categories were cross-disciplinary approaches (e.g. long-term personal data collection) and in-depth approaches (e.g. brain connectome analysis).

Finally the twenty-two topics were compared with those of the 10th S&T Foresight. Thirteen of them were quite similar and the remaining seven were not (new topics). Two new topics showed new visions that may promote the future of Brain Science. One will contribute strongly to investigating the activity in the brain and how it effects individuality. The other will establish the experimental paradigms integrating brain imaging technologies, operations of neural circuits and brain activity mapping. This will be used to analyze the mechanisms of behavior and memory and be used to elucidate the pathogenesis of neurological disorders.

From these results, it was demonstrated that an in-depth analysis by expert workshops is effective for selecting important elemental technologies and systems of specific research areas without omission. This analysis can be complementary with the S&T Foresight.

目次

概要	i
本編	1
1. 調査の背景と目的	3
1.1 本調査の位置づけ、目的	3
1.2 科学技術・イノベーション政策における脳科学、AI、ビッグデータ解析技術の重要性	3
1.3 参考資料	5
2. 調査の方法	7
2.1 専門家ワークショップの開催	7
2.1.1 脳科学関連学会連合との連携	7
2.1.2 専門家ワークショップの流れ	7
2.2 専門家ワークショップで提起された科学技術トピックの分析—第 10 回科学技術予測調査で 取り上げられた科学技術トピックとの比較—	9
2.3 参考資料	9
3. 専門家ワークショップの結果	10
3.1 ステップ 1:主要研究開発領域の設定	10
3.2 ステップ 2:専門家ワークショップ参加者の選出	10
3.3 ステップ 3~4:主要研究開発領域毎・技術的実現予測時期毎の要素技術・システム抽出、 要素技術・システム一覧の作成	13
3.4 ステップ 5:今後の研究開発の方向性の設定と科学技術トピックの提起	17
3.4.1 研究開発の方向性 1:症状・症候と脳神経回路との結びつけ	17
3.4.2 研究開発の方向性 2:脳の構造と機能とを含めたコネクトームの理解	21
3.4.3 研究開発の方向性 3:脳科学と AI 研究との連携・融合によるヒトの脳の理解	23
4. 専門家ワークショップで提起された科学技術トピックの分析—第 10 回科学技術予測調査で 取り上げられた科学技術トピックとの比較—	28
4.1 研究開発の方向性「①症状・症候と脳神経回路との結びつけ」の科学技術トピックについて	28
4.2 研究開発の方向性「②脳の構造と機能とを含めたコネクトームの理解」の科学技術トピックに ついて	30
4.3 研究開発の方向性「③脳科学と AI 研究との連携・融合によるヒトの脳の理解」の科学技術トピ ックについて	31
5. 第 11 回科学技術予測調査への反映	33
6. まとめ	35
資料編	37
トランスレーショナル・臨床研究	39
「脳回路計測技術と AI による精神科診断と治療の革新」	39
「変性性認知症の診療に資する脳機能・病態イメージング」	44
質疑応答 トランスレーショナル・臨床研究	49
モデル動物を使った種間比較研究の動向	52

「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」	52
「脳を理解するとは？スパイク信号から神経回路の動作原理を探る」	56
質疑応答:モデル動物を使った種間比較研究	61
全脳イメージング技術開発	63
「高精細全脳イメージング技術の開発と応用—活動神経のアドレス化と定量的構造解析—」...	63
「次世代 CUBIC による全脳全細胞解析および将来展望」.....	66
質疑応答:全脳イメージング技術開発	70
脳科学との融合・横断研究、AI 研究の動向	73
「操作脳科学と意識の機能」.....	73
「非線形動力学に基づく次世代 AI:DNB 理論の応用可能性」	78
「計算神経科学 5.0」	82
「神経科学の知見に基づく人工視覚野の開発」	88
「脳情報の階層性にみる格差問題」	90
「機械学習研究の現状とこれから」	95
我が国における医療研究開発事業の現状と今後の方向性—ファンディングエージェンシーからの 意見—	101
総合討論	104
脳科学研究、計測技術、AI 等解析の動向とりまとめ—樋口座長より—	104
テーマ 1. 症状・症候と脳神経回路との結びつけ	105
テーマ 2. 脳の構造と機能とを含めたコネクトームの理解	115
テーマ 3. 脳科学と AI 研究との連携・融合による今後の研究の方向性.....	118
謝辞.....	128
調査体制、執筆担当.....	129

概要

本調査研究は、科学技術予測調査の一環として実施したものであり、科学技術・イノベーション政策において重要と考えられる脳科学研究に焦点をあて、その推進に向けた革新的な計測技術の開発とAI等による解析の方向性について専門家ワークショップにて検討した。

まず、専門家へのインタビューと国内外における脳科学プロジェクトの動向分析により、4つの主要研究開発領域を設定した。それら主要研究開発領域に属する要素技術・システムのうち、2018年時点で実現していないものを対象に今後の研究開発の方向性について検討し、22の科学技術トピックをまとめた。

さらにこの22の科学技術トピックについて、その新規性を分析する目的で、NISTEPが2014～2015年に実施した科学技術予測調査(以下、第10回科学技術予測調査)で取り上げられた科学技術トピックと比較した。

本調査結果は、第11回科学技術予測調査でのデルファイ調査において、科学技術トピック(研究開発課題)を設定する際に活用した(デルファイ調査は、2019年2月20日より実施)。

1. 科学技術・イノベーション政策における脳科学、AI、ビッグデータ解析技術の重要性－世界的動向、日本での課題と取組状況、研究特性の3つの観点から－

超高齢社会を迎えた我が国では、健康寿命の延伸が大きな課題である。健康・医療・介護分野における研究開発とその成果の社会適用が求められており、その中でも脳科学は主要な研究領域の一つとして位置づけられている。その大きな理由として、疾病による社会負担の大きさを示す障害調整生命年(disability adjusted life years, DALY)を指標とした場合、日本を含む先進国では、脳科学の対象である精神・神経疾患が最大の原因となっていることが挙げられる(2009年に発表された世界保健機構(WHO)の統計より)。具体的な例では、認知症やうつ病はがんとは異なり死因としては現れにくい、日常生活や労働の質の大幅な低下をもたらしており、健康社会への負のインパクトが高い疾患であることが知られている。

また脳科学は、健康・医療・介護分野はもとより、教育・訓練、事業戦略まで出口が広く、多様な社会貢献が可能であることも、重要視される理由となっている。加えて脳科学は、人間とは何か、心とは何かという人類の永遠の問いに答えられる学問であり、基礎研究として重要な位置づけにあることは論をまたない。さらに脳科学は、Gサイエンス学術会議の共同声明「脳の理解、疾病からの保護、国際的な脳関連リソースの開発」の例にみるように、国際的な科学技術政策において注目されている。

近年の脳科学研究では、米国のBRAIN Initiativeや、同年にEUフラッグシッププロジェクトに採択されたHuman Brain Projectなど、世界的に大型の研究事業が展開されている。我が国でも、2015年に設立した国立研究開発法人日本医療研究開発機構(以下、AMED)では、9つの統合プロジェクトの一つとして「脳とこころの健康大国実現プロジェクト」を推進している。これら脳科学研究事業では、近年の計測技術やICTの進展を見据えて、脳情報の読み出しや制御に関する革新的な技術の開発により高精度な大規模データが蓄積・共有されるとともに、脳の理論や計算機科学を

活用した融合型研究が推進されている。

一方、我が国の科学技術・イノベーション政策の柱となる第 5 期科学技術基本計画に目を向け、サイバー空間とフィジカル空間(現実社会)が高度に融合した「超スマート社会」(Society5.0)を目指して、AI やビッグデータ解析技術等(以下、AI 等解析技術)を強化する取組が進められ、脳科学と AI 研究との連携・融合による次世代 AI の開発が推進されている。総じて、日本の目指す社会の実現に向けて脳科学や AI 等解析技術が大きく貢献すると期待されている。

2. 脳科学研究における計測技術と AI 等による解析に関わる主要研究開発領域の設定

専門家へのインタビューと、欧米をはじめとする海外の脳科学プロジェクトの動向、及び文部科学省がとりまとめた「国際連携を見据えた戦略的脳科学研究の推進方策について一中間とりまとめ」(科学技術・学術審議会 研究計画・評価分科会／学術分科会 脳科学委員会 国際連携を見据えた戦略的脳科学研究推進に関する作業部会、2017 年 8 月 1 日)の情報を参考にして、以下4つの主要研究開発領域を設定した。

- トランスレーショナル・臨床研究
- モデル動物を使った種間比較研究
- 全脳イメージング技術開発
- 脳科学との融合・横断研究、AI 関連研究

3. 専門家ワークショップによる脳科学研究の方向性と研究開発課題(科学技術トピック)の提起

3-1 専門家ワークショップの開催

我が国の脳科学関連学会を代表する組織である脳科学関連学会連合の協賛の下、脳科学における計測技術と AI 等での解析をテーマとして、2018 年 3 月 29 日に NISTEP にて専門家ワークショップを開催した。座長は樋口輝彦氏(国立精神・神経医療研究センター・名誉理事長、文部科学省科学技術・学術審議会研究計画・評価分科会／学術分科会 脳科学委員会 委員長)、副座長は松田哲也氏(玉川大学脳科学研究所／大学院脳科学研究科教授、文部科学省研究振興局学術調査官)に担当いただいた。

専門家ワークショップでは、2. で示した4つの主要研究開発領域の現行事業に参画する専門家、脳科学関連学会連合の専門家に加えて、脳科学研究事業を支援する内閣官房健康・医療戦略室、文部科学省研究振興局ライフサイエンス課、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の担当者が参加した(総計 36 人の外部専門家等、NISTEP スタッフを除いた人数)。

3-2 主要研究開発領域毎・技術的実現予測時期毎の要素技術・システム抽出

概要図表 1 に示す 12 人の外部専門家からの説明を基に、2. で示した主要研究開発領域毎、及び技術的実現時期毎に要素技術・システムを整理した。技術的実現時期は以下の 3 つに分けた。①2018 年時点で実現済、②専門的観点から、2025 年頃までに実現可能だと考えられる、③実現時期の見当がつかない、あるいは専門的観点から大分先(例えば 2030 年以降)に実現可能だと考えられる。

概要図表 1 主要研究開発領域毎・技術的実現時期毎の要素技術・システムに関する説明

主要研究開発領域	説明タイトル	説明者氏名 (敬称略)	説明者所属・ポジション
トランスレーショナル・臨床研究の動向	脳回路計測技術とAIによる精神科診断と治療の革新	笠井 清登	東京大学大学院医学系研究科精神医学・教授
	変性性認知症の診療に資する脳機能・病態イメージング	樋口 真人	量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部脳疾患トランスレーショナル研究チーム・チームリーダー
モデル動物を使った種間比較研究の動向	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	林 拓也	理化学研究所 生命機能科学研究センター 脳コネクトミクスイメージング研究チーム・チームリーダー
	脳を理解するとは？スパイク信号から神経回路の動作原理を探る	磯村 宜和	玉川大学脳科学研究所基礎脳科学研究センター・教授
全脳イメージング技術開発の動向の紹介	高精細全脳イメージング技術の開発と応用ー活動神経のアドレス化と定量的構造解析	橋本 均	大阪大学薬学研究科神経薬理学分野・教授
	次世代CUBICによる全脳全細胞解析および将来展望	真野 智之	東京大学大学院医学系研究科・大学院生 ※上田 泰己教授(東京大学大学院医学系研究科機能生物学専攻システムズ薬理学教室)代理
脳科学との融合・横断研究、AI研究の動向	操作脳科学と意識の機能	川人 光男	株式会社国際電気通信基礎技術研究所(ATR)脳情報通信総合研究所・所長
	非線形動力学に基づく次世代AI: DNB理論の応用可能性	合原 一幸	東京大学生産技術研究所・教授
	計算神経科学5.0	石井 信	京都大学大学院情報学研究所システム科学専攻・教授
	神経科学の見解に基づく人工視覚野の開発	岡田 真人	東京大学大学院新領域創成科学研究科複雑理工学専攻・教授
	脳情報の階層性にみる格差問題	池谷 裕二	東京大学大学院薬学系研究科薬品作用学教室・教授
	機械学習研究の現状とこれから	杉山 将	理化学研究所 革新知能統合研究センター・センター長/東京大学 大学院新領域創成科学研究科・教授

3-3 研究開発の方向性と研究開発課題(科学技術トピック)の提起

3-2 の技術的実現時期②と③に該当する要素技術・システムを対象として、今後の研究開発の方向性を以下の 3 つにとりまとめた。①症状・症候と脳神経回路との結びつけ、②脳の構造と機能とを含めたコネクトームの理解、③脳科学と AI 研究との連携・融合によるヒトの脳の理解。

さらに、これら3つの方向性毎に計 22 の研究開発課題(以下、科学技術トピックと呼ぶ)を提起した。方向性①では 9 つ、方向性②では 7 つ、方向性③では 6 つの科学技術トピックが挙げられ、これらの科学技術トピックは、より広く、より横断的にアプローチする科学技術トピック(横断型科学技術トピック:以下「横断型」と記載する、個々人の長期縦断データの取得など)と、より深く、より精緻にアプローチする科学技術トピック(深耕型科学技術トピック:以下「深耕型」と記載する、コネクトーム解析に関わる手法の技術的発展)に大別された。

概要図表 2 専門家ワークショップで提起された 22 の科学技術トピック(研究開発の方向性毎)

研究開発の方向性	研究開発の方向性の内容	科学技術トピックのタイプ	科学技術トピック
①症状・症候と脳神経回路との結びつけ	疾患と健常をどうつなげていくか、回路を結びつけていくかという観点で、AI 等を使った今後の研究が望まれるが、ただ単に患	横断型	科学技術トピック1 ・正常、未病、疾患をラベリングするための技術開発(機能的バイオマーカー等の開発)

	<p>者と健常者を2群に分けて、その違いを AI で分析するのではなく、さまざまなモダリティ（科学的評価手段）のデータを使いながら、疾患と健常の中間領域も考慮に入れつつ、さらに層別化するというアプローチが、今後、精神・神経疾患の理解に重要。</p>	<p>科学技術トピック2 ・時系列的な症状・症候データの取得</p> <p>科学技術トピック3 ・個々人の長期縦断データの取得と疾患との因果関係の解明（正常・疾患を問わず長期縦断データを取得し、ビックデータ解析して正常から疾患に至るまでの遷移を解析して、疾患との因果関係を解明）</p> <p>科学技術トピック4 ・ビックデータ解析のための、臨床症状や環境要因に関するデータの整備</p> <p>科学技術トピック5 ・先制医療に向けた、疾患横断的・疾患非特異的なデータの網羅的な取得とAIでの解析（カテゴリ付与）、データベースの構築</p> <p>科学技術トピック6 ・全体傾向のみならず、個性・個体差を考慮に入れた研究（個人個人の脳の中でどんなことが起きて、それがパーソナリティや心理状態などにつながるのかということを示す科学的に示す研究）</p> <p>科学技術トピック7 ・病態レベルを判断するための指標、治験での被験者を層別化するための指標の設定</p> <p>科学技術トピック8 ・神経変性疾患に対する先制医療に向けた診断・治療に関する研究開発</p> <p>科学技術トピック9 ・ヒトの死後脳の解析や透明化技術の開発、長期全脳活動データが収集可能なウェアラブルデバイスの開発など、ヒトの脳情報を解析していく上での基盤技術や革新的技術の開発</p>
<p>②脳の構造と機能とを含めたコネクトーム理解</p>	<p>神経回路の計測技術がいろいろ開発・活用されていることにより、構造的なコネクトームがわかってきているが、一方で、機能も含めたコネクトームについてはそれほど研究が進んでおらず、今後の課題となっている。</p> <p>脳の構造と機能とを含めてコネクトームを理解する上では、速く、広く、深く、多くのデータをとることが必要であり、脳科学において旧来から使われている電気生理学的手法と、近年著しく進展しているカルシウムイメージングの長所・短所を踏まえつつ、それら技術を発展させ、双方補完的に活用していくことが有効。</p>	<p>深耕型</p> <p>科学技術トピック10 ・電気生理学的手法、カルシウムイメージングで、脳の多領域において長時間計測することで得られた神経活動データと行動との対応付け</p> <p>科学技術トピック11 ・同時多点データの取得が可能な電極を用いた新たな電気生理学的手法の開発</p> <p>科学技術トピック12 ・脳の深部での十分なデータ取得が可能なカルシウムイメージングの開発</p> <p>科学技術トピック13 ・時間解像度と空間解像度の双方を満たす新たなカルシウムイメージングの開発</p> <p>科学技術トピック14</p>

			<ul style="list-style-type: none"> ・普及・安定した技術による(例えば極微細蛍光内視鏡)、大量データの取得
			科学技術トピック15 <ul style="list-style-type: none"> ・いろいろな症状や機能をレギュレートする要の脳細胞の特定
			科学技術トピック16 <ul style="list-style-type: none"> ・回路操作による構造変化を観察して機能をみるアプローチ法の開発
③脳科学とAI研究との連携・融合によるヒトの脳の理解	脳科学とAI研究が連携することにより、ヒトの学習能力の特異性(情報処理が非常に速いことやtransferability(転移できること、転移学習)を有すること等)を解明するための研究が進展する。また新たな脳型アルゴリズムを構築して次世代のAIを開発することにも貢献すると共に、それをヒトの脳の動作原理のより深い理解にフィードバック出来ると期待される。	横断型	科学技術トピック17 <ul style="list-style-type: none"> ・操作脳科学の確立と意識の研究への応用
			科学技術トピック18 <ul style="list-style-type: none"> ・ヒトの高い学習能力の理解とAI開発への応用、計算科学の様々な分野への応用
			科学技術トピック19 <ul style="list-style-type: none"> ・ヒトの脳機能ネットワークの理解
			科学技術トピック20 <ul style="list-style-type: none"> ・イメージングと操作、活動マッピングを統合した新たな実験方法論(パラダイム)の確立
			科学技術トピック21 <ul style="list-style-type: none"> ・過剰適合(オーバーフィッティング)の克服など、ディープラーニングを発展させるための技術開発
			科学技術トピック22 <ul style="list-style-type: none"> ・ヒトの脳の老化に関わる指標の設定

4. 専門家ワークショップで提起された科学技術トピックの分析

—第10回科学技術予測調査で取り上げられた科学技術トピックとの比較—

専門家ワークショップで提起された科学技術トピックの新規性を分析する目的で、3.3 に示した22科学技術トピックが、第10回科学技術予測調査で既出しているかを調べた。

22科学技術トピックのうち13トピックについては、第10回科学技術予測調査^{*}で取り上げられた科学技術トピックと類似する内容であった。これら13科学技術トピックは、専門家の間では以前から研究開発の重要性が認知されていたところを、専門家ワークショップにて改めて提起されたと考えられる。

残る9科学技術トピックのうち、7トピックはコネクトーム解析に関わる手法の直近の技術的発展に関わるものであり、これら科学技術トピックは粒度が細かく深耕型であり、第10回科学技術予測調査には見られなかった。さらに残りの2つの科学技術トピックでは、個性・個体差、及びイメージングと神経回路操作、活動マッピングを統合した新たな実験方法論(パラダイム)といった、今後脳科学研究を推進する上での新たな視点に関わる内容が示された。

これらの結果より、特定専門領域の重要な要素技術・システムを漏れなく抽出するためには、専門家ワークショップによる詳細分析が有効であることが明らかになった。2017年度より実施している第11回科学技術予測調査では、7分野を対象に広範なデルファイ調査を実施する予定であるが(第1回アンケート調査は2019年2月20日より実施)、このデルファイ調査を補完する調査として、本調査のような専門家ワークショップを活用した深掘調査が有益だと考えられる。

以下に研究開発の方向性毎に分析結果を記す。

※第 10 回科学技術予測調査 (NISTEP が 2014～2015 年に実施、NISTEP 調査資料 240 を参照のこと)

当該調査においては、分野別調査として以下の 8 分野を設定し、各分野 10 名程度の専門家により、将来に実現が期待される 932 の科学技術トピックを設定した。その 932 の科学技術トピックに対して、研究開発特性等を質問項目とした専門家アンケート調査を実施し、4,309 名から回答を得た。8 分野は以下の通り。①ICT・アナリティクス、②健康・医療・生命科学、③農林水産・食品・バイオテクノロジー、④宇宙・海洋・地球・科学基盤 (量子ビーム、データサイエンス、計測)、⑤環境・資源・エネルギー、⑥マテリアル・デバイス・プロセス、⑦社会基盤、⑧サービス化社会

4-1 研究開発の方向性「①症状・症候と脳神経回路との結びつけ」の科学技術トピック

9 科学技術トピックの中で 8 トピックが、第 10 回科学技術予測調査における健康・医療・生命科学分野と ICT 分野の科学技術トピックとして採択されていた。概要図表 3 の通り、これらの科学技術トピックは完全に同一ではなく、類似の要素技術やシステムの研究開発を示していた。

この 8 科学技術トピックは、ヒトの症状・症候データや個々人の長期縦断データといった健康・医療・生活に関わるビックデータの取得・解析・利活用に関するもの、神経変性疾患に関するもの、機能的バイオマーカーに関するもの、病態レベルの判断や治験の層別化のための指標に関するもの、ヒトの脳情報を解析するための基盤・革新的技術に関するものに分けられた。これらの科学技術トピックのなかでは、脳情報を含めたヒトの健康・医療・生活全般の計測データに関するトピックが多く取り上げられ、ビックデータ解析の重要性が改めて示唆された。

残る 1 トピックは、個性・個体差の研究に関する科学技術トピックであり、個々人の脳の中で起きることとパーソナリティや心理状態との関係を科学的に示すことを目指したトピックである。この科学技術トピックは、第 10 回科学技術予測調査にはなく、新規トピックである。上記で示したヒトの健康・医療・生活全般の計測データに関する科学技術トピックと考え合わせると、ビックデータ解析で全体傾向を導き出すための研究と、一人一人への個別解を出すための研究とをバランスよく進めていく、言わば脳科学研究全体で「木も森もバランス良く見る」ことが肝要だと考えられる。

概要図表 3 研究開発の方向性「①症状・症候と脳神経回路との結びつけ」の科学技術トピックの比較

専門家ワークショップ	第 10 回科学技術予測調査	
科学技術トピック	分野	科学技術トピック
科学技術トピック 1 ・正常、未病、疾患をラベリングするための技術開発 (機能的バイオマーカー等の開発)	健康 医療 ※1	・予防医療・先制医療に資する、動的ネットワークバイオマーカーを用いた疾病発症・病態悪化の予兆検出 (注) 動的ネットワークバイオマーカー: 個々の単一のバイオマーカーとしての性能は高くなくても、それらのネットワークとしては極めて高機能な、複雑系数理モデル学に基づく新しい概念のバイオマーカー
科学技術トピック 2 ・時系列的な症状・症候データの取得 科学技術トピック 3 ・個々人の長期縦断データの取得と疾患	健康 医療	・ゲノム・診療情報、およびウェアラブルセンサーやスマートデバイスにより得られる生体・行動情報を継続的に収集した健康医療データベース (大規模コホート研究の推進に資する)

<p>との因果関係の解明(正常・疾患を問わず長期縦断データを取得し、ビックデータ解析して正常から疾患に至るまでの遷移を解析して、疾患との因果関係を解明)</p> <p>科学技術トピック 4</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ビックデータ解析のための、臨床症状や環境要因に関するデータの整備 <p>科学技術トピック 5</p> <ul style="list-style-type: none"> ・先制医療に向けた、疾患横断的・疾患非特異的なデータの網羅的な取得と AIでの解析(カテゴリ付与)、データベースの構築 	<p>ICT ※2</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・個人ゲノム情報、臨床情報、生活行動情報、環境情報などの統合による、個人単位での疾病発症・重症化予測、生活習慣改善介入、診断や治療効果判定を可能にする情報システム ・ライフログデータや身体データを大量に蓄積し、個人の日常的なデータの記録・管理・検索・分析する技術(ナチュラルユーザインタフェースで利用できるウェアラブルな外部脳機能システムとして提供される) ・医療・食生活・運動など個人に関するあらゆる健康データを解析し、予測・予防医療を行うサービス
<p>科学技術トピック 6</p> <ul style="list-style-type: none"> ・全体傾向のみならず、個性・個体差を考慮に入れた研究(個人個人の脳の中でどんなことが起きて、それがパーソナリティや心理状態などにつながるのかということを科学的に示す研究) 		<p>該当なし</p>
<p>科学技術トピック 7</p> <ul style="list-style-type: none"> ・病態レベルを判断するための指標、治験での被験者を層別化するための指標の設定 	<p>健康医療</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・神経変性疾患(筋萎縮性側索硬化症(ALS)等)の病態進行を反映するバイオマーカー ・うつ病の脳病態による亜型診断分類に基づく、即効性で再発のない新規抗うつ治療法 ・分子薬理知識や生体分子相互作用および患者ゲノムに関する情報に基づく、医薬品の個人別副作用リスクの知的推論アルゴリズムを実装した情報システム
<p>科学技術トピック 8</p> <ul style="list-style-type: none"> ・神経変性疾患に対する先制医療に向けた診断・治療に関する研究開発 	<p>健康医療</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・脂質、蛋白質等の細胞内蓄積の障害による、進行性神経筋疾患(ミトコンドリア病等)に対する発症予防及び進行を遅らせるための治療法 ・神経変性疾患(アルツハイマー病等)における細胞内凝集体形成の抑制に基づく、神経変性疾患の発症予防法と治療法 ・神経変性疾患(筋萎縮性側索硬化症(ALS)等)の病態進行を反映するバイオマーカー ・次世代シーケンサーを用いた全ゲノム解析に基づく、神経筋疾患(筋萎縮性側索硬化症(ALS)等)患者の新たな診断・治療法 ・認知症の発症前バイオマーカーに基づく、発症予防に繋がる先制医療 ・幹細胞移植による、中枢神経回路網の機能不全(パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)等)に対する治療法
<p>科学技術トピック 9</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ヒトの死後脳の解析や透明化技術の開発、長期全脳活動データが収集可能なウェアラブルデバイスの開発など、ヒトの脳情報を解析していく上での基盤技術や革新的技術の開発 	<p>健康医療</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・脳機能を細胞レベルで非侵襲的に測定できるイメージング技術

※1 健康・医療・生命科学分野の略、 ※2 ICT・アナリティクス分野の略

4-2 研究開発の方向性「②脳の構造と機能とを含めたコネクトームの理解」の科学技術トピック

7 科学技術トピックのいずれも、第 10 回科学技術予測調査では取り上げられなかった。これらは、電気生理学的手法やカルシウムイメージングなどコネクトーム解析に関する手法の内容を示しており、言わば粒度の細かい深耕型科学技術トピックである。

第 10 回科学技術予測調査の健康・医療・生命科学分野では、広範な専門領域をカバーする目的で、幾つかの手法を包含する粒度の粗い科学技術トピックを採択したため、上記 7 トピックのような粒度のより細かい深耕型科学技術トピックと直接結びつかなかったと考えられる。しかしながら、これら 7 深耕型科学技術トピックは、概要図表4に示す第 10 回科学技術予測調査の科学技術トピックを実現するための要素技術として位置づけられる。

概要図表4 研究開発の方向性「②脳の構造と機能とを含めたコネクトームの理解」の科学技術トピックの比較

専門家ワークショップ	第 10 回科学技術予測調査	
科学技術トピック	分野	科学技術トピック
科学技術トピック 10 ・電気生理学的手法、カルシウムイメージングで、脳の多領域において長時間計測することで得られた神経活動データと行動との対応付け 科学技術トピック 11 ・同時多点データの取得が可能な電極を用いた新たな電気生理学的手法の開発 科学技術トピック 12 ・脳の深部での十分なデータ取得が可能なカルシウムイメージングの開発 科学技術トピック 13 ・時間解像度と空間解像度の双方を満たす新たなカルシウムイメージングの開発 科学技術トピック 14 ・普及・安定した技術による(例えば極微細蛍光内視鏡)、大量データの取得 科学技術トピック 15 ・いろいろな症状や機能をレギュレートする要の脳細胞の特定(疾患やコンテキスト依存的に、比較的少数の脳細胞が要の機能を果たしている可能性あり) 科学技術トピック 16 ・回路操作による構造変化を観察して機能をみるアプローチ法の開発	健康医療※	・記憶・学習、認知・情動など特定の脳機能を支える神経基盤の全容解明 ・神経回路網およびシナプスでの神経伝達物質を介する情報処理機構の全容解明 ・ニューロン-グリア相互作用における分子機構の全容解明 ・神経回路網の発生、成熟、維持、老化における分子機構の全容解明

※ 健康・医療・生命科学分野の略

4-3 研究開発の方向性「③脳科学と AI 研究との連携・融合によるヒトの脳の理解」の科学技術トピック

6 科学技術トピックの中で 5 トピックが、第 10 回科学技術予測調査における健康・医療・生命科学分野と ICT 分野の科学技術トピックとして採択されていた。概要図表 5 の通り、これらの科学技術トピックは完全に同一ではなく、類似の要素技術やシステムの研究開発を示していた。

特に「ヒトの高い学習能力の理解と AI 開発への応用、計算科学の様々な分野への応用」については、第 10 回科学技術予測調査では 6 科学技術トピックが採択されており、専門家の間では以前から研究開発の重要性が認知されていたと考えられる。意識の研究に関する科学技術トピック、ヒトの脳機能ネットワーク、ヒトの脳の老化に関する科学技術トピックについても、第 10 回科学技術予測調査でも類似した科学技術トピックが採択されていることから、専門家間で重要視されてきたところを専門家ワークショップにて改めて提起されたと考えられる。

一方、科学技術トピック「イメージングと神経回路操作、活動マッピングを統合した新たな実験パラダイムの確立」は、第 10 回科学技術予測調査にはなく新規トピックである。イメージング、神経回路操作、活動マッピングの 3 手法それぞれの開発状況は目を見張るものがあるが、有機的に結びつけるまでには至っていないのが現状であると考えられる。この科学技術トピックは、行動や記憶の過程における神経回路ネットワークの動作原理や精神疾患などの病態解明に関する研究の新たな基盤として期待される。

概要図表 5 研究開発の方向性「③脳科学と AI 研究との連携・融合によるヒトの脳の理解」の科学技術トピックの比較

専門家ワークショップ	第 10 回科学技術予測調査	
科学技術トピック	分野	科学技術トピック
科学技術トピック 17 ・操作脳科学の確立と意識の研究への応用	健康医療 ※1	・意識、社会性、創造性等の高次の精神機能における神経基盤の全容解明
科学技術トピック 18 ・ヒトの高い学習能力の理解と AI 開発への応用、計算科学の様々な分野への応用	健康医療	・記憶・学習、認知・情動など特定の脳機能を支える神経基盤の全容解明
		・神経回路網およびシナプスでの神経伝達物質を介在する情報処理機構の全容解明
		・ニューロン-グリア相互作用における分子機構の全容解明
	ICT ※2	・100 億のニューロンと 100 兆のシナプスを有し人間の脳と同等の情報処理を行うことのできるニューロシナプティックシステム
		・脳における知的処理の理論的解明とそのモデル化による、脳の能力の限界の解明
		・エクサ～ゼタバイトスケールの HPC・ビッグデータ処理技術の社会現象・科学・先進的ものづくりなどへの適用による革新(例: 全地球規模社会シミュレーション・病理診断や治療に繋がる脳や人体の機能シミュレーション・通常のシミュレーションの数万倍の大量な計算を要する逆問題を解くことによる設計最適化)
科学技術トピック 19 ・ヒトの脳機能ネットワークの理解	健康医療	・神経回路網およびシナプスでの神経伝達物質を介在する情報処理機構の全容解明
		・ニューロン-グリア相互作用における分子機構の全容解明

科学技術トピック 20 ・イメージングと神経回路操作、活動マッピングを統合した新たな実験方法論(パラダイム)の確立	ICT	該当なし
科学技術トピック 21 ・過剰適合(オーバーフィッティング)の克服など、ディープラーニングを発展させるための技術開発	ICT	・100 億のニューロンと 100 兆のシナプスを有し人間の脳と同等の情報処理を行うことのできるニューロシナプティックシステム
科学技術トピック 22 ・ヒトの脳の老化に関わる指標の設定	健康 医療	・神経回路網の発生、成熟、維持、老化における分子機構の全容解明

※1 健康・医療・生命科学分野の略、 ※2 ICT・アナリティクス分野の略

5. 第 11 回科学技術予測調査への反映

本調査で提起された 22 の科学技術トピックは、第 11 回科学技術予測調査でのデルファイ調査において科学技術トピックを設定する際に活用した(第 11 回科学技術予測調査については下記 URL を参照のこと)。

第 11 回科学技術予測調査(デルファイ調査・第 1 回アンケート)の実施について(2/20-3/22) 7 つの研究分野別分科会を設置し、専門家による議論を経て、2050 年までを見据えた研究開発課題として約 700 の科学技術トピック(7 分野 59 細目)を設定
<http://www.nistep.go.jp/archives/39853>

具体的には、主に「健康・医療・生命科学」分野と「ICT・アナリティクス・サービス」分野において、脳科学と AI の応用に関する科学技術トピックを設定した。概要図表 6 にて、「健康・医療・生命科学」分野の科学技術トピックを示す。

概要図表 6 第 11 回デルファイ調査における脳科学と AI の応用に関する科学技術トピック(健康・医療・生命科学分野)

細目*	科学技術トピック
脳科学と深く関係する科学技術トピック	
脳科学(精神・神経疾患、認知・行動科学を含む)	ニューロン-グリア回路網の発達・維持・老化機構および情報処理機構の全容解明
	記憶・学習、認知・情動等の脳機能および意識、社会性、創造性等の高次精神機能における神経基盤の全容解明
	統合失調症の脳病態解明に基づく、社会復帰を可能にする新規治療薬
	うつ病・双極性障害の細胞レベルの脳病態分類に基づく、即効性で再発のない新規治療法
	依存症(薬物、アルコール等)に共通な脳病態の解明に基づく、予防法・再発防止法
	自閉スペクトラム症の脳病態に基づく、自律的な社会生活を可能とする治療・介入法
	アルツハイマー病等の神経変性疾患の発症前バイオマーカーに基づく、発症予防および治療に有効な疾患修飾療法
	精神・神経疾患に対する深部脳刺激療法、ニューロフィードバック、ウイルスベクター等を用いた神経回路を標的とした治療法
	神経疾患患者にみられる精神症状や睡眠障害の発症機構の解明による、新規治療法
情動等の脳機能解明に基づく、いじめや不登校への対処法	
生命科学基盤技術(計測技術、データ標準化等を	脳機能を細胞レベルで非侵襲的に測定できるイメージング技術

含む)	
医療機器	全ての皮膚感覚の脳へのフィードバック機能を備えた義手 筋委縮性側索硬化症(ALS)患者等の重度な運動機能障害者の日常生活動作を支援するための、脳活動を直接反映させるニューロリハビリ機器
AIの応用に関する科学技術トピック	
医薬品(再生・細胞医療製品、遺伝子治療製品を含む)	医薬品開発の成功確率を現在比で2倍にする、化合物生成・最適化(有効性・安全性・動態予測を含む)のための人工知能・シミュレーション技術
医療機器	病変部位の迅速識別能力の向上と早期発見が可能となる、非侵襲診断機器(画像など)のコンパクト化とAI導入 次世代手術ロボットとAIによる、外科医の熟練によらない標準化された手技
健康危機管理(感染症、救急医療、災害医療を含む)	電子カルテシステム、検査・処方等医療データや様々なウェブデータを活用した網羅的感染症サーベイランスシステムによる感染症流行予測・警報発出システム マスコガザリング災害における、人工知能による重傷者搬送調整システム
情報と健康、社会医学	日常生活(購買・飲食等)から集積されるライフスタイルビッグデータ(匿名加工情報)活用による健康政策 プレジジョン医療の実現や医療の質向上に資する、ICチップが組み込まれた保険証等による病歴、薬歴、個人ゲノム情報の管理システム ゲノム・診療情報、およびウェアラブルセンサーやスマートデバイスにより得られる生体・行動情報を継続的に収集した健康医療データベース(大規模コホート研究の推進に資する) 医療・介護施設及び在宅における安全を保障する行動識別センサーを活用したモニタリングシステム 生活環境のセンシングやライフログセンシングによる、脳血管障害・心筋梗塞・致命的不整脈などの血管イベントの検知に基づいた救急医療情報システム 医療機器・システムの誤操作や患者状態に合わない設定などに起因する医療過誤の解消に向けた、知的アラート・意思決定支援の人工知能を搭載した医療情報システム 分子薬理知識や生体分子相互作用および患者ゲノムに関する情報に基づく、医薬品の個人別副作用リスクの知的推論アルゴリズムを実装した情報システム
生命科学基盤技術(計測技術、データ標準化等を含む)	予防医療・先制医療に資する、動的ネットワークバイオマーカーを用いた疾病発症・病態悪化の予兆検出技術 タンパク質の一次配列情報およびそのタンパク質に作用する物質の立体構造情報から、活性状態のタンパク質の動的立体構造を推定する技術 研究成果の真正を証明するための、研究により生じた全計測データ・全画像データを記録・保存し、原データとして認証・保証するシステム

※科学技術予測調査では、科学技術トピックの枠組みを「細目」と呼ぶ。

本編

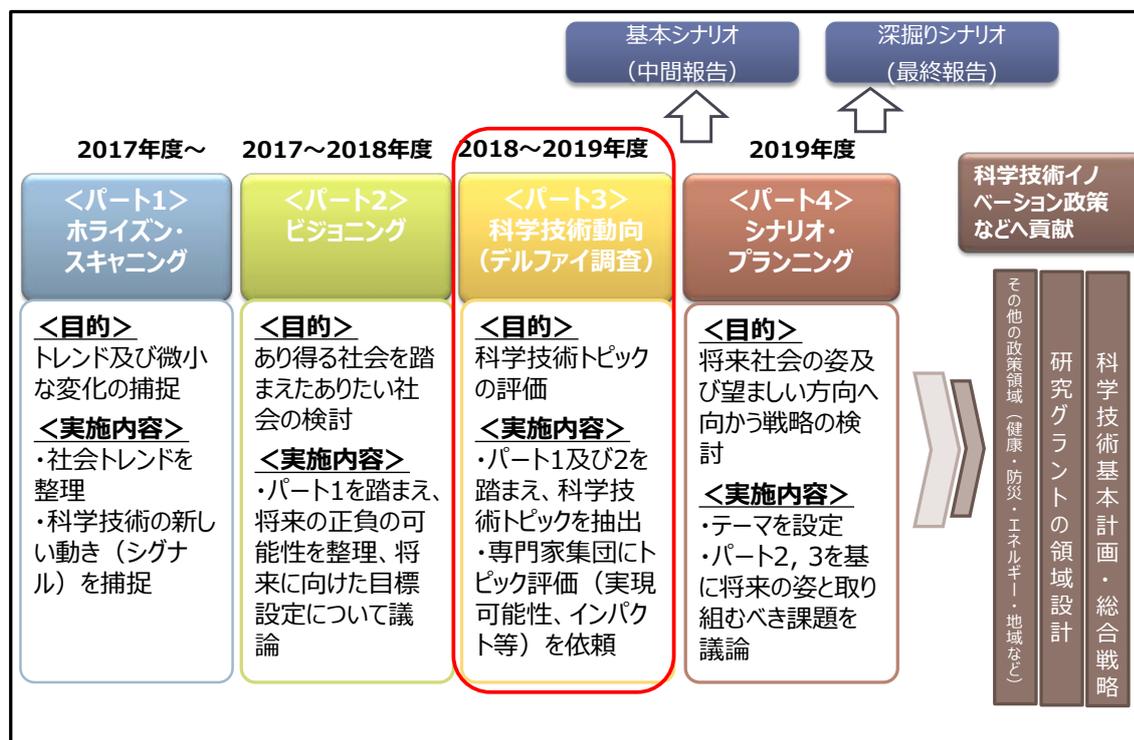
1. 調査の背景と目的

1.1 本調査の位置づけ、目的

科学技術・学術政策研究所は、科学技術の中長期的発展の方向性を把握する目的で、1971年からおよそ5年毎に科学技術予測調査を実施している。2017年には、第6期科学技術基本計画を始めとする科学技術イノベーション政策の検討に資することを目的として、第11回科学技術予測調査を開始した。

第11回科学技術予測調査は、図表1に示すように4つのパートから構成される¹⁾。本調査は、このうちパート3「科学技術動向調査」(以下、デルファイ調査)の関連調査として実施したものである(図表1の赤枠部分)。我が国が目指す社会の実現に必要な特定分野・領域として脳科学を取り上げ(その理由については以下1.2を参照のこと)、専門家ワークショップにより今後の研究開発の方向性を検討して、研究開発課題(本調査では科学技術トピックと呼ぶ)を提案した。さらに本調査では、専門家ワークショップにて提起された科学技術トピックの新規性を分析する目的で(専門家の中で既に広く重要性が認知されていたことが当該ワークショップにて改めて提起されたのか、あるいは当該ワークショップで新たに提起されたのかを確認する目的で)、2014~2015年に実施した第10回科学技術予測調査にて取り上げられた科学技術トピックとの比較を行った。

図表1 第11回科学技術予測調査の構成



1.2 科学技術・イノベーション政策における脳科学、AI、ビッグデータ解析技術の重要性

超高齢社会を迎えた我が国では、健康寿命の延伸が大きな課題となっている。科学技術予測センターが第11回科学技術予測調査の一環として実施したビジョンワークショップにおいても、日本

の目指す未来像の一つとして「Humanity変わりゆく生き方」が取り上げられ、その中の一つに安心・満足・健康社会が描き出された¹⁾。

上記社会の実現に向けて科学技術・イノベーション戦略を検討する上では、特に健康・医療・介護分野における研究開発とその成果の社会適用が求められるところであり、その中でも脳科学は主要な研究領域の一つとして位置づけられる。その大きな理由として、疾病による社会負担の大きさを示す障害調整寿命年 (disability adjusted life years, DALY) を指標とした場合、日本を含む先進国では、脳科学の対象である精神・神経疾患が最大の原因になっていることが挙げられる(2009年に発表された世界保健機構(WHO)の統計より)²⁾。その具体的な例として、認知症やうつ病等はがんと異なり死因としては現れにくい、日常生活や労働の質の大幅な低下をもたらしており、健康社会への負のインパクトが高い疾患であることが知られている。また脳科学は、健康・医療・介護分野はもとより、教育・訓練、事業戦略まで出口が広く、多様な社会貢献が可能であることから大きな期待が寄せられていることも、重要視される理由となっている。さらに脳科学は、人間とは何か、心とは何かという人類の永遠の問いに答えられる学問であり、基礎研究として重要な位置づけにあることは論をまたない。

加えて脳科学研究は、国際的な科学技術政策においても注目されている。例えば、Gサイエンス学会の共同声明では「脳の理解、疾病からの保護、国際的な脳関連リソースの開発」が提案された(2016年2月)。G7伊勢志摩サミットでは、首脳宣言の附属文書「国際保健のためのG7伊勢志摩ビジョン」を通じ、精神・神経疾患の克服にむけた持続的な研究や国際連携の重要性が唱えられている(2016年5月)。

近年の脳科学研究では、米国のBRAIN Initiative³⁾や、同年にEUフラッグシッププロジェクトに採択されたHuman Brain Project⁴⁾など、世界的に大型の研究事業が展開されている。中国、韓国、オーストラリア、カナダなどでも、国家的な脳科学研究事業が具体化されつつある。さらには、脳科学におけるデータ・ツール・リソースを国際的に共有することを目的として、国際的なイニシアティブ(International Brain Initiative)も発足した(2017年12月、正式な発足宣言)⁵⁾。一方、我が国においては、1996年に開始した戦略的創造研究推進事業(CREST)研究領域「脳を知る、守る、創る」をはじめとして、大型の脳科学研究事業を継続的に推進してきた。2015年に設立した国立研究開発法人日本医療研究開発機構(以下、AMED)では、9つの統合プロジェクトの一つとして「脳とこころの健康大国実現プロジェクト」を推進している⁶⁾。

上記の世界的な脳科学研究事業では、近年の計測技術やICTの進展を見据えて、脳情報の読み出しや制御に関する革新的な技術の開発により高精度な大規模データが蓄積・共有されるとともに、脳の理論や計算機科学を活用した融合型研究が推進されている。例えば米国のBRAIN Initiative³⁾では、核磁気共鳴画像(MRI)や脳磁図(MEG)によりヒトのニューロンの連結状態を解明する目的で、NIHが2012年からHuman Connectome Project⁷⁾を実施しており、2016年からは第2期として疾患研究との結びつけ等の取組みが推進されている。欧州のHuman Brain Project⁴⁾では、情報通信技術と生物学を集束することでヒトの脳をシミュレーションすることを目指して、神経科学や臨床科学と共に、計算機科学を推進している。我が国でも、AMEDが2018年度に開始した「戦略的国際脳科学研究推進プログラム」⁸⁾において「人工知能(以下、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」に関する研究開発課題が掲げられ、研究が進められている。

一方、我が国の科学技術・イノベーション政策の柱となる第5期科学技術基本計画に目を向け

でも、サイバー空間とフィジカル空間（現実社会）が高度に融合した「超スマート社会」（Society5.0）を目指して、AI やビッグデータ解析技術等（以下、AI 等解析技術）を強化する取組が進められ、脳科学と AI 研究との連携・融合による次世代 AI の開発が推進されている⁹⁾。総じて、日本の目指す社会の実現に向けて脳科学や AI 等解析技術が大きく貢献すると期待されている。

以上をまとめると、科学技術・イノベーション政策において、脳科学研究と AI 等解析技術は世界的動向、日本での課題と取組、研究特性の 3 つの観点から重要だと考えられる（図表 2）。そこで本調査では、脳科学研究における革新的な計測技術と AI 等解析技術の開発に焦点を当てて分析を行った。

図表 2 脳科学研究の特徴と重要性

脳科学研究の重要性 – 3つの観点より –		
世界的動向から	日本での課題、取組から	研究特性から
<ul style="list-style-type: none"> ➢ 世界的な研究トレンドである；米欧をはじめとして、中国、カナダ、韓国、豪州も国家的なビッグプロジェクトを開始 ➢ Gサイエンス学術会議共同声明において、「脳の理解、疾病からの保護、国際的な脳関連リソースの開発」が提案（2016年2月） ➢ G7伊勢志摩サミットでの首脳宣言の附属文書「国際保健のためのG7伊勢志摩ビジョン」を通じ、精神・神経疾患の克服にむけた持続的な研究や国際連携の重要性が唱えられた（2016年5月） 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 超高齢社会の疾病構造上、精神・神経疾患に対する医療ニーズや社会ニーズが高い；疾病による社会負担（障害調整生命年 DALY[※]）の最大の原因は精神・神経疾患 ➢ 1996年開始のCREST研究領域「脳を知る、守る、創る」をはじめとして、大型脳科学研究プログラムを継続的に推進 ➢ Society5.0の実現に向けて、プラットフォーム構築のためにAIやビッグデータ解析技術等（以下、AI等解析技術）を強化する取組が進められている 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 人間とは何か、心とは何かという人類の永遠の問いに答えることが可能 ➢ 研究領域の横断・融合を必要とするため、国家的な研究環境の整備が必要；生物医学、心理学、情報工学等 ➢ 研究開発の出口が広く、多様な社会貢献が可能；健康・医療、教育・訓練、規制（依存症対策など）、事業戦略（消費者の深層心理を探るマーケティング、社員の潜在能力を引き出す人材活用）など
<p><small>※DALY（disability-adjusted life year、障害調整生命年）：死が早まることで失われた寿命（損失生存年数）と、死亡までは至らないが健康でない状態で生活したため失われた健康寿命（障害生存年数）とを合わせた指標。死因としてはあらゆる健康上の問題として大きなうつ病や認知症などによる健康の損失を示すことが可能。</small></p>		

1.3 参考資料

- 1) 科学技術・学術政策研究所科学技術予測センター、調査資料-276、第 11 回科学技術予測調査 2040 年に目指す社会の検討（ワークショップ報告）、2018 年 9 月
- 2) World Health Organization, Disease and injury country estimates. Table 6. Age-standardized DALYs per 100,000 by cause, and Member State, 2004 (a,m,p). February 2009.
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/
- 3) National Institute of Health, The BRAIN Initiative.

<https://www.braininitiative.nih.gov/index.htm>

- 4) Human Brain Project. <https://www.humanbrainproject.eu/en/>
- 5) The Kavli Foundation, International Brain Initiative.
<http://www.kavlifoundation.org/international-brain-initiative>
- 6) AMED、脳とこころの健康大国実現プロジェクト。
<https://www.amed.go.jp/program/list/index07.html>
- 7) National Institute of Health, NIH Blueprint for Neuroscience Research, The Human Connectome Project. <https://www.neuroscienceblueprint.nih.gov/connectome/>
- 8) AMED、脳科学研究戦略推進プログラム・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・戦略的国際脳科学研究推進プログラム。
<https://www.amed.go.jp/program/list/01/04/001.html>
- 9) 安西祐一郎、AI, ビックデータ, IoT の研究開発と Society5.0 の実現、SIP シンポジウム 2016 基調講演資料、<http://www8.cao.go.jp/cstp/gaiyo/sip/sympo1610/kichou.pdf>

2. 調査の方法

2.1 専門家ワークショップの開催

2.1.1 脳科学関連学会連合との連携

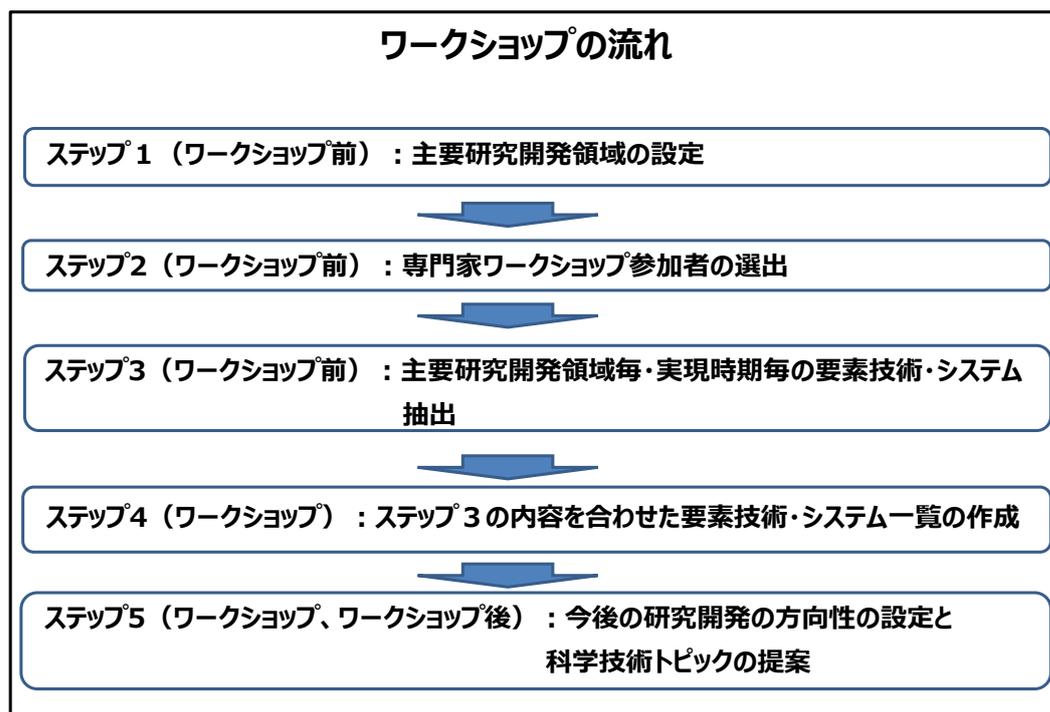
科学技術・学術政策研究所では、科学技術予測調査の一環として、これまで理工系や医学系の学協会等と連携してケーススタディを実施し、日本の目指す未来像の実現に有用な科学技術・システムについて各専門分野・領域の観点で調査してきた¹⁾。脳科学に関しては、社会経済的インパクトが大きいと考えられているうつ病を事例として、専門家ワークショップに基づく調査を行った実績がある²⁾。

上記の専門家集団との連携による調査の手法を取り入れ、本調査では、脳科学関連学会連合の協賛で専門家ワークショップを開催した³⁾。同連合は、我が国の脳科学関連学会を代表する組織であり(2018年4月時点で27学会が加盟)、2012年の設立から脳科学の発展と普及を通して社会に貢献することを目的に活動する専門家集団である⁴⁾。

2.1.2 専門家ワークショップの流れ

脳科学における計測技術とAI等での解析をテーマとした専門家ワークショップを開催して、主要な研究開発領域における要素技術・システムを抽出し、今後の研究開発の方向性を考えた上で重要と考えられる科学技術トピックを提起した。以下にワークショップの流れを示す(図表3)。

図表3 専門家ワークショップの流れ



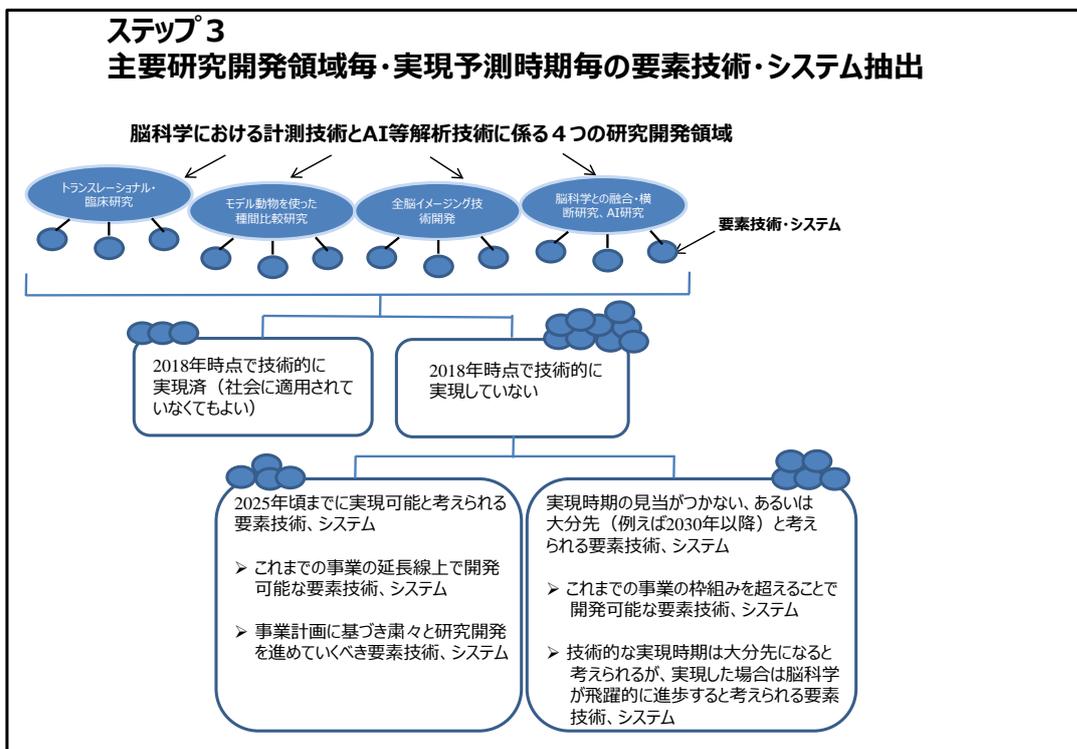
ステップ1では、専門家ワークショップの事前準備として、専門家へのインタビューと国内外における脳科学プロジェクトの動向分析により、脳科学における計測技術とAI等での解析に関わる主要研究開発領域を設定した。

ステップ2では、ステップ1で設定した主要研究開発領域について、我が国における現行の脳科学研究事業とAI関連研究事業とを照らし合わせ、専門家ワークショップに参加する専門家を選出

した。また、脳科学研究に関して専門的な意見を広く得るために、脳科学関連学会連合に対して専門家ワークショップの参加希望者を募った。さらに、脳科学研究事業の支援者側の意見を得るために、内閣官房健康・医療戦略室、文部科学省研究振興局ライフサイエンス課、AMED に対して専門家ワークショップの参加希望者を募った。

ステップ 3 では、専門家ワークショップにおける議論の土台をつくる目的で、主要研究開発領域毎・技術的実現予測時期毎に要素技術・システムの抽出を行った。具体的には、専門家ワークショップの事前作業として、各専門家が以下の作業を行った。ステップ 1 で設定した各主要研究開発領域において要素技術・システムを抽出し、2018 年 3 月時点で①技術的に実現しているもの、②技術的に実現していないが、2025 年頃までに実現可能と考えられるもの、③実現時期の見当がつかない、あるいは大分先（例えば 2030 年以降）と考えられるものに整理（図表 4）、④②と③に関わる研究開発のうち、AI 研究との連携が特に必要な研究開発、あるいは技術的ボトルネックの解消やブレークスルーを促す研究開発の抽出。

図表 4 主要研究開発領域毎・技術的実現予測時期毎の要素技術・システムの抽出



ステップ 4 では、ステップ 3 で抽出した①～④について、専門家ワークショップにて各専門家からの説明と議論を行った。その後、一覧表としてとりまとめた。

ステップ 5 では、2018 年時点で実現していない要素技術・システム（ステップ 3 の②と③）を対象として、今後の研究開発の方向性について議論を行った。我が国の研究開発戦略を検討するために、研究開発事業の支援者の意見も取り入れた。最終的に、それらの要素技術・システムを科学技術トピックとしてまとめると共に、その科学技術トピックの実現のために必要な基盤について、ステップ 3 の④の内容を踏まえて整理した。

2.2 専門家ワークショップで提起された科学技術トピックの分析—第 10 回科学技術予測調査で取り上げられた科学技術トピックとの比較—

専門家ワークショップにて提案された科学技術トピックについて、その新規性を分析する目的で（専門家の中で既に広く重要性が認知されていたことが当該ワークショップにて改めて提起されたのか、あるいは当該ワークショップで新たに提起されたのかを確認する目的で）、第 10 回科学技術予測調査における分野別調査（2014～2015 年に実施）^{*}で取り上げられた科学技術トピックと比較した。

具体的には、第 10 回科学技術予測調査で取り上げられた科学技術トピックのうち、専門家ワークショップにて提起された科学技術トピックの内容と重なるもの（完全一致するものから部分的に一致するものまで）の有無を調べて抽出した。

※科学技術予測調査について

我が国では、科学技術の将来を見通すため、1971 年から約 5 年ごとに大規模な科学技術予測調査が継続的に実施されており、第 5 回調査（1992 年実施）から科学技術・学術政策研究所が実施主体となっている。2014～2015 年に実施した第 10 回科学技術予測調査では、分野別調査として以下の 8 分野を設定し、各分野 10 名程度の専門家により将来に実現が期待される 932 の科学技術トピックを設定した。その 932 の科学技術トピックに対して、研究開発特性等を質問項目とした専門家アンケート調査を実施し、4,309 名から回答を得た⁵⁾。詳細は、参考資料 5)を参照のこと。

【8 分野】

①ICT・アナリティクス、②健康・医療・生命科学、③農林水産・食品・バイオテクノロジー、④宇宙・海洋・地球・科学基盤（量子ビーム、データサイエンス、計測）、⑤環境・資源・エネルギー、⑥マテリアル・デバイス・プロセス、⑦社会基盤、⑧サービス化社会

2.3 参考資料

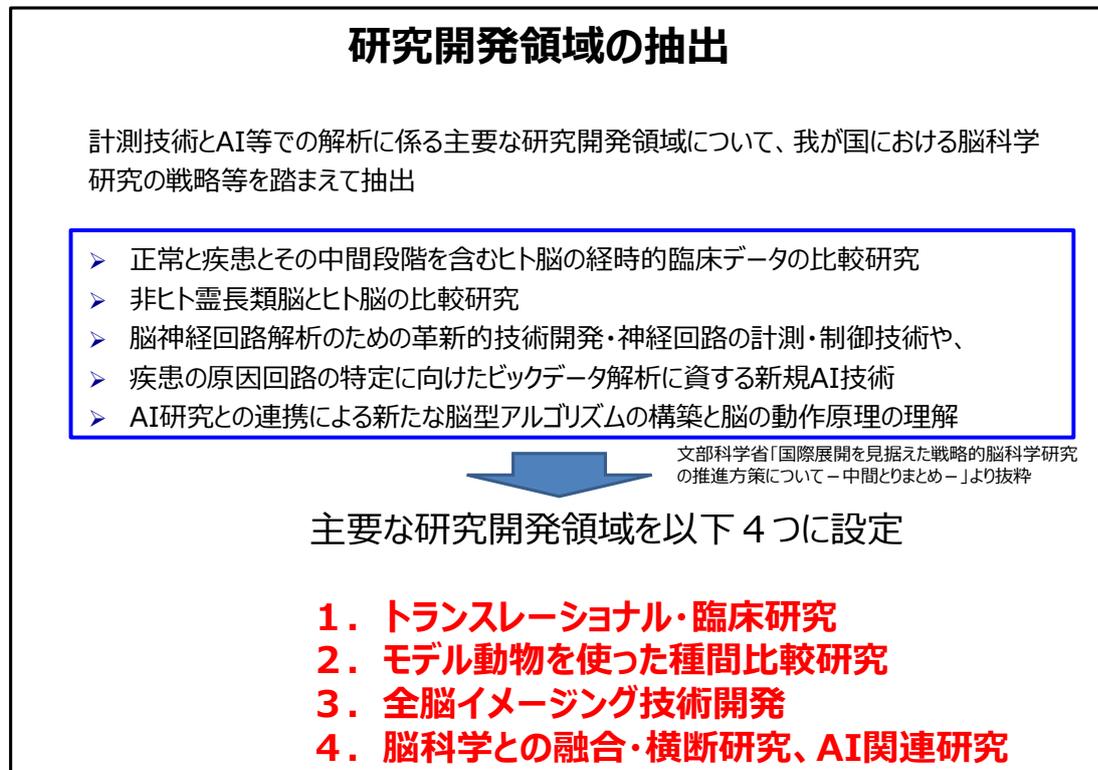
- 1) 科学技術・学術政策研究所科学技術予測センター、調査資料-276、第 11 回科学技術予測調査 2040 年に目指す社会の検討（ワークショップ報告）、2018 年 9 月
- 2) 重茂浩美、小笠原敦、ライフイノベーション領域の科学技術シナリオプランニングに向けたうつ病に関する研究会（開催結果）、NISTEP NOTE（政策のための科学）16
<http://data.nistep.go.jp/dspace/handle/11035/3107>
- 3) 重茂浩美、日本脳科学関連学会連合協賛 NISTEP 専門家ワークショップ～脳科学研究の推進に向けた革新的な計測技術と AI 等による解析法～開催報告（速報）、文部科学省 科学技術・学術政策研究所 STI Horizon. 2018. Vol.4、
<http://www.nistep.go.jp/activities/sti-horizon 誌/vol-04no-02/stih00126>
- 4) 脳科学関連学会連合、<http://www.brainscience-union.jp/>
- 5) 文部科学省科学技術・学術政策研究所科学技術動向研究センター、第 10 回科学技術予測調査 分野別科学技術予測、調査資料 240、
<http://data.nistep.go.jp/dspace/handle/11035/3080>

3. 専門家ワークショップの結果

3.1 ステップ 1: 主要研究開発領域の設定

主要研究開発領域の設定に際し、我が国における脳科学研究の戦略立案に深く関わってきた樋口輝彦氏(国立精神・神経医療研究センター・名誉理事長、文部科学省科学技術・学術審議会研究計画・評価分科会／学術分科会 脳科学委員会 委員長)と松田哲也氏(玉川大学脳科学研究所／大学院脳科学研究科教授、文部科学省研究振興局学術調査官)に、これまでの研究開発動向についてインタビューを行った。その結果と、欧米をはじめとする海外の脳科学プロジェクトの動向、及び文部科学省がとりまとめた「国際連携を見据えた戦略的脳科学研究の推進方策について－中間とりまとめ－」¹⁾の情報を参考にして、図表 5 の通り4つの主要研究開発領域を設定した。

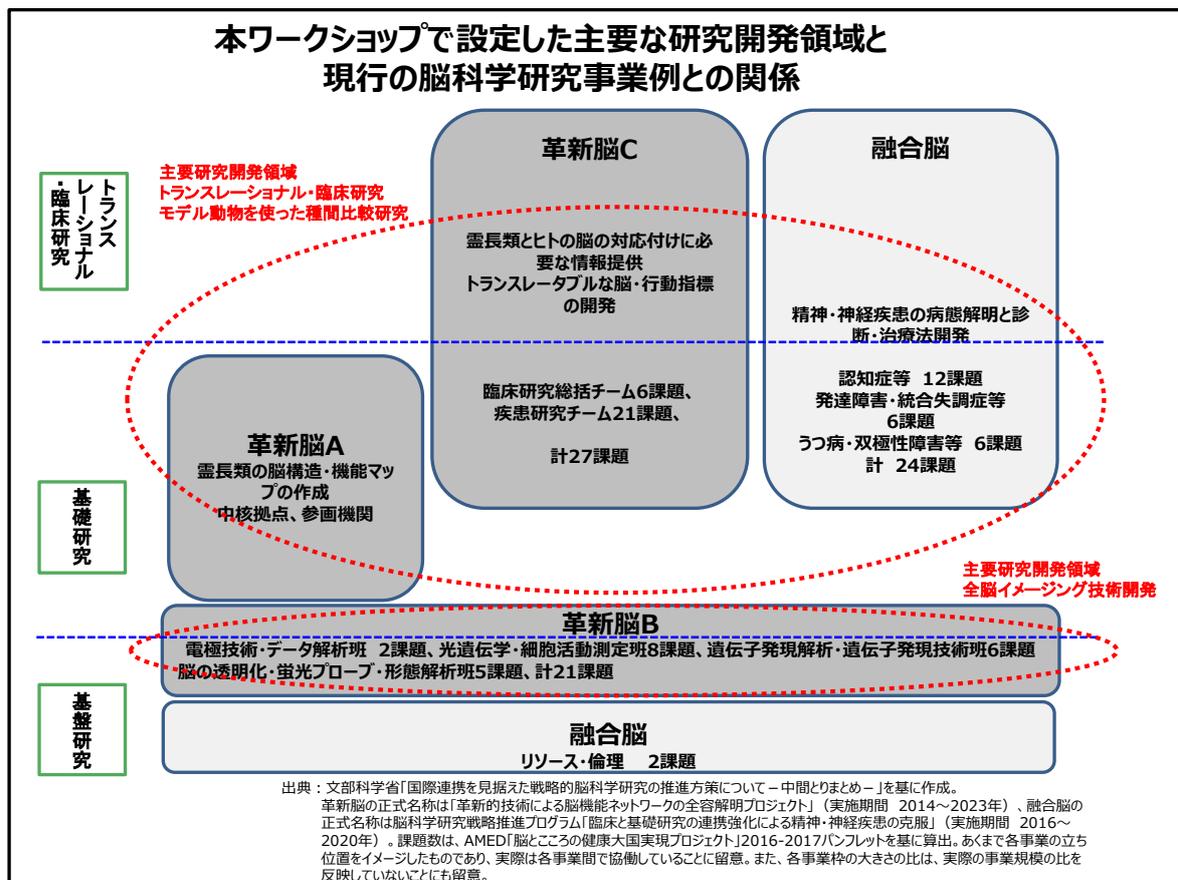
図表 5 主要研究開発領域の抽出



3.2 ステップ 2: 専門家ワークショップ参加者の選出

まず、我が国における代表的な脳科学研究事業の例として「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」(以下、革新脳)²⁾、「脳科学研究戦略推進プログラム 融合脳」(以下、融合脳)²⁾を取り上げ、研究開発ステージ(基盤研究、基礎研究、トランスレーショナル・臨床研究)を軸に俯瞰図を作成し、上記 4 つの主要研究開発領域と照らし合わせた(図表 6)。

図表 6 専門家ワークショップで設定した主要研究開発領域と現行の脳科学事業例との関係



次に、上記の「革新脳」や「融合脳」に加えて、それ以外の脳科学研究事業や AI 研究に関わる事業、例えば革新的研究開発推進プログラム ImPACT、科学研究費助成事業新学術領域研究などを考え合わせた上で、それら事業に参画している専門家の中から、ワークショップに招聘する 12 人の専門家を選出した。

加えて、脳科学関連学会連合に対して専門家ワークショップの参加希望者を募り、15 名の専門家を選出した。

さらに専門家ワークショップの参加者として、脳科学研究事業を支援する内閣官房健康・医療戦略室、文部科学省研究振興局ライフサイエンス課、AMED から参加者を募った。以上、総計 36 人の外部専門家等を図表 7 にて示す。

図表 7 専門家ワークショップに参加した外部専門家等

〔座長、副座長〕			
	氏名	所属※	役職
座長	樋口 輝彦	国立精神・神経医療研究センター	名誉理事長
副座長	松田 哲也	玉川大学脳科学研究所	教授
〔主要研究開発領域の動向に関する説明者〕 (説明順)			
	氏名	所属	役職
1	笠井 清登	東京大学大学院医学系研究科・精神医学分野	教授
2	樋口 真人	量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 脳機能イメージング研究部 脳疾患トランスレーショナル研究チーム	チームリーダー
3	林 拓也	理化学研究所 生命機能科学研究センター 脳コネクティクスイメージング研究チーム・チームリーダー(2018年4月より)	チームリーダー
4	磯村 宜和	玉川大学脳科学研究所	教授
5	橋本 均	大阪大学薬学研究所・神経薬理学分野	教授
6	真野 智之	東京大学／プリンストン大学 ※上田 泰己教授(東京大学大学院医学系研究科システムズ薬理学教室)代理	大学院生
7	川人 光男	国際電気通信基礎技術研究所(ATR)脳情報通信総合研究所	所長
8	合原 一幸	東京大学生産技術研究所	教授
9	石井 信	京都大学大学院情報学研究所システム科学専攻	教授
10	岡田 真人	東京大学大学院新領域創成科学研究科複雑理工学専攻	教授
11	池谷 裕二	東京大学大学院薬学系研究科薬理作用学教室	教授
12	杉山 将	理化学研究所革新知能統合研究センター	センター長
〔日本脳科学関連学会連合〕 (五十音順)			
	氏名	所属	役職
1	青木 茂樹	順天堂大学医学部放射線医学教室	教授
2	池田 和隆	東京都医学総合研究所・精神行動医学研究分野	プロジェクトリーダー(参事研究員)
3	井上 貴文	早稲田大学理工学術院先進理工学部生命医科学科/JST CRDS	教授/フェロー
4	今水 寛	東京大学文学部・大学院人文社会系研究科	教授
5	大隅 典子	東北大学大学院医学系研究科・発生発達神経化学分野	教授
6	小野寺 理	新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学	教授
7	加藤 忠史	理化学研究所・BSI・精神疾患動態研究チーム	シニア・チームリーダー
8	鎌形 康司	順天堂大学大学院医学研究科放射線医学教室	助教
9	須原 哲也	量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部	部長
10	橋本 亮太	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座精神医学教室	准教授
11	花川 隆	国立精神・神経医療研究センター・IBIC	部長
12	尾藤 晴彦	東京大学大学院医学系研究科・脳神経医学専攻・神経生化学	教授
13	平林 敏行	量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部分子神経イメージング研究プログラム 神経情報チーム	主幹研究員
14	宮川 剛	藤田保健衛生大学・総合医科学研究科・システム医科学研究部門	教授
15	望月 秀樹	大阪大学神経内科学	教授
〔研究事業の支援担当者〕			
	名前	所属	役職
1	菱山 豊	国立研究開発法人日本医療研究開発機構	理事
2	坂下 鈴鹿	内閣官房健康・医療戦略室	企画官
〔オブザーバー〕			
	名前	所属	役職
1	永井 雅規	文部科学省研究振興局 ライフサイエンス課	課長
2	遠藤 正紀	文部科学省研究振興局 ライフサイエンス課	課長補佐
3	益田 精治	文部科学省研究振興局 ライフサイエンス課	専門職
4	柴田 大志	文部科学省研究振興局 ライフサイエンス課	行政調査員
5	魚住 明央	文部科学省研究振興局 ライフサイエンス課	調査員
※所属・役職は専門家ワークショップ開催時点のもの(一部例外あり)			

3.3 ステップ 3～4:主要研究開発領域毎・技術的実現予測時期毎の要素技術・システム抽出、要素技術・システム一覧の作成

図表 7 に示す 36 人の外部専門家等、及び NISTEP スタッフ (客員研究官を含む) が加わり、2018 年 3 月 29 日に専門家ワークショップを開催した。座長は 3.1 でインタビューを行った樋口輝彦氏、副座長は松田哲也氏に担当いただいた。専門家ワークショップのスケジュールを図表 8 に示す。

図表 8 専門家ワークショップのスケジュール

日本脳科学関連学会連合協賛 科学技術・学術政策研究所 専門家ワークショップ ～脳科学研究の推進に向けた革新的な計測技術とAI等による解析法～	
日時：2018年3月29日（木曜）10:00-17:00 場所：文部科学省 科学技術・学術政策研究所(NISTEP) 会議室	
10:00～10:30	・開会挨拶：科学技術・学術政策研究所 所長 坪井裕 ・出席者の紹介 ・第11回科学技術予測調査概要：科学技術予測センター長 赤池伸一 ・開催趣旨と本日の作業説明：科学技術予測センター 重茂浩美
10:30～14:30	・主要研究開発領域毎・実現時期毎の要素技術・システムの抽出、とりまとめ
(10:30～11:00)	▶ トランスレーショナル・臨床研究
(11:00～11:30)	▶ モデル動物を使った種間比較研究
(11:30～12:00)	▶ 全脳イメージング技術開発
(12:00～12:50)	昼食休憩
(12:50～14:10)	▶ 脳科学との融合・横断研究、AI研究
(14:10～14:30)	コーヒーブレイク
14:30～14:50	・我が国における医療研究開発事業の現状と今後の方向性—ファンディング エージェンシーからの意見—
14:50～16:50	・総合討論：今後の研究開発の方向性の設定と科学技術トピックの提案
16:50～17:00	・閉会挨拶：科学技術・学術政策研究所 総務研究官 斎藤尚樹
(議事進行：科学技術予測センター 重茂浩美)	

専門家ワークショップでは、ワークショップの事前準備として整理した主要研究開発領域毎・技術的実現時期毎の要素技術・システムについて各専門家より説明いただいた。その内容を図表 9～10 と資料編で示す。

質疑応答と討論の後、図表 10 で示すように、主要研究開発領域毎・技術的実現時期毎に整理した要素技術・システムを合わせて一覧表を作成した。それら要素技術・システムの研究開発の中で、AI 研究の専門家との連携が特に必要な研究、あるいは技術的ボトルネックの解消やブレークスルーを促す研究開発についても一覧表にて整理した。

図表 10 を見ると、2025 年頃までに技術的に実現可能と考えられる要素技術やシステム、即ち現行の研究開発事業の延長線上で実現可能だと考えられる要素技術やシステムのみならず、技術的実現時期の見通しがつきにくい要素技術やシステムについても多数抽出されたことが注目される。これらの要素技術やシステムに関わる研究開発については、専門家が考える将来の主要な研究開発のテーマとみなすことが出来る。

図表 9 主要研究開発領域毎・技術的実現時期毎に整理した要素技術・システムの説明

主要研究開発領域	説明タイトル	説明者氏名 (敬称略)	説明者所属・ポジション
トランスレーショナル・臨床研究の動向	脳回路計測技術とAIによる精神科診断と治療の革新	笠井 清登	東京大学大学院医学系研究科精神医学・教授
	変性性認知症の診療に資する脳機能・病態イメージング	樋口 真人	量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部脳疾患トランスレーショナル研究チーム・チームリーダー
モデル動物を使った種間比較研究の動向	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	林 拓也	理化学研究所 生命機能科学研究センター 脳コネクトミクスイメージング研究チーム・チームリーダー
	脳を理解するとは？スパイク信号から神経回路の動作原理を探る	磯村 宜和	玉川大学脳科学研究所基礎脳科学研究センター・教授
全脳イメージング技術開発の動向の紹介	高精細全脳イメージング技術の開発と応用ー活動神経のアドレス化と定量的構造解析	橋本 均	大阪大学薬学研究科神経薬理学分野・教授
	次世代CUBICによる全脳全細胞解析および将来展望	真野 智之	東京大学大学院医学系研究科・大学院生 ※上田 泰己教授(東京大学大学院医学系研究科機能生物学専攻システムズ薬理学教室)代理
脳科学との融合・横断研究、AI研究の動向	操作脳科学と意識の機能	川人 光男	株式会社国際電気通信基礎技術研究所(ATR)脳情報通信総合研究所・所長
	非線形動力学に基づく次世代AI: DNB理論の応用可能性	合原 一幸	東京大学生産技術研究所・教授
	計算神経科学5.0	石井 信	京都大学大学院情報学研究科システム科学専攻・教授
	神経科学の知見に基づく人工視覚野の開発	岡田 真人	東京大学大学院新領域創成科学研究科複雑理工学専攻・教授
	脳情報の階層性にみる格差問題	池谷 裕二	東京大学大学院薬学系研究科薬品作用学教室・教授
	機械学習研究の現状とこれから	杉山 将	理化学研究所 革新知能統合研究センター・センター長／東京大学 大学院新領域創成科学研究科・教授

図表 10 主要研究開発領域毎・技術的実現予測時期毎の要素技術・システム一覧 (敬称略)

研究開発領域	2018年時点で技術的に実現した要素技術やシステム	2018年時点で技術的に実現していない要素技術やシステム	脳科学研究とAI関連研究の連携・融合
1. トランスレーショナル臨床研究	<p>【背景】 現在診断分類ごとの脳回路変化</p> <p>【課題】 認知症Aβ、タウ病変の生体イメージング(臨床・非臨床) 認知症αシヌクレイン病変の生体イメージング(非臨床) 認知症神経回路・脳機能異常の生体イメージング(臨床・非臨床)</p>	<p>2025年頃までに実現可能と考えられる要素技術・システム</p> <p>【背景】 治療効果を予測する回路/バイオタイプの特定 ヒトにおける主観的症候と脳回路変化の関連 認知症神経回路の脳神経回路変化の解明</p> <p>【課題】 ・シヌクレイン病変の生体イメージング(臨床) 認知症Aβ病変の生体イメージング(臨床・非臨床) 認知症神経回路異常の生体イメージング(臨床・非臨床) 認知症神経回路・脳機能異常の生体イメージング(臨床)</p>	<p>脳科学研究の専門家との連携が特に必要な脳科学研究</p> <p>【課題】 ・正確な認知症病態診断に基づく、各疾患に特有の神経回路・脳機能異常パターンへの解明 ・認知症の診断因子であるCognitive reserveに 対応する神経回路・脳機能パターンの解明</p>
2. モデル動物を用いた脳回路・神経回路の解明	<p>マウスモデル、マカカ、チンパンジー、ヒトの種間共通 脳回路画像取得技術と解析技術 高精度fMRIによる高解像度マッピング技術 種間共通の脳回路・神経回路と神経回路の遺伝 的変異</p> <p>【課題】 ・種間共通の脳回路・神経回路の同定、と標準化技術 非侵襲fMRIコネクティオム技術の妥当性、因果性検証、神経伝達物質と安眠薬 機能ネットワーク機能の因果性 皮膚下構造物の自動分割と高精度標準化 安眠時機能ネットワークと行動表現との関連性 種間共通の脳回路・神経回路の同定、と標準化技術 非侵襲fMRIコネクティオム技術の妥当性、因果性検証、神経伝達物質と安眠薬 機能ネットワーク機能の因果性 皮膚下構造物の自動分割と高精度標準化 安眠時機能ネットワークと行動表現との関連性</p>	<p>2018年時点で技術的に実現していない要素技術やシステム</p> <p>【背景】 種間共通の脳回路・神経回路の同定、と標準化技術 非侵襲fMRIコネクティオム技術の妥当性、因果性検証、神経伝達物質と安眠薬 機能ネットワーク機能の因果性 皮膚下構造物の自動分割と高精度標準化 安眠時機能ネットワークと行動表現との関連性</p> <p>【課題】 ・全脳構造/機能マップ 種間共通疾患モデル 二光子顕微鏡の高速度化/広域化 高解像度fMRIコネクティオム技術の妥当性、因果性検証、神経伝達物質と安眠薬 機能ネットワーク機能の因果性 皮膚下構造物の自動分割と高精度標準化 安眠時機能ネットワークと行動表現との関連性</p>	<p>脳科学研究の専門家との連携が特に必要な脳科学研究</p> <p>【課題】 ・DecNetによる脳システム可塑性のマクロ・ミクロでの機序解明研究 ・哺乳類から霊長類に至る脳機能分化機序のAIを用いた解明 ・スライク・ヒッグゲータのデータベース構築 ・AI支援によるスライク番号の機能情報コーディング ・神経回路上のスライク動態の数理モデルの構築</p>
3. 全脳イメージング技術の開発	<p>水溶性試薬の中で過去最高の透明度を達成した組織透明化試薬 ・CUBIC-XおよびCUBIC-Rの開発 ・マウス全脳を高解像度(Ax0.6)でイメージング可能な独自の光シート顕微鏡システムの開発 上記二つの技術を組み合わせることによる、マウス全脳イメージング技術の組み立て 全脳を均一に染色できる免疫染色プロトコルの開発 全脳を均一に染色できる免疫染色プロトコルの開発 免疫染色処理を必要としないの連続断片イメージング装置FAST (block-face serial microscopy tomography) 高解像度fMRI ・種間共通の脳回路・神経回路の同定、と標準化技術 非侵襲fMRIコネクティオム技術の妥当性、因果性検証、神経伝達物質と安眠薬 機能ネットワーク機能の因果性 皮膚下構造物の自動分割と高精度標準化 安眠時機能ネットワークと行動表現との関連性</p>	<p>2018年時点で技術的に実現していない要素技術やシステム</p> <p>【背景】 種間共通の脳回路・神経回路の同定、と標準化技術 非侵襲fMRIコネクティオム技術の妥当性、因果性検証、神経伝達物質と安眠薬 機能ネットワーク機能の因果性 皮膚下構造物の自動分割と高精度標準化 安眠時機能ネットワークと行動表現との関連性</p> <p>【課題】 ・全脳構造/機能マップ 種間共通疾患モデル 二光子顕微鏡の高速度化/広域化 高解像度fMRIコネクティオム技術の妥当性、因果性検証、神経伝達物質と安眠薬 機能ネットワーク機能の因果性 皮膚下構造物の自動分割と高精度標準化 安眠時機能ネットワークと行動表現との関連性</p>	<p>脳科学研究の専門家との連携が特に必要な脳科学研究</p> <p>【課題】 ・全脳構造/機能マップ 種間共通疾患モデル 二光子顕微鏡の高速度化/広域化 高解像度fMRIコネクティオム技術の妥当性、因果性検証、神経伝達物質と安眠薬 機能ネットワーク機能の因果性 皮膚下構造物の自動分割と高精度標準化 安眠時機能ネットワークと行動表現との関連性</p>

図表 10 続き

研究開発領域	2016年時点で技術的に実現した要素技術やシステム	2025年頃までに実現可能と考えられる要素技術、システム	技術的に実現していない要素技術やシステム	脳科学研究とAI関連研究の連携・融合 脳科学研究における技術的ボトルネック解消やブレークスルーを促すAI関連研究
<p>4. 脳科学との融合・協働研究、AI関連研究</p>	<p>【目的】 ・DoeNef & FONEf 精神疾患ハイオマーカー 【意義】 ・DoeNef/FONEf/FLOW-1型多層ニューラルネットワークによる課題の分類や強化学習のAI応用 【技術】 ・脳全体の構造・機能画像から形状(疾患含む)に関する特徴的な基盤抽出するための基本的なハイオマーカー ・テクニクス手書き一定レベルまで吸収するための画像変換技術 ・脳の速いを一定レベルまで吸収するための画像変換技術 ・脳全体の構造を可視化するための技術、それらを統合するデータベータース技術 【期待】 ・深層学習込みハイオマーカーニューラルネットワークの基本原理である、1980年前後に発見された第一次推察野の知見 【効果】 ・Resting StateのBOLD信号に基づく疾患診断(ハイオマーカー)→個人差のTamng</p>	<p>【目的】 ・精神疾患の診断と治療技術 【意義】 ・脳の正常機能と異常機能の両面を説明する基本数理モデル構築とそのロバストネスや精神疾患への応用 【技術】 ・形状と個人差、また、形状に関する特性を抽出するための大規模な画像処理技術 ・個人差あるいは形状に依存して、脳画像あるいは脳の機能的特徴を変換する画像変換技術 ・脳のヘテロな構造機能画像を統合することのできる、ヘテロデータベータース統合技術 ・数百テラ〜数ペタバイトとなる大規模画像データを取り扱うデータ処理パイプライン、そのための自動アノテーション技術 【期待】 ・現在までに得られている視察野の知見を取り込み新たな視覚の脳型人工知能の設計原理を得る。 【効果】 ・神経回路の時系列データを適切にモデル化できるAIの開発</p>	<p>【目的】 ・脳活動制御と治療技術 【意義】 ・非線形動的なニューラルネットワークのハードウェア実装技術(アナログニューロチップ、光電子式量子ニューラルネットワーク) 【技術】 ・脳活動を神経細胞レベルで再現できる大規模シミュレーション技術 ・上記のニューラルネットワークに、脳の構造データを同化することで得られる脳シミュレーション技術 ・さらに、上記に脳の大規模機能データを再導入するための脳データ駆動型シミュレーション技術 ・上記のシミュレーションに基づき、脳の機能動態を可視化し、正常機能と異常機能の動態上に違いを明確にし、計算上でフィードバックを可能とする技術 【期待】 ・脳の正則化機能に基づく新しい人工知能技術の開発 【効果】 ・意識、注意、記憶などの知見と、機械学習の分野で発達している教師つき学習の知見を統合し、少データからの学習を可能とする神経機構を解明する。それに伴い、これまでの深層ニューラルネットワークを超える新たな脳型人工知能の設計原理を得る。 【効果】 ・現状は「有効で安全だからOK」というレベルにとどまっており、神経科学的理解はほぼほぼすすんでいない。今後は手探みに、1) Resting Stateの神経状態は何か、2) 機能的理解は何を反映したものか、3) DoeNefはどのような状態に依存した現象か、について、第2レベル、シナプスレベルで理解する必要がある。ヒトやサルだけでなく、機理的な問題、低スループット問題がより解明に陥落があるため、動物実験を旨とした多分との連携が必須である。</p>	<p>【目的】 ・脳科学の確立 【意義】 ・非線形動的なニューラルネットワークのハードウェア実装技術(アナログニューロチップ、光電子式量子ニューラルネットワーク) 【技術】 ・脳活動を神経細胞レベルで再現できる大規模シミュレーション技術 ・上記のニューラルネットワークに、脳の構造データを同化することで得られる脳シミュレーション技術 ・さらに、上記に脳の大規模機能データを再導入するための脳データ駆動型シミュレーション技術 ・上記のシミュレーションに基づき、脳の機能動態を可視化し、正常機能と異常機能の動態上に違いを明確にし、計算上でフィードバックを可能とする技術 【期待】 ・脳の正則化機能に基づく新しい人工知能技術の開発 【効果】 ・意識、注意、記憶などの知見と、機械学習の分野で発達している教師つき学習の知見を統合し、少データからの学習を可能とする神経機構を解明する。それに伴い、これまでの深層ニューラルネットワークを超える新たな脳型人工知能の設計原理を得る。 【効果】 ・現状は「有効で安全だからOK」というレベルにとどまっており、神経科学的理解はほぼほぼすすんでいない。今後は手探みに、1) Resting Stateの神経状態は何か、2) 機能的理解は何を反映したものか、3) DoeNefはどのような状態に依存した現象か、について、第2レベル、シナプスレベルで理解する必要がある。ヒトやサルだけでなく、機理的な問題、低スループット問題がより解明に陥落があるため、動物実験を旨とした多分との連携が必須である。</p>

3.4 ステップ 5: 今後の研究開発の方向性の設定と科学技術トピックの提起

研究開発の方向性については、以下の3つに集約された。①症状・症候と脳神経回路との結びつけ、②脳の構造と機能とを含めたコネクトームの理解、③脳科学とAI研究との連携・融合によるヒトの脳の理解。

科学技術トピックとしては、上記の①では9つの科学技術トピック、②では7つ、③では6つの科学技術トピックの計22の科学技術トピックが提起された。これらの科学技術トピックは、より広く、より横断的にアプローチする科学技術トピック(横断型科学技術トピック、個々人の長期縦断データの取得など)と、より深く、より精緻にアプローチする科学技術トピック(深耕型科学技術トピック、コネクトーム解析に関わる手法)に大別された。

以下に、3つの研究開発の方向性と22つの科学技術トピック、科学技術トピックを実現するための基盤を整理すると共に、その根拠となる参加者の個別意見を示す。

3.4.1 研究開発の方向性 1: 症状・症候と脳神経回路との結びつけ

疾患と健常をどうつなげていくか、回路を結びつけていくかという観点で、AI等を使った今後の研究が望まれるが、ただ単に患者と健常者を2群に分けて、その違いをAIで分析するのではなく、さまざまなモダリティ(科学的評価手段)のデータを使いながら、疾患と健常の中間領域も考慮に入れつつ、さらに層別化するというアプローチが、今後、精神・神経疾患の理解に重要である。

以下9つの科学技術トピックは、個別の要素技術やデータを組み合わせるなど、より広く横断的にアプローチする横断型科学技術トピックである。

9つの科学技術トピック

- 科学技術トピック1: 正常、未病、疾患をラベリングするための技術開発(機能的バイオマーカー等の開発)
- 科学技術トピック2: 時系列的な症状・症候データの取得
- 科学技術トピック3: 個々人の長期縦断データの取得と疾患との因果関係の解明(正常・疾患を問わず長期縦断データを取得し、ビックデータ解析して正常から疾患に至るまでの遷移を解析して、疾患との因果関係を解明)
- 科学技術トピック4: ビックデータ解析のための、臨床症状や環境要因に関するデータの整備
- 科学技術トピック5: 先制医療に向けた、疾患横断的・疾患非特異的なデータの網羅的な取得とAIでの解析(カテゴリ付与)、データベースの構築
- 科学技術トピック6: 全体傾向のみならず、個性・個体差を考慮に入れた研究(個人個人の脳の中でどんなことが起きて、それがパーソナリティや心理状態などにつながるのかということを科学的に示す研究)
- 科学技術トピック7: 病態レベルを判断するための指標、治験での被験者を層別化するための指標の設定
- 科学技術トピック8: 神経変性疾患に対する先制医療に向けた診断・治療に関する研究開発
- 科学技術トピック9: ヒトの死後脳の解析や透明化技術の開発、長期全脳活動データが収集可能なウェアラブルデバイスの開発など、ヒトの脳情報を解析していく上での基盤技術や革新的技術の開発

上記の科学技術トピックを実現するための基盤技術の開発や研究環境の整備

- 脳科学研究と精神・神経疾患研究との融合;臨床と基礎研究の連携強化による精神・神経疾患の克服
- ライフステージに対応した精神・神経疾患研究;周産期から小児期、思春期、成人期、高齢期に至るまでの縦断的脳回路変化の解析など
- 脳科学者とAI研究者との連携(AIで解析するとしても、ある程度研究者がチェックしない限りは、きちんとした解析の結果は出てこない)
- 研究開発の早期の段階での共同研究やデータ共有など、効果的な産学連携。産学の連携強化による創薬、医療機器・研究機器開発の促進
- 日本固有のデータ(疾病の初期段階のデータが豊富)や健康診断データを利活用するための体制整備
- トランスレーショナル・リサーチとリバーストランスレーショナル・リサーチとの間を迅速に行き来する、バイ・ディレクショナル・トランスレーショナルリサーチの推進(基礎研究の成果を診断や治療に結びつけることと、臨床現場で明らかになったことや診断・治療の課題を基礎研究にフィードバックすることが円滑に循環する仕組みを構築して推進)
- ビッグデータを扱う研究・技術体制の整備
- 心理学/認知科学の国際水準化
- 次世代認知症診療システムを開発するための、血液バイオマーカー、病態 PET イメージング、神経回路・脳機能 MRI を有機的に結びつける包括的な臨床研究の体制整備

個別意見(敬称略、氏名は五十音順)

- 合原
 - ✓ 正常と疾患の中間領域の特徴付け:DNB(Dynamical Network Biomarkers:疾病の早期診断や病態悪化の予兆を検出することを可能にするマーカー)が有用。
 - ✓ ウェアラブルで継続的に(コンティニュアス)にデータが計測できるというのは魅力的で、それがDNBとして利用できるようになるとよい。
 - ✓ 時系列解析の多くの手法はモデルフリーなので、モデルフリーに必要な情報を入れていくことが可能。
 - ✓ 個体間のばらつきと疾患の関係:インフルエンザや肝炎では、同じ病気でも患者に共通の部分のDNBと、患者ごとに違うDNBがある。精神疾患でも可能性があるのではないか。
- 池谷
 - ✓ ウェアラブルな技術を使って、疾患・正常問わず、とにかくひたすらデータをとる、できるだけ長く、同じ人からデータをとっていくことが重要。例えば、2018年3月22日の「Nature」で発表された、ミリ秒の分解能でMEG(脳磁気図検査)データを記録出来る新しい装着型スキャナーなど(Boto E. et al. Moving magnetoencephalography towards real-world applications with a wearable system. Nature 555, 657-661, 2018)。
- 池田

- ✓ 産学連携:より開発前期の段階で多対多で連携すべき。
- ✓ 日本固有のデータを利活用:疾患初期のデータ(日本では、ちょっと調子が悪いときにすぐ病院に行けるような状態だが、海外ではよほど病状が悪くならないと行くことができない状況であるため)。
- ✓ 健康診断を発展させる:脳、精神に関係する項目を盛り込むとともに、解析システムを構築。
- ✓ 脳の作動原理の解明や社会とのつながりに関する研究への支援。
- 大隅
 - ✓ 新学術領域「個性」創発脳の代表として言うと、当該領域の目標は、個人個人の脳の中でどんなことが起きて、それがパーソナリティや心理状態などにつながるのかということを科学的に示すことである。
- 小野寺
 - ✓ 教師つきデータをビッグデータとして集めていくことができるかが大きな問題。
 - ✓ 臨床症状が非常に主観的であるが故に、データとして落とし込めていないという問題あり。
- 笠井
 - ✓ バイオマーカーとして抽出された回路がどういう症候と結びついているのかを考える。
 - ✓ 症候の中でも、自覚症候と他覚症候とに分けて、それに対応する脳回路の違いをみる。
 - ✓ 症候がどの程度バイオリジカルなものによるのか、あるいは環境によるものなのかを解析。
 - ✓ 疾患のカテゴリにこだわらずに、さまざまな多様なヒトのデータをAIで処理(ヒューマン・コネクトームプロジェクトのように多数のヒトのデータを扱う)。
- 加藤
 - ✓ ヒトの精神疾患の症状を定量化できるようにした上で、動物モデルでの神経回路と対応させる(臨床から基礎研究へフィードバックするリバーstransレーショナル・リサーチ)。
 - ✓ 動物モデルでわかったことをまた臨床にフィードバックする(リバーstransレーショナル・リサーチでわかったことをまたフォワードするトランスレーショナル・リサーチ、所謂バイ・ディレクショナル・トランスレーショナルリサーチ)。
 - ✓ 診断の本来の目的を考えるべき:その人のQOL向上という目標に応じて、必ずしもデジタル的に病気か病気ではないかを決めなくてもよい時代になるのではないか。
- 川人
 - ✓ fMRIの機能的結合に基づいたバイオマーカーを開発(Yahata N et al., A small number of abnormal brAI n connections predicts adult autism spectrum disorder. *Nature Communications*, 7:11254, 2016)。
 - ✓ 分類器と症候は1対1には対応していない。
 - ✓ 脳科学の精神医学への応用で、教師あり学習にしてから教師なし学習にしようというパターンは日本的な考え方でオリジナリティはある。例えば我々が開発した成人の高機能自閉スペクトラム症(ASD)のバイオマーカーは、医師の診断を教師信号とした教師ありの機械学習を用いている。一方、先進的な機械学習では、そもそも教師なし学習、教師あり学習と言っている時点で古いかもしれない。
- 須原
 - ✓ 正常の定義づけ:正常、未病、病気をどこで区切るのか。

- ✓ AIを導入しても、多くのデータから何を抽出して、どこで線を引くかということは、議論をして決める必要あり。
 - ✓ ウェアラブルな技術を使い、生活全般のデータをビッグデータとして集めて分析することによって、未病段階から病気の段階へどう進行していくのか、人間の行動がどのように疾患にかかわっていくのかがわかってくる。
 - ✓ そうしたデータは個人情報な故、その取り扱いに関わる諸問題を解決する必要がある。
 - ✓ 指標の設定:治療介入のレベルを判断するための指標、治験での被験者を層別化するための指標を設定する。
- 橋本(亮)
- ✓ 症状・症候については時系列的なデータも含めることが必要。
 - ✓ 精神病理学的な部分の情報を収集するための枠組みが必要。
 - ✓ IQの値が低いから知的障害であるということにはならず、IQ以外の部分をどう測定するのかが課題。
- 樋口(真)
- ✓ 動物、ヒトの認知障害を表現型として捉える:AIで客観的に脳の働きを解析し、刺激とそれに対する脳の応答を捉えるだけで認知しているかどうかわかるような技術。
 - ✓ 機能的なバイオマーカーの開発:表現型と厳密にリンクして、なおかつ客観的に評価ができるマーカーが必要。
- 真野
- ✓ 脳の透明化:ヒト及び霊長類の脳に特化した形で、透明化試薬の見直し、再設計が必要(透明化するのに半年かかってもまだできない)。
- 宮川
- ✓ 疾患横断的、疾患非特異的なデータが重要:指標を設定してデータを網羅的にとり、AIで解析し、データベースを構築。
- 望月
- ✓ 人間の死後脳の解析。
 - ✓ 先制医療:例えば α -シヌクレインの集積と関連する神経変性疾患群などを早く診断し、発症する前に高脂血症とか高血圧のように治療する時代がくる。さらにはかなり低いコストで予防するのが理想。

3.4.2 研究開発の方向性 2: 脳の構造と機能とを含めたコネクトームの理解

神経回路の計測技術がいろいろ開発・活用されていることにより、構造的なコネクトームがわかってきているが、一方で、機能も含めたコネクトームについてはそれほど研究が進んでおらず、今後の課題となっている。

脳の構造と機能とを含めてコネクトームを理解する上では、速く、広く、深く、多くのデータをとることが必要であり、脳科学において旧来から使われている電気生理学的手法と、近年著しく進展しているカルシウムイメージングの長所・短所を踏まえつつ、それら技術を発展させ、双方補完的に活用していくことが有効だと考えられる。

以下 7 つの科学技術トピックは、コネクトーム解析に関わる手法の内容を示しており、より深く、より精緻にアプローチする深耕型科学技術トピックである。

7 つの科学技術トピック

- 科学技術トピック10: 電気生理学的手法、カルシウムイメージングで、脳の多領域において長時間計測することで得られた神経活動データと行動との対応付け
- 科学技術トピック11: 同時多点データの取得が可能な電極を用いた新たな電気生理学的手法の開発
- 科学技術トピック12: 脳の深部での十分なデータ取得が可能なカルシウムイメージングの開発
- 科学技術トピック13: 時間解像度と空間解像度の双方を満たす新たなカルシウムイメージングの開発
- 科学技術トピック14: 普及・安定した技術による(例えば極微細蛍光内視鏡)、大量データの取得
- 科学技術トピック15: いろいろな症状や機能をレギュレートする要の脳細胞の特定(疾患やコンテキスト依存的に、比較的少数の脳細胞が要の機能を果たしている可能性あり)
- 科学技術トピック16: 回路操作による構造変化を観察して機能をみるアプローチ法の開発

上記の科学技術トピックを実現するための基盤技術の開発や研究環境の整備

- 脳科学研究のブレークスルーをもたらす計測・解析技術開発; 全脳・全細胞レベルの計測・解析技術
- 脳の種々の研究領域に加え、情報科学、光学等の異分野の研究者が協働するための安定な枠組みの構築
- 電気生理学に熟達した人材の育成
- 神経生理学リテラシーをもった計算論や AI の専門家の育成
- 神経生理データの取得条件の統一基準

個別意見(敬称略、氏名は五十音順)

➤ 池谷

- ✓ 電気生理学的手法の長所: スパイクの詳細な分析が可能(強さ、頻度等)。
- ✓ 電気生理学的手法の短所: 多数の細胞種を同時に計測できない、電極側のブレークスルーが必要。
- ✓ 電気生理学的手法の可能性: 慢性的に電極をうめこんでしまえば、比較的安定して長くと

り続けることもできるので、ビデオ撮影してbehaviorとうまく対応させるようなことをすれば、新しい展開が見えてくる可能性あり。

➤ 磯村

- ✓ 電気生理、(スパイクの)イメージング双方が大切。
- ✓ コリジョン(衝突)テストで、いろいろな領域内の神経細胞の軸索投射先を同定。
- ✓ 行動と細胞活動の相関性ではなく、要素的な回路(モジュール)とその周辺の活動や構造の変化を見つけていくアプローチもあり。
- ✓ 要素回路とその周りの細胞の観察ができるのなら、むしろ小規模であっても、スパイク信号処理回路という観点で見えていくべき。

➤ 橋本(均)

- ✓ 脳では、疾患やコンテキスト依存的に、比較的少数の脳細胞が要となり、いろいろな症状や機能を制御(レギュレート)している可能性がある。

➤ 花川

- ✓ 神経回路の計測技術がいろいろ進んでいることにより、構造的なネットワークがわかってきているが、一方で、その機能を定めるための方法論(パラダイム)など、実は未整理でよくわかっていなかったりするので、体系的にいろいろな課題を組み合わせるべき。
- ✓ 正常機能なところの機能も含めて、改めて疾患を再定義する必要あり。

➤ 尾藤

- ✓ カルシウムイメージングの長所:多数の細胞種を同時に生きた動物の脳の中ではかることが可能(細胞種特異的記録が可能)。
- ✓ カルシウムイメージングの短所:大規模イメージングは脳表面に留まり、大脳皮質2-3層より深部は現時点では難しい。また、また、旧世代のインディケータは蛍光退色が激しい。
- ✓ カルシウムイメージングの可能性その1:1つの事象を数時間にわたって記録し、ビックデータ解析。
- ✓ カルシウムイメージングの可能性その2:時間解像度と空間解像度をきわめるのであれば、それは何か新しい原理に基づき最適化する必要あり(全部を同時に満たすことは難しい)。
- ✓ カルシウムイメージングの可能性その3:脳の中の複数の領域を同時イメージングして、同時発火の系列を探索していく。
- ✓ 電気生理学的手法の可能性:既存の技術を抜本的に改良して行って、高精度のデータを取り込み、多領域間の結合性(コネクティビティ)のダイナミックなマッピングに活用。

➤ 宮川

- ✓ ブレークスルーをもたらす計測技術は2つに分かれ、1つは本当に限られたラボでしか出来ないような技術、もう1つは枯れた技術、普及・安定した技術(例えば極微細蛍光内視鏡)。
- ✓ 普及・安定した技術で、データをどんどんとることが大切。

3.4.3 研究開発の方向性 3:脳科学とAI研究との連携・融合によるヒトの脳の理解

脳科学とAI研究が連携することにより、ヒトの学習能力の特異性(情報処理が非常に速いことやtransferability(転移できること、転移学習)を有すること等)を解明するための研究が進展する。また新たな脳型アルゴリズムを構築して次世代のAIを開発することにも貢献すると共に、それをヒトの脳の動作原理のより深い理解にフィードバック出来ると期待される。

以下6つの科学技術トピックは、脳科学とAI研究との連携・融合により実現するため、横断型科学技術トピックといえる。

6つの科学技術トピック

- 科学技術トピック17:操作脳科学の確立と意識の研究への応用
- 科学技術トピック18:ヒトの高い学習能力の理解とAI開発への応用、計算科学の様々な分野への応用
- 科学技術トピック19:ヒトの脳機能ネットワークの理解
- 科学技術トピック20:神経活動のイメージングと神経回路操作、神経活動マッピングを統合した新たな実験方法論(パラダイム)の確立
- 科学技術トピック21:過剰適合(オーバーフィッティング)の克服など、ディープラーニングを展させるための技術開発
- 科学技術トピック22:ヒトの脳の老化に関わる指標の設定

上記の科学技術トピックを実現するための基盤技術の開発や研究環境の整備

- 多様な discipline による融合研究;脳科学研究とAI、情報科学、エンジニアリング等の融合
- AIや大規模画像処理を専門とする学生や若手研究者の参入がしやすくなるようなシステムの構築
- 専門とする研究所の整備、キャリアパスの構築を支援するための人事制度
- 国内の連携体制整備:東京大学ニューロインテリジェンス国際研究機構(WPI-IRCIN)、理化学研究所革新知能統合研究センター(AIP)、産業技術総合研究所人工知能研究センター(AIRC)、理化学研究所脳神経科学研究センター(CBS)、(株)国際電気通信基礎技術研究所(ATR)などの研究機関や大学との連携を検討し、脳研究とAI研究をむすびつける

個別意見(敬称略、氏名は五十音順)

- **操作脳科学の確立と意識の研究への応用**
 - 池谷
 - ✓ デコーデッドニューロフィードバック(DecNef)法は因果律に迫る場合に威力を発揮する。結合性(コネクティビティ)を観察するだけでは、本当の神経活動の責任実態はわからないが、そこに操作が入ることで検証が可能となる。因果律に迫る場合に威力を発揮する。
 - ✓ 可塑性を高める方法を組み合わせていくと、DecNefの効率化ができると考えている。
 - 川人
 - ✓ 脳活動を操作する手段として、現行では電気刺激、磁気刺激とか、DREADD(Designer

Receptors Exclusivity Activated by Designer Drugs)があるが、より洗練(ソフィスティケート)された方法が必要で、AI技術が十分活躍できるだろうと予想している。

- ✓ BMI (Brain-Machine Interface)とニューロフィードバックは関連が深いが、完全に同じではない。
- ✓ BMIは、①脳から何か読み出して、それをロボットやコンピューター、カーソル等を介して工学的にフィードバックする技術、②脳の中から情報を読み出すデコーディング、解読、機械学習の技術、③フィードバックに伴って脳そのものが変わるという可塑性、の3つの要素から成る。
- ✓ ニューロフィードバックは、主には上記③に該当し、その原点は心理学の道具的条件づけ、オペラント条件づけにある。
- ✓ 脳科学で一番肝心な、どうやったらBMIやニューロフィードバックで可塑性が誘導されるのかに関する基礎研究については、特定の研究者を除いて、ほとんど進められていない。
- ✓ DecNefでは、場所を区切って、そこの活動に対して報酬をあげる、しかも、その活動がデコーディングに使えるので、特定の情報、特定の運動パターン、あるいは知覚パターン等に反映している。
- ✓ DecNefは、基本的に時空間の解析ができないオプトジェネティクスよりもアドバンテージがあると考えられる。
- ✓ DecNefで脳活動を操作して何が起きるか、DecNefの神経機構を解明するために動物を使って研究する必要がある。
- ✓ DecNefのようにヒトで脳活動を操作できる技術があると、意識の研究に応用できる。
- ✓ 意識に関する近年の有名な理論である統合情報理論(Integrated Information Theory、IIT)、かなり前から言われているCommon Workspace、Neuronal Workspace Theory、Recurrence Theoryは、どれもある意味、複数の領野間で脳活動が同期し、同期するだけでなく、情報が行き来するということが理論のコアである。

● ヒトの高い学習能力の理解とAI開発への応用、計算科学の様々な分野への応用

➤ 石井

- ✓ ヒトの学習能力の特異的なところは、1つは非常に速いこと、もう一つはtransferability(転移できること、転移学習)。これらの特異性を解明するための研究が今後必要であり、AI研究と双方向で研究を進めるべき。
- ✓ ゼブラフィッシュや線虫では全脳イメージングや自由行動解析が大分出来るようになったので、さらに研究を進めるべき。

➤ 岡田

- ✓ 人工知能にせよ、脳のデータ解析をするにせよ、やはり重要なのはスパース性(データそのものは大量でも意味のある情報はごく一部である状況)である。

➤ 杉山

- ✓ 古いAI的な考え方だと、知識ベースみたいなものをつくって、そこから一般常識をもとに推論を行わせたりするなどの話があるが、そういうことがこれから必要になってくるのではないか。
- ✓ 機械学習の研究者は、とりあえずあるデータだけを使って研究を進めているようにみえるが、

深い意味で知識をきちんと共有するということを理解しないと、AIの技術としてのブレークスルーを起こすのは難しいのではないか。

- ✓ 今の機械学習と人間の学習をつなげるのは少し無理がある。あえて言うなら、人間のいろいろな学習とか認知機能とかのほんの一部を切り出して取り込むだけなので、それが人間の知能の全体で比べると本当に数ある機能のうちのほんの一部の単純化されたものだけだと言える。
- ✓ 画像の認識ができたり、音声の認識ができたり、言語の理解ができたりしつつあるが、それとて単発の各要素技術ができるようになっただけなので、そういうものと組み合わせ、高次の学習とは何かというのを考えて研究していく必要がある。
- ✓ AIの研究と脳科学の関係について、いろいろなサイエンスの分野でAIを使って研究を進めていこうという動きがある。言い換えれば、AIのアプリケーションとして、いろいろなサイエンスの分野があり、脳科学はその一つである。
- ✓ 一方、脳科学とそれ以外の分野とで違うところは、AIそのものが脳科学から学ぶというという逆方向の関係もあることである。AI研究と脳科学とは研究開発の上で双方向性の関係にあるという点の特徴。

● ヒトの脳機能ネットワークの理解

➤ 合原

- ✓ 機能には光と影があり、正常な機能と、それから異常な機能としての精神・神経疾患がある。
- ✓ DNB理論は正常から異常への遷移だけではなく、逆に病気から健康への遷移の予兆も捉えることが可能。精神・神経疾患が治るようになるとすれば、他の疾患と同じように、治る予兆の検出も可能になる。

➤ 林

- ✓ デフォルトモードネットワーク(安静状態の時に活動している脳内ネットワーク、意識的に課題を遂行する時には活動が低下)、レスティングステートネットワーク(安静状態の時の脳内ネットワーク)を精度高く解析する技術を開発してきた。他の技術と組み合わせることで、どのような組み合わせが行動との関連性を理解する上で有効なのか検証する必要あり。
- ✓ レスティングステートネットワークを解析する上で、新しいモデリングの参入が必要。

● イメージングと神経回路操作、活動マッピングを統合した新たな実験パラダイムの確立

➤ 川人

- ✓ DecNefにせよ、オプトジェネティクス(optogenetics: 光で蛋白質を制御する技術)にせよ、操作するときにはできるだけnatural occurringな脳活動を操作することが重要であり、疾患研究に貢献できる。

➤ 尾藤

- ✓ まず、オプトジェネティクスによって回路原理と関与細胞種に関する概略を探索し、大まかな回路動態について理解を深めた上で、free moving mouseでの詳細な活動マッピングを行い、この2つの情報を総合することにより有効な生体情報が理解できるのではないか。
- ✓ その上で、例えば回路レベルの閉ループ制御実験を行い、本当に情報が操作できたのか

を行動レベルで検証できるようになると、DecNefに類するようなcausalな解析が可能になるのではないかと。

➤ 真野

- ✓ もし透明化を加えるならば、DecNefやオプトジェネティクスで実験し尽くした個体を透明にして、そこで計測した細胞がどこにつながっていたかを一連のスキームとして解析すると、機能と結びついたネットワーク解析につながるのではないかと。逆に言うと、透明化はそういった機能と結びつけていく必要がある。死後脳を見ただけでは何もわからないという感がある。
- ✓ 透明化した脳をイメージングすることで、どの細胞を見たかというのはかなり正確に特定できるので、その作業を繰り返すことで一つ一つ細胞をはかり、どの細胞をはかったというのを正確に知った上でどんどん知識を蓄積していくということができると、一貫した研究が遂行できるのではないかと。

● 過剰適合(オーバーフィッティング)の克服など、ディープラーニングを巡る技術開発

➤ 合原

- ✓ 初期化とか、進化とか、経験を積んでいるとかといったことを論じる上では、デベロップメントの脳科学研究、そこから得られる情報が結構多いのではないかと。

➤ 池谷

- ✓ 人間も2歳児ごろまではオーバーフィッティングだらけ(汎化能力がない)。発達の段階で、いつからオーバーフィッティングが抑えられて社会的に有益な学習ができるようになるのかということと類似した問題。

➤ 岡田

- ✓ システム神経科学と機械学習を組み合わせることは、機械学習に進化の知見をいれるということと同じ。
- ✓ 早く学習できる理由は、進化の過程で学習しやすい状況にもっていくため。

➤ 加藤

- ✓ 何故、人はディープラーニングと比べて少ない経験で学習できるのかについて考えてみると、やはり進化ということではないかと。進化の中で動物はいろいろ経験して、これは絶対だめだとか、これはあり得るということを学んできて、それが脳のハードウェアとして埋め込まれているのではないかと。

➤ 杉山

- ✓ 学習のアルゴリズムを学ぶという観点と、ネットワークの構造を学ぶという観点があるが、構造のほうは比較的成果が生かしやすいのではないかと。
- ✓ ヒト脳のネットワークで生じる初期化のアルゴリズムが分かれば、今のディープラーニングのモデルでもかなり初期化に近い状態ができていて、ある意味、数学の理論の限界を超える結果になり得る可能性があるのではないかと面白い研究になっていくと思う。

➤ 橋本(亮)

- ✓ 人間は少ない経験で学習できるとの話があったが、必ずしもそうではない。精神科では、人生経験を重ねることによってわかることが多く、それに基づいて診療ができるということがある。何十年かけて、どのようにディープラーニングさせていくのかはわからないが、そうい

ったことも考慮に入れるべき。

- **ヒトの脳の老化に関わる指標の設定**

- 樋口(真)

- ✓ 脳の老化ということを考えたときに、可塑性が欠如するとか、あるいはオーバーラーニングにより流動性が低下して非常に硬直した(stiff)状態になっているというのが、老化の指標になるかもしれない。
- ✓ 可塑性については、DecNefなどの強化学習でも改善できないということが、老化の指標であるかもしれない。
- ✓ その意味で、老化に伴う可塑性の変化やオーバーラーニングによる流動性の低下を再現するための動物実験系とそれに基づく老化の指標を設定することが今後の課題。

4. 専門家ワークショップで提起された科学技術トピックの分析—第 10 回科学技術予測調査で取り上げられた科学技術トピックとの比較—

3.4 に示した 21 つの科学技術トピックが、第 10 回科学技術予測調査で既出しているかを調べることにより、専門家ワークショップで提起された科学技術トピックの新規性を分析した。その結果について、3 つの研究開発の方向性毎に記す。

4.1 研究開発の方向性「①症状・症候と脳神経回路との結びつけ」の科学技術トピックについて

9 つの科学技術トピックの中で 8 つが、第 10 回科学技術予測調査における健康・医療・生命科学分野と ICT 分野の科学技術トピックとして採択されていた。図表 11 の通り、これらの科学技術トピックは完全に同一ではなく、類似の要素技術やシステムの研究開発を示していた。

これら 8 つの科学技術トピックは、症状・症候データや個人々の長期縦断データといった健康・医療ビッグデータの取得・解析・利活用に関するもの、神経変性疾患に関するもの、機能的バイオマーカーに関するもの、病態レベルの判断や治験の層別化のための指標に関するもの、ヒトの脳情報を解析するための基盤・革新的技術に関するものに分けられ、専門家の間では以前から研究開発の重要性が認知されていたと考えられる。そのうち、専門家ワークショップで提起された科学技術トピック「ヒトの死後脳の解析や透明化技術の開発、長期全脳活動データが収集可能なウェアラブルデバイスの開発など、ヒトの脳情報を解析していく上での基盤技術や革新的技術の開発」については、特定の技術を指しているのではなく、基盤・革新的技術開発全般の重要性が示されている。

一方、個性・個体差の研究に関する科学技術トピックは、第 10 回科学技術予測調査の科学技術トピックには無く、新規トピックである。実際、この研究テーマを掲げる現行事業の有無を調べたところ、文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究(研究領域提案型)として採択された「多様な「個性」を創発する脳システムの統合的理解」(「個性」創発脳)が例に挙げられた。この事業が 2016 年度に新規に開始されていることを考えると、個性・個体差に関する研究は特に近年注目されるようになったと言える。上記で示したビッグデータ解析による全体傾向を導き出すための研究と、一人一人への個別解を出すための研究とをバランスよく進めていくことが肝要だと考えられる。

図表 11 研究開発の方向性「①症状・症候と脳神経回路との結びつけ」に関する科学技術トピックの比較

専門家ワークショップ 科学技術トピック	第 10 回科学技術予測調査	
	分野	科学技術トピック
科学技術トピック 1 ・正常、未病、疾患をラベリングするための技術開発(機能的バイオマーカー等の開発)	健康 医療 ※1	・予防医療・先制医療に資する、動的ネットワークバイオマーカーを用いた疾病発症・病態悪化の予兆検出 注)動的ネットワークバイオマーカー:個々の単一のバイオマーカーとしての性能は高くなくても、それらのネットワークとしては極めて高機能な、複雑系数理モデル学に基づく新しい概念のバイオマーカー

<p>科学技術トピック 2 ・時系列的な症状・症候データの取得</p> <p>科学技術トピック 3 ・個々人の長期縦断データの取得と疾患との因果関係の解明(正常・疾患を問わず長期縦断データを取得し、ビックデータ解析して正常から疾患に至るまでの遷移を解析して、疾患との因果関係を解明)</p> <p>科学技術トピック 4 ・ビックデータ解析のための、臨床症状や環境要因に関するデータの整備</p> <p>科学技術トピック 5 ・先制医療に向けた、疾患横断的・疾患非特異的なデータの網羅的な取得と AIでの解析(カテゴリ付与)、データベースの構築</p>	<p>健康医療</p> <p>ICT ※2</p>	<p>・ゲノム・診療情報、およびウェアラブルセンサーやスマートデバイスにより得られる生体・行動情報を継続的に収集した健康医療データベース(大規模コホート研究の推進に資する)</p> <p>・個人ゲノム情報、臨床情報、生活行動情報、環境情報などの統合による、個人単位での疾病発症・重症化予測、生活習慣改善介入、診断や治療効果判定を可能にする情報システム</p> <p>・ライフログデータや身体データを大量に蓄積し、個人の日常的なデータの記録・管理・検索・分析する技術(ナチュラルユーザインタフェースで利用できるウェアラブルな外部脳機能システムとして提供される)</p> <p>・医療・食生活・運動など個人に関するあらゆる健康データを解析し、予測・予防医療を行うサービス</p>
<p>科学技術トピック 6 ・全体傾向のみならず、個性・個体差を考慮に入れた研究(個人個人の脳の中でどんなことが起きて、それがパーソナリティや心理状態などにつながるのかということを科学的に示す研究)</p>		<p>該当なし</p>
<p>科学技術トピック 7 ・病態レベルを判断するための指標、治験での被験者を層別化するための指標の設定</p>	<p>健康医療</p>	<p>・神経変性疾患(筋萎縮性側索硬化症(ALS)等)の病態進行を反映するバイオマーカー</p> <p>・うつ病の脳病態による亜型診断分類に基づく、即効性で再発のない新規抗うつ治療法</p> <p>・分子薬理知識や生体分子相互作用および患者ゲノムに関する情報に基づく、医薬品の個人別副作用リスクの知的推論アルゴリズムを実装した情報システム</p>
<p>科学技術トピック 8 ・神経変性疾患に対する先制医療に向けた診断・治療に関する研究開発</p>	<p>健康医療</p>	<p>・脂質、蛋白質等の細胞内蓄積の障害による、進行性神経筋疾患(ミトコンドリア病等)に対する発症予防及び進行を遅らせるための治療法</p> <p>・神経変性疾患(アルツハイマー病等)における細胞内凝集体形成の抑制に基づく、神経変性疾患の発症予防法と治療法</p> <p>・神経変性疾患(筋萎縮性側索硬化症(ALS)等)の病態進行を反映するバイオマーカー</p> <p>・次世代シーケンサーを用いた全ゲノム解析に基づく、神経筋疾患(筋萎縮性側索硬化症(ALS)等)患者の新たな診断・治療法</p> <p>・認知症の発症前バイオマーカーに基づく、発症予防に繋がる先制医療</p> <p>・幹細胞移植による、中枢神経回路網の機能不全(パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)等)に対する治療法</p>

<p>科学技術トピック9 ・ヒトの死後脳の解析や透明化技術の開発、長期全脳活動データが収集可能なウェアラブルデバイスの開発など、ヒトの脳情報を解析していく上での基盤技術や革新的技術の開発</p>	<p>健康 医療</p>	<p>・脳機能を細胞レベルで非侵襲的に測定できるイメージング技術</p>
---	------------------	--------------------------------------

※1 健康・医療・生命科学分野の略、 ※2 ICT・アナリティクス分野の略

4.2 研究開発の方向性「②脳の構造と機能とを含めたコネクトームの理解」の科学技術トピックについて

7つの科学技術トピックのいずれも、第10回科学技術予測調査では取り上げられなかった。これらは、電気生理学的手法やカルシウムイメージングなどコネクトーム解析に関する手法の内容を示しており、言わば粒度の細かい深耕型科学技術トピックである。

第10回科学技術予測調査の健康・医療・生命科学分野では、広範な専門領域をカバーする目的で、幾つかの手法を包含する粒度の粗い科学技術トピックを採択したため、上記7つの粒度のより細かい深耕型科学技術トピックと直接結びつかなかったと考えられる。しかしながら、これら7つの深耕型科学技術トピックは、以下に示す第10回科学技術予測調査の科学技術トピックを実現するための要素技術と位置づけられる。

図表 12 研究開発の方向性「②脳の構造と機能とを含めたコネクトームの理解」に関する科学技術トピックの比較

専門家ワークショップ	第 10 回科学技術予測調査	
科学技術トピック	分野	科学技術トピック
科学技術トピック 10 ・電気生理学的手法、カルシウムイメージングで、脳の多領域において長時間計測することで得られた神経活動データと行動との対応付け 科学技術トピック 11 ・同時多点データの取得が可能な電極を用いた新たな電気生理学的手法の開発 科学技術トピック 12 ・脳の深部での十分なデータ取得が可能なカルシウムイメージングの開発 科学技術トピック 13 ・時間解像度と空間解像度の双方を満たす新たなカルシウムイメージングの開発 科学技術トピック 14 ・普及・安定した技術による(例えば極微細蛍光内視鏡)、大量データの取得 科学技術トピック 15 ・いろいろな症状や機能をレギュレートする要の脳細胞の特定(疾患やコンテキスト依存的に、比較的少数の脳細胞が要の機能を果たしている可能性あり) 科学技術トピック 16 ・回路操作による構造変化を観察して機能をみるアプローチ法の開発	健康医療※	・記憶・学習、認知・情動など特定の脳機能を支える神経基盤の全容解明 ・神経回路網およびシナプスでの神経伝達物質を介在する情報処理機構の全容解明 ・ニューロン-グリア相互作用における分子機構の全容解明 ・神経回路網の発生、成熟、維持、老化における分子機構の全容解明

※ 健康・医療・生命科学分野の略

4.3 研究開発の方向性「③脳科学と AI 研究との連携・融合によるヒトの脳の理解」の科学技術トピックについて

6 つの科学技術トピックの中で 5 つが、第 10 回科学技術予測調査における健康・医療・生命科学分野と ICT 分野の科学技術トピックとして採択されていた。図表 13 の通り、これらの科学技術トピックは完全に同一ではなく、類似の要素技術やシステムの研究開発を示していた。

特に「ヒトの高い学習能力の理解と AI 開発への応用、計算科学の様々な分野への応用」については、第 10 回科学技術予測調査では 6 つの科学技術トピックが採択されており、専門家の間では以前から研究開発の重要性が認知されていたと考えられる。意識の研究に関する科学技術トピック、ヒトの脳機能ネットワーク、ヒトの脳の老化に関する科学技術トピックについても、第 10 回科学技術予測調査でも類似した科学技術トピックが採択されていることから、専門家の間で重要視されてきたところを専門家ワークショップにて改めて提起されたと考えられる。

一方、科学技術トピック「イメージングと神経回路操作、活動マッピングを統合した新たな実験パラダイムの確立」は、第10回科学技術予測調査には無い新たなトピックである。後の資料編で示すように、イメージング、神経回路操作、活動マッピングの3手法それぞれの開発状況は目を見張るものがあるが、有機的に結びつけるまでには至っていない状況が見て取れる。この科学技術トピックは、今後脳科学研究を推進していく上での新たな基盤技術開発として注目される。

図表13 研究開発の方向性「③脳科学とAI研究との連携・融合によるヒトの脳の理解」に関する科学技術トピックの比較

専門家ワークショップ	第10回科学技術予測調査	
科学技術トピック	分野	科学技術トピック
科学技術トピック17 ・操作脳科学の確立と意識の研究への応用	健康医療 ※1	・意識、社会性、創造性等の高次の精神機能における神経基盤の全容解明
科学技術トピック18 ・ヒトの高い学習能力の理解とAI開発への応用、計算科学の様々な分野への応用	健康医療	・記憶・学習、認知・情動など特定の脳機能を支える神経基盤の全容解明
		・神経回路網およびシナプスでの神経伝達物質を介在する情報処理機構の全容解明
		・ニューロン-グリア相互作用における分子機構の全容解明
科学技術トピック19 ・ヒトの脳機能ネットワークの理解	ICT ※2	・100億のニューロンと100兆のシナプスを有し人間の脳と同等の情報処理を行うことのできるニューロシナプティックシステム
		・脳における知的処理の理論的解明とそのモデル化による、脳の能力の限界の解明
		・エクサ〜ゼタバイトスケールのHPC・ビッグデータ処理技術の社会現象・科学・先進的ものづくりなどへの適用による革新(例:全地球規模社会シミュレーション・病理診断や治療に繋がる脳や人体の機能シミュレーション・通常のシミュレーションの数万倍の大量な計算を要する逆問題を解くことによる設計最適化)
科学技術トピック20 ・イメージングと神経回路操作、活動マッピングを統合した新たな実験方法論(パラダイム)の確立	健康医療	・神経回路網およびシナプスでの神経伝達物質を介在する情報処理機構の全容解明
		・ニューロン-グリア相互作用における分子機構の全容解明
科学技術トピック21 ・過剰適合(オーバーフィッティング)の克服など、ディープラーニングを発展させるための技術開発	ICT	・100億のニューロンと100兆のシナプスを有し人間の脳と同等の情報処理を行うことのできるニューロシナプティックシステム
科学技術トピック22 ・ヒトの脳の老化に関わる指標の設定	健康医療	・神経回路網の発生、成熟、維持、老化における分子機構の全容解明

※1 健康・医療・生命科学分野の略、 ※2 ICT・アナリティクス分野の略

5. 第 11 回科学技術予測調査への反映

本調査で提起された 22 の科学技術トピックについては、第 11 回科学技術予測調査におけるデルファイ調査の科学技術トピックを設定する際に活用した(調査全体については、1.1 「本調査の位置づけ」、及び下記 URL を参照のこと)。

第 11 回科学技術予測調査(デルファイ調査・第 1 回アンケート)の実施について(2/20-3/22) 7つの研究分野別分科会を設置し、専門家による議論を経て、2050 年までを見据えた研究開発課題として約 700 の科学技術トピック(7 分野 59 細目)を設定

<http://www.nistep.go.jp/archives/39853>

具体的には、「健康・医療・生命科学」分野における「脳科学(精神・神経疾患、認知・行動科学を含む)」の枠組み(「細目」と呼ぶ)の中で、上記 22 の科学技術トピックを考慮に入れて 10 の科学技術トピックを設定した。さらに、「医薬品」、「医療機器」、「健康危機管理」、「健康と情報、社会医学」、「生命科学基盤技術」の細目で、AI の応用に関する科学技術トピックを設定した(図表 14)。

図表 14 第 11 回デルファイ調査における脳科学と AI の応用に関する科学技術トピック(健康・医療・生命科学分野)

細目	科学技術トピック
脳科学と深く関係する科学技術トピック	
脳科学(精神・神経疾患、認知・行動科学を含む)	ニューロン-グリア回路網の発達・維持・老化機構および情報処理機構の全容解明
	記憶・学習、認知・情動等の脳機能および意識、社会性、創造性等の高次精神機能における神経基盤の全容解明
	統合失調症の脳病態解明に基づく、社会復帰を可能にする新規治療薬
	うつ病・双極性障害の細胞レベルの脳病態分類に基づく、即効性で再発のない新規治療法
	依存症(薬物、アルコール等)に共通な脳病態の解明に基づく、予防法・再発防止法
	自閉スペクトラム症の脳病態に基づく、自律的な社会生活を可能とする治療・介入法
	アルツハイマー病等の神経変性疾患の発症前バイオマーカーに基づく、発症予防および治療に有効な疾患修飾療法
	精神・神経疾患に対する深部脳刺激療法、ニューロフィードバック、ウイルスベクター等を用いた神経回路を標的とした治療法
	神経疾患患者にみられる精神症状や睡眠障害の発症機構の解明による、新規治療法
情動等の脳機能解明に基づく、いじめや不登校への対処法	
生命科学基盤技術(計測技術、データ標準化等を含む)	脳機能を細胞レベルで非侵襲的に測定できるイメージング技術
医療機器	全ての皮膚感覚の脳へのフィードバック機能を備えた義手
	筋委縮性側索硬化症(ALS)患者等の重度な運動機能障害者の日常生活動作を支援するための、脳活動を直接反映させるニューロリハビリ機器
AI の応用に関する科学技術トピック	
医薬品(再生・細胞医療製品、遺伝子治療製品を含む)	医薬品開発の成功確率を現在比で 2 倍にする、化合物生成・最適化(有効性・安全性・動態予測を含む)のための人工知能・シミュレーション技術
医療機器	病変部位の迅速識別能力の向上と早期発見が可能となる、非侵襲診断機器(画像など)の

	コンパクト化と AI 導入
	次世代手術ロボットと AI による、外科医の熟練によらない標準化された手技
健康危機管理 (感染症、救急医療、災害医療を含む)	電子カルテシステム、検査・処方等医療データや様々なウェブデータを活用した網羅的感染症サーベイランスシステムによる感染症流行予測・警報発出システム マスコギャザリング災害における、人工知能による重傷者搬送調整システム
情報と健康、社会学	日常生活(購買・飲食等)から集積されるライフスタイルビッグデータ(匿名加工情報)活用による健康政策 プレジジョン医療の実現や医療の質向上に資する、IC チップが組み込まれた保険証等による病歴、薬歴、個人ゲノム情報の管理システム ゲノム・診療情報、およびウェアラブルセンサーやスマートデバイスにより得られる生体・行動情報を継続的に収集した健康医療データベース(大規模コホート研究の推進に資する) 医療・介護施設及び在宅における安全を保障する行動識別センサーを活用したモニタリングシステム 生活環境のセンシングやライフログセンシングによる、脳血管障害・心筋梗塞・致死的不整脈などの血管イベントの検知に基づいた救急医療情報システム 医療機器・システムの誤操作や患者状態に合わない設定などに起因する医療過誤の解消に向けた、知的アラート・意思決定支援の人工知能を搭載した医療情報システム 分子薬理知識や生体分子相互作用および患者ゲノムに関する情報に基づく、医薬品の個人別副作用リスクの知的推論アルゴリズムを実装した情報システム
生命科学基盤技術(計測技術、データ標準化等を含む)	予防医療・先制医療に資する、動的ネットワークバイオマーカーを用いた疾病発症・病態悪化の予兆検出技術 タンパク質の一次配列情報およびそのタンパク質に作用する物質の立体構造情報から、活性状態のタンパク質の動的立体構造を推定する技術 研究成果の真正を証明するための、研究により生じた全計測データ・全画像データを記録・保存し、原データとして認証・保証するシステム

さらに「ICT・アナリティクス・サービス」分野では、本調査で提起された 22 の科学技術トピックのうち、科学技術トピック 18「ヒトの高い学習能力の理解と AI 開発への応用、計算科学の様々な分野への応用」、及び科学技術トピック 21「過剰適合(オーバーフィッティング)の克服など、ディープラーニングを発展させるための技術開発」に関係する科学技術トピックを設定した。前者については、「未来社会デザイン」、「社会実装」、「サービスサイエンス」、「産業、ビジネス、経営応用」等の細目で、様々な分野への AI の応用に関する科学技術トピックが設けられた。

以下に、その例を示す。

科学技術トピック 18「ヒトの高い学習能力の理解と AI 開発への応用、計算科学の様々な分野への応用」に類似する科学技術トピックの例

- ・ブロックチェーン技術を用いた、出生から現在に至るまでの健康・医療・介護等情報の紐づけデータに基づく、健康維持システム(未病社会を実現)

科学技術トピック 21「過剰適合(オーバーフィッティング)の克服など、ディープラーニングを発展させるための技術開発」に類似する科学技術トピックの例

- ・深層学習の最適化と汎化の原理の理論的解明

6. まとめ

脳科学関連学会連合協賛の専門家ワークショップを通じて、脳科学研究の推進に向けた革新的な計測技術と、AI 等による解析法に関する以下 3 つの研究開発の方向性が明示された。①症状・症候と脳神経回路との結びつけ、②脳の構造と機能とを含めたコネクトームの理解、③脳科学と AI 研究との連携・融合によるヒトの脳の理解。これら 3 つの方向性に関わる科学技術トピックは計 22 つ提起され、より広く、より横断的にアプローチする科学技術トピック(横断型科学技術トピック、個人々の長期縦断データの取得など)と、より深く、より精緻にアプローチする科学技術トピック(深耕型科学技術トピック、コネクトーム解析に関する手法神経活動マッピング)に大別された。

上記の①の方向性に関わる科学技術トピックは横断型である。これら科学技術トピックについて議論を進めていく中で、脳情報を含めたヒトの生活・健康・医療全般に関わる計測データを利活用するための仕組みに関する意見が多く寄せられ、ビックデータ解析の重要性が改めて示唆された。その一方で、個性・個体差を考慮に入れた研究の重要性が新たに唱えられたことから、今後は脳科学研究全体で「木も森もバランス良く見る」ことが必要だと考えられた。

②の方向性に関わる科学技術トピックは、電気生理学的手法、イメージング、神経回路操作などコネクトーム解析に関する手法の技術的発展について示しており、粒度の細かい深耕型であった。これら科学技術トピックについては、今後脳科学研究を進める上での基盤技術開発に直結すると考えられる。

③の方向性に関わる科学技術トピックは、脳科学と AI 研究の連携・融合により実現する横断型のトピックである。具体的には、操作脳科学と意識の研究、イメージングと神経回路操作、活動マッピングを統合した新たな実験パラダイム、ディープラーニングを発展させるための技術、ヒトの脳の老化指標に関する内容が示された。またヒトの脳を理解することによる AI 開発への応用、計算科学の様々な分野への応用についての科学技術トピックも提起された。

専門家ワークショップにて提起された計 22 の科学技術トピックのうち、13 トピックについては第 10 回科学技術予測調査で取り上げられた科学技術トピックと類似していた。このことから、これら 13 の科学技術トピックは、少なくとも第 10 回科学技術予測調査を実施した時点(2014~2015 年)には専門家の中で重要だと認識されていたことが明らかになった。言い換えれば、これまで専門家の中で重要視されてきた科学技術トピックが、専門家ワークショップを通じて改めて提起されたことになる。

上記 13 以外の 9 つの科学技術トピックのうち、7 つは解析手法の内容に関する粒度の細かい深耕型科学技術トピックであり、第 10 回科学技術予測調査には見られないトピックであった。第 10 回科学技術予測調査では、広範な専門領域をカバーする目的で、幾つかの手法を包含する粒度の粗い科学技術トピックを採択したため、これらの科学技術トピックと上記 7 つの科学技術トピックとは直接結びつかなかったと考えられる。

残る 2 つの科学技術トピックでは、今後脳科学研究を推進する上での新たな視点に関わる内容が示された。具体的には、上記で示した個性・個体差を考慮に入れた研究、及びイメージングと神経回路操作、活動マッピングを統合した新たな実験方法論(パラダイム)に関する科学技術トピックである。前者は個人々の脳の中で起きることとパーソナリティや心理状態との関係を科学的に示すことを目指し、後者は行動や記憶の過程における神経回路ネットワークの動作原理や精神疾患などの病態解明に関する研究の新たな基盤として期待される。

総じて、重要な要素技術・システムを漏れなく抽出するためには、本調査のような専門家ワークショップによる特定専門領域の詳細分析が有効であることが明らかになった。この結果をふまえて、第 11 回科学技術予測調査におけるデルファイ調査では、科学技術トピックを設定する際に本調査で提起された 22 の科学技術トピックを活用した(第 1 回アンケート調査は 2019 年 2 月 20 日より実施)。

上記 22 の科学技術トピックの抽出と共に、専門家ワークショップでは、トピックに関する研究開発を推進するための基盤整備について議論された。脳科学研究と AI、情報科学、エンジニアリング等多様な discipline による融合研究のための研究環境を整えることが重要であり、異分野の研究者や若手研究者が協働するための安定な環境を整えることが必要だとの意見が得られた。このことから、研究者の育成やキャリアパスを含めた国家的な取組の必要性が浮き彫りになったと言える。

さらに専門家ワークショップでは、近年の世界的なオープンサイエンスの気運を受けて、上記の研究開発に関わるデータシェアリングの推進が重要だとの意見が得られた。脳科学研究で特有の課題等を念頭に置いたデータシェアリングポリシー(研究データのオープン・クローズ戦略)の策定、データの相互活用技術の開発・実用化、研究コミュニティにおけるデータ共有意識の向上などが必要であり、その取組は 2018 年度から開始された国際的な脳科学研究の連携強化を図る「戦略的国際脳科学研究推進プログラム」の推進に直結する。今後、我が国での脳科学研究推進と社会への還元、国際貢献に向けて、精神・神経疾患に罹る人々を含めた国民からの理解・協力を得て、研究者個人から学協会などの研究者コミュニティ、研究組織、産業界が一丸となり取組むことが必要だと考えられる。

資料編

トランスレーショナル・臨床研究

「脳回路計測技術と AI による精神科診断と治療の革新」

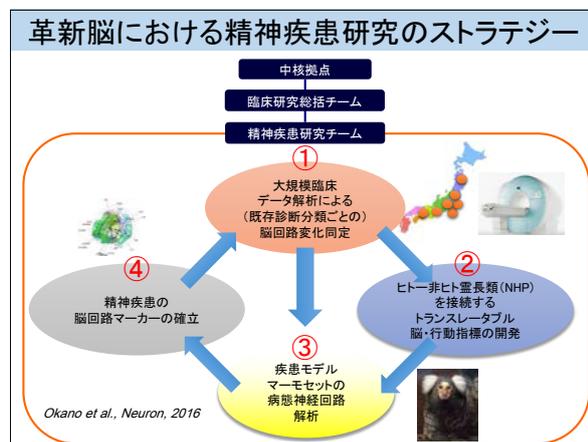
笠井清登

東京大学大学院医学系研究科・精神医学分野 教授



精神科の診断では、既存の ICD10 や DSM4 といった、統合失調症、うつ病、双極性障害、自閉スペクトラム症など、臨床症状に基づいてカテゴリに分類された診断群がある。脳プロや革新脳などの事業を通じて、その既存の診断分類で見たときのそれぞれの疾患において、MRI などを用いて脳回路の変化が大分わかってきている。そういう研究により、例えば統合失調症に比較的特異的な所見や、あるいはいろいろな精神疾患に共通の所見等が見つかってきた。

<p style="text-align: center;">脳回路計測技術とAIによる 精神科診断と治療の革新</p> <p style="text-align: center;">東京大学大学院医学系研究科精神医学 笠井清登</p>	<p style="text-align: center;">What is known</p> <ul style="list-style-type: none">• 既存診断分類(統合失調症、うつ病、双極性障害、自閉スペクトラム症など)ごとの脳回路変化• ヒト-非ヒト霊長類(NHP)を連結するトランスレータブル脳回路指標の開発
---	---

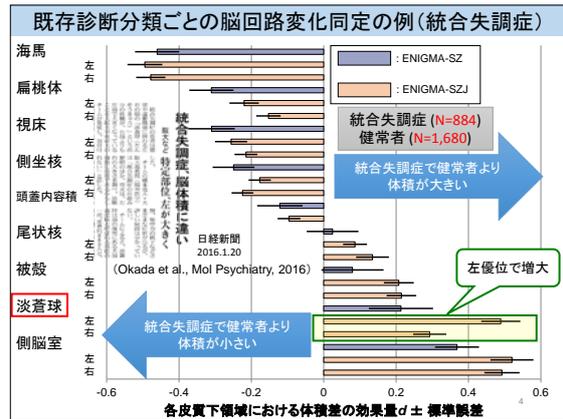
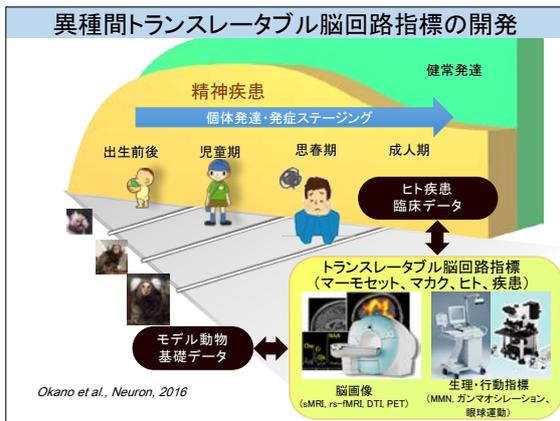


革新脳では、ヒト-非ヒト霊長類を連結するトランスレータブル脳・行動指標の開発などが進んできた。

革新脳では、精神疾患研究のストラテジーを以下のように設定している。①まず大規模な臨床データを解析して、既存診断分類ごとの脳回路変化を同定する、②それに基づいて、非ヒト霊長類を接続するトランスレータブルな脳・行動指標を同時並行的に開発する、③疾患モデルマウスの病態神経回路解析に接続する、④そうした知見をもって、精神疾患の脳回路のマーカーを

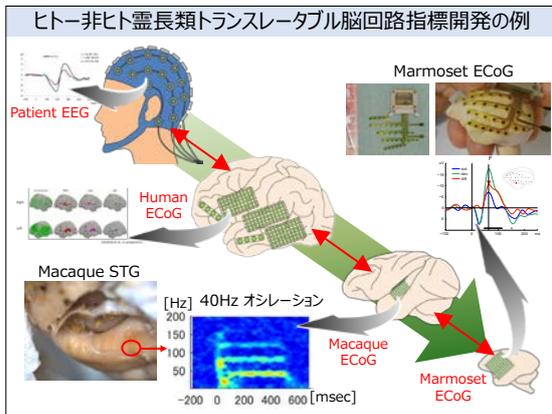
確立していく。

そうした中で、統合失調症で大規模な MRI の解析を行ったところ、これまで仮説され



ていなかった基底核の中でも、淡蒼球の左半球優位の増大所見などが見つかってくるというようなことがあった。これ以外にも、さまざまな AI 的な機械学習などを用いた解析なども行われている。

また、ヒト・非ヒト霊長類を結ぶトランスレータブル脳回路指標という概念を形成し、実際に指標を



確立してきた。聴覚皮質の回路機能を反映するような、ミスマッチ陰性電位 (mismatch negativity, MMN)、ガンマオシレーション、眼球運動といったものを、実際にヒトまたはマーモセットで計測する技術を開発し、一部は疾患モデルを適用した。さらにヒトの詳細な ECoG については、てんかんの術前の患者さんにご協力いただいて、できるようになった。さらにマーモセットでも ECoG を用いた MMN 計測ができるようになった。

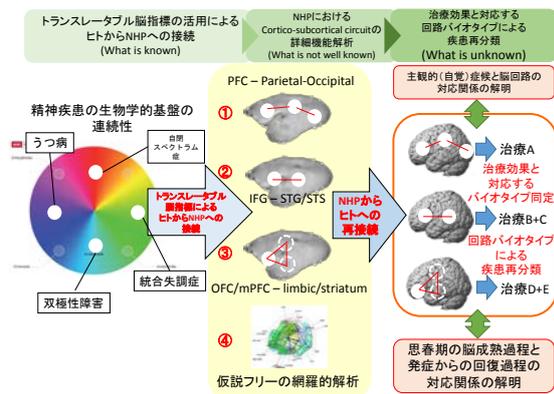
What is unknown

- 同定された脳回路マーカーは、精神疾患の再分類マーカー(回路バイオタイプ)になりうるか？
- 患者にとっての本来の治療ターゲットである主観的(自覚)症候(例:抑うつ気分)と脳回路は対応しているか？

今後、まだわかっていないこととして重要なのは、こうした革新脳で同定された脳回路のマーカーというのは、米国 NIH での RDoc (Research Domain Criteria) のように、精神疾患を再分類するマーカーになるのかどうか検討することである。また、これは精神科医の立場からすると非常に重要なことであるが、患者にとっての本来の治療ターゲットである自覚症候、例えばうつ病であれば抑うつ気分という、本人がそうした気分を持つこと、そういうことと、脳回路というのはどのように対応しているのか研究することが、今後のター

ゲットだと思っている。

トランスレータブル脳指標の活用によって、まずこの既存の診断分類から切り出してきて、それをマーモセット等の動物の回路に結びつけるようなところまで達成できている。ただ、実際には精神疾患というのはかなり連続性があるので、ここをどう扱っていくかというのは、これからの課題である。これからやらなければいけないことは、こうした非ヒト霊長類でわかってきつつある回路を、またこのヒト



主観的(自覚)症候と脳回路の対応関係

- 医学におけるobjective outcomeからpatient-reported outcome (PRO)の再重視
- 社会科学におけるsocioeconomic wealthからsubjective well-beingの再重視
- たとえば、「抑うつ気分」と脳回路の対応は？
- モデル動物の行動評価は強制水泳試験でよい？

思春期の脳成熟過程と

(developmental neuroscience in adolescence)

思春期の発達精神病理

(developmental psychopathology in adolescence)

の対応関係の解明

- 精神疾患は思春期発症が多い(特に統合失調症)
- 統合失調症の発症早期の脳画像・生理研究は進歩
- しかし脳画像・生理指標異常の分子・細胞基盤は不明
- げっ歯類は思春期がほとんどないため、思春期脳成熟の分子・細胞基盤は未解明
- したがって思春期精神病理を思春期正常脳発達と比較して研究する問題設定がこれまでなかった

に再接続して、かつ、単に再接続するだけではなく、そうしたマーカーというものが、特定の治療法による効果と対応しているのか解析する必要がある。そうしたことがわからないと、本当の意味で臨床に使えるバイオタイプと言われるものにはならないと考えている。

そのときに重要なのは、例えばてんかんでは、かなり重要な補助診断として、脳波を測定してスパイクを見出す。加えて臨床症状があると、てんかんと診断するわけである。患者が治ったというのは、脳波のスパイクが消えたことではなくて、てんかんの行動症状、運動症状が消えることになるので、そうすると、注意しなければいけないことは、回路バイオタイプを同定したとして、それ自体が最終的なターゲットではなくて、最終的には自覚症状がどう改善されるかということである。抑うつ気分とか、例えば幻聴、幻聴の内容も人によってさまざまなテーマがあるが、そういうところが重要だと思っている。すぐには解決しないことなので、かなり未来的なことである。

あともう一つ重要だと思っていることは、精神疾患は思春期に発症することが多いことである。思春期はご存じのとおり、脳の最終成熟時期で、げっ歯類等では非常に短い時期になる。そうした時期の発症と回復が、大人の疾患の発症と回復というモデルと少し違う形で、最終的には検討していく必要があるので、非常に難しい問題である。

そういったことが10年くらい前まではほとんど検討できなかったが、最近、脳科学の進歩とAIの進歩で、そうした主観的な内容や、思春期といった、非常に複雑な、ダイナミックな脳の成熟化過程などが数理科学的に扱えるようになってきているの

で、精神疾患研究にブレークスルーが生まれる可能性が出てきた。

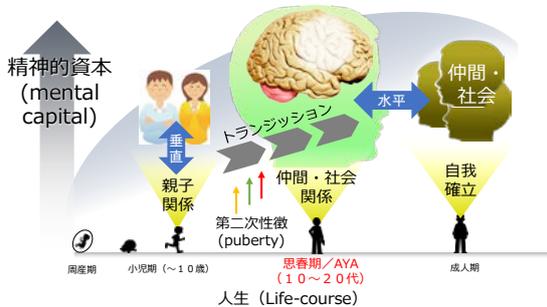
最終的な目標というのが、医学においても、客観的な行動のアウトカムがこれまで重視されていたが、最近ではやはり、patient-reported outcome(PRO)の再重視の流れがあり、また、社会科学においても socioeconomic wealth から subjective well-being がアウトカムとして再重視されている。

そういう観点からすると、うつ病のモデル動物はというこれまでの研究から、では、その中核症状である抑うつ気分がなかなか動物で測れなかったものを、どう脳回路のほうで対応するのかというようなことができるようになってきている。

動物でも、ラットやマカクサル等で、例えばメタ認知というような、自分がどのくらい自分の答えに

思春期／AYA (adolescents & young adults) 世代

親子(垂直)関係→仲間・社会(水平)関係への
トランジションを通じた自我の確立



思春期／AYAの健康被害要因は自殺と精神疾患



確信を持っているかといったことも検討できるようになってきた。

また、既存のモデル動物の行動評価等を地道に見直していく作業も必要になってくる。

加えて、先ほど少し話したが、思春期の脳の定型的な成熟過程ということが、思春期の精神病理を考える上で非常に重要な基礎知識となるが、そもそも思春期の脳成熟過程が明らかになっていないため、それを明らかにする必要がある。文献を調べようとしても、例えば、マウスで4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週それぞれにおいて、特定の脳部位のスパイン密度がどうなっているかといったような基礎情報は、ほとんどない。ましてや、マーモセットでそうしたことは知られていないため、そういう地道な解剖学的研究も必要になるし、それを踏まえて、思春期に発症する精神疾患の解明につながると思われる。

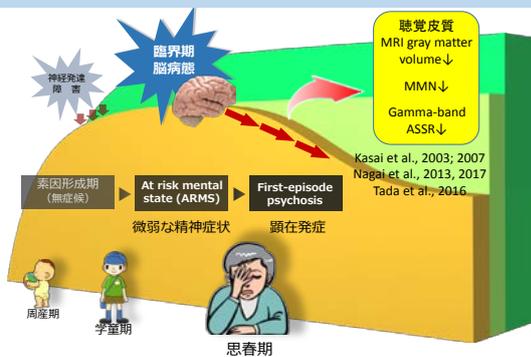
最近、わかってきたこととして、精神疾患という

ものが、思春期にほとんど始まることが多くて、そのために、思春期、Adolescents & Young Adults (AYA 世代)という言い方がされるわけだが、その時期の健康被害の最大の要因が、この精神疾患にあることが知られてきている。

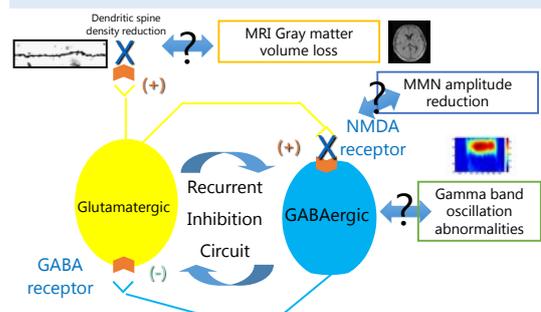
統合失調症でわかってきていることは、患者での脳回路マーカーの知見は大分蓄積してきていて、発症より少し手前の時期から、発症後、早期に至るまでのトランスレータブル脳指標そのものの変化というのは知られてきている。

ところが、ヒト *in vivo* の脳回路マーカーとモデル動物側の研究の所見の連結が全くわかっていない。例えば統合失調症で、発症前後ぐらいに、上側頭回の灰白質の進行性体積減少が起こることが知られてきているが、それは本当にスパイン密度の減少と対応しているのか、などが全くわかっていないが、地道な研究によって、解明が可能である。

統合失調症早期の脳回路マーカー知見は蓄積



ヒト *in vivo* 脳回路マーカー ↔ モデル動物/死後脳分子・細胞所見
連結の直接証拠が欠如



まとめ

研究開発 カテゴリ	What is known	What is unknown	What should be done for the future
カテゴリ1 トランスレーショナル・臨床研究	既存診断分類ごとの 脳回路変化	<ul style="list-style-type: none"> 治療効果を予測する回路バイオタイプの同定 ヒトにおける主観的(自覚)症候と脳回路変化の関係 思春期精神病理の縦断的脳回路変化の解明 	<ul style="list-style-type: none"> 主観的(自覚)症候と回路バイオタイプを統合した診断と治療
カテゴリ2 モデル動物を使った 種間比較研究	トランスレータブル 脳回路指標の開発	<ul style="list-style-type: none"> トランスレータブル脳回路指標の分子・細胞基盤の解明 思春期脳回路発達の基盤解明 	<ul style="list-style-type: none"> 脳回路変化と主観的(自覚)症候の双方向的関係の解明

「変性性認知症の診療に資する脳機能・病態イメージング」

樋口真人

量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部脳疾患トランスレーショナル研究チーム チームリーダー



先ほどは精神疾患の話だったが、それに対応する形で神経疾患、変性性認知症というところで、イメージングを基軸にした診療を実現するには、どういうステップを経てきたらいいのかということ、まず実例を中心に具体的にお話したい。

2018/03/28 NISPET専門家ワークショップ

変性性認知症の診療に資する脳機能・病態イメージング

量子科学技術研究開発機構
放射線医学総合研究所

60th Anniversary
放医研

樋口真人

神経変性型の三大認知症

神経変性型認知症は、三大認知症であるアルツハイマー病、FTLD、それから、DLB がある。症状もそれぞれ特徴的であるが、そもそも、症状のオーバーラップがあつて、症状だけでは正確に鑑別ができない。それから、症状が出るか出ないか、あるいは正常な脳機能の段階で、こういうものが出始めるということを調べるためには、もちろん症状だけでは十分には鑑別し切れないということになる。

タンパクの凝集体が脳の老化と認知症を引き起こす

生体脳で画像化

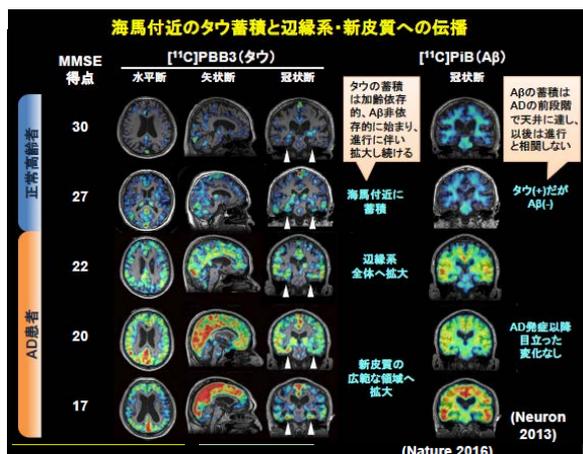
凝集体蓄積の有無や蓄積場所の違いにより、認知症を超早期から鑑別できる！

何を見たらいいのかというと、これは原因物質が、タンパクの凝集体が脳内に蓄積するということがある。それが疾患によって、どんなタンパクがたまるのか、たまらないのか、それから、たまるとして、どこにたまるのかということに特徴があるということで、これらをイメージングして、発症前から経過を追って行って、どういう段階でどんな回路が傷つけられるのか、それがどういう症状の発現に結びつくのかということを解明する必要がある。

つまり、この Aβ、タウ、それから TDP-43、そして、αシヌクレイン、これら4つのタンパク凝集体、

全てを網羅する形でイメージングをするというのが最大の目標である。

特に私たちが現時点で注目したのは、このタウである。というのは、タウが結局、これは変性型認知症の7割ぐらいを網羅していることが理由である。アルツハイマー病に限って言えば、タウと Aβ が、



たまっているのか、たまっていないのか、それから、たまっているとして、どれだけたまっているのか、どこにたまっているのかということでもって、これが臨床的な評価にかわる病態による評価が、生体で発症前から可能になるのではないかとのことである。

Aβに関して言えば、これは Aβ のイメージングというのは、もう既にイメージング薬剤は、医薬品としてこれが承認されており、日本でも承認されている。こういうものを使って、例えばアミロイドワクチンのような、抗 Aβ 療法がどれだけ効いている

かというようなものを、実際に経時変化でもって、示されてきている。

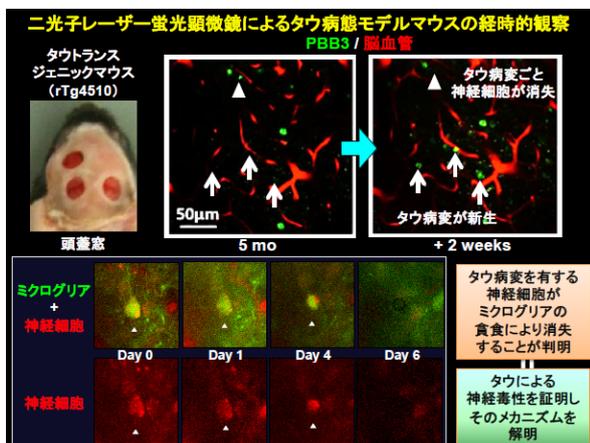
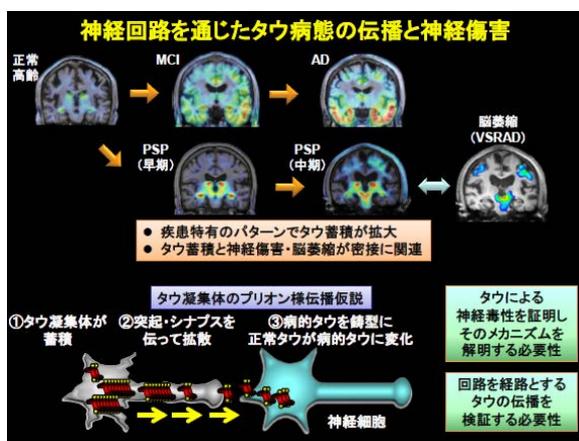
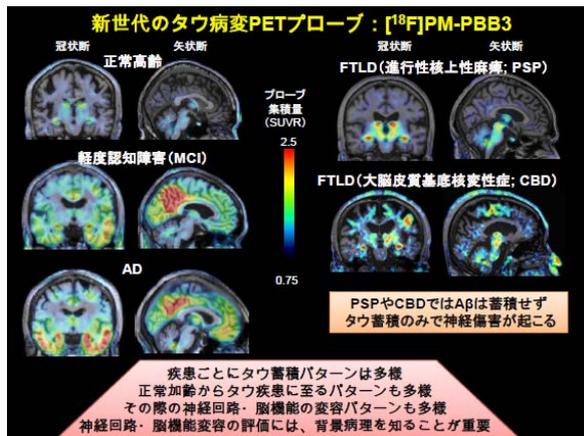
では、Aβ をどうターゲットにしたら治療は効いているのかということ、残念ながら、これまで 10 以上の Aβ に対する治験が行われているが、半数は既に中断していて、承認に至ったものはゼロである。早い話が、今のところは余りうまくいっていない。

この理由の一つとして、Aβ も大事ではあるが、やはりこのタウの蓄積を抑えられないと、治療効果が得られないのではないかとこの考えがある。要は、タウというのは、Aβ 以上に脳障害に関与しているのではないのか、脳機能の変容に関与しているのではないのかということ、タウに注目が集まってきている。

我々は、2013 年にこのタウのイメージング薬剤を開発した。アルツハイマー病の脳において、正常脳に比べてタウが蓄積しているところ、例えば海馬が挙げられるが、MRI で重ね合わせると、もう既にタウが蓄積することで萎縮をしている。そして、これがアルツハイマー病の初期の特徴である記憶力障害に結びついているのではないかとこのように、画像 1 枚でも、かなりのことが推測できる。それを、よりはっきりさせていこうということで、認知機能が正常な人から、アルツハイマー病が進んだ人まで、ここでは上から下に並べて、Aβ 画像、タウ

画像というものを示すが、重要なのは、正常な人でも、既にタウが海馬体にたまっていて、それはしかも、Aβ と独立して起こることである。しかし、ひとたび Aβ がたまると、これが脳の辺縁系全体、あるいは大脳新皮質へと広がり、症状の進行に至るということで、最初は Aβ の蓄積と、タウの蓄積は独立である。正常だという人を集めて、いろいろと脳機能を調べようと思っても、背景病理は Aβ がたまっている、タウがたまっている、あるいは Aβ がたまっていない、タウがたまっていないという 4 パターンがあるため、実は、それを知らなければ、こういう人たちの脳機能の解析は、どこまで意味があるのかと疑問が出てくる。また、Aβ の蓄積自体が、発症前の段階で既にピークに達するので、そこから先、この Aβ の画像でずっとフォローしていても、進行の指標にはならない。

それ故、タウは病態の発症、進行に密接に結びつくということ、恐らく脳機能、神経回路の障害とタウの蓄積、あるいはその広がりが密接に結びつくということが、ここで見てとれる。



その毒性のメカニズムを解明する必要もでてくる。それから、回路を経由する、このtauの伝播というものの自体を、より詳細に検証していく必要がある。そういう検証に何が使えるかという、やはりそれは、モデル動物を使って、トランスレーショナルな検証をすることである。何がトランスレーショナルかという、ヒトと同じイメージングバイオマーカーをらせるようにするということである。

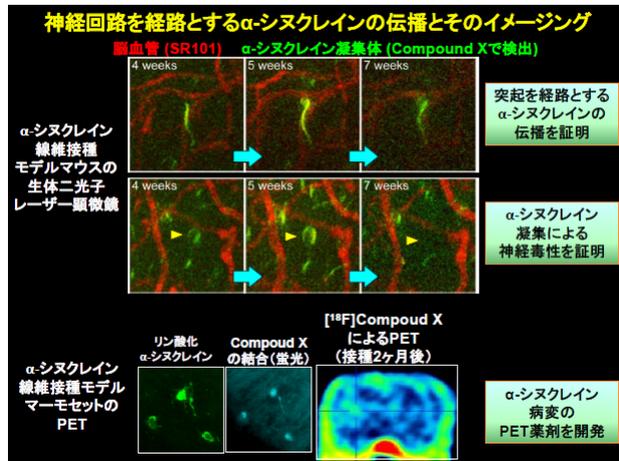
我々が開発したtauのイメージング薬剤は、蛍光を持っているので、蛍光イメージング、生体 2 光子イメージングにも使える。モデルマウスでtauがたまる経時変化を追っていくと、新たにtauの病変ができる。それから、病変を持っていた神経細胞が 2 週間後に消失、つまり死ぬ。何で死ぬのかを

我々は、さらに一歩進めて、より高いコントラストで、より初期から正確にtauの病態を定量評価できるような、そういうイメージング薬剤を新たに開発した。アルツハイマー病で、進行に伴うtauの拡大というものを見てとれるのだが、もう一つ重要なことは、これまで可視化が難しかったような FTLD におけるtauの凝集体もこういうもので可視化できて、PSP のパターン、CBD のパターン、明らかにそれぞれの疾患において、パターンが異なるということがわかってきたことである。

加えて重要なことは、ここは Aβ が蓄積しなくても、tauが蓄積しただけで、こういう疾患が起こるといことで、このtauの蓄積と神経変性は密接に結びついているので、tauをイメージングして脳機能がどのように変容していくのかを調べることである。

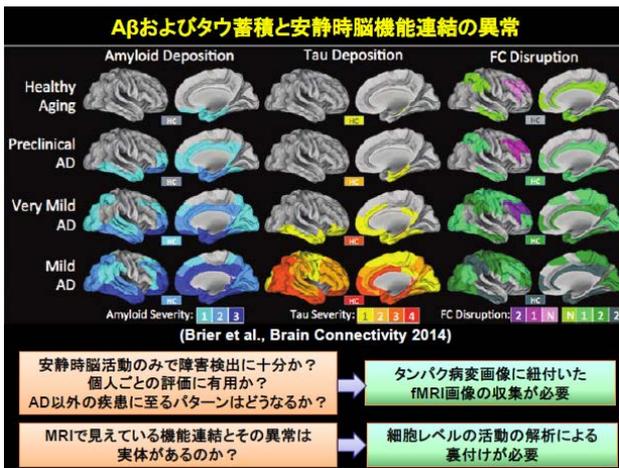
要は、疾患ごとにtauの蓄積パターンというのは多様であると言える。正常加齢から恐らくtau疾患に至るパターンも多様であって、その際に、神経回路とか脳機能とかが障害されるパターンも多様になると考えられる。そのときに脳機能を評価していくというときには、やはり背景の病理、何がどれだけどこにたまっているのかということを知ることが重要で、タンパク病態とひもづいた MRI の機能画像の解析が必要になる。まさに、こういう AD スペクトラムにおける進行、tauの広がり、それから、例えば PSP なら PSP スペクトラムにおけるtauの広がり、こういうものが脳の萎縮とも密接に結びついていくということなのだが、その背景としては恐らく、プリオン様のtauの伝播が神経回路を経由して進んでいこうとされる。そういったことがイメージングで捉えられるようになると、そのtauによる神経毒性をどうやって証明するか、また、

見るために、今度はミクログリアもあわせて光らせると、神経細胞がミクログリアに取り込まれて、それが数日後に神経細胞が小さくなって、さらに数日後に死ぬ。こういうタウ病変を有する神経細胞が死ぬ、しかも、それはミクログリアによる貪食により死ぬという、そういうメカニズムを含めてタウの神経毒性というのをモデル動物を使って、イメージングで検証できるようになる。

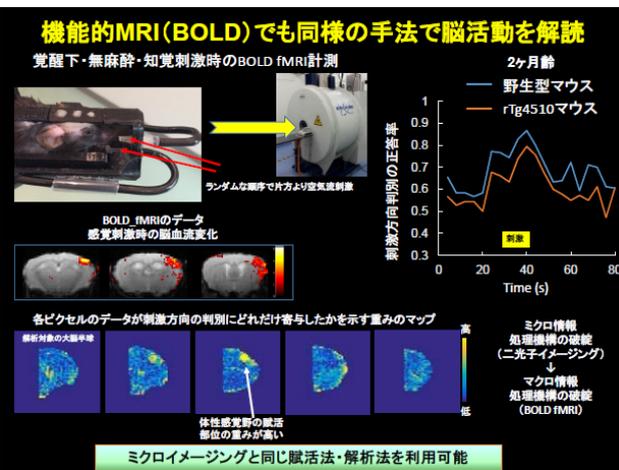


シヌクレインのほうでも、このようなトランスレショナルな検証はできるだろうと考えられる。ポイントは、シヌクレインを線條体に打ち込んで、今度は新皮質へと伝播する、プリオン様に伝播するモデルを確立したことである。

もう一つは、新しいCompound Xの蛍光組織PETで、シヌクレインのイメージングが少なくともモデル動物ではできつつあるということである。そうすると、神経突起を介して、経時的に細胞体へとシヌクレインが伝播していく様子、また、シヌクレインが凝集された神経細胞が数週間に死滅するというような現象が観察できると。伝播と神経毒性が検証できる。そして、それが今度は放射性薬剤として、PETで、マウモセットモデルでイメージングできそうだとこのころまで話は及んできている。

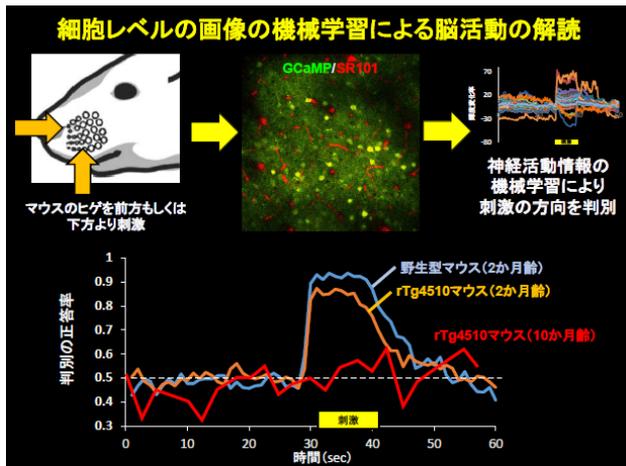


結局、毒性因子が神経回路を伝わり、神経が死ぬというときに、では脳の機能、特に機能連結というのはどう障害されるのかということについて、最近はいろいろと解析がなされてきている。Aβがたまる、タウがたまるという現象に対応して、例えばデフォルトモードの神経連結がどうなっているのかも、盛んに解析されている。ただし、そのときに考えなければいけないのは、安静時脳活動のみで、障害検出に十分なのか、個人の評価に、こういう機能連結のイメージングが有用なのか、先ほど話したように、ADスペクトラム以外のスペクトラムもあるので、そういうものも網羅する必要があるのではないか、ということである。そうしたことを考えると、タンパク病変画像にひもづいたファンクショナルイメージの収集が必要であると言える。



また、人で MRI でマクロに見えている機能連結は本当に実体があるのかということも考えなければいけない。そうすると、細胞レベルでの、ミクロでの検証を行った上で、そういう機能的な連結、あるいはその機能の変容の実体があるということを証明して、人のマクロの検証を進める必要がある。

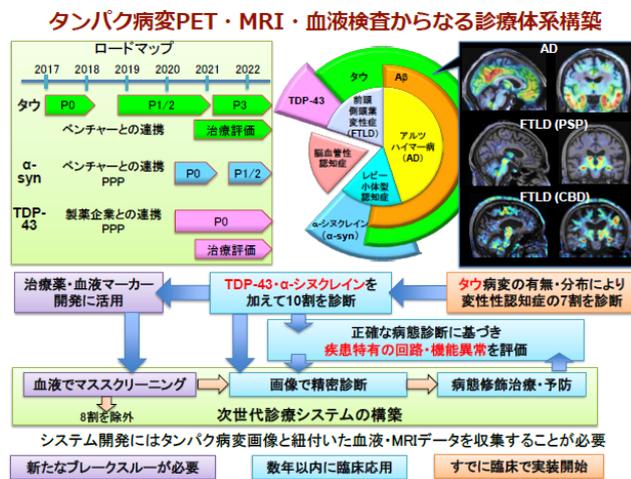
改めて、モデル動物を使ったミクロの検証をマクロにつなげていく必要があると考えられる。先ほどタウのモデルで、例えばこれは、ひげ刺激がどちらの方向から来たかというのは、人が GCaMP でイメージングを見ても、これは判別ができないが、機械学習によって、これが刺激時のデータを使って判別ができる。モデル動物では、このタウがたまと、これがだんだんに障害されていくなどといったことが見てとれるようになると考えられる。



が見てとれるようになると考えられる。

さらにこれを、BOLD fMRI と全く同じようなコンセプトでもって、ひげの刺激の方向性を、BOLD fMRI データをもとにして、機械学習にかけると判別ができるし、判別に使われた領域がどこかというのを抽出することもできる。そうすると、これがひげ刺激で反応する部位以外の部位もピックアップされて、これが、こういう刺激のモダリティを判別するのに使われるネットワークなのではないかというような話も出て、要はマイクロイメージングと同じ手法、解析法をラットに適用して、マクロで見えているもの

のを検証できる。



まとめると、三大認知症を網羅する、タウ、 α -シヌクレイン、TDP-43 をイメージングする技術の開発は、ベンチャーとの連携、製薬企業との連携、そして、PPPでもって進んでいて、恐らく2021年ぐらいには、これが臨床で、少なくとも研究開発目的には使えるようになると考えられる。

タウはもう既に、タウ病変の有無によって、変性型の認知症の7割ぐらいを診断できると考えられる。これを全てのタンパクを網羅して、10割に持っていく。その後、どうするかというと、結局はこの画像とひもづいた血液

データ、あるいは、ファンクショナル MRI のデータなどを使って、こういった血液マーカー、そして脳機能マーカーの開発に、これを役立てていく必要がある。最終的には血液マーカーでマスキリングして、8割を振り落としした上で、こういった精密診断、病態診断、そして、病態を修飾する治療・予防に持って行って、さらに機能でもって、現実的に評価していくというような新しい診療システムに結びつけられるようになるよ。

こういうシステムを構築するのに必要になるのは、タンパク病態の画像、つまり、生体と結びついた機能画像を AI で解析して、こういう評価に使えるようにしていくことだと考えられる。

質疑応答 トランスレーショナル・臨床研究
(敬称略)

(樋口(輝)) トランスレーショナル・臨床研究の動向ということで、笠井先生のほうからは精神疾患に関して、現在の診断と、それを新しい技術でもって、どこまでより精度の高いものにしていけるかというところをご発表いただきました。それから、樋口先生のほうからは、変性性の認知症に関する、かなりイメージングの技術を用いて攻め込んでいける、最終的にはバイオマーカーを含めて、精度の高い診断に行きつけるであろうということと、どういう段階で、AI の技術であるとか、こういったものを利用していくことができるかというところのお話をいただきました。

このお二方の先生にご質問なり、コメントがございましたら、ぜひお願いしたいと思います。いかがでしょうか。

(樋口(輝)) 笠井先生に伺いたいのですが、疾患に特異的なさまざまな変化というものと、非特異的な変化、要するに疾患というより、今、私たちが区別している疾患を超えた、共通したものがそこにあり得るのではないかということについて、具体的にはどういったものなのでしょう。特異的な変化は幾つか見られているとのことですが、一方で非特異的なものがどういふもので、どういふ性質を持って、それがどういふふうの意味を持ったものになるか、あるいは、例えば将来的にはそれはどういふ治療と関係してくるのか、ご意見を伺いたいです。

(笠井) 疾患特異的な所見というのは、比較的、統合失調症に見つかりやすく、これまで新皮質、前頭前野や上側頭部皮質、そういったところで見られています。よく知られるとおり、一部、双極性障害の方に、統合失調症と共通するような、脳形態所見および遺伝子変異が見つかります。

一方で、非特異的な所見というのは、もっと内側面や皮質下に認められることが多く、たとえば、外界と内界を結びつけるセンターである前部帯状回に疾患横断的な異常が認められます。あとは視床などの領域は感覚情報を皮質に伝えているところですが、疾患非特異的に異常が認められやすく、しかも、社会的な機能レベルと関係することが多いです。そのようなことがわかってきていますので、今後、どういった脳機能を、薬物療法やかなり部位特異的な身体的な療法で、治療していくのか。あるいはもっとジェネラルに、認知行動療法等で改善させていくか、議論できるようになるような気がいたします。

(花川) まず笠井先生に対して質問なのですが、思春期にいろいろな精神疾患が発症しやすいとのことで、そのとおりで思ったのですが、一方、樋口先生がおっしゃった、いろいろな老人性認知症では、かなりの確率で精神障害が出てくるように思います。現在の診療科では、精神科と神経科とに分かれていて、別々に扱われているのですが、そういう意味では、とりあえず同じ症状だったら、同じ神経回路を症状の責任回路として考えてよいのではないかと思うのですが、それに対して何かお考えはありますか。

(笠井) 本質的なご質問、ありがとうございます。

最近が高齢者の精神神経疾患も、境界がこれまでより不鮮明になってきていると感じていまして、従来、遅れて始まる統合失調症と呼ばれていたような方々の中で、PET をとると、タウの蓄積が多いこともよくあるようですので、そういった観点で、パーキンソン病類縁疾患ですとか、認知症性の疾患について、回路に基づく再分類的なものが必要になってきているかと思えます。

あとは、神経疾患の患者さんの中や、あるいは例えばステロイドを投与しなければならなくなった身体疾患の患者さん等で、精神症状の出る方というのは、もともと精神疾患の家族歴とか、脆弱性

を持っている方が多いような印象をもっています。そういった、これまで顕在化していなかった脆弱性みたいなものが、神経疾患や、例えば血管系などの影響によって、高齢になって発症するようなこともありますので、ライフステージに沿った形で、神経疾患の理解を、発達期のところまで含めていく必要があると思います。

(樋口(輝)) 樋口先生に一つ質問させていただきます。

大変、ホットな話題なのだと思いますが、伝播するということです。これに関連して伺いたいと思ったのは、その伝播する場合、例えば起始核といいますか、ある脳の局在の神経細胞に始まって、それが伝播していくというような考え方からすると、幾つかの病気は、始まる場所が違って、その伝播していく回路がそれぞれで違ったことが結果として違った病態をつくるというような可能性というのはあるのでしょうか。

(樋口(真)) それは一つに経路の問題、どこから始まってどういう形で伝わっていくのか、これが疾患ごとに異なっているということがあります。あるいは疾患の中でも、サブタイプがあると考えられます。これは非常に重要で、まだ今までは、どのような広がり方のサブタイプがあるのかというのを、明示的にタウなりシヌクレインなりで追っていくことができないので、はっきりと捉えられていません。それが個体ごとにどのように違いがあって、広がるスピード、あるいはその部位に違いがあって、それは症状の違いとか、あるいは経過の違い、治療への抵抗性の違いにどう結びつくのかというのを調べていくというのはとても重要だと思います。

では、その違いをもたらすファクターは、一体、何であるのか。まずこれは、たまるタンパクの違いということは明らかです。例えば、同じタウがたまる場合でも、タウというのは6つのアイソフォームがありますけれども、そのどのタイプが凝集をつくるかによって、たまる部位、あるいは広がり方が大きく変わってくるというようなことがあります。ですから、こういったタンパクがたまっていくのかを、さらに詳細に調べていくことが必要になります。

それから、もう一つ重要なのは、タンパクがどんどんたまって、広がっていても、なかなか認知機能が落ちにくい人と、落ちやすい人がいることです。それは、コグニティブ・リザーブ(認知的予備力)といって、教育歴が関係しているというふうに言われています。では、そういう教育歴からコグニティブ・リザーブがある人は、実体として、回路がより強靱に強化されているのかどうか、そういうことをはっきりさせていくことも極めて重要です。ですので、これから複数のモダリティを組み合わせながら、タンパク病態を包括的かつ詳細を捉えていくことが必要で、やらなければいけないことは、まだまだ残っていると思います。

(加藤) 笠井先生のお話は、自覚症状の神経回路を解明していかなければいけないというお話で、樋口先生のほうからは、MRIとPETなどを結合させて、神経回路のほうから詰めていって根本治療というお話で、ある意味、対照的かつ相補的な精神科的アプローチと神経内科的なアプローチであるように思いました。

先ほど、NISTEP事務局から、これまでの事業の延長線上でできるものと、事業の枠組みを超えることで可能になるものを分けるようにというお話がありましたけれども、この神経内科、精神科の枠を超えて、やはり例えばタウの蓄積というものもまさに精神症状の回路を明らかにするというだけでは非常に有用なパラダイムだと思うのですが、なかなか精神科の方からはそちらには行きづらい、神経内科でも症状の把握がなされていないということで、そういう枠組みを超えたところに、イノベーションがあるのではないかと考えた次第です。

(笠井) 革新脳の臨床研究グループの中でも、先ほど伝播の話が出ましたけれども、神経疾患で

もいろいろな、例えばパーキンソン病でも、嗅球から始まるシヌクレインの伝播について、これまでは神経疾患はどちらかというと、分子から攻めていたと思うのですが、回路から攻める方向性も出てきているように思います。そうしたことを踏まえて、革新脳の中でも、放射線医学総合研究所の須原先生は、樋口先生とご協力されているかと思えますけれども、神経疾患の中に存在するアパシー、意欲の低下みたいなものについて、精神・神経疾患横断的に研究されています。それから、国立精神・神経医療研究センターの花川先生と村田先生が協力されて、パーキンソン病の運動障害発症前の睡眠障害、レム睡眠行動障害(RBD)に着目された研究になりますけれども、そういったところでも精神疾患と神経疾患の病態の境界で研究が進められています。また、精神疾患でも、本日は自覚症状という少しブロードなことを言いましたけれども、逆にオッズ比の高い遺伝子変異、例えば22qとか、MeCP2とか、そういった部分に着目した研究も並行して進める必要が当然あると思っています。

モデル動物を使った種間比較研究の動向
「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」

林拓也

理化学研究所 生命機能科学研究センター脳コネクトミクスイメージングチーム チームリーダー



私のほうからは、霊長類を中心とした動物実験の基礎研究、それから、高精度の神経画像技術という基盤となる研究技術開発の立場から話を進める。

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
Comparative Primate Connectome
using Multi-modal Neuroimaging

林拓也
Takuya Hayashi

脳コネクトミクスイメージングチーム*1
理化学研究所 生命機能科学研究センター*1
Brain Connectomics Imaging Team *1
RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research (IBDR) *1

19世紀から続く脳マクロ分画化の研究

ヒト ~1500g
~50領域 Brodmann 1909
~200領域 Neuenhuyjs 2014

マカクサル ~100g
~30領域 Brodmann 1909
78領域 Fellesman & Van Essen (1991)
130領域 Van Essen (2014)
164領域 Passafium (2009)
91領域 Malhotra (2014)

マーモセット ~100g
140領域 Solomon & Rao (2014)
Hahnke (2014)

✓ マクロレベルの脳・皮質の分画とコネクトームの機能説明が脳研究の課題
✓ 種間で、非侵襲で定量的に観察する技術を構築する必要
RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research

100年以上前に、脳神経学者 Brodmann は、当時の最新の技術である光学顕微鏡を用いて、詳細にヒトの脳の全脳をくまなく見ることによって、様々な神経細胞の並び方のパターンを見出し、大脳皮質が大体 40-50 個ぐらいの分画が存在することを記録に残している。顕微鏡でみるために神経の細胞体ないしは神経突起、軸索を染色する技術と、電線でいうとコードというものに当たるミエリン(髄鞘)を染色する技術の 2 種類の染色技術が主に使われ、その後も多くの研究者がヒト脳の分画化を試みている。Brodmann はヒト脳だけではなくて、マカクサルやチンパンジーなどの霊長類動物の脳の分画化も試みておりその後多くの研究者がマカクサル脳の分画化を行っている。最近では、日本の革新脳プロジェクトを中心として、マーモセット脳の分画化にも注目が集まっている。しかし動物脳の研究でも、大脳皮質分画化の結果は様々で、例えばマカクサルでは半球あたり大体

21世紀の課題・方策・挑戦

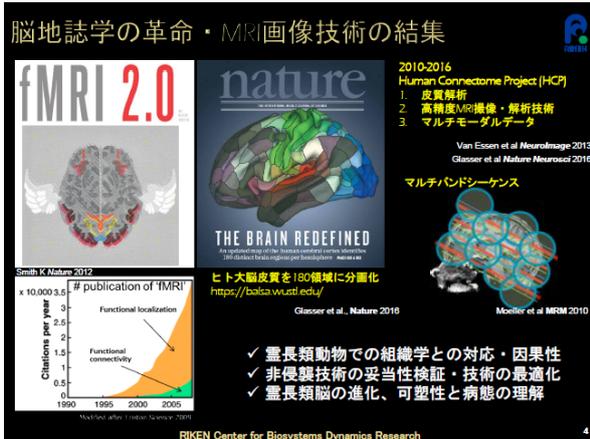
- 課題
 - マクロレベルでの脳・皮質の分画とコネクトームを知る
 - 動物種(進化)、個体(個体差)、時間(発達・加齢)を超えた可塑性の原理を知る
 - 病態の機能ダイナミクスを理解する
- 方策
 - 霊長類動物で非侵襲、高分解能、マルチモーダル画像技術、種間の標準化
 - ミクロの技術との比較による妥当性検証
 - 高精度な観察技術や解析技術を最適化
- 挑戦
 - 種を超えた同じデータ収集技術・解析技術の開発
 - 種を超えた位置合わせをする技術の開発
 - 客観的な病態診断と治療法評価への技術展開

RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research

50から170ぐらいまでばらつき、種間でもばらつきは大きい。分画化(パーセレーション)する技術自体が顕微鏡データでもまだ標準化されていない状況である。

脳の機能をまず理解する上で、最初にパーセレーションを行う必要で、それによって領域の機能説明や領域間の連絡性を調べる研究が推進できる。そのためには非侵襲で脳を観察する技術を構築することが必要である。マクロレベルの大脳皮質の分画とコネクトームを知り動物種間の差を理解することによって、ヒトでは追及しがたい

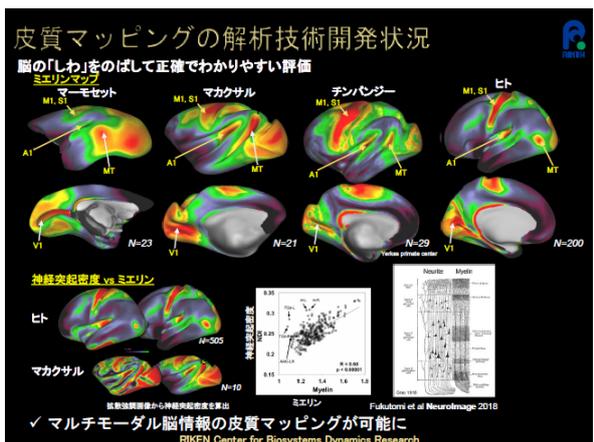
因果性の検討や、詳細なメカニズムの解明を可能にすることができると思われる。



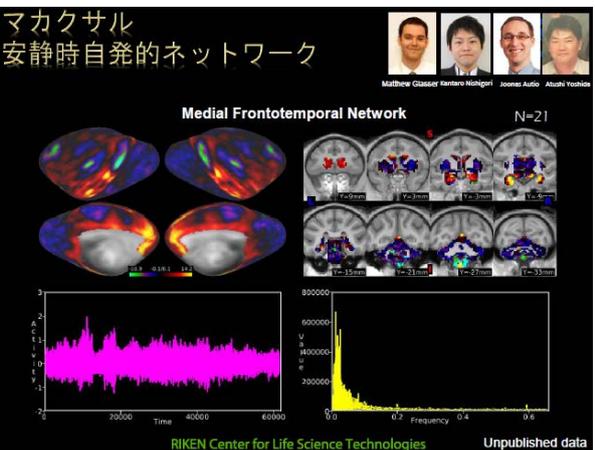
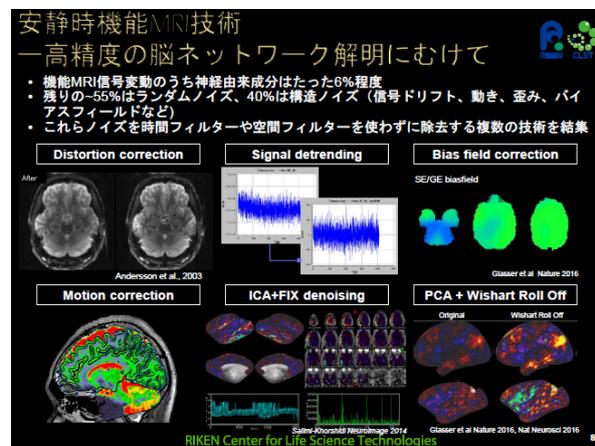
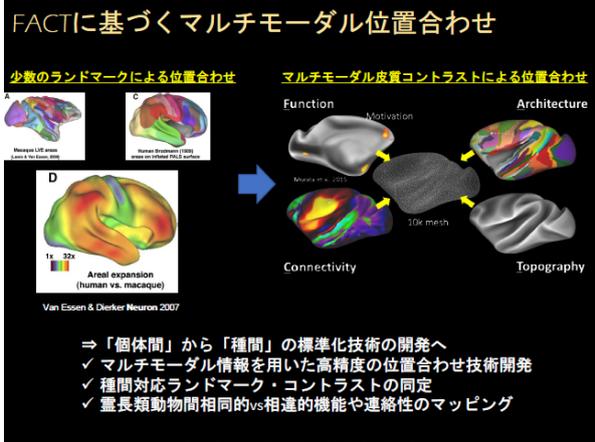
MRIの技術そのものは、非常に長い歴史があり、脳研究の世界では小川誠二先生がBOLDの論文を出してから既に30年近く経ている。2010年を超えたあたりから、MRIによる脳機能局在研究がかなり飽和し、次に脳のコネクションを調べるべきだという考え方が生まれた。アメリカでは、2010年から始まった5年間のプロジェクトであるHuman Connectome Project (HCP)によって、当時、MRI技術の中でも革命的な技術、マルチバンドEPIシーケンスが生まれたことによって、非常に多くのマルチモーダルな大脳皮質のコントラストが得られることがわかってきた。これによって、ヒトの大脳皮質は180の領域に分かれるということが2016年に示された¹⁾。我々は、こうしたものを、ヒトだけではなく、霊長類動物において、組織学との対応・因果性、非侵襲技術の妥当性を検証することが必要ではないかと考えている。



我々は、動物におけるMRI撮像技術の開発を長らく行ってきており、約12年以上前から、MRIの信号を取得する受信コイルの開発に携わってきた。開始当時はなかなかうまくいかなかったが、最近になってマカクサルとマーモセット脳を標的とした受信コイルが確立し、非常に性能の高い画像を得ることを確認している。こうした要素技術を、ヒト用の3テスラMRI装置に組み合わせることによって、人と全く同じ測定系で、対象物を観察することができ種間比較に非常に有用であると考えている。この受信コイルは海外の研究機関からも問い合わせが多くており実際にモントリオール神経研究所にも納入予定である。



また最近、こうしたMRIデータを用いて霊長類皮質そのものを正確に抽出することも可能になってきた。ヒトの脳では、なかなか脳のしわの奥の方まで見えにくいですが、それは霊長類動物、小型動物の脳でも同じで、しわをきれいに抽出し、伸ばしてわかりやすく表示する必要がある。例えば、MRIの通常のT1、T2強調画像で、ミエリン用のコントラストを見ると、一次運動感覚野やMT野などにてミエリンのコントラストが非常に高いということが、ヒトの脳でもわかっている。霊長類、動物でも、チンパンジー、マカクサル、マーモセットなども同じように一次運動感覚野やMT野でミエリンが高いことがわかってきている。さらに最近の拡散強調画像を用いて、神経突起そのものの密度などの特性を見ても、ミエリンのコントラストと非常によく似た分布であることもわかってきている。これは、100年前にミエリンと軸索の染色を別々に行えたことが、



MRI によるマクロ画像法でも相同的な観察ができるようになった重要な成果だと考えている。

安静時自発的神経活動であるデフォルトモードネットワークも人から動物まで種を超えて相同的な皮質分布で観察できるということも最近になってわかってきている。この例では後部帯状回を中心としたデフォルトモードネットワークがラット、マカクサル、ヒトで見られるという報告がされているが、まだ皮質マッピングには行われていない。皮質マッピングとの連結、複雑化したデフォルトモードネットワークを高精度に解析するための技術開発が今後重要である。

一つの問題は、機能的 MRI 信号の変動のうち、神経由来の成分は6%程度しかないことにある。残りの 50%はランダムノイズであり、40%近くは構造ノイズである。こうしたノイズをひたすら除去し神経由来の信号を得ることが必要になる。特に構造ノイズについては、ヒトの知識と経験からコンピューターを学習させノイズを除去する機械を構築することにより、神経由来の成分のみを抽出する技術が有用で、我々は現在その教師付けを繰り返し行っている。

こうした技術構築にもとづいて最近、我々のラボでは、麻酔下マカクサルにおいて、デフォルトモードネットワークを含め安静時自発神経活動ネットワークが、最低でも 20 個近く出てくることがわかってきた。今後、さらに安静時ネットワークが、実際に何を見ているか、その妥当性を検証する予定としている。まずは構造連絡性との関連性を見るため、神経トレーサーにより皮質連絡性を調べるフランスのケネディ、ワシントン大学ファンエッセンらと共同で調査を続けており、今のところ非常に期待できる結果で安静時ネットワークがかなり

神経トレーサーの連絡性とも関連していることがわかってきている。今後、覚醒下の実験にもつなげて、どのように覚醒下と麻酔下が違うのかについても解析を進めたいと考えている。また個体間や種間でどのように脳や大脳皮質を標準化するかということも技術的課題であり、今のところ、あらゆる脳情報、脳のしわの構造や形、機能、連絡性に関わるマルチモーダルな情報を用いて個体間・種間位置合わせ技術を開発したい。

加えて、神経変性疾患や精神疾患との関連が深いとされる皮質下構造物の重要性を認識しておりその対策もすすめている。MRI 画像上、皮質下構造物は SN 比が一番低く、コントラストも非常に

悪く、総じてクオリティが悪い。そうした領域を高精度に解析する技術を整備中なので、こうした技術を今後応用し標準化の高精度化と病態の把握に生かしたい。

皮質下構造物の高精度位置合わせ/分画化

拡散テンソル画像による高精度位置合わせ

Hayashi et al unpublished

マルチモーダル画像による分画化

Visser et al Neuroimage 2016

✓ 皮質下機能マッピング、連絡性の説明
 ✓ 病態(統合失調症など精神疾患、パーキンソン病など神経変性疾患、脳卒中など可塑性病態)の理解

RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research

病態の把握としては、脳卒中やパーキンソンなど神経内科的な疾患の病態解明が挙げられる。こうした神経変性疾患、神経損傷疾患に対して、最近のビッグファーマは薬剤開発をほとんど中止したという話を聴いているが、まずは神経、病態のメカニズムや可塑性について、精度の高い画像技術で解明していく必要がある。

精神疾患についても同様で、まず診断に使えるような病態まで理解するということが非常に重要である。加えて、動物モデルそのものが、精神疾患では非常に欠如しているため、BMIの技術等を用いて動物モデルを作成するなど病態解明と診断技術開発を同時にすすめる必要があると考えられる。

参考文献

1) Glasser MF, et al. A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. *Nature* 538:171-178, 2016.

開発技術の脳機能・病態評価への応用可能性

脳卒中・運動回復

Takenobu et al Neuroimage: Clinical 2013
Murata et al J Neurosci 2015
Yamamoto et al in prep

パーキンソン病

Autio et al in prep
Munoz et al Nat Commun 2017
Kikuchi et al Nature 2017

✓ 神経変性疾患→可塑性機構の解明やIPS細胞+ロボット技術

社会性の解明

京都大学野生動物研究センター・岡山大学との共同研究
生体研究・定規研と連携

うつ

東京大・高橋謙一・NINP・花川隆との共同研究
未発表データ

✓ 精神疾患→BMIによる動物モデル作成と医療技術開発

RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research

結語

- 最近の精密生体画像技術MRIの進歩によりヒトの大脳半球が180分画に分かれることがわかってきた。組織学との対応性、種間対応性、技術の妥当性など霊長類動物での検証が必要である。
- 霊長類動物の画像収集および解析技術を神戸・理化学研究所において構築。ヒト脳とも公正な比較が可能に。
- 大脳皮質のミエリン (T1・T2画像) と神経突起 (拡散MRI) の皮質マッピング技術を構築。相互妥当性・種間相関性が示唆される。
- 霊長類種間コネクトームによって、正確な皮質上対応点の検出が可能に。神経トレーサーとの比較による妥当性検証は期待できる。
- 霊長類脳コネクトームの展開による進化・可塑性の理解と、個体差の脳科学・病態解明研究・前臨床医療技術開発へ期待。

RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research

「脳を理解するとは？スパイク信号から神経回路の動作原理を探る」

礒村 宜和

玉川大学脳科学研究所 教授



まず、脳を理解するとは何かということを少しディスカッションしたい。脳を理解すると、その出口として病気が治ったり、あるいは人工知能が発達したり、そういうことがいろいろあると考えられる。まずは脳を理解する。そこを目標にしたいと思っている。

文部科学省科学技術・学術政策研究所 (JSTEP) 専門家ワークショップ
— 脳科学研究の推進に向けた革新的な計測技術とAI等による解析法 —

(2)モデル動物を使った種間比較研究の動向

脳を理解するとは？

スパイク信号から神経回路の動作原理を探る

2018年3月29日(木)

文部科学省(科学技術・学術政策研究所)

玉川大学 脳科学研究所 基礎脳科学研究センター

礒村 宜和 (いそむら よしかず)

「脳を理解する」とは？

宇宙人なら、どう調べるか？

例)

- ・すべての挙動を完全に記述する
- ・同じ機能の機械を試作する
- ・美しく、矛盾しない数式を呈示する

何をどう解明したら、脳を理解したことになるのか？

→ 10年後、20年後を見据えた脳科学の《問題設定》が大切

例えばコンピューターを知らない、歴史を知らない宇宙人が、コンピューターを見て、その仕組みを理解しようとするときに、どうしたらよいのか。ある宇宙人は、入力と出力の関係を調べる。別の宇宙人は、例えばカバーを外して、熱を調べたり、テスターを当てたり、線を切ったり、あるいは材料を調べたりするかもしれない。

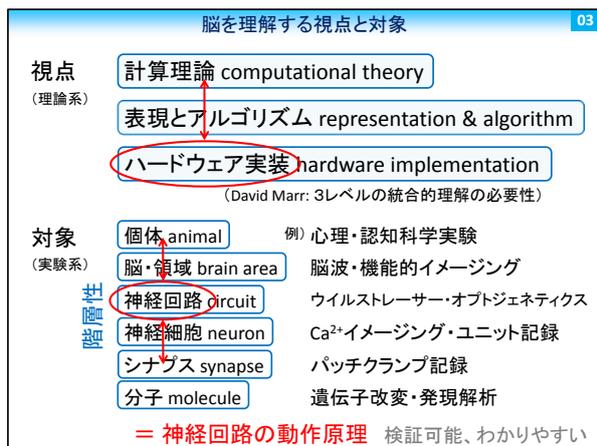
こういうことをして、例えばプログラムというのが、わかるかどうかもわからない。このように、何かシステムを調べるときに、脳を調べるときに、一つのやり方として、全ての挙動を完全に記述するという考え方があつた。それが本当に可能かどうか。脳の中の細胞の挙動を全て記述して、それで脳を理解したと言えるかどうか。

あるいは、同じ機能の機械を試作するという方法もある。これは人類にとって非常に有用だと思うが、そのことで、本物の脳を理解できたと言えるかどうかはわからない。

あるいは、数学者は、美しく矛盾しない数式を呈示するかもしれない。これはわかったのかもわからない。本当に正しいかどうかわからない。

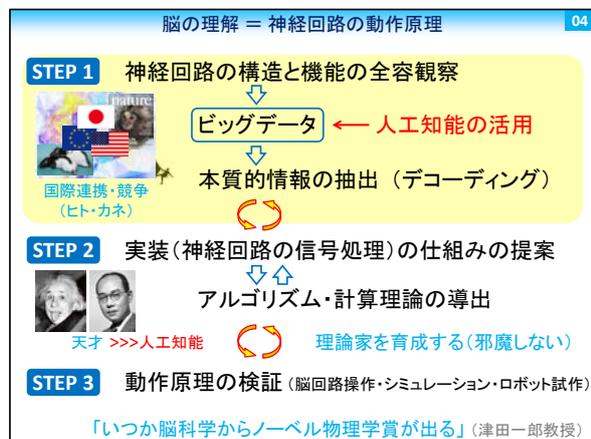
このように、何をどう解明したら、脳を理解したことになるのかというのを、まず考えないといけない。すなわち、10年後、20年後を見据えた、脳科学の問題設定自体が大切だと考えている。

David Marr は、3つのレベルでの理解が必要だと提唱している。まずは、その大もととなる計算理論である。どうやって脳が動いているかということを考える。この計算理論を実現するためには、アルゴリズムが幾つか考えられる。そのアルゴリズムを実現するためには、ハードウェアの実装というのが幾つか考えられる。このような3つのレベルを統合して、初めて脳が理解できる。これは理論系のアプローチである。



一方、我々、実験者としては、今度は脳の階層性が重要になってくる。分子レベル、シナプスレベルから、個体レベル、構造レベルまで、いろいろな実験の計測手法がある。この中で、私が強調したいのは、まずこの3つの視点の中では、実装が一番わかりやすいのではないかと、階層構造の中では、神経回路から攻めるのがわかりやすいのではないかと。数式から攻めるのもいいが、それが正しいかどうか実証できないことがネックである。結局のところ、検証可能なわかりやすい脳の攻め口というのは、神経回路レ

ベル、実装レベル、すなわち、神経回路の動作原理を解明することだと考えられる。



この脳の理解、すなわち神経回路の動作原理を解明するためには、まずステップ1として、神経回路の構造と機能を全容解明する。これはもう「革新脳」等で研究が進められているところである。その結果、先ほどのプレゼンでもあったように、ビッグデータが出てくる。ビッグデータそのままでは整理はできていないので、その中で本質的な情報の抽出、回路のどこで、何をどう処理しているのか、そういうことをデコーディングで調べる必要がある。ここで、今日の論点である人工知能が活用できると考えている。

このステップ1は、当然、国際連携あるいは競争が必要であり、いろいろな国が、マウスからサルまで、ヒト・カネをつぎ込んで進めている部分である。

その後、ステップ2として、今度はこのような神経回路の情報というのを考慮した仕組みの解明が必要になる。実装、あるいはアルゴリズム・計算理論を導出する。ここに関しては、お金とか機械とかではなくて、やはり頭のいい人の出現を待つしかないのではと考えている。これはもう人工知能にはできないことで、実は非常に本質だと思っている。それ故、理論家を育成というか、邪魔しない、そういう視点が大切である。人工知能はもちろん大切で、そこには力を注ぎ込んでいいのだが、同時に理論家の活躍を今後、10年後、20年後に期待するという視点も大切だと考えられる。

ただ、頭のいい人が何か理論を提唱したとしても、それが正しいかどうかはわからず、最後には動作確認をして検証する必要がある。例えば脳回路を操作したり、シミュレーションやロボットを試作したりする部分である。これがステップ3である。

著名な数学者である津田一郎先生は、「いつか脳科学からノーベル物理学賞が現れる。ノーベル生理学医学賞ではなく、物理学賞である。そういう時代が来るのではないかと」予言している。

今日は先ほど説明した中で、ステップ1の部分について話す。

今後開発すべき要素技術やシステムの抽出(資料)			
実現済の要素技術・システム ・自動化電子顕微鏡 ・脳透明化 ・3次元再構築 ・多光子顕微鏡 ・二光子顕微鏡 ・小型蛍光顕微鏡 ・単光子カルシウムイメージング ・オプトジェネティクス ・ウイルスベクターノ ・レーザー ・遺伝子編集 ・神経幹細胞/再生 ・高解像度MRI ・デコーディング解析 ・ブレインマシンインタ ・フェースBMI	延長線上で実現可能な要素技術・システム ・全脳構造/機能マップ ・重長種疾患モデル ・二光子顕微鏡の高速化/広域化 ・膜電位プローブ ・(スパイクイメージング) ・オプトジェネティクスの多色化 ・計測細胞の遺伝子発現分析 ・大規模神経回路シミュレーション ・Multi-Linc技術(発表者)	既存の枠組を超えた研究開発が必要な要素技術・システム ・何よりも「問題設定」・実装の解明 ・行動実験パラダイムの洗練化 ・スパイク信号からの機能情報デコーディング ・多領域間回路のスパイク信号の大規模計測 ・脳域内局所回路のスパイク信号の大規模計測 ・スパイク信号の精密な操作技術 ・スパイク動態の評価と回路構造の推定 ・ロボット脳やシミュレーションによる回路原理の検証	AI研究との連携が必要な脳科学研究 ・スパイクビッグデータ・心理学/認知科学のデータベース構築 ・AI実装によるスパイクビッグデータを扱う研究体制の整備 ・コーディング ・大規模計測 ・神経回路のスパイク動態の数値モデル化 ・(再)参入 ・数理系研究者の醸成(「事魔しない」) ・電子回路など他分野研究者との連携
実現済み	将来目標		
(事前資料をご参照ください)			

神経回路の信号観測

スパイク計測・解析がカギとなる

スパイク(活動電位)

- ・神経回路信号の時間的・空間的な「最小単位」
- ・小規模ならば、計測・解析が容易であった

→ 電気生理学の半世紀(衰退?)

もはや電気生理学は時代遅れなのか? **スパイク離れ**

- ・二光子Ca²⁺イメージング
- ・オプトジェネティクス
- ・脳機能イメージング(MRI)
- ・デコーディング

スパイク計測・解析の革新的技術に期待する **スパイク回帰**

例) 高速・広域二光子イメージング & 膜電位センサー分子

神経回路の信号観測をするために何が必要か。まず私が本質だと思っているのは、神経回路上のスパイク、活動電位である。これがなぜ大切かというと、神経回路信号の時間的・空間的な最小単位であることが挙げられる。スパイクはゼロイチであるため、信頼性が高い。半世紀以上前から、小規模な場合には計測・解析が容易であったため、我々のような電気生理学者がいろいろな成果を出してきた。

しかし最近、電気生理学は衰退傾向にある。では、この電気生理学は時代遅れなのか。現代は、電気生理学に頼らず、2光子カルシウムイメージング、オプトジェネティクス、あるいは先ほどのような脳機能イメージング、あるいはその解析としてのデコーディング、このような手法を用いて、スパイクを見なくても、脳のどこで何々という情報があるということを言うことができる。ところが、どうやってというメカニズムには、目をつぶってしまっている。このように、現代の趨勢としては、スパイク離れ、スパイクを見なくてもいいのではないかというふうになっている。

ところが、ここで我々が目指したいのは、スパイクは計測できなくてもいいという今の流行ではなく、むしろスパイクをきちんと計測する、きちんと回路上のスパイク信号の流れを見ることができる革新技術の開発を目指すべきではないかと考えている。

例えば、2光子イメージングを高速・広域化して、1キロヘルツ以上の時間分解能をイメージングとして確保する。その上で膜電位センサー分子が、やはり活動電位を追跡できるのであれば、これは回路上でのスパイクの信号の流れの解明につながる。このように、いつか将来は必ずスパイク回帰に向かっていくと思っている。

ここで我々が開発したばかりの、回路上でのスパイクの流れを見る技術を紹介する。

従来の脳科学の研究手法は、例えばこの運動野ではどのような細胞がどれだけあるのか、機能的局在を確認するにとどまっていた。私たちが目指しているのは、脳の仕組みを本質的に理解するために、例えば、多領域間のスパイク

スパイク計測技術の新規開発の試み

▷ 従来の脳科学の研究手法は、機能的局在を確認するにとどまる

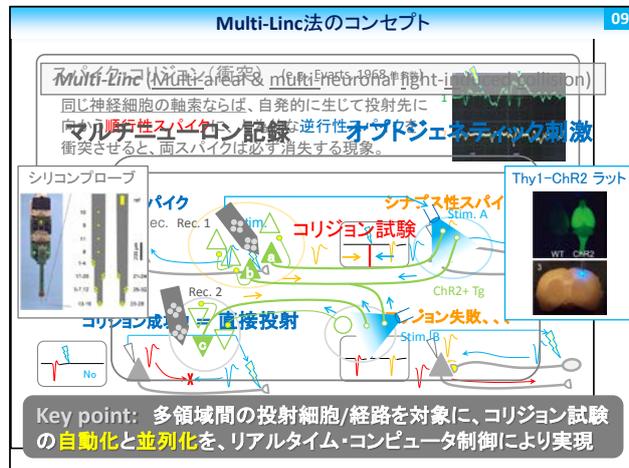
▷ 脳の仕組みを本質的に理解するためには、
多領域間のスパイク信号伝達を高精度に計測する必要がある

スパイクの「コリジョン(衝突)」を利用し、細胞単位・ミリ秒単位で信号を追跡する

光遺伝学的に投射先を同定するMulti-Linc技術の開発

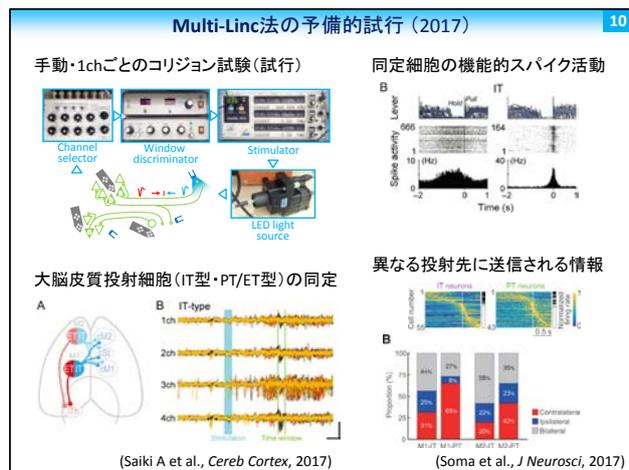
信号の伝達を高精度に一挙に計測していくことである。こういう技術は、まだ確立していない。神経回路上、スパイクがどのように流れていくかを具体的に見ていくという技術は全くない。

我々は、その一つの可能性として、スパイクのコリジョン、衝突という現象を利用して、今、記録している細胞の投射先がどこであるかということ細胞単位・ミリ秒単位で追跡する、オプトジェネティクスを使った Multi-Linc 法という技術を開発しているところである。

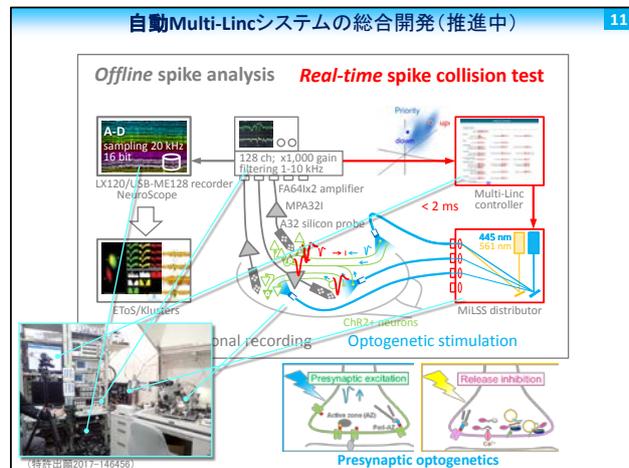


ぐさま先回りして、投射先と思われるところを電気刺激すると、順行性のスパイクと逆行性のスパイクが軸索上で衝突し、消失する。これで、オシロスコープ上で先ほど見えていたスパイクが見えなくなる。

まずスパイクのコリジョンとは何か。1つの神経細胞の細胞体、軸索で、投射先となるところを刺激すると、人為的に逆行性のスパイクがさかのぼってきて、オシロスコープ上で、刺激が数ミリ秒遅れて、スパイクが検出できる。ところが、この刺激の後、数ミリ秒遅れて出てくるスパイクというのは、もしかすると、ほかの細胞からの、シナプスを介した応答なのかもしれない。そこで、コリジョンを見ることになる。これは、まず記録している細胞が、自発的にスパイクを出したときに、これは順行性に、軸索を通して、投射先にスパイクが流れていく。す



一方、シナプスを介したスパイクだと衝突しないので、やはり刺激後、数ミリ秒後にスパイクが見えてくる。これは実は50年以上前に唱えられた原理であるが、非常に難しく、1細胞ごとしかできなかったため廃れていた。我々は、このスパイクコリジョンというテストを使った大規模な実験を考えた。まず、1つの電極からたくさんの細胞を記録する、マルチニューロン記録をした。この細胞のうちの幾つかは、別の領域に投射しているかもしれない。そこで、ここでは、脳中のニューロンにチャネルロドプシンが発現している遺伝子改変ラットを使った。



そうすると、まず投射先と思われるところにオプトジェネティック刺激をすると、逆行性スパイクが出てくる。次に、ここで記録している細胞に順行性のスパイクが出た瞬間を狙って、コリジョンテストをすると、今、記録している細胞がある別の領域に投射しているかどうか分かる。

このように多領域でオプトジェネティック刺激して、多領域からマルチニューロン記録する。これらを並行して実施する。コリジョンテストを、

多領域間の投射細胞を対象に、自動化と並列化とをリアルタイムコンピューター制御によって実現した。

プロトタイプとしては、実証できている。現在、我々が試みているのは、これを自動化・大規模化することである。従来のマルチニューロン記録、100チャンネル分の記録だが、ここにリアルタイムコンピューターを導入して、ガルバノミラーとレーザーを使って刺激する。こういうシステムを組み合わせ、今、チューニングしているところである。

また、従来のオプトジェネティクスを使うと、神経細胞の軸索の途中にもチャンネルロドプシンが出てしまうが、我々は現在、軸索のターミナルにのみチャンネルロドプシンができるような遺伝子改変を行っており、このことにより、真に投射先だけを刺激するコリジョンテストを実現して、空間特異性も向上するような改良も試みている。

将来構想とまとめ 12

"High-throughput Multi-Linc analysis"

will elucidate the *protocol of spike communication*

「脳の理解」= 神経回路の動作原理

理論系: 計算理論 computational theory, 表現とアルゴリズム representation & algorithms, ハードウェア実装 hardware implementation

実験系: 動物 animal, 脳領域 brain area, 神経回路 circuit, 神経細胞 neuron, シナプス synapse, 分子 molecule

「神経回路」と「スパイク」

ご静聴ありがとうございました

将来的にはハイスループットな Multi-Linc システムが実現すると、脳の領域間の通信プロトコルを解読することにつながると考えられる。脳の領域内では途中で計算しているいろいろな信号があり、なかなか解析しにくいと考えられるが、領域間の信号はある程度規格化されて、読み出しやすい信号になっているのではないかと考えている。領域間の通信プロトコルというものが、もしかしたらあるかもしれないので、こういうことを理論家の人と一緒に解明していきたいと考えている。

まとめると、実装と回路レベルに注目して、神経回路とスパイクを中心に研究していくということが、今後、20年先を見据えてよいのではないかと考えている。

質疑応答:モデル動物を使った種間比較研究
(敬称略)

(樋口(輝)) それでは、ただいまのお二方からご報告いただきました、最初の林先生からは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ということで、皮質下のネットワーク、これに関して新たな解析技術、アプローチの仕方、そして、それが特にヒトと、さらに高等の霊長類の間での比較といったものを、より精密に可能にしていくという技術のお話を中心にしていただきましたし、ただいまの磯村先生からのお話は、スパイクの計測ということが非常に重要であって、スパイク計測、解析の革新的な技術は有用になるということで、特にスパイクのコリジョン試験といったことを中心に、さらに新たな Multi-Line システムを開発していくというお話をいただきました。

(青木) 林先生に聞きたいのですけれども、パーセレーションでの T1/T2 のミエリンマップとか脳のセグメンテーションとかに関して、幾つかの MRI のパラメータを駆使して(解析を行い)、ネットワークを解明していくというのが今のご趣旨かと思うのですけれども、マルチバンドシーケンスの次のテクニックとして、2013年に Nature で発表された MR フィンガープリンティング (Ma D et al. Magnetic resonance finger printing. Nature 495, 5187-192, 2013) 等の synthetic MRI は、特に AI と相性がよいと思います。次の MRI の画像収集可能技術として、多分、メジャーになるのではないかなど期待しております。非常に短い時間で、T1、T2 をはじめとする様々な定量的な値を計測し、拡散的なものと組み合わせるようになってくれば、またさらに高次レベルでの画像解析技術の再構築も必要になってくるし、これを AI につなげていくというような技術開発が必要になります。

やはり、この MRI の収集技術と解析技術、どちらにも言えることなのですが、非常に高速で全ての処置を終えるということはまずないので、撮影自体を高速にする技術、解析自体を高速にする技術、今の皮質マッピングをする技術にしても、皮質を抽出するために5時間くらいかけるのは技術的には非常に古いので、もっと新しいタイプのディープラーニングとかを使ったような技術を用いることで取組めば、パーセレーションができるのではないかと、さらに応用が進むのではないかと考えます。

(林) フィンガーマッピングも確実に将来性ある技術として期待されます。あらゆる定量値が短時間で計測できる意義は大きく、特に T1、T2 からのミエリンマップの作製には有用だろうと考えています。解析技術の高速化は今後も非常に重要で、特に皮質抽出のための時間はあまりにも長すぎる。今後 AI の技術を駆使して、短時間化されていくことがのぞまれる。

(質問者*) 今の 2 人のお話で、レストイング状態によって、ヒトの脳のパーセレーションが大分進むというようなお話と、電気生理を使った回路の解析、それを組み合わせていくと、大脳皮質の回路がかなり解明できていくのではないかと印象を持ちました。これまでの事業の延長線上ということだと思うのですけれども、それはやはり大脳皮質に関してのことで、先ほどの林先生の話の最後に出てきたのですけれども、やはり皮質下、いわゆる辺縁系とか視床とか、なかなか MRI の解像度ではわからない部分、しかも回路がどうかとか、電気制御ではわからないというようなややこしい部分になってくると、今までの技術の延長線上で果たして解明できるのか疑問に感じます。何かもう少し、ブレイクスルーが必要なのではないかと印象を持つのですけれども、林先生は、皮質下もこれで攻めていくというお話だったので、どのような戦略をお考えでしょうか。

(林) 既に我々は皮質下構造物の解析技術開発を進めていますが、まずは、ネイチャー論文において大脳皮質で達成されたように、マルチモーダルの脳情報を使って、パーセレーションや位置合

わせをするというのが効果的だと思っています。従来の皮質下構造物の解析には、T1 強調画像のコントラストだけを使ってパーセレーションや位置合わせを行っているのですが、今後、拡散 MRI 画像や機能的 MRI を使ってパーセレーションや位置合わせを行う検討を進めているところで、従来法に比べて有効な方法であることを示唆する結果を得ています。

(磯村) 先ほど申しそびれましたが、皮質下、深いところの、例えば Multi-Linc というシステムは、電極を用いなくても、イメージングで可能です。速い速度でイメージングサイドというか、ポジションテストが可能になります。エンドスコープとか、深いところにサインさせて、画像さえ撮れば、電極を刺さなくても可能なのです。そういう方法でも、皮質下でもできるかなと思っています。

※いずれかの参加者が質問

全脳イメージング技術開発

「高精細全脳イメージング技術の開発と応用—活動神経のアドレス化と定量的構造解析—」

橋本 均

大阪大学薬学研究科・神経薬理学分野 教授



現在の全脳イメージング技術は、分解能と速度がトレードオフ関係で制限要因となっている(下右図)。

大阪大学
OSAKA UNIVERSITY

2018年3月29日 11:30~12:00
文科省科学技術・学術政策研究所

NISTEP脳科学ワークショップ
高精細全脳イメージング技術の開発と応用
—活動神経のアドレス化と定量的構造解析—

橋本 均
大阪大学
薬学研究科・神経薬理学分野
附属創薬センター・iPS脳神経毒性プロジェクト
連合小児発達学研究所・附属子どものこころの発達研究センター
データビリティフロンティア機構・バイオサイエンス部門
先導的学際研究機構・超次元ライブイメージング研究部門

1/23

**既存全脳イメージング法の比較
分解能と速度がトレードオフ関係で制限要因**

方法	分解能 X, Y, Z (μm)	脳ワセル サイズ (μm ³)	総セル マウス脳 (億個)	時間×脳ワセル サイズ (μm ³ ×時間)	文献
連続切手法					
FAST	0.7 × 0.7 × 5	2.5	2.4	5.9	Sehmi et al. Neuron, 2017
Wide field large-volume tomography	0.32 × 0.32 × 2	0.2	77	16	Gong et al. Nat Commun, 2016
High-speed STP tomography	0.46 × 0.46 × 1.33	0.27	192	53	Essonme et al. eLife, 2016
WOKET	0.71 × 0.71 × 1	0.5	242	122	Li et al. Science, 2010
STP tomography (Transtype)	1 × 1 × 50	50	0.7	435	Rajan et al. Nat Methods, 2012
超高速切手法 (光シート型顕微鏡)					
iDISCO+	4.1 × 4.1 × 3	50	2 (180倍増倍)	101	Ramer et al. Cell 2015
Advanced CLARIB	6.5 × 6.5 × 10	423	0.5	211	Suzuki et al. Nat Protocols, 2015

- マーマセット脳（重量比でマウス脳の約17倍）の撮影は、既存法では実施困難
- 組織透明化の有無に関わらず、光学顕微鏡の高速化・分解能の向上（イメージセンサー技術の改良、並多行励起、広視野化など）が必要 (Keller et al. Neuron, 2015)
- FAST (block-face serial microscopy tomography)においてこれらを実行し、世界最高速化に成功

2/23

そこで、私たちは最近、この点を克服できるような装置の開発 FAST (Block-face serial microscopy tomography)を行い、さらにそのアプリケーションについても検討を加えてきたので紹介する(下図1)。

FAST 装置の全景

3D画像構築

マーマセット脳神経回路の観察

神経線維を観察可能な分解能

— 300 μm

- マウス全脳の構造・活動の観察
- マーマセット全脳の高精細撮影
- ヒト死後脳組織の高精細撮影

図 FAST 装置とその応用例

まず、脳組織の全細胞のイメージングに必要な水平解像度について述べたい。この解像度を見積もる目的で、幾つか解像度を変えてみたところ、細胞の種類によって違いはあるが、例えば 1 辺

の解像度が $20\ \mu\text{m}$ / 画素では、形状の情報をもつ画素が平均化されモザイクがかったようになる。 $5\ \mu\text{m}$ / 画素では、ある程度改善されるが、小型の細胞や神経の線維は識別が困難である。これに対して $0.8\ \mu\text{m}$ / 画素では、これらの構造が良好に観察できることから、少なくとも1辺の解像度が $1\ \mu\text{m}$ 以下であることが必要と考えられる。

これまでに論文公表されている全脳イメージング法を比較すると、先述の通り、分解能と速度がトレードオフ関係で制限要因である(前ページの上右図)。全脳イメージング法は、組織ブロックの表面付近を観察したのち、その領域の一部を切断して、さらに深いところを観察する連続切断法と、透明化した組織を、光シート型顕微鏡を用いて観察する組織透明化法とに大別される。一般に連続切断法は、分解能が高いが遅く、組織透明化法はその逆であり、いずれにしても、 $1\ \mu\text{m}$ / 画素以下の解像度で、マウスの全脳を短い時間内に観察できる技術が存在しなかった。そこで我々は、組織透明化の有無に関わらず高速・高精細な観察が可能な顕微鏡システムの開発に取り組み、最近、FAST システムを開発した。このシステムは連続切断法によるもので、水平解像度 $0.7\ \mu\text{m}$ / 画素(深さ方向は $5\ \mu\text{m}$ / 画素)でマウス全脳を最速 2.4 時間で撮像でき、現在、さらにその改良を行っている。

次に岐阜大学の山口瞬教授が作成された Arc-dVenus マウスを用いて、ストレスを与えた際の全脳の神経活動を観察した。(ストレスを与えていないマウスと比べて)多くの脳領域で特異的に活動する細胞が認められた。また、マウスと同じ解像度で、マーモセットの後帯状皮質からの神経投射を全脳で可視化したところ、蛍光標識された細胞体や神経線維が明瞭に観察され、全脳レベルの神経回路のトレーシングをマーモセットで実施できることが示された。

FAST システムでは、様々な画像処理技術を使っており、例えば画像の低周波成分の除去、局所適応二値化、小孤立点の除去などの空間フィルタリングののち、3次元空間での粒子分離により個々の細胞を識別して、それらの空間座標と特徴量を数値化することも可能である。これにより、例えば特定の脳領域の体積や細胞の数密度を算出することもできる。FAST システムでは組織透明化の前処理を必要としないため、正確な体積の算出や解剖学的形状の描出が期待される。また、FAST でイメージング後の切片を用いてコンベンショナルな免疫組織化学的方法で染色することが可能で、元の FAST イメージに割り当てることにより、成体マウス全脳の網羅的免疫染色も実施できる。さらに、超解像顕微鏡を用いた観察が可能であることも確認している。

近い将来に実施可能になると考えられることは、現在の FAST では深さ方向の解像度がまだやや低いとその改良によるボクセルの等方性の向上がある。また FAST のような連続切断法は、スケーラビリティが高いため、既に達成したマーモセットよりもさらに大型の非ヒト霊長類脳の高精細イメージング、あるいはヒト死後脳の大きな領域の高精細イメージングが可能になってくると考えられる。先行例として、FAST システムで行ったヒト死後脳のイメージングは、(論文報告時点で)過去最大の大きさのヒト死後脳組織を自動イメージングした結果である。MRI 等で描出されるヒト脳の疾患依存的な体積変化を、疾患モデル動物を用いて解析するなど、ヒトでは不可能なメカニズムの研究が進むことが期待される。

仮説検証ではなく仮説フリーに、アンバイアスで大規模な脳構造・活動変化を探索する研究コンセプトや、全脳活動マップにより特異的に活動する神経細胞を見出し、それらをアドレス化したのち、一細胞 Omics 解析などにより、細胞レベルの再分類や標識法の開発、細胞操作による機能解析の実施などの体系的な方法論に基づく研究の実現が期待される。

目標の達成に必要な要素技術やシステムの洗い出し
未実現の要素技術やシステムのうち、これまでの事業の枠組を超えた研究開発が必要だと考えられるもの

- 全脳(サブ)セラーレベルイメージングと連動して関心領域を決定し、免疫染色、超解像、電顕等による解析を大規模でシームレスに実施する技術 (バイ(マルチ)モーダル観察)
- 広範な脳領域の活動をライブで長期間観察する技術 (頭蓋窓を用いた多光子励起よりも深い領域を観察)
- 全脳レベルの機能的結合のダイナミクスを実時間で可視化・記録する技術
- アドレス化した全脳細胞を細分類し、ランダムではなく標識化する技術 (バーコード技術の応用など)
- 読み出し技術(上記を含む)と広範囲の脳細胞操作を組合せたクローズドループによる脳の作動原理の研究

20/23

の開発も期待される。全脳レベルの機能的結合のダイナミクスを、実時間で可視化・記録する技術や、アドレス化した全脳細胞を細分類し、ランダムではなく標識化する技術(バーコード技術の応用など)が必要ではないかと考えられる。また、読み出し技術と広範囲の脳細胞操作を組合せたクローズドループによる脳の作動原理の研究が、これからの技術開発により実現することも期待される。広範囲で深い脳の実時間での観察や操作のためには、化学発光蛋白質やアップ・ダウンコンバージョン技術の利用などが有望な方法論となるものと考えられる。

研究開発を進める上で必要な基盤(人材、連携、支援体制等のうち、特に重要だと考えられるもの)

- 脳の種々の研究領域に加え、情報科学、光学等の異分野の研究者が協働するための安定な枠組みの構築

異分野連携研究の課題 (そもそも単独領域では達成困難なチャレンジングな課題を連携して解決しようとしている)

- 言葉を理解し合えるようになる
- 何を、どこまで、頼めるのかが想像できる
- 素人でもよいので、異分野にも果敢に挑戦する
- 成功のサイクルを構築して行く

23/23

または非常に困難か、どの程度の時間がかかるのかなどをある程度予測できないと前には進まないもので、その議論が十分に成立することが必要である。また連携研究の参加者は、異分野の領域についても、素人でもよいのであえて挑戦していく姿勢も重要と思う。これらにより、成功のサイクルを構築できるような支援体制が必要である。

参考文献

1) Seiriki, et al. High-Speed and Scalable Whole-Brain Imaging in Rodents and Primates. *Neuron* 94:1085-1100, 2017.

未実現の要素技術やシステムのうち、これまでの事業の枠組を超えた研究開発が必要だと考えられるものとしては、全脳の Subcellular レベルイメージングと連動して関心領域を決定し、その領域の免疫染色、超解像、電顕などのさまざまな技術による解析を、大規模でシームレスに、いわゆるバイモーダル、マルチモーダルで実現するためのシステム開発が必要と考えられる。また、広範な脳領域の活動をライブで長期間観察する技術として、これまでの頭蓋窓を用いた多光子励起による方法よりも深い領域を観察する技術

最後に、研究開発を進める上で必要な基盤について私見を述べる。脳の種々の研究領域に加えて、情報科学や光学等さまざまな異分野の研究者が協働するための安定な枠組みの構築が必要である。異分野連携研究の課題は、そもそも単独の領域では達成されて来なかったチャレンジングな課題に取り組もうとしているものであり、困難が予想されるからである。また、異分野連携では、まず相互に「言葉」を理解し合えるようになる必要がある。何を、どこまで、どのように依頼していいのか、その専門家であれば達成可能か、

「次世代 CUBIC による全脳全細胞解析および将来展望」

真野智之

東京大学 博士課程

(東京大学大学院医学系研究科システムズ薬理学教室、上田泰己教授代理)



CUBIC の透明化技術を用いた全脳全細胞解析技術について、チャレンジとしては大きく 3 つに分けられる。1 つは化学的なチャレンジ、それには透明化及び染色が含まれる。そして、イメージング、最後にデータ解析、この 3 つが、主に透明化の技術を推進していく上で大きな課題となる。それぞれについて、既にできている技術、今後数年で実現しそうな技術、そして、最後はかなり長期的な未来に向けた技術に関して話す。

概要

	A. 既に実現済みの要素技術やシステム	B. 未実現の要素技術やシステム (これまでの事業の延長線上)	C. 未実現の要素技術やシステム (これまでの事業を超えた課題)
化学 (CUBIC, iDISCO)	次世代透明化試薬・CUBIC-X およびCUBIC-R+の開発 マウス全脳免疫染色プロトコルの開発	マーマセット 全脳全細胞解析の実現	データベースの構築による 全脳データのリソース化
イメージング	マウス全脳を高分解度 (NA>0.6) で観察可能な光シート顕微鏡の開発	シナプス解像度での 全脳イメージング	組織透明化による 全脳コネクトームの実現
データ解析	マウス全脳全細胞アトラス (CUBIC-Atlas) の実現	サブペタバイトの画像データを用いた全脳解析	

まず最初に、透明化の世界的な動向について説明する。透明化に関する論文の出版数は、2017 年には 350 を超えている。透明化のアイデア自体は実は 1900 年代の初頭からあったわけだが、現代的な神経科学及び生命科学で着目されるようになったのは、2007 年のオーストリアの Douda 博士らによる論文が契機になったのではないかと考えられる¹⁾。

それ以降、いろいろな技術が発達してきた。1 つ大事な、強調しておくべき点は、透明化による全

次世代透明化試薬・CUBIC-Xの開発

大規模な化合物スクリーニング

>1600 化合物

2.2倍の試料膨張

過去最高の光透過率

蛍光タンパクのシグナル保存

A. 既に実現済みの要素技術やシステム

脳イメージングに新規参入する際に、一番障壁となるのが、光シート型顕微鏡という特殊な研究用の装置を用いなければいけないという点である。最近では Olympus や Zeiss や Leica、その他のベンチャー企業が、光シート型顕微鏡の製品化に乗り出しており、そういったことによって、よりハードルが下がり、新規参入が加速されるのではないかと予想される。

そうした中で、我々は新しい透明化試薬、CUBIC-X を開発した²⁾。これを開発するに当たり、まず我々は、東京ケミカルインダストリーとの共同研究として、1,600 種類の化合物のライブラリについて、包括的なスクリーニングを行っ

た。その結果、イミダゾール、アンチピリンというケミカルがかなり透明化に効くということがわかり、この CUBIC-X が完成した。

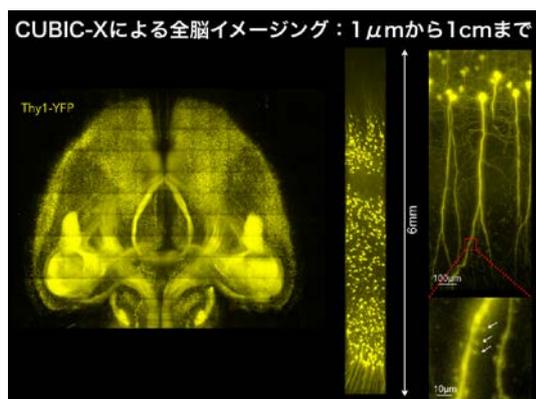
CUBIC-X の特徴としては、まず第1点目として、サンプルをナチュラルな状態で2.2倍に拡張することである。これは Edward Boyden 博士らが行っている Expansion microscopy (膨張顕微鏡法) と同じように物理的にサンプルを拡大することで、実効的な解像度を向上させるという概念に基づく。

2 点目として、過去、少なくとも、我々のほうで試した限りでは、過去最高の光透過率を誇っていることである。2011年に宮脇敦史先生が開発された ScaleA2 と比べると、圧倒的に高い透過率を達成することができた。

最後に、このようなインテンシブな透明化処理を行った後でも、蛍光タンパクのシグナルを保存するということが確かめられた。

次に、新規のイメージング装置の開発である。マウスの脳が2.2倍に膨張した場合、1辺当たり数十mm程度という、従来の顕微鏡としては巨大といえる試料サイズになる。それを1 μ mもしくはそれ以下の解像度でイメージングするという装置が、当時は存在していなかったため、我々は独自のシステムをつくり上げた。

スペックとしては、用いた開発レンズはNAが0.6であり、サンプルの膨潤を考慮した実効的なNAとしては、1.2程度の解像度で全脳を撮像できる。これを用いると、全脳をイメージングするのに約130万枚の画像をとり、それは14テラバイトのデータに相当する。撮像時間は4日間である。



その顕微鏡を用いて得られる画像の例として、ここに示すのが、Thy1-YFPというニューロンが染まった脳であり、このように全脳がイメージングできる。

さらにズームインしてみると、一個一個の神経細胞及びそのニューライト(神経突起)が確認できる。さらにズームインすると、神経細胞から出ているスパイン(樹状突起の棘)、一個一個まで一応確認することができ、しかも強調しておくべきところは、このデータは同じ顕微鏡を用いて、同じ試料から得られるというように、かなり広い、1 μ mから1cmまでの空間スケールをカバーできることである。

この技術を用いて、我々はCUBIC-Atlasというものをつくった。これは、核染色を施した全脳をイメージングし、全脳の自動的な細胞検出を行い、全脳を細胞点の集合として表現したものである。そのようにすると、もともと画像データは14テラバイトだったが、点表現として落としてしまうと、約3ギガバイトで全脳を表現することが可能である。これを用いて、全脳の各部位、大脳皮質や海馬などの領域において、細胞が幾つあるか同定することができ、マウスの脳は、全部で 7.22×10^7 程度の細胞数があるということがわかった。

また、近年のブレイクスルーとして、全脳の免疫染色のプロトコルが開発された。この時のチャレンジとしては、3次元の非常に大きな物体を染めるということで、通常免疫染色、スライス標本や培養細胞を使ったものとはかなりスケールが違うことをする必要があった。

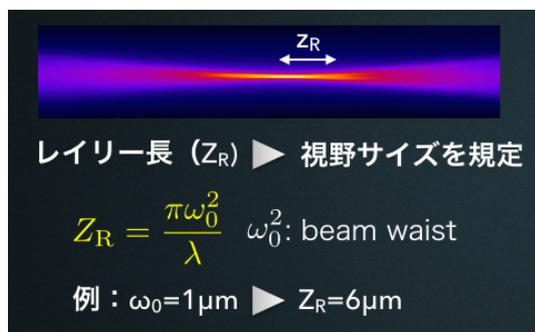
非常に驚いたことに、CUBICで処理された脳は、免疫染色の抗体の浸透を加速させる、促進するということがわかった。例として、ChAT(choline acetyltransferase)やc-Fos、TH(Tyrosine hydroxylase)、Somatostatin、DAT(dopamine active transporter)などの各種の抗体について、全

脳レベルで免疫染色を行い、イメージングすることができた。かなり均一に、染色のムラなどもなく、定量的な比較及び計測ができる。

以上が、これまでに実現したシステムの話である。続いて、現在進行形のプロジェクトについて話す。

まず1つ目は、マウスで培った技術を、よりヒトに近いマーマセツなどのモデル生物に拡張、適用していくという点があげられる。これまでの透明化試薬は、基本的にマウスを前提として開発されてきたという背景がある。したがって、マーマセツに同様の処方を適用すると、皮質は非常に透明になるが、白質の部分がどうしても残ってしまうということで、やはりマーマセツの脳に最適な試薬として、少し改良し、デザインし直す必要がある。

また、光シート顕微鏡も、マーマセツのサイズは、マウスの3倍から4倍程度のサイズがあるため、特注の対物レンズを用いて観察する必要がある。我々はオリンパスと共同で、NAが0.6、ワーキングディスタンス(作動距離)が20ミリある対物レンズを開発した。これを用いることで、最大で40ミリの厚さの試料を観測可能なシステムを、現在設計している。



2つ目は、さらに光シート顕微鏡の解像度を向上させ、シナプス解像度を実現することである。そこでチャレンジとなるのは、光シート顕微鏡において、広くて薄い光シートを生成することである。光シート顕微鏡というのは、実はこのようにフォーカスするビームを用いている。そして、この真ん中の、おおよそ平らな領域をシートとみなして、光シート顕微鏡としているわけだが、この平らな領域というのが、シートを細くすればするほど、どんどん狭まっていくことになる。この平らな領域

が視野サイズを規定しているので、できるだけ広くて薄いシートをつくるのが、高解像度かつハイスループットな計測システムを実現するために必要ということで、近年、Axially swept light sheet microscopy (ASLM)という手法を用いたものが提案されており、我々は特にこの手法に着目している。

現在構想中のシステムでは、XY 解像度 0.3 ミクロン、Z 解像度が 0.7 ミクロンで、データ取得速度は 120 から 200 メガボクセル/秒ぐらいのスペックとなっている。

そうすると、マウスの非膨張状態で、約1日かけて、25 テラバイトのデータを取得し、マウスをこのような解像度でデジタル化、画像取得ができるような見込みで行っていく予定である。

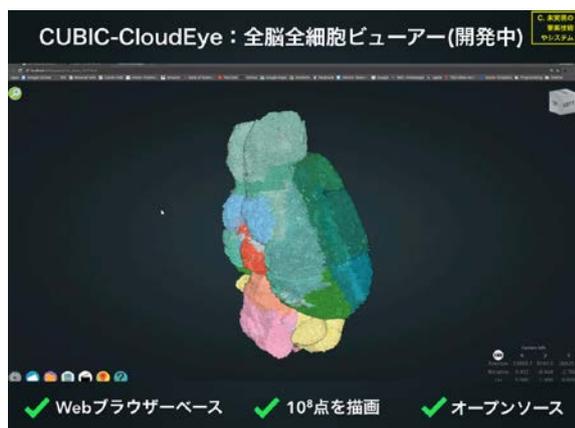
また、このような CUBIC を用いたデータ解析は、非常に大きな画像データが生成される。それというのは、近年の CMOS カメラの進化が挙げられる。現在用いているのは、大体 $2\text{K} \times 2\text{K}$ のカメラで、大体、1秒間当たり 100 枚の画像を撮ることができる。

また、数年以内に、8K カメラが出てくるので、そうした場合、6.4 ギガボクセル/秒程度のスループットが数年内に実現されるだろうということで、カメラが進化するにつれて、どんどんデータの取得速度及び容量も増えていく。結果、マウス全脳で 25 テラバイト、マーマセツで 200 テラバイト程度のデータが予測される。

こういった場合だと、やはり機械学習を用いて、細胞のセグメンテーションや神経線維のトラッキングやシナプスの検出といったことを行っていく必要がある。また、GPU を用いて、これらのアルゴリズムを高速化させていく必要がある。

最後に将来的な話をする。

1 つ目は、これらの全脳データのデータベースを構築する動きが起こるのではないかと予想される。というのは、これまでの全脳アトラス、例えば ALLEN INSTITUTE の Allen Brain Atlas などは一極集中型のアトラスである。しかし、CUBIC などを用いた全脳プロファイリングの場合、一研究室レベルで実行できる、遂行できるようなプロジェクトであるため、恐らくこれからは世界的な協業による全脳プロファイリング、例えば Protein Data Bank (PDB) や Genbank のような流れができるのではないかと予想される。想定しているのは、世界中の各研究者が遺伝子発現、神経活動、コネクシオン、神経新生といったものをプロファイルし、それをデータベースに集め、ユーザーが閲覧・解析及びアノテーションなどを行っていくというようなスキームである。



それに向けた試みとして、我々は最近、全脳全細胞ビューアーで CUBIC-CloudEye というソフトウェアをつくった。これはインタラクティブに全脳の可視化を行うソフトウェアで、画像の一個一個の点が、細胞になる。これは web ブラウザ上で動作し、 10^8 程度の点を、割と容易に描画できる。かつ、オープンソースでこれを公開するというので、このようなソフトウェアツールを整備・改良していくことにより、データベース化に向けた動きが加速するのではないかと考えている。

もう一つ、透明化を用いた全脳コネクトームに我々は興味を持っている。1つ留意すべきは、やはり電子顕微鏡との差異化である。近年は特にアメリカやヨーロッパで電子顕微鏡を用いてショウジョウバエなどの比較的小さな脳で、コネクトームをやるという流れがあるが、透明化は、例えばラベリングであったり、簡便性もしくはハイスループット性であったりという点で、このような技術と差異化することができる。

それで、よりアドバンスな透明化手法及びイメージングの手法等により、できるだけ電子顕微鏡に近い 100 ナノ程度の解像度を達成していき、さらに AI によって自動解析することで、各種疾患因子となる回路の同定であったり、解明された回路図に基づく AI 実装であったりといったようなアプリケーションが考えられる。

参考文献

- 1) Dodt, H.U., et al., Ultramicroscopy: three-dimensional visualization of neuronal networks in the whole mouse brain. *Nat. Methods* 4:331-336, 2007.
- 2) Murakami TC., et al. A three-dimensional single-cell-resolution whole-brain atlas using CUBIC-X expansion microscopy and tissue clearing. *Nat. Neurosci.* 21:625-637, 2018.

質疑応答:全脳イメージング技術開発
(敬称略)

(松田) 2人の先生から、主に顕微鏡を使ったイメージングについてのご紹介がありました。橋本先生からFAST、真野先生からはCUBICについてご紹介いただき、全脳全細胞解析に向けた研究動向と展望についてご説明いただきました。コメント、ご質問等ありますでしょうか。

(小野寺) 真野先生にお伺いしたいのですが、全脳透明化ですけれども、膜を透過して、細胞内とか、核内のターゲットを染色する際に、膜の存在は障壁になるのでしょうか？また、透明化処理中の核酸の安定性はどのようなのでしょうか。

(真野) 1点目の膜に関する質問については、心配ないというか、透明化の過程で、基本的に脂質を全て抜いております。したがって、最初の膜の透過性による問題というのは基本的にないと。一方で、膜に埋まっているようなタンパクですと、PFAによって固定されないと、染色が難しいかもしれませんが、固定がしっかりされている限り、膜による問題は恐らくないだろうと考えます。

2点目の核酸がこの試料で安定しているかどうかについては、よいご指摘です。恐らくRNAに関しては難しいと今、考えていて、FISH(Fluorescence *in situ* hybridization)とコンパクトな透明化手法というのは、今、世界中の透明化の研究者が皆、最後のチャレンジだと思っているところなのです。が、やはり透明化処理中にRNAが流出してしまったり、degradationしてしまうことが問題です。また、シグナルを増幅する手法も、従来のスライススペースのFISHの手法がやはり使えなくなるということで、一から新たなFISHのプロトコルを立ち上げなければいけないというような状況になってきます。

(松田) ほかにありませんでしょうか。

(質問者*) 橋本先生に聞きますけれども、例えばマウスを最初のイメージングでセグメンテーションして、同じ個体を今度は画像にして、細胞レベルで答え合わせする、そういうことは可能なのでしょうか。

(橋本教授) 可能であると思っています。まず蛍光色素で核染色を行った脳組織、または無染色の脳組織からの自家蛍光をFASTで撮影しますと、少なくとも現在は半自動で、セグメンテーションを行うことができます。また、FASTで撮影後に切片を回収できますので、それらを免疫染色したのち、元のFASTイメージに割り当てることが可能です。免疫染色では、例えば、興奮性ニューロンや抑制性ニューロン、グリア細胞などのマーカーに対する抗体を用いて、細胞の種類を識別することが可能です。これらの情報を合体させることにより、全脳の領域毎の細胞レベルのマッチングが可能です。

(質問者*) 画像での研究と細胞レベルでの研究を組み合わせた研究例はあるのでしょうか。

(橋本教授) 私どもは、部分的には実施しておりますけれども、まだ全脳レベルでは行っておりません。

(宮川) 精神疾患、神経疾患のモデル動物に対して、こういった全脳、細胞組織、神経活動をシステムティックに解析できるので、真野先生のお話に出てきた全脳データベースを構築していくというようなことになると思います。そのためにも、一般の研究者がどういう技術をもって解析できるようになるのが、かなり重要なのですが、そのあたりについては、どのぐらいの部分が必要でしょうか。

(真野) まず透明化に関しては、透明化の作業自体は至って簡単というか、特にCUBICでは脳を溶液に浸して、2週間程度待つだけで終わります。イメージングに関しては、高解像度の機器はまだ製品化されていないということで、Availabilityが限られてきますが、低解像度の機器に関しては

製品があるので、そういう機器を使うことができます。Subcellular の解像度がでる高解像度顕微鏡に関しては、将来的に企業が製品化してくれると、より広がるのではないかと期待しています。

我々は論文の中で、顕微鏡のつくり方は公開しているのですが、もしやる気と技術のある研究者なら、自身で装置を再現することは容易だと思います。

(橋本) ほぼ同じお答えになるのですが、まず装置そのものについては、私どものものと同じものがどこかのグループ等で作成されたという情報は今のところ聞いておりませんが、お手伝いはいつでもできる状況にあります。一方で、私どもは現在も、より高精細でスループットが高い装置の開発を進めておりますが、もちろんすぐに FAST を用いた全脳画像を得たいという研究者がいらっしゃいますので、多数の研究者からのサンプルをお預かりして現有の装置でイメージングし、そのデータをハードディスクでお返しする方法でご活用いただいております。

(宮川) ということは、もし拠点化していただくと、研究者がサンプルを提供して、高解像度な画像データが得られるというようなことが可能になるということでしょうか。

(真野) そうですね。共同研究という形であれば、いつでも歓迎します。

(松田) ほかにいらっしゃいますでしょうか。

(尾藤) 橋本先生にご質問なのですが、FAST は非常に速いということと、それから、多色化が既に実現しているということで、細胞種の同定と、ある種、その活動、もしくは遺伝子発現みたいなものを同時にマッピングしていくことが可能なのですが、それを例えば何種類ぐらいの細胞種まで同時にできるのか、そういうマルチプレックス化の点についてはいかがでしょうか。

(橋本) 波長に関しては、2 カメラによる 2 波長同時撮影とフィルターの切り替えで、最大 4 波長の同時撮影を実現したいと考えております。例えば、興奮性ニューロン、抑制性ニューロン、グリア細胞などをきちんと分けて標識できているかということに関しては、同じ個体で、多色で光らせることはまだ十分にはできておりませんが、ウイルスベースではワークし始めております。この研究に関しては、先生のご専門領域でありますので、装置開発と合わせて、リポーターの開発研究をされている先生方からのご指導をいただきながら、実現を目指していきたいと思っております。

(松田) ほかにいらっしゃいませんか。

(青木) まだいろいろよくわからない精神疾患があるのですが、私たちがやっているような MRI を使ったような解析である程度できそうなところが考えられるわけですが、先生方とこのような技術を組み合わせれば、病態を解明していけるのではないかなと思っておりますが、橋本先生はそういうことを少し言及されたような気もするのですが、人の、例えば病気に関して応用するというのを考えたときに、どれぐらいのハードルがあるのかということはいかがでしょうか。

(橋本) まずヒトの死後脳におきましては、どのような蛍光かなど、何を観察するかということがまず問題になりまして、先ほどご覧いただきましたイメージは、細胞核を染色したものでございます。ウォッシュアウトが不要な核染色用色素などでは組織ブロックのまま染色が可能ですが、色素の浸透性の関係で、組織の大きさがある程度のところまで限界になると思われます。それを超える場合は、組織の自家蛍光のみを観察することになります。

次に、MRI の解像度と、真野先生や私どもの方法の解像度は大幅に違っております。MRI で今まで認められてきた、例えば疾患依存的な灰白質や脳室体積の変化について、それがどのようなミクロな変化によるのかということはまだ十分には分かっておりませんので、それをマウスや非ヒト霊長類の疾患モデルにおいて、ニューロピルの体積の変化によるのか、細胞の数の変化によるのか、その場合はどのような種類の細胞の増減かなどを明らかにしていくことができるのではないかと思います。

す。

(松田) これまでのお話は、臨床のお話、認知症等、精神病、患者さんと健常者という、今度はヒトと実験動物のレベルの違い、さらに実験動物を使ったレベルで、マクロからマイクロへ、全脳自体、各レベル間の話がいろいろあったかと思うんですけども、実際に今、研究者の興味としては、脳を広く深く速く、しかも細かく、しかも検体をできるだけ多くという、そこに皆さん、興味が進んでいるかと思うんですけども、ただ、それほど、レベルは進んでいるのですが、それでは、進めば進むほど、領域間の間隔が狭まるかという、実際はなかなか、それは狭まらないのではないかというふうに思います。

そんな中で、日本は、一つの解析法、AI、機械学習等の研究をなさっている先生並びに、AI、機械学習等を用いて脳研究をなさっている先生方が、いろいろと研究のご紹介、並びに研究手法のご提案をしていただきながら、このギャップをどうやって抜けるかということも、総合討論のところでお話をさせていただければなと思っていますので、引き続き議論させていただきたいと思います。

※いずれかの参加者が質問

脳科学との融合・横断研究、AI 研究の動向 「操作脳科学と意識の機能」

川人光男

国際電気通信基礎技術研究所 (ATR) 脳情報通信総合研究所 所長



現在、人工知能はブームであるが、私は皮肉に見ているところがある。
人工知能はヒトの知能の人工的な再現と定義すれば、そのようなものは存在しない。

ATR Advanced Telecommunications Research Institute International
NISTEP脳科学WS 平成 30年 3月 29日

操作脳科学と意識の機能

川人光男

- ATR脳情報通信総合研究所・所長
- 理研革新知能統合研究センター・特任顧問
- AMED脳科学研究戦略推進プログラム・DecNefを応用した精神疾患診断・治療・領域代表
- NEDO人工知能・ATR共同研究拠点サテライト・副代表
- 情報通信研究機構(NICT) 脳情報通信融合研究センター(CiNet)・副センター長

塚原仲晃
 宇野洋二
 乾敏郎
 五味裕章
 Daniel Wolpert
 和田安弘
 銅谷賢治
 小池康晴
 岡田真人
 Nicolas Schweighofer
 仁科繁明
 河野憲二
 今水寛
 大須理英子
 Etienne Burdet
 David Franklin
 Ted Milner
 設楽宗孝
 春野雅彦
 外山敬介
 佐藤雅昭
 山下宙人
 Frank Pollick
 Ganesh Gowrishanker
 鈴木良次
 宮本弘之
 片山正純
 Stefan Schaal
 Christopher Atkeson
 Gordon Cheng
 森本淳
 中西淳
 Erhan Oztop
 柴田智広
 濃邊武郎
 佐々木由香
 柴田和久
 吉岡利博
 福田めぐみ
 八幡憲明
 橋本龍一郎
 加藤進昌
 山田貴志
 天野薫
 小泉愛
 Giuseppe Lisi
 Aurelio Cortese

人工知能ブームの過剰な期待と混乱

- 人工知能をヒトの知能の人工的な再現と定義すれば、そのようなものは**存在しない**
- ヒト知能のごく一部を切り出してきた歴史: 四則演算、シンボルに基づく演繹的推論、記憶、検索、**ビッグデータに頼る帰納的推論**
- これまでは、意識上に限られる、前頭前野の一部と視覚聴覚系のみ
- スマホにディープネット、自動運転等々**
- 運動学習、概念形成、シンボル生成、辺縁系、注意・意識、エピソード記憶などまだ、そこに進歩の余地

精神疾患・発達障害の診断と治療の現状と脳科学・人工知能技術の可能性

- 診断は症候だけに依存し、脳科学による生物学的検査は存在しない: **発達障害初診待ち最長10ヶ月機関**
- 自閉スペクトラム障害や薬物依存などでは有効な薬物療法がない
- うつ病に対する抗うつ薬の有効性は全患者の40%程度、また50%以上の患者で再発
- 過去30年で精神医学分野で大ヒットする薬物は開発されていない: **メガファーマ撤退**
- 診断と治療にシステム神経科学、特に計算理論と人工知能技術をどう役立てるか: **バイオマーカーとfMRIニューロフィードバック治療**

世界で250兆円の社会経済損失;
精神神経薬 世界市場
4兆2,804億円(2014年)

障害調整生命年 (disability-adjusted life year; DALY): 病的状態、障害、早死により失われた年数を意味した疾病負担を総合的に示すもの (WHO)

疾病負担の28%が精神神経疾患

では、人工知能はどのような歴史をたどってきたのか考えると、ヒトの能力の一部、例えば、四則演算ができるとか、演繹推論ができるとか、記憶できるとか、記憶を検索できるとか、そういったものを取り出して、データを拡張して速くしたり、大きくしたり、そういう形でヒトの知能をサポートする機械であった。

今のブームは、ビッグデータに頼る帰納的推論である。帰納的推論というのはもともと人間が持っているわけだが、ヒトの持っている機能と、今実現しているのは、やはり少し違う。

AI は大きな影響を与えているが、実は、脳機能でいえば、殆どの高次認知機能は実現していないわけで、さらに一番当たり前の視覚運動学習のようなところは、実は全然できていない。その状況をよく理解して、脳科学から人工知能へ、人工知能から脳科学へという、その双方向性の関係を保っていく必要がある。

精神疾患、発達障害は増加し続けており、様々な疾患の中で社会経済的な負荷が一番大きくなっている。それはおそらく、症候だけに頼る診断と主に薬に頼る治療が原因だと考えられ

精神疾患はダイナミクス疾患

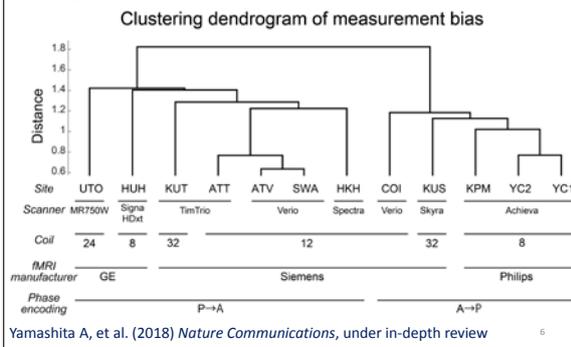
- 器質の変化は無いがあっても小さいのに、ダイナミカルシステムが異常なアトラクターに引き込まれて、機能的には大きな影響
- 神経疾患の遺伝要因が弱く現れると精神疾患様の症状 (cf Huda Zoghbi; ataxin 1 with capicua, 爆風症)
- 心臓病サドンデス: 自動体外除細動器 (AED)、ダイナミクスの状態を遷移させる
- うつ病の電気痙攣療法 (ECT) の治療効果サイズは-0.91、抗うつ薬-0.49、TMS-0.55、機能結合ニューロフィードバック-1.83 (Lancet 2003, Biol Psychiatry 2007)
- 統合失調症、ECT治療効果サイズ 相対危険度0.76
- Watanabe T, Rees G, *Nat Commun* (2017) エネルギー

る。そこに脳科学や人工知能が貢献できるか。世界では精神・神経疾患により 250 兆円を失っているのに対して、精神神経薬の世界市場は約 4 兆円と非常にアンバランスであり、そのところに多様な貢献ができると考えられる。

そこで私は、精神疾患をダイナミクス疾患、ネットワークのダイナミクス疾患としてとらえ、システム神経科学、特に計算理論と AI 技術を基に、fMRI の安静時脳機能結合、Resting state functional MRI connectivity を使って、いろいろな精神疾患のバイオマーカーの開発を進めてきた。

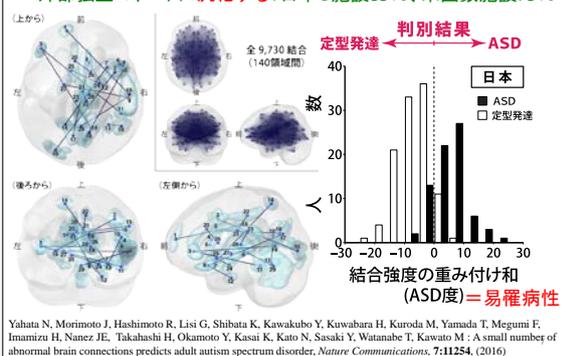
去年の暮れぐらいに、林拓也先生から fMRI は物理計測とみなせるかという問題が提起された。GE の機械か、Siemens の機械か、Philips の機械か、P→A のフェーズエンコーディングでやっているか、A→P のフェーズエンコーディングでやっているか、ヘッドコイルのチャンネル数が幾つか、同じ Siemens の中で、この同じチャンネル数で、同じ機種であっても、機械の個体差があって違うデータが出てくることがわかり、しかも、この施設間の差は、疾病による脳結合の変化の 2 倍ほどになっていることが明らかになった。

トラベリング被験者測定で明らかになった施設間での脳機能イメージングデータの差違



自閉スペクトラム症の脳回路バイオマーカー

外部独立コホートに汎化する: 日本3施設85%、米国数施設75%



この問題は、同じ機種を日本中全部で使うと解決できるわけだが、それはできない。さらに、どこでデータをサンプルしているかのサンプリングバイアスがある。その効果も見積もると、100 人ぐらいの施設でとったところで、疾患と同じぐらいの効果であり、例えば 10 人程度の場合、疾患より大きくなる。故にかなり絶望的な状況であるが、その状況でも、L1 正則化スパース正準相関分析法 (L_1 -regularized sparse canonical correlation analysis, L_1 -SCCA) とスパースロジスティック回帰法 (Sparse logistic regression) とを組み合わせる

機械学習により、施設間差やサンプリング差によらず、十幾つかの脳の機能的結合を選んできて、その日本人だけでつくったバイオマーカーが米国のデータでも適用できた (汎化できた)。

この方法は、最初に自閉症で成功して¹⁾、その後、強迫症/強迫性障害 (OCD) や統合失調症、メランコリー型うつ病でも同じようにできた。

これに基づいて、ニューロフィードバックをするということをしており、それは機械学習で脳がある特定の活動パターンができているときに、金銭報酬を戻すという手法である。これは心理学、神経科学の用語でいうと、ニューラルオペラントコンディショニング、神経オペラント条件づけであり、古くは

意識をDecNefで因果的に説明

- DecNefは多芸・多才 顔の好み Shibata et al., *PLoS Biol.* 14(9): e1002546, 2016; 連合学習 Amano et al., *Curr Biol.* 26, 1-6, 2016; マカサル Shingo Tanaka, pers.com; 恐怖記憶消去 Koizumi et al., *Nature Human Behav.* 1, 0006, 2016; 二重盲検恐怖症 Vincent Dumouchel, 2016; 自信操作 Cortese et al., *Nature Commun.* 7, 13669, 2016; 双方向制御 Cortese et al., *NeuroImage*, 149, 323, 2017
- 被験者は誘導された情報を意識できない
- 情報は他領域に漏れない
- 一つの領域での脳活動は意識には十分でない
- 脳活動を実験的に作り出せるという意味で、光遺伝学に優る複数の特徴(ヒト、情報、時間、複数データ)
- 意識に必要なのは領域間の情報伝達?

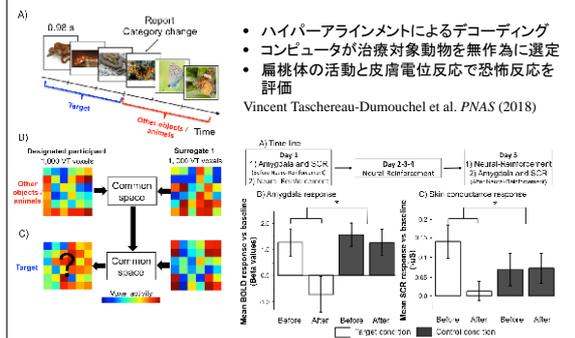
・デコーディング
・意識下、教示なし
・試行の最後に金銭報酬フィードバック

報酬は尤度に比例し試行の最後

DecNefにより様々な脳部位について、様々な脳情報を操作可能

- 知覚確信度(メタ認知)の増減 Cortese et al., *Nat Commun.* 2016; *NeuroImage*, 2017
- 視覚知覚学習 Shibata et al., *Science*, 2011
- 色と方位の連合学習 Amano et al., *Current Biology*, 2016
- 恐怖記憶の減弱 Koizumi et al., *Nat Hum Behav*, 2016
- 動物恐怖症の治療(二重盲検RCT) Taschereau-Dumouchel et al., *PNAS*, 2018
- 顔の好みの増減 Shibata et al., *PLoS Biol.* 2016

動物恐怖症を無意識のうちにDecNefで克服する(二重盲検RCT)



できるようになってきた³⁾。

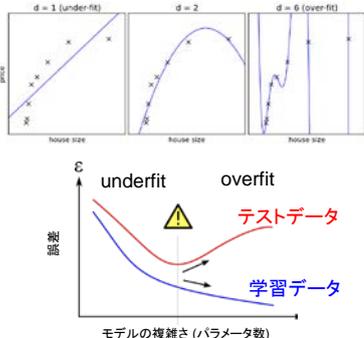
実は、30年前も今も、機械学習の最大の困難は Overfit であり、深層学習は非常にたくさんの数の学習サンプルを使って成功しているが、人間はそんなにたくさんいない。人間や動物はどうして少数サンプルで学習できるのかみたいなことで、最近、いろいろな人がだんだん考えを収束させていって、我々もずっと研究してきたが、ディープラーニングの最大の貢献者 3 人の内の一人 Yoshua Bengio、去年の秋ぐらいに The Consciousness Prior という論文を世に出した。要するに、非常に少数個のサンプルから学習できるというための条件が、統計的学習理論の結果:汎化誤差=状態次

エブ・フェッツの 1969 年のサイエンスの論文に始まるが²⁾、そういうことを現代的な fMRI と、マルチボクセルデコーディング(脳情報解読)を行ってやると、いろんな脳領域で状態を変えることができる。さらにおもしろいことがわかり、例えば、ここで赤とか緑とか、好きとか嫌いとかと出している、実は、被験者は全然気がつかない。

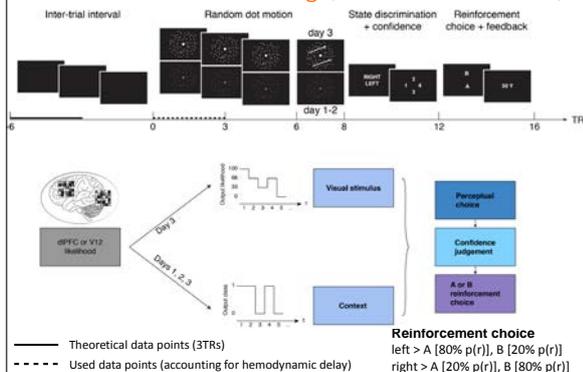
これは様々な情報が表現されている脳の異なる部位に、それぞれの情報に対応した脳活動を誘導して、その結果として、例えばメタ認知を変える、視覚知覚学習を起こす、色と方位を連合学習する、恐怖記憶の減弱をする、動物恐怖症の二重盲検 RCT する、顔の好みの増減をすることができるが、どの状態でもインダクションしている最中には、意識に上らない。ということは、意識というのは、1つの領域だけで情報表現を誘導しても起きないということになる。複数の領域の間の同期とか、リカレンスとか、あるいは領域間での共通の情報をシェアすることが意識の神経実体として大切ということがわかる。

我々は、動物恐怖症の二重盲検 RCT の準備として、ビッグデータを取得した。30 人の被験者で 40 個の物体で、1つの物体カテゴリーに 90 サンプル持ってきて、10 万ぐらいのデータセットをまづ用意した。それに対して、ハイパーアラインメント手法とスパース機械学習の組み合わせを使った。今まで我々は、BMI は使用者に特異的で、ほかの人の脳活動から情報を当てることはできないと言っていたが、それは間違っていた。あるヒトの脳情報を、ほかの 29 人のデータから構築されたデコーダで推定できる。この進歩によって、二重盲検 RCT とか、へびの嫌いな人にへびを見せずにへびの恐怖記憶をテストするというようなことがで

機械学習の最大の困難: Overfit 現在ビッグデータ必須、少数サンプル?



Graded Roles of Consciousness in Reinforcement Learning (Cortese A, Hakwan L)



今後の方向性

- 操作脳科学の確立
- DecNefの動物実験
- DecNefの神経機構解明
- 意識の適応的意義
- 意識の神経実態の解明
- 少数サンプルからの強化学習

元 $\div (2 \times \text{学習サンプル数})$ から考えても、学習のための状態空間、そして推定すべきパラメータ空間が低次元であることが必須条件になる。その低次元にどうやって落とし込むかということが実は難しく、AIの世界では解答がないのだが、多分、そこに Categorization とか、Attention, Memory とか、Consciousness とかいわゆる高次認知機能が次元削減や、特徴選択にとって必要な機能で間違いないだろうと、みんなが思い出した。私たちも最近そのような総説を投稿した⁴⁾。

我々は、DecNefに基づいた、脳の状態が強化学習の状態を指定し外部的な手がかりがないような、あるおもしろい方法で、脳が問題を規定する少数次元のところまで、手がかり無しに落とせるか試した。脳は、確かに一見不可能なその問題を解決し、また上手くいくときに実は、背外側前頭前皮質 (DLPC) と基底核との間で情報がやりとりされていることが明らかになった。それが最初はメタ認知で、コンフィデンスを情報解読してきたが、最終的には意識に上るところで、すごく速い学習は可能であるという研究にも最近、着手している。

今後の方向性については、光遺伝学がマウスで大流行しているが、やはりヒトとかサルとかで情報に基づいて脳活動を操作して、その後、心や行動や学習や意識の変化を起こすような、そういう科学をつくっていくという必要があって、これは我々が DecNef でも部分的に実現しているのだが、そういうシステムが欲しいという人が世界中から出てきたので、ぜひ、これから広げて研究コミュニティをつくっていききたい。

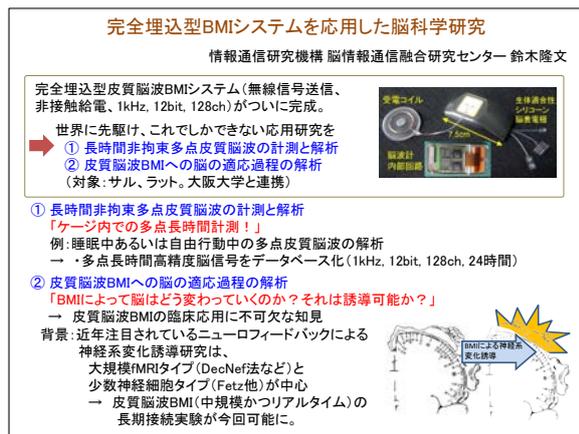
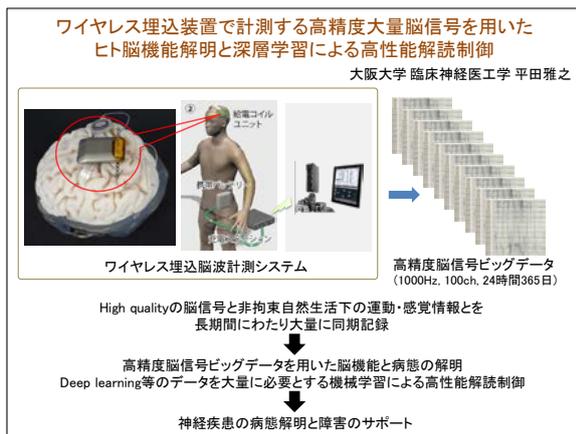
玉川大学の坂上雅道先生たちが、DecNef の動物実験を行っており、サルでおもしろい結果が出ている。動物研究を続けるのは技術的にも資金的にも人的にも大変であるが、やはり続けていかないと、

神経機構を解明することはできない。

脳科学の問題にしても、AIの問題にしてもおもしろいのは、やはり、意識の適応的意義である。適応的というのは、計算、学習のために意識があるのではないかという考えである。意識の神経実態を解明することで、実は、AIの少数サンプルからの強化学習とか、意識を持ったAIに通じるかもしれない。

10年前のJSTのCRDSでの研究分野調査で、ブレインマシンインターフェイスを取り上げたときに、

日本は米国とは圧倒的に力の差があると批判され、特に、侵襲的なものに関しては力の差がありすぎて追いつけないと言われていたが、大阪大学の平田雅之先生や、NICTのCiNet(情報通信研究機構・脳情報通信融合研究センター)の鈴木隆文先生たちが非侵襲でできるシステムを開発して、大量のデータがとれるようになった。ALSの患者とか、脊髄損傷の患者とか、これを入れればビッグデータが出てくる。そういうシステムに対して、このAI技術を使う。ヒトで、ビッグデータで、AIで新しいことができる。もちろん、動物でも可能であり、鈴木隆文先生たちは研究開発を進めて、このシステムで、サルにも入るし、多分、マウスでも入るし、こういったことも計測技術という意味では大変重要ではないかと考えている。



参考文献

- 1) Yahata N, Morimoto J, Hashimoto R, Lisi G, Shibata K, Kawakubo Y, et al. A small number of abnormal brain connections predicts adult autism spectrum disorder. *Nat Commun*, 7:11254,2016
- 2) Fetz EE. Operant conditioning of cortical unit activity. *Science*28;163(3870):955-958,1969
- 3) Taschereau-Dumouchel V, Cortese A, Chiba T, Knotts JD, Kawato M, Lau H. Towards an unconscious neural-reinforcement intervention for common fears. *Proc Nat Acad Sci USA*,115(13):3470-3475,2018
- 4) Cortese A, De Martino B, Kawato M. Higher cognitive functions for learning from a small sample. *Curr Opin in Neurobiol*, submitted,2018

「非線形動力学に基づく次世代 AI:DNB 理論の応用可能性」

合原一幸

東京大学生産技術研究所 教授



我々は、複雑系数理モデル学の観点から脳の研究を行っている(図1,2)。興味を持っているのは、脳の複雑系モデルをつくることだが、これまで主に脳の正常機能に着目していた。しかし、すぐれた数理モデルであれば、脳の異常機能も記述できると考えられる。そういう意味で、正常機能と異常機能とを統合できるようなモデルをつくりたいと考えている。

図1

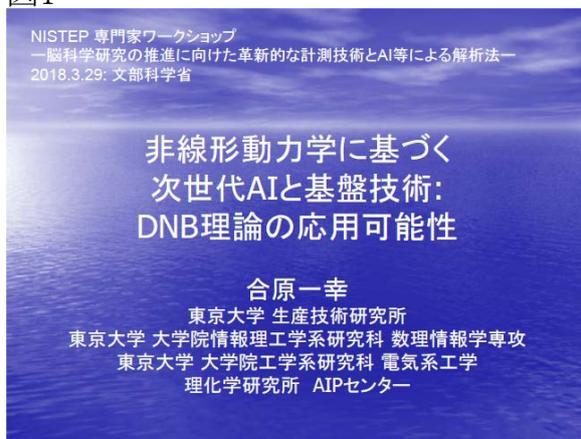


図2

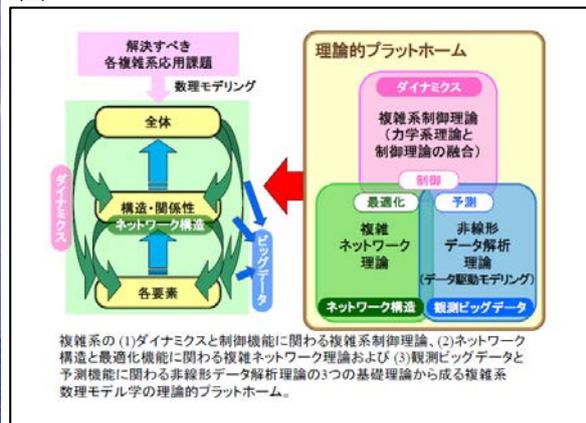


図3

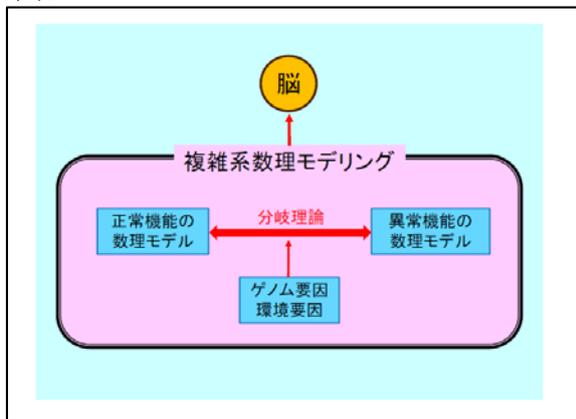


図4



その次のプロセスは、正常状態からどうやって異常状態に変化するかという、これは分岐理論などの手法があるので、そういう観点で脳の疾患を捉えていく研究である(図3)。

例えば1ヵ月ぐらい前に東大・生産技術研究所で開催したワークショップでは、Newcastle大学のDaniel Collerton先生を招き、レビー小体型認知症(DLB)に特化して、医学的研究と数理的研究を融合するような、そういう議論をした(図4)。Daniel Collerton先生、東北大学の西尾慶之先生、福島県立医大の小林俊輔先生たちは、DLBを対象に脳科学研究をされており、中部大学の津田一郎先生たちはその理論研究をされていることから、たいへん面白い議論になった。

図5

そして、世界トップレベル研究拠点プログラム(WPI)に採択された東京大学ニューロインテリジェンス国際研究機構では、神経科学の研究をする先生方、それから、笠井清登先生が臨床的研究、出口としては杉山将先生と我々が AI 技術进行研究している(図 5)。

複雑系においていろいろな状態遷移が起きるときに、それが起きる前にもうすぐ起きる予兆を検出するための理論が最近世界的に活発に研究されている。たとえば、珊瑚礁がダメージを受けるのも一種の遷移と捉えることができる。それから、交通渋滞も、スムーズに流れている状態から渋滞の状態への遷移だと考えられる。そして、これらの遷移が起きる前に予兆を検出できれば、いろんな対策を打てるわけである。それを我々は病気に関して行っている。全く新しいバイオマーカーの概念で、DNB, Dynamical Network Biomarkers と呼んでいる(図 6)。

図6

From DNA to DNB(Dynamical Network Biomarkers)

Detecting early-warning signals of complex diseases by dynamical network biomarkers

図7

動的ネットワークバイオマーカーの概念の導出

従来の問題点: 単独バイオマーカーの限界。病態悪化の予兆検出可能なバイオマーカーは未発見。

個々のバイオマーカーとしての性能はそれほど高くなくてもネットワークとしては極めて高性能で、様々な難病において病態悪化の予兆検出が可能、全く新しいネットワークバイオマーカーの概念を提案した(特開2012-211921, 特開2012-233886, Scientific Reports, 2, 342, 2012; 2, 423, 2012)。

疾病のみならず、電力システムや高炉などの複雑工学システム、交通渋滞、経済データの不安定化予兆検出等への応用を研究中。

図8

病状の進行

(a) 従来の静的バイオマーカー → 目的:健康状態と疾病状態を識別

動的ネットワークバイオマーカー → 目的:健康状態と疾病前状態を識別

(b) 正常(健康)状態 → 疾病前状態 → 異常(疾病)状態

正常状態 (高ロバスト-高レジリエンス性)

疾病前状態 (高ロバスト-低レジリエンス性)

異常状態 (高ロバスト-高レジリエンス性)

DNB の考え方は、健康な状態を一つの安定状態だと捉える。他方で、病気になった状態、これも実は安定状態である。例えばがんになった状態は、そこから動かすのが難しい。それは、がんの状態が安定なためである(図 7,8)。

健康状態と病気状態が各々安定状態だと仮定すると、発病というのは、健康な状態のアトラクタがだんだん不安定になって、病気の状態のアトラクタに遷移する、つまり、分岐現象として捉えることができる。そうすると、その分岐の直前の状態を検出できれば、これを疾病前状態と呼んでいるが、病気になる前に、もうすぐ病気になることがわかることになる。

図9

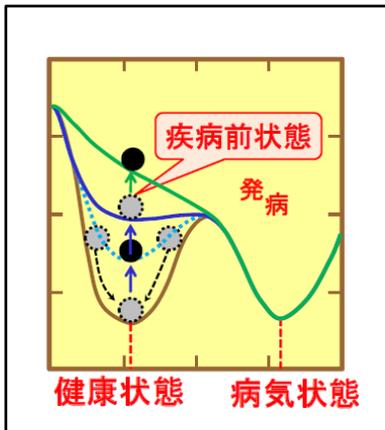


図10

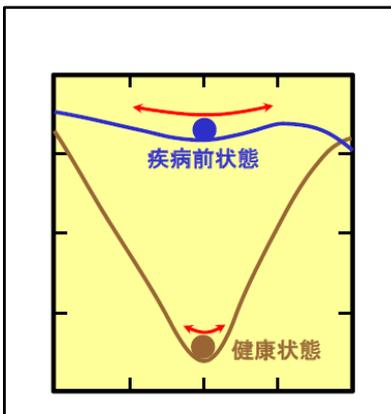
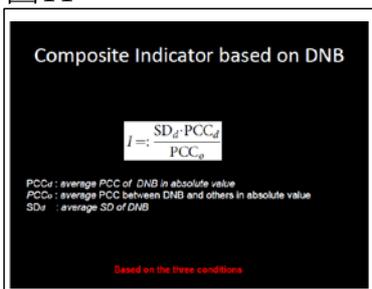


図11



病と呼んでいる状態が、我々が呼んでいる疾病前状態に対応していることがわかった。ただし、黄帝内経ではコンセプトは書いてあるが、定性的な話である。一方、我々の研究ではそれを定量的に、インデックスで示しているため、それを使うと未病状態をきちんと定義することができる。

脳の疾患については、例えば、偏頭痛は患者自身が予兆を感じることがあるので、これに関しては割とすぐモデルがつくれて、解析もできるのではないかと考えている。

最近、笠井清登先生と共同で、MMN の脳波データの解析を進めており、統合失調症に関して初回エピソード統合失調症 (FES) の前にウルトラハイリスク段階で脳波のゆらぎが少し高まることを、今、

原理自体は簡単で、図 9 は横軸が体の状態であり、今、健康状態だとする。病気の状態に近づくと、安定性が少し落ちる。疾病前状態が発病寸前のぎりぎりの状態であり、ここで発見して適切な治療をすれば、簡単に健康状態に戻せると考えられる。ところが、発見できないと発病してしまう。これが分岐である。したがって、この疾病前状態を検出したい。そうすると、この状態ではまだ病気になっていないので、病気になる前にもうすぐ病気になることがわかるということになる。そのような検出ができるのかと思われるかもしれないが、これは結構できる。なぜかという、ゆらぎの特性が違うからである。安定性が強いと、摂動を受けてもすぐ戻る。ところが、疾病前状態では、同じ力で押されても大きく動く(図 10)。これは物理の世界ではよく知られていて、critical slowing-down という現象である。1変数の時系列データの解析に関してはよくわかっており、状態遷移の直前ではゆらぎが大きくなり、その変化の時定数も大きくなる。

ただし、これは1変数だが、例えば遺伝子ネットワークだと、2万次元のネットワークに拡張することが必要になる。脳はもっと高次元のネットワークになっているので、そういう複雑なネットワークに関してこの理論を拡張する必要があり、これを 5 年ぐらいかけて行った。

理論的にはほぼ完成して、実際のデータを解析した例を示す。結構おもしろいデータがオープンになっていて、17 人のボランティアに H3N2 型のインフルエンザのウィルスを投与し、その後、短時間の間隔で血液をとって、遺伝子の発現を分析している。幸いなことに 8 人は発病しなかった。9 人が発病したのだが、我々のインデックス(図 11)を用いると、発病する前にもうすぐ発病することがわかった。したがって、そのタイミングで抗ウイルス薬などの治療をすれば、多分、発病後から治療を開始するよりは効果的な治療が可能になると考えられる。

この内容をシンポジウムで話したところ、富山大の和漢研の先生から「合原先生の言うことは正しいが、漢方の世界では 2,000 年前からわかっている」とのコメントをいただいた。すぐに調べたところ、黄帝内経という本が紀元前 221 年に出ていて、漢方で未

見つけつつあり、そういう解析によって、発病前にもうすぐ発病するかどうかはわかり、早期の精神疾患の未病治療の可能性を議論できるのではないかと考えている。

精神疾患が進行する際、徐々に連続的に悪化していくのか、もしくは、小さな分岐が何回かあって、それで段階的に悪化していくのかという、両方の可能性がある。後者であれば、我々の手法によって、悪化する直前に、その予兆を見つけられるため、治療につなげることができるのではないかと考えている。

「計算神経科学 5.0」

石井信

京都大学大学院情報学研究科システム科学専攻 教授



まずは、脳を知る、である。脳のことはわかっているようでわかっていない。そこで、脳の設計図をつくるというのが第一だろうということで、革新脳プロジェクトの中で、コネクトミクス研究を進めている。このプロジェクトのポイントは、実験動物を使って階層の異なるコネクトミクスデータを取ることであり、それらを将来的には計算機上で統合できるだろうと考えている。

メゾコネクトミクスは、全脳にわたる神経細胞レベルのコネクトミクスである。2光子トモグラフィと呼ばれる技術で全脳にわたる蛍光染色神経を2光子顕微鏡の解像度で観察することができる。しかしながら、透明化技術によっても一度に観察することはできないので、脳を物理的に複数のセグメントに切断し、各セグメントで神経の配線構造を同定し、それらを計算機上で画像処理によりつなぎ合わせていく。

計算神経科学5.0

京都大学 大学院情報学研究科
ATR認知機構研究所
石井 信

コネクトミクス: 脳の設計図を作る

Macro-scale	Meso-scale	Micro-scale
Brain regions (0.1 mm)	Brain regions~Neurons (1um~100um)	Neurons (5nm~30nm)
Analysis ↓	↓	↓

全脳にわたる細胞レベルコネクトミクス

回路同定はA NEURONからALL NEURONSへ

数TBを超える全脳の二光子トモグラフィデータに対して全ニューロンを同時に追跡

データの分割 追跡の統合

ベイズ最適化を用いて線維が複雑に絡み合う領域でも妥当なものを推定可能

それぞれのステップで線維の分岐や延長を行う

メゾ線維追跡 (PAT)

マクロ線維追跡

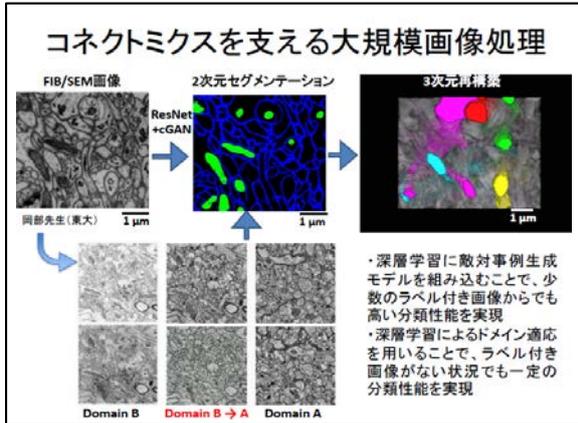
Ground truthが分かる実験動物を用いることでヒト非侵襲脳活動計測に基づくバイオマーカーに神経基盤を与える

1つのセグメントについては、この図のようになる。バイズトラッカーという技術で、パーティクルを一個ずつ置きながら、それらを神経回路らしくなるようにつなぎ合わせていく。その際に、事前知識(神経回路らしさ)と尤度(画像とのマッチング)からなる目的関数を最適化する。

各セグメントに対しては普通の計算機で処理可能であるが、脳全部にわたる画像は200ギガバイトほどとなりオンメモリでは処理不可能である。そこで、セグメントごとに処理した結果を別の計算機(スパコン)上でつなぐ。これは、前頭野から

順行性トレーサーを入れた結果であるが、トレーサー染色された神経が脳全体でどのように配線されているのか、この場合は、前頭野からの神経が同側および反対側にどのように投射しているのかが見ることができる。また、同じ個体からの拡散強調画像(DWI)もとっているため、メゾコネクトミクスと比較することで、DWIからの拡散テンソル画像(DTI)が細胞レベルの配線構造をどの程度反映してい

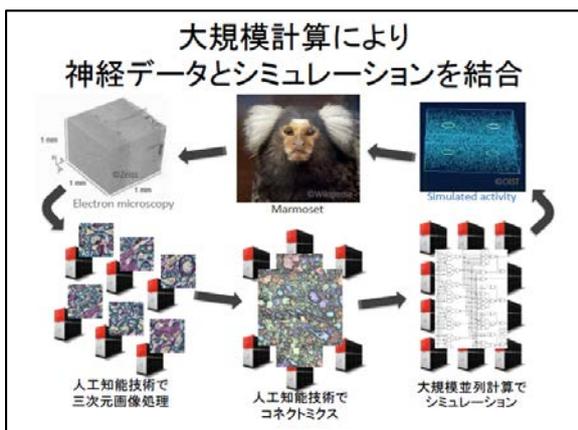
るのか(マクロコネクティクス)を評価することができる。今後、MRI や DWI からの情報を神経疾患などのバイオマーカーとして使っていくことと思われるが、それらマクロレベルの情報が真の神経回路をどの程度反映しているのか未知である。メゾコネクティクスではトレーサー染色された神経だけを見ているのでバイアスがあるものの、アトラスレベルでのメゾコネクティクスの構築を進めることで、(ヒトにも応用可能な)マクロコネクティクスの信頼性評価を行うことができ、極めて重要である。



ミクロコネクティクスとは電顕コネクティクスのことである。この画像は、集束イオンビーム(FIB)／走査型電子顕微鏡(SEM)によるものだが、各画像上で細胞分画(セグメンテーション)したのち、複数の画像にわたって3次元回路構造の再構築を行う。これを大規模化することで、例えば、皮質-視床投射など大規模な回路構造も同定できる。これは機械学習における教師あり学習問題になっており、研究者が多数参入して世界的な競争状態にある。

一方で、人手によるアノテーションが大変なため教師付きデータの量が少なく、そういう場合に機械学習問題に落とし込むのが課題となっている。使えるデータは全部使ってみるとというのがナイーブなアイデアだが、このマウスのSEM画像とこのハエのTEM(透過型電子顕微鏡)画像とを見比べてもわかるように、両者は全然違う。したがって、これを一括に扱って機械学習はうまくいかない。

画像処理分野には、画像変換という技術がある。この例でいえば、マウスSEM画像をハエのTEM画像のように変換しておく、その後に、ハエのTEM画像で訓練しておいた機械学習器(セグメンテーション)にかければいい。この画像変換自体も人工知能技術によるものであり、このように人工知能を使うことで人手に極力依存しないような解析技術を開発する必要がある。電顕の画像データはサイズの非常に大きく、簡単にペタレベルまでいってしまう。人手を極力介さずに解析を進めることが合理的である。

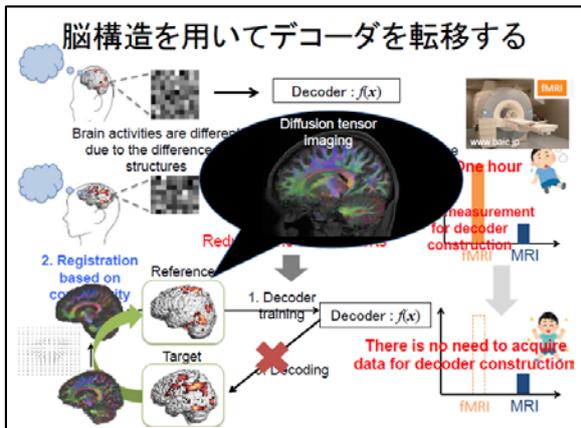


特に、電顕画像処理において顕著であるが、処理を構成するパーツが全て人工知能になっていく。得られたコネクティクスは細胞、あるいは回路レベルのシミュレーションへとつながる。既に、データ駆動型の神経細胞シミュレーションはできているので、近い将来には、局所回路のシミュレーションができるようになる。また、光顕による機能イメージングと電顕による構造イメージングとを比較することで、機能的結合と構造的結合とがどのような関係にあるのかが評価できるようになる。こうした研究を重ねることで、神経系の構造と機能

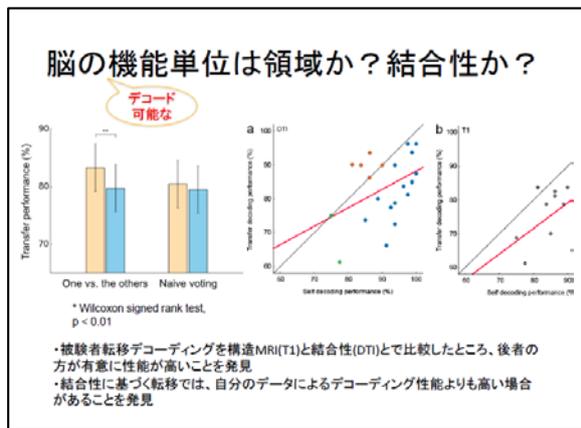
能が繋がっていくのではないかと考えている。

次は、脳を読む、である。これはヒトの機能的核磁気共鳴図(fMRI)からのデコーディング研究である。

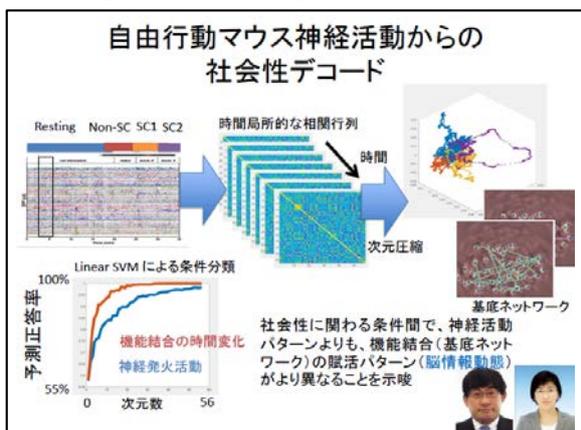
通常、fMRI のデコーダーは個人ごとにつくる。それは、脳の構造(あるいはエンコーダー)が個人間で異なるためである。このことが、ブレイン・マシン・インターフェース(BMI)など fMRI デコーディング応用技術を実用化する上での問題点の一つになっている。つまり、データベース上にたくさんの被験者からの脳活動データがあったとして、それから訓練したデコーダーを新規の被験者の脳活動に適用してもうまくいかないことが多い。



これは、異なる被験者からの脳活動が異なる空間にあるために起こる。したがって、それぞれの脳活動データを共通の脳活動空間にマッピングすることができれば、その脳活動空間上で作ったデコーダーは、被験者の違いを吸収し、結果として新規の被験者にも使えるのではないかと考えた。これが被験者転移デコーディングの基本アイデアである。ここでは構造画像は撮らせて貰うが、機能画像は(デコーダーの学習のためには)使わない。そうすると、あらかじめ機能画像は撮っていないでもデコーダーが使えるというわけで、BMI の利用可能性が広がることになる。



では、どうやって転移(共通空間へマッピング)するのだろうか。これまでは、構造 MRI による T1 強調画像を用いて転移するというのがスタンダードであった。これは、脳の機能局在仮説に基づくもので、脳の形を合わせれば機能単位も合わせることができるというアイデアによる。しかし、神経のマクロな結合様式を見ている DTI を用いて転移の方がデコーディング性能がよいことが分かった。これは視覚注意課題(被験者が、眼を動かさずに左右のいずれかに注意を向ける課題)における結果であるが、テスト被験者から撮った機能データを、デコーダーの訓練のためには1回も使っていないにもかかわらず、DTI を用いて被験者間転移することで、視覚注意方向を大体 85%ぐらいで推定することができる。また、T1 強調画像に基づく転移では、自分のデータのみで訓練した(通常の)デコーダーの性能を超えることはほとんどないところ、DTI による転移によれば、他の被験者の機能データ(データベース)を使った方が性能がよい場合があることを見出した。このことは、マクロコネクトミクスである DTI からの情報により、個人間での脳機能の類似性や相違性が議論できることを示唆している。



東京大学の尾藤晴彦先生たちとのコラボレーションで、自由行動下のマウスの深部神経活動から、社会性に関わる指標のデコードを行っている。

内視顕微鏡によってカルシウムイメージングを行う。イメージングデータから、このマウスがいかなる社会性状況にあるのかをデコードすることができる。興味深い点として、長時間計測の間に、マウス神経細胞の機能的結合が動的に変化しており、その動的に変わる機能的結合を特徴量としてデコードすると、神経細胞の活動からデコードするよりも性能が良い。この場合は、一部の神経のみの観測であるので、機能回路の賦活というより回路が共通に受けている入力を見ているだけかも知れないが、脳内のデコード可能な情報単位が、神経細胞でなくそれらからなる機能的結合であるかも知れないと考えている。

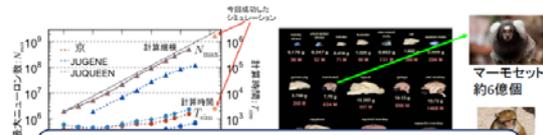
脳を創る5.0

**大規模計算技術に基づく脳型計算
アーキテクチャとその応用**

文科省「思考を実現する神経回路機構の解明と人工知能への応用」
(研究代表者: 網谷賢治(OIST))



ヒト全脳シミュレーションへの道

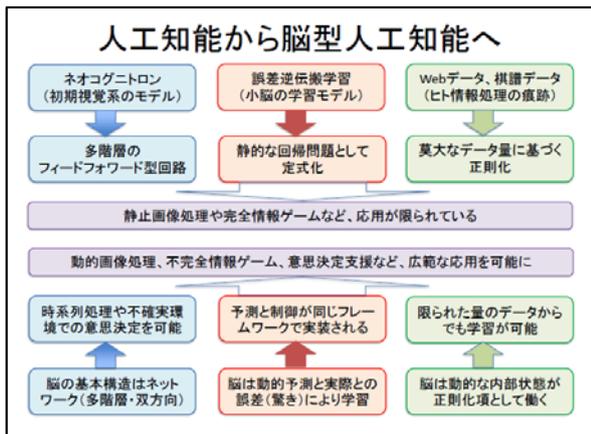


京の100倍の計算能力(10^{18} FLOPS)で、実行効率が10%とすると、ヒト全脳の生物時間1秒分のシミュレーションを数時間程度で実行可能
(計算科学ロードマップ白書)

「京」で17億3000万個の神経細胞と10兆4000億個のシナプスのシミュレーションを確認(理研報道発表, 2013年8月)
五十嵐, Diesmann, 網谷らが参加

マーマセットの神経細胞レベルの結合が分かれば「京」で全脳シミュレーションが可能
ヒト 約1000億個

もう一つは、脳を創る、である。我々は数年前からヒトの全脳シミュレーションを目指した研究を進めてきた。以前の理研の「京」プロジェクトにおいて、17億3,000万個の神経細胞からなる大規模回路のシミュレーションに成功した。ここで用いた神経細胞数は、マーマセットのものは超えているが、マカクザルやヒトのものはたどり着いていない。現在「ポスト京」スーパーコンピュータが進行中であるが、京の100倍ぐらいの計算性能があればヒト全脳のシミュレーションが可能と見積もっている。このプロジェクトに関しては、五十嵐潤氏(理研)や山崎匡氏(電通大)に、大脳皮質-小脳連関モデル、あるいは小脳皮質のデータ駆動型モデリングをお願いしている。



今の人工知能は、初期視覚系のモデルあるネオコグニロン、小脳の学習モデルに派生する誤差逆伝搬学習、画像などのビッグデータから来る正則化の組み合わせによるが、データ依存であるため、基本的には1つのことしかできない。本質的に多機能である脳に学べば、より広範な応用が可能ではないかということで、脳型人工知能という方向性を提唱している。

脳は、多階層・双方向であり、基本的に動的な予測と実際との誤差によって学習する。また、非常に学習効率がよい。おそらく、動的な内部状態、あるいはそのダイナミクスが正則化として機能していると考えている。

脳型人工知能には歴史がある。脳の双方向性は、Helmholtz まで遡ることができるが、古くはBellman、近年でも川人光男先生の順逆モデルや Friston の Dynamic Causal Modeling (および自由エネルギー原理) などとも共通性を有する。

脳型人工知能の概要

力学系ノードによるネットワークであり、隠れノード(内部状態)の集合は、観測ノードにおける観測を常時予測しており、その予測誤差に基づきオンライン・非同期に学習を行う。

Dynamic programming (Bellman, 1953)	Forward-inverse model (Kawato, 1991)
Dynamic Causal Modeling (Friston, 2007)	Predictive coding (Rao, 1999)
	Helmholtz machine (Hinton, 1995)
	Online EM (Sato, Ishii, 2000)

Friston K.J., PLoS Comput Biol, 2008

人工視覚野: エンコーダの研究

双方向深層ネットワーク

Top-down information

Face, Body, Scene

Parts, Parts, Parts, Parts, Parts, Parts

一般物体デコーディング (脳活動からの一般物体認識)

知覚時の脳活動 → デコーダ → 予測特徴

類似度: 0.86, 0.62, 0.43, 0.28, 0.77, 0.19, ...

画像特徴

神経生理学的知見を十分に反映させた双方向深層ネットワークを用いて、脳が持つ視覚的知能の仕組みを探る (ATR 細谷)

人工知能(深層学習)が抽出した画像特徴とfMRIデコーダの予測特徴とのマッチングにより、画像カテゴリーを同定 (ATR-京大 神谷)

とはいえ、脳全体の細胞レベルの学習モデルをつかって、それにヒトが目や耳にするデータを放り込んだら、ヒト脳のように動くのだろうか。原理的にはそうなるはずであるが、技術的な困難さもありすぐにはそうはいかないので、できるところからやっていく必要がある。細谷晴夫氏(ATR)は脳のようなアーキテクチャーで人工視覚野(エンコーダー)をつくらうとしている。神谷之康氏(京大-ATR)は、深層ニューラルネットワーク(DNN)とヒト fMRI をマージすることで、ヒト個人の特徴を反映したエンコーダーの開発を進めている。

人工運動野: デコーダの研究

深層学習に基づく順・逆強化学習モジュールの開発

密度比 $\ln \pi(x)/b(x)$, 報酬関数 $g(x)$, 状態価値関数 $V(x)$, 行動価値関数 $Q(x, a)$, 逆強化学習 (RL)

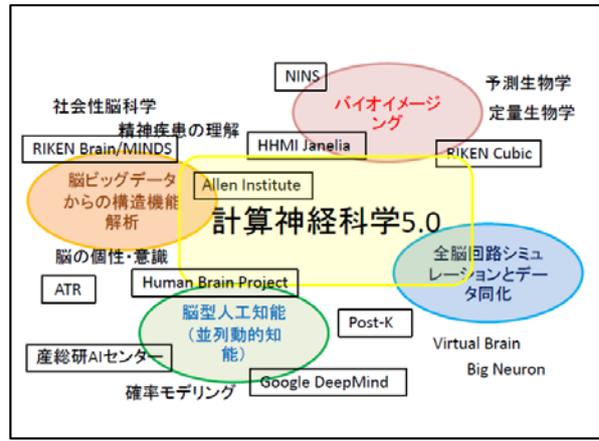
ニューラルネットワーク, ベルマン方程式

オセロにおいて、ヒューリスティクス戦略を模倣学習し、パフォーマンスを上回る

深層順・逆強化学習により、エンコーダ・デコーダ統合を図る (ATR 内部)

階層型逐次強化学習モジュールによる実時間学習・制御

階層型逐次強化学習法により、ヒトの多様な運動を実時間で学習生成 (ATR 森本)



脳からの運動生成器(デコーダー)では、強化学習と逆強化学習を組み合わせながら、脳規範型とすることで開発を進めている。人間型ロボットにとって実時間、実環境で動作することが最も重要であり、そのための学習アーキテクチャーと実時間制御用プラットフォームを、森本淳氏(ATR)につくってもらっている。

既実現済の要素技術やシステム

- 大量の脳の構造・機能画像から形質(疾患含む)に関わる静的な基盤を抽出するための基本的なバイオインフォマティクス手法
- 脳の違いを一定レベルまで吸収するための画像変換技術
- 脳全体の構造を可視化するための技術、それらを統合するデータベース技術

以上、私個人は、計算神経科学 5.0 というものを今後やっていきたいと思っている。

以下は、NISTEP から頂いた宿題への回答である。私は、2001年にバイオインフォマティクスの教育研究を行う専攻の設立に関わった。今の大規模な脳関連データの処理は、私から見ると、主に

これまでの事業の延長線上での研究 開発が可能だと考えられるもの

- 脳の一般性と個人差、また、形質に関わる特性を抽出するための大規模な画像処理技術
- 個性あるいは形質に依存して、脳画像あるいは脳の機能的特徴を変換する画像変換技術
- 脳のヘテロな構造機能画像を統合することのできる、ヘテロデータベース統合技術
- 数百テラ～数ペタバイトとなる大規模画像データを取り扱うデータ処理パイプライン、自動アノテーションを含む

これまでの事業の枠組を超えた研究 開発が必要だと考えられるもの

- 脳動態を神経細胞レベルで再現できる超大規模シミュレーション技術
- 上記のシミュレーションに、脳の構造データを同化することで得られる全脳シミュレーション技術
- さらに、上記に脳の大規模機能データを同化し、脳全体の機能特性を再現するための脳データ駆動型シミュレーション技術
- 上記のシミュレーションに基づき、脳の機能動態を可視化し、正常機能と異常機能の動態上の違いを明確にし、計算機上でフィードバックを可能とする技術
- 脳の正則化機能に基づく新しい人工知能技術の開発

画像を使っている点を除けば、バイオインフォマティクスの課題になるのかと思っている。また、脳の違いを一定レベルまで吸収するための画像変換技術は現時点の人工知能技術の延長でできる。脳全体の構造を可視化するための技術や、それらを統合するデータベースもある程度できる。ただし現時点で容易ではないのは、脳の個人間の共通性と相違性、また形質に関わる特性をきちんと評価できるような大規模な画像処理であり、そのための技術開発は継続的に実施する必要がある。

とは言え、脳は階層性に意味があるため、ここからのデータはヘテロである点で、単純なバイオインフォマティクスの課題を超えている。そのヘテロな構造機能画像を計算機上で統合し、処理することのできるデータベース統合技術の開発が待たれる。

また、脳画像は一般にデータサイズが非常に大きい。私の共同研究者は1日に2テラバイトの計測データを生産するのでどうかしてくださいと言っている。私の研究室には1ペタバイトの巨大ストレージがあるが、一人の研究者のデータについて

500日分貯めるとストレージが尽きてしまう。これではどうしようもないので、自動アノテーションまで含めたデータ処理パイプラインをつくって、処理済みのデータのみをストレージに置いていくことを考えなければならないが、そのための技術はわが国にはない。

最後になるが、脳の動態を神経細胞レベルで再現できる超大規模シミュレーションはまだできていない。沖縄科学技術大学院大学(OIST)の銅谷賢治教授との共同プロジェクトにおいて、巨大な神経シミュレータに脳の構造データを同化しようと研究を進めているが、まだ時間がかかると思われる。しかも、現在同化しようとしているのは構造データだけである。今後、機能データを同化していくことが重要で、これには最低でも数年間はかかるだろうと考えている。シミュレーションに基づき、脳の機能動態を可視化して、正常機能と異常機能の動態上の違いを明確にし、場合によっては計算機上でフィードバックを可能とするような技術の開発が必要である。

川人光男先生のメッセージと近いかもしれないが、脳の正則化機能に基づく新しい人工知能技術の開発は、今後進めるべき最重要課題だと考えている。

「神経科学の知見に基づく人工視覚野の開発」

岡田真人

東京大学大学院新領域創成科学研究科複雑理工学専攻 教授



神経科学の知見に基づく人工視覚野の開発ということで、人工知能と神経科学とを総合的にインタラクションをさせるということで話す。

実は、人工知能で一番多いディープラーニングというのは、福島邦彦先生がつくられた Neocognitron にバックプロパゲーションに計算を学習するということから出発している。人工知能にせよ、脳のデータ解析をするにせよ、やはり重要なのはスパース性ということで、そういう方向で研究を進めている。

まず、Neocognitron の研究をしていた者の立場から、実現済みのものは何かということ話す。これは皆が知っている「Alpha Go」に代表されるものであり、Google DeepMind の Silver らが開発した。Wikipedia では、Google DeepMind は、強力な汎用学習アルゴリズムを構築するために、機械学習とシステム神経科学からの最良の手法を組み合わせることで達成しようと試みていると書かれている。つまり、神経科学と、いわゆる普通の機械学習を組み合わせないといけないというのは、Google DeepMind の成功例がある。

LeCun は、工学的に多層パーセプトロンにいろんな拘束条件を入れて、最終的に到達したのが、実は福島邦彦先生のネットワークアーキテクチャーだった。そういうことから考えて、今のディープニューラルネットワークは、これは視覚1次野の知見が入っている。生理学は、生理学のディシプリンで進んでいたわけだが、この状況では人工知能の開発の観点から生理学的な研究を見直す必要があると個人的には考えている。

そういう視点で考えると、Neocognitron に取り入れられた知見から 50 年以上経っていて、例えば光計測などによる知見など、いろいろなことがわかっている。

Google DeepMind のように、そのシステムニューロサイエンスと機械学習をどうやって組み合わせるかというときの、システムニューロサイエンスの知見は、実は 50 年以上ある。これが展望である。個人的にも、この方針で研究しようと思っているし、必要ではないかと考えている。

例えば、視覚1次野の光計測であるが、単に方位選択性 (Orientation preference) があるだけではなくて、Orientation preference に関して、特異点があるということが、1990 年ぐらいからわかっている。さらに、眼優位性ストライプと方位選択性コラムが相互作用するということもわかっている、例えば眼優位性ストライプの中心に方位選択性の特異点があるということがわかっている。

これは何を意味するかというと、実は、方位という概念と、左右の概念は、物理世界では独立した概念である。しかし、脳の世界では、相関がある。つまり、実は我々は不十分な外界の情報しか取り入れていないことがわかる。このような知見は、今のディープニューラルネットワークの構造には入っていない。

さらに、例えばプリーング機構というのがあり、それは Hubel & Wiesel のシンプルセルとコンプレックスセルの仮説で、シンプルセルの位相の異なった受容野に対して、非線形に足し合わせると、それがシフトインバリエンスを生み、それがパターン認識にうまくいくというのが福島邦彦先生の Neocognitron の知見である。

そのときのプリーングというのは皮質の中に含まれている Intrinsic な結合から生じているという話で

あるが、実際には、多分そうではなくて、少なくとも神経科学的にクリアになっていない。

このように、同じような概念が脳科学とディープニューラルネットワークにはあるので、例えば、高機能なパターン認識装置をつくるために必要な神経科学的な知見はないかということで相互作用をすることが、ここで一番重要ではないのかと思っている。このような研究を、新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) の研究開発事業で、石井先生の指導のもとにおこなっている。日本にこのような研究をやる土壌があり、例えば、大阪大学・脳情報通信融合研究センター (CiNet) であれば、V1 から IT まで全てのデータがそろっている。

「脳情報の階層性にみる格差問題」

池谷裕二

東京大学大学院薬学系研究科薬理作用学教室 教授



脳情報の階層性にみる格差問題というタイトルで、近年、ミクロとマクロとでは、マクロのほうが大変よく進んでいるが、ミクロのほうが置き去りに
なっているのではないかという話をしたい。

既に実現済の要素技術やシステム

既に実現済みの技術やシステムという中でも、私が特に注目しているのがバイオマーカーであり、
こういう精神疾患、疾病疾患のバイオマーカーが確立されると、笠井清登先生の話にもあった。ここで
は、川人光男先生らが発表した論文を示すが^{1), 2)}、やはりこれは相当大きいと思う。

特に、施設、つまり、多施設で判断できるということと、それから、複数の疾患とか同時に判別で
きることが挙げられる。

これまでの精神疾患の診断基準は、外部に現れた症状をもって診断することが一般的だが、今
後は脳イメージングのデータを含めて統合的に診断をすることができるかもしれない。逆に、脳機能
画像の診断の側から、これまでの精神疾患の境界線を修正することさえできるかもしれない。ある
いは、すでに幾つかの成功例があるが、画像診断によって疾患の特定だけでなく、治療戦略を提案
できるかもしれない。

未実現の要素技術やシステムのうち、これまでの事業の延長線上での研究開発が可能だと考えられるもの

ル賞級の成果になりえると考えている。

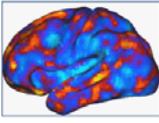
これを踏まえて、まだ未実現だが、これから開発
可能だろうと考えているのが DecNef である。

特 に 、 International Journal of
Neuropsychopharmacology に発表された論文の
ほうは、メランコリー型の難治性うつつの患者に
対して、バイオマーカーとなっている側坐核や扁桃
体の機能結合の異変に対し、これを健常状態
に戻すように介入をかけるという治療戦略である³⁾。
今後うまく適用範囲が広がっていけば、私は精神
疾患の医療現場を大きく変革する可能性がある
と考えている。もし本当に実現すればこのノーベル

ただ、基礎研究者である私が1つだけ少し気持ちが悪い点があって、DecNefやバイオマーカーなどのマクロな現象を扱う科学は、要するに「効果があって有害作用もほぼない。だからいい」というレベルにとどまっている気がする。そういう意味では、もっとマイクロレベルな生理学的な理解はほとんど進んでいない。どうしてもこの点は後回しになるのは理解できるが、ただ一方で、マイクロレベルの神経原理の理解がきちんと進めば、これらの新技術を臨床に実装していくに当たって最適化や効率化が容易になったり、あるいは個人や脳部位に応じた個別の戦略をたてる一助になるとも考えている。

未表現の要素技術やシステムのうち、これまでの事業の枠を超えた研究開発が必要だと考えられるもの

resting state



4つの問い

- Bold (Blood Oxygenation Level Dependent) 信号の実体は？
- Resting Stateとは何か
- 機能的結合とは何か
- DecNefの基盤となる可塑性は何か (どこで？どのように？効率性や安全性は？)

以上の4つの問いに

- 発火レベルおよびシナプス伝達レベルで理解する
- ヒトやサルなどの大型動物では倫理的問題や低スループット問題があるための、小型動物実験を含めた他分野と連携

もう少し具体的な話をすると、例えば、Bold (Blood Oxygenation Level Dependent) 信号の実体とは何か、Resting State はとは神経回路レベルで具体的には何を指すのか、機能的結合は神経発火活動を反映しているのかとか、そういった非常にシンプルな質問ですら答えられる人はいない。

DecNef も有効であることはわかりながら、では具体的にいつ、どこで、何がどんなふうに変化しているのか、どんな Feedback が効率的なのか、あるいはどれほど乱暴に介入しても安全性なの

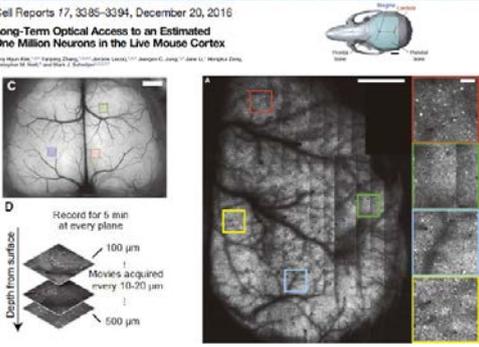
かがよくわからない。こうした疑問に答えるためには、やはりマイクロな視点での現象を見ていく必要があります。発火レベル、もしくはシナプス伝達のレベルで解明したい。動物は、できればヒトやサルを用いるが理想だが、倫理や実験スループットの問題が回避できないので、小型動物実験も含めて、包括的に研究を進めていく必要があるだろう。

私はつぎの3点を提案したい。

神経活動の大規模かつ長期的記録の実現

Cell Reports 17, 3385–3394, December 20, 2016

Long-Term Optical Access to an Estimated One Million Neurons in the Live Mouse Cortex



Record for 5 min at every plane

100 μm

Movies acquired every 10–20 μm

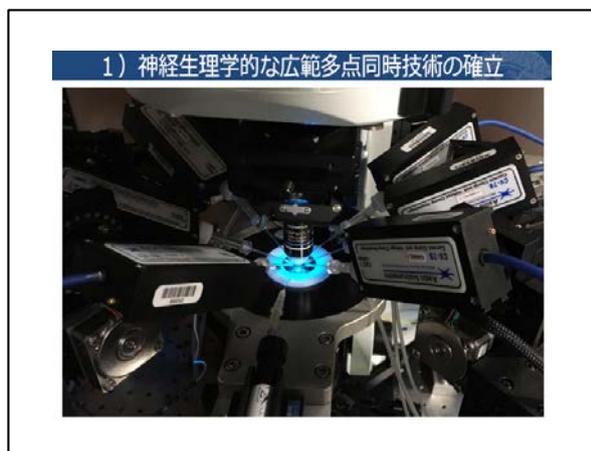
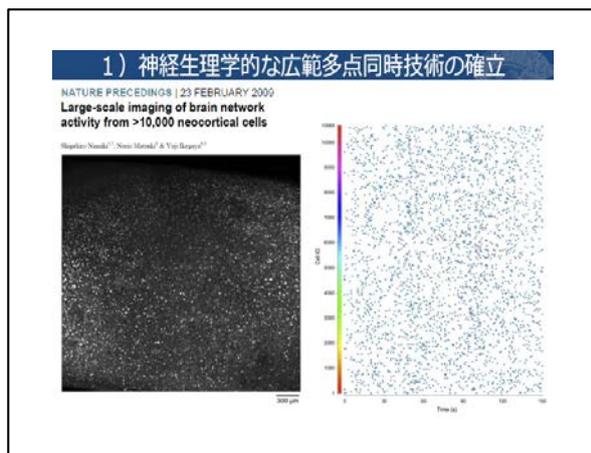
500 μm

Depth from surface

1番目が大規模記録。要するに、たくさんの細胞から同時に活動をモニターすること。約2年前に Cell Reports に発表された論文を例に挙げると⁴⁾、これはマウスで大脳皮質の広い領域からカルシウムイメージングを行っており、こうした研究はいわゆる「大規模記録」の典型的な例だと思われる。ただ、これは論文の図が派手なので、つい勘違いしてしまう、実はこんなに沢山は同時にはとれず、個別に撮影を行っていかなければならない。最終的に一匹の動物の脳で1万個の神経細胞から記録できたといっても、そういう意味では、

同時ではない。

恐らく、真の意味でもっとも同時に大規模に記録したのは、我々の研究室で、これは未だに世界記録だと思っているのだが、この映像である。このカルシウムイメージングでは一部拡大するとわかるが、細胞たちがこうしてぴかぴかと光っている。全部で細胞が1万以上はある。これこそが大規模記録の典型例だと主張したい。ただ、カルシウムイメージングには、実は問題があり、空間分解能や時間分解能が悪い。S/N比も余りよくなくて、本当にどのくらいでしっかりこのスパイクを反映できているのかというはよくわからない。実は、私たちの研究室ではカルシウムイメージングを大掛かりに進め



の技術が、ほぼそのままに生き残っている。その意味で、古典的ながら、すごい技術である。しかし、現在の日本では、そもそもパッチクランプをできる人が減っており、これが問題だと思っている。パッチクランプはトレーニングに最低でも3年かかる。これは学生たちにとってみれば、結構大変な試練である。パッチクランプは一本のガラス電極を神経細胞に刺すだけでも大変な作業だが、それを我々は、今こうやって6本同時に別々の細胞に刺して記録している。

てきたが、この技術から撤退することにした。

実際にやってみた印象として、やはり電気生理学的記録法には勝てない。電気生理学的記録が一番詳細な電気データが記録できる。そこで電気生理学に戻ることにした。とはいえば、多領域で同時にたくさん記録したいとなると、市販の装置がまだなく、自分たちでつくることになる。

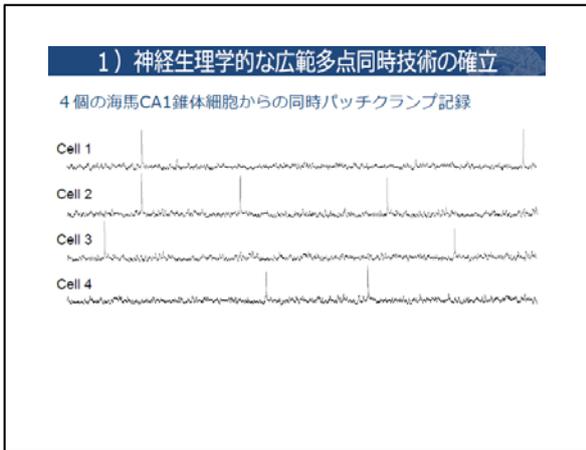
今、3Dプリンタは非常に優れてきて、実験の目的に応じて各部品をカスタマイズして、自分たちで組み立てることができる。その装置を脳に移植すればよいだけ。これで多くの領域から同時に記録できるようになる。

未発表ではあるが、多分、我々の研究室では世界トップレベルの高精細な技術を開発できていると思う。今年中にはこの技術をマーマセツトも応用しようと考えている。

脳からだけではなく、心臓、血圧、それから、呼吸数とか、こういったものを全身から信号も同時に記録するということができている。こうした身体信号も脳のデータを解釈するためには重要である。

とくに私が強調したい技術はパッチクランプ記録法である。なぜなら、発火したかどうかだけのデータだけでは、まだ神経細胞を理解するためには足りないと感じているからと。何でそのときに発火したのかは、閾値下の膜電位を記録しなければわからない。あるいは、逆に、なぜその発火しなかったのかということも膜電位を記録することでつぶさに分かってくる。発火するだけでなく、発火しないというのも神経情報の一環である。こうしたことを徹底的に追求し始めると、結局は膜電位にいきつく。

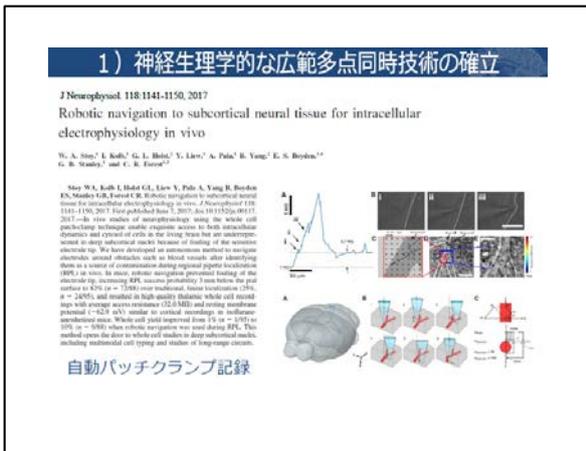
生化学や遺伝学の技術は、一般にすぐ古くなる。一方、パッチクランプ記録は開発された当時



さらに今、私たちは生きたマウスの脳から直接 *in vivo* 記録している。しかも海馬から4本同時できる。もちろんこれができるのは、世界でも我々の研究室だけ。しかし、これは必要なことだと考えている。こうしたモニターができなければ、神経回路の活動は真の意味では理解できないからだ。ただ、4つも刺すということで、やっている研究者にとっては精神的にもつらい。AIなどを使って自動パッチクランプ記録するなどの方法が必要だと思う。

もう一は、パッチクランプは脳の中で浅い領域でしか記録できないということである。現状では脳

表から1ミリくらいが限界である。海馬の CA1 野はぎりぎりの深さであるが、実際には、もっと深い脳部位から記録したい。そのために、ガイドカニューレを用いた深部パッチクランプにも挑戦している。こういう方法を確立した上で、さらに複数の神経細胞から記録できれば、マイクロレベルでのコネクティビティーの実体がわかるかもしれない。



先ほどの話に戻すと、人がやるにはトレーニングが必要だということで、最近、世界的な流れとして、オートマチックなロボットが導入されている⁵⁾。これを用いると深いところからでもとれる、熟練した人だけに可能な超絶技巧は要らない。この論文を見るともう人のトレーニングは不要だと主張しているが、よくよくデータを見てみると、このレベルならば我々の研究室の学生のほうがまだ上手だという程度にとどまっている。この辺に、AIの応用ポイントの一つがあると思われる。2つ目は、種間の相同性の解析とか、あとは、責任領域とか、責任結合、こういったものを自動的かつ客観的に抽出できる分析法を開発しようと考えている。





3つ目は、AIの計算内部の理解である。たとえば、ディープラーニングは、その内部の計算の様子を観察しても、何を考えているかわからない。何となく正しい結果は得られるのだが、実際にどういうプロセスで最終的にその結論を導いたのかわからない。それ故、最近では、ディープラーニングの中身を人が理解できるように翻訳するための新しい学問分野が創成されているくらい。この流れは大事なことだと考える。例えば、せっかくすぐれたバイオマーカーができて、なぜその所見がうつ病なのとかがわかっておく必要はある。医療現場は「正解ならば理由なんかいらぬい

という世界ではない。「何となく理由はわからないけど、でも、かなりの確率でうつ病だ」と言われても患者は納得できない。だからディープラーニングの中身を理解するというのは、一つの重要な学問領域になると私は考えている。

最後に、こういう小型のコンピューターがある。いまでは供給は打ち切られたのだが、Edison という、インテル製の製品である。こういう小型のコンピューターを脳に搭載させることで、なにか新しい研究が展開できないかと考えていて、実際に今、我々の研究室で始めているところ。つまり、AIをデータ解析として使うだけでなく、脳と接合させて、本来ならば動物ではできなかった潜在的な機能を、AIを使って引き出してやるというような研究である。

参考文献

- 1) Yahata N et al., A small number of abnormal brain connections predicts adult spectrum disorder. *Nat Commun* 14:11254, 2016.
- 2) Yahata N et al., Computational neuroscience approach to biomarkers and treatments for mental disorders. *Psychiatry Clin Neurosci* 71:215-237, 2017
- 3) Resting-state functional connectivity-based biomarkers and functional MRI-based neurofeedback for psychiatric disorders: A challenge for developing theranostic biomarkers. *Int J Neuropsychopharmacol* 20:769-781, 2017.
- 4) Kim TH et al. Long-term optical access to an estimated one million neurons in the live mouse cortex. *Cell Reports* 17:3385-3394, 2016.
- 5) Stoy WA. et al. Robotic navigation to subcortical neural tissue for intracellular electrophysiology *in vivo*. *J Neurophysiol* 118:1141-1150, 2017.

「機械学習研究の現状とこれから」

杉山 将

理化学研究所革新知能統合研究センター センター長／東京大学大学院新領域創成科学研究科複雑理工学専攻 教授



私は機械学習の数理的な基礎研究をしている立場から、まず、我々がどんなことを研究してきたかをお話したい。

今は、ビッグデータを用いたディープラーニングで、例えば、音声の認識、画像の理解、言語の翻訳といったタスクは、人間と同等か、あるいは、タスクによっては人間を超えるような性能を達成しつつある。しかし、この機械学習の技術をもっと広めていくためには、まだまだ幾つもの課題がある。

<p>NISTEP専門家ワークショップ 2018年3月29日</p> <h3>機械学習研究の現状とこれから</h3> <p>理化学研究所 革新知能統合研究センター 東京大学 大学院新領域創成科学研究科</p> <p>RIKEN AIP</p> <p>杉山 将</p> <p>東京大学</p>	<h3>人工知能研究の現状と課題</h3> <ul style="list-style-type: none">■ビッグデータを用いた深層学習によって、<ul style="list-style-type: none">●音声認識, 画像理解, 言語翻訳などはヒトと同等以上の性能を達成■しかし、更なる飛躍には課題がある:<ul style="list-style-type: none">●機械学習技術の研究開発に多大なコスト: 世界中の企業が研究者・技術者を青田買い●ビッグデータの収集に多大なコスト: ネットからビッグデータが取れない問題は、現状の機械学習技術では精度が悪い
---	--

例えば、今は機械学習技術の研究開発には非常にコストがかかっており、結局それを本当にできているのは、米国系の巨大なIT企業ばかりである。そういう会社が本当に何兆円という単位で投資していて、我々と予算が1,000倍ぐらい違うといったスケールで研究が進められている。

ビッグデータを用いた機械学習

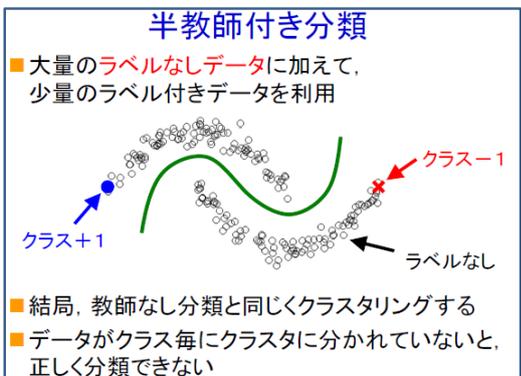
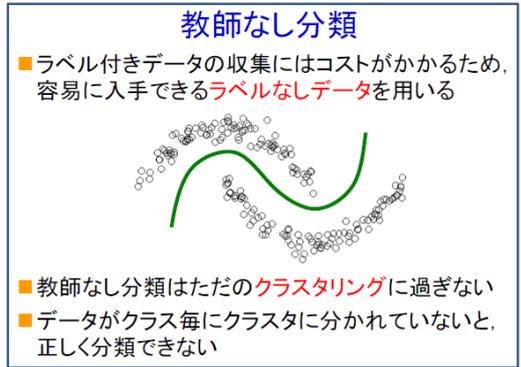
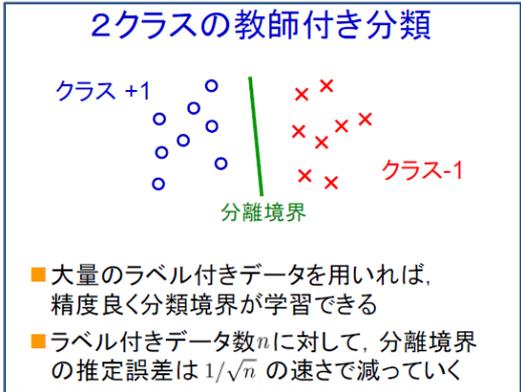
- 画像認識, 音声認識, 機械翻訳などで、人間と同等かそれ以上の性能を達成
- しかし、応用分野によっては、教師付きビッグデータを簡単に取れない
 - 医療データ解析
 - インフラの管理
 - 自然災害の防災・減災
 - 機能材料の開発
- 限られた情報からの学習が重要！

また、ビッグデータを用いるというところに盲点、ボトルネックがあり、音声とか、画像とか、言語とかといった分野は、ネットから基本的にデータをとるので、比較的やりやすいが、それ以外のさまざまな課題では、なかなか大量のデータをとるのは難しいという状況がある。それ故、こういった問題を解決していかないと、今後、機械学習の技術が普及していかないと考えており、いろいろな研究をしている。

まず、この2番目のビッグデータの収集に多大なコストがかかるので、これを何とかしたいという部

分について、お話をします。そのために、細かい話になるが、機械学習で一番標準的な2クラスの教師つき分類という問題を考える。これは基本的に、青のデータと赤のデータを与えられたときに、それを分ける分類境界を求めよという一番単純な問題である。

この赤の点と青の点と、合計の数を n としたときに、このラベル付きのデータ数の n に対して、分類境界の推定精度、推定誤差というのは、 \sqrt{n} 分の1の速さで減っていくということが知られている。データの数を100倍にすれば、誤差が10分の1になるということが、ある程度一般的な設定で証明さ



れています。これがビッグデータを用いる理論的根拠になっています。

では、先ほど申し上げたように、問題によってはなかなかラベル付きのビッグデータが簡単にとれないという状況もあるので、ここでは一番逆の極限として、全くラベルをとらない教師なしの分類というのを考えている。

これはまだ点に赤とか青とか色がついていない状況の、グレーの点として与えられていて、この状況で何とか赤と青を分けようという問題を解こうとするわけだが、原理的には無理である。それ故、とりあえず、まずグループごとにデータを、固まりごとにデータを分ける、いわゆる、クラスタリングを行うと、左上の固まりと、右下の固まりにデータを分けることができるが、これが教師付きの分類としてうまくいくためには、1つのクラスターが1つのクラスに対応して、左上が全部赤で右下が全部青と、こういうふうになっていない限り、うまくいかない。残念ながら、実際の問題ではそうなっていないので、これは使えないということになる。

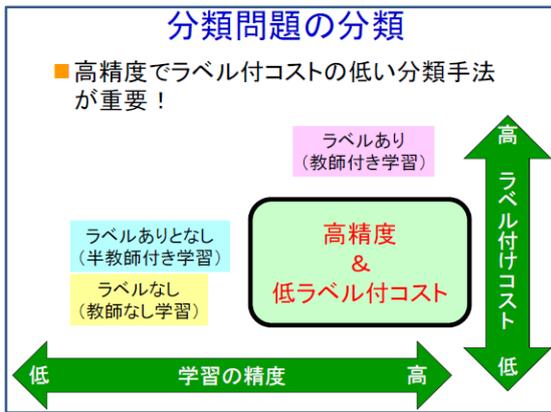
そこで折衷案として、半教師付き分類という研究が20年余り活発に行われてきた。これはちょうど2つの間ぐらいであり、大量のラベルなしデータと、少量のラベル付きデータを使おうということで、ラベルなしデータは先ほどと同じだが、黒い点がたくさんあって、今回これは左側に青い点が1個と、右側に赤い点が1個与えられているというような状況である。

この場面ですらどうやって学習をするかという、実は、結局、先ほどの教師なしの分類と余り変わらず、まずはクラスタリングをして、固まりごとに分けて、今回は左上の固まりの一部が青だとわかっているので、その青の色

を伝播してやって、左上のクラスターは全部青とする。右下のクラスターに関しては、赤い点が1個与えられているので、赤い点をクラスターで伝播してやって、右下全体のクラスターを全部赤にしよう、そういう技術である。

それで、やはり1つのクラスターがたまたま1つのクラスに対応しているという状況であれば、これでうまくいくのだが、実際の問題ではほとんどそうなっていないので、残念ながらこれもだめということで、機械学習の業界としての半教師付き学習だとよくないが、どうしようかということで、長年悩んでいる。

ここまでをまとめると、図では学習の精度の高い／低いを左右にとり、データのラベルつけのコストの高い／低いを上下にとっている。そうすると、一番最初の青と赤のデータを分ける教師付き学習は、精度はいいのだが、コストが高いということで、右上に位置する。次に2番目の、全く赤と青のデータを使わない教師なし分類は、コストは低いのだが、精度も低いということで、左下にくる。続いて、

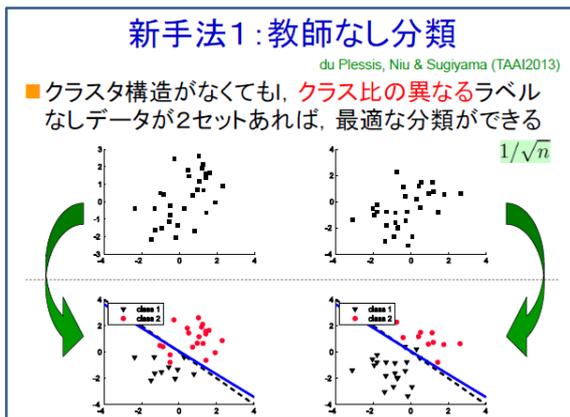


3 番目の折衷案の半教師つき学習は、本当はもう少し精度がよくなってほしかったのだが、残念ながら残り精度が上がらないということで、左側に来てしまう。ここで空いている右下の部分、高精度でラベルつけのコストが低い、こういった学習法が必要だと考えられる。

そういう問題意識のもとで、我々はこの右下の部分にあてはまるような方法を開発しようということで、いろいろ研究をしている。その概要を紹介するが、1 つ目の方法は、これは完全に教師なしであるが、教師なしでもきちんと解ける場合があるという、少し

特殊な場面である。

先ほどの教師なし分類は、1 セットのラベルなしのデータが与えられて、それから分類しようとしていたので、クラスタリングしかできなかったのだが、今この問題設定では、2 セットのラベルなしデータが与えられている。図では左上のもの、右上のものである。

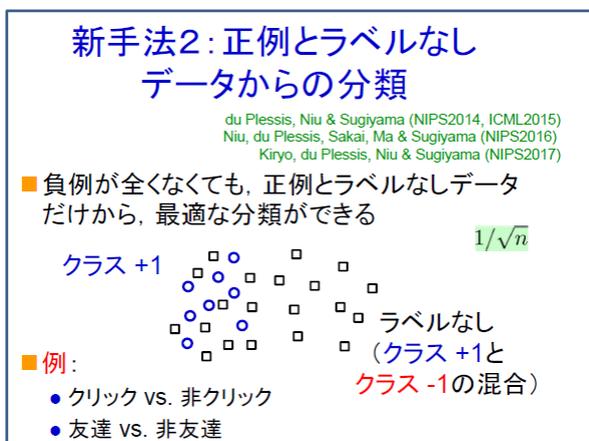


左上と右上は、それぞれこの中に赤と青が混じっている。まだ色はわからないという状況だが、理論的な仮定としては、赤と青の混じっている比率が違うということを前提とする。

例えば、がんの診断装置をつくらうといったときに、病院 A からデータを集めて、病院 B からデータを集めて、病院 A と B でがん患者の比率が違っているとわかっているならば、それで OK である。その比率を知っている必要はない。それが違うということさえ保証できれば、実はこのラベルなしデータは 2 セットを使うだけで、正しく分類できる。赤と青が

完全に分けられるということが、理論的に証明できる。

しかも、そのときのデータの数を n とすると、誤差は \sqrt{n} 分の 1 で減ることも示されている。非常に不思議なのだが、ラベル 1 つもとらないのだが、全部ラベルをとったときと、理論的には同じぐらいの性能や精度が出るということが、数学的には立証できる。これが 1 つの例である。



2 番目の方法は、今度は正例とラベルなしだけから分類しようということで、やりたいことは正と負を分ける、青と赤を分けるということでやっていきたいところを、事情があって赤のデータが全くとれない。そのかわり、ラベルなしでやっているという状況である。

これはイメージとしては、例えばインターネットの会社が、ユーザーがリンクをクリックするかどうかを予測するというクリック予測、広告の配信な

どで重要だということだが、そういったときに、クリックしたリンクというのは簡単にデータを集めることができ、それでいわゆる正のデータとなる。ユーザーが好きなリンクのデータを集められるのだが、その一方、ユーザーが嫌いなリンクのデータというのは、実は簡単に集められない。

クリックしなかったリンクというのは、当然とれるのだが、クリックしなかったのが嫌いだからクリックしなかったのか、本当は好きだけど時間がなくてクリックしなかったのかは、わからない。それ故に、クリックしなかったリンクというのは、実はラベルなしであり、負ではなくてラベルなしとして扱う必要がある。

新手法3: 半教師付き分類

Sakai, du Plessis, Niu & Sugiyama (ICML2017)
Sakai, Niu & Sugiyama (MLJ2018)

クラス+1 クラス-1 ラベルなし

- 「正例とラベルなしデータからの分類」と 「正例と負例からの分類」を組み合わせる

$$R_{PU+PN}^{\gamma}(f) = \gamma R_{PU}(f) + (1-\gamma)R_{PN}(f) \quad 0 \leq \gamma \leq 1$$

- 提案法では、ラベルなしデータからもラベルの情報が抽出できる！

こういう状況だと、青と黒しか集められない。青と黒だけから、青と赤を分けたいというのが、ここでの問題意識であり、結論としては完全に解決できることを示した。これも同じように \sqrt{n} 分の1で誤差が出ているということを示したので、実は赤のデータは1つもなくても構わない。

それができると、実はさきほどだめだったと言った、半教師つき分類がもう少しきちんとできるようになった。半教師つき分類とは何かというと、青と赤と黒が与えられている状況で分類しようという方法だが、先ほど示したように、青と黒だけあれば、きちんと分類できるとわかっているのだから、赤のデータはなくてもいいわけである。

理論解析

$$R_{PU+PN}^{\gamma}(f) = \gamma R_{PU}(f) + (1-\gamma)R_{PN}(f) \quad 0 \leq \gamma \leq 1$$

- 汎化誤差上界:

$$R_{\epsilon_{0.1}}^{\gamma}(f) \leq 2\hat{R}_{PU+PN}^{\gamma}(f) + C(\delta) \left(\frac{(2-\gamma)\pi}{\sqrt{n_P}} + \frac{\gamma(1-\pi)}{\sqrt{n_N}} + \frac{(1-\gamma)}{\sqrt{n_U}} \right)$$

with probability $1-\delta$

n_P, n_N, n_U : 正, 負, ラベルなしデータの数

\hat{R}_{PU+PN}^{γ} : R_{PU+PN}^{γ} の経験近似

- クラスタ仮定がなくてもラベルなしデータが活用できる！

今、追加で赤のデータを与えられているので、赤の追加分が利用できるということで、青と黒を分けるという問題と、普通に青と赤を分けるという教師つきの問題、2つを組み合わせることにする。

機械学習の理論研究者は、将来あられるテストのデータに対して、どのくらい予測が当たるかというのを理論的に計算しているのだが、この不等式の左辺はその将来の予測誤差であり、右側がその

の上界である。これを超えることはないということを示しているが、そのときに、こういうふうに $\sqrt{n_U}$ 分の1という値が出てくる。

n_U というのが、ラベルのないデータの数である。ラベルなしのデータをふやしていくと、 $\sqrt{n_U}$ 分の1の速さで、誤差が減っていくということが、理論的に証明できたのである。

半教師つき学習は20年ぐらい研究されているが、これまでのほとんど全ての方法は、先ほどのクラスタ仮定というのだが、1つのクラスタが全部青、1つのクラスタが全部赤という、こういう人工的な仮定を置かないとうまくいかなかった。今回の方法は、多分私が知る限り初めてなのだが、そういう仮定がなくてもきちんと $\sqrt{n_U}$ 分の1の速さで誤差が減る。ラベルなしデータが必ず役に立つことが保証できる、そういう方法である。

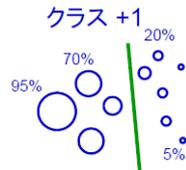
さきほど、PとUでやっていたが、場合によってはラベルなしデータですらとれない場合もある。例えば、会社で何かデータ解析をするときに、自分の会社のデータは当然、たくさん取れるが、ほかの会社のデータに関しては、プライバシーの問題とかがあり、ラベルなしデータですらとれない状況が

新手法4: 正信頼度からの分類

Ishida, Niu & Sugiyama (arXiv2017)

- 正クラスのデータしか取れない:
 - 他社のデータは取れず自社のデータしか取れない
 - 成功例は入手できて失敗例は入手できない
- 信頼度さえ分かれば、最適な分類ができる

$1/\sqrt{n}$



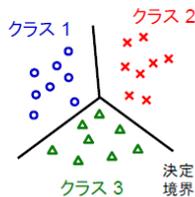
いのだが、青のデータに信頼度、コンフィデンスがついていて、これは95%の正だと、これは20%正だという、信頼度がついていけば、これだけからきちんと分類できる、負のデータは全くなしでも構わない、ラベルなしデータも全く無くても構わないということを示した。これも同じように、 \sqrt{n} 分の1の速さで誤差が減る。

新手法5: 補ラベルからの分類

Ishida, Niu & Sugiyama (NIPS2017)

- 多クラスの訓練データのラベル付けは高コスト
 - 多数の候補クラスから正しいものを選ぶ必要がある
- 補ラベル:
 - パターンが属さないクラスのラベル(補ラベル)を与える
 - 補ラベルをつけるのは低コスト
- 「間違っただけ」から、最適な分類ができる!

$1/\sqrt{n}$



ので、ラベル付きデータをとることが大変になる。

それで我々が考えたのは、正しいデータは要らないので、間違っただけから学習できる、という方法を開発した。

間違っただけは、ほとんど何も苦労しなくてもとれる。1万個ラベルがあったとすると、正解は1個しかないのだから、適当にどれか1個を選ばないと、ほぼ間違っていることになる。そのような間違っただけから、正しく学習できることを示した。結果は、同じように \sqrt{n} 分の1の速さで誤差が減る。

ということで、この右下の部分、今のところ、対症療法的に、こういう場合なら解けるという方法を開発している。現実の問題でたまたま当てはまる問題がいくつかあるので、そういうところに対しては、ある意味、ほとんどコストとかけずにデータをたくさん集めることができ、それだけから分類する、そのような方法を開発している。

ここから本題に入るが、 \sqrt{n} 分の1というのは何度も出したが、これが数学的には、理論的な限界である。必ず誤差は \sqrt{n} 分の1になるので、 n が小さいときはやはりだめである。今日も、これまでのお話で、少数サンプルからの学習というお話が何度もキーワードで出ているのだが、数学的に見る

ある。

あるいは、ニューロサイエンスの分野ではそういうことがあるかもしれないが、ScienceとかNatureとかの論文では、実験がうまくいった結果しか公表されず、失敗した実験は公表されないことがある。そうすると、ポジティブなデータはとれるのだが、ネガティブなデータはとれないという状況で、青しかない状況でちゃんと学習したい、そういった要請もある。

そのときに、もし普通に青のデータしかない、ただの教師なし学習になってしまうのでうまくいかな

最後に、今度は多クラスの分類で、3クラス以上の問題を考える。3クラス以上の分類をするときに、普通はこのパターンをクラス1、このパターンはクラス5というようにラベルをつけて学習するのだが、最近のディープラーニングの応用だと、1,000クラスとか、1万クラスとかある。そうすると、ラベルづけするのが非常に大変で、この画像に写っている物体を教えてくださいという、1万個のラベルのリストがあって、上から順番に見ていって、人とか鳥とか選ばないといけなわけである。そうすると、1個のラベルづけに非常に時間がかかる

我が国における医療研究開発事業の現状と今後の方向性 —ファンディングエージェンシーからの意見— 菱山豊

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 理事



今日は脳科学研究の推進に向けた革新的な計測技術と AI 等による解析法をテーマとしているので、医療研究開発の中でも脳科学と精神・神経疾患の研究に特化した形で、今までの感想を話したい。

日本医療研究開発機構 (AMED) では、縦の疾患領域対応型統合プロジェクトと、医薬品や医療機器の開発といった、横の横断型統合プロジェクトを持っている。脳科学や精神・神経疾患研究は、縦のプロジェクトの一つである「脳とこころの健康大国実現プロジェクト」に対応しており、様々な研究の支援をしている。

今日は何人もの先生方がお話しされていたが、精神・神経疾患の社会的負担は非常に大きいと考えられている。DALY(障害調整生命年)をみても、精神・神経疾患の社会的負担は大きいとされており、脳科学研究は重要な位置づけとなっている。

そういった中で、AMED では、「脳とこころの健康大国実現プロジェクト」の一環として、「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」(革新脳)を進めてきた。平成 30 年度からは、この「革新脳」等との連携の下で、「戦略的国際脳科学研究推進プログラム」(国際脳)という新しい研究プロジェクトを開始している。

加えて、川人先生からお話があった「脳科学研究戦略推進プログラム」(脳プロ)も進めてきた。この事業は 10 年前に始めたものだが、文部科学省が立ち上げたこれらの事業と、厚生労働省が立ち上げた疾患研究寄りの事業である「長寿科学研究開発事業」や「認知症研究開発事業」について、現在 AMED で支援している。

先生方がご存じのように、米国や欧州などでは脳科学の大きな研究プロジェクトが進んでいる。さらに世界的には、International Brain Initiative という形で国際協力を進めていこうという動きがある。

一般的な医療研究開発のプロセスでは、基礎的研究、応用研究、非臨床試験、臨床研究、臨床試験・治験という流れになっている。AMED としては、ベッドサイドで得られるヒトのデータや試料、あるいは、その研究成果や研究上の課題をマウモセットやマウスを使った研究にフィードバックする、所謂リバーストランスレーショナル・リサーチについても推進していきたいと考えている。これは脳科学研究に限らず、ほかの医療研究分野も同様である。

さらに AMED では、オレンジレジストリという、認知症の方等の全国的な情報登録・連携システムの整備を進めている。このレジストリでは、認知症を発症した方の情報はもとより、発症する前の前臨床期や MCI の方の情報も対象になっている。こういったレジストリに関する取組は今までも行われてきたが、これまでのレジストリをトータルに捉え、データを適宜シェアリングしたり、インテグレーションしたりして、アカデミアや産業界で活用することが重要であると考えられる。

次に脳科学研究に関する課題についてお話しする。幾つか課題があって、1 つは脳科学研究と精神・神経疾患研究が結構離れているのではないかとと思われる。例えば今日のワークショップと先ほどお話したレジストリに関わる会合とを比較してみると、会合の雰囲気は全く違う。レジストリに関わる会合では、臨床の医師が多いため、病院の会議のような雰囲気である。一方、今日のワークシ

ヨップでは、多様な研究領域の専門家の皆さんが参加されていて、それぞれの研究者の皆さんの距離が結構あるのではないかと思った次第である。

2 つ目の課題として、笠井先生から説明があったが、世代によって疾患が違うことは精神疾患で特に顕著なので、ライフステージに対応して研究を考える必要があることを感じた。そういった研究を効率的・効果的に進めていくために、3 つ目の課題として、まさに今日のテーマである計測技術の開発を進めて行く必要がある。そのために、言うのは簡単だが、研究分野・領域の融合が重要である。したがって4 つ目の課題として、学際研究が必要である。

5 つ目の課題として、産学連携が挙げられる。例えば、文部科学省の会議に割とありがちなのだが、アカデミアからの参加者の方は非常に多様な構成である一方、産業界の方はなかなか参加していただく機会がない。また日本の企業は、新しい研究になかなか目を向けないという話も聴いている。例えば医薬の場合、製薬会社に製造販売していただかないことには患者に医薬が届かないので、AMED としては、しっかりと産学連携を支援していきたいと考えている。

6 つ目の課題として、先ほど申し上げたリバーストランスレーショナル・リサーチが挙げられる。マウスやマーモセットを用いる研究は非常に重要であるが、それをヒトとしっかり関連づけて研究を進めていくことが出来るように、後押ししたいと考えている。

7 つ目の課題として、データシェアリングが挙げられる。これも言うのは簡単だが、実行するのはなかなか難しい。データの標準化が必要だろうし、また、研究者が自分のデータを他の研究者と共有するというのは、研究者の行動特性上、難しい話なので、共有と秘匿性のバランスを保ちつつ戦略的に進めていく必要があると考えている。

加えて、これは先ほど川人先生が fMRI のデータに関してお話されていたが、機器によって全然違うデータが出てくるということを聴くと、データシェアリングを進めていく上では技術的な問題もあると考えている。今後、この問題の解消に向けた研究開発を進めていくことが必要だと考えている。

先週、黒川清先生が中心になって World Dementia Council が日本で開かれたが、やはり、精神・神経疾患の中で認知症の問題は非常に大きいということであった。認知症対策の一つとして創薬は重要であるにもかかわらず、メガファーマは撤退傾向にあるという話をされていたが、だからこそ国が先導して研究を進める必要があるかと考えている。今後、産学の連携を強化しつつ、認知症に対する研究開発を押し進めていく必要があると考えているところである。

脳科学研究、精神・神経疾患研究の課題

- 脳科学研究と精神・神経疾患研究との融合；臨床と基礎研究の連携強化による精神・神経疾患の克服
- ライフステージに対応した精神・神経疾患研究；周産期から小児期、思春期、成人期、高齢期に至るまでの縦断的脳回路変化の解析など
- 脳科学研究のブレークスルーをもたらす計測・解析技術開発；全脳・全細胞レベルの計測・解析技術
- 多様なdisciplineによる融合研究；脳科学研究とAI、情報科学、エンジニアリング等の融合
- 産学の連携強化による創薬、医療機器・研究機器開発の促進
- リバーストランスレーショナル・リサーチの推進；ヒトの試料やデータの分析結果を動物実験へフィードバック
- データシェアリングの推進；脳科学研究で特有の課題等を念頭に置いたデータシェアリングポリシーの策定、データの相互活用技術の開発・実用化、研究コミュニティにおけるデータ共有意識の向上などが必要

総合討論 (敬称略)

(樋口(輝))総合討論については、この後、松田先生のほうからテーマを提示していただきながら進めていきたいと思いますが、その前に私から一言、全体の感想を二、三述べさせていただいた後、総合討論に移りたいと思います。

総合討論では、この脳科学においてどういう現状にあるかという認識の上に立ち、現在進行形の研究を整理することと、まだ全く今のところ手つかずというか、具体的なスタートラインには乗っていないけれども、これから数年先を見据えて、新たに取り組むべき研究課題について議論したいと思います。AIの大きな発展を踏まえて、数年先、あるいは10年先も含めてもいいのかもしれませんが、どういう研究課題を扱っていくべきかを議論することが、今日の一番大きな議論の内容になるかと思っています。

脳科学研究、計測技術、AI等解析の動向とりまとめ—樋口座長より—

既に文科省が戦略的脳科学研究の推進方策という中間取りまとめを出しておりまして、その中では、健常と疾患、それから健常と疾患の中間にあたる臨床データをどのように扱い、どのようにそれらを比較していくことが妥当かということが、大きな研究テーマの一つとして挙げられています。特に精神疾患では、必ずしも正常と異常とを区別することはできないため、正常と異常の間の連続体として見るべきだと考えられています。それに対する研究アプローチは、午前中の笠井先生、樋口先生からそれぞれ発表いただきました。

さらには、そういった研究アプローチの間での違いや、精神疾患と神経疾患との研究アプローチの違いを越えて、あるいはそこにAIの領域を絡めて、この先想定できる研究について、この後の議論のテーマとして取り上げていただきたいと思ったところであります。

また、基礎的な研究の中では、ヒトと非ヒトとの脳の比較がかなり進んできていますが、さらに今後解決する課題があることについては、午前中にご説明いただきました。

それから、もう一つのテーマとしては、脳神経回路に関する研究です。透明化の技術が非常に進展しているということで、脳神経回路研究をさらに進展させるために、これは私の個人的な感想ですが、透明化は重要な技術の一つだと実感いたしました。また議論の中で、そういった技術が、ヒトの脳や病理的な死後脳にどう応用していくことが可能なのかといったことも、ぜひ今後取り組んでいくべきという意見がございましたが、これも非常に大切な観点だと思った次第です。

そして、AIの展望といいますか、これは川人先生を皮切りに、各先生方からその領域についてお話を伺わせていただきました。大変大きな進展を遂げていますし、この先10年の中で、AIが脳科学の恐らくどの領域においても、非常に重要なウエイトを占めると予測されます。AIをどのように取り入れていくか、あるいは、どのように協働していくかについても、この後のディスカッションで取り上げていただければと思います。

(松田副座長) それでは、総合討論に入っていきたいと思います。

こちらから幾つかのテーマを提示して議論を進めたいと思いますが、その範囲に捉われなくても、関連することであれば、どんどん発言していただければと思います。

テーマ 1. 症状・症候と脳神経回路との結びつけ

(松田) まず始めに、重要なテーマの一つとして、モダリティー間をいかに結合するかが挙げられるかと思います。

先ほど菱山理事の説明でもありましたけれども、トランスレーショナル・リサーチと、リバーストランスレーショナル・リサーチという2つの見方があります。トランスレーショナル・リサーチでは、脳の働きの原理・原則を見つけるために、マイクロなことからマクロなことへとアプローチするのが順当な流れです。逆にリバーストランスレーショナル・リサーチでは、おそらく現象を中心として考える必要があり、マクロなことからマイクロなことへアプローチする流れになっています。つまり、患者さんの場合は、例えばどのような症状があらわれているか、その症状をベースとしてアプローチする必要があるという考え方です。これらアプローチの間では実は大きなギャップがあり、それをどのようにつないでいったらよいのか考えていく必要があるかと思います。

笠井先生と樋口先生からお話がありましたけれども、回路とその症状との関連性、要するに、バイオマーカーとして抽出された回路がどういう症候と結びついているのかを考える必要があるというご説明がありました。樋口先生からは、ある意味、タウの蓄積と認知機能の異常というのが、なかなか関係していないところがあるところのお話をいただきました。これをふまえて、回路と症候群、回路と認知機能の異常との関係をどのように考えたらよいのか議論したいと思いますが、どのようなアプローチが必要かということについて、笠井先生、樋口先生からコメントをいただけるとありがたいです。

(笠井) これまではバイオマーカーと脳機能の進展の過程として、既存の診断分類を教師としてといますか、ラベルとして、それぞれの疾患において、バイオマーカーがどう違うかという論議が進められていたわけです。AIが出てくると、今度は逆に、そのバイオマーカーだけを見て、バイアスなしに再分類してみようという流れが出てきました。

そういう流れも大事なのですが、最終的に医療としてどういう枠組みになるのかということ、患者さんは疾患をもっているから医療機関に来るわけではなくて、困っていらっしゃるから来るということですね。そうすると、抑うつ気分といったら、主観的な自覚症状のようなものと、脳回路とがどう対応しているかを今の時点からしっかりと追っていく必要があるかと思います。

一つは、そういうアプローチの仕方として、かなり大規模なデータを用いると、患者さんの中にある自覚症状と他覚症状、それぞれがどういう脳回路によるかを分離するのは、今の技術でもできるのではないかと思います。自覚症候と他覚症候とに対応する脳回路の違いのようなものは、特に、精神疾患の場合は見ていくべきではないかと思います。

精神疾患の症候の場合には、バイオリジカルなものだけではなく、環境でもかなり左右されますので、そういった症候がどの程度バイオリジカルなものによるのか、あるいは環境によるものなのかを解析する必要があるかと思っています。

精神疾患については、もう一つ、発達障害という疾患単位としてとらえるべきかどうか非常に難しい病態があります。これは2通り考え方がありまして、一つは非常に重症な、例えば小児自閉症のような場合、これは疾患として捉えて小さい頃から治療のアプローチをしていいものだと思います。一方、コミュニケーションの多様性ともいえる、以前はアスペルガー症候群と言われていたような、幅広い臨床症候群の方、こういった方の治療がどうあるべきなのかを考えていく必要があります。こういった方々の中には、自分に疾患があると見なしておらず、非定型発達しているだけだとおっしゃられる方がいて、そういった方々をラベルして、バイオマーカーをみつけようとする時に、そういった方をバイオマーカーの異常と見なして、それを正常に戻すといったパラダイムが果たして成り立つのでしょうか

か。多様性という観点で考える必要が出てきて、このときにも疾患のカテゴリにこだわらずに、さまざまな多様なヒトのデータをAIで処理する、例えばヒューマン・コネクトームプロジェクトでは1,000人超のデータを使っていると思いますが、そういったタイプの研究も必要だと思います。

(松田) 樋口先生はいかがでしょう。

(樋口(真)) 私たちのほうは、特に、認知機能障害を念頭に、診療に資するイメージング・バイオマーカーの開発や病態解明を進めているのですが、そもそも動物の認知障害を表現型として捉えることは、これは実はヒトもそうなのですが、バイアスがかからず客観的な方法で捉えることは意外に難しいところがあります。AIで客観的に脳の働きを解析し、刺激とそれに対する脳の応答を捉えるだけで認知しているかどうかわかるようになれば、動物に表現させる必要はないと考えています。ひいてはヒトでも、表現型に相当するような脳の変化がわかれば、認知しているかどうか聞く必要がなくなる、というのが一つ考えているところです。

何故そういうことを考えるのかというと、その表現型を捉えるよりも、AIで解析する方が高い精度が得られる可能性が大きいことが挙げられます。例えば、認知症の治療として、抗Aβ療法はなかなか成功しないということをお先ほど言ったのですが、いろいろな理由がある中で、1つはプラセボ効果が高いということがあります。

実際、患者さんに薬を飲ませるために世話をするだけでも、かなり病状がよくなることがあります。そういう環境要因、主観要因でいろいろな影響を受ける認知機能の改善について、きちんと判定するというのはとても難しいところがあります。

それをもう少し客観的な方法で捉えられないか。あるいは、プラセボ効果、環境要因があるのなら、客観的にそうしたファクターも評価して、実際の薬の効果と分離できないか。また、そういうことを脳機能という側面から実際に調べられると非常によいのではないかと考えています。

ですので、表現型を知ることはとても重要だと思いますが、表現型を置きかえる、もしくは表現型と緊密にリンクして、なおかつ客観的に評価ができるような、機能的なバイオマーカーを開発することが必要だと思います。そのときに、非臨床と臨床、それぞれにおいて、どのようなシステムが必要なのかというのを、これからしっかり議論して考えていく必要があると思います。

(松田副座長) ありがとうございます。そういった観点では、川人先生、合原先生は既に客観的な性質によるバイオマーカー形成のご研究があると思いますけれども、コメントをいただければと思います。

(川人) 笠井先生、八幡先生との共著で、2016年のNature Communicationの論文にてfMRIの機能的結合に基づいたバイオマーカーを発表しました(Yahata N et al., A small number of abnormal brain connections predicts adult autism spectrum disorder. *Nature Communications*, 7:11254, 2016)。ASD(自閉症スペクトラム症)のなかで、高機能自閉症の方と、定型発達の方を分ける分類器をつくりましたが、その分類器がどの症候と対応しているかということも八幡先生は調べておられて、ADOS、ADI-R(自閉症の診断検査法)を再現できるか調べたところ、ADI-Rは全部だめで、ADOS-Aでしたか、コミュニケーション能力だけは説明できるというわけで、やはり分類器と症候というのは1対1には対応していないというのが我々の数少ないデータでもみえています。

一方、広島大学の岡本先生たちと、メランコリー型うつ病のバイオマーカーをほとんど同じシステムでつくっていて、そこで選ばれてきた結合と、BDI(ハミルトンうつ病評価)を説明するような結合の間には、オーバーラップがあることをみています。したがって、疾患特異的、症候特異的に重なりが出たり出なかったりという、そういう非常に複雑な関係にあると思います。

杉山先生の話にもあったので、あるいは RDoc (Research Domain Criteria)の話もあったので、そちらも絡めて少しお話をさせていただいてもいいですか。

RDoc というのはアメリカで提案・開始されて、ある意味、症候に基づく疾患分類からスタートするような研究にはお金は出さない。本当にバイオマーカーから疾患を再定義するというので、NIMH のディレクターもかわって大分、下火になっているかもしれません。

これは AI、機械学習の観点から言いますと、教師なし学習だけでやる、クラスタリングだけでやる、そういう考えになります。それでいい論文もすごく出てきているのですが、やはり、すごく質のいいデータが大量にないと、教師なし学習ではなかなかうまくいかない。

僕らは図らずも日本的で、症候に基づく疾患分類という考え方は、まず最初は信用しましょう、それが正しい教師信号だと思って、分類器をつくりました。でも、一旦、分類器をつくと、そこで選ばれてきた 10 個の結合から出てくるのは医師の診断と無関係な機能的結合なので、その中でもう一回、多数の疾患の間の位置関係を見る。そこでスペクトルが出てくるかもしれないし、クラスタリングできるかもしれません。

そういう発想では、教師ありで始めてから、教師なしにしようというパターンでやっているのですが、今日の杉山先生の話聞いて、そもそも教師なし、教師ありと言っている時点で古いから、もっと最初から杉山先生たちがやっておられるような方法で、今言ったそのピューリタンの話と、無信教というか、多神教というか、そういうことをまぜてうまくやりとりするといいなと思ったのですが、杉山先生、コメントをいただけますか。

(杉山) 我々 AI 研究者がお役に立てる場面があったら、それはうれしいなと思っています。逆もありで、我々も脳科学から学ばないと新しいものをつくれません。どちらかという、そのほうがハードルが高いので、双方向で研究開発を進めていければと思います。

(松田) 合原先生はいかがですか。

(合原) 最初に樋口座長がおっしゃった正常と疾患の間の中間領域、我々もまさにそこに興味を持っていて、笠井先生がおっしゃったような多様性もある。そこをどうやって特徴づけていくかということに興味があります。

そのときに、やっぱり通常のバイオマーカーというのは我々から見るとスタティック(静的)なのですよ。ある意味で正常と疾患を分けようとしている。その間のものさしをつくらうとしているのですが、我々の DNB(Dynamical Network Biomarkers)はそこをもうちょっとダイナミクスを見る、揺らぎを見ることによって、少なくともその中間領域の中で一番重要であるポイントがわかるようになります。これは全ての病気でわかると証明したわけではないのですが、もし発症が分岐現象であれば、そこはかなりジェネラルなので、それで見分けることが可能なのです。そういう意味で、もう少しダイナミクスとか、それから石井先生もおっしゃられた変化ですね、そういうものに注目するというのが重要かと思います。

特に、池谷先生も言っていましたが、デフォルトモードでもそもそもレスティング状態でダイナミクスを持っているわけですから、そういうベースの上でさらに揺らぐという、そういうものをどうやって捉えて、正常と疾患の間領域をどうやって特徴づけて、治療にとって重要なポイントを見つけるかという、そこは結構、非線形動力学が貢献できるポイントだと思っています。

(松田) 脳科学関連学会連合から、神経内科、精神科の先生が来ていらっしゃるの、何かコメントはありますか。

(加藤) 神経回路と症状とを関係づけるという最初の話についてですが、マウスなどではかなりセル

タイプ特異的に、時系列的にもファインに回路を操作できるようになって、その回路のほうの操作は幾らでもできると思いますが、症状というのがどうしても臨床では主観的な部分が多いということで、それが動物モデルに持っていけないということは、先ほどの菱山理事がおっしゃったような脳科学と精神・神経疾患の研究が融合していないのではというご指摘をいただきましたけれども、そういう印象にもつながっているのではないかと思います。

私たちが動物モデルで研究しているのですけれども、動物モデルで研究している人というのは、動物モデルの中で、業界で認められている方法をとりあえずやっておくというような方法が多いのです。私は臨床家なもので、動物のうつ病に DSM-5 を当てはめて、症状を全部定量化するというところで、例えば、精神運動制止については動作のスピードをはかる、疲れやすさは実際に走らせて、どれだけ走れるとか、地道に定量化するというのをやって評価したのですが、実際に精神疾患の症状はかなり定量化が可能ですし、最近、その定量化しようという方向性が非常に流行っています。表情がうつ病の方で、抑うつ的だというようなことも AI などを使って定量的に解析することとか、あとは、センシングデバイスを使って、一日中ずっと行動を見たりすることとか、そういう精神疾患の症状をきっちり全て定量化できるようにした上で、もう一度動物に持っていき回路と対応させる、またそこでわかったことをもう一回臨床にフィードバックする、そういうことをやっていけば、だんだん絞れていくのではないかと思います。

先ほどの菱山理事の話で、リバーstransレーションが重要だというお話がありましたけれども、リバーstransレーションでわかったことはまたフォワードするという、迅速に行ったり来たりすることが精神症状と回路に対応するという点では重要で、所謂バイ・ディレクショナル・トランスレーションリサーチといえますか、そうした研究が必要とされていると思います。

(望月) 動物、もしくは脳機能を見るときに、疾患モデルも重要ですが、樋口先生からご指摘があったように、人間の死後脳の解析が日本ではあまり進んでおりません。死後脳のバンクのシステム充実も重要ですし、さらに疾患の MRI など、画像から疾患剖検脳への比較解析を一層推進していただきたいと思います。我々のように神経病理学を重要視している医師が非常に少なく、それを推進するための教育システムも不十分です。以上より、動物モデル、画像さらに死後脳へと展開して頂くと、疾患メカニズムの解析が一層進むと思います。

(小野寺) 神経内科は精神科と違って、多種多様な臨床的な疾患が存在しますが、標的とする分子は解明し、病因として4種類の分子に帰結します。その結果から、我々がわかったことは、我々がこれまで頼りにしてきた臨床の分類や、臨床の生前診断が、分子的には非常にあやふやなことです。それが臨床の現場の混乱を増強しています。いわゆる答えが、亡くならないとわからないという問題があります。そのため、生前に、いわゆる、教師つきデータをビッグデータとして集めていくことが難しく、この点が非常に大きな問題といえます。また、臨床症状が非常に主観的であるが故に、ビッグデータとして扱えるような、データとして落とし込めていないような問題があります。主観的な臨床症状を何とかデータに落とし込めれば、AI を使って、生前にしっかりとした答えが得られるのではないかと考えています。

(松田) 今ご指摘のとおりで、人間の死後脳の解析はこれから重要になると思っております。そこで効率的に進めるとなると、ヒトの脳の透明化がどれだけ進むかという点について、真野先生よりコメントをいただきたいと思います。

(真野) ヒトの脳の透明化についての視点ということで、トライアルは既に始めております。が、先ほど、例えばマーモセットの透明化でも明らかになったように、脳の物質としての性質がマウスと大分

異なるということで、まず、ヒト及び霊長類の脳に特化した形で、透明化試薬の見直しというか、再設計が恐らく必要になると思います。

もう一つ言えることは、マウスの脳は非常にスカスカです。一方、ヒトの脳もしくはマーモセットの脳は細胞密度の点でとても密ですし、線維をイメージングしたら、より密だと予想されます。なので、やはりイメージングという点においてもマウスに比べ一段階、もしくは二段階、困難が伴うということです。ですが、透明化もここ 10 年で出てきた分野ですので、あと 10 年かければ、恐らくヒトやサルに近い脳に特化する形で開発を進めれば、解決不可能な問題ではないと認識しています。

(松田) これは今後の多分、計測技術の発展にもよると思うのですが、実際にヒトの脳を改めて全脳解析するというのはほとんど不可能で、ある意味ターゲットを決めて解析するという形になると思うのですが、今、ヒトの脳の透明化には大体どのぐらい時間かかるのでしょうか。

(真野) ヒトの脳の透明化は、過去に私たちが試した中では半年間試薬につけておいた例もあります。それでも、マウスの脳と比べるとまだ十分には透明になっていないということがあります。ヒトの脳の透明化に関しては、新潟大学脳研究所の田井中先生が特に取り組んでいらっしゃいます。ヒトの脳の透明化が難しいということは、現場からの感想というか、率直な感想です。

(松田) 今後、発展を期待したいところです。透明化するのに半年かかってもまだできないとなると、ちょっと時間がかかると思われるので。あとは、実際に計測する際、顕微鏡では時間がかかると思いますので、その辺りは技術的にかなり進んでいかないと厳しいという感じがします。

あと一つ、診断という観点で、もう少し客観性が必要だという話が出ていました。特に自閉症スペクトラムという、スペクトラムという言葉にあるように、健常と疾患がイチゼロの関係ではないと思うのですね。そういったものに対して、例えば AI を使った新しいアプローチについての話が出ていましたけれども、その点について何かご意見・コメントをいただければと思います。

(橋本(亮)) 先ほど、症状そのものの連続性について話がありました。例えば DSM の疾患ですと、幾つかの症候がある程度以上ある場合には診断基準に達するという事になっているのですが、そもそも、症候が継続的にあるのか、断続的にあるのかで違ってくると思います。例えば今日は抑うつ症状がすごくあるけど、前日はすごく楽しく遊びに行っていたとしたら、そこをどう判断するのか。つまり、症状・症候については時系列的なデータも含めることが必要だと思います。昔、精神科では精神病理学がほぼ全てで、患者さんがどんな状態かをひたすら全部記述していました。逆に今日では、脳科学が進んだことにより、その精神病理学の部分がかなり手薄になっている感があります。AI 等の技術によって、情報があればある程度解析が進む時代になっていますが、精神病理学的な部分の情報がかなり減っているのではないかと感じておりまして、何か枠組みが要るのではないかと考えています。

(須原) 精神科の診断は、確かにスペクトラムという考え方になってきていて、そういう概念においては、正常とは何かという定義をきちんとする必要があります。それと、未病という概念もありますが、正常、未病、病気をどこで区切るのか、精神疾患の場合は症状も変動していますので、どこで区切るかは容易ではありません。

一方、神経疾患の場合には正常との区別ができるかという点、健常者でも、脳を PET で測定するとアミロイドやタウが蓄積している方がいるのですが、認知機能は正常なのです。そうすると、そういう人は、バイオマーカーポジティブですから、これを未病と言っているのかどうか。少なくとも、見た目は病気ではないけれども、病気があるという意味では該当します。そういう人は、バイオマーカーが開発されたから初めてわかったと言えます。一方、精神疾患に関してはバイオマーカーがないので、

全くわからないのです。

バイオマーカーの開発が進むにつれて、健常者と言われている人の中でも異常な状態を見いだせる場合が増えるわけです。そうすると、何をもちて正常とするかについてよくよく考えないと、病気と区切ることができないのではないかと思います。いろいろなことがわかってくればわかってくるほど、どこから病気だという線引きをするのは、そう簡単ではなくなってくると思います。AIを導入しても、多くのデータから何を抽出して、どこで線を引くかということは、きちんと議論をして決める必要があると考えています。

(宮川) 今の診断が難しいというお話はかなりぴんとくるお話なのですが、脳関連の核というか、それは精神疾患でも神経疾患でも、病態には2種類、すごく雑に言ったら2種類あると思います。それは、疾患特異的なものと疾患非特異的で、あるいは疾患横断的とも言えるかもしれないですけども、そういう病態ですね。今、我々がやるとよいと思うのは、疾患横断的というか、疾患非特異的な指標についてきっちりデータを網羅的にとっていくことが重要なのではと思います。

といいますのは、最近、疾患非特異的というか、疾患横断的だと思われるような新しいデータといいますか、表現型というか、そういうものがどんどん出てきているところなのですね。今日のお話に出てきましたデフォルトモードネットワークを使った研究とかはすごくありますし、タウの研究も疾患横断的かもしれませんね。それから、あと、今日のお話にはあまり出てきませんでしたけれども、炎症とか過剰な活性酸素とか、ミクログリアやアストロサイトの活性化とか、それからシナプス小胞とかスパインの異常とか、それから遺伝子発現パターン変化などいろいろ疾患の中で共通していることがあります。それから、神経活動による細胞成熟の異常。そういうのも実は疾患横断的なのではないかと考えております。そういったデータを網羅的にとることで、症状という観点でいうと、古典的な症状ではなくて、心理学的テストというか、認知機能テストのような、割と客観的な指標がありますので、その指標を基に、疾患をあまり気にせずデータを蓄積していった、AIで解析して、他の研究者が活用できるようにデータベースを構築する、といった流れがあるかと思っています。

(松田) 今、先生方からもいろんなお話がありましたけれども、少なくともラベリングをしっかりする必要がありますかと思っています。先ほど杉山先生からもお話がありましたように、とりあえずAIで解析すれば、何か非常にすばらしい解析結果が得られるかという、多分そういうことはなくて、そこはある程度研究者がラベル化しない限りは、きちんとした解析の結果は出てこないということだと思います。

ですので、ある意味、正常と異常とではどのようにラベリングするのか、確かにそれは考えていく必要があるかと思っています。あとは、宮川先生からあったように、疾患横断的な指標でデータをたくさん取り、それらにどういうカテゴリを付与するのが見えたら、今後の一歩になるのではないかと思います。

あとは、健常をどういうふうに定義するかという話がありましたが、ここに非常に難しいものがあります。個性というものもあると思いますし、それと疾患との関係性というのが出てくると思うのですが、その関係性についてどう捉えていくかというのも重要だと思います。この点で、新学術領域の「個性」創発脳の代表である大隅先生からコメントをいただければと思います。

(大隅) 今までの科学というのは、多数のデータから平均値を出して、それで統計処理をしてという流れで進んできましたが、私自身が脳の発生から動物の行動解析をやるようになって、一番まず苦労したのが、本当にばらつきが大きいということでした。そうすると、個体をたくさん増やす方向になるわけですが、そこで平均値にしてしまうと、結局、何かを見落としてしまっているのではないかと考えております。例えば幾つかの行動の指標を、八角形でもいいですけども、レーダーチャートの

に書いたときに、大体 25~26 匹で実験すると、その中に、全部の値の平均値になるというようなマウスはいません。では、例えば 100 匹で実験した場合、もしかすると1匹ぐらいそういう平均値に近いマウスがいるのかもしれないのですが、そうすると、その全部の数値が平均値を示すというマウスがレア（稀）であるという意味で、個性的ということになり得ると思うのです。

最終的には、個人個人の脳の中でどんなことが起きて、それが病気だったり何か性格だったり、心理状態などにつながるのかということ、何か統計的に示すことができればと思っているところで、その練習問題としてマウスなどで実験を進めています。そうしたときに、一匹一匹を、それぞれ脳活動であったり、あるいは遺伝子発現だったり、そういったものにつなげていくような方向性を考えてもよいのではないのかと思います。

そうした研究は、大量データを解析することが難しかったときにはできなかったことかもしれませんが、今は少しできそうな感じがします。例えば脳画像のデータをディープラーニングさせ、共通して活性化している部位を見出すというのは大変大事なことなのですが、もしかしたら、実際、個人個人の差、違いというものがあるとするならば、それを見落としてしまうリスクには気をつける必要がある、と個人的には考えております。

(松田) そういった意味では、個人差、要するに個体間のばらつき、さらには疾患に至るまで、複雑なところなのですが、この辺まで考えておく必要があるかと思います。

(合原) 先ほど宮川先生がおっしゃった疾患特異的なものと疾患横断的なものについて、精神・神経疾患ではないのですが、インフルエンザや肝炎について解析してみると、同じ病気でも患者さんに共通の部分の DNB と、それから患者さんごとに違う DNB があることが明らかになっています。だから、精神・神経疾患もそういうふうになれば、この区別ができるようになると思います。

(松田) 何かほかに、コメント等ございませんでしょうか。

(加藤) 先ほどから、診断が難しい、正常と病気との境目が難しいというお話が出ていますが、これを議論する際に、診断の本来の目的も考えるべきかと思います。先ほど事務局から説明いただいたスライドに、ピンピンコロリ社会という、健康、暮らしの目標というのがありますが、何の目的で診断しているかという、結局、一人一人がその社会の中で、自分らしく生きるためなのです。それがうまくいなくて困っている人に対して、どういう角度からアプローチするか。その支援するための枠組みの一つとして、診断というものを活用しているだけですので、別に困ってない人に診断をつける必要はないですし、それなら正常と病気をしっかり分ける必要もないのではと思います。

現状では、とりあえず、デジタル的にオール・オア・ナッシングで、病気か病気ではないかを診断しています。ですが、ビッグデータ社会を迎え、いろいろな方向からあらゆるデータを活用して何でも支援を検討できるという状況になったら、必要などころだけ判断して、どのアプローチを講じたらよいかを診断する。診断というか、うまい方法を見つけるというような形で、必ずしもデジタル的に病気か病気ではないかを決めなくてもよい時代になるのではと思っています。

(橋本(亮)) もう一つ例として、知的障害のお話をさせていただきます。これは知能の程度で決まるのですけれども、IQ(知能指数)で大体 70 未満くらいが一つの目安になっております。この IQ を測る検査法の例としてウェクスラー式の検査を挙げると、100 が平均でして、標準偏差が 15 であり、全体の下位約 2.2% の位置にあたる IQ70 よりも低い人を知的障害の可能性があるとしています。この IQ 知能検査というのは、昔から使われていて、知的障害を判断する一つの方法になっています。

では IQ が 70 未満だったら全員、知的障害なのかといたら、そうではありません。それに加えて、

例えば、生活、社会機能、仕事、人間関係などで非常に問題があり困っていることがもう一つの診断条件となります。ですので、IQの値が低いから知的障害であるということにはならず、IQ以外の部分をどう測定するのが課題になっています。

(須原) 症状が出て困った人を治療するというのが医者 of 基本的な役割であり、そういうような人を分類していくことは非常にいいと思うのですが、では症状がない人に対して病気のレッテルを張るのが良いのか悪いのかという判断に迫られると思います。ただ、早期介入ということを概念に入れようとすると、やはり、そこに何らかの診断というものを入れざるを得ないと思います。

例えば認知症にしても、タウ・ポジティブか、あるいはアミロイド・ポジティブだったら、必ずその人が発症するかというと、そこはまだわからないのです。さらに例えば、抗タウ療法が出てきたときに、タウがポジティブだったら全員治療すべきかどうか。治療しなくても、タウが広がらない可能性もあります。病気を発症していない人の中で、先ほどの合原先生がお話された揺らぎもそうですが、揺らぎがあるレベルにいったら、全て治療するかというと、そこはまた違うと思います。

どのレベルから治療介入をしなければいけないのかを判断するための指標はこれからつくっていく必要があると思います。また今後、いろいろな薬が出てきたときに、対象とする被験者を層別化する必要がありますが、その時に最も効率のよい層別化の手段として指標をつくることも、我々に求められると思います。

(望月) 須原先生の意見に全く賛成で、これは高脂血症、高血圧が脳卒中のリスクファクターとして治療されるようになるまでには長い検討があって、治療薬の開発につながったという経緯があるのと全く同じだと思っています。例えば α -シヌクレインがたまって、パーキンソン病になる人もいれば、MSA(多系統萎縮症)になる人もいますし、発症しない人もいますが、病気になった場合には、 α -シヌクレインの集積と関連する神経変性疾患群だといえます(Mochizuki H et al. A refined concept: α -synuclein dysregulation disease. *Neurochemistry International*, 119, 84-96, 2018)。今後、そういう疾患群を早く診断し、発症する前に高脂血症とか高血圧のように治療する時代がくる、さらにはかなり低いコストで予防するのが理想だと思っています。神経疾患ではそういったアプローチが有効だと考えられ、その手段として例えば画像を検討することは非常に大事だと思います。

(松田) もう一つの観点で、先ほど菱山理事から話がありましたけれども、企業との連携です。例えば、先ほどの話に出ましたが、きちんとした層別化というのは創薬にもかなり役立ってくるというか、治験を成功に導くという点で重要だと思います。ある程度層別化ができていれば、患者さんのタイプ毎にきちんと効く薬を開発することができると考えられます。そういった観点からコメント等をいただければと思います。

(池田) 日本神経精神薬理学会の池田と申します。精神科の場合、客観的な診断や症状評価等が難しいのですが、それでも治験は非常に厳しいクライテリアで行われますから、結局、治ることを証明しようと思うと非常に高いハードルになり、新しい薬がなかなか出ないということがあるのではないかと思います。ですので、やはり患者さんをきちんと層別化して、ある程度原因が一致しているような患者さんの群をうまく抽出して、そこを対象にした薬の開発等を行っていく必要があります。メガファーマは中枢薬開発から撤退する傾向にあり、日本の企業は現在踏みとどまっていますけれども、それも撤退してしまうと、本当に精神疾患で困っている患者さん方、薬が必要な患者さん方が取り残されてしまう状況に陥ると思いますので、患者さんの層別化をきちんとするということが大事だと思います。

そのためには、やはり、私たちが持っているデータをできるだけ総力を挙げて解析をしていくという

ことが必要だと思います。そうしますと、オールジャパンで研究を進められるような体制をつくっていくことが必要になります。今、産学連携は、大体1対1での連携が多いと思います。また、薬の開発の出口に近い段階で産学が組むことが多いと思うのですが、そうではなくて、より前の開発段階で、基盤に関するデータを製薬企業はたくさん持っていますので、そのデータも提供してもらい、多対多で産学連携することが有効だと思います。また、先ほどデータシェアリングのお話がありましたけれども、アカデミアも自分のところでデータを抱え込まずに、そういったデータを持ち寄って、オールジャパンでそこを解析して層別化していくということが必要だと思いますし、そういった研究へのファンディングがしっかりしていると非常にありがたいです。

私からは3点申し上げたいと思います。まず1点目、脳科学の今後ということなのですが、先ほどはAIを含む研究の方向性についてお話があったと思いますが、私は専門家ではないのですが、やはりその方向性があるのだろうと思っています。毎年、アメリカの神経精神薬理学会に参加しているのですが、そこでは米国NIHに所属するNIA、NIDA、NIAAA、NIMHという4つの研究所の所長が集まり、研究の方向性を議論しています。その2017年の12月に出されたNIMHからの情報として、短期的な目標としては、自殺予防ということでしたけれども、長期的な方向性としては、Computational Psychiatryというふうにおっしゃっていました。

やはり、そういった計算学のようなものをきちんと取り入れた精神医学というものが、世界的にも求められている状況だと思います。我が国はこのAIを取り入れた精神医学が脳科学に向かってきているところだと思いますので、非常にいい方向だと思っています。

NIMHのRDoC(Research Domain Criteria)を立ち上げたTom Insel氏は、NIMHの所長を辞めた後にGoogleに異動して、その後はGoogleも辞めて、Mindstrongという会社を立ち上げられました。そこでの事業の方向性は、Tom Insel氏自身の志向もそうですが、莫大なデータを解析することによって、精神疾患の克服に向かっているという流れになっています。やはり、そういう方向性というのは、世界の最先端だと思っています。

そのビッグデータの解析を精神医学に結びつけていくという観点ですけれども、日本は長寿国として成功している国だと思うのですが、その成功要因の一つとして、健康診断がきちんと普及しているということと、介護保険制度が使えるということで、非常に早い時期から自分の身体の不調を捉えることが可能だということがあげられるかと思っています。ですので、そのようなところからデータを解析していくと、恐らく、先ほど合原先生から未病というお話がありましたけれども、そのあたりで早目の介入というのができるのではないかと思います。

日本では、ちょっと調子が悪いときにすぐ病院に行けるような状態ですが、恐らく海外ではよほど病状が悪くならないと行くことができない状況だと思われるので、このデータは日本固有で重要なデータだと考えられます。最近、日本ではストレスチェックが義務化されましたが、健康診断の中にもそういった脳とか精神に係る項目をもう少し入れると、データが集まるようになる。そして、そのデータを解析するシステムを同時に構築すれば、もっとよいのではないかと思います。要は、ビッグデータの解析ということが1点目です。

2点目ですけれども、これは医療以外の脳科学研究の出口についてです。脳科学というのは非常に広い分野であり、例えば文部科学省研究振興局ライフサイエンス課ではこの脳科学の広いところを全面的にサポートしていくための戦略を立てています。もともと、脳科学研究は3本の柱として、脳の作動原理の解明をすること、医療への貢献、それから社会応用へとつなげるというところがあります。この中で医療については、AMEDが設立されたことや、社会ニーズの大きさも考えると大変重要

なところだと思います。ですが、現在はどちらかというと医療に注力しがちで、作動原理の解明や社会とのつながりに関する研究への支援はどうなのでしょう。AMED が脳科学研究を支援するようになり、3本の柱の間でお金が行き来しにくくなってしまっているのではないかと指摘もあります。そこをカバーするような脳科学というの、今後の展開として重要ではないのかなと思います。その点に関して、永井 ライフサイエンス課課長からお話いただければと思います。

(永井) 臨床への応用といった観点でも、例えば記憶のメカニズムなどの基礎的な研究は重要です。先ほど、基礎研究への支援についてご指摘があり、今はご期待に十分に答えていないところがあるかもしれませんけれども、やはり脳の原理の解明といった基礎研究はしっかり支援していきたいということ、現在、課内で議論させていただいているところがございます。

(池田) 社会へのつながり、例えば教育とのつながりとか、そのあたりはどうでしょうか。

(永井) まだ教育とのつながりまでは具体的に議論しておらず、まずは認知症というところで、今、議論しているところです。今後、先生方にいろいろご相談させていただければと思います。

(池田) 3点目は、やはり産学連携といえますか、薬の開発は非常に重要なところだと思います。日本は、中枢薬の開発という意味では強みがあると思います。ですが、脳研究をコツコツやって中枢薬が開発されたという例はあまりなくて、セレンディピティによるところが結構多いというところがあります。もちろん、基礎研究からつなげて開発するというのも大事なのですが、いろいろな場面で見つかった薬の効き方などを応用して薬を開発していくという、ドラッグリポジショニングとか、先ほど菱山理事が説明されていたリバーストランスレーショナル・リサーチとかも非常に重要だと思います。

産学連携をオールジャパンでやっていくところがキーだと思うのですが、菱山理事にお伺いしたいのですが、産学連携とリバーストランスレーショナル・リサーチについて、具体的にはどういったファンディングをお考えでしょうか。

(菱山) リバーストランスレーショナル・リサーチは、がんの研究などでは既に行われていて、例えば京都大学の小川誠司先生の研究チームでは、免疫チェックポイント阻害薬「オプジーボ」に関して、がん患者さんのデータをもとにマウスで検証し、その結果を臨床の現場に還元していて、その研究成果を2016年5月に「Nature」にて発表しました。リバーストランスレーショナル・リサーチは難病の研究でも既に行われていて、我々はそういう研究を優先的に支援する方針でいます。

それから、産学連携についても、既に革新的医療技術創出拠点において、数件の製造販売承認まで行っているものがあります。一方、脳プロ(脳科学研究戦略推進プログラム)や革新脳(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)では、これは産学連携の研究費ではないとして進められている感があります。それは誤解であって、どんどん産学連携を進めていただいていますし、我々として後押しをしていくことだと思います。

脳科学研究では未だなのかもしれませんが、例えば、がんの領域では、登録制にして企業の方を呼んで、企業向け成果発表会を開催しています。革新的医療技術創出拠点のときにも、企業の方がたくさん参加しました。企業の方が大学やナショナルセンターの研究成果を見て、これは製品化までいくのではないかと判断して商談までいく場合や、外資系企業の方は、とある先生の研究に興味があると直ぐにコンタクトをとるとか、そういう事をどんどん進めています。つまり、「産学連携はどうしたらいいのですか」という状況ではなく、既に物事は進んでいる状況だと我々は理解しています。

こと製薬企業では、ひところよりもアカデミアに対する期待感が高くなっていると体感していますし、数字としてもそういう成果があらわれていて、製造販売承認までいっているもの、あるいは保険収載されたものが増えているというのが現状です。

(松田) これまでの議論をまとめますと、疾患と健常をどう結んでいくかといった観点で、AI 等を使った今後の発展というのが望まれるところだとは思いますが、その際に、ただ単に患者さんと健常者を2群に分けて、その違いを AI で分析するというようなアプローチよりは、さまざまなモデリターのデータを使いながら、さらに神経科学的アプローチが、今後、精神医学、神経疾患の理解に重要ではないかという意見があったと思います。

テーマ 2. 脳の構造と機能とを含めたコネクトームの理解

(松田) 次のテーマとして、脳の構造と機能とを含めたコネクトームの理解、コネクトームを通じた機能の理解といったときに、どのようなアプローチが必要なのかという議論をさせていただければと思います。現在、構造的なコネクトームというのは非常に解析が進んできていると思うのですが、一方で、機能との関連性、機能も含めたコネクトームというところでは、それほど研究が進んでいないのではと思っています。

今までは仮説検証型のアプローチというのが、多分主流で、あるモデルがあって、そのモデルにどれだけ一致するかをみていたのですが、一方で、これだけビッグデータ化してみますと、データ処理上の解析アプローチというのも当然必要になってくると思います。そういった点について、何かご意見があったら伺いたいと思っております。

まず、コネクトームの解析には、非常に速く、しかも広く深く、それもたくさんのデータをとるということが当然必要になってきます。そこで池谷先生にお聴きしたいのですが、先ほどカルシウムイメージングから撤退するとおっしゃいましたけれども、もし電気生理学的手法である程度のまとまったデータをとるときに、カルシウムイメージングより解像度は落ちるような感じがするのですが、そこに関してはどうお考えになりますか。

(池谷) カルシウムイメージングの利点は、同時にたくさん、一つ一つの細胞から活動を拾ってくる以外、何があるのかと思います。カルシウム信号がスパイクの強さをリニアに反映していないことがわかってきています。ですから、一つのカルシウム上昇にスパイクが何ヘルツで何個入っているかは確定できません。そういう詳細は、やはり電気生理学的手法でないとうわらないと思います。あと、カルシウムイメージングは退色や光毒性の問題もありますし。長年実験を続けているうちに、そういう問題が余りにももどかしく、こればかりは電気生理学的手法には勝てないというのが私の印象です。ですので、私たちの研究室ではカルシウムイメージングから撤退することを最近決断したばかりです。一方、電気生理学的手法ですとのくらいですか、同時に何個ぐらいつとれますかね。

(磯村) マウスは最大でも 1,000 だと思います。

(池谷) カルシウムイメージングで 1,000 というのも大変なのですが、電気生理でも同様に 1,000 を超えるのは現状では難しく、もう一歩、電極デバイス側のブレイクスルーが必要であることは明らかです。そのかわり、慢性的に電極をうめこんでしまえば、比較的安定して長く、記録し続けることもできるので、ビデオ撮影して behavior とうまく対応させるようなことをすれば、少し何か新しい展開が見えてくるかもしれないという印象です。

(尾藤) 池谷先生の意見に基本的には賛成したいところなのですが、私たちは、池谷先生のご指摘の問題点をなくした、線形性が高く、スパイク応答性が高い高性能カルシウムインジケータの開発を進めております。このような開発をしている側の視点からいいますと、カルシウムインジケータでなければできないことが幾つかあると考えています。それは多数の細胞種を同時に生きた動物の脳の中で計るということです。これは、現在、電極ではできないことなのです。電極で細胞種特異

的に活動記録をアイデンティファイするというのは、なかなか難しいと思います。

(磯村) オプトロードを使うしかない。

(尾藤) ええ、でもそうするとかなり測定範囲が限定されてきます。現在、われわれのもっとも高性能なカルシウムインジケーターでは、3色の同時計測までは free moving mouse で実現するようになりました。そうすると抑制性神経細胞2種と興奮性神経細胞とが、同時に自由行動下でタスク遂行中に計測できるようになります。そうすると、興奮抑制バランスに則ったある種の回路作動原理の解読には役に立つ、それが1点です。

それから先ほど技術的に困難な点として挙げられたことですが、1つの事象を数時間にわたって記録するということが大事なのですが、そういうビッグデータが現在はありません。数時間から4時間くらいのタスクを解読していったときに細胞群がどういう時系列で活動していくのか。先ほどブリーチングの問題を指摘されましたが、今の2光子顕微鏡での活動測定だと、最新のインジケーターを使用すると、2時間程度までならブリーチングを最小限にとどめて連続観察できる見込みが立ちつつあります。なので、そういったビッグデータが、これから恐らくどんどん計測され始めて、Repository にデポジットされていくということが考えられます。その一方では、電気生理学的手法で長時間分解能のデータ計測を続けていくというチャレンジも物すごく大事だと思います。ですけれども、カルシウムイメージングのような既存の技術を、例えばセンサー蛋白を抜本的に改良して行って、飛躍的によいデータを取り込む。これを例えば多領野間のコネクティビティーのダイナミックな活動マッピングに活用していくということは、今後も大事だと考え、私どもが立ち上げた新学術領域「脳情報動態」(脳情報動態を規定する多領野連関と並列処理)では実行しようとしています。

(磯村) 私は電気生理が大切だという話はすごく賛成ですが、一方で電極を使わないイメージングも大切だと思っています。ボルテージセンサーを使って、高速のスパイク活動のイメージングをする、そうすると先ほど説明したように、コリジョン(衝突)テストができますので、いろいろな領域間に対してのスパイク信号の測定が可能になると思います。その方法が将来の方向性の1つかなと思っています。

(尾藤) それに関して言うと、もう既に1秒間に1000フレームや2000フレーム取得という超高速の2光子イメージングというのは、我々の共同研究ベースで実現しています。そのときに起こる新たな問題というのは、時間解像度をどんどんよくすると、空間解像度を犠牲にしないと、フォトンバジェットの問題が発生して、計測精度が落ちてくるのです。ということで、もし時間解像度と空間解像度を同時にきわめようとするのであれば、それは何かよっぽど新しい原理を打ち立てる必要があります。そうでない限りは、計測上どのパラメーターを犠牲にするかという、犠牲のプライオリティーリストを共有して、新しい計測サイエンスをつくっていくということから初めていかないと、全部を同時に満たすということはなかなか難しいのではないかと思います。

(川人) 広域化に関してはどうですか。

(尾藤) 広域化は結局、浅い層であれば2万個、3万個の細胞の同時イメージングというのは実現しています。ただ、深い層の細胞を多数見るということに関しては、2、3層より下のところは条件が悪く、数十個から100個とか200個ぐらいにとどまってしまうというのが今の限界でしょう。これをまず克服し、深部定量イメージングを実現し、次に脳の中の複数の領域を同時イメージングして、同時発火の系列を広い領域で探索していくことが、これからの大きなチャレンジではないかと思います。

(宮川) 先ほど、菱山理事のお話の中で、ブレイクスルーをもたらす計測技術というキーワードが出てきたと思うのですが、多分、2つ意味があると思うのです。1つは池谷先生がご紹介され

たように、本当に限られたラボでしか出来ないような技術、これは明らかにブレークスルーをもたらすと思います。もう一つ重要なのは、枯れた技術といいますか、安定した技術。最先端のところで切りはなされて安定してきた技術がブレークスルーをもたらすということがあると思います。

例えばカルシウムイメージングのお話でいくと、微小内視鏡(極微細蛍光内視鏡イメージングシステム)があげられます。この内視鏡を用いて、*in vivo*の free moving 状態で、大体、百数十個、そういうオーダーで割と簡単に神経活動を記録できるようになったと聞いています。私の研究室でも割と簡単にできました。そういう技術がもう市販され、爆発的に普及していて、脳科学のゲームチェンジャーの一つではないかと言われていました。これは既にブレークスルーをもたらしている感じだと思います。ですので、そういう普及した技術で、データをどンドンとるということも大切なのかなという気がいたします。

(松田) ほかは何か、ございますか。

特に機能理解となったときに、先ほどモデルという話をさせていただきましたけれども、あくまでモデルに合わせた機能、例えば刺激に応答するニューロンについて、それは脳のこの部位にあるといった探し方を、我々は一般的にしています。それは、我々がある意味、勝手に設定した機能に対して、それが脳のどの部位にあるか探すというのが今までの研究アプローチです。その一方で、究極の研究アプローチを考えたときに、人間を全部モニタリングして、それと脳活動を全部記録して、その脳活動と脳構造との関係データを全部、例えばコンピューターで解析していくと、細かい機能はどの脳構造が担っているのか、全部探し出すということが原理的に可能なのではないかと考えています。では実際、そういうことが必要なのか、それとも、言い換えれば、そういうことが可能なのかということについて何かご意見等をいただければと思います。これはかなり未来のお話ですけれども。

(橋本) 私どもが解析していますのは全脳活動で、さまざまなヒト疾患を模倣するモデルや遺伝子改変動物などを用いて解析しています。例えば自閉症のトリオ解析で見つかった *de novo* 一塩基のミスセンス変異をマウスに導入すると、自閉症の症状を示し、その脳では限られた特定のニューロンが特異的に活性化していました。また異なるモデルですが、やはり特定の脳領域のニューロンが活性化していました。そこで後者のニューロンを DREADD (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs) 技術を用いて操作いたしますと、症状を再現したり、逆方向に操作すると改善したりしました。また、このような細胞からの機能的コネクトームのような解析を行い、二次的に活性化する領域を全脳活動マッピングで調べることも可能です。その結果、各疾患モデルマウスや、与えたコンテキストに依存した特異な少数の細胞が活性化していることが分かってきました。このような細胞やそれを含む回路を標的にすれば、症状が発現する機構やそれを改善させる方法が見つかるかも知れません。こういうデータをどンドン蓄積していくことによって、脳の未知の機能や仕組みが分かっていき、今不明な点が埋まっていくのではないかと思います。

(花川) 多分、松田副座長がおっしゃりたいのは、どちらかというと、脳のほうの神経回路の計測技術がいろいろ進んでいることにより、ネットワークがわかってきているけれども、一方で、今までそういうことをみる機能というものを決めるためのパラダイムとかについては、未整理でよくわかっていなかったりするので、体系的にいろいろな課題を組み合わせ、それを使って機能を決めるべきではないかといったような趣旨に聞こえたのですが、それでよろしいでしょうか。

(松田) はい。

(花川) それであれば、非常に新しい視点だと思います。兆候を組み合わせで疾患を決めていくことは医学的に行われていますが、そういうこととある意味似ていて、正常機能みたいなものも含めて、

改めて機能を再定義した上で疾患を再定義する必要があるということであれば、非常に同意をします。

そのために今何をどうやればいいのかというのは、なかなか難しいところがあると思うのですが、それこそ、いろいろなタスクパラダイムが今言ったようにいっぱいあって、それらがある意味相関があるということを見つけていくとか、課題をいっぱいやってみるとか、とりあえずできることはそれくらいで、それからもう一遍、神経機能並びに疾患の再定義を考えるということになるのかなと感じました。

(磯村) その点で私も考えるところがあって、結局、生理学者は記録細胞と外界の事象との相関性をみて何々細胞だと言っているわけですよね。でも、そこにはすごく距離があるわけですよ、運動にしる、感覚にしる。むしろ、入力信号と出力信号の距離が近い神経回路を見ていけるのなら、神経回路の、例えば増幅回路とかゲーティング回路とか、要素的な回路モジュールを決めていけるのではないかと期待できますよね。そうすると、要素回路を操作して、その回路の周りの細胞の活動や構造の変化をみてみるという考え方もでてくると思います。要素回路とその周りの観察ができるのなら、むしろ小規模であっても、スパイク信号の回路処理という観点で見えていくべきではないかと考えています。

(松田) いつも先生がおっしゃったことですけれども、回路操作から構造がどう変わっていくかといったところから機能を見ていこうという観点だと思うのですが、そういう意味では DecNef も同じようにみえるかと思うのですが、川人先生、それに関していかがでしょうか。

テーマ3. 脳科学とAI研究との連携・融合による今後の研究の方向性

(川人) 今後の課題として、DecNef の神経機構を解明することについて、私なりに少し考えてみたいと思います。

BMI(ブレイン・マシン・インターフェース)の技術がありますが、このBMIとニューロフィードバックは関連が深いのですが、完全に同じではないと思っています。BMIというのは、脳から何か読み出して、それをロボットやコンピューター、カーソル等を介した工学的にフィードバックする技術と、脳の中から情報を読み出すデコーディング、解読、機械学習の技術と、もう一つ重要なものとしてフィードバックとデコーディングに伴って脳そのものが変わるという可塑性と、3つの要素があります。一方、ニューロフィードバックというのは、ロボットやコンピューター、カーソル等を介した工学的なフィードバック技術になっているのですが、原点はどこにあるのかというと、心理学の道具的条件づけ、オペラント条件づけだと思うのです。それが脳科学になったのはエブフェッツの1969年のサイエンス(Fetz EE. Operant conditioning of cortical unit activity. Science, 28;163(3870):955-8,1969)で、あの第1次運動野のニューロンの発火を上げたり下げたりした研究がありますが、実はそこから余り進んでいないのです。応用分野では、今、慶應主導で多施設のニューロリハビリテーションの治験が進んでいますし、巷にはニューロフィードバックに関する話題はいっぱいありますし、BMIの治験が始まっているという、そういう状況です。

ところが、脳科学で一番肝心の、どうやったら可塑性が誘導されるのかに関する基礎研究については、特定の研究者を除いて、ほとんど進められていないように思います。それはBMIとかニューロフィードバックとかがあるからやるべきだというだけではなくて、実は強化学習の最もシンプルなシステムだと私は思っています。動物が強化学習するときには結局、報酬で、感覚があって運動、行動があって、それで脳の回路が変わるから学習できるわけですよね。でも、普通は感覚系も複雑だし、運動系も脊髄とか小脳とか全部関わりますから、きれいなモデル系にはならないのですが、DecNef

というのは、場所を区切って、その活動に対して報酬をあげる、しかも、その活動がデコーディングに使えますから、特定の情報、特定の運動パターン、あるいは知覚パターン等に反映しているわけです。

少し大きな話をさせていただくと、僕はオプトジェネティクスより DecNefの方が上だと思っています。というのは、オプトジェネティクスは、基本的に時空間の解析ができないのです。これまでオプトジェネティクスを用いた研究で、連合記憶とか、にせの記憶とかつくり出されていて興味深いのですが、基本的にはあるときに生じた脳活動、それもすごい長時間コンテキストで空間的なパターンでしかないものを、非常に不自然に切り出しているだけで、それは自然な時空間脳活動パターンだという保証は全然ないのです。そういう意味で、単に応用という意味ではなく、神経科学として脳活動を操作して何が起きるかということ、動物を使って研究してほしいと思っているのですが、池谷先生、どう思われますか。そういう発想の研究に興味ありますか。

(池谷) はい、あります。例えばバイオマーカーなどと称してコネクティビティーを観察するだけでは、本当の神経実態はわからない。一方、DecNefは神経操作という手続きを含みますので、因果律に迫る場合に威力を発揮します。もちろん、実験科学である以上は表層上の相関にすぎないかもしれませんが、因果に少しでも近寄る意味でも DecNefは有益です。初めて疾患に関わる神経実態が解明される可能性があるという基礎科学的な観点で、私はすごく期待をもちています。

(松田副座長) 今、DecNefも含めたお話が出てきましたけれども、将来の話をできればと思うのですが、今ある技術をさらに発展させてどこまで行けるかということについて、さらに何かご意見、コメントをいただければと思います。例えば、操作技術はどうなるのか、どういう手法としてあり得るのかといったところですか、シーズでも構いません、何かあればお願いします。

(川人) 意識に関する近年の有名な理論として、統合情報理論(Integrated Information Theory, IIT)という理論があります。それからかなり前から言われている Common Workspace、Neuronal Workspace Theory というもの、あと、Recurrence Theory という理論があるのですが、どれもある意味、複数の領野間で脳活動が同期し、同期するだけではなく、情報が行き来するというのを、理論のコアで持っていると思います。そういう脳情報を操作できる、しかも、ヒトで使えるような操作技術があると、脳科学にとって、多分、最後に残るミステリーである「意識」に対する研究になると思っています。脳情報を操作する手段として、現行では電気刺激とか磁気刺激とか、あるいは DREADD とかがありますが、その類いのものでは私はどうしようもないと思っています、もっとソフィスティケートされた方法が必要となって、その部分は AI 技術が十分活躍できると予想しています。では、具体的にどうするかというと、僕はいろいろ試しているのですが、なかなか難しく手が出ていないところなのですけれども、それは大きい研究開発課題としてあるのではないかと思います。

(池谷) DecNef をヒトに効率的に適用するにあたってのスクリーニングは始めてもいいと思っています。例えばある薬剤を入れておくと可塑性が高まるとか。また、光フラッシュ刺激を与えただけで、脳全体が2秒くらい脱分極をして活動が高まるのですが、その間は可塑性が高いことを私たちが確認しています。そういう非侵襲で簡便な方法を発見して、柔軟に DecNef に組み合わせていくと、DecNef の効率化ができるか期待しています。そのためには、マウス等を用いた動物実験がスループレットの速さから非常に役に立ちます。

それから、松田副座長が先ほどおっしゃった、データを網羅的にとるという話ですが、それに対応する技術が開発されつつあります。例えば2018年3月22日の「Nature」を見ると、新しい装着型スキャナーが開発されて、ミリ秒の分解能で MEG(脳磁気図検査)データを記録する方法が開発され

たという記事がありました(Boto E. et al. Moving magnetoencephalography towards real-world applications with a wearable system. Nature 555,657-661,2018)。こうしたウェアラブルな技術を使って、疾患・正常問わず、とにかくひたすらデータをとることが有効だと考えられます。データは継続的にとることが必要で、例えばMRIのように、あの装置に入っている10分、20分の間に何か必ず所見が出るとは限らなくて、一日のとある時間帯、例えば起床する直前だけに出る現象とか、そういう脳の活動も当然あるわけです。また、同じ人でも日によって、あるいは体調によって脳の活動が変わる場合もあり、そういったことはまだまだわかっていないところもあるので、できるだけ長く、同じ人からデータを集めて進めていくという方向性の研究は重要かと思います。そして今は、そういうビッグデータを集めることが可能なステージにあるのではないかと思います。

(松田) 何かほかにコメント等ございますか。

(須原) 精神科の場合は、患者さんが来院し、問診をして、その間に話されたことを基に診断しているのですけれども、正確な診断には先ほどのお話にあったように、その診察時点のデータだけではなく、それ以外の患者さんの生活全般のデータが重要です。今でしたら、ウェアラブルな時計のようなもので心拍、睡眠などの生活全般のデータをとろうと思えばとれなくはない状況なので、そういう生活全般のデータをビッグデータとして集めることによって、いわゆる未病段階から病気の段階へどう進行していくのか、人間の行動が疾患によってどのように変わっていくのかがわかってくると思います。現在のイメージング技術も、ある時点のデータをとるだけなのですが、そうした1点1点を取り出して調べるだけではなく、まさに、ウェアラブルなデバイスが開発されて、ライフステージの中で非常に長い時間のデータをたくさんとれて、それをを用いて新しい診断等の開発につながっていく可能性はあると思います。ただし、そうしたデータは、個人情報そのものですので、その取り扱いに関わる諸問題を解決する必要があるかと思います。

(尾藤) 先ほど川人先生から、DecNefの利点という話がありましたが、今の標準的なオプトジェネティクスの回路操作だけだと確かにそのとおりだと思います。人工的な刺激を入力してどんな行動が起きたかということだけを見ても、本当のことがわからない面があるかと思います。ですが目安といいますか、どういう回路にどこから情報がつながり、ファンクショナルなコンネクティビティーで注目すべきところはどこかという、そういうガイドポストをオプトジェネティクスによって立てる。その上で、freely moving mouseでの活動マッピングをもう一度やり直す。そして、その2つの情報を合わせると有効な情報がとれるのではないかと思います。その上でもう一度、マウスでしかできないような、たとえば細胞種を限定したような、閉ループ制御のようなことをためし、生理的に近い形で回路内情報が操作できたのかを行動レベルで検証可能になると、DecNefに類するようなパワーが実現するということになると思います。

ですので、イメージング計測と光操作を同時に実施し、free moving mouseで回路基盤・ダイナミックなコンネクティビティーを検証可能な実験パラダイムをしっかりつくって、それを地道に、継続的にやっていくということが大事だと思います。そういうことを続けていくと、恐らく、例えば記憶の話が先にできましたけれども、単純に記録メカニズムが低下しているとか、そういう話ではなくて、記録された情報のコンテンツがプロセスされ貯蔵されて、それが想起されたときに一体どんな情報変換が起きるのかというようなことが、脳部位特異的、時期特異的にわかるようになり、最終的には、情報そのものには手をつけず、貯蔵過程のみをcausalに操作するなどということが恐らくできるようになるのではないかと思います。

(川人) 私はマウスの研究はしていないのですが、素人ながらに考えると、先ほどのお話では2時

間ぐらい連続してとれるとのことでしたから、2時間、例えば1,000のニューロンから光でとって置いて、その状態でマウスが認知状態でAとB、どちらであるかというのを機械学習でデコーダー、解読機を使って、それに基づいてDecNefなのか、それともオプトジェネティクスしたほうがいいのかわかりませんが、操作する。その操作するときにはできるだけ natural-occurring な脳活動を操作する、インダクションするという、そういう方向性というのはそんなに途方もないという気はしていませんし、本当に causal なニューロサイエンスをやるのなら、ふだん起きている脳活動を causal に起こさないと意味がないと思っています。それがニューロフィードバック、あるいは疾患治療で役に立つという後ろ盾があれば、十分サポートしてもらえるのではないかと思います。そこは結構たくさんの方が同じ方向性を言っておられるので、未来の方向かなという気がいたします。

(松田) ありがとうございます。何かコメント等、ございますか。

(石井) 先ほどいろいろな行動が包括的にとれて、同時に脳全部がはかれれば、人間の知能に迫れるかと、そういうご質問だったかと思います。その話と関連し、また Google の DeepMind もそういうコンセプトだと思う話です。ヒトの学習能力の特異的なところは、1つは学習が非常に効率的であることで、恐らく低次元でのコードを使っている。それともう一つは Transferability (転移できること、転移学習) です。われわれは、逆強化学習で報酬を決めてそのあとで強化学習をやるとヒトをまねることができるという模倣学習の研究をやっているのですが、簡単なゲームなどでは、模倣学習による AI はヒトの学習能力を超えられません。なぜかという、ヒトはどんなゲームでもメタ知識を使っているからです。未知のゲームであっても既知のゲームとの何らかの共通性があり、ヒトはそれを転移して使っている、学習が圧倒的に早いと考えています。こういう転移能力の実体を知りたいと考えています。また、ヒトは、いろいろなことができ、いろいろな行動パターンがあるので、結果としていろいろな学習レパートリーを得ているからこそ、転移能力をもち得るのだと思っています。

現時点では、ヒトの全脳イメージングの解像度ではまだできないと思われませんが、ゼブラフィッシュや線虫では、自由行動にともなう全脳イメージングができるようになったことで、そうしたビッグデータ解析を通じて、Transferability がいかに脳の環境適応能力において重要かわかるのではないかと思います。また、転移能を持つ AI をつくるというのが夢でもあります。現在の AI はまだその端緒にもついていないように思いますので、AI としては、医療やサイエンスに対する応用を重ねながら、ヒトの知性に迫るような次世代の AI 研究としてもやっていくということが重要ではないかと思います。

(松田) 専門家の立場から、杉山先生、岡田先生、Transferability と AI について解説というかご意見、コメントをいただければと思います。

(岡田) 医用画像処理の分野で、テキストチャーのセグメンテーションとか、診断のときにディープラーニングを使う場合、圧倒的に学習サンプルが少ないので、基本的にやられていることは、「イメージング」で学習したものに追加的に学習させることが行われています。これも転移学習と言えるとおもいます。あとはマテリアルインフォマティクスでも、ディープラーニングネットワークでの基底を使って、そこを再利用するというは、うまくいっているようです。同じようなことは、多分、人間もやっているのではないかという感じはします。

(杉山) Transferability の話、非常におもしろいと思ったのですが、機械学習の分野でも研究はずっとやられているのですが、基本的には表面的なことしかやっていないようにみえて、何か人間がやっている感覚と大分違うかなという感じです。古い AI 的な考え方だと、知識ベースみたいなものをつくって、そこから一般常識をもとに推論を行わせたりするなどの話がありますが(例えば「Cyc」プロジェクト)、そういうことが、もしかしたらこれから必要になってくるのではないかと思います。機械学習の

研究者はそういうことをせずに、とりあえずあるデータだけを使って何かやろう、かなりのデータがあるからそれも利用しようという感じでやっているようですが、どうしても深い意味で知識をきちんと共有するということが理解しないと、ある意味、AI の技術としてはブレークスルーがあるのかなというのは感じるようです。

(松田) 例えば人間の記憶みたいな、ある程度さまざまな知識を持ったAIというのがあって、使う技術と使われる知識というのは当然断裂しているのですけれども、その中で必要なものだけ抽出して学習していくみたいなことはできるというか。

(杉山) それはある意味古典の AI でやろうとしていたわけなのです。昔はそれが全然うまくいかなかったわけです。それから何十年もたった現在では、ディープラーニングの技術を組み合わせれば何かのブレークスルーが生まれるかもしれないということで、理研やATRなどはそういうことをよくやっていたようですが、今のところ、何が出るか全然わからない、先行投資ですかね。

(松田) マルチモーダルイメージングに関わる研究をされている林先生にお聴きしたいのですが、例えば機能と回路というのを一緒に考えたときに、今の技術で、人間の機能を少なくともどこまで理解できると考えればよろしいのでしょうか。先生のご意見を聞かせていただきたいと思います。

(林) 非常に難しいところだと思いますけれども、昨年論文になったコネクトームの成果で大きな知見は、お互いの個体間の脳の違いを「安静時自発機能マップ」を用いて高精度に標準化することで、人の脳としての回路や機能がどうなっているか調べる土台ができたということです。これは僕らいままでのMRIの研究分野では少しサプライズなことで、今までは個体差のあるヒトの脳の「形状」を数学的に同じ形に補正しさえすれば、同じ機能のマッピングが可能になると思っていたのですが、それだけでは不十分で安静状態の自発的脳活動パターンを用いることで脳の機能の標準化が高精度に可能になることを示すものであります。逆にいうと安静時自発活動ネットワークは脳の可塑性や個性を規定する非常に重要な基盤構造であることを示唆するものであり、その安静時ネットワークの意義は一体何なのかという疑問を解いていく必要があります。脳の可塑性や個性であったり、先ほどから話が出ています置換性の問題だったり、意識の問題であったり、それから病気の症状特異性や共通性に関与する特定の部位やネットワークが明らかになるのではないかと将来に期待しているところです。

その意味でも、精度高くデフォルトモード、安静時ネットワークを検出する技術を開発する意義はあると考えており、ヒトから動物への種間比較だけではなく、他のモダリティの観察技術と組み合わせることで、個性や行動の変化を予測していくことが可能になると思っています。安静時ネットワーク検出法の良くもあり悪くもある問題は、ある脳領域と別の脳領域の相関性を見るという非常に単純な発想で解析がされていることですが、そこにはまだこれから生物学的なモデリングと数理的アプローチの両者が必要だと思っています。撮影中に頭を動かすだけで相関性は変わります。装置が変わっても変わります。そういった余計な事柄に、非常に影響を受けやすい測定法であるため、機能的ネットワークとは一体何か、という疑問解明には、どうやって感度・精度高く検出するかという技術開発を同時並行で進める必要があると思っています。

(松田) ありがとうございます。

AI を活用するという上では、オーバーフィッティングの問題も出てきています。例えば、とある母集団内の訓練データに対して正答率はよいが、母集団が変わりテストデータになると適合できていないということが非常に問題になってきているわけですが、それは将来的にどのぐらいまで改善されるのかについて何かコメント、ご意見がありましたら教えていただければと思います。

(加藤) オーバーフィッティングの問題、杉山先生のお話の中にあつた、何故、人は少ない経験で学習できるのか、ディープラーニングに比べるとオーダーが少ない学習で学べるのかについて考えてみると、やはり進化ということではないかと思ひます。進化の中で動物はいろいろ経験して、これは絶対だめだとか、これはあり得るといふことを学んできて、それがハードウェアに埋め込まれているのではないかと思ひます。それが基盤にあるから、脳の回路は、現実により得る現象に關してある程度少ない経験で対応できるのではないかと思ひます。今はディープラーニングで研究が進んでいるわけですが、その次のステップとして、やはりヒトの脳の回路はどうなっているのかと、特に情動みたいな、まさに本能的な部分について、進化の中での経験がハードウェアとして埋め込まれているといふ考えで追求していく必要があるかと思ひます。

(杉山) ハードウェアといふのは、ネットワークの構造といふことですよ。学習のアルゴリズムを学ぶといふ観点と、ネットワークの構造を学ぶといふ観点があるのですが、構造のほうは比較的成果が生かしやすいのではないかと思ひます。

学習アルゴリズムそのままは難しいと思ひますが、構造といふか、ネットワークの初期値とかはどうかといふ議論があります。今のディープラーニングのブームは、十何年か前からはじまっていますが、そのときの最初の議論は、教師なしでネットワークを初期化しておけば、その後の教師付き学習が簡単にできるようになるといふふれこみで使っていたのです。ところがふたをあけてみると、それはもうどうでもよくなっていて、ランダムな初期値でも多分うまくいくといふことになっているのですが、でも、人間の脳でもそれなりの初期化はされているのでしょ。十年前のやり方は、アイデアは良かったのかもしれませんが、確かなやり方ではなかったといふ解釈をするのであれば、脳の初期化の部分をしっかりアルゴリズムとして解釈ができれば、今のディープラーニングのモデルでもかなりヒトの脳の初期化に近い状態ができていて、ある意味、数学の理論の限界を超える結果になり得る可能性はあり、そういうところを研究できるとおもしろいと思ひます。

(橋本(亮)) 今のオーバーフィッティングの問題なのではけれども、多分、再現性の問題だと思ひのです。実は全ての科学の領域で、それほど再現されていないのですよ、実際問題としては。でも、何となくAIでやるとすごく再現されていて、すごいパーセンテージで出ているようにみえる。

(杉山) 再現とはどういふことですか。

(橋本(亮)) 例へば、ある患者さんを診療すると、ある結果になったとします。その方法を使うと、違う患者さんが来られても同じような結果になる。それは普遍的に正しい事実であると思ひてしまいがちなのですけれども、実際、臨床研究だけでなく基礎研究でも再現されないものが多くあります。患者さん自身の自主性といふのも再現を妨げる一つの問題なのではけれども、そういうことがあるといふのが一つです。

それから、もう一つ、先ほどの進化に關する話の中で、人間は少ない経験でできるとのことでしたが、私は必ずしもそうではないと思ひています。精神科では、年齢を重ねて人生経験があると、それでわかることが多いので診療ができるといふことがあるのです。外科で手術のために手が動くかどうかといふことなら若いことが大事なのかもしれませんけれども、精神科ではそうではないところがあります。それはどういふことかといひますと、生まれてから今までずっと脳に情報が入り続けて学習し続けたことを、診療に使っているのです。何十年かけて、どのようにディープラーニングさせているのかはわからないのですけど、そういったことも考慮に入れると、もっといいものができるのではないかと思ひます。

(池谷) 今の意見に全く賛成で、人間でも2歳児ではオーバーフィッティングだらけですよ。発達

の段階で、いつからオーバーフィッティングしなくて社会的に有益な学習ができるのかということと全く一緒だと思います。そういう意味で先ほど石井先生がおっしゃった Transferability は鍵だと思います。イメージネットで使ったディープラーニングで言うのなら、初めてみるようなもの、例えば電気生理学的に記録された波形とかも判別できてしまうということと何となく関係があるように思います。

(岡田) では、まず一つ、進化の話ですけど、システム神経科学と機械学習を組み合わせるとするのは、機械学習に進化の知見をいれるということと同じだと思います。サルの視覚野は階層的で、それは多分、自然画像がフラクタル性をもっているからです。それを進化の過程で脳に取り入れている。早く学習できる理由は、進化の過程で、学習しやすい状況に持っていくということだと私は思っています。

(真野) 透明化の点から少しコメントさせていただきたいのですが、先ほどのオーバーフィッティングの進化の議論、要するに、脳はゼロから学んでいるわけではなくて、ある種できている回路があって、そこから入ってくるから学習できるというようなことをおっしゃっているような気がします。

先ほどの議論でまず一つは、脳の活動状態をかなり長時間にわたって記録する、かつ DecNef などを用いてレギュレーションを加えていくというようなスキームができていくという点もあります。そこにも透明化を加えるならば、やはりそういう、実験し尽くした個体を透明にして、そこで計測した細胞がどこにつながっていたかというようなところ、一連の流れになると一つ完結したような、機能と結びついた詳しいコメントにつながるのではないかというふうに思いました。

逆に言うと、透明化というのはそういった機能と結びつけていかないと、やはり死後脳を見ただけでは何もわからないというような気がしています。

もう一つ大事な点だと思われるのは、透明化した脳をイメージングすることで、どの細胞を見たかというのはかなり正確に特定できるということがあります。先ほど、データベース化していくというような話がありましたが、やはり、そういう作業を繰り返すことで一つ一つ細胞をはかり、どの細胞をはかったというのを正確に知った上でどんどん知識を蓄積していくことができると、本当に一つのよい、一貫した研究が遂行できるのではないかなと思いました。

(NISTEP スタッフ) 杉山先生に聞きたいのですけれども、先ほどのモデルとディープラーニングで導き出されるということについて明確に区別があって、ディープラーニングで学ばれたことがいずれハードウェアとして進化、準ソフト、ミドルウェア的なものとして多分発達してくるのかもしれないのですけれども、そのときに、そもそも論として、学習したこととモデルというものを二分しなければならないとか、あるいは、そうではなくて、モデルそのものが、実体論の結果としてより進化していくという内的なモデルというのは考え得るものなのかという、そのあたりの議論は哲学的にはあるのですけれども、どうなっているのかと。

(杉山) 我々の世界では、そういうことをきちんと考えたことがないのでお答えできるかわからないのですが、研究としては、今、分けて議論されています。それは数学的に扱いやすいからというのが理由かもしれませんが。一方で、モデルを変えながら学習していくというアルゴリズムも考えられますので、そういう意味では、モデルと学習を切り分けずに議論はできると思いますが、逆にそういうやり方は割といいかげんにつけているだけですので、うまくいくかどうかかわからないと思います。

今の機械学習と人間の学習をつなげるのは少し無理があると思っていて、さきほども分類問題の話題がありましたが、あえて言うなら、人間のいろんな学習とか認知機能とかのほんの一部を切り出して取り込むだけであり、それが人間の知能の全体と比べると本当に数ある機能のうちのほんの一部の単純化された部分だけですので、何かやっぱり全然違うものを組み合わせたらざるを得

ないところはありますね。

今、画像の認識ができたり、音声の認識ができたり、言語の理解ができたりと、いろいろなことが多少できつつありますが、それとて単発の各要素技術ができるようになっただけなので、そういうようなものと組み合わせて、高次の学習とは何かというのを考えて研究していく必要があるのかなという気がします。

(合原) ディープラーニングは、非線形写像をつくるという点ではモデル化のようなことはしているのですが、実際の脳は逆行性の結合とか、注意メカニズムとかもあるので、そこまで含めて構造を考えないと脳のモデルにはならないと思います。

初期化とか進化とか経験を積んでいる、そういう話がありますけれども、我々が期待しているのは、デベロップメントの脳科学研究、そこから得られる情報が結構多いのではないかと、それがお伝えしたいことの1点目です。

2点目に将来の夢を語ると、先ほど話題にでたウェアラブルでコンティニュアスにデータが計測できるというのは我々にとってはすごく魅力的で、DNBは、そういうデータがすごく必要です。時系列解析の多くの手法というのはモデルフリーなので、モデルフリーに必要な情報を入れていくことができます。

それから、もう一つコメントしておきたいのは、構造と機能という話がありましたけれども、機能には光と影があって、正常な機能と、それから異常な機能としての精神・神経疾患があるわけですが、今日お話したDNB理論は、正常から異常への変異という形だったので、逆もできるのです。以前、東京大学の水島教授とお話をした際、お医者さんにとっては治療する過程で病気が治るかどうかの予兆がとても重要とのことでした。もう少しで治るといことがわかったら、それはたいへんエンカレッジすることになると。つまり、健康から病気への遷移の予兆も重要なのですけれども、逆に病気から健康への遷移の予兆も非常に重要なのです。精神疾患の治療成績はどういう状況かわからないのですけれども、普通の病気であれば治るわけです。精神・神経疾患のほうも将来的に治るようになるのであれば、同じように、この治る予兆の検出も非常に重要だと思います。

(樋口(真)) 少し論点がずれるのかもしれませんが、改めて脳の老化ということを考えてときに、可塑性が欠如するとか、あるいはオーバーラーニングで非常にstiffな状態になっているというのが、いわば一つの老化になるかもしれません。例えば、脳の老化に対して、DecNefなどの強化学習で改善できればいいのですけれども、逆に可塑性が落ちていて改善できないということが、また老化の指標であるかもしれません。そのような場合、ニューロフィードバックでどこまで改善できるのか非常に興味があるし、改善できなければできないで、それはそれでまた一つの指標になるのではないかなという感じもします。そういう意味で、老化に伴う可塑性のデータや、オーバーラーニングによる流動性の低下が、果たしてモデル動物でどこまで再現できるのか、非常に気になるところです。

(松田) いかがでしょうか。せっかくですので、坂下企画官、一言、お願いします。

(坂下) 内閣官房健康・医療戦略室の坂下です。今日は長時間にわたって非常に興味深い議論に参加させていただいて、ありがとうございます。

各先生からプレゼンしていただいた話については、総合討論の中で議論が深まったと思いますので、私の方からは、今の立場からお話しさせていただければと思います。

菱山理事のほうからも話がありましたが、今、政府では健康医療戦略、医療分野の研究開発推進計画を掲げて研究開発を進めております。その基本的なコンセプトは、基礎から臨床までつないでいくということとして、菱山理事の話の中で、脳科学に関しては幾つかの課題があったかと思いま

す。

私の方からお話する 1 点目は、政策という観点からは、健康医療に関わる研究開発の戦略や計画の中でプライオリティをつけて、どういったところから研究を進めていけばいいのか考える必要があるということです。治療に結びつく研究が重要なのはいうまでもありませんが、その一方で、高齢化によって、医療費の増加を含めて種々の社会福祉や社会保障の問題がある中で、予防とか QOL を高めるとか、そういった研究開発へとだんだん軸足を移していく必要があるのではないかとといった課題が出ているかと思えます。

また、研究開発のプライオリティを判断するときに、医療現場でのニーズや社会のニーズなどを踏まえる必要があるのですが、その判断をするための支援や、それに関連する部分の研究が日本全体として見たときに不足しているのではないかという問題意識があると思えます。

今、このような議論をすると、今日いらっしゃる先生方のようにしっかり基礎研究を進めておられる先生方にとっては、基礎研究は大事ではないと言われてるように誤解されがちですが、実は全くそうではありません。研究開発のプライオリティを判断するときには、しっかりした基礎研究、サイエンスがベースとなるので、それなしに進めるのではないということを、しっかり言っていく必要があると思っています。

2 点目は、今日のほとんどの話は、脳科学でこれからどうやって研究を進めていくのかということに関してフロンティアの議論がされていましたが、こうした基礎研究を進めていくための政策の重要性です。例えば、DecNef とか、脳の透明化とか、いろいろな研究の話題がでましたけれども、そういう研究を突き詰めるとどういったことが実現できるのだろうかということ具体的に考えていく必要があります。AMED のもう一つの柱として非常に重要なことだと思っています。

基礎研究を進めていくためには、ピアレビューできちんと鍛えられた研究をもとに制度設計をすることが、政策上重要になると思います。その場合、政府がトップダウンで研究者に命じるよりも、研究者のコミュニティの中でしっかり議論をするボトムアップ的なアプローチが重要になるかと思えます。例えば今日の会合のような場でそういう雰囲気をつくり上げて、政府はそうした活動の支援に徹するべきなのではないかと思っています。

3 点目ですが、今日は脳科学と AI の話でしたが、実は正直に申し上げると、AI が脳研究においてどのくらい重要なのか、今日のお話を聞くまでは若干疑問でした。ほかのいろいろな分野と同様に、脳科学分野においても AI の必要性があり得るのか、あるいは、脳科学に特有な AI の優位性はあるのか、と考えていた次第でして、まだ分につかめていないところもありますが、今日の議論をお聴きして認識が深まったという感じがしています。

ただ、今日のいろいろなお話の中で、AI そのものの限界もあることがわかりました。精神科の医療現場で行われていることの中で、AI ができることはごくごく一部だということを認識しておく必要があると思っています。その限界をどう突破していくのか、今後より広く議論をしていく必要があると思えました。

少し抽象的な話になりましたが、今日はありがとうございました。

(松田) どうぞ。

(杉山) AI の研究と脳科学の関係についてですが、いろいろなサイエンスの分野で AI を使って研究を進めていこうという動きがありますので、そういう意味では、ニューロサイエンスの分野においても AI が必要とされていると思います。言い換えれば、AI のアプリケーションとして、いろいろなサイエンスの分野があり、脳科学はその一つなのです。一方、AI の研究者である我々からすると、脳科学と

その他の分野との違うところは、先ほどの繰り返しになりますが、AI そのものが脳科学から学ぶという逆方向の関係もあることなのです。AI 研究と脳科学とは研究開発の上で双方向性のあるという点が、特徴だといえます。

(松田) 今日は先生方に、非常に重要なご議論をいただきまして、ありがとうございました。

今回、脳科学とAIという大きなテーマのもとに、ヒトの疾患と正常というものの橋渡し、あとは機能と構造というものの橋渡しというものが出ましたけれども、その中で疾患の再定義とか、例えば機能の改善のようなものとか、これがAIから起こるという可能性もあると思いました。

(樋口(輝)) 大変長時間にわたってありがとうございました。

今日のお話で、例えば正常と異常の境界であるとか、連続的に変化している中においてどこで正常と異常とを分けるのかといった議論がありましたが、この議論は実に精神医学の中では永遠の議論でもあるわけです。私は、44年ぐらい前に精神科医になりましたけれども、精神科医になったはじめの時に、その議論が沸騰した時期がありました。その時に、私の恩師である東大の精神医学講座の臺弘(うてな ひろし)教授がこういう話をされました。

「君たちは、ヒロポンという薬を知っているか」。ヒロポン、覚せい剤ですよ、メタンフェタミンです。ヒロポンを打たれた患者さんが統合失調症と区別がつかず、ベテランの精神科医も診断を誤るということがあったそうです。臺先生はそれをヒントに、どういうことを発想されたのか。臺先生だけではなくたのですが、当時、松沢病院(現在の東京都立松沢病院)では、病棟の中にいて一日中じっと座って患者さんを見ていたのだそうです。その際、声は一切出さず、会話もしない。じっと見ていると、その行動に統合失調症とヒロポン中毒とでどこに違いがあるのか見えてきたそうです。臺先生曰く、精神科医というどうしても、思考であるとか感情であるとか、患者さんからの言葉でないと表現できないものを頼りにしがちであるけれども、必ずしもそうではない。患者さんの行動で客観的に捉えることができる場合もある、とのことでした。

さきほどの議論にありましたが、最近、AIの技術も含めて、そうした行動解析をしている研究者が精神科の中にいます。例えば、うつ病の患者さんの表情、言葉の数、動き、睡眠、全てこれを客観的に測定できるのです。これを全て測定して、患者さんがうつ病のときうつ病でないときでないときを比較しながら、あるいは、うつ病の患者さんとうつ病でない人を比較しながら、診断に持ち込もうと研究をしている人が出始めました。私は、44年前の出来事が、まさにここへ来て、こういう形で実を結ぼうとしていることに大変勇気づけられた思いがいたしました。それが今日の感想の一つです。

もう一つは、菱山理事が言われたことで私もはっと思ったのですが、基礎研究が進めば進むほど、臨床との間に相当距離ができてしまうのではないかということです。どんどん遠くなってしまうのではないかという感想を菱山理事ももっていらっしゃって、私もそれは感じる場所があります。ただ、今日の会合でこれだけ密度の高い議論をすると、恐らく臨床側も、あるいは基礎研究の先生方も、これは使えるかもしれない、これは臨床でもやれるかもしれないというポイントが幾つも出てくるような気がしていて、そういう意味で今日の会合の成果は非常に大きいのではないかと思います。なかなか学会の中でも、これだけの議論をする場には恵まれません。こういう機会をぜひまたつくっていただいて、そして、こうした議論が積み重なり、基礎研究と臨床との距離を埋めていくというか、距離は開いても私はいいと思うのですが、距離があっても、その中に共通に認識できるものが与えられれば非常にありがたいと思います。

どうもお疲れさまでした。

ありがとうございました。

謝辞

専門家ワークショップに参加された多くの専門家の皆様に深謝いたします。
加えて、専門家ワークショップに参加いただいた NISTEP の皆様にも深謝いたします。

調査体制、執筆担当

2019年2月現在

- 重茂 浩美 科学技術予測センター 上席研究官
(調査設計、本編第1～4章と資料編のデータ分析・とりまとめ、報告書執筆・全体とりまとめ)
- 本間 央之 科学技術予測センター 客員研究官
(本編第3～4章データ分析、報告書の確認・加筆修正)
- 鷺見 芳彦 科学技術予測センター 客員研究官
(本編第3～4章データ分析、報告書の確認・加筆修正)
- 矢口 雅江 第2研究グループ 研究員
(資料編データ整理・まとめ)
- 相馬 りか 科学技術予測センター 客員研究官
(資料編データ収集)
- 矢野 幸子 科学技術予測センター 客員研究官
(資料編データ収集、報告書レイアウト整備)

調査資料-280

「脳科学の推進に向けた革新的計測技術の開発と AI 等による解析の方向性—専門家ワークショップ検討結果—」
2019 年 2 月

文部科学省 科学技術・学術政策研究所
重茂 浩美、本間 央之、鷺見 芳彦、矢口 雅江、相馬 りか、矢野 幸子

〒100-0013 東京都千代田区霞が関 3-2-2 中央合同庁舎第 7 号館 東館 16 階
TEL: 03-3581-0605 FAX: 03-3503-3996

Future directions of the development of innovative measurement technologies and AI analysis
methods for the promotion of Brain Science –From the study of the expert workshop–

February 2019

Hiromi OMOE, Nakayuki HOMMA, Yoshihiko SUMI, Masae YAGUCHI, Rika SOMA, Sachiko YANO
National Institute of Science and Technology Policy (NISTEP)
Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT), Japan

<http://doi.org/10.15108/rm280>



<http://www.nistep.go.jp>