

基礎研究が支える

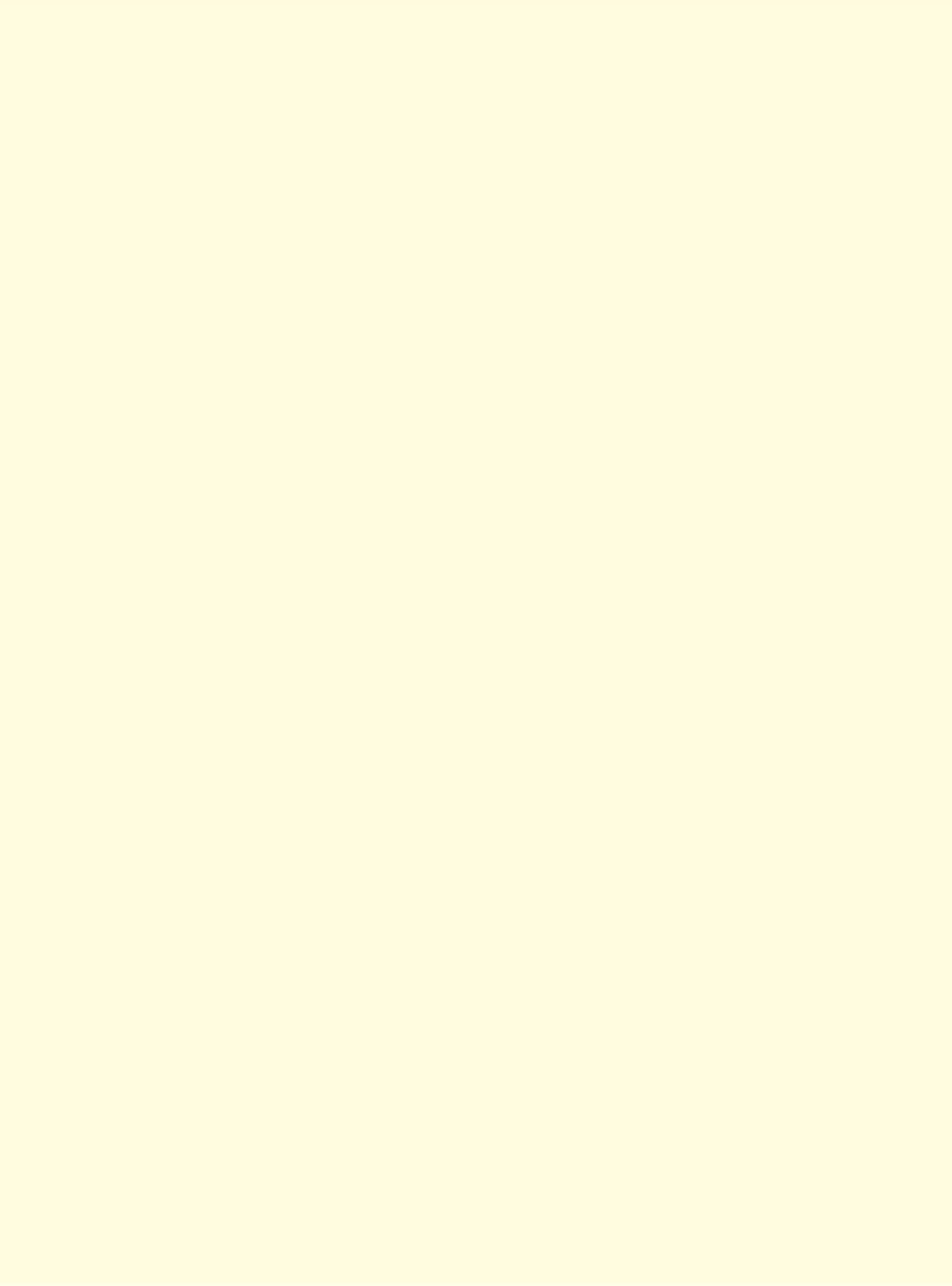
脳科学

第5回
脳プロ公開シンポジウム
報告書

日本発、
世界へ

2013年2月2日(土)開催 / 学術総合センター

主催: 文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」



開催に当たって

文部科学省では『社会に貢献する脳科学』の実現を目指し、社会への応用を明確に見据えた脳科学研究を戦略的に推進するため、脳科学委員会における議論を踏まえ、重点的に推進すべき政策課題を設定し、その課題解決に向けて「脳科学研究戦略推進プログラム」(「脳プロ」)を平成20年度より実施しています。

脳プロでは、本事業による研究成果や活動について、広く一般の皆様にご理解を深めていただくとともに、多くの御意見、御要望を頂くことを目的として、毎年、公開シンポジウムを開催しています。今回は、脳プロ開始から5年目を迎え本年度で終了する研究課題を中心に、その成果を御紹介するとともに、日本の脳科学研究の今後を考えるパネルディスカッションを行いました。これらの講演や体験展示を通じて、本事業の成果や活動に触れていただき、幅広い御意見を頂けると幸いです。

今後とも、皆様方の御支援・御協力を頂きますよう、よろしくお願いいたします。

開催日 2013年2月2日(土)

会場 学術総合センター

主催 文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」

参加人数 449名

日本発、
世界へ

目次

開会挨拶 | 文部科学省 p01

講演

基調講演 | 「基礎研究が支える脳科学 —日本発、世界へ—」 p02
中西 重忠 脳科学研究戦略推進プログラム プログラムディレクター

講演1 | 「脳の機能を明らかにして、失われた機能を代償し、回復する」 p04
川人 光男 株式会社国際電気通信基礎技術研究所 脳情報通信総合研究所

講演2 | 「BMI^(※1)がリハビリテーションに新たな可能性を拓く」 p10
里宇 明元 慶應義塾大学 医学部 リハビリテーション医学教室

講演3 | 「ウイルスベクター^(※2)を用いた霊長類の神経回路機能解析」 p16
伊佐 正 自然科学研究機構 生理学研究所

講演4 | 「遺伝子改変霊長類を用いた脳研究の最前線」 p22
岡野 栄之 慶應義塾大学 医学部 生理学教室

パネルディスカッション

| 「日本の脳科学は世界を変えるか」 p28
進行: 立花 隆 評論家・ジャーナリスト 東京大学大学院 情報学環 特任教授

閉会挨拶 | 津本 忠治 脳科学研究戦略推進プログラム プログラムディレクター p33

体験展示 | p34

※1 BMI:ブレイン・マシン・インターフェース。電気信号を使って脳(ブレイン)と機械(マシン)を相互につなぐ(インターフェース)技術です。

※2 ウイルスベクター:ウイルスの特徴である「外来遺伝子を細胞に導入する性質」を持った「遺伝子の運び屋」です。
元のウイルスとは異なり、人体の害となる「増殖性」や「毒性」を持たないように開発されています。



藤木 完治 (ふじき かんじ)
文部科学審議官



本日は、脳科学研究戦略推進プログラム(以下、「脳プロ」と呼ぶ)第5回公開シンポジウムに、このように多くの方に御参加いただき、心から感謝申し上げます。

人はなぜ考えることができるのか、意識とは何なのか、精神疾患はどのようにして起こるのか、脳はなぜ創造的に発想できるのかといった“脳”と“精神、心”の問題は、近代科学で論じられる以前から続く人類最大の謎の一つです。

これまで多くの優れた研究者がこの謎に挑んできましたが、脳と心の働きは深遠でありにも広範であるため、一部分だけを見て全体像を論じるという状況でした。ところが20世紀後半になると、物理学、計算幾何学、分子生物学の進歩や、新しい計測方法、分析方法が開発されたこと及び、1990年に米国が20世紀最後の10年を「Decade of the Brain(脳の10年)」と定めたのを契機に、欧州でも脳科学研究が盛んに推進されるようになり、全世界で“脳”と“精神、心”の解明への期待が高まってきました。

当時、我が国でも、行政、多くの科学者共に、脳こそが21世紀の科学の最も重要な対象であるとの思いを抱いた、20世紀最後の10年ではあったと思います。そこで伊藤正男先生、金澤一郎先生、中西重忠先生といった最先端の研究者の方々と、脳科学研究にどのように取り組むべきかの熱い議論を交わしたことを思い出します。その際に取りまとめられた“脳科学の時代”という報告書を受け、「脳科学研究開発の戦略目標タイムテーブル」が策定され、様々な脳科学研究の支援プログラムが立ち上がりました。我が国における脳科学研究の戦略的推進の幕開けです。我が国初の脳科学総合研究機関として理化学研究所内に設立された脳科学総合研究センターも、脳科学研究推進体制の整備の一つであり、脳プロも元を辿ればこの脳科学研究の支援プログラムの発展系と言えます。

その後の脳科学研究を取り巻く環境の急速な発展もあり、脳科学研究は飛躍的にスピードアップしました。しかし、“脳”と“精神、心”の領域は、まだ未知の領域の方が多いのが現状だと思えます。

また、医療の側面から見てみますと、我が国では、国策として平成17(2005)年より4疾患(がん、心疾患、脳卒中、糖尿病)への対策を推進してきました。しかし、精神疾患を患っている国民は300万人以上とも言われているため、昨年医療計画が見直され、精神疾患を加えた5疾病が対象となりました。昨年策定された「医療イノベーション5か年戦略」の中でも、精神疾患に対応していくためには脳科学研究の推進が重要であると明確に書かれております。

これらを踏まえ、人間性を尊重した社会作りのためには、精神や心、それを生み出しているであろう脳の働きの問題の理解が必須と言え、脳科学研究はますます極めて重要な役割を担っていると考えられます。

本日は、最新の脳科学研究の状況や戦略、研究成果をどのように社会や医療に対し還元できるのかについてお話いただき、また、パネルディスカッションでは、活発な議論となることを期待しております。

また、本日会場にお越しの小・中・高・大学生の皆様方に向けて、本日のシンポジウムを通じて脳科学研究は面白いと少しでも感じ、そして今後の将来を考える際に、脳の謎に挑戦しようと考えていただける方がいらっしゃれば本当にありがたく思います。本日は脳以外の様々な分野の専門家もお越しのことと思います。異分野の交流こそ、新しいひらめき、新しい発想、そしてイノベーションにつながる大事な機会ですので、ぜひ本シンポジウムを活用していただければと思います。

脳の研究は、国民の皆様方の御理解と御支持があつてこそ推進できるものと考えております。

最後に、日本の脳科学研究が大いに発展するとともに、その中から医療や社会へ還元されるイノベーションがたくさん出されること、そして社会に元気がみなぎってくるような成果が、脳科学の分野から得られることを心から祈念いたしまして、開会の御挨拶とさせていただきます。



基調講演 基礎研究が支える脳科学 ―日本初、世界へ―

中西 重忠 (なかにし しげただ)

脳科学研究戦略推進プログラム プログラムディレクター

《略歴》

1966年 京都大学医学部卒業。1971年 京都大学大学院医科研究科修了、米国国立衛生研究所客員研究員。
1974年 京都大学医学部助教授。1981年 京都大学医学部教授。1999年 京都大学大学院生命科学研究所教授を併任。2005年4月より公益財団法人大阪バイオサイエンス研究所 所長。



● 脳プロの目的

本シンポジウムを始めるに当たって、脳科学研究戦略推進プログラム(脳プロ)について簡単に御説明させていただきます。我が国は、高齢化社会、また非常に複雑化した時代を迎えています。脳プロは、現代社会が抱えている様々な問題を脳科学の観点から克服することを目標に、「社会に貢献する脳科学の実現」を目指し、社会への還元を見据えた脳科学研究を推進しています。平成20年に開始した課題A、B、Cを皮切りに、現在、A～Gの七つの課題がそれぞれ研究を進めています(図1)。

次に、私がプログラムディレクターを務めています課題A、B、Cについて御説明します(図2)。課題A、Bは、脳情報の計測により脳のメカニズムの理解を深め、それに基づいて脳機能をサポートし、身体機能の回復・補完を可能とする「ブレイン・マシン・インターフェース(BMI)」の開発を

目指す研究です。課題Cは、ヒトの脳と類似した高次な脳機能を持つ霊長類を対象に、最新の遺伝子工学を用いて、脳科学研究に役立つ霊長類モデル動物の開発を目指す研究です。最終的には、これらの研究開発を通して、精神・神経疾患の原因解明や予防・治療法の基盤を構築し、医療・福祉のみならず、国民の生活の質(QOL)の向上に寄与することを目的としています。

● ヒトの脳機能解明に向けて

1980年頃からの遺伝子研究の急速な進展により、生命現象の多くは分子レベルで解明されつつあり、また、近年の遺伝子工学、分子生物学の発展により、脳の機能分子も明らかにされ、この面からの脳機能の理解も飛躍的に進みました。記憶・学習・不安・恐怖・感覚・運動などの脳機能

脳科学研究戦略推進プログラムの概要

- 現代社会が直面する様々な問題の克服に向けて、脳科学に対する社会からの期待が高まっている。
(例 アルツハイマー病など認知症患者数：約200万人、うつ病などの気分障害患者数：約104万人、自殺者数：毎年約3万人)
- そのため、「**社会に貢献する脳科学**」の実現を目指し、社会への応用を見据えた脳科学研究を戦略的に推進する。

情報脳	課題A・B (H20-24) ブレイン・マシン・インターフェース(BMI)の開発	脳の情報を計測し、脳機能をサポートすることで、身体機能を回復・補完する技術を開発	社会への応用を見据えた研究
社会脳	課題D (H21-) 社会的行動を支える脳基盤の計測・支援技術の開発	社会性障害(自閉症、統合失調症等)の解明・診断等に資する先導的研究	
生涯健康脳	課題E (H22-) 心身の健康を維持する脳の分子基盤と環境因子	うつ病や睡眠障害、認知症等の予防・治療法に資する基礎・基盤研究	
健康脳	課題F (H23-) 精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究		
基盤技術開発	課題C (H20-24) 独創性の高いモデル動物の開発	遺伝子工学を駆使し、脳科学研究を飛躍的に向上させるモデル動物を世界に先駆け開発	脳科学の基盤
神経情報基盤	課題G (H23-) 脳科学研究を支える集約的・体系的な情報基盤の構築	複雑かつ多階層な脳機能を解明するために、脳の多種類・多階層情報を集約化・体系化した技術基盤を構築	

これらの研究開発を通して、精神・神経疾患の原因解明や予防・治療法の基盤を与え、医療・福祉のみならず、国民の生活の質の向上に寄与

図1 脳科学研究戦略推進プログラムとは

課題A・B：BMIの開発

ブレイン・マシン・インターフェース(BMI)とは、脳の情報である電気信号を取り出し、利用することで、脳(ブレイン)と機械(マシン)をつなぐ(インターフェース)技術のことです。

研究項目

- 運動出力型BMI：侵襲型、非侵襲型
- 感覚入力型BMI：人工内耳、人工視覚、人工触圧覚等
- 直接操作型BMI：脳深部刺激、脳表面の刺激、非侵襲的な刺激
- BMI要素技術の開発
- 脳内情報の解読にかかわる技術
- 双方向信号制御技術

課題C：モデル動物の開発

モデル動物とは、研究に有用な動物のことです。モデル動物の遺伝子を人工的に操作し、その影響を調べることによって、遺伝子本来の働きや疾患の解明、更には治療法の開発を進めようとしています。

研究項目

- 革新的な高次脳機能研究への展開に有用な霊長類モデル動物の開発
- トランスジェニック マーモセットの開発
- ウイルスベクター等による中枢神経系への*Din vivo*遺伝子導入技術等の開発

図2 課題A、B、Cの研究項目

は生存に必須であり、これらの神経系の構成やメカニズムは、様々な動物種において共通です。これまでに、マウスなどのげっ歯類を対象とした研究で、これら動物間で共通の脳機能の機構に関しては、遺伝子・細胞・ネットワーク・個体、全ての階層において理解が可能となってきました。また、マウスの脳機能のうち、動機・意欲・注意力などの精神活動もある程度解析が可能です。感情・思考・意識・言語・コミュニケーション・利己的な行動・利他的な行動といったヒトに特徴的な高次な精神活動を解析することは極めて困難で、例えば、マウスの喜びや悲しみを動物行動学的に解析することは非常に難しいと言わざるを得ません。

また、ヒトの脳疾患は、機能的な障害が長年にわたることで発症する例も多いため、発達・成熟・老化の各時期における破綻と、それによる精神・神経疾患、複雑な社会における環境因子による問題等を、約3年しか生きられないマウスで解析することは難しいという問題があります。さらに、前述の通り、マウスでは高次脳機能の解析が難しいため、精神活動・社会活動に障害を来す疾患の解明及び新たな診断・治療・予防の開発には、ヒトの高次脳機能を対象にした研究の支援が必要となります。

ヒトを対象とした研究では、近年、機能的磁気共鳴画像法(fMRI)やポジトロン断層撮影法(PET)といった、非侵襲的(生体に傷害を与えない)手法で脳機能を解析する技術が大きく発展しました。しかし、個人間での変化の差異や解像度の問題から、相関関係を示すことはできても、本当に脳の機能を表しているのかどうかという因果関係を明らかにするには、なお多くの問題が残されています。そこで、我が国独自の新技术を開発し、複雑な高次脳機能を解明することを目的として、脳プロ課題A、B、Cが発足しました。

● 日本発の新しい技術による脳科学研究の未来

我が国は、ロボットを初めとした工学的な新技术の開発に関して世界の先端を進んでいます。脳科学とこれらの情報工学、機械工学技術を融合・活用することにより、脳機能の解析や身体機能の回復・補完を推進する目的で、脳プロ課題A、BではBMIの研究に取り組んでいます。現在、運動を回復・補完するBMIの開発や、視覚系の補助、あるいは脳情報の解読によってその脳情報をコントロールするようなBMIの開発も進めています。

また、近年、大量の遺伝子シークエンス(配列)解析の迅速化と、情報工学の進展による大規模データの処理技術が進み、今までは難しかった遺伝的な素因の解析が可能となりました。脳プロ課題Cでは、最近の進歩を踏まえ、新たなトランスジェニックによる遺伝子導入や、ウイルスベクターを用いた遺伝子改変技術の開発を進め、世界で初めて遺伝子工学的な手法を霊長類へ適用することに成功しました。これらの成果により、霊長類による遺伝子研究が今後更に発展していくと期待されます。

こういった研究が進むことにより、脳情報の原理を解明することも可能になると考えています。

● おわりに

BMIの開発及び霊長類モデル動物の開発は、共に世界をリードする先端的な研究として進んでいます。その特徴を最大限に利用し、日本の研究から新しい脳科学研究、あるいは脳疾患の研究を進め、今後、社会への還元に至るような基礎研究を進めていければと思います。

今年度で課題A、B、Cの3課題が5年間のプログラムを終了しますが、これまでに多くの重要な研究成果が報告されてきました。本日は、その中から代表的な成果を4名の研究者にお話しいただきます。



講演 1 脳の機能を明らかにして、失われた機能を代償し、回復する

川人 光男 (かわと みつお)

(株) 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・ATR フェロー

《略歴》

1976年 東京大学理学部物理学科卒業。1981年 大阪大学大学院博士課程修了。同年助手、1987年 同講師。1988年 ATRに移る。2003年よりATR脳情報研究所所長、2004年 ATRフェロー、IEICEフェロー。2010年より現職。



Point

- ブレイン・マシン・インターフェースは、失われた機能を代償・回復する、システム神経科学の応用分野です。
- 50年間にわたる基礎研究の積み重ねの末、現在は応用研究とその成果が花開いています。
- 患者さんのコミュニケーションを助け、精神・神経疾患を治療することが可能になります。

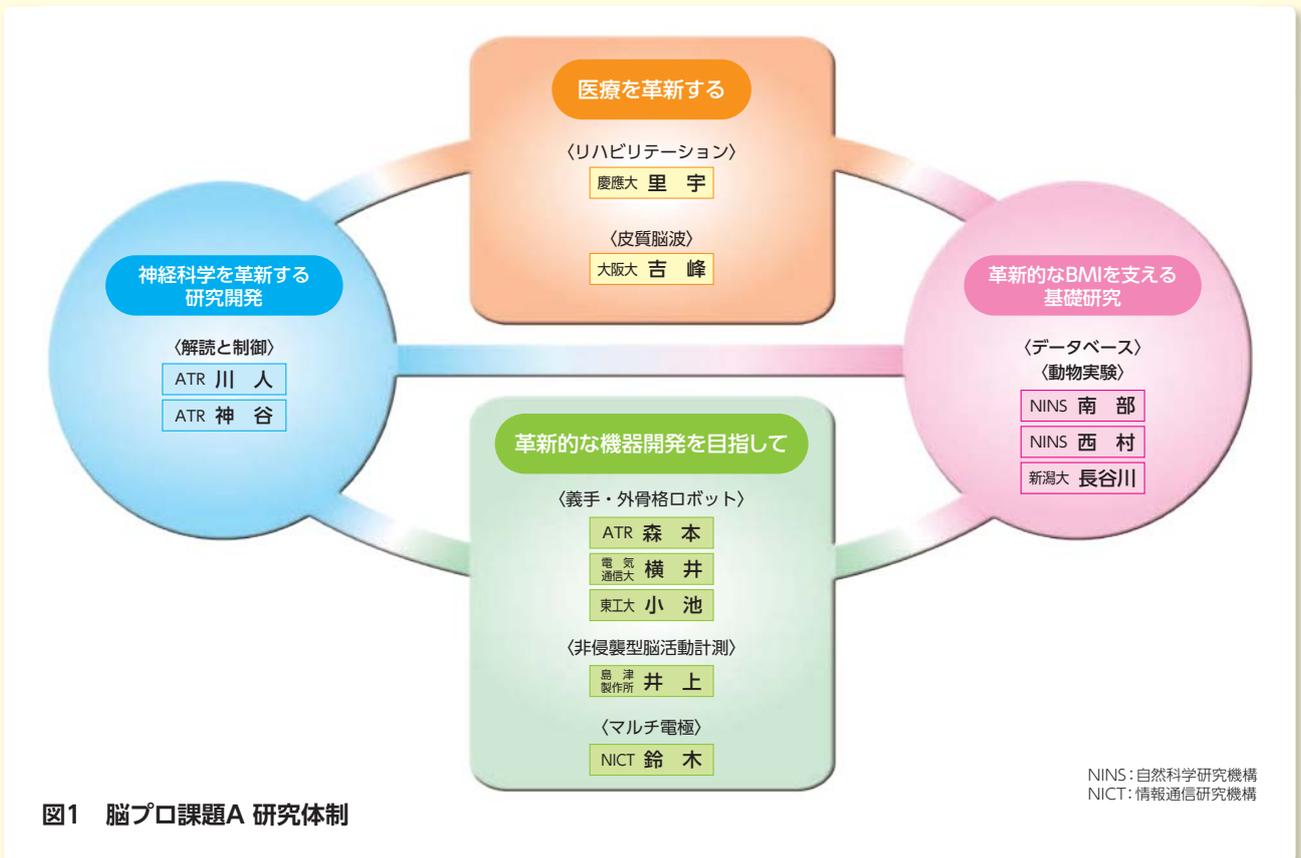
● BMI 研究とは

本日は、脳の基礎研究がどのような形で社会に貢献するかについてお話しします。ブレイン・マシン・インターフェース(以下、「BMI」と呼ぶ)について医療行為を中心に定義しますと、脳の感覚・中枢・運動機能を電気的な人工回路で補綴・再建・増進するものであると言えます。SF映画のおとぎ話のように聞こえるかもしれませんが、人工感覚型のBMIに関しては、実は1980年代から人工内耳が実用化されており、既に世界で数十万人の方が聴覚を回復

されています。

まず、米国の研究成果を御紹介いたします。ブラウン大学のDonoghueらのグループは、脊髄損傷で首から下が全く動かない患者さんの大脳皮質に、4×4mmの非常に小さな剣山型の電極を埋め込む慢性臨床治験を2004年頃から始め、患者さんの意思でコンピュータのカーソル、あるいはマウスのボタンクリックをコントロールできたという成果が2006年に英国科学誌「Nature」の表紙を飾りました。

一方、我が国では、平成20年度より開始された脳科学研



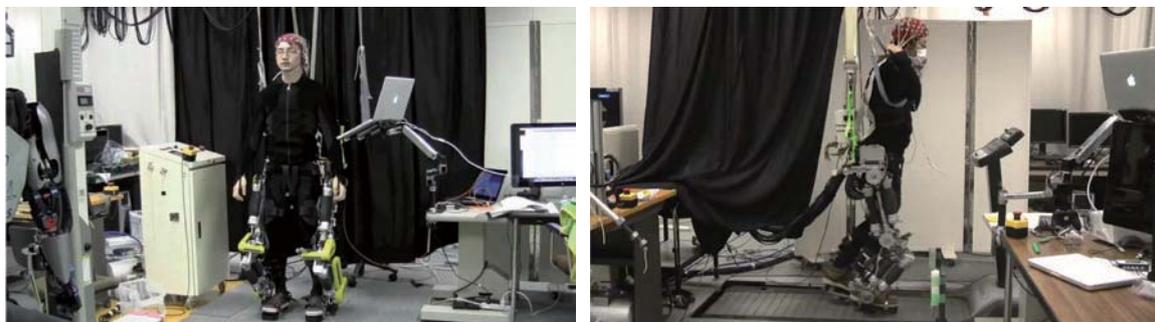
究戦略推進プログラム(以下、「脳プロ」と呼ぶ)の課題B・大阪大学の不二門尚教授と奈良先端科学技術大学院大学の太田淳教授らが、米国やドイツとは異なった電極の置き方で非常に安定した人工網膜の開発を進めており、実用化の一手前まで来ています。また、課題Aで取り組んでいる、失われた運動機能やコミュニケーション機能を回復する研究も大変進んでおり、大阪大学・慶應義塾大学は臨床応用、電気通信大学・情報通信研究機構・島津製作所・東京工業大学はロボットや電極、非侵襲の脳活動計測システムを開発しています。自然科学研究機構と新潟大学では、サルやラットなどの動物実験の面からBMIの開発を支援していただいています(図1)。

大阪大学・電気通信大学・ATR共同で開発してきた低侵襲型皮質脳波BMIは、脳外科の手術は必要ですが、脳そのものに針電極を刺すことはなく、脳の表面にシート状の脳波電極を置いて脳活動を計測します。そこから得られた情報を読み取ることで、義手ロボットの肩や肘の制御、さらに物をつかんで離すといったようなことが可能になりました。この方法は、米国で開発されている、脳に直接電極を刺す方法(侵襲型)に比べて電極の安定性が非常に良く、サルでは2年近く電極が維持されます。ヒトでの研究でも、埋設している間は安定して脳活動を計測でき、初回に設定したロボットアームへのプログラムを、再度設定することなく、4日後にも全く同じ設定でロボットアームを制御できると

ということが分かりました。これは、米国などで開発されている侵襲型BMIとは異なり、非常に大きな強みです。ただし、患者さんの後頭部からワイヤが出ており感染症などの危険性があることから、引き続き、大阪大学・ATR・情報通信研究機構等が協力し、全てのコンポーネントを体の中に埋め込むことができる装置を開発してきました。無線や電池はお腹の中に、アンプの部分は頭蓋骨の中に、そして電極は脳の表面に置くシステムを開発し、自然科学研究機構で実際にサルに埋め込み、数日間にわたって脳の活動が計測できることを一昨年に確認しました。現在、このシステム全体の小型化の開発を進めています。

慶應義塾大学の里宇明元教授、牛場潤一准教授らのグループでは、手や指といった上肢のBMIリハビリテーションの研究を行っています。また、ATRの森本淳室長らのグループは、脳卒中で歩けない、あるいは姿勢も維持できない下肢麻痺の方のために、全体重を支え、その方の脳活動に基づいて運動制御できる外骨格ロボットを開発し、村山医療センターで昨年患者さんへの臨床試験が行われました(図2)。

さて、これまで御紹介したBMIですが、成功した理由を考えてみますと、大きく三つあると考えられます。一つ目は、これまでに積み上げられた神経科学の生物学的な知識です。これにより、運動制御をしようと思えば、大脳皮質の運動野から記録を取ってくることになります。二つ目は、



病院でのリハビリテーション

自宅での自立支援とトレーニング

麻痺の回復による生活の質(QOL)の向上



機能代償
(100%アシスト)

機能回復
(0%アシスト)

自律制御技術を基盤とした機能代償から機能回復へのシームレスなアシスト制御の実現を目指す

図2 外骨格ロボットを使った運動支援の今後：脳信号による制御

中西先生もお話しされた通り、工学のIT技術の発展、特に、デコーディング技術(脳の信号をコンピュータで解析することにより、脳の中でどのような情報が表現されているかを解読する技術)の進歩です。三つ目は、デコーディング技術で読み出した情報をもう一度視覚や聴覚あるいは報酬で患者さんにフィードバックし、脳の中の回路を組み替えるというニューロフィードバック技術の進歩です。デコーディング技術やニューロフィードバック技術は、今後、精神・神経疾患の診断や治療方法にも応用できるのではないかと考えています。

● デコーディング技術の応用と可能性

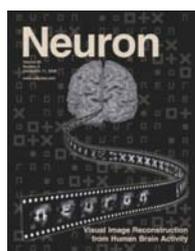
ATRの神谷之康室長らのグループの成果に、ヒトの脳活動を非侵襲に測定する機能的磁気共鳴画像法(以下、「fMRI」と呼ぶ)という計測方法を使用したデコーディングの開発があります。私たちの大脳の後ろの部分では視覚情報が処理されていますが、その領域のfMRIの信号をデコーディング手法で読み取ることによって、被験者が見ている白黒の画像あるいは文字をその方の脳活動パターンから画像として復元することができました(図3)。ただ、この画像は10×10画素の白黒画像ですが、一人のユーザーからはたかだか400枚ぐらしか獲得できません。ところが、実際はどれだけの画像の可能性があるかというと、100画素の一つずつが白か黒の二つの状態を持ちうるので、2の100乗、大体、10の31乗通りもあります。ですから、10の31乗の組み合わせを僅か400枚から当てなければなりません。そこが非常に難しいのですが、それを神谷室長らは、モジュラーデコーディングという神経科学の知識と、本当に大切な情報だけを取り出してくるスパース推定というIT技術を使って解決したわけです。ITの分野の進歩は非常に速く、カリフォルニア大学の西本らが関連した技術でカラー動画を推定することに成功しています。また、脳プロにおいても、神谷グループは今年、夢に出てきた画像を予測判定することに成功しました。(Horikawa et al, Science, 340(6132): 639-642, 2013)

さらに、スパース推定のデコーディング技術を応用することで、精神疾患の一つである自閉症について、病気にかかっているかどうかを判別することもできることが分かってきました。これは、昭和大学と東京大学との共同研究として取り組んでいます。まず、自閉症の患者さんと健康な方の、何もしないでぼうっとしている時の全脳の脳活動を計測します。次に、解剖学的に脳の中に93個の領域を定義して、その領域間の機能的な結合を脳活動の信号の時間相関で決定します。200人弱のデータで93領域を決めると、各領域の結合の数は、 $93 \times 92 \div 2$ で、約4,000個の結合が得られます。この約4,000個の結合の強さにおいて、少ない数の特徴を抽出することで、その方が自閉症かどうかを判別できます。しかし、4,000個も結合があると、僅か200人のデータでは見付け出すのは難しく、1万人から10万人のデータが必要になります。そこで、スパースデコーディング技術を用いると、4,000個の中から本当に大切な結合を絞り込むことができ、自閉症か健常かを診断するには僅か21個の結合で十分であるということが分かりました。

これまで、自閉症の方は領野間の結合が弱いのではないかというアンダーコネクティビティ仮説が有力でしたが、スパースデコーディング技術により、その仮説は支持されず、全体としては抑制性結合に偏っているという特徴が明らかとなりました。また、健常者との違いが見られた領域として、運動制御や強化学習と関わりのある小脳や大脳基底核という部位がかなり含まれていることが明らかとなりました。

次に、このスパースデコーディング技術を用いた判別の正確さ(診断オッズ比)を出してみると、13.5になりました。これは、非常に高い値です。例えば、2009年の「Nature」に、ゲノム上に存在する一塩基多型を網羅的に調べ、自閉症の発症との関連を解析したゲノムワイド関連解析研究が報告されており、そこに出てくる、一番性能が高い一塩基多型を用いても、診断オッズ比は1.19でした。

また、私たちは、測定機器も実験プロトコルも全く異なる3か所で測定したfMRIのデータから、約8割の判別率で自閉症の方かそうでないかを予測することができるように



被験者に提示している画像・文字



被験者の脳活動により再構成された画像・文字



Miyawaki et al, Neuron 60(5): 915-929, 2008

図3 モジュラーデコーディングとスパース推定によるfMRIからの視覚像再構成

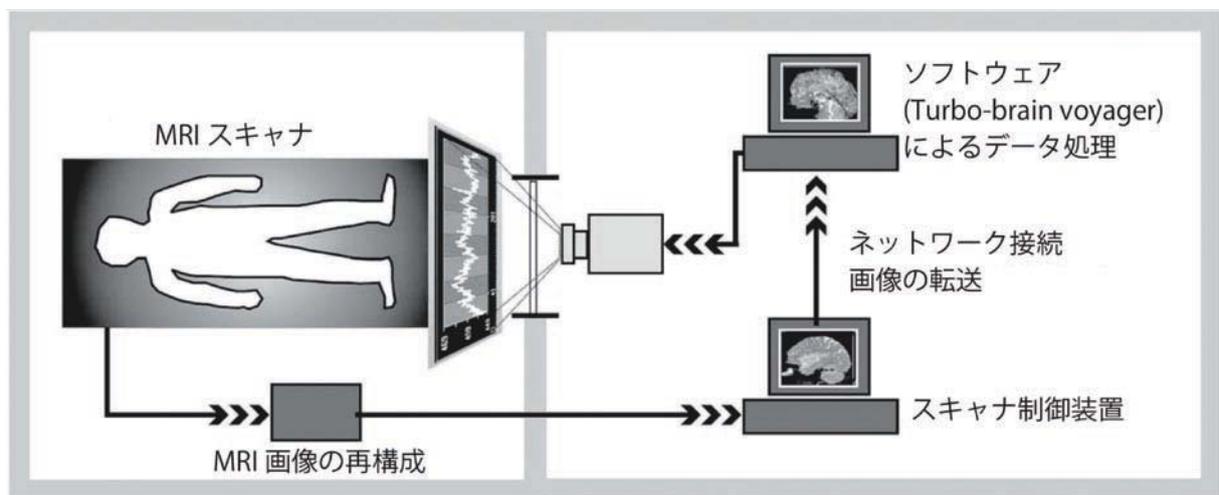
なりました。さらに、米国で測定されたデータに対し、66%の正答率で判別を行うこともできました。これは、太平洋、人種、国を超えた完全な汎化です。このような方法により、疾患の判別に非常に貢献する結合を選定することが可能となったことから、これから新たな科学的な知見、更には新しい治療法を生み出すことができると考えています。

●ニューロフィードバック技術

次に、ニューロフィードバックに話題を変えたいと思います。この10年間に、ニューロフィードバックが慢性疼痛

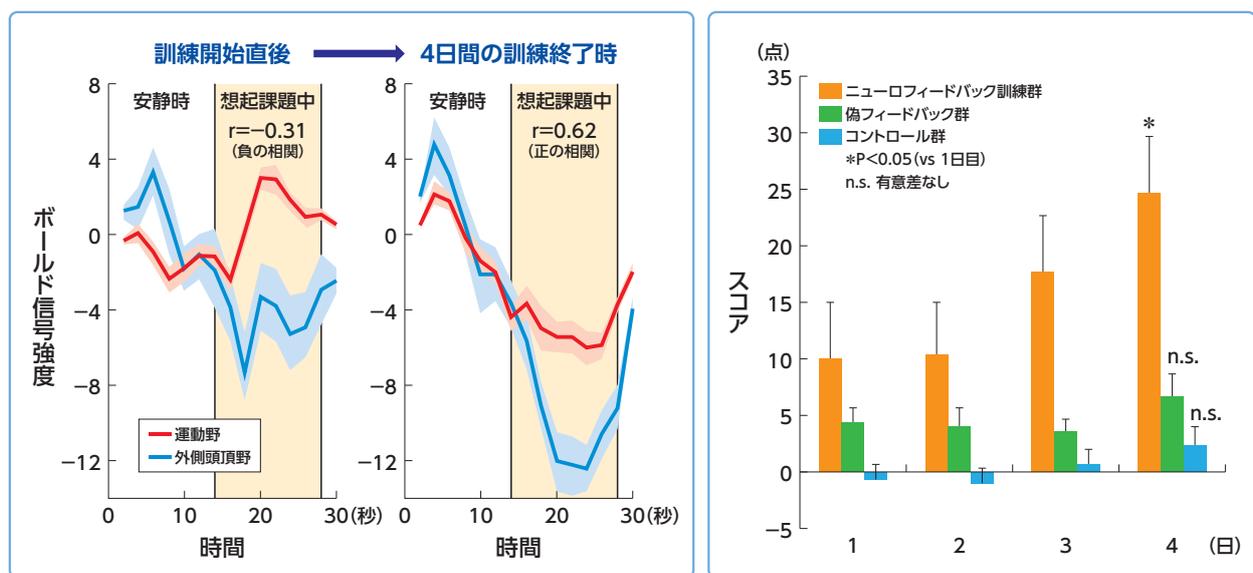
やパーキンソン病の治療に有効であることを示す研究結果が報告されるようになってきました(図4)。

私たちは、脳の中のある領野とある領野の結合をニューロフィードバックで変更できるのではないかと考え、健常な被験者の方に、デフォルトモードネットワークと呼ばれるネットワークの一つの領野と運動野の間の機能的な結合を点数として戻して、「この点数を上げてください」という訓練課題を4日間にわたって行いました。そうすると、最初は負の相関をしていた二つの領野間の結合が、4日間の訓練後には正の相関をするようになりました(図5左)。また、ニューロフィードバック訓練を行った被験



Weiskopf et al, NeuroImage 19(3): 577-586, 2003

図4 ニューロフィードバックによる神経疾患の新しい治療方法



(福田めぐみ、今水寛)

図5 ニューロフィードバック訓練による領野間の結合変化

者群においてのみ、二つの領野間の結合が統計的に有意に変化していました(図5右)。これは、デフォルトモードネットワークの中に含まれる外側頭頂野とタスクポジティブネットワークに属する運動野間の最初の負の相関を、被験者は自分の意思で正の相関に変えることができたということになります。実は、この2領野間の結合変化というのは、ニューロフィードバック訓練後、2か月間にわたって安静状態でも、デフォルトモードネットワークと運動制御のネットワーク全体にも広がり、保持されるということが分かりました。

また、ニューロフィードバックは、2領野間の結合の変更だけでなく、特定の領野のボクセルの空間パターンを変えることにも使われます。知覚学習が脳の中のどこで行われているかに関して15年間の論争がありました。私たちはそれを解決するために、デコーデッドニューロフィードバック法という技術を考案し、視覚刺激を与えず

にニューロフィードバックするだけで、意識せずに学習ができるかどうかを調べました。

被験者にはフィードバック訓練とその前後に視覚テストを行ってもらい、フィードバックによる学習効果を確認しました(図6)。また、フィードバック訓練としては、「自分の脳活動を操作して、このフィードバックの報酬信号を大きくしてください」と指示しました(図7)。その時、被験者のfMRI脳活動を第一次視覚野、第二次視覚野から取り出し、脳活動がある傾きの縞模様を見ている時に近くなると、より大きいフィードバック(報酬信号)を与えるということを繰り返すと、この訓練した方位についてのみ知覚の課題の成績が上がりました。つまり、第一次及び第二次視覚皮質の脳活動は、視覚知覚学習を引き起こすのに十分であり、かつ、視覚意識も視覚刺激もなしに、学習が起きると言えます。

これらから、脳活動の変化により、行動が引き起こされ

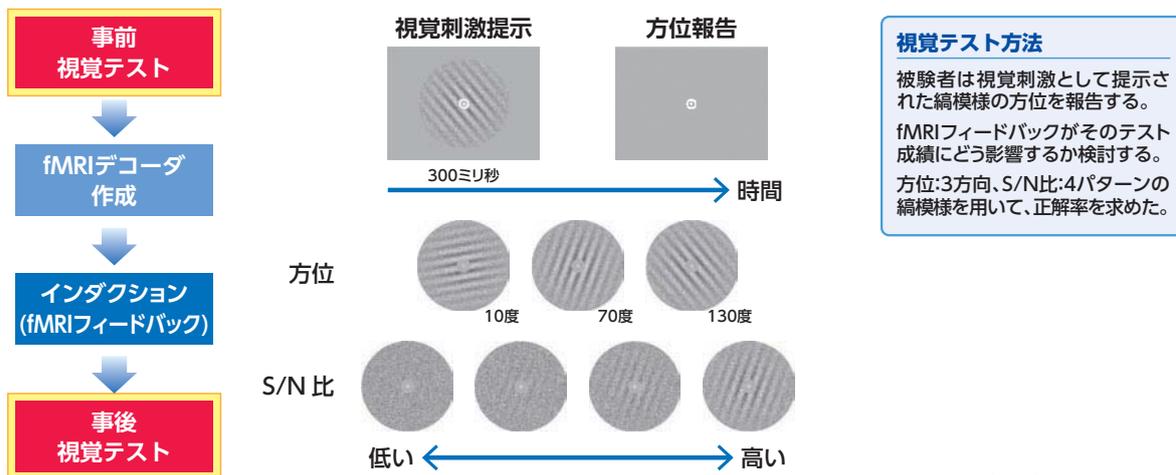


図6 デコーデッドニューロフィードバック法による知覚学習

Shibata et al, Science 334 (6061): 1413-1415, 2011

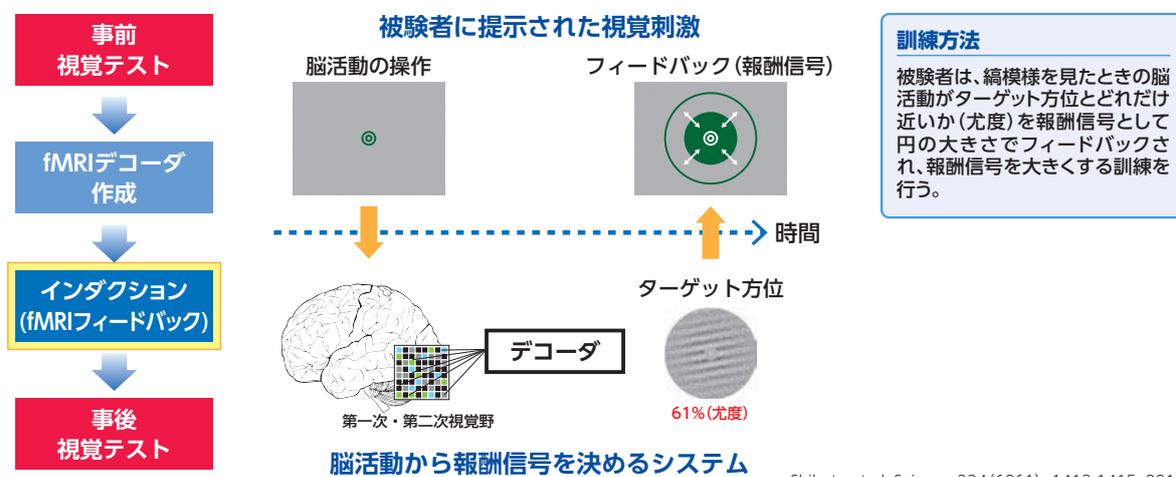


図7 デコーデッドニューロフィードバック訓練

Shibata et al, Science 334 (6061): 1413-1415, 2011

たということが示され、脳活動=原因、行動=結果という、因果関係が証明されたことになりました。また、脳活動を操作することにより、行動を制御する方法論として、とても重要な技術であると考えています。

● BMI の精神・神経疾患への応用

私たちは、BMIの技術を使って、失われた運動やコミュニケーション能力を代替・補償することに既に成功しています。デコーディッドニューロフィードバックあるいは結合ニューロフィードバック技術により、長期間にわたって行動と脳内ネットワークが変更可能であり、スパース推定の方法を用いて、自閉症の患者さんと健常者のバイオマーカー(生物学的指標)を信頼度高く構築できます。また、脳卒中の患者さんの治療を助けるということにも成功しています。これらのことから、これからは、精神疾患や神経疾

患の全く新しいタイプの治療法として、BMI技術が使えるのではないかと考えられるわけです。その治療法とは、まず、fMRIデータにバイオマーカーとしてのスパース・ロジスティック・リグレッションの判別器をリアルタイムに適用して、ある時点での脳内ネットワークが自閉症型か、あるいは健常型になっているかを数値化します。この数値を被験者に提示して、被験者はなるべく自分が作り出す健常パターンが継続するように努力してもらうという治療法です。例えば健常者を100点、典型的な自閉症者をゼロ点として今80点にある患者さんに、80点を継続するように努力していただくと、患者さんの脳のネットワークがより健常型に近づくのではないかと考えられます(図8)。私は、このような構想で、これからさらに、過去5年間の脳プロで得られた成果を発展させていきたいと考えています。

御清聴、どうもありがとうございました。

fMRIデータにリアルタイムでバイオマーカー(SLR判別器)を適用し、ある時点での脳内ネットワークのASD-HC状態を数値化し、被験者に呈示して、健常パターンを誘起してもらう助けにする

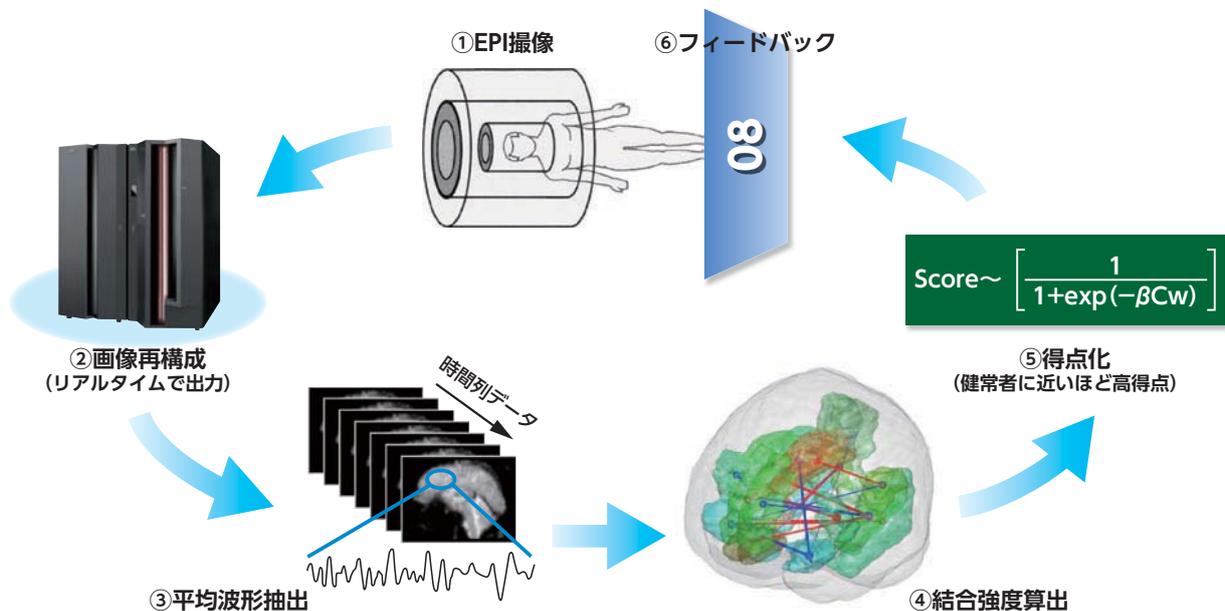


図8 デコーディッド結合ニューロフィードバックの精神疾患治療への応用可能性

講演 2 BMIがリハビリテーションに新たな可能性を拓く

里宇 明元 (りう めいげん)

慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室 教授

《略歴》

1979年 慶應義塾大学医学部卒業。1984年 米国ミネソタ大学リハビリテーション科レジデント研修。1987年 日本リハビリテーション医学会リハビリテーション科専門医取得。1989年 医学博士号取得（慶應義塾大学）。2002年 慶應義塾大学医学部助教授。2004年より現職。2008-2012年 日本リハビリテーション医学会理事長。



Point

- 革新的医療技術の実用化は、肢体不自由者の生活の質(QOL)の向上と社会参加のために重要です。
- 脳波BMIにより、インターネット上の仮想世界のキャラクターを操作することに成功しました。
- BMIリハビリテーションにより、重度上肢麻痺の回復が得られる可能性が示されました。

私は、リハビリテーション医学を専門としている臨床家の立場から、リハビリテーション(以下、「リハビリ」と呼ぶ)に新たな可能性を拓くブレイン・マシン・インターフェース(以下、「BMI」と呼ぶ)の開発に取り組んでまいりました。

本日は、まず慶應義塾大学におけるBMI研究の概要を、次に、体が不自由な方の失われた機能を補うためのBMI(機能代償型BMI)及び上肢(腕や手)の麻痺の回復を促すためのBMI(機能回復型BMI)でこれまでに得られた成果を御報告し、最後に、現在進行中の研究について御紹介します。

● 慶應義塾大学におけるBMI研究

先ほど川人先生がお話しされたように、課題Aはそれぞれの研究機関が独立して成り立っているものではなく、全国の研究機関が連携して研究に取り組んでおり、我々の研究も、基礎研究、技術開発の面からサポートしていただきながら進めてまいりました。また、当大学は医学部と理工学部の密な医工連携が日常的に可能であるという特徴があり、双方がペアを組むことでお互いの強みを生かした研究を展開しています。

課題Aが開始された2008年からの5年間の我々のグループにおける成果を御紹介いたしますと、まず機能代償型BMIでは、脳波を読み取るBMI技術を使ってインターネット上の仮想世界のキャラクターを操作することに成功しました。また、同様に脳波BMIを用いて、「手を開け」と念じると手に装着した電動装具が駆動し、手が開くという技術を開発しました。機能回復型BMIでは、重度の上肢麻痺で筋肉の活動も得られないような方にBMIを用いたリハビリを行い、筋活動を誘発させることに成功しました。これは、麻痺そのものを回復させる技術としてリハビリの新境地を開くものと期待されています。

● 機能代償型BMI

最初に、機能代償型BMIの応用例についてお話しします。セカンド・ライフ[®](米リンデン・ラボ社開発)というインターネット上の仮想世界では、自分に成りすましたキャラクターを操ってショッピングやチャットなどをバーチャルに楽しむことができますが、そこで、我々の開発した脳波BMIを用いることで、手足の不自由な方でも楽しんでいただくことが可能となりました。通常はキーボードで操作しますが、手足が不自由な方の場合は、頭皮上の脳波を読み取ってキャラクターを動かします。足を動かすイメージをするとキャラクターが前進し、左手を動かすイメージで左に、右手を動かすイメージで右に曲がります(図1)。実際の様子を映したビデオを御覧ください。

《ビデオ上映：筋ジストロフィーにより手足がほとんど動かない方がBMIを使ってキャラクターを動かし、別のキャラクターと交流することができました》

このように、脳波BMIによりインターネットを楽しんでいただくこともできますし、エアコンやテレビのスイッチをオン・オフするなど、環境制御への応用も可能になっていくと考えられます。

● 機能回復型BMI

次に、機能回復型BMIについてですが、現在、このBMIの対象は脳卒中の患者さんです。脳卒中の代表的な症状は麻痺で、一般的に損傷された脳と反対側の手足に麻痺(片麻痺)が起こります。我が国における脳卒中患者数は約300万人で、そのうちの半分の方に麻痺が残ります。その麻痺患者さんのうち、歩行が可能になる方あるいは自立した日常生活を送れる方が約60%いらっしゃいます。ところが、手を実用的に使えるようになる方は20%にすぎません。その意味で、麻痺した手が実用レベルまで回復することは困難と考えられており、これまでのリハビリでは、利

「セカンド・ライフ[®]」の世界を BMI で楽しむ

セカンド・ライフ[®]とは…

インターネット上に存在する仮想世界で、自分に成りすましたキャラクターが、バーチャルにショッピングを楽しんだり、セカンド・ライフ[®]に参加している世界中の人たちと交流したりすることができます。



被験者がイメージした時の脳波を頭皮上から読み取ってキャラクターを動かします(脳波BMI)。これにより、手足の不自由な方でもセカンド・ライフ[®]を楽しんでいただくことが可能となりました。

被験者の運動イメージ 動き

足を動かすイメージ ⇒ 前進
 左手を動かすイメージ ⇒ 左回転
 右手を動かすイメージ ⇒ 右回転
 無思考 ⇒ 停止



図1 脳波BMIによる、インターネット上のキャラクターの操作

き手が不自由になったらもう片方の健側の手を使う練習をしたり(利き手交換)、両手で行っていたことを片手で行ったりなど、代償的なアプローチが中心でした。ところが、近年の神経科学研究の知見によると、大人になった脳にも可塑性^{そせい}があるということが分かり、麻痺そのものの回復を促すアプローチに注目が集まってまいりました。

上肢麻痺に対する様々な治療方法の効果をまとめた報告によると、上肢全体の機能に関しては、麻痺していない手を使いにくくして麻痺手の使用を促す抑制療法や、運動イメージ、ロボット療法などは少し効果があることが明らかにされています。一方、手指の機能に関しても様々な治療法がありますが、どれもあまり効果は得られていません。手指の機能の回復はなかなか困難で、何らかの打開策が必要だと感じた我々は、麻痺手に対するアプローチとしてHANDS(Hybrid-assistive Neuromuscular Dynamic Stimulation)療法(図2)という治療法を開発しました。これは、“手の治療”からHANDS(ハンズ)と名付けました。片麻痺になると、指を固く握りしめてしまい、手を開けなくなることがあります。このHANDS療法は、電気刺激により筋



- 携帯型電気刺激装置と手関節装具の組合せにより麻痺手を回復
- 既に150例以上の臨床経験
- 麻痺の改善、日常生活における使用の増加、脳の可塑性誘導を確認

Fujiwara et al, Neurorehabil Neural Repair 23 (2): 125-132, 2009
 Shindo et al, Neurorehabil Neural Repair 25 (9): 830-837, 2011

図2 麻痺手の回復を促す“HANDS療法”

*脳の可塑性…例えば、脳のある領域が損傷した場合に他の領域が機能を代償したり、経験に応じて変化したりするなど、脳が再構成し順応していく性質。

肉の力を補助し、麻痺手の回復を促す治療法です。麻痺して弱くなった筋肉の皮膚表面に電極を置き、頭の中で指を開こうとイメージした時の筋活動を電極が感知すると、電気刺激により筋肉が収縮し、手が開きます。患者さんに電気刺激装置と手首を固定する装具(手関節装具)を組み合わせたものを1日8時間装着していただき、リハビリの時だけでなく日常生活でも積極的に手を使う習慣をつけていただきます。そうするうちに少しずつ手が使えるようになる、そのような療法です。

それでは、発症から約3年経過した片麻痺の患者さんにHANDS療法を3週間行っていただいた時のビデオをお見せしたいと思います。

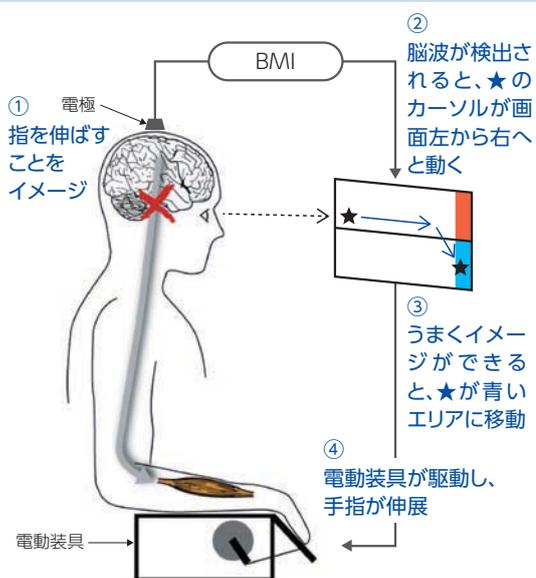
《ビデオ放映：治療前では積木をつかんで運ぶことができませんでしたが、治療後はできるようになりました》

通常、発症から数年経過すると回復が難しいと考えられていますが、HANDS療法により3週間で“指でつかむ・離す”動作が行えるようになりました。既に我々は150例以上の臨床経験があり、麻痺の改善、日常生活における麻痺手の使用の増加及び脳の可塑的变化を報告しております。

● BMIリハビリによる重度麻痺の治療

HANDS療法は、微弱でも手を伸ばす筋肉の筋電が必要となるため、完全麻痺と呼ばれる筋電が記録できない方には実施できません。遠方から来ていただいたにも関わらず、残念ながら対象外ですと言わざるを得なかった患者さんもいらっしゃいました。その後、脳プロが開始され、BMI技術を完全麻痺の方の治療に応用できるのではないかと考え、新たにBMIリハビリシステムを開発しました(図3-1)。これは、筋電が記録できないような重度上肢麻痺の方を対象とした、脳波BMIと電動装具を用いた治療法です。まず、患者さんの頭皮に電極を付け、運動感覚野から脳波を測定します。患者さんには、コンピュータの画面を見ながら指を伸ばすことをイメージしていただけます。すると、脳波に変化が現れます。その変化を画面中の星型のカーソルの動きが表しており、指を伸ばすイメージが成功すると、この星型カーソルが青い部分に移動します。そして、この脳波の変化をコンピュータが検出すると、麻痺手に装着した電動装具が駆動され、手を開きます。このようにして、患者さんは脳波の変化を見ることにより自分がうまくイメージできているかどうかを視覚的に理解でき、さらに、装具で手が開くことで体性感覚のフィードバックも得られるため、脳に良い変化をもたらされるのではないかと考えています(ニューロフィードバック)。図3-2を御覧いただきますと、リハビリの前と後では脳波に変化があることがお分かりいただけると思います。赤いバーは、指を伸ばすイメージをしている時間を示しており、リハビリ前は指を伸ばすイメージをしても脳波にあまりはっきりとした変化が見られませんが、リハビリ後は、はっきりと赤く色が変わっています。これは、リハビリにより脳波に変化が現れやすくなった

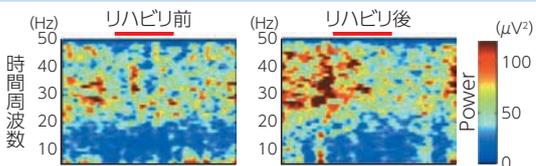
1：重度上肢麻痺患者へのBMIリハビリシステム



Shindo et al. J Rehabil Med 43(10): 951-957, 2011

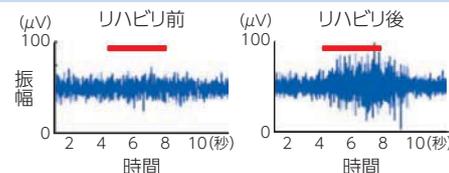


2：脳波の結果



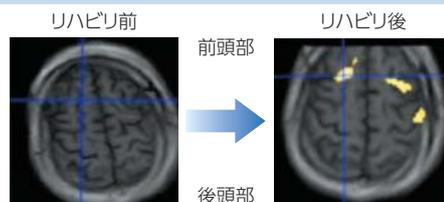
● リハビリにより、脳波変化が起こりやすくなった

3：筋電図の結果



● 世界で初めてBMIリハビリにより筋活動を誘発可能なことを実証

4：fMRIの結果



● fMRIでも脳の可塑的变化が観察

図3 機能回復型BMI

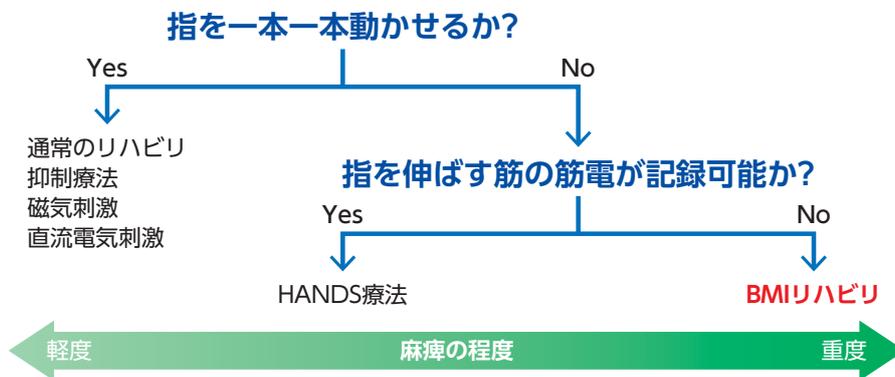
ことを意味します。図3-3は筋電図を表していますが、最初は筋電が全く記録できなくても、ニューロフィードバック訓練を繰り返すことによって、筋電がはっきりと記録できるようになります。図3-4のfMRI結果では、最初は脳の血流の増加があまりはっきり見られませんでした。リハビリ後は、運動に関係する領域に血流の増加が見られるようになり、脳の可塑的变化が起こっていることが分かります。BMIを使ったリハビリにより筋活動の誘発を可能にしたことを実証したのは世界で初めてで、脳プロの成果の一つです。

では、実際に行ったBMIリハビリをビデオで紹介いたします。

《ビデオ放映：脳卒中により2年も右手の指が動かなかった患者さんに、4週間のリハビリを行っていただいたところ、見事に積木を握ってスムーズに運べるようになりました》
その後、10日間のリハビリでも効果が得られることが分か

り、現在は、慶應義塾大学病院に10日間入院していただき、BMIリハビリを行っております。初期の8名の結果を御紹介します。筋電が全く記録できない6名と、筋電は記録できるけれどもリラックスできずに常に筋肉が活動状態である2名にBMIリハビリを行っていただいたところ、筋電が出ない6名のうち4名がリハビリ後に筋電を記録できるようになり、常に筋肉が活動状態だった2名は、指を伸ばす時だけ筋肉が活動し、緩めたらリラックスするということができるようになりました。8名のうち5名に、手指の麻痺自体やつぱりの改善が見られ、日常生活において手の使用が増えたという結果が得られました。

現在、更に多くの患者さんを対象に進めている臨床試験の途中経過をお話します。発症から半年以上経過した片麻痺の方44名を対象に10日間の入院プログラム(1日1回、40分のBMIリハビリを10日間)を行い、約3年間

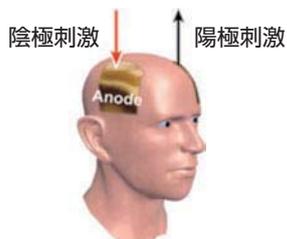


BMIリハビリを導入したことで、重度麻痺の方まで治療範囲を広げることができた

図4 上肢麻痺患者に対するリハビリテーション戦略

直流電気刺激

Matsumoto et al, J NeuroEng Rehabil 7(27), 2010
Kasashima et al, Exp Brain Res 221 (3): 263-268, 2012

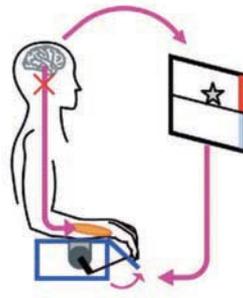


皮質興奮性を高め、
運動イメージをしやすくする

運動イメージ ↑

BMIリハビリ (ニューロフィードバック訓練)

Shindo et al, J Rehabil Med 43(10): 951-957, 2011



筋活動の誘発 ↑

HANDS療法

Fujiwara et al, Neurorehabil Neural Repair 23(2): 125-132, 2009
Shindo et al, Neurorehabil Neural Repair 25(9): 830-837, 2011



運動機能 ↑

- これらに加えて、抑制療法、痙縮に対するボツリヌス療法などを併用して治療を行う

図5 BMIが開く重度麻痺治療の可能性

の結果をまとめますと、筋電が新たに出現した方は66%、つっぱりが改善した方は43%、上肢の麻痺が改善した方は86%、日常での手の使用が増えた方は79%と、これまで治療が困難だった慢性期の重度上肢麻痺の方を対象としているにも関わらず良好な成果が得られており、我々も驚いております。

このように、BMIが治療に位置付けられるようになったことによって、上肢麻痺に対するリハビリテーション戦略が大きく変わりました(図4)。これまでは、軽度から中等度の方までしか対象にできませんでしたが、現在は、患者さんの状態に合わせた治療を行うことができます。まず、指を一本一本動かせれば通常のリハビリを行います。動かせない場合は、指を伸ばす時の筋電を測定し、筋電が記録できれば、先ほど御紹介したHANDS療法を行います。そして、筋電が記録できないような重度の方はBMIリハビリを行います。このように、治療の対象範囲が軽度から重度まで広がったというのが大きな変化だと思えます。

さらに、指を伸ばすことをイメージすると言っても容易ではありませんので、BMIリハビリの前に脳に直流電気刺激という弱い電流を流し、大脳皮質の興奮性を高めます。この状態で先ほどのニューロフィードバック訓練を行っていただくと、イメージしやすくなります。うまくイメージができ、筋電が記録できれば、今度はHANDS療法に移行できます(図5)。つまり、今まではHANDS療法しかありませんでしたが、BMI技術によって、より多くの方に対応可能となりました。

実際の症例を御紹介いたします。発症から5年経過した左片麻痺の方で、完全麻痺で指は全く動かず、固く握り

締めた状態でしたが、1日1時間のBMIリハビリを10日間行っていたところ、僅かですが、指が動くようになりました。脳波と筋電図に変化が見られ、この状態ですと、指を伸ばす時の筋電が記録できますので、HANDS療法の対象になります。さらに、HANDS療法を3週間行ったところ、全く使っていなかった手を補助的に使える程度に回復しました。現在、このようにBMIを介して次のステップに進んだ方が約20名いらっしゃいます。

● 新たなリハビリテーションアプローチの可能性

これまで、脳波を使用したBMIリハビリの成果が示されているにも関わらず、麻痺が回復する仕組みは脳科学で解明されていませんでした。これはモデル動物による実験でも解明していく必要がありますが、我々は、人間の脳の中で何が起きているかを電気生理学的に検討してまいりました。

上肢などの運動は、大脳皮質の運動野と脊髄の運動ニューロンが興奮することによって、その信号が筋肉に伝わることで行われています。我々が開発したBMIリハビリは運動イメージをした時の脳波変化(ERD:事象関連脱同期現象)をリハビリ装具を動かす駆動信号としていますが、その方法が、回復を期待している筋肉の運動を制御している運動ニューロンの興奮性をきちんと反映できているかどうか、確認しました。そこで、健常者について運動イメージにより、ERDが0%、5%、15%にそれぞれ到達した時の運動ニューロンの活動の程度を調べてみました。すると、

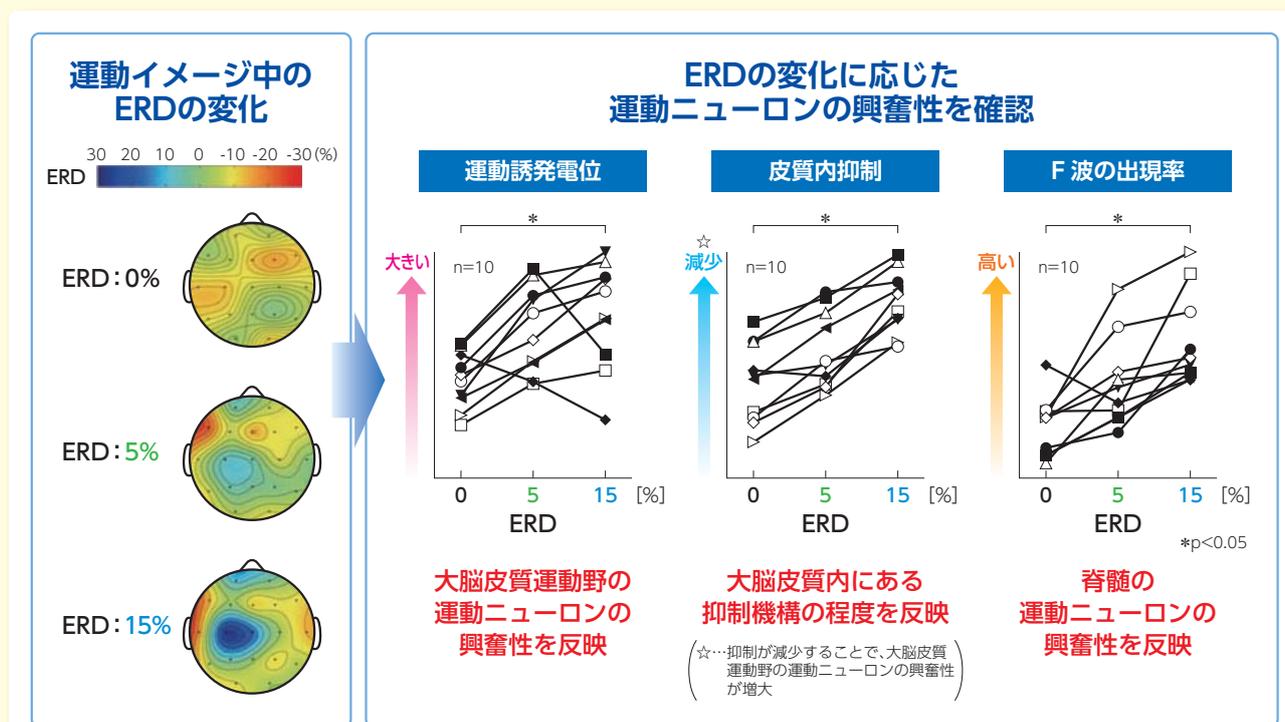


図6 ERDの神経学的基盤の解明

ERDが強まれば強まるほど、運動野と脊髄のどちらの運動ニューロンについても、興奮性が高まっていることが明らかになり、運動イメージによるERDの変化はBMIリハビリの駆動信号として適切であることが科学的に証明されたのです(図6)。

患者さんによるリハビリ研究、そして、電気生理学的な証明実験を行ったことにより、ニューロフィードバックが麻痺手の回復に効果があると分かりましたので、従来の星型カーソルより更に効果的なフィードバック方法について検討を始めました。その結果、ERDを棒グラフで見る方法や、ビデオ撮影しておいた患者さんの健側の手をERDに応じて動かす方法も考えましたが、患者さんの麻痺手の上にタブレット型コンピュータを置いて、実際に麻痺手が動いているような錯覚を与える方法がERDに一番影響を与え、効果的だということが分かりました。

このような試行錯誤をもとに、現在、病院などの訓練室で使えるシステムを試作しています。旧型のリハビリシステムはただ指を伸ばすだけでしたが、現在は、実際のリハビリで使えるシステムに進化しています(図7)。そこで、旧型と新型で麻痺の程度がどう変わったかを比較した結果、旧型でも効果はありますが、新型の方が改善の度合いは大きく、さらに、日常生活での上肢の使用は新型の方がはるかに増加するということが分かりました。つまり、実際に即したリハビリが重要であるということが分かりました。

現在、本当に効果があるかどうかを検証するために、治

療群と対照群を無作為に割り付けて、多施設共同の臨床試験を実施しています。これらの試作や試験を踏まえ、今後の製品化に向けて、電池式で、脳波電極もヘッドホンのように簡単に装着でき、ワイヤレスで余計な線がない機器の開発を考えています(図8)。晴れて製品化されれば、在宅患者さんや訓練室、クリニックなど様々な場所で使用できると期待しています。また、今後、情報通信技術を活用して、大学などの機関が助言しながら、様々な場所でBMI療法を展開していけるような基盤が発展していくことを期待しています。

御清聴、ありがとうございました。

製品化に向けて

- 単三電池数本で動く
- 脳波電極が簡単に付けられる
- ワイヤレス
- 訓練室／ベッドサイド／在宅での利用が可能

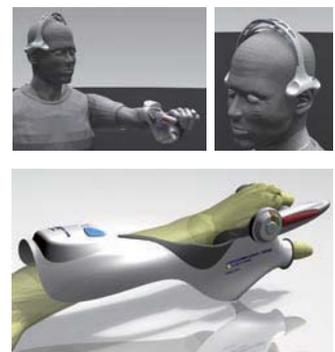
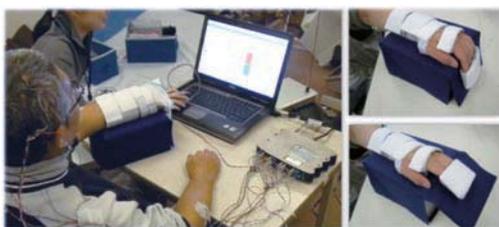


図8 製品化に向けて

旧型BMIシステム



新型BMIシステム



●旧型 BMI と新型 BMI の比較調査

旧型(n=6、発症から1369日[#]、年齢46.3歳[#]) 新型(n=5、発症から1712日[#]、年齢51.6歳[#]) #平均

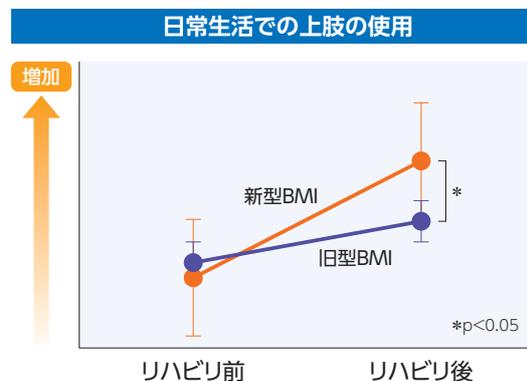
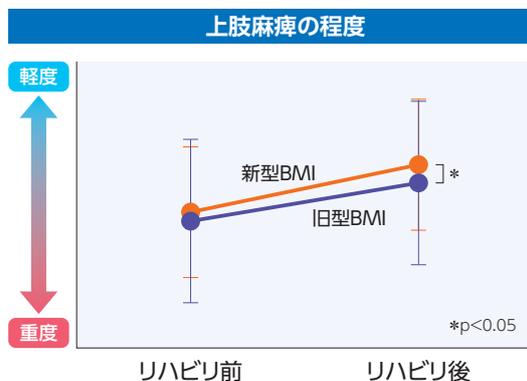


図7 新型BMIリハビリシステムの効果

講演 3 ウイルスベクターを用いた霊長類の神経回路機能解析

伊佐 正 (いさ ただし)

自然科学研究機構 生理学研究所 教授

《略歴》

1985年 東京大学医学部医学科卒業。1989年 東京大学大学院医学系研究科修了 (医学博士)。1988年 スウェーデン王国イエテボリ大学客員研究員。1989年 東京大学医学部附属脳研究施設助手。1993年 群馬大学医学部講師。1995年 群馬大学医学部助教授。1996年 岡崎国立共同研究機構生理学研究所教授。2004年より現職。



Point

- 複雑な脳のネットワークを調べるためには、個々の神経経路の機能を操作する技術が必要でした。
- 私たちは、これまでは遺伝子改変が困難だった霊長類において、神経経路操作技術を開発しました。
- この技術は、高次脳機能の解明、脳・脊髄損傷後の機能回復促進戦略の開発に役立つと期待されています。

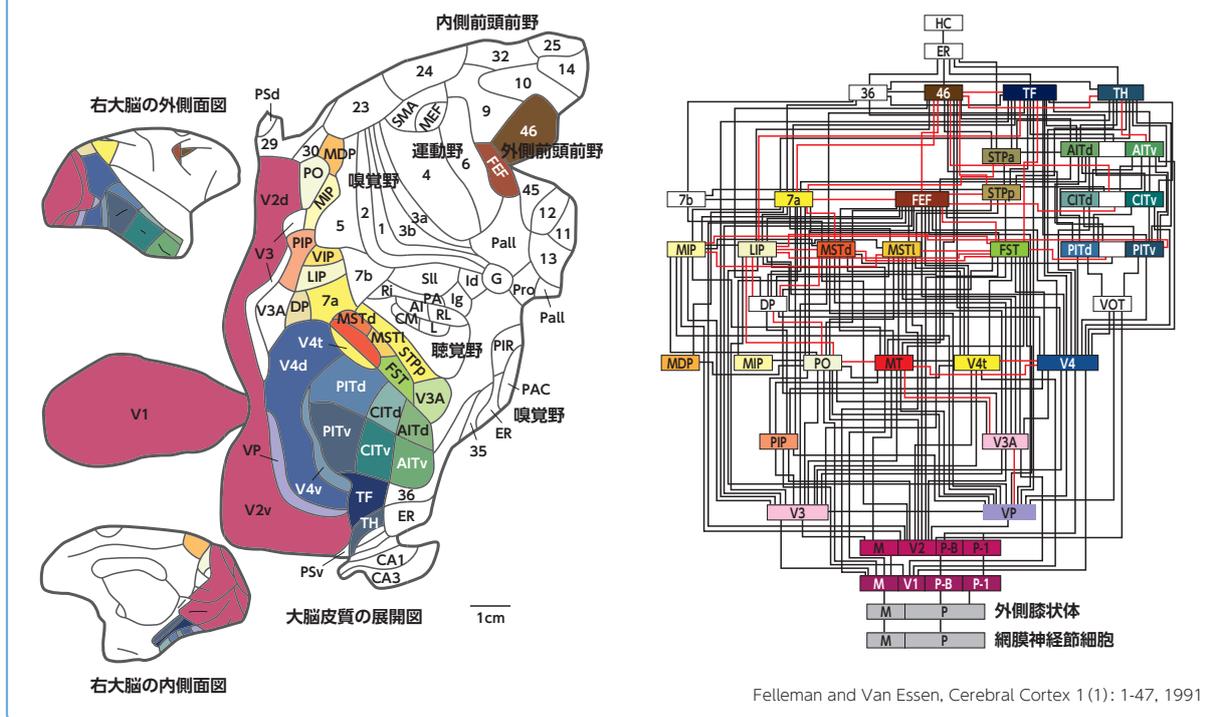
● システム神経科学とは

本日は、脳科学研究の中でも、私たちが取り組んでいる「システム神経科学研究」の最新の成果について御紹介したいと思います。システム神経科学は、脳を神経回路として理解することを目的としています。

図1は、1990年代に神経解剖学者のFellemanとVan Essenらの、視覚系の情報処理の神経回路を膨大な解剖

学的知見から組み上げた階層図です。まず、目から入った情報は網膜を通り、脳の中にある様々な領域で情報が処理・統合されます。このように、脳内には非常に複雑な神経回路が存在しているので、神経回路はしばしばコンピュータの中の電子回路基板に例えられます。電子回路基板を理解するためには、例えば個々の部品にテスターを当てて調べたり、部品を外してみても、それぞれの機能を調べたりすることができます。しかし、脳の神経回路は電子回路

マカザルの視覚情報処理に関わる神経回路



Felleman and Van Essen, Cerebral Cortex 1 (1): 1-47, 1991

図1 システム神経科学 一脳の機能を神経回路として理解する一

基板のように整然としていないため、そうはいきません。様々な種類の細胞が混じり合って複雑な神経回路を構成しているのです、そこから特定の素子を切り出すということは物理的に不可能なわけです。そこで私たちは、それぞれの細胞の特徴を作るのに重要だと思われる遺伝子を操作することで、それぞれの素子の働きを調べてきました。

世界に目を向けてみますと、現在、神経回路の研究は様々な国で大型プロジェクトとして進められています。例えば米国のアレン研究所が実施している、マウスの脳の全遺伝子発現を網羅的にマッピングする取組や、欧州では、スイスが中心となって行っているブルー・ブレイン・プロジェクトと呼ばれる取組などがあります。いずれも莫大な費用をかけている大規模なプロジェクトです。世界のような状況において、我が国は何にどう取り組むのが、非常に重要な問題となっていました。

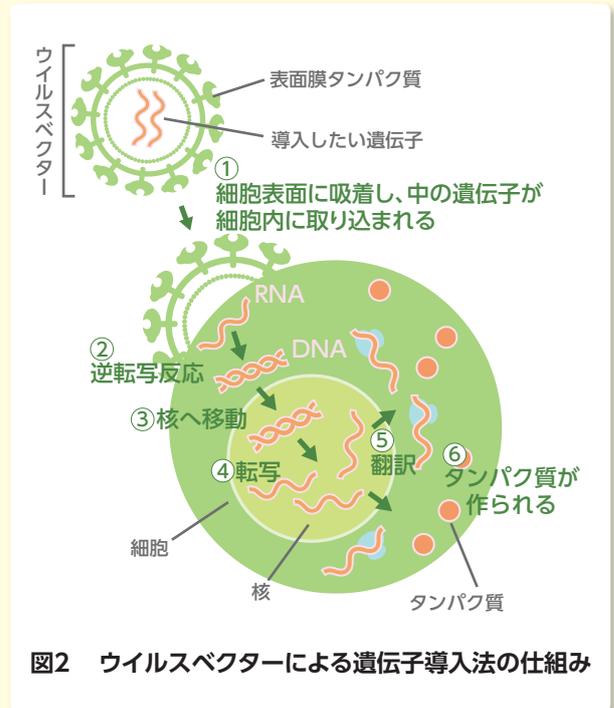
● 我が国初の技術： ウイルスベクターによる 霊長類への遺伝子導入法

我が国で脳プロを開始するに当たり、私たちはまず、どのような研究を推進すべきか検討を重ね、その結果、非常に重要なテーマかつ、世界初となる研究に取り組むべきだという結論に至りました。そこで脳プロ課題Cは、私のような生理学者と解剖学者及び、分子生物学者、発生工学者などが集まって研究チームを作り、中西重忠プログラムディレクターの指導のもと、霊長類に遺伝子を導入する手法を開発して、霊長類の脳で分子生物学研究を進めるプ

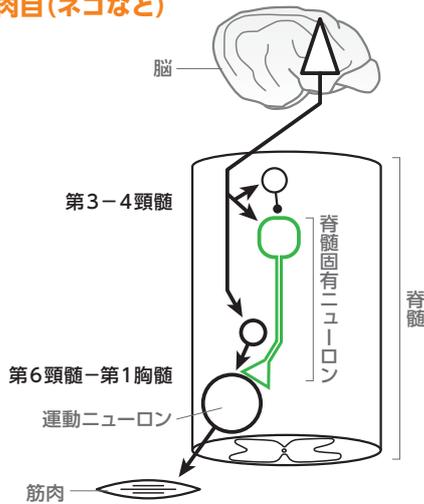
ロジェクトを開始しました。

私たちが5年間のプロジェクトで取り組んだ、ウイルスベクターによる遺伝子導入法をニホンザルに適用したシステム神経科学の一例を御紹介します。

ウイルスベクターによる遺伝子導入法とは、目的の遺伝子を組み込んだ組換えウイルスを用いて、標的の細胞内に遺伝子を導入する方法です。これは、ウイルスの特徴である「外来遺伝子を細胞に導入する性質」を利用したも

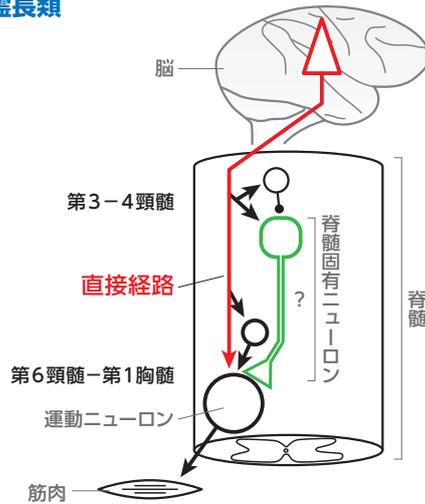


● 食肉目(ネコなど)



手先が不器用なネコなどの場合、大脳皮質からの指令は、脊髄固有ニューロンを介して運動ニューロンへ伝達される

● 霊長類



手先が器用な霊長類の場合、進化の過程で、大脳皮質の運動野と運動ニューロンが直接接続する経路(直接経路)が新しくできた

図3 運動を制御する神経回路

ので、人体に害のないよう「増殖性」や「毒性」を持たないように開発されています。ウイルスベクターは、導入した遺伝子が表面膜タンパク質に覆われた構造をしており、これが細胞表面に吸着すると、中の遺伝子が細胞内に取り込まれます。細胞に取り込まれた遺伝子は、転写・翻訳されて目的のタンパク質が作られます(図2)。この方法を用いて、私たちは、霊長類に非常に特有である、手指の器用な運動についての研究を行いました。

● 霊長類に特有的な手指の細かな運動

御存じのように、ニホンザルは手先がとても器用です。さらに、チンパンジーは日常動作に道具を使うことができ、私たちヒトでは、複雑な操作を必要とする機器を使用したり、例えばピアノを弾いたりもできます。私たちの文明・文化は、手の器用さに由来している部分が多いと言えます。このような手の器用さには、皮質脊髄路と呼ばれる、大脳皮質の運動野から脊髄に下りてくる(下行)経路が重要だと言われています。この皮質脊髄路は、手足の運動を制御する経路で、進化の過程で非常に大きく変化しています。げっ歯類やネコでは、大脳皮質からの指令は、脊髄固有ニューロンを介して間接的に脊髄の運動ニューロンへと伝達されます(図3左)。一方、ニホンザルなどの真核猿では、脊髄固有ニューロンを介する経路の他に、進化の過程で大脳皮質の運動野と運動ニューロンが直接接続する経路が新しくできました(図3右)。つまり、大脳皮質と脊髄運動ニューロンの直接経路は、手指などの細かな運動に非常に重要だろうと考えられるわけです。しかし、詳細なメカニズムについては明らかにされておらず、脊髄損傷の患者さんに対するリハビリテーションなどを検討していく際にも不透明な点が多々あったのです。

● 直接経路が存在する際の側副路の役割の謎に迫る

手指を制御する経路には、先述の皮質脊髄路以外に、赤核脊髄路や網様体脊髄路などの側副路があります。運動に関わる神経の伝導経路の研究としては、約40年前に有名な実験がなされ、サルの皮質脊髄路を脳幹レベルで切断すると、それまで器用に指で物をつまんでいたが、指がまとまったような動きしかできなくなったという結果が出ました。その様子は、脊髄損傷や脳梗塞の患者さんと類似しています。その際、脳幹を介する側副路は残っていることから、これらの経路だけでは粗い運動しか制御できず、手指の細かな動きには、進化の過程で新しくできた直接経路が非常に大事だということとされ、このことは神経学の教科書的知識となりました。また、例えば、ネコには直接経路は存在せず、延髄より更に下の脊髄レベルに多くの側副路があり、それらの経路でネコの手の動きが制御されているわけですが、お分かりのように、ネコの手先は不器用です。このことから、脊髄レベルでの側副路は粗い運動しか制御できていないと考えられてきました。

一方、直接経路が存在する霊長類では、側副路はどのような働きを持つかが問題として残っていました。この疑問については、①細かな運動を制御する直接経路が発達したため、側副路は使われなくなった、という説と、②何かしらの重要な働きを持っているのではないかと、という説に大きく二分され、この分野では非常に大きな問題となっていました。この二つの説に関して、英国の研究者のグループは①を支持し、新しく獲得した直接経路があるのだから、進化的に古い側副路は退化したと主張していました。それに対し、私の留学先であったスウェーデンの研究グループや私は、進化的に新しい働きのメカニズムは古い働きのメカニズムの存在の上で成り立っているのでは

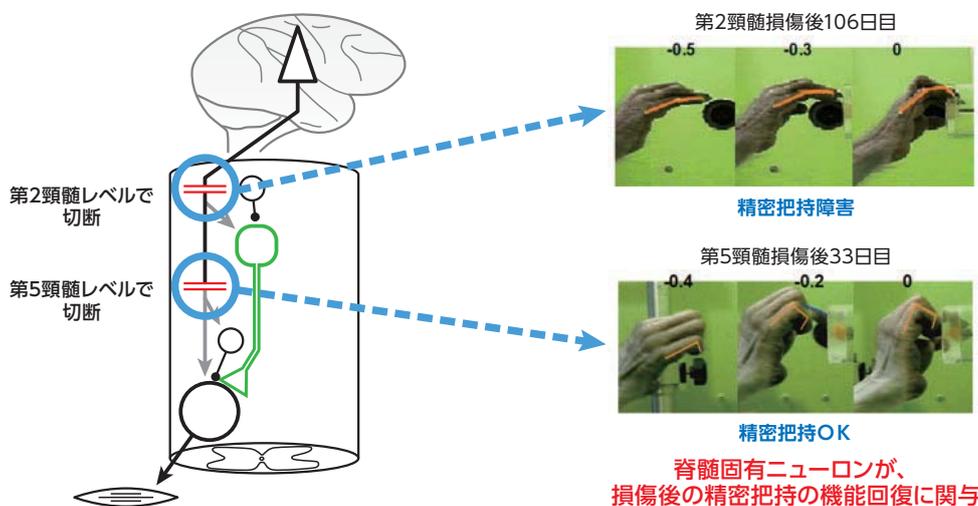


図4 運動を制御する神経回路

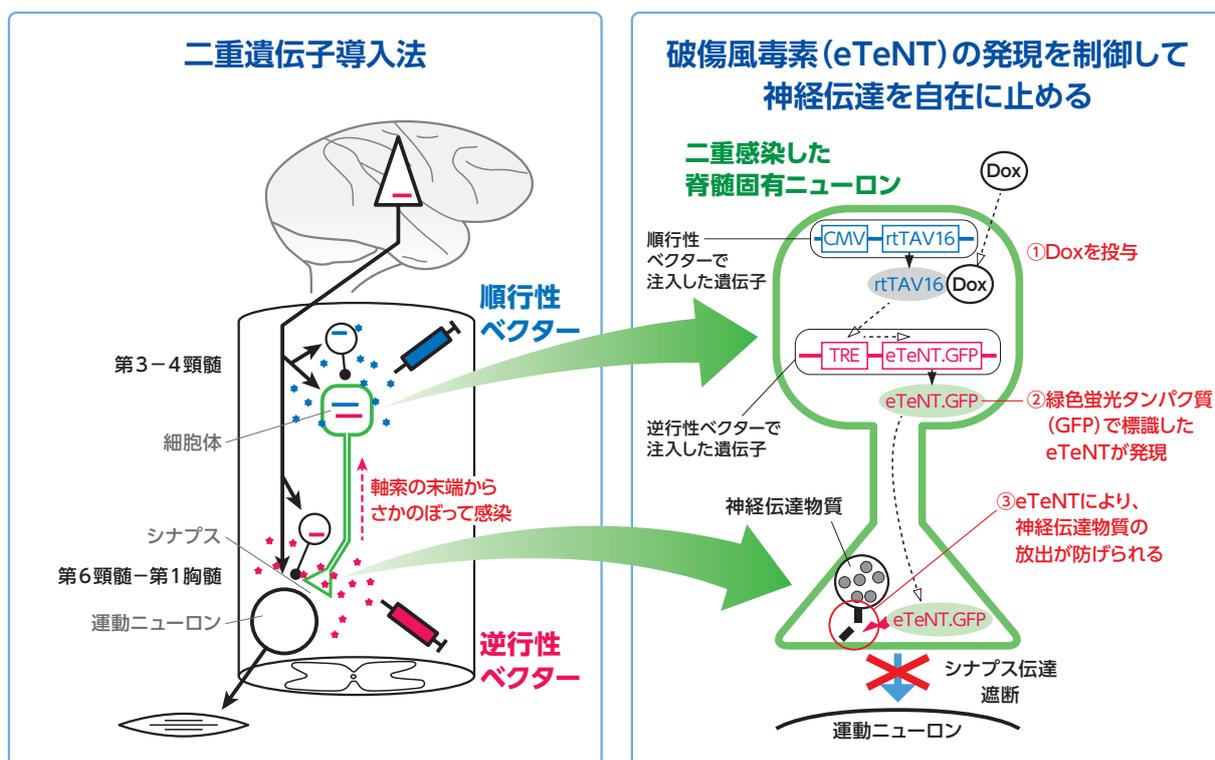
ないかという考えのもと、②を支持していました。このように、脳の基本的なメカニズムのように思えることで、実はまだよく分かっていないこともあるのです。

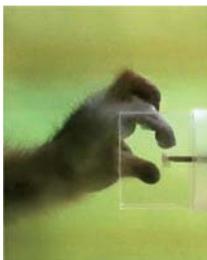
そこで私たちは、直接経路を切断して側副路だけ残したらどうなるのかを検証するため、それぞれの経路の通り道が脊髄レベルできちんと分かれていることを利用し、サルの脊髄を第5頸髄レベルで選択的に片側半分を損傷させ、直接経路だけを切断してみました(図4)。損傷直後は手が麻痺してしまい、1週間経っても回復は見られませんでした。手を使う訓練を開始して約2週間経過すると徐々に機能が回復し始め、3週間程度でかなり治り、1か月も経つと元のような運動ができるまでに回復しました。ところが、第2頸髄レベルで側副路も含めて損傷を起こすと、訓練しても回復しませんでした。このことから、側副路を形成している脊髄固有ニューロンが、損傷後の機能回復にとっても大事だということが分かりました。

直接経路が機能しなくなった場合、側副路がその機能を代償し、細かな運動を行うのに重要な働きを担っていることは分かってきましたが、その一方で、直接経路が機能している時の側副路の役割については疑問のままでした。そこで私たちは、この疑問に答えるべく脳プロ課題Cで研究を積み重ね、その結果、多くの方々との共同研究の成果により、この問題を解くことに成功しました。サルによる神経経路の選択的・可逆的操作を世界で初めて可能にした手法が評価され、この成果は英国科学誌「Nature」に掲載されました(図5下)。

● 神経経路機能の選択的・可逆的操作技術

この神経経路の機能を選択的・可逆的に操作する技術について、御説明したいと思います。今回、新しい2種類の





LETTER

doi:10.1038/nature11206

Genetic dissection of the circuit for hand dexterity in primates 「霊長類に手の器用さをもたらす神経回路の遺伝学的解析」

Masaharu Kinoshita¹, Ryosuke Matsui², Shigeki Kato³, Taku Hasegawa², Hironori Kasahara², Kaoru Isa¹, Akiya Watakabe^{4,5}, Tetsuo Yamamori^{4,5}, Yukio Nishimura^{1,5,6}, Bror Alstermark⁷, Dai Watanabe², Kazuto Kobayashi³ & Tadashi Isa^{1,5}

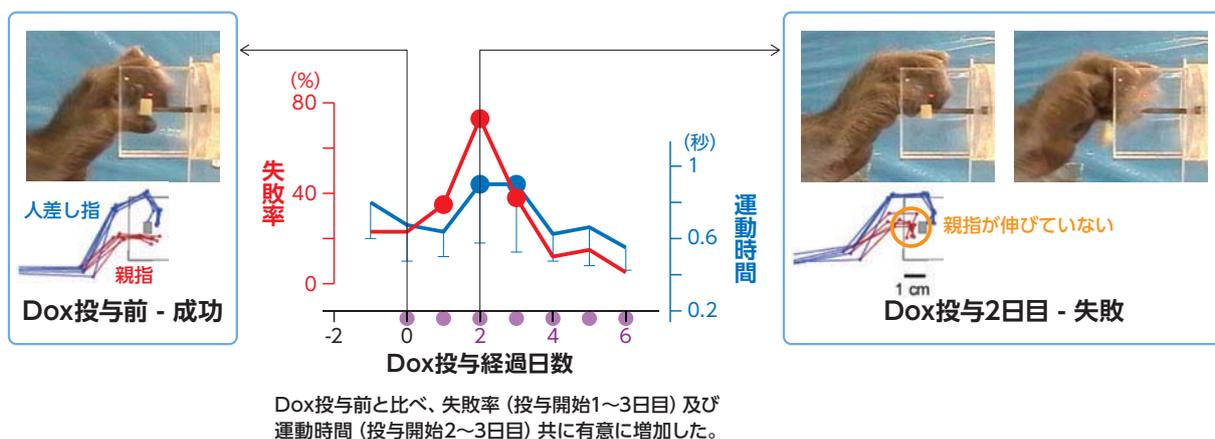
Kinoshita et al, Nature 487 (7406): 235-238, 2012

図5 サルにおいて初めて神経経路選択的・可逆的機能遮断に成功

ウイルスベクターを用いて2種類の遺伝子を導入し、霊長類の複雑な脳神経回路から特定の経路をより分ける“二重遺伝子導入法”の開発に成功しました。図5上左の赤色で示したとおり、運動ニューロンとのつなぎ目(シナプス)部位に「逆行性ベクター」を注入すると、脊髄固有ニューロンの軸索の末端からさかのぼって感染して細胞体へと遺伝子が運ばれます。また、青色で示したとおり、その細胞体が存在する領域に「順行性ベクター」を注入し、別の遺伝子が導入されると、緑色で示した脊髄固有ニューロンだけに二つの遺伝子(赤と青)が同時に存在することになります。これら二つの遺伝子は、どちらか一方だけでは何も起こらず、2種類が同時に存在する細胞においてのみ、ある働きを持つ仕組みになっています。その働きは、ドキシサイクリン(Dox)という薬を飲ませると、TREという配

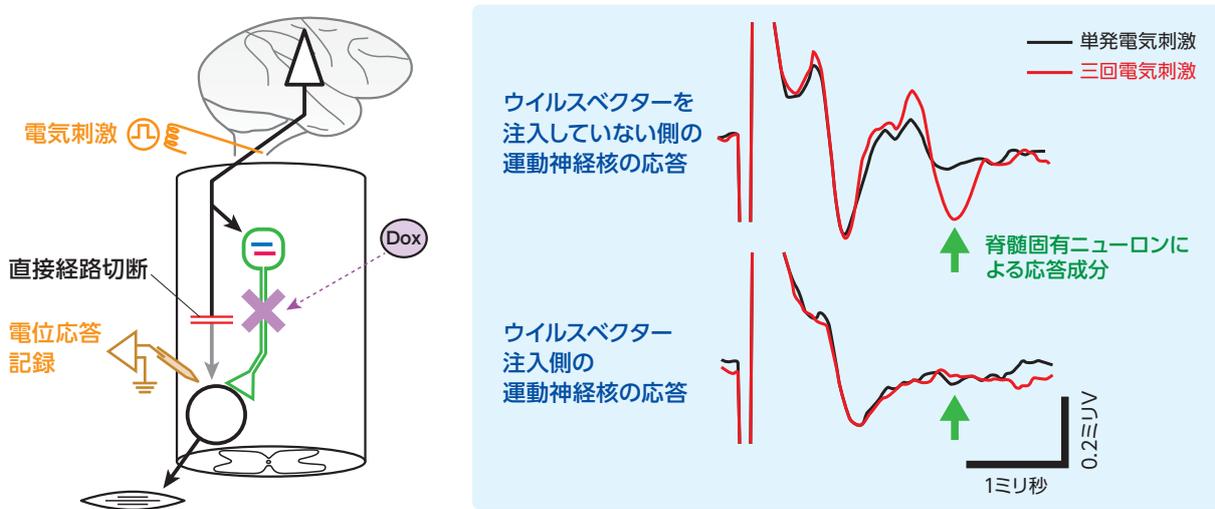
列の制御により、神経伝達物質の放出を妨げる破傷風毒素(eTeNT)と呼ばれるタンパク質を合成することができるというものです(図5上右)。Doxは苦い薬ですが、それをジュースに混ぜてサルに飲ませます。そのジュースを飲むと神経伝達が遮断され、飲むのをやめると元に戻ります。また飲むと再び遮断される、というように、自在に神経伝達をコントロールできるわけです。

この手法で用いられた「逆行性ベクター」、「Doxによる遺伝子転写の制御システム」、「eTeNT」は、脳プロの共同研究によって開発された技術です。「逆行性ベクター」は、福島県立医科大学の小林和人教授と京都大学霊長類研究所の高田昌彦教授らが様々な工夫を凝らし、これまでの数十倍強力な逆行性ベクターの作成に成功しました。また、非常に感度の高い「Doxによる遺伝子転写の



Kinoshita et al, Nature 487(7406): 235-238, 2012

図6 側副路の神経伝達の遮断による手指運動巧緻性の低下



Kinoshita et al, Nature 487(7406): 235-238, 2012

図7 側副路の神経伝達の遮断を電気生理学的に証明

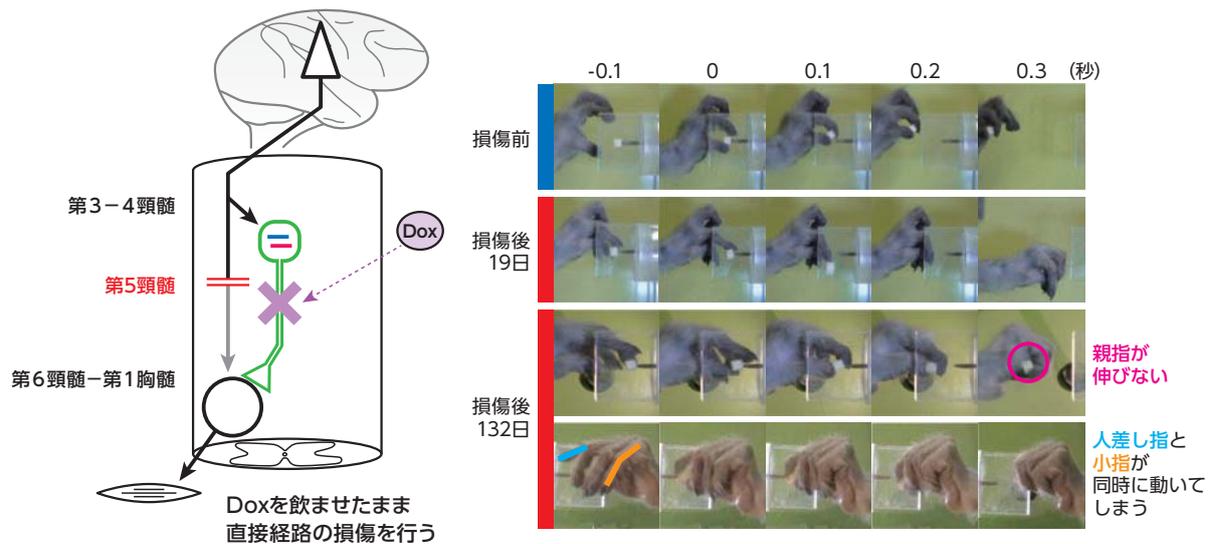


図8 機能回復に対する側副路の貢献

制御システム]及び、神経伝達を遮断する力を増強させた[eTeNT]は京都大学の渡邊大教授が開発しました。

サルにウイルスベクターを注入し、約2か月経った後、おやつを指でつまむ運動を観察したところ、Dox入りのジュースを飲む前はつまめていましたが、飲み始めて数日経つと、運動が遅くなり、つまみにくそうになります(図6)。親指がちゃんと伸びておらず、しばしばおやつを落とすようにもなってきます。このように、側副路の神経伝達を遮断すると手指の動きが鈍くなったことから、側副路は手指の細かな動きに重要な働きをしているということが明らかとなりました。ちなみに、そのサルにDox入りジュースを与えないでいると、また以前の通りおやつを指でつまめるようになります。再びDox入りジュースを飲ませれば、おやつをつまみ落とす…という様子が観察されました。つまり、今回私たちは、霊長類の非常に複雑な脳神経回路の中でも、特定の経路の活動だけを自在にオン/オフするという技術の開発に成功したのです。

また、本当に側副路の神経伝達が生断されているかを電気生理学的に調べました(図7)。大脳皮質の運動野からの神経線維を電気刺激し、脊髄の運動ニューロンの周囲でその電気刺激に応じた電気活動を記録する実験を行うと、一番早く見られる変化は直接経路の応答で、その後約1ミリ秒遅れで側副路による応答が出てきます。ウイルスベクターを注入してDoxを飲ませたサルにこの方法で応答を確認したところ、側副路による応答の9割程度が抑えられていることが明らかとなりました。

さらに私たちは、直接経路が損傷した場合に、側副路がどれほど貢献しているのかを明らかにするため、直接経路を切断したサルの側副路も遮断し、手指の運動の回復の様子を観察してみました(図8左)。側副路も遮断してしまうと回復しないのではないかと予想していましたが、実

際その通りで、訓練を続けて4か月以上経っても親指をきちんと伸ばせず、また、人差し指と小指も、同時につまむような運動になってしまい、回復しないことが分かりました(図8右)。つまり、側副路が手指の運動の機能回復にも非常に重要だということが明確に示せたわけです。

● 今回の成果がもたらし得る可能性と今後の期待

今回の研究結果から、進化の過程で退化してしまったと考えられてきた側副路が、手指の運動の機能回復にも重要だと分かりました。これにより、この側副路の神経伝達を活性化させると、これまで回復困難とされてきた脊髄損傷の患者さんでも手指の器用な運動の機能回復を促進できる可能性が考えられ、新たなリハビリテーション法の開発につながっていきたいと考えています。

また、今回開発した「二重遺伝子導入法」は、霊長類の複雑な脳神経回路の中でも特定の神経経路を選り分けることができる技術であり、これを用いることで高次脳機能研究がますます進展されると期待しています。

さらに、ヒトの脳神経疾患は、特定の神経経路の異常によって引き起こされる疾患も多くあります。この「二重遺伝子導入法」は、行動に影響を与えることができるほどにまで高い効率で遺伝子導入できる技術であることから、今後、脳神経疾患の患者さんを対象とした、より副作用が少なく、かつ効果的な遺伝子治療法の開発につながる可能性があります。

御清聴ありがとうございました。

講演 4 遺伝子改変霊長類を用いた脳研究の最前線

岡野 栄之 (おかの ひでゆき)

慶應義塾大学 医学部 生理学教室 教授

《略歴》

1983年 慶應義塾大学医学部卒業。1994年 筑波大学基礎医学系分子神経生物学教授。1997年 大阪大学医学部神経機能解剖学研究部教授。1999年 大阪大学大学院医学系研究科教授。2001年より現職。2007年 慶應義塾大学大学院医学研究科委員長を兼任。



Point

- 脳の高次機能や心の問題の解明を目指した脳科学研究において、小型霊長類マーモセットは有用です。
- 私たちは、世界で初めてマーモセットの遺伝子改変動物を作出することに成功しました。
- マーモセットの脳の発達について、MRIを用いた三次元画像やヒトに特異的な遺伝子に関する研究を進めています。

本日は、脳プロ課題Cでの研究について、進化の話も織り交ぜながらお話しさせていただきます。

● 遺伝子と脳の進化

図1は、マウス、小型霊長類のコモンマーモセット(以下「マーモセット」と呼ぶ)、アカゲザル、チンパンジー、そしてヒトの脳を示したものです。同じ脳といっても、随分見掛けが違います。特に違うのは大脳皮質という部分です。ヒトに

一番近いチンパンジーでも、大脳皮質のサイズはヒトの約3分の1程度しかありません。また、しわのパターンもかなり異なり、特に、言語をつかさどる運動性言語野が明らかに異なります。これは、大脳進化の過程で獲得されたヒトに特異的な様々な機能は、脳の構造に依存しているということをお話しています。そこで、どのような遺伝子の変化が、動物種間で異なる脳の形、大きさ、機能の多様性に貢献しているのだろうかということが興味深い点となってきます。私は、種間で共通するメカニズムの探索を20年近く研究し、

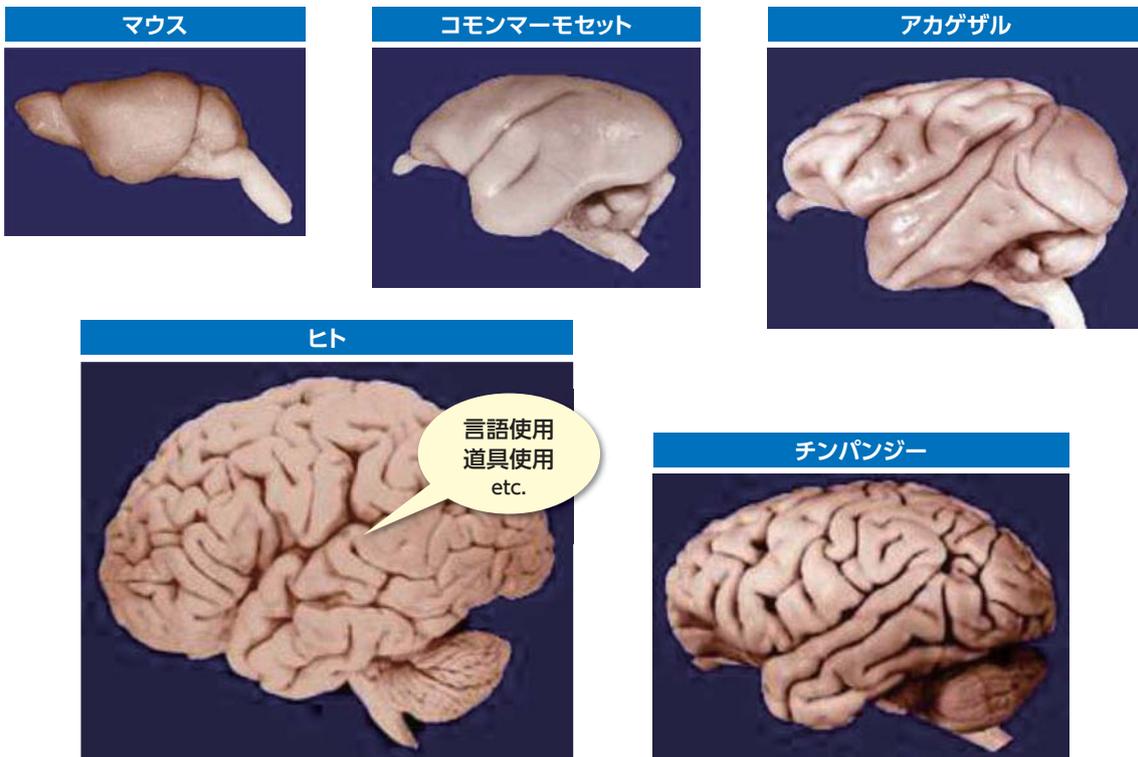


図1 様々な動物の脳の比較

種間で共通するメカニズムもあれば、種間によって明らかに違うところもあるということが分かりました。例えば、マウスとヒトの脳は、本当に比べようもない違いがあります。

また、近年、ゲノム研究が非常に進み、様々な種間での全ての塩基配列が明らかになってきました。例えば、ヒトとチンパンジーの遺伝子配列は99%相同ですが、脳の大きさは約3倍違います。つまり、3倍の脳の大きさの違いを決める遺伝子は、異なっている1%に集約されていることになります。その1%は一体何かを探るため、遺伝子がどのような機能を持っているかを調べる技術も開発されました。それが、遺伝子改変動物技術です。

● マーモセットの実験動物としての利点

遺伝子改変動物技術は、動物の個体レベルにおける遺伝子の機能の解析を可能にするものです。ちょうど私たちが研究を始めようとした1982年、BrinsterとPalmiterが、成長ホルモンを過剰に発現する遺伝子組換え(以下「トランスジェニック」、「Tg」と呼ぶ)マウスの作出に成功し、そのマウスの体が非常に大きくなることが分かりました。しかし、マウスとヒトの体の大きさの圧倒的な違いは、成長ホルモンの量だけでは説明できないということが明白なことから、ヒトとより近縁種の霊長類を用いた遺伝子改変動物技術が必

要だと考えました。2009年、私たちは実験動物中央研究所の佐々木えりか部長らと共同で、脳プロのサポートも得て、世界で初めてマーモセットの遺伝子改変動物を作出することに成功しました。マーモセットは、げっ歯類よりヒトと近縁で、生理学的・解剖学的特徴の類似性が高く、年間5、6匹の子を産むことができ、また、1匹の雌の生涯産出は40～80匹と非常に多産という、実験動物として利点が多い動物です。また、ヒトと同じように家族で暮らしていて、音声によるコミュニケーションが非常に発達しています。チンパンジーよりもむしろマーモセットの方が、社会行動や音声コミュニケーション能力の面で私たちヒトに近いと言えます(図2)。

● 遺伝子改変マーモセットの作出

それでは、どのようにして遺伝子改変マーモセットを作出したかという話に移ります。遺伝子を改変するには三つの方法があります。一つ目は、DNAを受精卵の核に注入する方法、二つ目は、もう少し感染効率の高い霊長類ウイルスベクター*を用いてDNAを注入する方法、三つ目は、ノックアウト(遺伝子欠損)マウス、ノックイン(外来遺伝子導入)マウスを作出する時のように、ES細胞を初期胚に注入して、キメラ動物(遺伝的に異なる細胞2種以上から成る生物)を作出する方法です。私たちは、二つ目の方法で作

ヒトに近縁であり、類似性が高い

- 代謝経路、生理学的・解剖学的特徴がヒトと非常に類似している
- ヒトのサイトカイン、ホルモンと交差性を示す
- 社会行動研究モデル、特徴的音声コミュニケーション

繁殖効率が良く、発生工学研究に適している

- 性成熟まで約1年半と他の霊長類に比べ短い
- 年間5～6匹出産、1匹の雌の生涯産子数40～80匹
- 性別・年齢・体重を揃えて繰り返し実験が可能

小型で飼育や実験上の取り扱いが容易

- 比較的簡単なトレーニングで飼育可能
- 自発運動量が多く、行動観察が比較的容易

実験動物用として目的繁殖されている

- 実験施設内での繁殖が確立されている
- ヒトにとって危険な人獣共通感染症の報告がない
- 遺伝的に均質、微生物学的な統御がされている

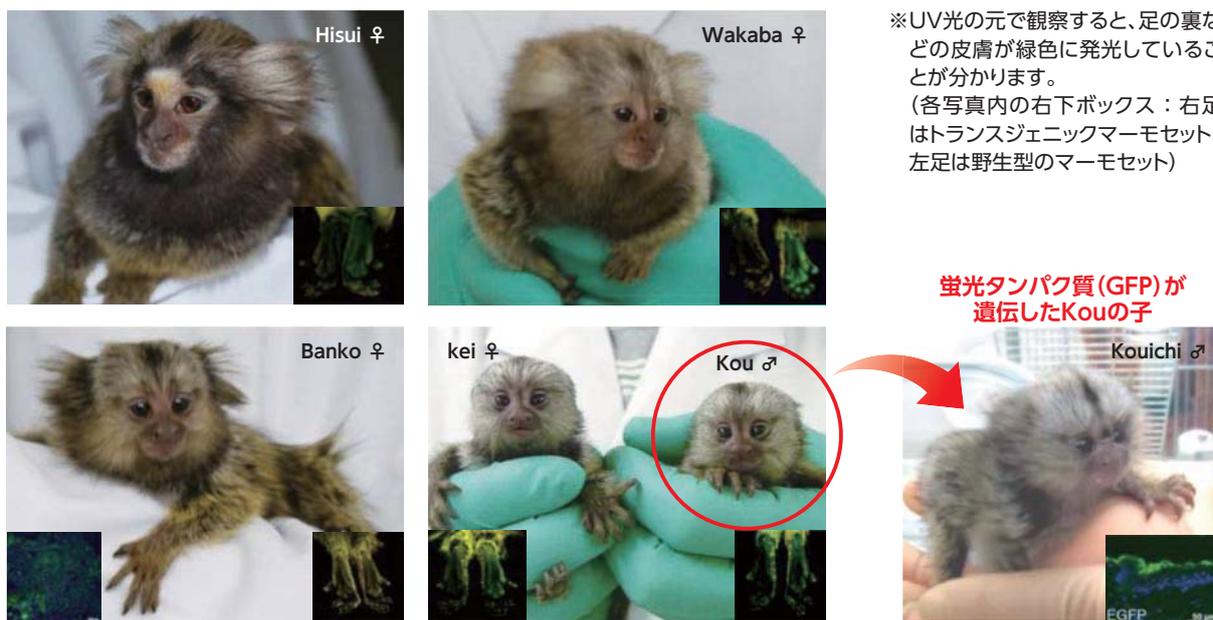


Sasaki et al, Nature 459(7246): 523-527, 2009

遺伝子改変動物が系統化された霊長類はマーモセットのみ

図2 マーモセットの実験動物としての利点

*ウイルスベクターによる遺伝子導入法…目的の遺伝子を組み込んだ組換えウイルスを用いて、標的の細胞内に遺伝子を導入する方法。これは、ウイルスの特徴である「外来遺伝子を細胞に導入する性質」を利用したもので、人体に害のないよう「増殖性」や「毒性」を持たないように開発されている。



※UV光の元で観察すると、足の裏などの皮膚が緑色に発光していることが分かります。
(各写真内の右下ボックス：右足はトランスジェニックマーモセット、左足は野生型のマーモセット)

蛍光タンパク質(GFP)が
遺伝したKouの子

Sasaki et al. Nature 459(7246): 523-527, 2009

図3 トランスジェニックマーモセット作出と導入遺伝子の次世代への伝達

出に成功しました。その方法は、まず受精卵と透明帯との隙間に、ウイルスベクターを用いて、緑色蛍光タンパク質を発現させるための外来遺伝子を導入します。そして、トランスジェニックになった初期胚だけを妊娠状態の仮親の子宮に移植して、トランスジェニックマーモセットを育てます。このような操作を行い、5匹のトランスジェニックマーモセットが生まれ、今も健在です(図3)。さらに、次の世代にもトランスジェニックした遺伝子が受け継がれているのかを調べました。マーモセットは約1年で性成熟しますので、雄のKouが1歳になった時に精子を取り出して卵子と人工授精させたところ、導入した遺伝子を受け継いだ子が生まれてきました。Kouの子でKouichiという名前を付けまして、世界で初めて第2世代の遺伝子改変マーモセットの作出にも成功しました。

● 神経変性疾患モデルと新しい遺伝子改変技術

では、遺伝子改変動物はどのようなことに利用できるのでしょうか。課題Cは、マーモセットなどの霊長類を用いてヒトの疾患のモデル動物を作製し、パーキンソン病や筋萎縮性側索硬化症(ALS)、アルツハイマー病などの新薬の開発を目指すために開始しました。日経産業新聞の2009年における技術トレンド調査において、私たちの研究が1位に評価され、社会・産業界からも期待の高い技術です。私たちはまず、パーキンソン病という病気に着目しました。パーキンソン病は、神経変性疾患のうちアルツハイマー病に次いで多く、振戦、無動、固縮、歩行・姿勢障害が起こりま

す。ドーパミンという神経伝達物質を作る細胞がどんどん死んでいくために、このような運動障害が起きると言われている疾患です。パーキンソン病は、環境要因による発症もありますが、ある特定の遺伝子に変異があることによって発症することもあります。ヒトの遺伝子の変異を持つトランスジェニックマウス、ノックアウトマウスを作製しましたが、残念ながら、パーキンソン病は発症しませんでした。ヒトに特異的な何らかのメカニズムがあるかもしれないとも言われています。

そこで私たちは、パーキンソン病のモデルマーモセットの作出を試みました(図4)。パーキンソン病の原因遺伝子であるアルファシヌクレインと赤色蛍光色素の遺伝子を持ったウイルスベクターを初期胚に注入し、この遺伝子がうまく導入された胚だけが赤く光るようにしました。この赤く光った胚だけを仮親の子宮に移植し、2匹を誕生させることに成功しました。現在、この2匹の第2世代も更に生まれ、順調に増えています。

パーキンソン病は、ドーパミンニューロンがある黒質線条体が萎縮してくることが知られています。このトランスジェニックマーモセットが3歳になりパーキンソン病を発症したので、MRIで脳をよく調べてみたところ、パーキンソン病の病巣部位である黒質中脳の黒質の萎縮が同様に確認できました。まだ行動学的な症状はそれほど著しく見られませんが、これは初期症状の一つではないかと考えています。

パーキンソン病以外で注目しているのは、アルツハイマー病です。アルツハイマー病は、意識障害、見当識障害、理解・判断力の低下から始まり、その後は寝たきりになってしまう疾患です。認知症全体の約半分を占める頻度の高い

神経変性疾患にも関わらず、疾患そのものに対する根本治療はなく、対症療法しかありません。そこで私たちは、治療法の開発を目的として、アルツハイマー病のモデルマーマーモセットの作出を検討しました。アルツハイマー病については、多くの患者さんの病理解剖の結果から、脳内にベータアミロイドというタンパク質が蓄積し、その後は神経原異性変化から神経細胞死へと推移し認知症を発症するというように病状が進行していくと考えられています。しかしながら、この順番は多くの患者さんの統計学的な解析から推定されたもので、この因果関係はまだ証明されたわけではありません。アルツハイマー病のモデルマウスを作製したとしても、マウスの場合には3年程度しか生きられず、また、ベータアミロイドが蓄積しても神経原異性変化から先の変化が起きてこないことから、トランスジェニックマウスを用いた研究は限界だろうと言われていました。そこで、現在、マーマーモセットを用いたアルツハイマー病モデルの作出を試みています(図5)。ベータアミロイドが変異した遺伝子を、ウイルスベクターを用いて初期胚に注入しました。先ほどと同様に、オレンジ色に光る胚だけを子宮に移植して、昨年の12月6日、アルツハイマー病のモデルマーマーモセットの産出に成功しました。今後は、アルツハイマー病に対する創薬を目指している製薬会社などと共同研究を行い、根本的な治療法の開発に取り組んでいきたいと思っております。

これまで、ウイルスベクターを用いてトランスジェニックパーキンソン病モデル、アルツハイマー病モデルと思われるマーマーモセットを作りましたが、現在、同じ方法により筋萎縮性側索硬化症(ALS)のモデルを作製し、研究を進めています。また、ES細胞、iPS細胞、あるいは人工ヌクレアーゼを用いたノックアウト・ノックイン技術など、更に高い技術開発にも取り組んでいます(図6)。これらの技術は現在マウスでのみ確立されていますが、私たちの研究では、霊長類への適用はあと一步のところまで来ていて、本日の時点で、人工ヌクレアーゼを用いて作製した遺伝子改変マーマーモセットの妊娠が確認できています。生まれた子に目的の遺伝子変異が導入されていれば、世界初の霊長類におけるノックアウト・ノックイン技術が成功したことになるわけです。

● 進化と遺伝子

進化において、どのような遺伝子が種間の脳の違いに影響を及ぼすのかを調べた研究について御紹介したいと思います。

ドイツの生物学者Haeckelが、個体発生は系統発生を反復すると唱えました。個体発生とは、個々の動物の発生過程のことであり、系統発生とは、その動物の進化の過程を発生に見立てた表現です。つまり、ある動物の発生の過

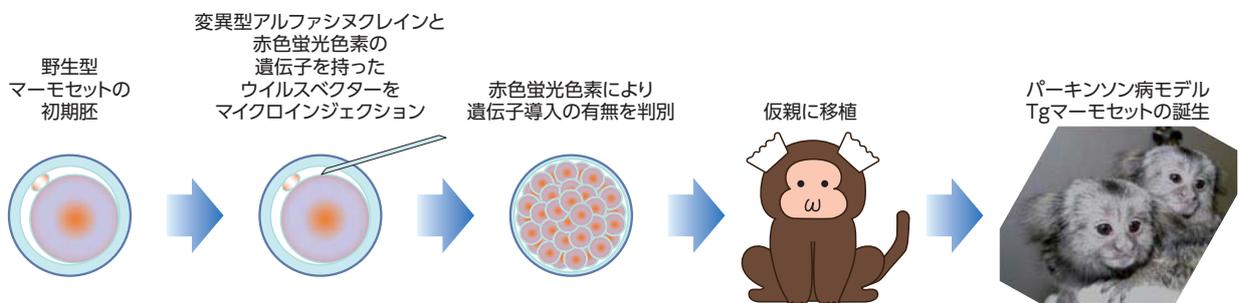
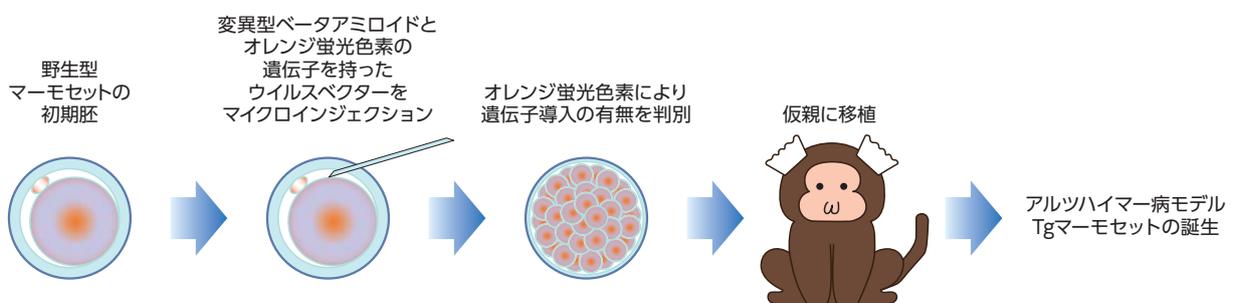


図4 パーキンソン病モデルマーマーモセットの作出



この他、変異型タウと緑色蛍光色素の遺伝子を用いたTgマーマーモセットを作製中

図5 アルツハイマー病モデルマーマーモセットの作出

程は、その動物の進化の過程を繰り返す形で行われる、という意味になります。

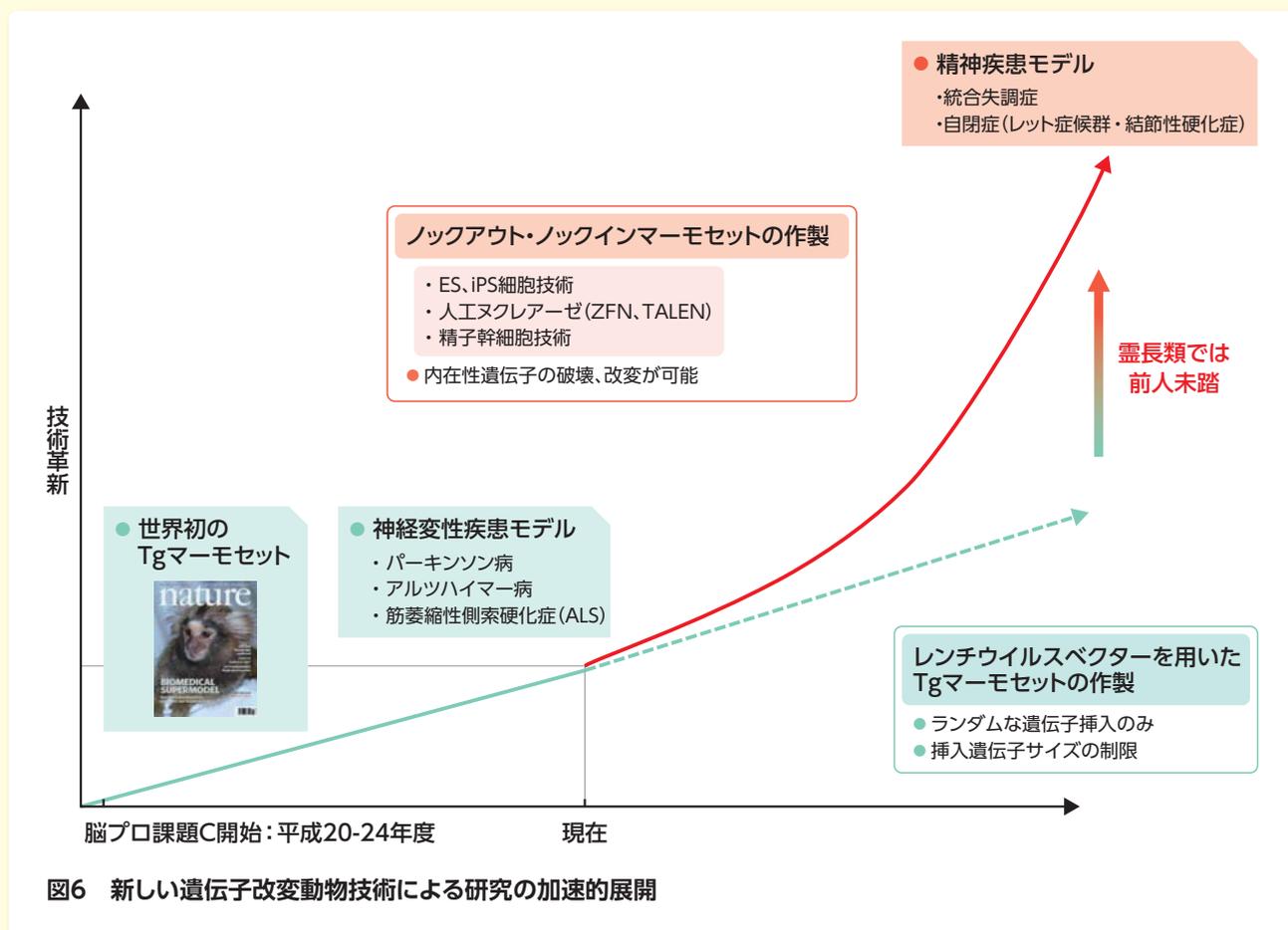
そこで、この個体発生を見るため、MRIを用いて母体にいるマーモセットの胎児の様子を非侵襲的に撮影しました。これを3次元的に画像構築すると、妊娠約12週頃より脳や心臓などの様々な臓器がどのような形をしているかが分かります。妊娠期間中に繰り返し撮影することにより、脳がどのようにして大きくなるかを見ることができます。初期はマウスの脳に非常によく似ていますが、その後大脳皮質がどんどん大きくなっていくことが分かりました。この大脳皮質の拡大は、細胞が増殖するOSVZという部分が影響しており、マウスにはほとんどありませんが、ヒトは非常に大きいので、より多くの神経細胞が作られます。マーモセットを調べたところ、ヒトの脳と比較的同じような構造をしているため、大脳皮質が大きくなるということが分かりました。このことから、マウスに遺伝子を導入するよりもマーモセットに導入する方が効果的だと言えます。

では、どのような遺伝子を導入すればいいかという、今注目しているのはヒトに特異的な遺伝子です。ヒトとチンパンジーをよく調べてみると、ヒトに特異的に進化したと思われる遺伝子が分かってきました(図7)。特に、*HAR1*という遺伝子や*ASPM*という遺伝子は、大脳皮質の発生と関係しているような遺伝子だということが分かってきました。*FOXP2*という遺伝子は、言語と密接に関係していると

言われている遺伝子で、この遺伝子に変異がある家系では、言語障害が現れてきます。このような遺伝子を導入することによって、ヒトに非常に近い様々な性質が現れてくるのではないかと考えています。現在、ヒトに特異的と思われる*ASPM*という遺伝子を強制発現するトランスジェニック動物はマウスまで作製可能ですので、引き続きマーモセットで作製していこうと考えています。それから、ヒトに特異的に、ある特定の遺伝子が欠失しているということも分かってきました。マウスからチンパンジーまでには有る配列が、ヒトだけには無くなっているのです。この遺伝子が無くなるということが進化につながったのかもしれない。もしかすると、他の動物にその遺伝子を欠失させてしまうと、ヒトに非常に近くなるかもしれません。実際、大脳皮質においてヒトだけに欠失している遺伝子があるので、因果関係を調べるためにノックアウトマウスを作製しました。このマウスに何らかの症状があれば、マーモセットを用いてより詳しい研究を行うことで、大脳皮質の形成など、ヒトに非常に近い性質というものが分かってくるかもしれないと考え、目下、研究を行っています。

● まとめ

ヒトの脳には、様々な動物に普遍的な機能と、大脳皮質の拡大に伴って霊長類に特異的に現れた機能の両方がある

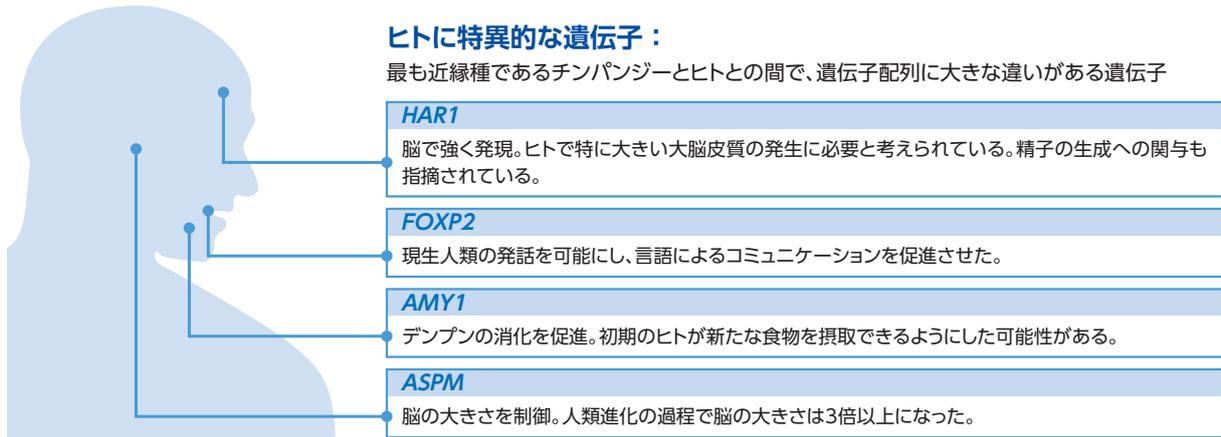


ります。トランスジェニックマウスの研究により、様々な動物に普遍的な機能については非常によく分かってきました。さらに私たちは、ウイルスベクターや新しい遺伝子改変動物技術を応用し、遺伝子研究の観点から、霊長類の段階で現れてきたような機能に迫り、ヒトの脳の機能や心の問題までを明らかにしたいと考えています(図8)。

性能が高く複雑な機器は操作が難しく、壊れやすいのと同様に、私たちヒトも、進化により新しく獲得した脳の機能

を使いこなしていないかもしれません。もしかすると、使いこなしていないからこそ病気になるのかもしれませんが。霊長類モデル動物を適切に用い、疾患の本質を理解していくことが重要だと考えており、今後も更に研究に邁進していきたいと思えます。

御清聴、どうもありがとうございました。



HAR1やASPMを導入したTgマーマウスを用い、大脳皮質の拡大の謎やヒトに特異的な脳機能の解明を目指す

(MELISSA THOMAS)
日経サイエンス2009年8月号から引用改編

図7 ヒト大脳皮質拡大の謎の解明

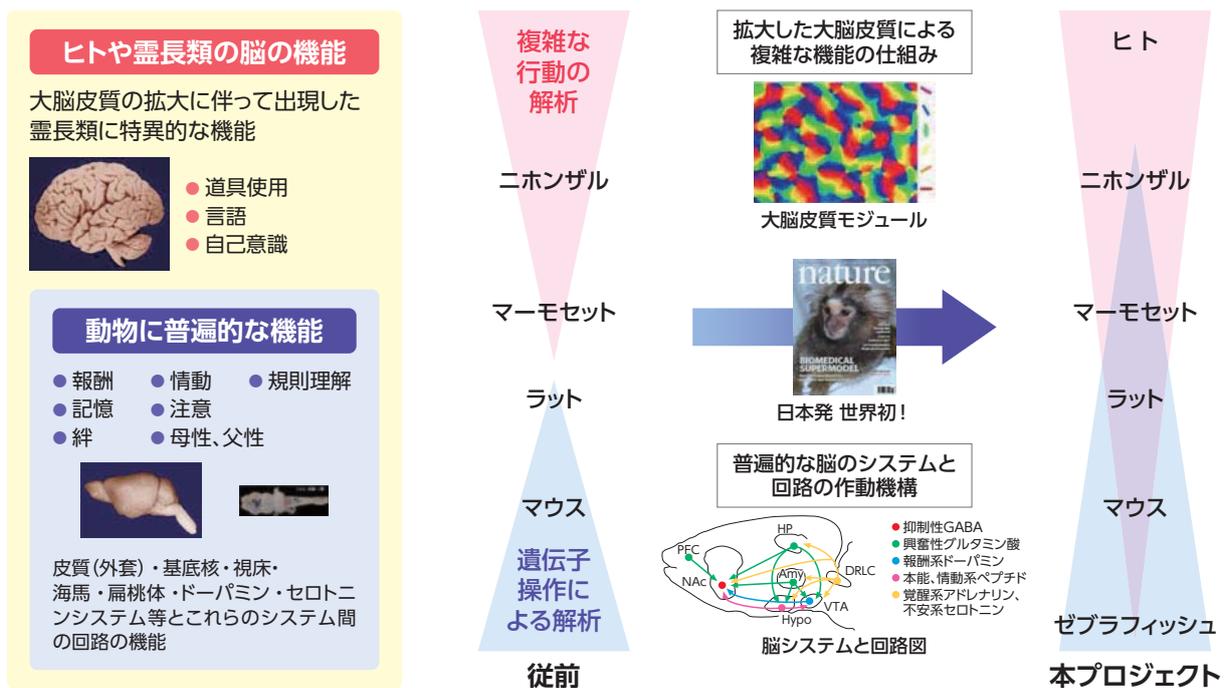


図8 心を生み出す神経基盤の遺伝学的解析の戦略的展開



パネルディスカッション

日本の脳科学は世界を変えるか

進行

立花 隆 (たちばな たかし)

評論家・ジャーナリスト、東京大学大学院 情報学環 特任教授

《略歴》

1964年 東京大学仏文科卒業、文藝春秋社入社、66年 退社。1967年 東京大学哲学科入学、在学中からフリーライターとして活動開始。1995-98年 東京大学先端科学技術研究センター客員教授。1996-98年 東京大学教養学部 非常勤講師。2005-06年 東京大学大学院総合文化研究科 科学技術インタープリター養成プログラム特任教授。2007-10年 立教大学21世紀社会デザイン研究科特任教授。2008-11年 立教セカンドステージ大学特任教授。2011-12年 立教セカンドステージ大学客員教授。2007年より現職。

パネリスト

中西 重忠 (なかにし しげただ)

脳科学研究戦略推進プログラム プログラムディレクター

川人 光男 (かわと みつお)

株式会社国際電気通信基礎技術研究所
脳情報通信総合研究所 所長・ATR フェロー

里宇 明元 (りう めいげん)

慶應義塾大学 医学部 リハビリテーション医学教室 教授

伊佐 正 (いさ ただし)

自然科学研究機構 生理学研究所 教授

岡野 栄之 (おかの ひでゆき)

慶應義塾大学 医学部 生理学教室 教授

2008年に脳科学研究戦略推進プログラム(脳プロ)を開始してから5年目を迎え、当初から研究事業をスタートさせていた課題A・B・Cは本年度(2013年3月)をもって終了する。本シンポジウムの前半では、課題A・B・Cの研究成果を報告し、後半のパネルディスカッションでは、進行に評論家・ジャーナリストの立花隆氏を迎え、「日本の脳科学は世界を変えるか」というテーマのもと、我が国における脳科学研究の現状、今後の課題と行政への期待、また、社会に貢献する脳科学の実現を目指す上で、倫理的課題へどう対応するかなどの熱い議論が交わされた。

● 我が国における脳科学研究の現状

立花 私は、脳科学、特に基礎的な研究分野について長年取材してきました。「NHKスペシャル『最前線報告:サイボーグ技術が人類を変える』(2005年11月5日放映)」という番組で、ブレイン・マシン・インターフェース(BMI)の技術など、米国における最先端の脳科学研究について御紹

介しましたが、その際は脳プロに参加されている先生方にも取材させていただきました。当時、日本の脳科学研究に関しては国際的にも非常に高い水準にありましたが、BMI関連の研究分野は米国が世界に比して先行し、日本は出遅れていました。しかし、この番組の放送が契機となって、我が国におけるBMI研究推進の機運が高まると同時に、脳科学研究を推進するプロジェクトが開始されたと考え

えています。日本のBMI研究は、開始当時は既に米国に10年遅れていると指摘されましたが、本日の講演を拝聴し、今や我が国の脳科学研究の水準は世界の最先端にいることを実感し、既にここまで来たのかと驚いています。

そこでまず、我が国のBMI研究が現在どの程度進んでいるのか、川人先生にお話しいただけます。



川人 光男氏

川人 実は、立花先生が米国のBMIを御紹介された以前から、日本でもBMI研究の必要性を提案する研究者がいましたが、「そんなSFのような夢物語が実現できるはずがない」と嘲笑され、しばらくすると「既に米国で進んでいる研究を後追いつても

意味が無い」と反対されていました。私自身も、脳プロが開始された2008年当時、米国にかなり差をつけられていると感じていましたし、また、BMI研究の分野は非常に幅が広いので、研究者の層の厚さと十数年にわたり研究を維持してきた力を考慮すると、米国の底力は非常に強いと感じています。特に、脳に直接針を刺す侵襲型BMI研究では米国が圧倒的に先行しています。しかし、大阪大学の吉峰俊樹教授を中心に脳プロが進めている、脳の表面に電極を置くだけの低侵襲型BMI研究の方がより実用性が高く、この研究では日本が米国より先行しています。また、米国や欧州のBMI研究は、失われた機能をロボットやコンピュータで代償する“機能代償型”が主流ですが、日本では、里宇先生が研究されている、リハビリテーションに役立つ“機能回復型”が主流で、この研究でも日本が世界に先行していると言えます。このように、現在では日本が世界に先駆けているBMI研究もいくつかあります。

BMI技術で重要なことは脳活動の解読(デコード)です。特に、脳活動を解読する精度が重要で、いかに高精度に解読できるかが問われます。ATR脳情報研究所の神谷之康室長は、デコーディング技術において2004年から世界の最先端を走り続けており、本日御紹介しました「夢のデコーディング」に至っています。このデコーディング技術を使ってニューロフィードバックすることでかなり細かい活動パターンも脳内に作り出せるようになり、その臨床応用の可能性が広がりました。ただし、米国の底力に比べればまだまだ十分でないと考えております。

立花 デコーディング技術を応用すれば、将来的には夢に介入して治療を行うことも可能になるかもしれませんね。科学の世界では、少し前まではあり得ないと思われたことが次々と実現しつつあるようです。

次に里宇先生にお伺いします。実は先日、里宇先生の研

究室にお邪魔してBMIリハビリを体験してきました。私は約2年前に上腕の外側が何かで圧迫されて起こる橈骨神経麻痺(サタデーナイトパルシー)を経験しました。その際に、腕の麻痺による辛さを味わい、日常生活に支障を来し大変苦労しましたので、里宇先生たちの研究成果が早く実用化され、一人でも多くの患者さんが回復されることを願っています。

里宇 立花先生が御指摘のように、片手が麻痺して使用できないことは想像以上に大変で、多くの患者さんが苦しんでいらっしゃいます。そこで、私たちはBMI技術をリハビリに活用できないかと考えました。患者さんに役立つものを1日でも早く作り、実際の臨床で活用することを目的として、私たち臨床家と基礎神経科学及び理工系の研究者が密に協力して研究開発を進めたことにより、世界を一步リードすることができました。実際、立花先生に体験していただいたように、試作機は既に臨床現場で使用できるようになっており、これは世界初だと思います。

また、単に実用性を追求するだけでなく、なぜ麻痺が改善するのか、どうしたらより改善度が上がるのかを基礎神経科学の研究者と科学的に検証しながら開発を進めてきたことも世界に対する有利な点だと考えています。

一方、BMI技術をリハビリに活用することは誰もが興味を持つことで、米国や欧州だけでなく、シンガポールや中国でも盛んに研究が行われています。そこで私たちは、1日でも早く製品化できるよう、より高精度な制御が可能で、より高度な技術開発を目指して研究を進めています。

立花 次に、伊佐先生は講演の中で霊長類における、進化的に古い経路(脊髄固有ニューロンを介する経路)の機能に対する論争に触れていましたが、伊佐先生たちが発表した成果により解決したのでしょうか。



伊佐 正氏

伊佐 昨年の北米神経科学学会の際に、かつては「霊長類では進化的に古い間接経路は退化したか、抑制されて使われなくなったのではないか」と主張していた論争の相手だったロンドン大学のLemon教授に「タダシ、最近、逆に進化的に新しい直接

経路は何もしていないという意見を言う者もいるが、君はどう思うか?」と聞かれたので、私は「それは逆の方向に振れ過ぎ。間接経路も直接経路もそれぞれ役割を持っている」と答えました。あの論争については私たちの方が明確な答えを出せたと考えています。

特定の神経回路を切り出してその機能を検討する研究

は非常に競争が激しく、国際的には光でニューロンの活動を制御し、行動を操作する技術が進んでいます。ただし、この技術はマウスでは極めて有効でしたが、霊長類の大きな脳の深い部分に光を照射することは非常に難しく、やっと最近、微妙な行動の変化を捉えることができたという報告が出始めた段階です。一方、私たちが開発した方法は時間解像度では少し落ちますが、薬を飲ませるだけで特定の回路を遮断することができます。つまり、これまで誰も考えなかった脇道を歩いていたからこそ一歩先んずることができたのです。特に、福島県立医科大学の小林和人教授らが開発された高頻度逆行性レンチウイルスベクターは群を抜いて世界最先端の技術です。そのため、世界中のトップレベルの研究室から多くの共同研究を申し込まれています。現在、私たちは大脳基底核や大脳皮質にこの研究成果を応用したいと考え、これら世界的な研究室と共同研究を始めたところです。



立花 隆氏

立花 今後は、日本発の技術を利用した研究成果が世界中に報告されてくるということですね。それでは、岡野先生はいかがでしょう。

岡野 今日お話ししました遺伝子改変マーマセットの技術に関して発表された論文

は、いまだ世界で唯一です(Sasaki et al, Nature, 459 (7246): 523-527, 2009)。米国やドイツのグループも研究を始めていますので、だんだんと競争が厳しくなると思いますが、米国やドイツの遺伝子改変マーマセットは遺伝子改変技術としてはまだ第1世代のものであります。一方、我が国では、第2世代の霊長類におけるノックアウト・ノックインモデルの技術開発を行っております。幸い、我が国にはES細胞やiPS細胞の技術がそろっていますので、その技術を活用することで第2世代や第3世代の遺伝子改変霊長類の開発でも世界を先行できると考えています。実際、他の国ではマカクザルなどマーマセットより大きなサルを使って遺伝子改変モデルの開発を行っていますが、こうしたサルは世代交代の間隔が長く、時間がかかります。私たちはマーマセットのノックアウト・ノックインモデルの開発を行っており、近い将来、その成果を御報告できると考えています。

一方、技術は広めることが非常に大切ですので、各施設への技術移転にも務めています。研究者が別の研究機関へ移るなど、人的な交流を活発にすることで我が国全体の研究レベルを底上げして、一つの研究室だけが突出するのではなく、国として世界の最先端を先駆けしていきたいと考えています。

立花 更なる進展に期待しています。

● 脳科学研究における 今後の課題と行政への期待

立花 ここで、会場からの質問を御紹介します。ある県庁の職員の方から、「BMI技術の臨床応用における制度や法規の問題点、さらに行政への期待」についての質問です。初めに、脳科学研究には膨大な資金と人的資源が必要ですが、がんの研究費と比べて脳科学研究への研究費はかなり低額であるのが現状です。本日発表されたような研究は、国家レベルでの援助がないと成り立ちません。一旦研究費が途絶えると、その研究は継続できず立ち消えとなってしまいます。そこで、行政に期待することは資金援助に他ならないと思いますが、制度や法規面での問題点も多々あると思いますので、その点について中西先生に御意見を伺いたいと思います。



中西 重忠氏

中西 脳科学研究は、自然科学としての脳機能の解析だけでなく、情報科学や機械工学など他分野の知識と技術を融合する形で行われることが重要です。まず第一にそれぞれの分野で基礎研究をしっかり進め、それらをプロジェクトの目的に向

かって融合することが、社会還元につながる研究成果をもたらすと確信しています。その意味で、脳科学の今後の更なる発展や社会還元を考えると、専門分野の枠を超えた融合的な教育・研究体制の構築を行政に期待しています。

立花 我々日本人が科学の中で特に興味を持っている分野は、宇宙と脳だと思います。宇宙については中学・高校で学べますが、脳科学に関する勉強は幼等・中等教育ではほとんどなされていません。そこで、様々な側面から脳について学べるように中学・高校の教育カリキュラムを変えれば、脳科学研究の裾野は一気に広がると思います。

川人 脳は心や意識の源であり、現代社会において脳の疾患は経済的にも大きな損失をもたらします。したがって、脳科学研究は科学・社会経済の面共に非常に重要だと私たちは考えています。しかし、世論では必ずしもそのようには考えられていません。その原因の一つは、従来の脳科学研究の成果がどのように社会に役立つのか具体的に分かりにくかったからです。その意味で、リハビリへのBMI技術の応用は、脳科学研究が社会に貢献できることを具

体的に示しています。社会への還元を見据えた成果を提示していくことで、脳研究に対する世の中の期待はますます高まっていくと思います。

一方、応用研究をきちんと行うことにより、興味深いこともたくさん見えてきました。例えば、特定の脳活動パターンを脳内に作り出す技術(ニューロフィードバック)が確立すると、意識の根源は本当に脳活動なのか、という疑問すら生じます。前頭葉に特定の脳活動パターンを起こした時、自己意識が芽生えるのか、という深い問題にも迫ることができます。このように、応用研究で得られた成果によって基礎研究を更に次の段階へとつなげていくことができます。つまり、基礎研究と応用研究の両方を行うことが学問の正しい姿ではないか、と考えています。これまで、“社会に貢献する脳科学”というコンセプトを基にする脳プロが私たちを牽引してきてくれ、私たちも応用を意識した研究に取り組んできましたが、ここまで脳科学研究が進むと、中西先生が御指摘のように、人材育成やシステムの改革、さらに、純粋な基礎研究なしには革命的応用技術の開発は難しいと考えています。そこで、そうした点に関して行政と共に考えていきたいと思っています。

例えば、人工網膜などの侵襲型完全埋め込みシステムを臨床応用するには、かなり高いハードルがあります。社会還元のためには企業による製品化が必要ですから、行政には認可システムの改善を期待しています。



里宇 明元 氏

里宇 脳プロで5年間研究の補助を受けたことにより成果を上げることができましたが、契約終了を目前に、現在はこれまで研究のために借りていたスペースや研究員の雇用を今後どうするかという問題に直面しています。そこで、一つのプロジェクトが終了しても、研究成果を継続できる体制が必要だと思います。また、臨床応用に関しては複数の関係省庁との連携が必要になりますので、できるだけ交渉窓口を一本化していただくほうが効率的だと思います。

既にお話したように、私たちの研究では試作品段階まで進んでいますので、企業に御協力いただければ数年以内に製品化できます。しかし、対象となる患者数は約20万人ですから、企業からみると市場規模としては小さいようです。そこで、製品化する仕組みを構築するに当たり、行政に補助・推進していただければと思います。

伊佐 行政にお願いしたいことは、研究資源、特に研究用動物を供給・維持していく体制作りです。私たちはニホンザル、岡野先生はコモンマーモセットを研究に使用してい

ますが、動物は試薬とは異なり、必要になったら作り、なくなったら破棄すればよいというものではありません。また、安定して飼育を継続しないと研究はできません。幸い、平成14年に国の事業であるナショナルバイオリソースプロジェクトが立ち上がり、ニホンザルについては研究資源の整備は進んでいますが、まだまだ十分とは言えず、今後、研究用動物、特に霊長類の安定した供給・飼育ができるセンターが必要だと感じています。



岡野 栄之 氏

岡野 現状に適した人材教育ができる体制の構築を進めていただく上で、例えば、中学・高校の理科の教科書で神経に関する内容を充実させることも必要だと思います。

一方、私たちも行政の動きを待つだけでなく、学会等で中高生を

対象とした講演会を開くなど、現在の脳科学研究の成果を若い世代に積極的に示していくことも非常に大切だと考えています。

さらに、脳科学研究のプロを育成する体制も必要だと思います。我が国には世界最大の脳科学の研究機関(理化学研究所 脳科学総合研究センター)があり、学生を対象に「脳科学道場」を開いています。こうした、将来の脳科学研究を担う若者を育成する場を更に増やすことも大切だと思います。

● 倫理的課題への対応について

立花 最後に、倫理的課題について御意見を伺います。会場からの質問でも多いのですが、例えばBMI技術は悪用される可能性がありますし、一方で倫理的問題が研究に支障を与える場合もあると思います。その点はいかがでしょうか。

里宇 私たちが進めている頭皮脳波を用いたBMIの臨床試験は実際の患者さんを対象としておりますので、倫理委員会の審査をきちんと受けて行っています。その審査過程で特に苦労した経験はありません。現在、約50名の方から脳情報のデータを集めており、今後、それをデータベース化して、様々な研究室で使えるようにしていきたいと考えています。科学の進歩を考えると情報の共有化は重要なことですが、患者さんの同意をどのように得るか、データをどのように扱うかなど、課題は多く残っています。一旦データベース化すると制御不能になりますから、データベース化する前にきちんと考えることが重要だと思います。

伊佐 会場からの質問の背景には、現在の脳科学研究が観察型から介入型に変化していることへの危惧が感じられます。BMIもそうですし、私たちの研究で行っている、脳の中に遺伝子を導入する研究も介入的です。内臓や血液の遺伝子治療については抵抗がなくても、脳の中に遺伝子を導入することに不安を感じる方は少なくないでしょう。その意味では、基礎研究によって安全性を確認することはもちろんのこと、副作用を含めた全ての情報を開示することが私たちの仕事だと考えています。

中西 私は医学部の倫理委員会の委員長を2年間務めたことがあり、その時の経験から申し上げますと、一般的に委員会のメンバーの半数は医学部の教授で、半分は学外の専門家、つまり、倫理や法律の専門家やジャーナリスト

です。医学部の教授は主に事例の安全性と有効性について、倫理や法律の専門家は専門分野での問題点を議論し、ジャーナリストは透明性を担保します。ただし、極めて専門的な事例の有効性と安全性を評価することは非常に難しいため、テーマとなった事例に対しては、専門的な知識を持った方々が議論することが重要になります。特に脳プロのような国家的プロジェクトでは、正確に審査ができる体制作りが必要になると思います。

立花 ヒトを対象とした研究を進める上で、倫理的問題は避けて通ることができません。課題は多く残っていますが、これから一つずつ解決していくことを期待しています。本日は刺激的でとても興味深いお話を伺うことができました。ありがとうございました。

閉会挨拶

津本 忠治 (つもと ただはる)

脳科学研究戦略推進プログラム プログラムディレクター

《略歴》

1967年 大阪大学医学部医学科卒業。同年より大阪大学附属病院にてインターン、内科研修医。1972年 大阪大学医学部附属高次神経研究施設助手。1975-1977年 マックスプランク生物物理化学研究所留学、1977年 金沢大学医学部助教授、1980-1981年 米国カリフォルニア大学バークレー校に留学、1983年 大阪大学医学部附属高次神経研究施設教授、2005年 理化学研究所脳科学総合研究センターユニットリーダーを経て、2009年より同シニアチームリーダー、2011年より同副センター長。



本日は、多くの皆様に御参加いただき、ありがとうございました。開会挨拶で藤本文部科学審議官よりお話がありましたように、脳科学研究戦略推進プログラム(脳プロ)は国の支援を受けて進めておりますので、どのような成果が上がったのか、どの程度進捗したのかについて、国民の皆様様に御報告する義務があるため、毎年公開シンポジウムの中で成果を御紹介させていただいております。5回目となる今年は、立花先生をお迎えし、まさに特別なシンポジウムとなりました。

我が国の大型脳科学研究は1990年代から始まりました。当時は、我が国の脳科学研究の一段の発展を推進すべく「NPO法人 脳の世紀推進会議」が活動を始めており、1993年に第1回「脳の世紀シンポジウム」が開催されました。今からちょうど20年前ですが、脳科学に期待する未来といったテーマで、本日御参加の立花先生にお話しただいたのを覚えております。その後の20年間で急速に脳科学研究は進展し、本日お話にありましたBMI(ブレイン・マシン・インターフェース)や、霊長類であるサルに遺伝子改

変の技術を応用して、遺伝子改変霊長類を作製するなど、20年前の当時には思いもつかなかった技術の発展が見られています。本日のシンポジウムをお聞きになられた皆様もそのように実感されたのではなからうかと思っております。また、パネルディスカッションでは、立花先生の素晴らしい進行により、我が国の脳科学研究の現状や今後の方向性について示唆に富んだやりとりがなされ、本日の会が有益であったと、非常に嬉しく思っております。また、脳科学研究に対する行政の支援のあり方についても、非常に大切な御意見がたくさん出ました。これからますます行政の取組、そして社会の理解が進み、脳科学研究が発展していくことを大いに期待したいと思っております。

最後に、本日、このような実りあるシンポジウムを開催できましたこと、立花先生にお礼を申し上げますとともに、ここにお集まりいただきました皆様に御清聴いただきましたことを感謝申し上げます、私の閉会の御挨拶にしたいと思います。本日は誠にありがとうございました。





体験展示 展示リスト

01 リハビリテーション応用を目指した外骨格ロボット ～脳とロボットをつなぐ～
 課題 A 森本 淳 (株)国際電気通信基礎技術研究所 脳情報通信総合研究所 脳情報研究所

02 皮質脳波を用いたブレイン・マシン・インターフェースの臨床応用
 課題 A 吉峰 俊樹 大阪大学大学院 医学系研究科

03 ヒトにおける脳内植込み電極と体内埋設刺激デバイスを用いたBMIの開発
 課題 B 片山 容一 日本大学 医学部

04 高性能電極とCMOS技術を用いた、歩行と読書が可能な次世代人工網膜
 課題 B 不二門 尚 大阪大学大学院 医学系研究科 / 太田 淳 奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学研究科

05 遺伝子改変マーマーモセットが生まれるまで
 課題 C 佐々木 えりか 実験動物中央研究所

06 霊長類で脳の特定の神経回路を“除去”する遺伝子導入法を開発
 課題 C 高田 昌彦 京都大学 霊長類研究所

07 遺伝子から見る精神疾患
 課題 D 吉川 武男 理化学研究所 脳科学総合研究センター

08 新しく開発した小脳機能評価法
 課題 E 水澤 英洋 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科

09 広汎性発達障害の早期診断システムの開発
 課題 F 東田 陽博 金沢大学 子どものこころの発達研究センター

10 ニューロイメージングで抑うつ気分と意欲の低下を可視化する
 課題 F 山脇 成人 広島大学大学院 医歯薬保健学研究院

11 前頭側頭葉変性症(FTLD)の病態解明と治療法開発に向けて
 課題 F 祖父江 元 名古屋大学大学院 医学系研究科

12 脳科学研究を支える情報基盤の構築!リン酸化プロテオミクスデータベース
 課題 G 貝淵 弘三 名古屋大学大学院 医学系研究科 / 吉本 潤一郎 沖縄科学技術大学院大学 神経計算ユニット / 臼井 支朗 理化学研究所 脳科学総合研究センター

13 日常生活支援を目指すネットワーク型ブレイン・マシン・インターフェース
 総務省 (株)国際電気通信基礎技術研究所 石井 信

14 障害者自立支援のためのBMI型環境制御システム
 厚生労働省 国立障害者リハビリテーションセンター研究所 神作 憲司



01

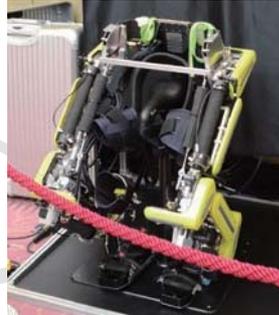
課題 A

リハビリテーション応用を目指した外骨格ロボット
～脳とロボットをつなぐ～

もりもと じゆん
森本 淳 (株)国際電気通信基礎技術研究所 脳情報通信総合研究所 脳情報研究所

私たちは、下肢麻痺患者さんを対象とした、立ち上がりや歩行を補助する運動支援ロボット「外骨格ロボット」を開発しました。この外骨格ロボットは、空圧と電動モーターのハイブリッド駆動方式を実現し、軽量ながらも大きな力の緻密な制御を可能にしました。また、リハビリテーションへの応用を見据え、念じるだけでロボットを制御することも可能です。

ブースでは外骨格ロボットを展示し、脳から検出される信号によってロボットが動く例を動画で御紹介しました。



02

課題 A

皮質脳波を用いたブレイン・マシン・インターフェースの臨床応用

よしみね としき
吉峰 俊樹 大阪大学大学院 医学系研究科

私たちは、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) や脊髄損傷など、リハビリテーションでも機能の改善が難しい重度の神経難病の患者さんを対象に、運動や意思伝達を支援するBMIの研究を進めています。患者さんの脳の表面から直接計測した脳波 (皮質脳波) にBMI技術を用いることで、患者さんが念じるだけで制御できるコンピュータやロボットなどの開発を行っています。

今回の展示では、脳波だけで義手を動かす様子を動画で御覧いただきながら、これまでの技術開発や臨床応用を目指した取組を御紹介しました。



03

課題 B

ヒトにおける脳内植込み電極と
体内埋設刺激デバイスを用いたBMIの開発

かたやま よういち
片山 容一 日本大学 医学部

ヒトの脳機能異常を改善させる方法として、私たちは長年、脳内に植え込んだ電極と、体内に埋設した刺激装置をつなげて、脳内の神経回路の働きを調整する研究を行ってきました。この方法により、脳卒中後の不随意運動の制御や片麻痺患者さんのリハビリテーションによる回復に成功しました。現在は、オンデマンド型のシステムにするなど、より実用的に改良しています。

ブースでは装置の写真や動画を展示し、私たちのBMI研究について御紹介しました。



04 課題 B

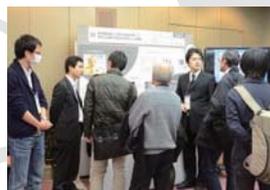
高性能電極とCMOS※技術を用いた、 歩行と読書が可能な次世代人工網膜

不二門 尚 ふじかど たかし 大阪大学大学院 医学系研究科
太田 淳 おおた じゅん 奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学研究科

私たちは、病気により失われた視力を再び取り戻すための人工網膜の開発を行っています。

今回の展示では、2010年に行われた臨床試験で用いられたものと同型の人工網膜システムや、開発中の第2世代の人工網膜(解像度を約5倍以上に向上)、そして、第3世代の人工網膜用に開発中の、更に広い視野を可能とする超小型CMOSチップを組み込んだ新しい電極など、様々な最先端の技術を展示し、多くの方に御興味を持っていただきました。

※CMOS: 相補性金属酸化膜半導体。CCDと同様、カメラ等に搭載されている半導体撮像素子の一つで、光を電気信号に変える役割を担う。



05 課題 C

遺伝子改変マーモセットが生まれるまで

佐々木 えりか ささき 実験動物中央研究所

遺伝子改変動物とは、人工的に外来遺伝子を導入した動物のことで、その外来遺伝子の生体内での機能を明らかにしたり、疾患を再現できたりするため、脳の仕組みの解明や疾患の治療法の開発に重要な役割を果たします。私たちは、ヒトと類似した生物学的特徴を持つコモンマーモセットという小型のサルの遺伝子改変に成功しました。

今回の展示では、顕微鏡をのぞきながらの疑似実験などを体験していただき、お子様にも楽しんでいただきました。



06 課題 C

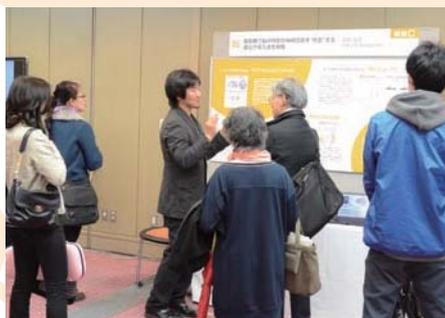
霊長類で脳の特定の神経回路を“除去”する遺伝子導入法を開発

高田 昌彦 たかだ まさひこ 京都大学 霊長類研究所

ヒトやサルの脳には、1千億を超える神経細胞が複雑に絡み合った神経回路があります。パーキンソン病などの神経疾患の病態解明や治療法の開発には、この複雑な神経回路の中から病態に関係する特定の回路を見付け出す必要があります。

私たちは、霊長類で特定の神経回路だけを“狙い撃ち(除去)”できる遺伝子導入法の開発に世界で初めて成功し、それにより、除去した回路の働きを解明することができました。

ブースにはたくさんの方にお越しいただき、熱心に説明をお聞きいただきました。



07

課題 D

遺伝子から見る精神疾患

よしかわ たけお
吉川 武男 理化学研究所 脳科学総合研究センター

精神疾患は、複数の遺伝子や環境要因が複雑に関与して発症に至ると考えられています。私たちは、遺伝要因として疾患脆弱性(病気のなりやすさ)に関係しているヒトゲノム領域・遺伝子群の検索と、環境要因として脳発達期の神経細胞の発生と成熟に欠かせないと考えられる脂肪酸の代謝と精神疾患との関係を研究しています。

今回の展示では、模型やビデオなどを用い、研究方法やこれまでに分かったことを(自閉症を中心に)御紹介しました。



08

課題 E

新しく開発した小脳機能評価法

みずさわ ひでひろ
水澤 英洋 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科

小脳は、筋肉運動や体の平衡の調節などの機能をつかさどっていますが、小脳に関する知見は少なく、これまで小脳機能の定量的評価システムは実用化されていません。そこで私たちは、プリズム眼鏡を用いて、老化に伴う小脳機能の変化や小脳の病気の重症度を定量する小脳運動学習システムを開発しました。老化の度合いや転倒の危険性判定に役立つことが期待できるとともに、疾患の面では、病気の鑑別や病状評価、治療効果判定などにも役立つ可能性があります。

今回の展示では、プリズム眼鏡の実物を御覧いただき、評価システムの説明をお聞きいただきました。



09

課題 F

広汎性発達障害の早期診断システムの開発

ひがしだ はるひろ
東田 陽博 金沢大学 子どものこころの発達研究センター

私たちは、幼児用MEG(脳磁図：大脳の神経活動を磁場として捉える検査方法)とNIRS(近赤外線スペクトロスコピー：近赤外線を用い、脳血流の変化を捉える検査方法)の統合機を開発し、広汎性発達障害を含む多数の幼児から、安全・簡便・非侵襲に脳機能を記録することを世界で初めて成功しました。これは、将来的には発達障害の客観的指標として診断・治療に生かすことができます。

今回の展示では、多くの方に関心を持って説明をお聞きいただきました。



10

課題 F

ニューロイメージングで抑うつ気分と意欲の低下を可視化する

やまわき しげと
山脇 成人 広島大学大学院 医歯薬保健学研究院

現在、うつ病の診断のための客観的指標はなく、また、発症の原因も解明されていません。そこで私たちは、うつ病の中核症状である「抑うつ気分」と「意欲低下」に焦点を当て、その背景にある神経回路と分子病態を明らかにし、病態に基づいたうつ病の診断・治療法を開発することを目的に研究を進めています。

今回の展示では、御来場の方々へうつ症状に関連した脳活動を測定するための実験課題を体験していただき、うつ病研究の一端に触れていただきました。



11

課題 F

前頭側頭葉変性症 (FTLD) の病態解明と治療法開発に向けて

そぶえ げん
祖父江 元 名古屋大学大学院 医学系研究科

私たちは、認知症の一つである前頭側頭葉変性症 (FTLD) について研究を進めています。近年、FTLDはTDP-43やFUSといった疾患関連分子の発見により筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と同スペクトラムの疾患と考えられています。そこで、ALSなどの運動ニューロン疾患における私たちのこれまでの実績を応用し、FTLDの病態関連分子を同定するとともに、早期診断に役立つバイオマーカー及び治療法の開発を目指しています。

今回の展示では、研究内容や今後の展望などについてお話ししました。



12

課題 G

脳科学研究を支える情報基盤の構築： リン酸化プロテオミクスデータベース

かいぶち こうぞう
貝淵 弘三 名古屋大学大学院 医学系研究科 / よしもと じゅんいちろう
うすい しろう 白井 支朗 理化学研究所 脳科学総合研究センター 沖縄科学技術大学院大学 神経計算ユニット

タンパク質のリン酸化は、脳の神経細胞の特性を変えたり、病気の発症や促進・抑制に関わったりもする重要な生体内化学反応の一つです。私たちは、リン酸化酵素のターゲットである基質タンパク質を最新機器で網羅的に同定し、それぞれのリン酸化反応がどのような脳機能や疾患と関係しているかがすぐに分かるようデータベースとして整理しています。

今回の展示では、現在試験運用中のデータベースを実際に操作していただきながら、私たちの研究を御紹介しました。



13

日常生活支援を目指す ネットワーク型ブレイン・マシン・インターフェース



(株)国際電気通信基礎技術研究所 いしいしん
石井 信

BMI研究の多くははまだ実験室などの特殊な環境下で行われており、一般の生活環境での実用にはまだ遠い状況です。そこで私たちは、日常的な環境下でBMIを利用するための研究開発を推進しています。高齢者や軽度の要介護者などの自立支援を目標として、一般の生活環境において車椅子及び家電を制御するBMIシステムを開発し、実証実験によりその適用可能性を確認しました。

展示を通じて御来場の皆様と交流し、私たちの研究について御理解を深めていただくことができました。



14

障害者自立支援のためのBMI型環境制御システム



国立障害者リハビリテーションセンター研究所 かんさくけんじ
神作 憲司

厚生労働省では、障害者自立支援を目指したBMI研究を行っています。麻痺を伴い運動やコミュニケーションが困難な方が、脳からの信号を使用してテレビなどの家電を操作したり、ワープロを入力したりできるための「BMI型環境制御システム」や、上肢運動を行うための「BMI型アシストスーツ」の開発を進めています。

ブースでは、「BMI型環境制御システム」に関する研究を中心に、これまでに開発したシステムや脳波計・脳波キャップ・電極などの実機の展示を交えて御紹介しました。



課題
A・B

ブレイン・マシン・インターフェース (BMI) の開発

脳活動の情報を用いて、脳と機械を直接橋渡しする技術を開発します。この技術を利用して、脳機能や身体機能の回復・補完、そして脳機能の更なる理解を目指します。

課題
C

独創性の高いモデル動物の開発

様々な脳科学研究で利用可能な実験手法を開発します。特にヒトの脳の働きやその障害による神経疾患等を解明するために、ヒトに近い霊長類を用いた実験技術の確立を目指します。

課題
D

社会的行動を支える脳基盤の計測・支援技術の開発

コミュニケーションや共同生活等の社会的行動に関わる障害に対する新たな診断方法の開発につながる研究を行っています。この診断方法を障害の理解・予防・治療や社会性の健全な発達促進へ応用することを目指します。

課題
E

心身の健康を維持する脳の分子基盤と環境因子

赤ちゃんからお年寄りまで、全ての人が健康な脳をいかに保っているのかを明らかにし、そこから、心身の健康を支える脳の機能や病気発症のメカニズム、環境ストレスが脳に与える影響の解明を目指します。

課題
F

精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究

発達障害、うつ病、認知症等の発症メカニズムを明らかにし、早期診断、治療、予防法の開発につながる研究を進めています。課題 E と連携を図りながら、精神・神経疾患の克服を目指します。

課題
G

脳科学研究を支える集約的・体系的な情報基盤の構築

複雑な脳機能を解明するため、最新の技術とモデル生物を用いた研究から得られた膨大な神経活動情報をデータベース化します。特に、精神・神経疾患に関わりがある情動に焦点を当て、情動の制御機構を理解するための情報基盤の構築を目指します。



文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」
website: <http://brainprogram.mext.go.jp/>

平成25年9月発行 ©2013 MEXT SRPBS Printed in Japan. 本書を無許可で複写・複製することを禁じます。