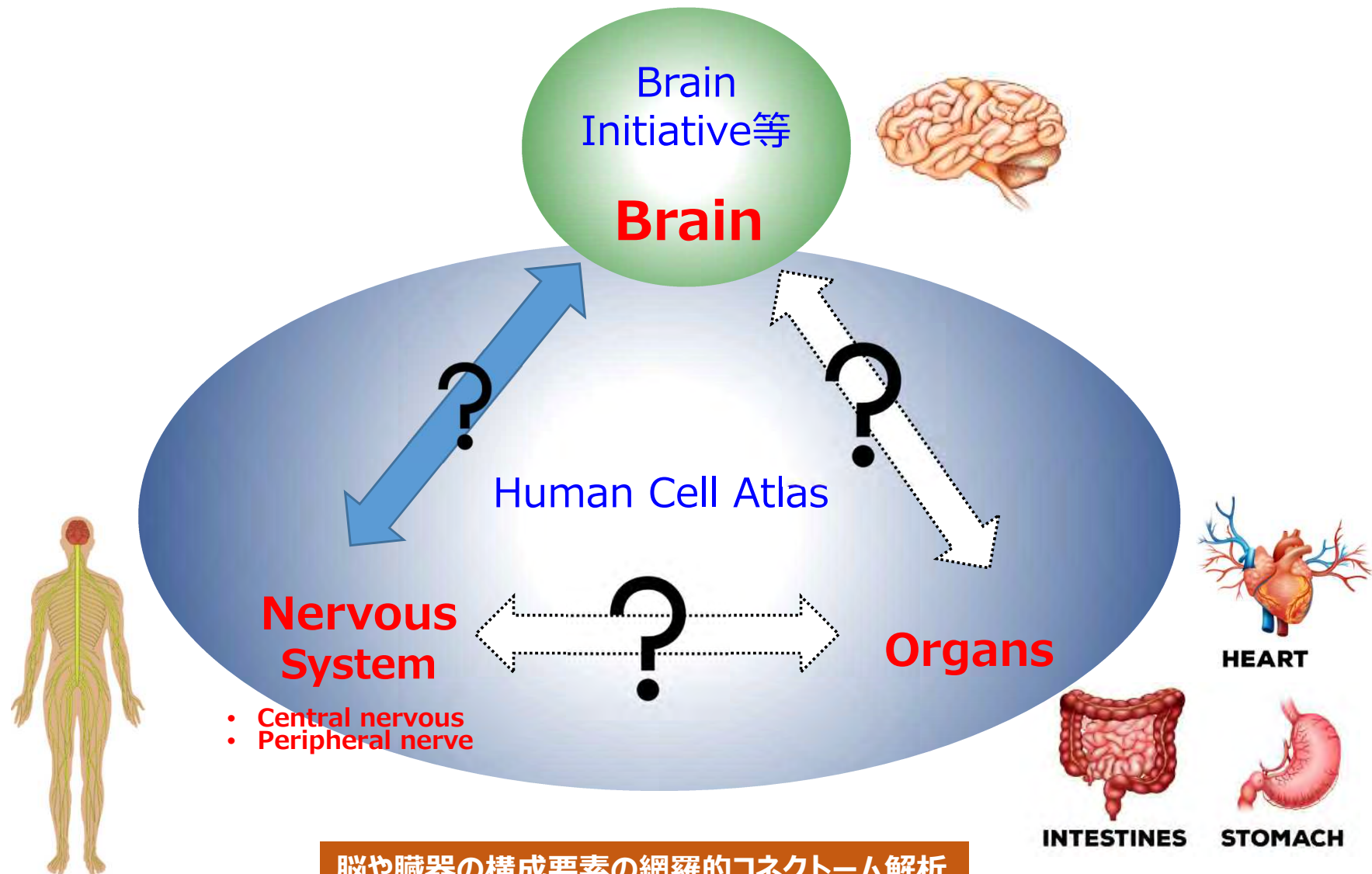


Human Cell Atlas等ライフサイエンスのビックプロジェクトの現状と課題

- 大型国家プロジェクトによって、各組織における細胞レベルでのマップ化、機能の解明は進行。
- ただし、脳・神経系と臓器間のネットワークがどのように機能しているかの解明までは至っていない。
- ヒトに集中しているために、モデル動物で利用可能な網羅的介入実験ができない。

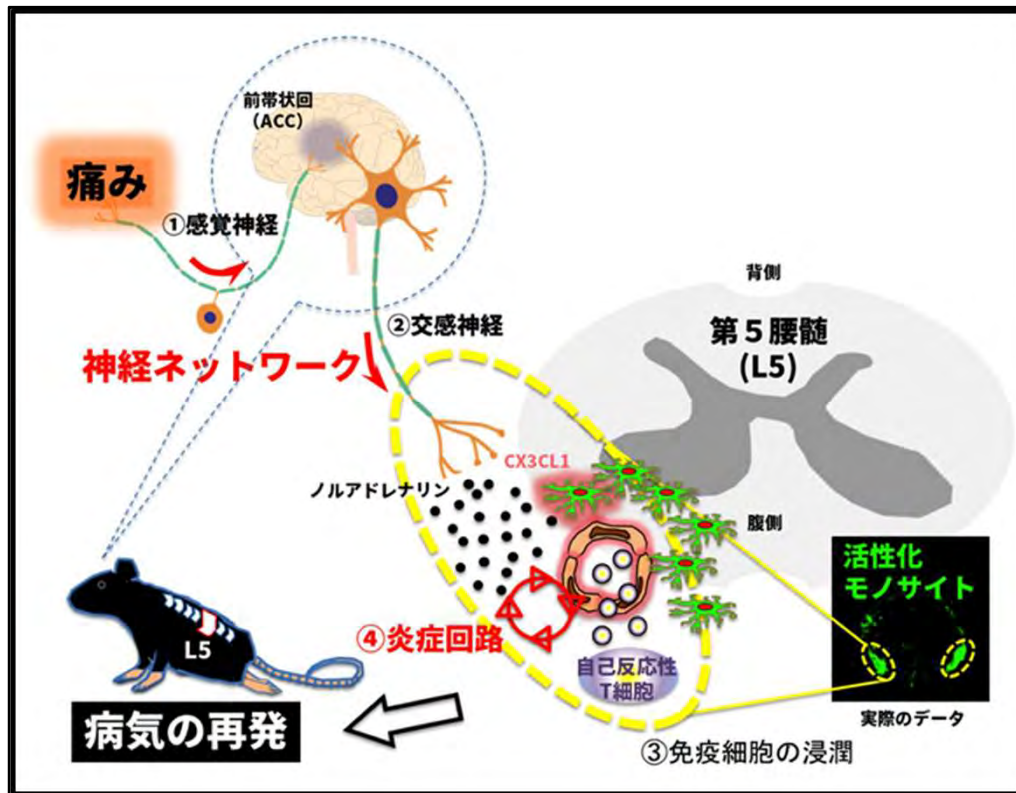


脳や臓器の構成要素の網羅的コネクトーム解析

痛みが神経の病気を悪化させる

北海道大学遺伝子病制御研究所 教授 村上正晃

- 痛みは、単に病気の副産物と考えられていて、病気の症状や進行との直接的な関連性は知られていなかった。
- 痛みを介した神経シグナルが、多発性硬化症モデルの症状の再発を引き起こすことを明らかにした。

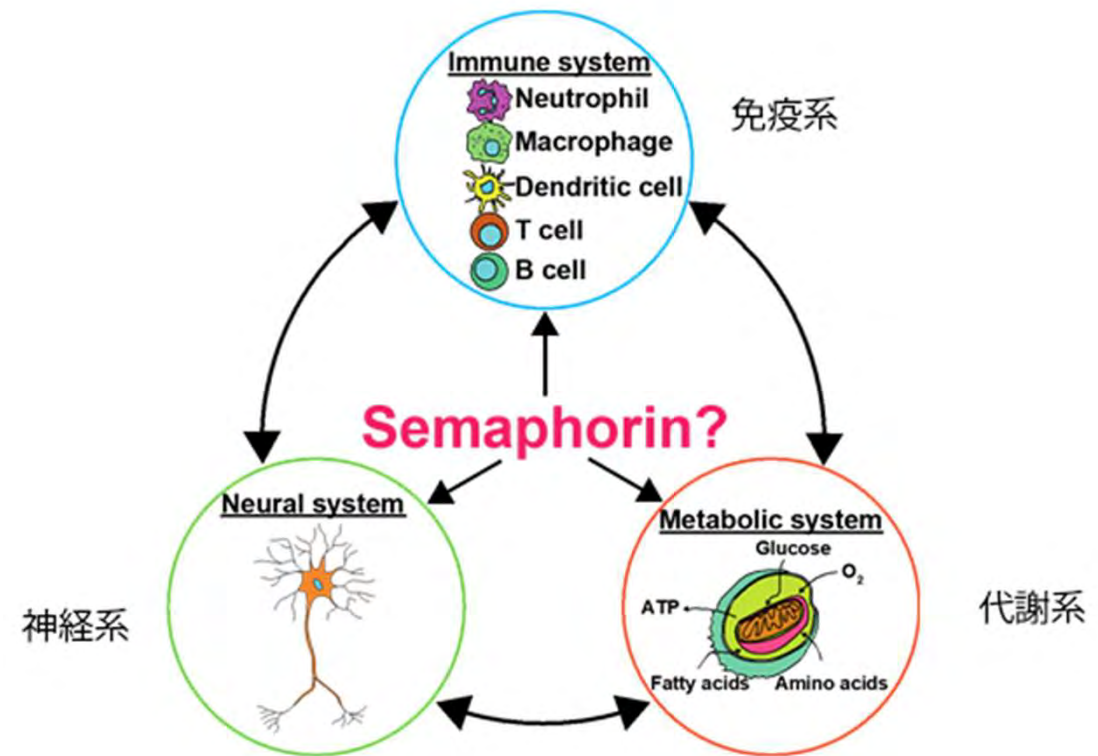


Arima, Yasunobu, et al. "A pain-mediated neural signal induces relapse in murine autoimmune encephalomyelitis, a multiple sclerosis model." *Elife* 4 (2015): e08733.

神経ガイダンス因子が、免疫と代謝をつなぐ

大阪大学 大学院医学系研究科 教授 熊ノ郷 淳

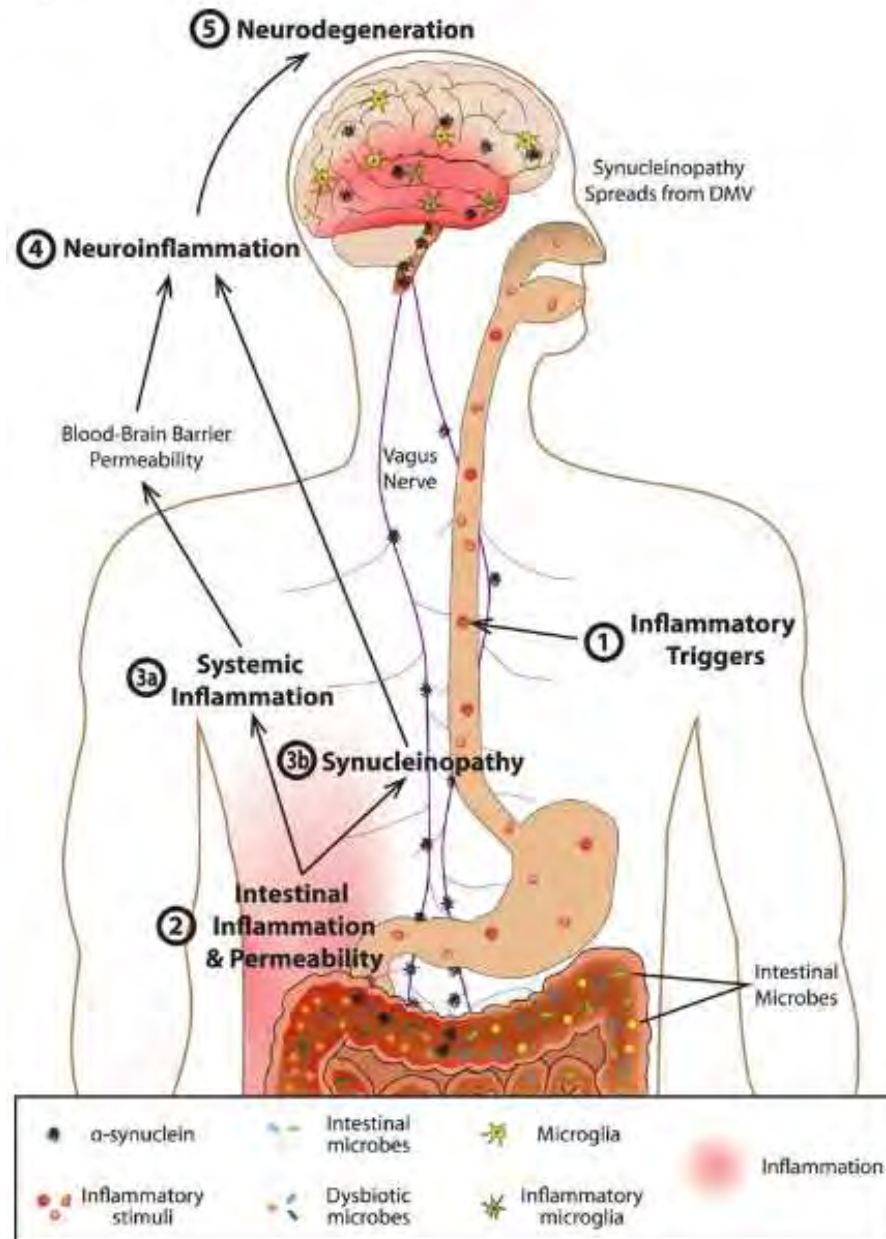
- セマフォリンを介して代謝と免疫が繋がれていることを発見。
- 神経ガイダンス因子が代謝を調節することで炎症をコントロールしている。



Kang, Sujin, et al. "Semaphorin 6D reverse signaling controls macrophage lipid metabolism and anti-inflammatory polarization." *Nature immunology* 19.6 (2018): 561.

臓器間連携の事例（腸の炎症とパーキンソン病（脳）との関連）

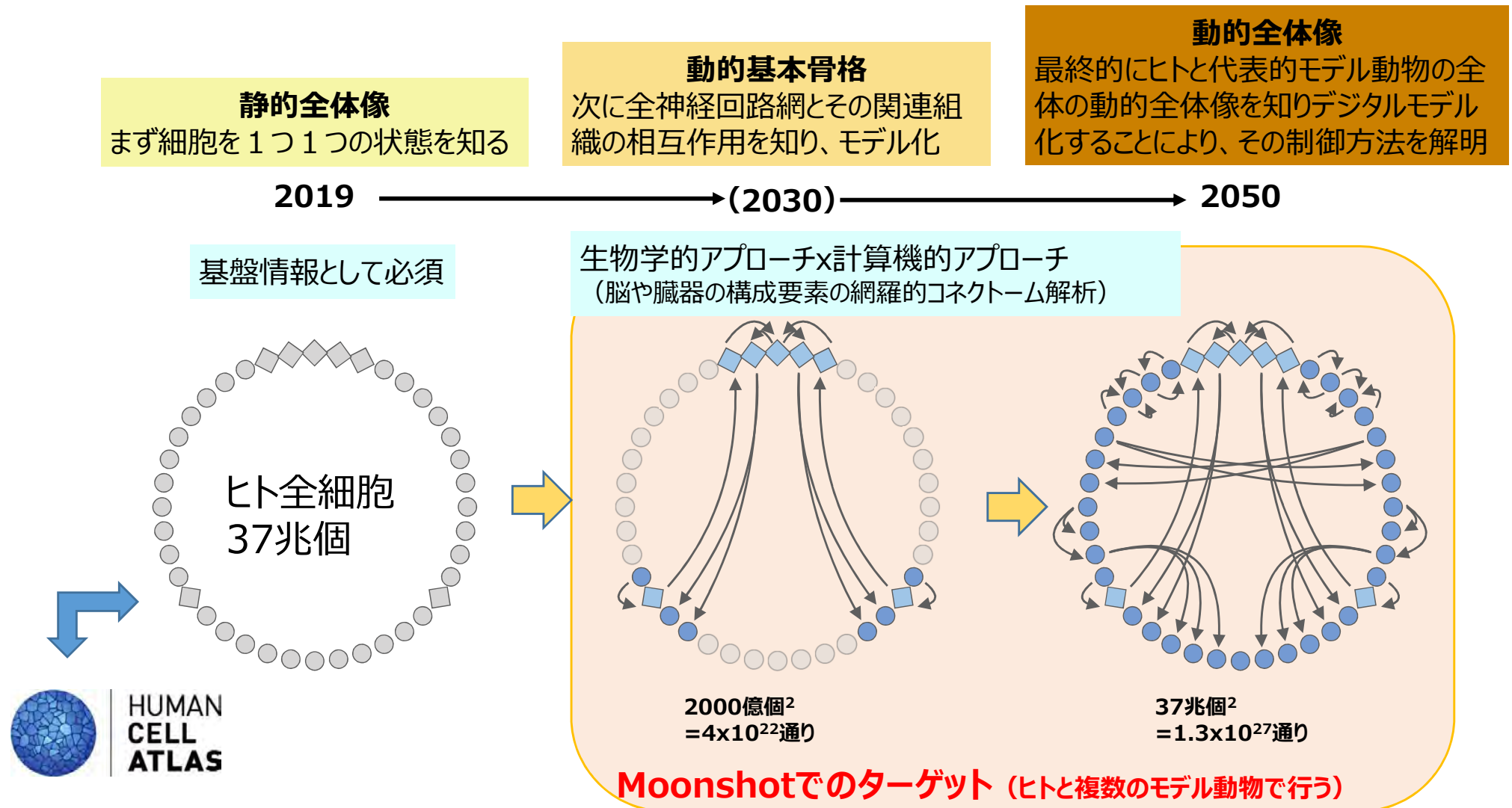
Fig. 1



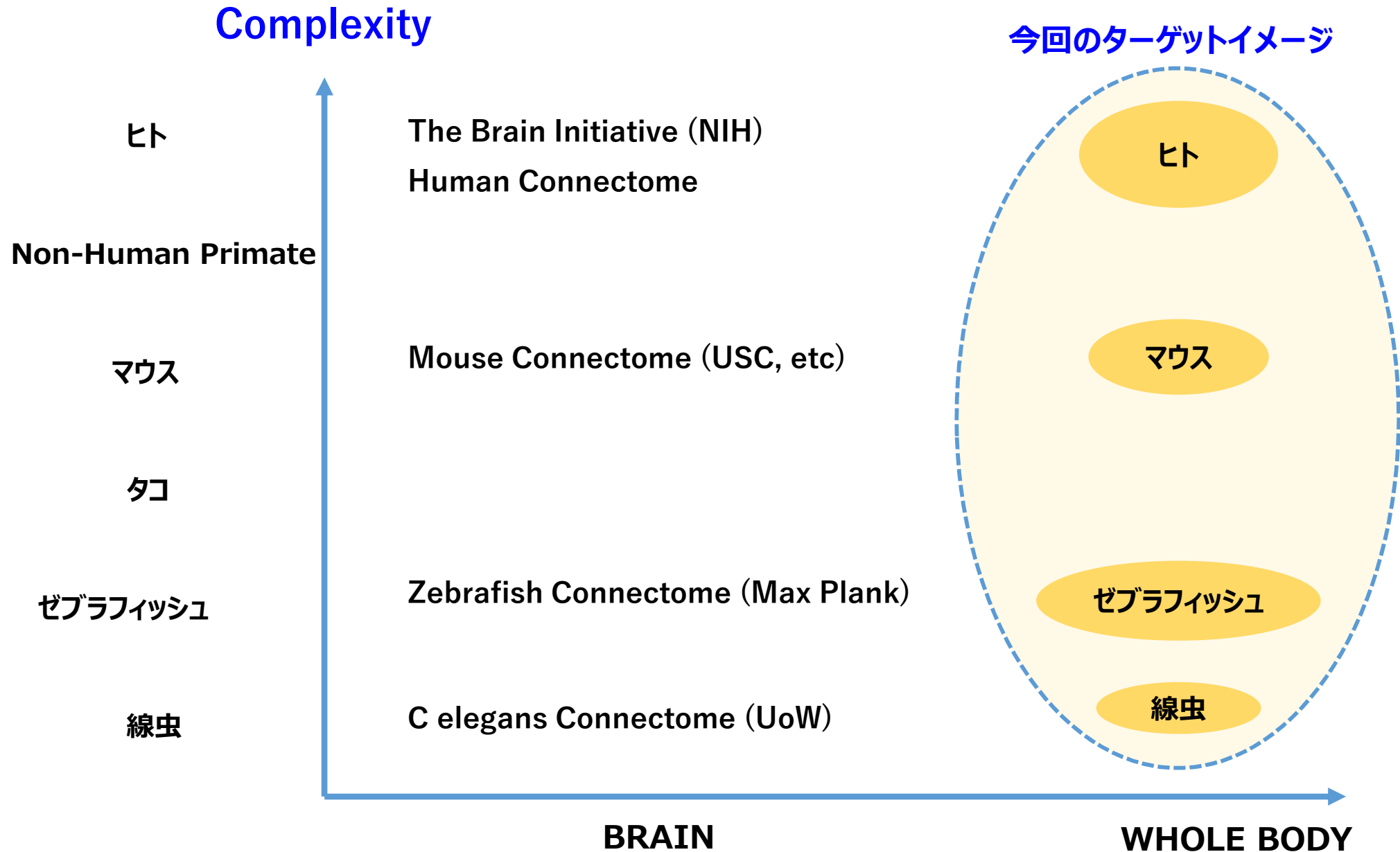
- パーキンソン病において、腸の状態が病態に関連しており、炎症が発症機序として働いていることを見いだした。
- この研究結果により、以下の可能性が示唆される。
 - ◆ パーキンソン病の末梢運動前症状を把握することで、新しい診断および治療手段の開発につながる。
 - ◆ 腸の炎症反応など機能不全の症状を検出することで、初期症状の病態発見に寄与する。

分科会2で目指すべき研究開発領域イメージ

- 欧米のビックサイエンスプロジェクトの予算は巨額化。
- 分科会2でのムーンショット目標設定の主なポイントは、以下。
 - 相対的に小さな予算なので、軸足を決めて研究開発領域を特化。
 - 網羅的な欧米のビックサイエンスプロジェクトに対して、次の潮流と想定される「脳、神経系と臓器間連携の相互作用」を研究テーマに先行実施。



分科会 2 で対象とするモデル動物イメージ



分科会2での目標イメージなど

目標イメージ

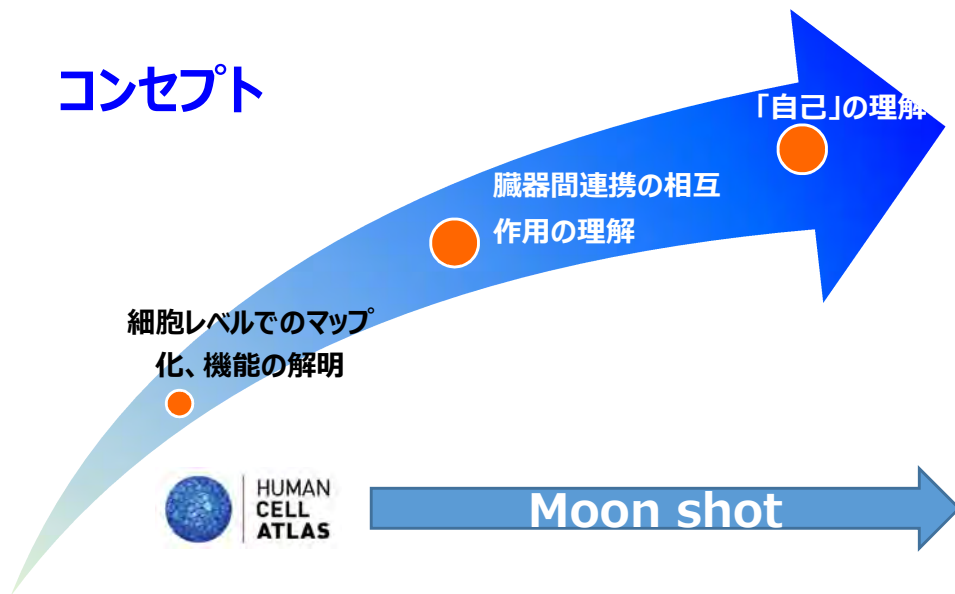
2050年までに、ヒトと複数のモデル動物に関して、脳、神経系、腸などの臓器間連携の相互作用に着目して、普遍的または種特異的な代謝、免疫等の生命メカニズムの解明する。

【分科会までの検討事項】

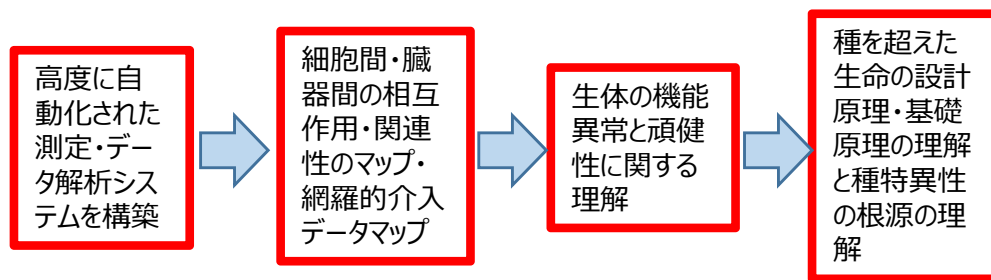
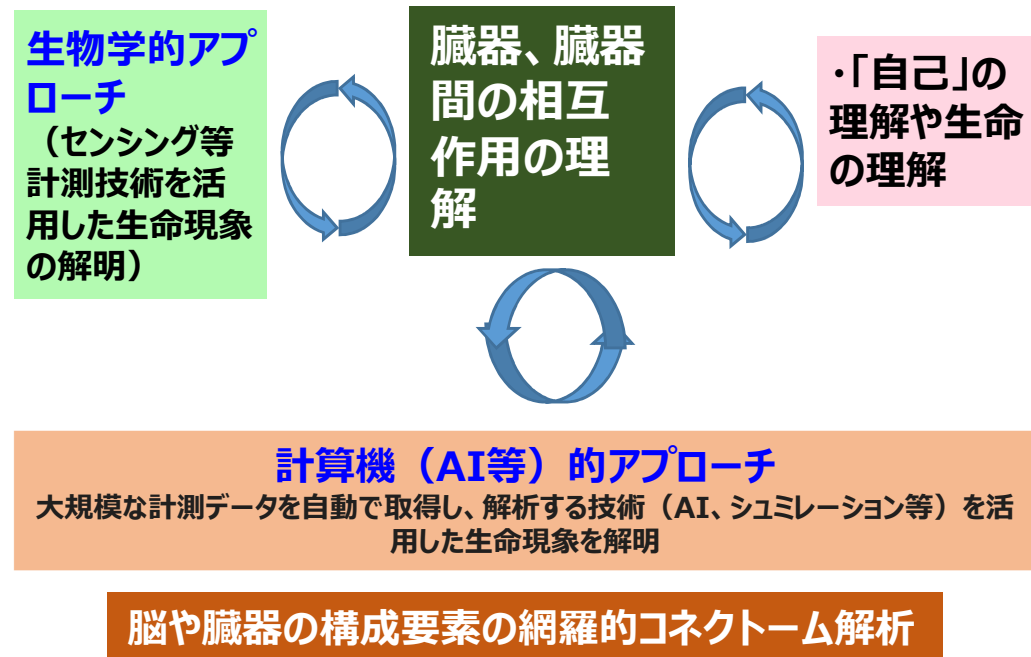
生物学的アプローチと計算機的アプローチの混成で、目標達成のための研究開発をどのように進めていくか。

- 生物学的アプローチ（高度化した計測技術（生体深部の分子動態センシング等）を駆使して生命現象に解明を目指す）
- 計算機（AI等）的アプローチ（大規模、網羅的計測データの自動化・データ処理技術（AI、シミュレーション等）を駆使して生命現象を解明）

コンセプト

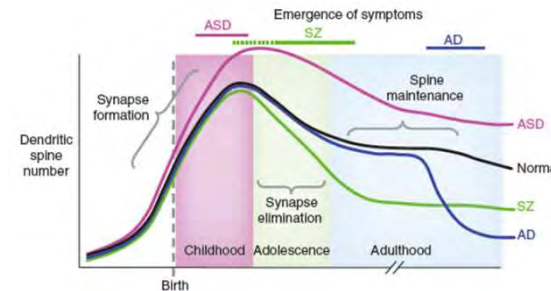


解決手法のイメージ



生体環境との相互作用による時間発展

自閉症、統合失調症、うつ病、認知症のライフステージ特異性



Nat Neurosci. 2011 14(3):285-93. Dendritic spine pathology in neuropsychiatric disorders. Penzes P, Cahill ME, Jones KA, VanLeeuwen JE, Woolfrey KM.

末梢神経を介した変性疾患関連タンパク質の脳内播種



α -synuclein(パーキンソン病(PD)の関連分子)は初期には嗅球と迷走・舌咽神経の延髄核に蓄積→中脳と基底核に蓄積→最後に大脳皮質に蓄積
PDの初期症状は嗅覚障害とレム期睡眠行動異常症(RBD) → 次に運動症状 → 皮質の変性が起こると認知症へ(認知症を伴うPD)

Science. 2015 349(6248):1255555. NEURODEGENERATION. Alzheimer's and Parkinson's diseases: The prion concept in relation to assembled A β , tau, and α -synuclein. Goedert M.

腸内細菌相が短鎖脂肪酸を介して脳のミクログリアを制御

(acetic acid, propionic acid and butyric acid)

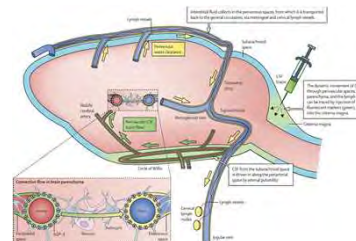


SPF mice germ-free (GF) mice

Nat Neurosci. 2015 18(7):965-77. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. Erny D,...., Prinz M.

脳内リンパ管システムの発見

(脳のドレナージシステムとともに一般臓器とのリンパ管システムによる連携)



Nature. 2015 523(7560):337-41. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. Louveau A,...., Kipnis J.

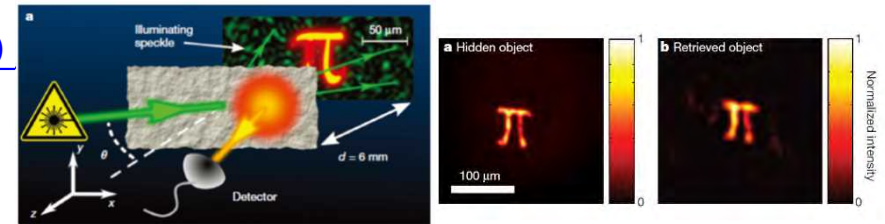
今後予想される「生物学的アプローチ」の事例

新しいイメージング理論の開発 (脳及び臓器深部のイメージング)

Non-invasive imaging through opaque scattering layers.

Bertolotti J, van Putten EG, Blum C, Lagendijk A, Vos WL, Mosk AP.

Nature. 2012 Nov 8;491(7423):232-4.



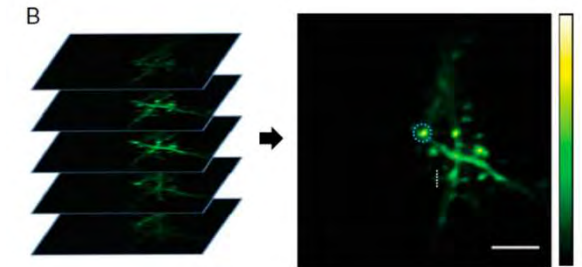
新規のレーザー技術、非線形光学素子、高感度検出器の開発

High-resolution in vivo imaging of mouse brain through the intact skull.

Park JH, Sun W, Cui M.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112(30):9236-41.

国内企業の技術開発力は高い (spatial light modulatorなど)



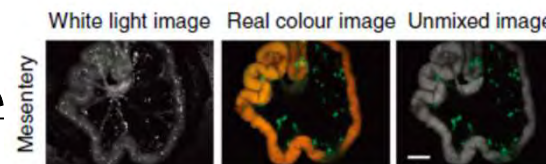
機能プローブ開発

国内研究者の技術開発力は高い

転移がん検出の蛍光プローブ

Sensitive β -galactosidase-targeting fluorescence probe for visualizing small peritoneal metastatic tumours in vivo. Asanuma D, et al.

Nat Commun. 2015 6:6463.



組織透明化技術

国内研究者の技術開発力は高い



ARTICLE

Structural and molecular interrogation of intact biological systems

Chen Y, et al. *Nature* 2015; 523: 309-314

neuroscience

Scale: a chemical approach for fluorescence imaging and reconstruction of transparent mouse brain

Wang X, et al. *Nature* 2015; 523: 347-351

TECHNICAL REPORTS

neuroscience

SeeDB: a simple and morphology-preserving optical clearing agent for neuronal circuit reconstruction

Meng X, et al. *Nature* 2015; 523: 347-351

Cell

Whole-Brain Imaging with Single-Cell Resolution Using Chemical Cocktails and Computational Analysis

Wang X, et al. *Nature* 2015; 523: 347-351

Clarity

Scale

SeeDB

CUBIC

計算機（AI等）的アプローチ

これまでは異なる細胞からなる集団を平均化して解析してきたが、技術の進展で一細胞での解析が可能になったことで、細胞の個性が明らかになり、新たな細胞種等の新発見が生じてきている。

●これまでの手法：

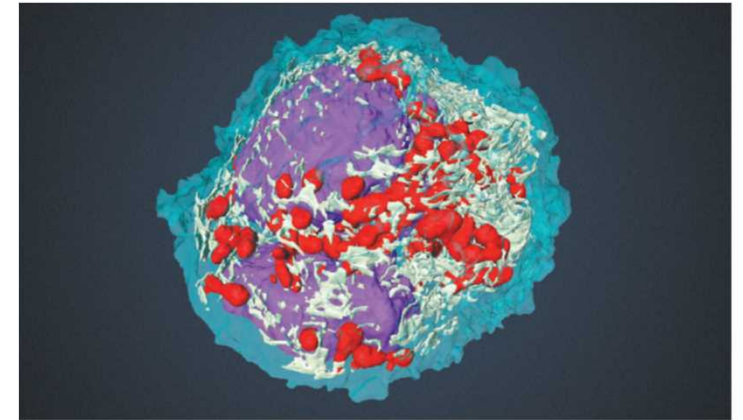
組織に含まれる複数の細胞種をまとめてすりつぶし、それを実験に用いて平均化したデータで解析。

●発展している手法：

微量物質を精度よく、高速で計測できるようになり、細胞1つを分離して別々に解析することが可能に。

●これまでの想定以上に、細胞種が多様であることや、同種細胞でも個性に違いがあることが分かってきた。

事例：シングルセルRNA-seqによって明らかになった新しいタイプのヒト血液樹状細胞



A new type of human dendritic cell recently discovered using single-cell RNA sequencing.

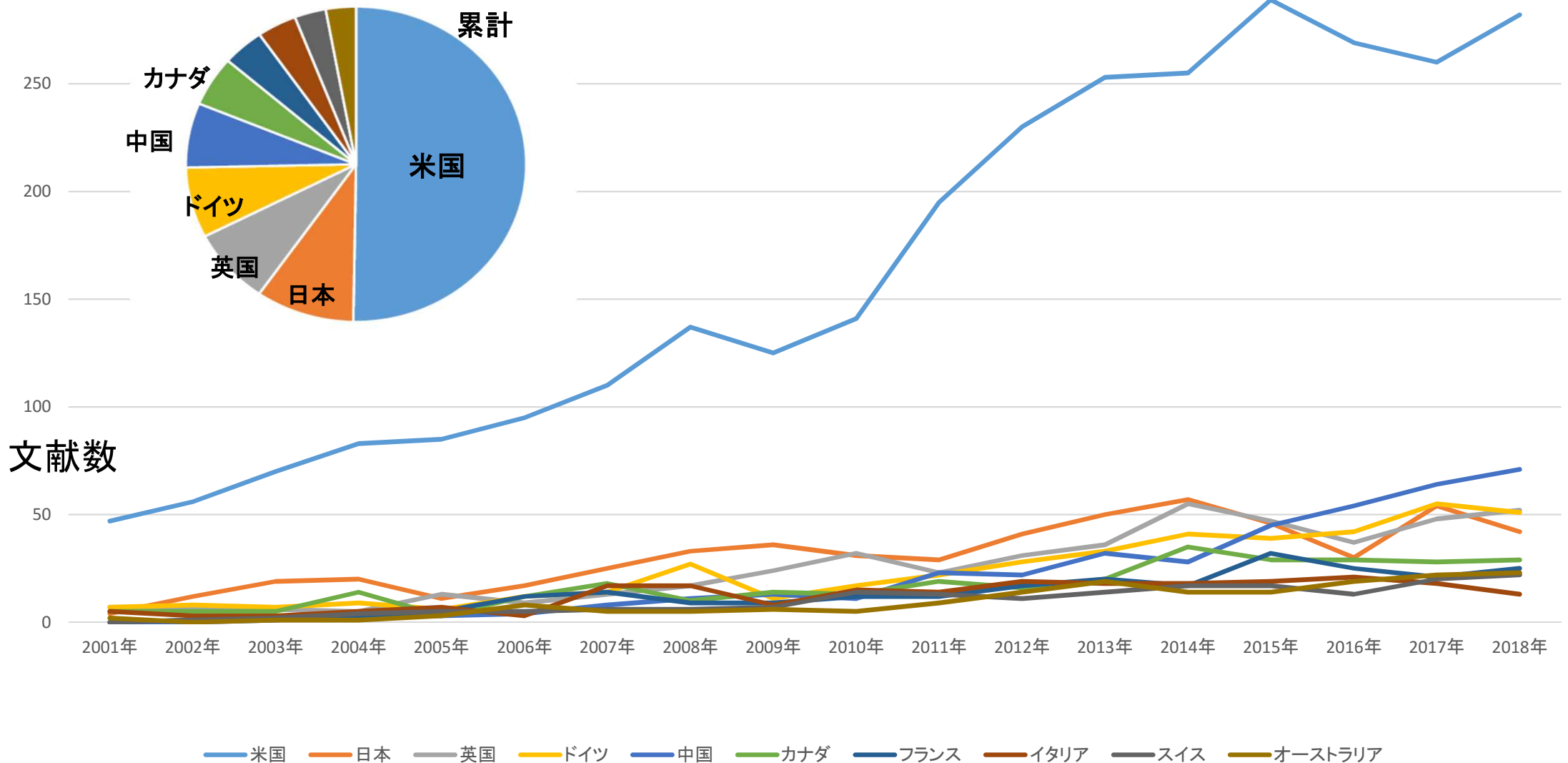
[Science](#). 2017 Apr 21;356(6335). pii: eaah4573. doi: 10.1126/science.aah4573.

一細胞解析の発達により未知の細胞が次々と見つかり続けている。ヒトの体を構成する細胞は約400種類といわれてきたが、最終的には、数千種類以上の細胞が見つかる予想されている。

生物学的アプローチとともに補完的に発展を目指す

「脳神経回路」関連の論文数の傾向

- ・「脳神経系回路」の分野は米国が圧倒的に強く、日本も蓄積があるが、中国が急伸中
- ・米国は2012年以降、論文が激増



検索キーワード "Brain" AND "Neural circuit"

(出典) エルゼビア Scopusカスタムデータを基に、JSTが集計、作成。

国内外の研究開発の状況

国、地域	フェーズ	分子・細胞・組織				分析・計測技術							
		免疫化学		脳神経科学		イメージング光学		イメージング生体		生体分子計測		計測データ解析(AI)	
		現状	動向	現状	動向	現状	動向	現状	動向	現状	動向	現状	動向
日本	基礎研究	◎	↘	◎	→	◎	→	◎	↘	△	→	○	↗
	応用研究	○	→	○	→	○	→	○	→	○	→	△	→
米国	基礎研究	◎	↗	◎	→	◎	↗	◎	→	◎	↗	◎	↗
	応用研究	◎	↗	◎	→	○	↗	◎	→	◎	↗	◎	↗
欧州	基礎研究	◎	→	○	→	◎	→	◎	→	◎	↗	○	↗
	応用研究	◎	↗	○	→	◎	→	◎	→	◎	↗	○	↗
中国	基礎研究	◎	↗	△	↗	○	↗	○	↗	○	↗	◎	↗
	応用研究	○	↗	△	↗	△	↗	○	↗	○	↗	◎	↗
韓国	基礎研究	○	↗	△	↗	△	↗	△	→	△	→	△	
	応用研究	△	→	△	↗	△	→	△	→	○	→	△	→

目標イメージ

2050年までに、ヒトと複数のモデル動物に関して、脳、神経系、腸などの臓器間連携の相互作用に着目して、普遍的または種特異的な代謝、免疫等の生命メカニズムの解明する（脳や臓器の構成要素の網羅的コネクトーム解析）。

【分科会での議論】

以下の観点を念頭に、ムーンショット目標を定め、目標達成に向けた戦略を検討する。

- 生物学的アプローチ（高度化した計測技術（生体深部の分子動態センシング等）を駆使して生命現象に解明を目指す）
- 計算機（AI等）的アプローチ（大規模、網羅的計測データの自動化・データ処理技術（AI、シミュレーション等）を駆使して生命現象を解明）

細胞レベルの多角的網羅的測定

要素間関係性・動態の多角的網羅的測定

複数生物種での多角的網羅的測定