

BHQチャレンジ等に関する外部専門家ヒアリングのとりまとめ報告書

平成30年2月

内閣府

政策統括官（科学技術・イノベーション担当）付
I m P A C T 室

目 次

I	はじめに	1
II	山川プログラムのねらい及び概要	2
	1 山川プログラムのねらい	
	2 研究開発プログラムの全体構成	
	3 BHQ 研究の位置づけ	
III	BHQ チャレンジの実施	6
	1 脳の健康管理指標 BHQ について	
	2 BHQ チャレンジによる概念実証	
	3 (株) 明治との共同研究	
IV	マスコミ報道等の経緯及び主な指摘内容	10
	1 (株) 明治との共同記者発表	
	2 第 2 回 BHQ チャレンジ結果の公表	
	3 指摘内容	
V	専門家ヒアリングにおける主な検討内容	15
	1 BHQ 研究に関すること	
	2 民間企業との共同研究に関すること	
	3 内閣府及び JST におけるガバナンスに関すること	

I はじめに

内閣府総合科学技術・イノベーション会議(CSTI)では、産業や社会に大きな変革をもたらす革新的なイノベーションの創出を目的として、平成25年度に革新的研究開発推進プログラム（以下、「ImPACT」という。）を創設し、公募選定された16名のプログラム・マネージャー（以下、「PM」という。）が現在ハイリスク・ハイインパクトな挑戦的研究開発を推進している。

このうち、山川義徳PMが推進する研究開発プログラム「脳情報の可視化と制御による活力溢れる生活の実現」に対し、科学的な裏付けが十分でない結果を研究成果として公表している等の外部指摘を受けたところである。

内閣府ImPACT 有識者会議では、研究成果の公表経緯等を改めて確認するとともに、問題点等を検証するため、脳科学分野等の外部専門家から助言及び意見を求めることとした。

本報告書は、平成29年7月から全4回にわたり行った外部専門家によるヒアリング概要をとりまとめたものである。

ヒアリングでは、内閣府 ImPACT 室、山川 PM 及び山川プログラム関係者からの事実関係等の報告に対して、4名の外部専門家（別紙1）から特に以下の視点から助言・意見を求めた。

（1）BHQ（Brain Healthcare Quotient）に関すること

- ① 脳健康指標として BHQ が活用できる可能性
- ② 脳科学研究における BHQ の有用性
- ③ 実験手法の妥当性

（2）民間企業との共同研究のあり方に関すること

- ① 得られた BHQ のデータ及び解釈に係る信頼性確保の在り方
- ② 共同研究の実施におけるガバナンス

（3）その他、必要な事項

II 山川プログラムのねらい及び概要

1 山川プログラムのねらい

高齢化・情報化が進む現代において、生活者は日々、認知機能の低下やストレスといった様々な脳と心の問題にさらされているが、そうした問題に個人が主体的に対処できるソリューションは未だ開発できていない現状にある。

山川 PM の試算¹では、脳卒中やうつ病及び認知症といった脳の健康を損ねた患者さんは、現在、国内で約1千万人、世界で約5億人、その経済的な損失はそれぞれ約21兆円、約430兆円と見積もられる。

こうした問題に対するアプローチとしては、欧米等では、一般的に精神疾患の方々を対象とした診断法や治療法の研究開発が進められ、大規模な国家プロジェクト²等が遂行されているが、ImPACT 山川プログラムでは、そうした精神疾患を未然に防止し、生活者個人が日頃から脳の健康管理に気を付け、精神的にも健康で豊かな生活を送ることができる条件を整備することとし、脳の健康を維持・増進するための研究開発を積極的に推進している（図1）。

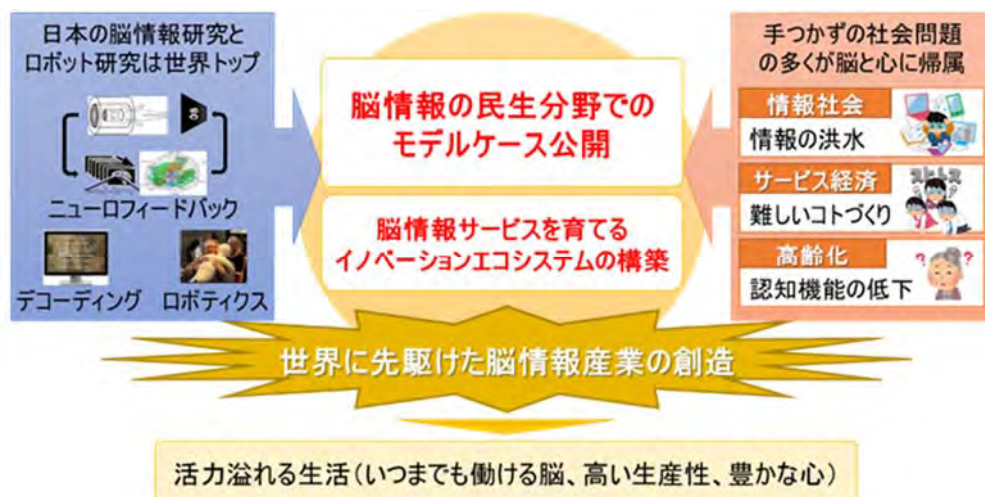


図1 ImPACT 山川プログラムの構想概念

¹ http://www.jst.go.jp/impact/hp_yamakawa/index.html

² EU ; Human Brain Project (<https://www.humanbrainproject.eu/en/>)、米国 ; BRAIN Initiative (<https://www.braininitiative.nih.gov/>)

また、それら研究開発の推進過程では、脳科学研究という極めて専門的な領域に民間企業側の研究開発インセンティブを高め、ImPACT で得られた研究成果をそれら民間企業に橋渡し、速やかに社会実装に導くための脳情報プラットフォームも合わせて構築することにより、世界初の「脳情報サービス産業」の創出を目指すこととしている。

2 研究開発プログラムの全体構成

本プログラムでは、前述のような脳の健康を維持・増進するための研究開発として、個々人の脳の状態を可視化し、適切に制御するための計測技術やロボットの開発等（図2の青色箇所）を推進するとともに、それら研究開発で得られた知見を民間企業等に広く提供することにより、専門的な知見や蓄積を有しないような企業であっても、脳科学研究に参画して大学等の専門機関と共同研究が実施できる環境の整備（脳情報プラットフォーム、図2の緑色箇所）を合わせて推進している。



図2 プログラムの全体構成図

具体的には、

- ① 国際電気通信研究所（以下、ATR）川人脳情報研究所所長を統括技術責任者とする研究グループでは、携帯型のブレインマシンインターフェース（以下、BMI）技術の研究開発を通じて、人の認知機能やストレス状態を推定し、適切

なタイミングで脳の思考状態を制御することができるソリューションを開発している。

- ② 大阪大学 石黒教授の研究グループでは、ロボティクス技術と脳計測技術を融合し、脳の運動機能や認知機能を改善・強化するソリューションの開発を進めている。
- ③ 京都大学 神谷教授の研究グループでは、ビッグデータ解析技術と脳計測技術との融合により、冴えている、集中できる、悲しい、寂しいといった様々な心理状態を解読し、個々人に最適な環境刺激を提供するソリューションの開発を進めている。
- ④ PM 直轄の研究グループでは、小型の汎用型脳波計測装置を開発し、個々人が日常生活においてリアルタイムで脳波等を計測し、個々人が自ら脳を適切に制御できる製品やサービスの開発・探索を推進することとしている（以上、図2の青色の部分）。

一方、脳情報プラットフォーム（図2の緑色の部分）では、既に医療分野で用いられているMRI情報を収集・蓄積し、日々の生活習慣や身体の健康、疾患との関係等について研究開発を進めることにより、上記4グループが開発するソリューションとの統合を図り、研究成果の民間企業への効果的な橋渡しを行うプラットフォームの役割を果たすこととしている。

3 BHQ 研究の位置づけ

本プログラムが目標とする、生活者個々人が日頃から脳の健康管理に取り組むことができる条件、すなわち脳情報サービス産業を創出するには、運動や食生活など様々な生活習慣が脳の活動と密接に関係していることを見える化し、より望ましい方向に自らの脳を制御できることを実証することが必要である。

しかしながら、現行ではそうした研究開発を推進できる主体は、本プログラムに参加するような脳科学研究に永年携わってきた一部の専門家等に限られ、プログラムが構想する脳情報サービス産業の創出に向け、脳科学と市場との隔たりがあまりに大きく、民間企業や異分野の関係者の参加が困難な状況にある。

こうしたことから、山川 PM は、脳科学の専門外の民間企業等であっても、脳科学研究に積極的に参加し、脳の健康管理といった観点から様々な商品・サービスの研究開発を推進できるようにする共通言語をまず開発すること、つまり、人の脳の健康状態を簡易に表す新たな指標(Brain Healthcare Quotient)の開発を提唱するに至った。また、その推進に当たっては、BHQ 指標の開発に賛同いただける民間企業を広く募り、研究開発に必要な資源を可能な限り民間企業側にも負担いただくことを基本に取り組むこととした。

具体的には、これまで臨床医として永年、脳の MRI 画像解析に実績を持つ筑波大学根本准教授らが開発した GM-BHQ (Grey Matter-BHQ) 及び FA-BHQ (Fractional Anisotropy-BHQ) という 2 つの指標を取り上げることとした。

すなわち、GM-BHQ とは、脳の灰白質と呼ばれる領域の神経細胞の広がり具合（大脳皮質の容積）を指標化したもので、脳の可塑性を示すと考えられる。また、FA-BHQ とは、脳の白質と呼ばれる領域における神経線維のまとまり具合（大脳白質の神経線維の統合度）を指標化したもので、脳における情報の伝達効率を示すと考えられる（別添 4 参照）。

これら 2 つの指標を用いることにより、老化等による脳の萎縮や神経線維の変化を簡便に測定することができ、今後、脳の健康状態といった観点から民間企業や異分野の関係者の協力を得て、様々な応用分野に研究開発を展開することが可能と考えたところである。

Ⅲ BHQ チャレンジの実施

1 脳の健康管理指標 BHQ について

アルツハイマー病等の脳疾患の測定では、一般的に MRI で得られた大脳の画像情報から疾病に関係する特定の局所部位に着目して、その萎縮度等を統計解析する手法 (VBM; Voxel-Based Morphometry や FA 解析等) が用いられているが、GM-BHQ 及び FA-BHQ はこれら従前からの手法を踏襲し、大脳の「局所」を見るのではなく、「全体的な評価」を知る指標として開発されている。

すなわち、VBM では、MRI で得られた脳の画像データを約 3 万の格子に分割し、それぞれ医学的に重要な局所部位に着目して解析等が加えられるのに対して、GM-BHQ では、健常人の平均的な脳の状態 (健康な脳の状態) との比較を行うため、解剖学的な分類に基づき、脳の画像データを 116 か所の領域に分割して VBM と同様の解析を行い、健常人との差異を評価したうえで、その平均値を指標として用いている。また、FA-BHQ も同様に、FA 解析で求められた神経線維の統合度を反映する FA 画像を、解剖学的な分類に基づき 48 領域に分割し、健常人との差異を評価したうえで、その平均値を指標としている (別添 4 参照)。

2 BHQ チャレンジによる概念実証

山川プログラムでは、筑波大学根本教授らが開発した GM-BHQ 及び FA-BHQ が、脳の健康状態を表す指標 (BHQ) として活用し得るかの概念実証を行うべく、2016 年から「BHQ チャレンジ」を企画・実施した。

一般的に、健常人を対象に、加齢に伴う認知機能の低下と脳の萎縮等の関係を調査しようとするれば、10~20 年又はそれ以上の追跡期間を設けて大規模なコホート研究が必要となるが、5 年間という ImPACT のプログラム期間ではこうした手法を採ることができない。

そこで、山川 PM は、脳機能の改善に効果が期待される様々なアイデア (既に上市されている商品・サービス) を市場から広く募集し、それら商品・サービスを利

用した健常人を対象とした介入実験の結果から GM-BHQ 等の有効性を立証するアプローチを採用することとした。

BHQ チャレンジの実施に当たっては、MRI という高度な計測装置やそれら装置を扱える人員や予算等の制約から、応募アイデア（具体的な商品・サービス）の中から特に脳機能の向上等が期待できるものを厳選し、一定数（毎年5点程度）に限り MRI 撮像及び GM-BHQ の解析等を行うこととし、それらアイデアの選定や具体的な介入実験の方法等については、脳科学研究等に携わる専門家（表1）の助言により行われたところである。

表1 BHQ チャレンジ審査体制

審査委員長	渡辺 恭良（理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター長）
審査委員	根本 清貴（筑波大学医学医療系臨床医学域准教授）
	朴 啓彰（高知工科大学地域交通医学・社会脳研究室長）
	佐藤 正樹（㈱ジャフコ投資部ライフサイエンス投資グループ）
	向林 隆（㈱アイティーファーム 執行役員）
	長谷川 宏之（三菱UFJキャピタル㈱理事・ライフサイエンス室長）

また、BHQ チャレンジの位置づけは、「BHQ」という新たな指標の確立やその有効性を立証するための共同研究パートナーを発掘するためのものであり、BHQ チャレンジで得られた結果をもって特定の商品・サービスの効能を認めるような意図は有していなかった。

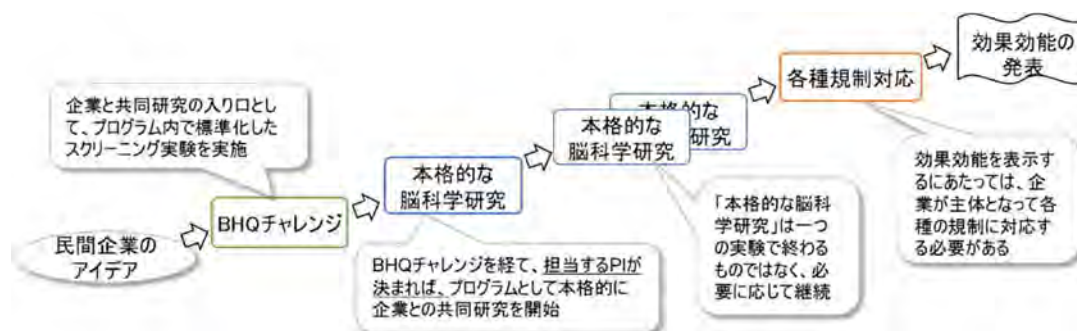


図3 BHQ チャレンジの位置づけ

実際、BHQ チャレンジに関するプレスリリースの際には、「今回の発表は、各アイデア 30 名の活動前後の脳情報の変化を科学的に解析し、その結果を公開したものです。それぞれの効能を本プログラムとして認証するものではありません。また、さらに、継続的に、検証と解析を行うことが期待または要請されることは言うまでもありません。」との注書きを常に記載していた。

また、そうした BHQ チャレンジの位置づけを踏まえ、介入実験の方法については、過去海外で行われた類似研究等も参考に、有望なアイデアを発掘するに足りる必要最低限の条件として、上記専門家や関連する他の専門家にも相談の上、以下のとおり統一的に定めることとした。

- ①各アイデアの実験協力者の数を 30 名とする
- ②アイデアの実施は、実験協力者の自然な生活状態で行い、期間は 1 か月間とする
- ③介入実験前後の MRI 撮像を行い、それら比較から BHQ 値が統計的に有意に増加したものを有望アイデアとみなす。

3 (株) 明治との共同研究

㈱明治との共同研究の開始は、2015 年 8 頃に明治側から「高カカオチョコレート」を対象とした BHQ との関係を調査したいとの意向が寄せられ、BHQ チャレンジに用いられていた共通の実験方法で 2016 年 6 月から 10 月に介入実験等が実施された。

㈱明治では、過去「チョコレート摂取による健康効果による実証研究」として愛知県蒲郡市でのコホート研究の実績³を有し、また、海外ではココア飲料などカカオ製品に起因する認知機能の改善等に係るいくつかの論文⁴が発表されていたこと

³ チョコレート摂取による健康効果による実証研究（平成 27 年 5 月、愛知県蒲郡市、㈱明治及び愛知学院大学）http://www.meiji.co.jp/chocohealthlife/news/research_final.html を参照。

⁴ Desideri G, et al. Benefits in Cognitive Function, Blood Pressure, and Insulin Resistance Through Cocoa Flavanol Consumption in Elderly Subjects With Mild Cognitive Impairment. *Hypertension*, 112, 193060, 2012
Mastroiacovo D, et al. Cocoa flavanol consumption improves cognitive function, blood pressure control, and metabolic profile in elderly subjects: the Cocoa, Cognition, and Aging (CoCoA) Study—a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical*

から、山川 PM としても非常に有望なアイデアのひとつと認識し、追加的に介入実験等が実施された。

介入実験等の結果、高カカオチョコレート摂取後に GM-BHQ の値が有意に増加していることが判明し、大脳皮質量が増加している可能性が示唆されたことから、山川 PM 及び(株)明治の双方において、今後本格研究に移行するに足りるデータが得られたと判断し、(株)明治側の企画によりその旨を宣言する共同発表会（メディアセミナー）が 2017 年 1 月に開催される運びとなった。

山川 PM としては、プログラムが目指す民間企業を巻き込んだ脳科学研究を本格開始する第 1 号の象徴的な案件であったことから、それまで行っていた BHQ チャレンジの結果発表会（2015 年 3 月、2016 年 2 月開催）とは別に、特別に開催を承認することとした。

Nutrition, 101, 538-548, 2015

Brickman AM, et al. Enhancing dentate gyrus function with dietary flavanols improves cognition in older adults. *Nature Neuroscience*, 17, 1798–1803, 2104

IV マスコミ報道等の経緯及び主な指摘内容

前述のように、山川プログラムでは、うつ病や認知症等の脳・精神疾患を予防し、ストレス社会の中で人々がより健康で豊かな生活を送ることができるよう、個々人が自らの脳の健康状態を把握できる新たな健康管理指標の開発を目指し、参加研究者の一人である筑波大学根本清貴准教授（臨床精神医学）が考案した GM-BHQ 等の概念実証研究（以下、「BHQ チャレンジ」という。）を推進していた。

すなわち、BHQ チャレンジでは、脳の健康管理指標としての BHQ の活用可能性を探索するため、脳機能に良好な影響を与えると考えられる様々な商品やサービスを広く民間等からアイデア募集し、それら商品・サービスと BHQ との相関を調査する予備的な介入試験（以下、「実証トライアル」という。）を行うことによって、BHQ に係る様々なエビデンスを収集するとともに、それら過程で一定の関係性が認められる商品・サービスについては、当該民間企業と本格的な共同研究を開始するための呼び水と位置付け、実証トライアルの成果の公表やアイデアの表彰を行っていたところである（図4）。

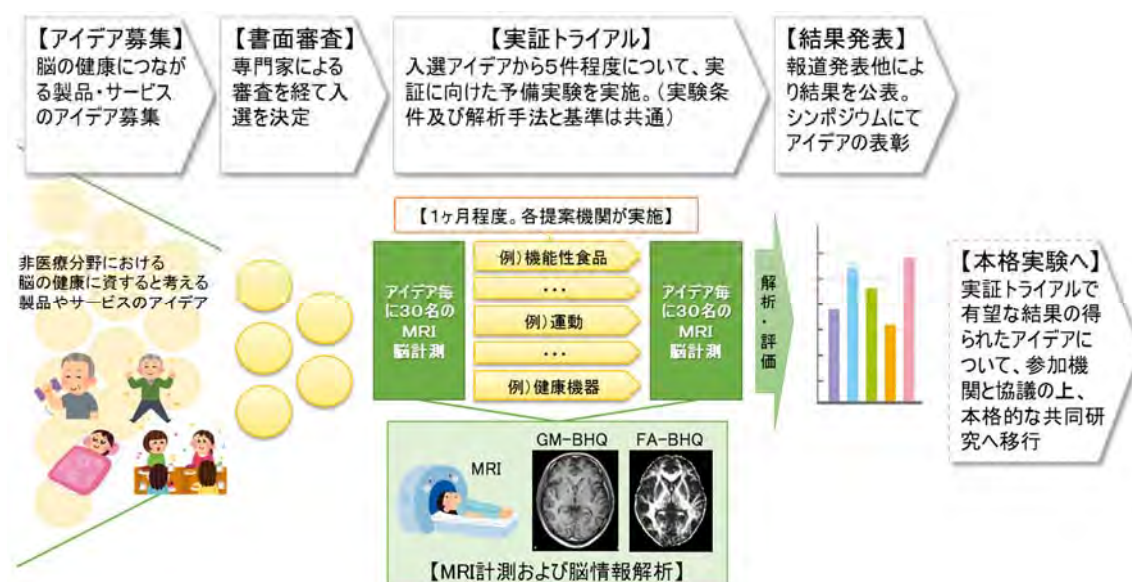


図4 BHQ チャレンジの概要

1 (株)明治との共同記者発表

BHQ チャレンジの一環として、平成 28 年 6 月、(株)明治からの提案を切っ掛けとして高カカオチョコレートに関する実証トライアルが開始された。

当該実証トライアルでは、45～68 歳の成人男女 30 人（男女半数ずつ）に、高カカオチョコレート（カカオ分 70%以上のチョコレート）を 4 週間摂取していただき、その前後の MRI 画像の比較から GM-BHQ 及び FA-BHQ を評価し、うち GM-BHQ が有意に増加する結果が得られたことを受け、平成 29 年 1 月 18 日（水）「日本初の試み！高カカオチョコレートの継続摂取による脳の若返り効果の可能性に道筋」と題したメディアセミナー（報道関係者約 160 名が出席）が開催された。

○ (株) 明治との共同記者発表におけるプログラム概要

内閣府 ImPACT 山川プログラム「脳情報の可視化と制御による活力溢れる生活の実現」

オープンサイエンス中間発表会

～株式会社 明治との共同研究：開かれた科学を通じたチョコレートによる脳の健康効果解明へ～

主催 内閣府 革新的研究開発推進プログラム (ImPACT) 山川プログラム

株式会社 明治

日時 2017 年 1 月 18 日（水）15:00～16:30

会場 日本橋三井ホール

発表者 内閣府 ImPACT 室参事官 福嶋 正人

ImPACT プログラム・マネージャー 山川 義徳

理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター長 渡辺 恭良

株式会社 明治常務執行役員 研究本部長 伊藤 裕之

参加者 メディア関係者、業界関係者等約 160 名

本メディアセミナーは、実証トライアルにおいて一定の成果が得られたことを受け、今後、(株)明治との本格的な共同研究を開始する旨の中間的な報告会として企画したものであったが、「脳の若返り効果の可能性に道筋」といったインパクトのあるタイトルで公表資料等が作成され、内閣府や学术界関係者も参加する大規

模な公開セミナーとしたため、マスコミ等の多くに参加者には ImPACT 成果の発表会という印象を強く与えるものとなった。






また、1月21日（土）には、(株)明治が ImPACT 山川プログラムとの共同研究を開始する旨の新聞広告（一般紙等6紙に掲載）が出され、一層注目を集めるものとなった。

ちなみに、メディアセミナーでは、実験方法や第三者の査読を受けていないこと等に関する一部記者からの質問に応じる形で、山川 PM から「未だ研究途上の仮説段階での発表である」旨を説明したことを受け、1月24日（火）には一部新聞において「仮説段階、国の発表に疑問」との批判記事が掲載されることとなった。

2 第2回 BHQ チャレンジ結果の公表

一方、BHQ チャレンジについては、前年度に続き、第2回アイデア公募を平成28年7月に開始していたことを受け、それら応募アイデアの中から5点を入選アイデアとして認定し、それら5点について並行して実証トライアルが進められていた。

実証トライアルの結果（図5）については、毎年度末に認定された企業を表彰する形で一般にも公表していたため、1月24日の(株)明治とのメディアセミナーにおいて批判報道があったが、2月23日（木）に表彰式（シンポジウム）が敢行された。

2016年度BHQチャレンジの実証トライアルに選ばれたアイデアとその予備的结果										
アイデア (企業名)	抹茶 (伊藤園)		手書き習慣 (ココロ)		コラーゲンヘアト (新田ゼラチン)		ラベンダーハンドマッサージ (日本アロマ環境協会)		ユーグレナ (ユーグレナ)	
アイデア 実施概要	 いつでも 飲みやすいボトル		 新聞を複写		 毎日摂取		 簡単な ハンドマッサージを 夫婦間で実施		 毎日摂取	
BHQの 増加者比率	GM-BHQ 37%	FA-BHQ 44%	GM-BHQ 50%	FA-BHQ 30%	GM-BHQ 35%	FA-BHQ 69%	GM-BHQ 43%	FA-BHQ 73%	GM-BHQ 50%	FA-BHQ 27%


GM-BHQ: 大脳皮質の量 FA-BHQ: 神経線維の質  実証トライアル前後の指数の変化についてt検定有意確率<0.05(両側)

図5 第2回 BHQ チャレンジ（2016年）の実証トライアル結果の概要

本表彰式を受け、上記の一部新聞等からは再び「内閣府チーム、仮説段階の研究を表彰（平成 29 年 4 月 12 日（水）」等の批判記事が掲載され、その後、週刊誌（同 4 月 17 日（月））や他紙（同 5 月 12 日（金））においても同旨の問題が取り上げられる結果となった。

内閣府 ImPACT 有識者会議では、4 月 20 日（木）から本件対応に関する検討を開始するとともに、5 月 18 日（木）には事実関係を山川 PM 本人から聴取した。また、問題点等をより専門的な視点から検証し、プログラムの改善事項等を洗い出すため、外部専門家によるヒアリングを実施することを決定した。

3 指摘内容

一部新聞報道等による指摘内容は、以下の 3 点に要約できると考えられる。

- ① 試験方法やエビデンスの取得状況に関すること
 - ・二重遮蔽法の実施など適正な試験設計で得られた結果ではない。また、試験の規模及び期間が小さく（短く）、結果の信頼性も疑わしい。学会発表等による査読も受けていない。
 - ・脳の認知機能等との関連を示すエビデンスがないにも関わらず、BHQ の解析結果のみをもって、「脳の若返り」の可能性を示唆している。
- ② 研究成果の発表方法や PR に関すること
 - ・仮説段階の研究成果でありながら、内閣府のお墨付きを得ているやの発表（株明治の共同記者会見）が行われた。
 - ・山川 PM が進めるコンテストは、特定の商品・サービスが「脳の健康や若返り」に効果があるや誤解を招きかねず、実際、受賞した商品の中には、内閣府 ImPACT 研究成果であることを強調し、そのような可能性を示唆する PR が行われている。
- ③ 内閣府の制度運用に関すること
 - ・他の研究開発プログラムでは当たり前の中間評価がなく、チェックが働かない仕組みとなっている。

- PM に強い権限を与えた功罪や、研究としての形式を逸脱した運営も含めてあやふやにせず、明確な評価を行うべき。

V 専門家ヒアリングにおける主な検討内容

1 BHQ 研究に関すること

山川プログラムでは、参加研究者の一人である筑波大学根本清貴准教授が考案した、大脳皮質の量（GM-BHQ）や神経線維の質（FA-BHQ）を MRI 画像情報から簡易に計測する手法等を活用して、個々人の脳の健康管理に役立てられる簡便な指標としての確立を試みていた。

すなわち、BHQ チャレンジでは、脳の健康機能等に良好な影響を与える可能性のある商品やサービスを民間企業等からアイデア募集し、実際にそれら商品・サービスを一定期間利用した実験協力者の GM-BHQ 及び FA-BHQ（以下、単に「BHQ」という。）を計測することにより、それら商品・サービスと BHQ との相関関係を明らかにし、一定の相関が認められた商品・サービスについて当該企業との本格的な共同研究に移行させることにより、脳科学研究における BHQ の有用性等に関してエビデンスの拡充・強化を図ることとしていた。

こうした中で、BHQ チャレンジ等で採用されている実験デザインが二重遮蔽法など適正な試験設計となっていない、脳の認知機能等との関連を示すエビデンスがないにも関わらず「脳の若返り」の可能性を示唆している等の問題が外部指摘されたことから、BHQ に関するエビデンスの取得状況や BHQ チャレンジにおける実験デザイン等について、外部専門家の意見・助言を求めることとした。

（1）専門家ヒアリングでの議論の内容

前述のとおり、BHQ チャレンジ等に用いられている GM-BHQ 及び FA-BHQ は、脳科学研究分野で脳の萎縮度等の評価に一般的に用いられている VBM 及び FA 解析の手法を基礎として開発したものあり、とりわけ GM-BHQ の拠り所となる VBM については、同手法を用いた大脳灰白質の量と加齢や学習等との関係を調査した先行研究が多数存在する。

1) BHQ 研究に関連するエビデンスの状況

① VBM を用いた先行研究

一般的に加齢により脳が委縮することはよく知られているが、VBM 研究においてもそのことが確認されており、Peelle ら⁵は、18～77 歳の健常人 420 名のデータを解析し、加齢により大脳皮質の容積が減少することを確認している。

また、Maguire ら⁶は、相当な熟練が必要とされるロンドンのタクシー運転手の運転経験が脳の形態に及ぼす影響を調査し、ドライバーの経験歴と脳の後部海馬の容積に正の相関があることを、Foster ら⁷は、健常人の音楽的な能力と大脳皮質の容積の関係を調査し、音楽的な才能がある者は聴覚野の容積が大きいこと等を、Driemeyer ら⁸は、ジャグリングを学習することにより、脳の形態がどのように変化するかを調査し、脳の視覚野の容積と関係すること等の先行研究が存在する。

さらに、生活習慣や健康との関係では、Erickson ら⁹は、日々の歩行習慣が大脳容積に及ぼす影響を調査し、歩行習慣の高い人ほど脳容積が大きく、認知機能の低下リスクを下げる可能性があること等の先行研究が存在する（別添、筑波大学根本准教授説明資料を参照）。

根本准教授らは、これら VBM を用いた先行研究の結論から、

- ・ 脳には可塑性があり、様々な要因で灰白質部位が増え得ること
- ・ 健常人において灰白質容積の減少の大きな要因は、加齢であること
- ・ 様々な作業経験や学習等の時間と灰白質の容積には相関がみられること

⁵ Peelle JE, et al. Adjusting for global effects in voxel-based morphometry: gray matter decline in normal aging. *Neuroimage* 60, 1503–16, 2012.

⁶ Maguire EA, et al. Navigation-Related Structural Change in the Hippocampi of Taxi Drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97: 4398–4403, 2000.

⁷ Foster NEV and Zatorre RJ. Cortical Structure predicts success in performing musical transformation judgements. *Neuroimage* 53: 26-36, 2010.

⁸ Driemeyer J, et al. Changes in Gray Matter Induced by Learning—Revisited. *PLoS ONE* 3, e2669, 2008.

⁹ Erickson KI, et al. Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood. *The Journal of the American Academy of Neurology*, 75: 1415-1422, 2010.

- ・ 身体の健康が脳皮質の容積に影響すること

等が推測され、VBM の手法を応用した GM-BHQ で得られた数値についても、同様に脳の可塑性¹⁰を測ることができ、脳の健康状態を測る指標として活用できるのではないかと考えた。

② GM-BHQ に関するエビデンスの取得状況

山川 PM グループでは、VBM を用いた先行研究において、前述のとおり加齢により脳皮質の容積が減少するとの報告が存在することを踏まえ、まず、BHQ が年齢とどのような相関が見られるかを調査した。すなわち、神経疾患の既往歴のない健常者 144 名（平均年齢：48.4±8.0 歳）の年齢と GM-BHQ 及び FA-BHQ の相関関係を調査したところ、いずれも年齢とともに低下する傾向を認め、特に脳の皮質の容積を表すと考えられる GM-BHQ について高い相関が認められる結果となった（図 6）。

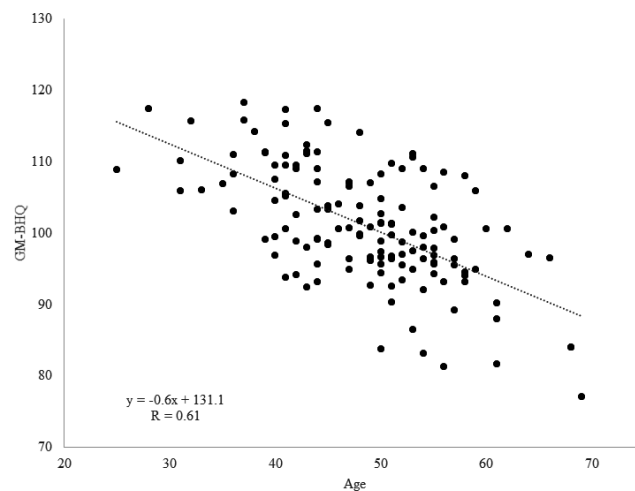


図 6 GM-BHQ の年齢の関係 (n = 144)

¹⁰ 「可塑性」とは、脳の容積が加齢により萎縮するだけでなく、増える可能性も含めたものとして根本准教授は用いている。つまり、何もしないと萎縮する脳が、何らかの介入により萎縮せずすむのならば、その介入は脳に対するアンチエイジング効果があったとみなすことが可能と考え、榊明治とのメディアセミナーでは、「脳の若返り」という表現が用いられた経緯にある。

また、同じ研究において¹¹、生活習慣病やメタボリックシンドロームの検診などに用いられるボディマス指数(Body Mass Index:BMI)や血圧（高血圧や低血圧の有無）、脈拍と BHQ との関係を調べた結果、BMI が 25 以上の肥満と言われる人は GM-BHQ が低い傾向があったことに加え、低血圧の人では FA-BHQ が有意に低いことが確認され、身体の健康と BHQ との間に関連性があることが示唆された（別添 4 参照）。

これらエビデンスに加え、本ヒアリングでは、外部専門家の助言により、個人において実際に加齢による脳の容積の減少を GM-BHQ で測定できることを確認するための追加試験が実施された。すなわち、個人々の MRI 画像情報を継続的に保存している米国の The Open Access Series of Imaging Studies (OASIS) で公開されている個人の縦断データを活用し、健康高齢者 34 名の GM-BHQ の変化を追ったところ、明らかに年齢を重ねる毎に GM-BHQ が低下する傾向が見られ（図 7）、加齢による脳の萎縮を測る指標として有用であることが示唆された。これら結果は、現在論文として発表する準備を進めている。

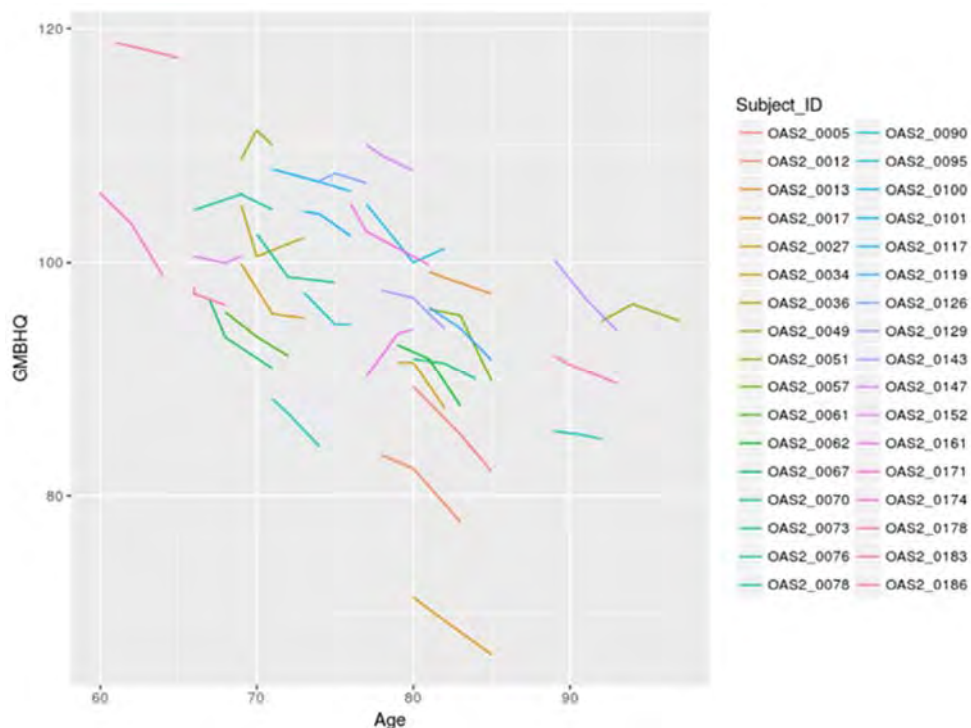


図 7 健康高齢者の加齢による GM-BHQ の変化

¹¹ Nemoto et al., MRI-based Brain Healthcare Quotients: A bridge between neural and behavioral analyses for keeping the brain healthy. PLoS One. 12(10): e0187137, 2017

健常高齢者（34名、69歳～80歳）のGM-BHQの経年変化。折れ線グラフは、それぞれ被験者のGM-BHQの変化を示す。横軸が年齢、縦軸がGM-BHQ。

2) BHQ チャレンジの実験デザインについて

BHQ チャレンジは、BHQ という新たな指標の確立やその有効性を立証するための共同研究パートナー（有望なアイデア）を発掘することを目的として実施したため、結果としてマスコミ報道で指摘されたような二重遮蔽法の実施等が実験デザインに取り入れず、前述のとおり試験の規模や期間も小さな（短い）ものとなった。

ただし、有望なアイデアを発掘するといった観点では、BHQ チャレンジ及び（株）明治の高カカオチョコレートのいずれについても、前述のとおり介入試験の方法を統一して行うことにより、それらアイデア間におけるBHQの統計的な有意差等が比較できるように設計されている（図8）。

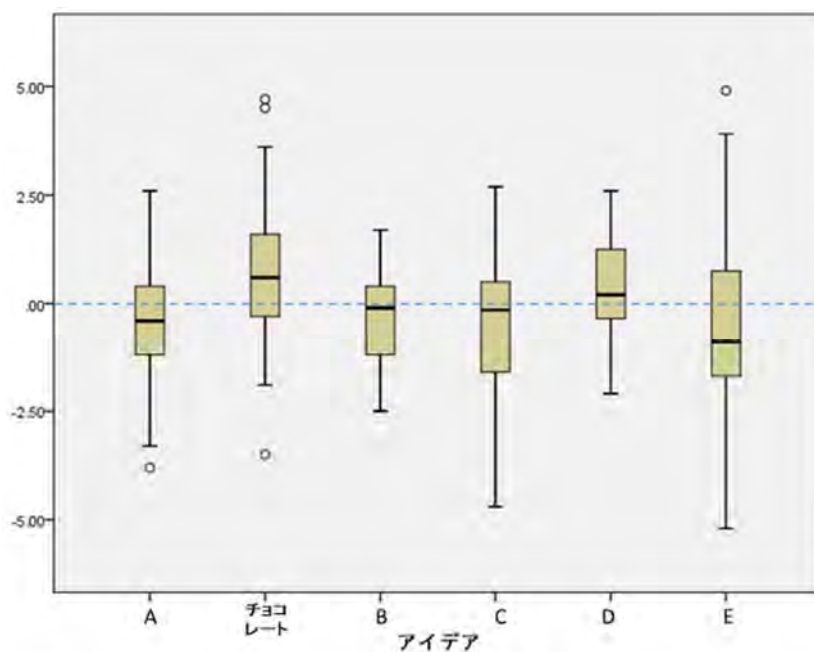


図8 アイデア間のGM-BHQの比較

「チョコレート」は、(株)明治との実証トライアルの結果であり、A～EはBHQチャレンジの

応募アイデアの結果である。図は、「高カカオチョコレート」を含む様々な食品を摂取した際のGM-BHQの差分（1か月介入後のGM-BHQ－介入前のGM-BHQ）が集団としてどのように分布しているかを箱ひげ図として表現した。箱ひげ図の箱の部分は、ある集団の第一四分位数から第三四分位数を示す。つまり、ある集団の得点を低い順から並べ替えたときに、25パーセンタイル（小さい方からみて全体の25%の位置にある）から75パーセンタイルに分布する領域が箱で示されている。箱の中の黒線は集団の中央値を示している。ひげはその集団の0パーセンタイルと100パーセンタイルを示している。青の点線は、介入前後の差分が0であることを示す。つまり、介入前後でGM-BHQに何も変化がなかったということである。アイデアの比較において、中央値がゼロを超えたのは、「高カカオチョコレート」とアイデアDのみであった。なお、このGM-BHQの差分の分布であるが、すべて正規分布を示していることをShapiro-Wilk検定によって確認している。また、アイデアの比較において、介入前後のGM-BHQ差分が有意に異なる群を見つけるために、各グループの年齢、撮像間隔を考慮し、差分得点による共分散分析を行った。結果として、チョコレートは、アイデアA（ $p=0.042$ ）及びアイデアE（ $p=0.042$ ）、加えて追加で実施したアイデア非実施群（ $p=0.046$ ）の3対照群に対して、統計学的に有意にGM-BHQをより増加させたことが明らかになった（FDR法による多重比較補正後p値）。

（2）専門家の意見・助言

① 脳の健康管理指標BHQの開発意義について

- ▶ BHQのような指標を作ろうと試みることは誰にも異論がないと考えられる。今後、MRI以外にも様々な手法を組み合わせ、指標の幅を広げていくことが重要であり、そのことが脳と健康に対する理解が深まっていくことにもつながる。

- ▶ 血圧計のような健康管理指標には、測定結果の再現性と有用な予測が得られることがポイントであり、今後、脳の健康管理といった観点からエビデンスが積み重ねられることにより、BHQがそうした信頼性の高い指標となること

を期待する。

- ▶ ImPACT では、BHQ の科学的なベースを固めることに軸足を置き、そのプラットフォームづくりをミッションとすべき。また、そのことを明確に情報発信することが重要である。
- ▶ ImPACT の趣旨であるハイリスクなチャレンジをつぶしてはいけないが、通常の研究以上にその実証には慎重さが求められる。新しい概念を提唱するにあたっては、様々な指標との関係といった研究をしっかりと進める必要がある。

② BHQ のプロトタイプとしての GM-BHQ について

- ▶ 脳の健康管理指標開発の第一歩の取組みとしては理解できる。GM-BHQ が年齢とともに低下していくという長期的な傾向はある程度納得ができる。一方で、GM-BHQ という指標を新たに提案する意義（オリジナリティとその有用性等）についての論文発表は、プログラムとしての優先的な課題であると考えられる。
- ▶ 年齢相応の脳萎縮程度であるかを定量的に評価することに起源を持ち、その計算方法について理路は明確で、大変まっとうな研究である。脳の容積は、ロバストな指標であり、BHQ の起源となっている VBM は既に古典的な手法となっており、プロトタイプとして着目するのは正しい。「脳の健康指標」としては不足する部分があるが、プログラム側が説明する「脳の健康管理指標」の一つとしては適当と考えられる。

③ BHQ チャレンジで採用された実験デザインについて

- ▶ 今後、本格的な共同研究に移行する予備的な試験であっても比較対照を置く必要があり、これまで得られた結果も比較対照を置いた追加試験を行うべきである。

▶ BHQ チャレンジの実験デザインについて、探索的なデータ解析という意味では理解できる。その上で、次のステップとして、生物統計の専門家を入れた、対照群の設定も含めた本格的な研究に移行するという流れを作っているのが良いと考える。一方で、発表の仕方という観点では、予備実験で、サンプリングや撮像場所といったようなランダム化の条件設定等が十分に行われていないものについては、その結果を一般向けに発表するのは適切ではなかったと考えられる。

④ 脳の健康管理指標としての利用可能性・有用性について

▶ GM-BHQ は個々人が自ら脳の状態を継続的に管理するための指標としては有用であると考えられる。ただし、現状の GM-BHQ は、他人との比較に使用するにはまだ大雑把な部分もある。今後、エビデンスを重ねて、性別・年齢等のパラメータの影響について調整していくとともに、一般への提供に向けては、この指標が何の指標であるのか、どう発信していくのか、どう使うのかというところはしっかりと準備しておく必要があると考えられる。

2 民間企業との共同研究に関すること

BHQ チャレンジや㈱明治の高カカオチョコレートに関する実証トライアルの実施に当たっては、MRI という高度な計測装置を用いた撮像やそれら撮像データに基づく BHQ の解析等が必要となるため、ImPACT 山川プログラムに参画する大学等が有する研究資源を最大限に活用する形で、山川 PM 主導の下で実施された。

すなわち、前述のとおり BHQ チャレンジ等の実験デザインは、理化学研究所渡辺センター長の助言の下、介入試験の方法等を山川 PM が統一的に定め、実験協力者のリクルートやそれら実験協力者に対する介入試験の管理については参加企業側が実施した。また、介入試験前後における実験協力者の MRI 撮像については、理化学研究所、京都大学等が ImPACT 山川プログラムの一環として撮像業務を請け負う形で実施され、それら撮像データに基づく BHQ 解析は筑波大学 根本准教授が分担した。

BHQ 解析の結果は、理化学研究所 渡辺センター長の助言の下、BHQ チャレンジ表彰式（シンポジウム）及び㈱明治との中間報告会（メディアセミナー）において結果が公表された。また、参加企業側が当該結果を発表する場合には、あらかじめ山川 PM 及び JST（内閣府）の確認・承認を求めることとし、2017 年 1 月に開催した㈱明治とのメディアセミナーにおける㈱明治のプレスリリース資料（別添 5）についても、山川 PM 及び内閣府 ImPACT 室において事前に表現振り^{12*}の調整が行われた。

（１）専門家ヒアリングにおける議論の内容

山川 PM としては、BHQ チャレンジ及び㈱明治とのいずれの実証トライアルも、BHQ の有効性を立証するための有望なアイデアや、民間企業側の共同研究パートナーを発掘することを目的としたものであり、それら結果をもって特定の商品・サービスの効能を認めるような意図はなかったが、結果的にはエビデンスが不十分であるにも関わらず脳の若返りの可能性を示唆している等の批判を受けることとなった。

こうした事態に至った原因として、山川 PM の自己分析として、

- ① BHQ チャレンジに関わる企業による個別の発表においては、個別企業のプレスリリース資料の原案作成等を当該企業側に委ねたため、㈱明治とのメディアセミナーにおいても前述のような実証トライアルの位置づけが伝えきれず、また、作成された資料のチェックも不十分であったこと
- ② 特に、㈱明治の高カカオチョコレートについては、これまで BHQ チャレンジにおいて様々な公募アイデアの実証トライアルを行ってきたが、初めて本格的な共同研究を開始する案件となったことから、プログラム独自の産学連携の取り組みの具体例としていち早く世間に伝え、新たな共同研究の呼び水になっていただきたいとの思いが先に立ってしまったこと

¹²当初、㈱明治側のプレスリリース案では、「脳の若返り効果を確認」と表現されていたが、誤った印象を与える可能性が高いと山川 PM が判断し、表現を和らげ「脳の若返り効果の可能性に道筋」に修正した経緯がある。

- ③ **BHQ** について脳の健康や加齢との関係を示すエビデンス蓄積の途上において、特定の商品やサービスを対象とした研究開発の内容を公表することは、**BHQ** イコール「脳の若返り」といった安易な認識が参加企業側に生じる危険性があることまで考えが及ばなかったこと
等が挙げられた。

これら経緯や山川 **PM** の自己分析を踏まえ、**BHQ** チャレンジにおける共同研究の実施やそれら研究成果の発表に至るガバナンス等について専門家の意見・助言を求めた。

(2) 専門家の意見・助言

- 明治との発表は、発信者の意図としては「研究開始宣言」であったが、メディア側が「結果の広報」と捉えて議論が巻き起こったというものである。「結果の広報」であったならば、様々な問題点の指摘は妥当なものであることから、発信側の意図と受け手の反応の大きなズレが生じてしまったという状況である。このような取り組みはインパクトが大きいだけに伝え方の工夫が必要である。
- **high risk, high social impact** を狙う野心的かつ前例のない本プロジェクトを実施するにあたっては、責任の所在と社会的アピールを含む戦略の立案が必須。つまり研究プロジェクトの最終責任をだれが負っているのかを明確にしたうえで、どのような目的で情報発信を行うのかを戦略的に考えるという段取りが必要である。当事者が研究者と企業であることから、それぞれの目的や立場を適切にすり合わせた上で、共通のゴールに適合する形で、研究計画の立案ならびに広報戦略を進める必要があるだろう。
- 「脳の若返り」というワードが独り歩きしてしまう結果となっており、発表には慎重さが必要であった。共同研究相手の企業側の責任とするには限界があり、研究を主導する **PM** 側に相当の責任があると認識すべき。研究成果の取扱いについては、情報発信の仕方も含めてルール of 明文化が必要である。
- 民間企業の行動原理は、利益を出すことという前提で、個々の共同研究のパー

トナーが実施する広報活動についても、プログラム側が責任を持つ形でしっかりとガバナンスを発揮する責任がある。これができる状態に無かったことやガバナンスの慎重さが足りなかったことが今回の問題の原因ではないか。これらは、担当する個々の研究者にだけ任せるのではなく、PM チーム及び ImPACT プログラム全体としてガバナンスできるような契約内容を検討すべき。

3 内閣府及び JST におけるガバナンスに関すること

ImPACT は、研究開発の進捗状況等を概ね半年毎に PM から報告を受け、CSTI 議員で構成する ImPACT 有識者が大局的な見地から適宜助言等を行ってきた。また、内閣府 ImPACT 室及び JST では、PM が主導する研究開発マネジメントを側面支援する立場から PM の相談対応や広報等の支援活動を行ってきたところである。

㈱明治との共同発表や BHQ チャレンジに係る一部批判報道では、国の研究プロジェクトでは当たり前の中間評価が ImPACT には存在しないため、山川 PM のコンテスト（BHQ チャレンジ）も批判を受けるような機会がなかったことが原因ではないかとの指摘がされた。

こうした指摘を踏まえ、BHQ チャレンジ等に係る内閣府及び JST のガバナンスの状況等について専門家の助言・意見を求めた。

(1) 専門家ヒアリングにおける議論の内容

内閣府 ImPACT 有識者会議では、概ね半年毎に山川 PM から BHQ チャレンジの実施状況を含め進捗状況報告を受けていたが、実証トライアルの実施方法等研究開発マネジメントについては PM に委ね、大局的な見地からの助言・指導に止めることを基本としていた。

また、BHQ チャレンジ報告会及び㈱明治とのメディアセミナーの開催等については、あらかじめ内閣府 ImPACT 室及び JST においても山川 PM から相談を受

けていたが、PMに研究開発のマネージメントを委ねるというImPACTの主旨に則り、PMの方針を最大限尊重する方向で対応していた。

すなわち、BHQチャレンジの試験方法や発表内容に関しては、脳神経科学の専門家のチェック・了承を得て進めているとの山川PMの説明に基づき、科学的に問題ないと判断するとともに、(株)明治とのメディアセミナーにおける公表資料等については、「脳の若返り効果の可能性に道筋」という表現振りであれば事実と相違ないと理解して、公表を了承した。

また、こうしたチェック機能は、通常であれば大学等の受託研究機関側においても働くことが予想されるが、BHQチャレンジについては、介入試験の実施やMRIの撮像、それら画像データのBHQ解析等の役割がそれぞれ関係する民間企業や大学等で分担がされ、最終的な研究成果の発表主体や責任関係が曖昧な状況にあったことが、山川プログラム内における内部チェックが十分に機能しなかった要因と考えられた。

さらに、2017年1月の(株)明治とのメディアセミナーでは、一部記者から仮説段階での発表や試験方法に関する是非、発表資料の表現振り等について問題が指摘（忠告）されたが、内閣府ImPACT室では、今後、山川PM側において丁寧に説明を行っていけば理解していただけると安易に捉え、第2回BHQチャレンジ発表会（同年2月開催）に向けた助言・指導が十分ではなかった。

（2）専門家の助言・意見

▶ 研究者、PM、JST及び内閣府が、それぞれどのような視点から公表資料をチェックするのかの責任や役割が曖昧である。発表内容のチェックは、第一義的にはプログラムを主導するPMに責任があるが、PMをサポートするJST及び内閣府においてもしっかりとしたチェック体制が必要であった。特に、発表内容のチェックには、高度な専門性を有する必要があるため、第3者の外部専門家による事前チェックが必要である。

▶ 推進する研究開発がハイリスクなものであるほど、その成果発表には正確さ

や慎重さが必要であり、内閣府のガバナンスのあり方が問われる。今回の問題は、ImPACT 全体の問題として捉え、プログラムを統括する内閣府として広報に関する一定のガイダンスを作成すべきである。