

領域略称名：脳情報動態

領域番号：4905

令和元年度科学研究費助成事業
「新学術領域研究（研究領域提案型）」
に係る中間評価報告書

「脳情報動態を規定する多領域連関と並列処理」

（領域設定期間）

平成29年度～令和3年度

令和元年6月

領域代表者（東京大学・大学院医学系研究科・教授・尾藤 晴彦）

目 次

研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要	6
2. 研究の進展状況	8
3. 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況	11
4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	13
5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	16
6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	21
7. 若手研究者の育成に関する取組状況	23
8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	24
9. 総括班評価者による評価	25
10. 今後の研究領域の推進方策	27

研究組織 (総：総括班, 計：総括班以外の計画研究, 公：公募研究)

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00 総	17H06308 脳情報動態を規定する多 領野連関と並列処理	平成 29 年度～ 令和 3 年度	尾藤 晴彦	東京大学 大学院医学系研究科 教授	5
A01-1 計	17H06309 脳情報動態を規定する大 脳皮質間回路と皮質-皮 質下間回路	平成 29 年度～ 令和 3 年度	松崎 政紀	東京大学 大学院医学系研究科 教授	1
A01-2 計	17H06310 脳情報動態解明に資する 多階層・多領野データ統 合モデリング法の開発	平成 29 年度～ 令和 3 年度	石井 信	京都大学 大学院情報学研究科 教授	2
A01-3 計	17H06311 脳情報動態を規定する前 頭皮質局所回路構造	平成 29 年度～ 令和 3 年度	川口 泰雄	生理学研究所 基盤神経科学研究領域 教授	3
A02-1 計	17H06312 記憶・情動における多領 野間脳情報動態の光学的 計測と制御	平成 29 年度～ 令和 3 年度	尾藤 晴彦	東京大学 大学院医学系研究科 教授	1
A02-2 計	17H06313 認知・運動における多領 野間脳情報動態の光学的 計測と制御	平成 29 年度～ 令和 3 年度	喜多村 和郎	山梨大学 大学院総合研究部 教授	4
A03-1 計	17H06314 ヒト意思決定における大 脳皮質・皮質下領域の脳 情報動態の解明と利用	平成 29 年度～ 令和 3 年度	春野 雅彦	情報通信研究機構 脳情報通信融合研究センター 脳情報工学研究室 研究マネージャー	2
A03-2 計	17H06315 脳情報動態に学んだ非同 期並列情報処理アーキテ クチャの提案と実証	平成 29 年度～ 令和 3 年度	高橋 恒一	理化学研究所 生命機能科学研究センター チームリーダー	2
総括・計画研究 計 8 件					

A01-1 公	18H05144 光と機械学習による恐怖 記憶情報処理機構の解明	平成 30 年度～ 平成 31 年度	揚妻 正和	生理学研究所 基盤神経科学研究領域 特任准教授	1
A01-2 公	18H05135 行動の頑健性と柔軟性を 制御する神経回路動態の 可視化と機能制御	平成 30 年度～ 平成 31 年度	石原 健	九州大学 大学院理学研究院 教授	1
A01-3 公	18H05132 高精細全脳イメージング を用いた負の情動行動制 御における多領域連関解 析	平成 30 年度～ 平成 31 年度	笠井 淳司	大阪大学 大学院薬学研究科 助教	1
A01-4 公	18H05143 視知覚・運動連関の学習 に伴う神経回路の柔軟性 と頑強性	平成 30 年度～ 平成 31 年度	木村 梨絵	生理学研究所 基盤神経科学研究領域 特任助教	1
A01-5 公	18H05149 作業記憶課題における海 馬での情報処理の原理	平成 30 年度～ 平成 31 年度	檀上 輝子	理化学研究所 脳神経科学研究センター 研究員	1
A01-6 公	18H05123 行動モードの相転移を実 現する脳情報動態	平成 30 年度～ 平成 31 年度	中野 俊詩	名古屋大学 大学院理学研究科 助教	1
A01-7 公	18H05113 マルチモーダル入力を適 応的行動出力に収斂する 脳情報動態の解明	平成 30 年度～ 平成 31 年度	能瀬 聡直	東京大学 大学院新領域創成科学研究科 教授	1
A01-8 公	18H05120 シナプス結合構造の構築 則の解明とその応用	平成 30 年度～ 平成 31 年度	深澤 有吾	福井大学 学術研究院医学系部門 教授	1
A01-9 公	18H05137 海馬台における投射先特 異的な情報処理機構の解 明	平成 30 年度～ 平成 31 年度	水関 健司	大阪市立大学 大学院医学研究科 教授	1
A01-10 公	18H05146 前障と大脳皮質多領域間 の構造的・機能的結合を 介した脳情報動態機構の 解明	平成 30 年度～ 平成 31 年度	吉原 良浩	理化学研究所 脳神経科学研究センター チームリーダー	1

A02-1 公	18H05139 発達障害の病態理解に向けた小脳-前頭前野-領野連関の解明	平成 30 年度～ 平成 31 年度	石田 綾	慶應義塾大学 医学部 専任講師	1
A02-2 公	18H05127 機能的回路多重標識と転写産物プロファイリングによる脳多領野記憶痕跡モデルの検証	平成 30 年度～ 平成 31 年度	奥野 浩行	鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科 教授	1
A02-3 公	18H05119 高等哺乳動物における脳情報動態の基盤構築形成機構の解明	平成 30 年度～ 平成 31 年度	河崎 洋志	金沢大学 医薬保健研究域医学系 教授	1
A02-4 公	18H05121 MAN ネットワークの可視化と操作による脳情報動態学研究	平成 30 年度～ 平成 31 年度	小泉 修一	山梨大学 大学院総合研究部 教授	2
A02-5 公	18H05109 脳深部の多領域同時イメージングによる記憶セルアセンブリの動態解明	平成 30 年度～ 平成 31 年度	野村 洋	北海道大学 大学院薬学研究院 講師	1
A02-6 公	18H05150 神経修飾物質による皮質アストロサイトの中長期的な活動観測と機能的意義の解明	平成 30 年度～ 平成 31 年度	平瀬 肇	理化学研究所 脳神経科学研究センター チームリーダー	1
A02-7 公	18H05129 ショウジョウバエ記憶中枢の並列回路に存在する、記憶固定化機構の解明	平成 30 年度～ 平成 31 年度	平野 恭敬	京都大学 大学院医学研究科 特定准教授	1
A02-8 公	18H05110 脳内局所環境因子の多変量計測・制御による記憶・情動解析	平成 30 年度～ 平成 31 年度	松井 広	東北大学 大学院生命科学研究所 教授	1
A02-9 公	18H051241 視床下部-中隔核-海馬の多領域連関による睡眠覚醒状態依存的脳情報動態変化	平成 30 年度～ 平成 31 年度	山中 章弘	名古屋大学 環境医学研究所 教授	1

A03-1 公	18H05131 霊長類ドーパミン経路における価値判断を操作するスパイクパターンの同定	平成 30 年度～ 平成 31 年度	雨森 賢一	京都大学 白眉センター 特定准教授	1
A03-2 公	18H05118 脳内情報解読に基づく視覚野と言語野の連関機能解明への挑戦	平成 30 年度～ 平成 31 年度	小林 一郎	お茶の水女子大学 基幹研究院 教授	1
A03-3 公	18H05136 カオス的な自己組織化臨界としての位相連鎖の数理機構	平成 30 年度～ 平成 31 年度	末谷 大道	大分大学 理工学部 教授	1
A03-4 公	18H05145 競争時の辺縁系-運動回路の相互作用	平成 30 年度～ 平成 31 年度	菅原 翔	生理学研究所 システム脳科学研究領域 特任助教	1
A03-5 公	18H05140 認知プロセス依存的に柔軟に経路変化する皮質層・領域間情報動態の研究	平成 30 年度～ 平成 31 年度	竹田 真己	高知工科大学 総合研究所脳コミュニケーション 研究センター 特任教授	1
A03-6 公	18H05151 中脳辺縁系-大脳皮質間の機能連関による意欲と身体運動の並列処理機構の解明	平成 30 年度～ 平成 31 年度	西村 幸男	東京都医学総合研究所 認知症・高次脳機能研究分野 脳機能再建プロジェクト プロジェクトリーダー	1
A03-7 公	18H05116 単一神経細胞から脳血流信号までを繋ぐ脳情報動態の全脳データベースとモデル構築	平成 30 年度～ 平成 31 年度	松井 鉄平	東京大学 大学院医学系研究科（医学部） 講師	1
A03-8 公	18H05130 統合 salience モデルに基づく統合失調症の脳領域間ネットワーク病態の解明	平成 30 年度～ 平成 31 年度	宮田 淳	京都大学 大学院医学研究科 講師	1
公募研究 計 27 件					

研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要（2ページ以内）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募研究領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を発展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

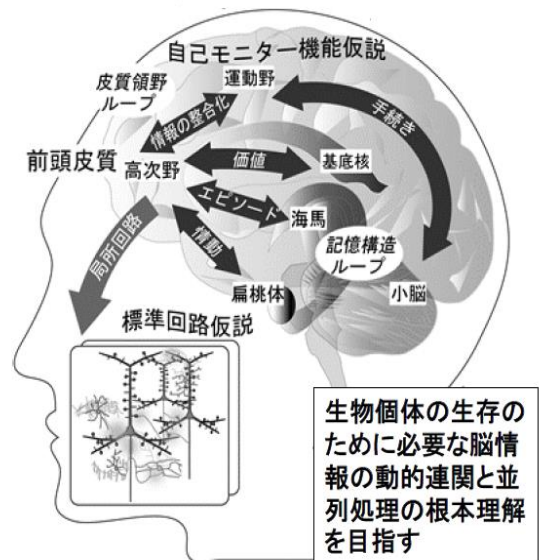
【研究目的】

本領域の目的は、神経生物学・光遺伝学・生体情報工学の融合に基づく分野横断型アプローチにより、脳情報動態の生命工学的構造を解明する新しい学問的基盤を確立することにある。

【研究の学術的背景】 応募研究領域の着想に至った経緯

脳は、外界の情報を感覚入力により取得し、4D マルチモーダルな膨大な情報を、各脳領域で処理しつつ、適切に層・領域間で転送・並列処理していくことにより、圧縮・貯蔵していく。例えば、知性のプロトタイプとも言える脳高次機能の一つである自己モニター機能（動物が目標を探索・選択して行動までに至る過程で、自己出力によって起こる結果を様々な記憶に基づき予測して、それを修正する操作）は、多様な前頭皮質内、および内外の多くの領域を巻き込む回路・ループ構造により成立すると考えられている（図1）。このような「脳情報動態」の実体を、先端的記録・操作技術により解明・再現し、記憶・予測・判断に基づく行動原理を情報フローの動態の観点から明らかにすることは、今日の神経生物学・光遺伝学の中心課題である。本研究では、徒にデータ駆動型のビッグサイエンスに陥ることなく、1) 脳内の情報フローを規定する局所細胞構築に関する適切なモデル設定、2) 脳領域間ネットワークダイナミクスの高分解能記録・操作、3) 閉ループ制御をも視野に入れたモデル検証・情報処理理論、を包含する新たな分野横断型研究領域を創出し、脳情報動態の生命情報工学的構造を解明する新しい学問的基盤「脳情報動態学」を確立することを構想した。

図1 多領域の連関と並列処理の重要性



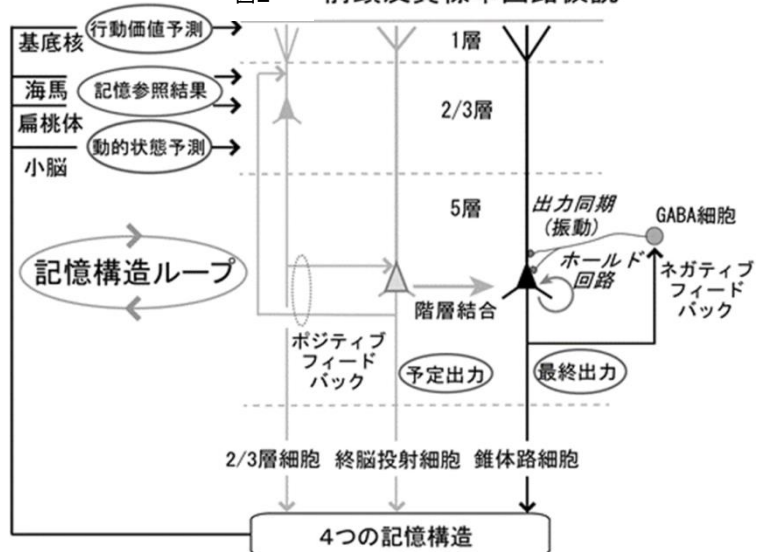
【全体構想】

上記課題の解決のため、以下のような研究項目を設定し、それぞれ得意分野に即して明確なテーマで相互連携をとれる研究者群を配置し、mission critical な技術要素を開発・進化できる研究者同士の協働を推進する。

A01 脳情報動態の情報フローを制御する細胞機能構築原理の解説（脳情報解説）

情報の受け渡しとその計算という意味で、非常に重要な領域間結合は、前頭皮質と記憶に関係する4つの脳構造、扁桃体（情動記憶）、海馬（エピソード記憶）、小脳（手続き記憶）、基底核（価値記憶）である。高度な脳機能は、これら4つの前頭皮質・記憶構造ループの情報操作によって実現されると考え、各ループ・投射方向・局所領域内で別個の情報変容が起こることを川口らは提唱してきた（前頭皮質標準回路仮説、図2）。これを実証的に研究するためには、解剖学的・生理学的な裏付けが伴う、適切な神経回路網モデルを見いだす必要があることを喝破し、運動野の層特異的な入出力関係の回路構造の実体を細胞レベルで解説することを、松崎らは世界で初めて実現した。このような大量の実計測データから意味のある回路情報のフローを抽出・解説するためには、情報学的基盤が不可欠となる。石井らは多くの生理学者との共同研究を通じ、回路入出力の特異性に立脚した情報解説を次々とこれまで成功させてきている。

図2 前頭皮質標準回路仮説



細胞機能構築計測ならびに情報変容にともなう活動情報マッピングを包括的に実施・解析する情報パイプラインと情報フローを制御する細胞機能構築原理の解読アルゴリズムを実現することを目指す。

A02 脳情報動態の多領域連関と並列処理の計測・操作（脳情報計測）

前頭皮質と各領域間での情報転送による多領域連関と並列処理によってもたらされる情報変容を読み解くためには、1個1個の細胞や1領域の平均活動を見るだけでは不十分であり、多細胞、多投射、多領域ネットワークを高い時空間分解能で計測・操作することが必要となる。そのためには、細胞活動センサーの分子設計や、そのようなセンサー分子を活用した全光学的検索を実現する光学的計測システムの設計が喫緊の課題である。このような問題意識に基づき、尾藤らは、ニューロンの神経生化学に立脚した新たな原理をカルシウムセンサー設計・最適化に導入し革新をもたらしつつある。一方、喜多村は TIRF 顕微鏡による一分子測定、2光子顕微鏡と shadow patch による脳神経細胞計測技術樹立など、多くの革新を先導してきた。

マウス脳での多領域間の全光学的な神経活動計測操作システムを実現する次世代脳情報動態解読システムを実現する目的で、尾藤と喜多村が協働し、記憶・情動・認知・行動に付随する多様な神経活動とその情報動態を多領域にわたり計測・操作していく新たなプロービング・光学顕微鏡システムの原理創出を試みる。

A03 脳情報処理の動態モデル構築と応用（脳情報ネットワーク構築）

異なった情報が同一の領域でどのように統合されるのか、また同一の領域から異なった領域へそれぞれの領域に見合った信号をどのように変容させて転送するのか、そのとき記憶されていた情報はどうか変容するのか。脳活動の情報取得・解析プラットフォームが実現した上で、このような意味のある多領域連関や並列処理機構を発見するためには、その特徴的な関係性・因果性を新たな脳動態モデル・情報工学などを用いて抽出していく必要がある。春野は、ヒト脳機能的イメージング技術の空間解像能を極限まで高めることにより、前頭皮質内や皮質下領域との新たな情報フローを見出し、神経回路による情報処理モデルを次々と提唱してきている。また、高橋は、1細胞内の全代謝経路をモデル化するという E-Cell プロジェクトのプロデューサーの一人であり、その成果に立脚して、現在 Brain-inspired Computer Architecture (BriCA) を実現する努力を続けている。

局所細胞構築に基づく脳領域間ネットワーク操作や、BriCA の神経回路型デバイスへの実装による検証をも視野に、ヒト脳を中心とした脳情報フローの数理モデリング（春野）と脳の多領域間連関機構に学んだ非同期並列情報処理アーキテクチャの実現（高橋）を試み、新たな計算論的脳情報工学基盤を創出する。

【我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域】

この提案は学術的には、日本の前頭皮質学・カルシウム計測学・細胞機能モデリングの伝統に根ざしており、それを新しい段階に発展飛躍させることにある。

1971年に、久保田競と二木宏明が、サルが遅延交代反応を行っている時の前頭皮質活動を世界で初めて記録した。それ以来日本では、多くの神経生理学者が前頭皮質の多様な領域の単一神経活動を行い、たくさんの業績を上げてきた。また1970年の遠藤らによるカルシウム依存性カルシウム放出の発見以降、カルシウムを筆頭とする生体活動シグナル計測の先陣を常に日本が切っている。また、1999年頃にシステムズ生物学に革命を引き起こした、生体機能モデリングにおける標準言語 SBML は日本発である。各記憶構造の実体であるシナプス可塑性の研究も日本の強い分野だが、記憶構造がどのように情報を生成・記憶・転送されているかは世界的にも殆ど手付かずである。そこで本研究領域では、「脳情報動態学」という新しい概念のもと、脳領域間の情報転送と変容の原理を明らかにし、最終的に、記憶に基づく知的判断や行動原理の基盤を明らかにする。

我が国には、脳の情報処理基盤に関して、分子・細胞から回路システムまで、さまざまな観点から研究を推進するトップ研究者が多数存在する。それぞれの階層で重要メカニズムに迫る画期的な発見が数多くなされているにもかかわらず、これまでこれらの階層を統合した統一理論の構築には未だ至っていない。世界的にみても、欧米で Human Brain Project や BRAIN initiative 等の大型プロジェクトが開始されているが、Human Genome Project に着想を得たデータ駆動型・テクノロジー開発型大型プロジェクトである。シナプス-回路-脳領域-脳システムの各階層を縦断し、脳各領域間の連携機構の解明を目指した本格的な研究は、未だ世界的に皆無である。

このため、本研究領域では、脳情報動態の多領域連関と並列処理の解明に焦点を絞り、分子・細胞レベルから回路システムに至る複雑な階層からなる脳領域連関システムの作動原理を世界に先駆けて明らかにすることを目指す。このような新たなチャレンジに取り組むには、方法論的なパラダイムシフトと分野間・世代間の垣根を取り払うことによるブレークスルーが不可欠である。そこで、分子・細胞・回路・各脳領域に跨る実験的および理論的研究からなる階層縦断的領域横断型の研究計画を提案するに至った。このような研究の成果による、最終的に、最先端脳情報研究の成果を活かした新規疾患概念創出や新たな脳領域間活動依存的連関のパラダイムを活用した脳型コンピューティング戦略の導出は、未来指向型脳神経科学へ向けた基盤構築を飛躍的に推進させる端緒となりうる。これらの点が、我が国の学術水準の向上・強化につながると考えている。

2. 研究の進展状況【設定目的に照らし、研究項目又は計画研究ごとに整理する】（3 ページ以内）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、現在までにどこまで研究が進展しているのか記述してください。また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らして、どのように発展したかについて研究項目又は計画研究ごとに記述してください。

研究項目 A01 脳情報解読

【達成目標】 報酬獲得行動、運動実行時における前頭皮質と、基底核/小脳から視床を介した活動を 2 光子イメージングを使って計測し情報量を定量する（松崎）とともに、視床から前頭皮質へのシナプス結合の選択性・改変ルールと前頭皮質標準回路の再帰・階層性を光顕・電顕相関法によって明らかにする（川口）。これらの情報計測と構造設計図をもとに、ベイズ画像処理手法・デコーダモデル等を開発して神経細胞レベルで計算機上に情報動態を実時間実現する多階層・多領域モデリングおよびシミュレーションを実施し、脳情報動態の解読と統合理論化を目指す（石井）。

【研究進展状況】

A01-1 松崎では、本研究遂行に必要な各種イメージング法、画像処理法、統計数理解析法を論文発表した (*Nat Commun* 2018; *Neuron* 2018; *Sci Rep* 2018)。特に、A01 川口との共同研究として、基底核由来の視床皮質軸索は主に一次運動野の 1 層に投射し、運動中のキネマティクスの情報を、小脳由来の視床皮質軸索は主に 3 層に投射し、運動開始の情報や運動成功率の情報を伝送していることを見出した。また文脈依存性課題として内発性レバー引き課題と音誘発性レバー引き課題での、前頭皮質複数領域が持つ文脈情報と運動情報の相同性と差異を統計数理解析によって明らかにしている。

A01-2 石井では、逆強化学習を用いた線虫の環境適応機能の解明 (*Plos Comput Biol* 2018) に成功し、その成果は京都大学からプレス発表を行った。また、脳の構造的結合構造を用いてヒトの視覚注意の転移デコーディング（他人の脳活動から作成したデコーダにより解読すること）に成功した (*Sci Rep* 2018)。さらに、A01 川口と連携して、連続切片電子顕微鏡画像から神経細胞・回路の詳細構造を決定する手法の開発を進め、ソフトウェアとして一般公開した。

A01-3 川口では、抑制性のソマトスタチン細胞が錐体細胞サブタイプ選択的抑制をするのに対し、パルプアルブミン FS 細胞が横断的抑制をかけることを明らかにし (*Cereb Cortex* 2017)、FS 細胞と 5 層下流の橋核投射細胞が振動を起こし、それが 5 層上流の終脳内投射細胞へ逆行性伝搬するという考えを提唱した (*J Neurophysiol* 2019)。大規模シナプス結合解析を目指した走査型電顕像取得技術を改良し (*Nat Commun* 2018)、in vivo 二光子像/固定切片蛍光像相関と蛍光像/電顕像相関の手法を確立した。

【応募時の設定研究対象に照らした発展状況】

A01-1 松崎では、当初の計画は以下の 2 点であった。(1) 前頭皮質—大脳基底核での文脈情報と報酬価値情報の転送・統合の解読と、(2) 運動野—小脳での運動予測情報の転送・統合の解読。(1) では、内発性レバー引き時と外発性レバー引き時での反応性の特異性を算出し、また集団行動の統計数理解析によって前頭や複数運動野の活動の差を内発・外発ルールの情報の差という観点で明らかにした。(2) ではやや進展が遅れているが、神経細胞情報と行動の関連性を定量的に評価する解析法を構築するなどして解析法を大いに発展させている。

A01-2 石井では、当初の計画は以下の 3 点であった。(A) 電子顕微鏡画像からの神経回路構造の同定法、(B) 多ニューロン 4D イメージングデータからの動的機能回路抽出法の開発、(C) 精緻な 3 次元小脳神経回路のデータ駆動モデリング。(A) では A01 川口と連携して、連続切片電子顕微鏡画像から神経細胞・回路の詳細構造を決定する手法の開発を進め、ソフトウェアとして一般公開した。(B) では、スパースモデリングの手法を用いて、マウスの多ニューロン 4D イメージングデータからの動的機能回路抽出法の開発を進めた。A02 尾藤、A01 松崎との連携も進んでいる。(C) では、小脳皮質における情報処理の最小構成単位である小脳パーセプトロン回路を構築した。さらに、シナプス可塑性を実装した小脳皮質核微小複合体のモデルを用いて、小脳機能イメージングデータをモデル同化した数値シミュレーションを実施した。その際に、A02 喜多村より、ラット小脳プルキンエ細胞からカルシウムイメージングによって得られた複雑スパイク相当の時系列データを提供してもらうことで、小脳核のニューロンの発火パターンの時系列が、課題中の前肢の軌道と一致することを発見した。このように、連携も含め、順調に発展している。

A01-3 川口では、当初の計画は以下の 3 点であった。(1) 2/3 層サブネットワークの探索、(2) 皮質間投射シナプス結合様式、(3) 視床軸索シナプスの構造解析と改変ルールの解明である。(1) では、錐体細胞サブタイプを明らかにでき、サブネットワーク同定への対策を立てているところである。(2) では、皮質間投射作用を明らかにすることができなかつたため、予定を変更することとした。(3) は手法を確立した。

研究項目 A02 脳情報計測

【達成目標】 安定的な記憶を生み出す脳情報を担う細胞集団活動の可視化・操作によって、海馬・扁桃体と前頭前野が織りなす活動連関と並列処理が、記憶想起の時期によって動的に再編されるメカニズムを明らかに

する。さらに、世界最高性能の新型神経活動分子センサーを駆使して、興奮性・抑制性細胞の活動バランス、ならびに領野を超えたシナプス伝達の直接計測を多領野で並列的に実行するツールキットを開発する（尾藤）。2光子顕微鏡や顕微内視鏡、光遺伝学などの最新テクノロジーを駆使・開発して、運動課題実行中のマウス大脳-小脳間の機能的結合を網羅的に計測し認知・大脳および小脳における細胞集団の協調による情報の符号化を明らかにすることで、内部モデルの獲得メカニズムと情報動態を細胞レベルで明らかにする（喜多村）。

【研究進展状況】

A02-1 尾藤では、1) 活性化細胞集団と記憶痕跡を多領野で同時に標識するため、ウイルスベクターと組み合わせることで記憶痕跡標識操作を実現する遺伝子改変マウスを前年度に作出した。これを用いて、恐怖条件付け記憶課題を進め、近時記憶想起中には活動しないが、遠隔記憶想起には必要十分な記憶痕跡の性質を持ちうる前頭皮質細胞の存在を明らかにした。さらにこのような記憶痕跡の成熟過程を制御する分子シグナルの存在も解明した（論文投稿中）。2) 当研究室で開発した新規カルシウムインディケータ-XCaMP を用いて、新規物体認知遂行時における前頭皮質の異なる3細胞種（CaMKII 陽性興奮性+Parvalbumin 陽性抑制性+Somatostatin 陽性抑制性）アンサンブルの同時活動記録を世界に先駆けて実現した（*Cell* 2019）。3) 恐怖情動の近時記憶・遠隔記憶制御における多領野間連関を司る脳部位の光遺伝学的活性化技術を樹立し、想起を引き起こすエンGRAM細胞同定と長期記憶安定化を引き起こすエンGRAM操作を実現した。本研究ではこれまで、恐怖情動に関する遠隔記憶想起時の海馬・扁桃体記憶ループの動的再編・脳情報動態を計測し、記録・想起時の興奮性・抑制性細胞の活動バランス調節機構を解明するために必要となる基盤技術や多重化ニューロンの活動計測技術の樹立を世界に先駆けて実践してきた。その過程で、遠隔記憶制御に関わる新知見も得ることができた。

A01-1 喜多村では、大脳-小脳の機能的結合について光マッピングによる解析を進め、大脳皮質の出力がどのように小脳に入力しているのかについて、網羅的なマップを取得し主要な入力経路についても同定を行った。また、レバー引き運動課題や go/no-go 課題を実行中のマウス小脳において2光子イメージングによる実験を行い、認知・運動機能に関わる小脳回路とその動態について解析を進めている。また、脳情報動態の理解に不可欠な脳科学と情報学の連携強化のため、2光子イメージングで得られる大規模データの高精度解析法の開発や、2光子イメージングにより得られたデータの脳回路モデルによるシミュレーションについて、研究分担者らと連携して進めている。

【応募時の設定研究対象に照らした発展状況】

A02-1 尾藤の当初計画は、恐怖情動に関する遠隔記憶想起時の海馬・扁桃体記憶ループの動的再編・脳情報動態、ならびに記録・想起時の興奮性・抑制性細胞の活動バランス調節機構について探索し、また、多領野をまたぐ記憶構造ループを活動履歴依存的に標識する手法を完成させ、CREB 修飾メカニズムが領野特異的に動員され、領野間の記憶構造ループの再編・安定化を引き起こすという仮説を高精度神経活動測定に基づき検証していくことであった。これに対して、上の進展状況に述べたように、順調に発展している。特に、XCaMP を用いたカルシウム多重イメージングによる高精度な多重記録大量データに対して、A02 計画・喜多村と真仁田と共同で、データ解析パイプラインの構築を試みた一方、当時特任助教だった井上をスタンフォード大学 Deisseroth 研究室へ派遣し、データ解析に必要な情報科学的基盤を導入し、さらに青色カルシウムセンサーの性能特性に関する問題を解決した。これらの努力の結果、井上を筆頭著者、真仁田を共同筆頭著者とする *Cell* 論文が採択されるブレイクスルーを与える発展状況を得た。

A01-1 喜多村では、当初の計画は以下の3点であった。(1)大脳-小脳間の機能的結合の網羅的マッピング、(2)大脳-小脳モジュールの並列情報動態と内部モデル獲得メカニズムの解明、(3)大脳-小脳連関による高次脳機能の情報動態の解明。(1)では、感覚運動野から小脳への入力、対側からの入力为主体であったが、高次運動野に対応する2次運動野からは、苔状線維、登上線維入力ともに両側からほぼ等しく入力を受け取っているなどの特徴を明らかにした。(2)では、前肢レバー引き運動課題を行っているマウスにおいて、小脳の前肢運動領域で2光子カルシウムイメージングを行い、それぞれの細胞の運動パラメータ表現を明らかにした。A01 石井の分担者である山崎が開発した大規模小脳回路計算機モデルを用いて計算を行ったところ、小脳回路によってレバー運動の軌跡が再現できる可能性が示唆された。さらに、運動適応時の変化を小脳および大脳で捉えるため、レバーにかかる負荷を外部から変化させる実験系を確立した。また、小脳には運動情報に加えて、非運動機能に関連する情報がモジュール状に並列に表現されており、報酬依存的かつ判断を必要とする高度な運動機能に関わっている可能性を見出している。(3)では、小脳における高次機能をより詳細に解析することが可能な行動課題の開発を行った。このように当初計画に照らして順調に発展している。

研究項目 A03 脳情報ネットワーク構築

【達成目標】 7テスラの超高磁場 fMRI と MEG を用いてヒト意思決定における脳情報動態をネットワーク機能および前頭葉の層別情報処理のレベルで明らかにする。同時に、その脳情報動態の計算的意義を明らかにす

る為に前頭葉領域の層間および領域間の相互作用に関する計算モデルを構築し、構築した計算モデルを他者の推論内容や情動状態に基づき行動選択する”社会的なロボット”へ応用することを目指す（春野）。脳の多領域間連関機構に学んだ非同期並列情報処理アーキテクチャを提案し、計算機上に実装、実証するとともに、実際の多領域間、器官間の非同期結合モデルに適用出来るよう拡張する（高橋）。これらの実証は A01 による脳情報計測や A02 による脳情報解読の知見を用いる。

【現在までの進展状況】

A03-1 春野では、田中ら(*Nat Hum Behav* 2017)の研究で、最後通牒ゲーム中の扁桃体の他者との報酬量の格差に対する脳活動パターンからその被験者の fMRI とほぼ同時期に計測したうつ傾向だけでなく、1年後のうつ病傾向変化まで大まかに予測出来ることを示した。ヒトの精神状態に対し不平等が持つ影響の大きさと扁桃体の役割の大きさを示唆された。次に、デコーディング手法の更なる向上を目指し、顔表情判断時の扁桃体の 7 テスラ fMRI 信号にハイパーライメントという手法を適用して共通空間を構成したのち提示した顔表情をデコードする実験を進め、initial dip と呼ばれる 1,2 秒後の減少する信号も情報を持つことを確認した。大脳皮質と皮質下領域のダイナミクスの観点から、trust game 中の向社会行動の男女差を調べた。不平等回避傾向は女性で強くその程度と側坐核の不平等に対する活動が相関した。これに対し、相手の意図を読んで行う罪悪感回避に基づく向社会行動は男性でより顕著であることを 4000 名以上の被験者を用いたオンライン実験で明らかにした。さらに 50 名の被験者による 3 テスラ fMRI 実験を実施し、罪悪感を行動決定のための価値関数に取り入れる際に、背側帯状回・腹内側前頭皮質の結合が男女共通で働くのに対し、男性では背外側前頭前野・腹内側前頭皮質の結合も寄与することを明らかにした。系列運動の実施中に失敗すると罰を受ける課題を設定したところ、帯状回の活動と実際に受ける電気ショック数の間に相関が見られた。さらに帯状回を double-cone coil を用いた 1Hz の TMS で刺激したところ、この電気ショック数が減少した。このことは帯状回が系列運動実施中の自己モニターに関与しており、その脳活動を操作することで行動を制御可能であることを示している。

A03-2 高橋では、回路モデルアーキテクチャ記述言語 (BriCA 言語) とその処理系を開発し、領野間回路解析・探索を行う A01 班および A02 班との議論等に基づいて新皮質標準回路の入出力ポートとセマンティクス要件として 5 入力と 3 出力を定義し、それぞれ低次あるいは高次の領野または基底核、視床、海馬などの他器官へ接続するものとした。これらの入出力回路セマンティクスとアーキテクチャ定義を新皮質マスターアルゴリズムフレームワーク (MAF) として整理し、その初期版を国際学会で提案した。また、MAF に基づいた計算モデルの候補の一つとして、潜在変数においてスパース性の高い disentangle された表現を生成し、潜在変数の予測により各階層間で表現するファクターの分離が可能なモデルである階層化 HVRNN の初期実装を行ったほか、自由エネルギー原理に基づいた MAF モデルの構築の検討を進めた。さらに、本課題で開発する計算モデルの検証を行うために仮想 3 次元空間内でのロボット動作環境シミュレータの開発を行い、頭部カメラ位置からのカラー画像および深度画像の取得・車輪による移動・他のオブジェクトとの衝突判定などを元に深層強化学習を行うサンプル環境とサンプルエージェントを作成した。

【応募時の設定研究対象に照らした発展状況】

A03-1 春野では、当初の計画は以下の 2 点であった。(1)ヒトの情動、記憶、運動情報に基づく意思決定と深い推論に基づく自己モニターの統合モデル(行動モデル)の構築。(2)7 テスラ fMRI を用いて、自己モニターに関する前頭皮質の層構造の回路モデルの提案。(1)では現在までのところ、ヒト向社会性、3 テスラと 7 テスラ fMRI による扁桃体デコーディングに関する研究、は当初の予定以上に進んでいる。(2)では、7 テスラ MRI 装置を用い空間解像度 1mm 以下にして帯状回から fMRI 信号を取得すると、当初の想定よりもノイズが多く層レベルでの解析が困難であるという問題が生じた。しかし、7 テスラ fMRI による扁桃体デコーディングに関する我々の経験からこのノイズの多くは呼吸と心拍に由来する成分であることが分かり解決の目処が立っている。帯状回の層構造と情報処理の研究では川口らのげっ歯類を用いた研究との直接的な関係が見られており、大きく発展できることが期待される。

A03-2 高橋では、当初の計画は以下の 3 点であった。(1)回路セマンティクス・アーキテクチャ定義、(2)脳の領野間連携に学んだ並列計算手法群の開発、(3)並列実装・実証。(1)は、新皮質マスターアルゴリズムフレームワーク (MAF) の初期提案に関して国際学会 (IJCAI) のワークショップにおいて査読付きで発表している。(2)は、基盤ソフトウェアである BriCA が全脳アーキテクチャ・ハッカソンなどの外部イベントで活用されている。MAF に基づいたモデル開発に関して、当初研究計画の候補はその後の具体的な検証の結果、更なる検討を一旦棚上げすることとした。その代替案として、HVRNN 等の検討を進めており、現在のところ良好な結果が得られている。(3)は、BriCA 開発が順調に進むほかに、当初の計画には記述しなかった 3 次元環境におけるロボットシミュレータを用いたタスク評価環境の整備等も進みつつあり、一部計画以上の進展を見せている分野もある。このように全体的に好ましい進行状況であると考えられる。

3. 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況（2 ページ以内）

審査結果の所見において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

【指摘事項】

「脳神経科学分野で得られた成果を複合領域の新学術領域としての成果に発展させていくためには、情報科学分野を含めた領域内の有機的な連携が重要な鍵になると思われる。」

「イメージングと電気計測から得られる大量のデータの解析において、公募研究が担う部分が多いなど情報科学分野での成果を含めた、複合領域としての広がりや成果を懸念する意見が複数あったことから、脳科学と情報学の連携のための方策や体制強化に取り組むことが必要である。」

【指摘事項（イメージング（脳科学）と情報解析・モデリング（情報学）の連携強化）への対応状況】

計画班内連携：

A01 内連携：松崎と石井では、画像処理、多細胞時系列活動データからの特徴抽出や次元圧縮で密に連携しており、また石井の逆強化学習のアルゴリズムなどを応用して、松崎が取得した動物の行動データから神経活動を予測するなどを行っている。石井と川口では、川口が取得した大規模電顕画像の再構築・解析において、神経要素抽出の自動セグメンテーションに、Google AI が開発した Flood-Filling Networks (FFNs) 法を導入した。手作業で作成した教師画像を使って NVIDIA の GPU で 1500 万回トレーニングしたところ、かなりの要素を抽出することに成功した。同手法のコモディティ化を目指したソフトウェアを開発した (*bioRxiv* 2019)。

A02 内連携：喜多村班内では、分担研究者（徳田、Huu）らが開発した、2 光子イメージングにより計測した神経細胞のカルシウム反応からスパイク発火時間を推定するアルゴリズムを、喜多村らが計測したデータに適用した。その結果、従来の推定法と比べて推定精度が格段に向上し、イメージングのサンプリング時間よりも高い精度でスパイク発火時間を推定することが可能であることを示した (*bioRxiv* 2017)。また、下オリーブ核ニューロンの自由度制御による小脳運動学習モデルについて、徳田、Huu および連携研究者（現研究協力者）の川人、外山と連携の可能性について議論を開始している。

A01-A02 連携：尾藤と石井では、尾藤が取得した脳深部内視顕微鏡イメージングデータからのエンコード、デコードモデルの構築およびデータ駆動型モデリングを進めている。喜多村と石井では、喜多村が取得した小脳のカルシウムイメージングデータに基づくデータ駆動型シミュレーションを実施している。さらに石井班の分担研究者である山崎と協力し、喜多村がレバー引き運動課題遂行中のマウス小脳 2 光子イメージングにより取得した小脳プルキンエ細胞活動パターンを用い、山崎らが開発した大規模小脳回路モデルで計算を行ったところ、小脳回路によってレバー運動が再現できる可能性が示唆されている (*Neuroscience* 2018 でポスター発表)。

A01-A03 連携：石井と春野では、担当可能な研究者の着任を得て、ヒトのイメージングデータに対する、意思決定過程における逆強化学習手法の適用に向けて、研究を立ち上げた。松崎と春野では、げっ歯類の系列意思決定に対する不安の影響を調べる実験の実現可能性や、原始的な向社会行動の実験から回路メカニズムに迫る研究計画について議論を開始している。川口と春野ではそれぞれのげっ歯類とヒトでの帯状回の層構造と情報処理の研究に直接的な関係が見られることがわかり始めた。川口と高橋では、川口班で実験データを元に皮質線条体投射回路モデルを構築しており、A03 のシステムモデル構築のための基本回路情報として高橋班に提供予定である。高橋班で開発中の新皮質マスターアルゴリズムフレームワーク (MAF) での、新皮質標準回路の入出力ポートとセマンティクス要件としての入出力関係や機能要件が神経科学的知見と矛盾しないことを川口と直接意見交換している。石井、川口と共同で、これまでに得られた新皮質局所回路に関する実験的および計算論的知見に基づいて、MAF の改訂版であるバージョン 2 の定義の準備を行う予定である。

A02-A03 連携：汎用 AI 推進のためのプラットフォームである全脳アーキテクチャーイニシャティブ (WBAI) を主導する A03 分担研究者の山川宏を、A02 尾藤の主宰する東大研究室の客員研究員として招聘する人事を平成 29 年度中に実施し、AI 推進の情報科学とデータ駆動型神経科学のそれぞれの最前線が、常時「ぶつかる collide」する環境を実現した。この結果、情報科学・神経科学双方の若手による自発的な交流が開始されている。

公募班との連携：

約 13 件の共同研究が始まっており、A02 計画・尾藤が開発したイメージングツールを、A01 公募・木村、A01 公募・深澤、A02 公募・奥野、A03 公募・松井が共有している。A03 計画・春野と A03 公募・末谷は急性ストレス付加時の全脳結合ダイナミクスの研究において理論、実験の協力を推し進めている。また A01 公募・笠井が開発している全脳イメージング手法を A01 公募・揚妻、A02 公募・奥野、A02 公募・山中が共有している。電子顕微鏡で詳細の細胞構築を解析できる A01 公募・深澤は、A02 公募・奥野、A02 公募・山中と共同研究を行っている。他にも、A01 公募・水関と A02 公募・山中、A02 公募・石田と A02 公募・松井、A03 公募・菅

原と A03 公募・西村など、それぞれの計測系や解析系を共有して共同研究を進めている。

これらの共同研究の中にはすでに論文発表されたものもあり (Sonoda K, Matsui T, Bito H, *Ohki K. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; Chowdhury S, (5名省略), Bito H, Imayoshi I, AbeM, Sakimura K, *Yamanaka A. *eLife* in press)、順調に連携が進んでいる。

総括班支援：

大量データ解析のためのデータ共有についてはプライベートクラウドサーバーOwnCloud (10TB) を領域内クラウドとして立ち上げ、共同研究が行える体制を整えた。現在、A01 計画・石井、A01 計画・松崎、A02 計画・尾藤がデータや解析コードを共有しており、領域内での共有の拡張を進めていく予定である。

また若手研究者が脳科学と情報科学に精通していくことが今後の発展においては極めて重要であると位置づけ、詳細は 7. 若手研究者の育成に係る取組状況に述べてあるが、若手国際派遣として、アメリカへ 4 名、中国へ 1 名、台湾へ 1 名派遣し、そのうち一人は発表賞を受賞した。さらに、若手国際共同研究派遣として、メキシコへ 1 名、アメリカへ 1 名、カナダへ 1 名派遣し、データ解析や実験手法習得を支援した。また領域内連携を推し進めるために、5 名計 9 件の研究室滞在支援を行っている。領域が主催したシステム神経科学スプリングスクール(SNSS)へは 3 名の若手研究者を派遣した。

若手の育成：

A03 計画・高橋と分担研究者の山川を中心に、以下のワークショップ等を開催し、広く大学生や、領域内の大学院生や学部学生に対して、脳科学と情報学の連携を強く促す努力を行っている。

・新皮質マスターアルゴリズム・フレームワーク公開ワークショップ (主催、2018 年 2 月 27 日、参加者数：約 30 名)

・第 3 回全脳アーキテクチャシンポジウム「脳に学んで良き汎用知能に至る道筋」 (協賛、2018 年 5 月 8 日、参加者数：約 250 名)

・第 22 回 全脳アーキテクチャ勉強会「自律性と汎用性」 (協賛、2018 年 6 月 28 日、参加者数：約 170 名)

・第 4 回全脳アーキテクチャ・ハッカソン「AIにまなざしを」(後援、2018 年 10 月 6-8 日)

・第 25 回 全脳アーキテクチャ勉強会「計算論的精神医学」(協賛、2019 年 1 月 24 日、参加者数：約 180 名)

また A01 計画・石井を中心に、システム神経科学スプリングスクールを主催した (2019 年 3 月 10-13 日参加者数：約 30 名)。

5 年間内の成果に向けた連携と 5 年後の発展に向けた連携：

計画班員間での大量データの解析の共有と連携は順調に進んでおり、それを支える設備に関してもより拡張を行える状況となった。また大量データを生み出す顕微鏡の稼働も可能となった。優れた公募班員が参画した結果、線虫、ショウジョウバエ、げっ歯類、サル、ヒトと実験系での殆どの対象動物を含むことができ、また、電子顕微鏡、蛍光イメージング、電気生理学、MRI 等の幅広いデータ取得を可能としている。解析に関しては、A01 計画班石井は電子顕微鏡、蛍光イメージング、MRI すべての画像処理に精通しているのみならず、線虫での行動と神経活動を理論化づけることにも成功している。A03 計画班春野は、ヒト MRI データ処理に精通しているのみならず、脳情報動態に関するモデル化でも数多くの優れた研究を行ってきており、現在げっ歯類実験者との議論を幅広く行っている。そして公募班員として、深層ニューラルネットワークに精通した A03 公募班小林、再帰型神経回路網モデルに精通した A03 公募班末谷が加わった。従って本領域の連携では、各対象動物内、計測手法内での限られた連携に留まることはありえない。さらに A03 計画班高橋が、機能要件が神経科学的知見と矛盾しないことを川口班と直接意見交換し、現在世界的な開発が進んでいるニューラルネットワークを導入しつつ、独自に MAF の開発、BriCA への実装、ロボット検証を進めるなど、脳情報動態の解明の次の出口も強く意識した連携研究を進めている。今後の後半 3 年で、より強い連携が進むとともに、その成果としての論文化を領域終了までに十分期待できると考えている。

一方で、領域終了後の真の「脳情報動態学」を発展させていき、日本から優れた研究成果を生み出し世界をリードしていくためには、長期にわたる若手研究者の育成が必須である。そのために海外への若手研究者派遣事業を進めた。さらに、AI を自由に使いこなす将来を背負う研究者は大学院生のみならず、大学生からもリクルートする必要がある。そのため本領域としては、いかなる学部大学生にも門戸が開かれた啓蒙活動や勉強会が重要であると考え、A03 計画班高橋と分担研究者の山川を中心としたワークショップ等の開催も精力的に進め、領域班員の研究室に所属する学部生も積極的に参加し、参加を支援している。また、小・中・高向け授業・実験・実習をこれまで 6 名の班員が計 7 件行った。このように、長期的視野に立った、脳科学と情報科学に精通する若手研究者の育成に向けた努力を行っており、今後も積極的に行っていく予定である。

審査時の指摘事項を糧にして、現実に即した論文成果が期待できる連携、領域終了時まで成果が期待できる連携、将来的な領域発展のための連携を進められたことは、本領域の大きな特徴となったと考えている。

4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する]

(3 ページ以内)

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。記述に当たっては、**本研究課題により得られたものに厳に限る**こととします。

研究項目 A01 脳情報解読

A01-1 (計画・松崎)

・ 大脳基底核と小脳から視床を介して大脳運動野へ転送される情報動態の解明：**A01 計画・川口との共同研究**
2光子カルシウムイメージング法を用いて運動学習中のマウスの大脳皮質運動野に投射する視床皮質軸索のシナプス前部活動を検出し、大脳基底核からは「運動の安定性」の、小脳からは「運動課題の成功率」の情報が転送されるようになることを見出した (*Neuron* 2018)。
・ 前頭皮質複数領野の情報転送を計測する技術の開発：
顕微鏡の観察位置を高速に移動させる小型光学装置を開発することで、マウス高次・一次運動野の活動を連続してイメージングすることに成功し、領野間の細胞活動動態の相関構造を明らかにした (*Nat Commun* 2018)。

A01-2 (計画・石井)

・ 電子顕微鏡画像処理パイプラインの構築：**A02 計画・川口と共同研究**
連続切片電子顕微鏡画像から神経細胞・回路の詳細構造を決定する手法の開発を進め、ソフトウェアとして一般公開した。
・ 構造情報を用いたヒト転移デコーディング法の開発：
脳の構造的結合構造を用いてヒトの視覚注意の転移デコーディング（他人の脳活動から作成したデコーダにより解読すること）に成功した (*Sci Rep* 2018)。
・ 逆強化学習を用いた線虫の環境適応戦略の解明：**A01 公募・中野との共同研究**
逆強化学習を用いた線虫の環境適応機能の解明に成功、温度感受に基づく線虫の行動には、探索型の戦略と記憶温度に近づく搾取型の戦略があることを明らかにした (*PLoS Comput Biol* 2018)。

A01-3 (計画・川口)

・ GABA 細胞サブタイプによる皮質出力抑制様式の解明：
前頭皮質のソマトスタチン細胞が錐体細胞サブタイプ選択的抑制をするのに対し、パルブアルブミン FS 細胞が横断的抑制をかけることを明らかにし (*Cereb Cortex* 2017)、FS 細胞と 5 層下流の橋核投射細胞が振動発火を起こし、それが 5 層上流の終脳内投射細胞へ逆行性伝搬するという考えを提唱した (*J Neurophysiol* 2019)。
・ 走査型電子顕微鏡による高解像度連続画像取得技術の開発：
大規模シナプス結合解析を目指した走査型電顕による連続超薄切片像取得のために、カーボンナノチューブ (CNT) テープと新しい重金属染色法を開発した。この技術開発により電顕画像の画質が格段に良くなり、走査型電顕によるシナプス微細構造解析が問題なく行えるようになった (*Nat Commun* 2018)。
・ 前頭皮質線条体投射特異性を導入した報酬予測誤差計算モデルの提案：
2012 年に提案した報酬予測誤差計算機構モデルを、共同研究の結果 (*Neuron* 2018) に基づいて発展させた。このモデルでは、皮質の終脳内投射細胞から線条体直接路・間接路細胞への結合が、それぞれ、選択しようとする行動の有用性・不利益を、橋核投射細胞から間接路細胞への結合が既に選択した行動価値を表す。これらが黒質網様部を通してドーパミン細胞に伝えられ、報酬予測誤差計算に利用される (*Front Neural Circuits* 2019)。
・ 大規模シナプス結合解析効率化のための連続電顕像自動セグメンテーション法の導入と開発：**A01 計画・石井班の共同研究**

電顕シナプス結合解析効率化を目指し、Google AI が公開している連続電顕画像の自動セグメンテーションなどの画像解析アプリケーションなどを導入し、電顕像解析プロセスをシームレスに行うシステムを開発した (*bioRxiv* 2019)。

A01-1 (公募・揚妻)

・ 恐怖記憶情報処理機構の解明：**A01 公募・笠井と共同研究**
2光子神経活動イメージング技術により、恐怖学習に伴う神経活動変化を多数の神経細胞から同時記録した。
・ 生物発光膜電位センサーを用いた脳活動ライブ計測法の開発：
生物発光をワイヤレスに検出し、従来困難であった複数マウスからの同時計測法を開発した。マウスが互いに接触した際に、一次視覚野の脳活動が上昇することを発見、社会性行動に関わる新機能の発見に有用な技術であることを示した (*Sci Rep* 2019)。

A01-3 (公募・笠井)

高精細全脳活動マッピングを用いた負の情動行動制御における多領野連関解析：**A02 公募・山中と共同研究**

ストレス脳の全脳活動マッピングを実施し、特徴的な応答を示す微小脳領域を明らかにした。微小領域内ストレス応答性神経細胞の人為的な活動操作により、多領域の神経活動が変化することを見出した。また、多領域連関を明らかにするために用いた全脳蛍光イメージング法を改良しその詳細を公表した (*Nat Protoc* 2019)。

A01-4 (公募・木村)

視知覚・運動連関の学習に伴う神経回路の柔軟性と頑強性：A02 計画・尾藤と共同研究

再学習による機能変化に伴い、柔軟に再編される回路と頑強に保存される回路に注目した解析をすることを目的としている。まず、再学習前の初めの学習による神経活動の変化の特徴を、多細胞、多脳領域間で捉えた。さらに、活動依存的 E-SARE プロモーターの下流で Cre-ER タンパク質を発現するウイルスの提供を受け、特定の神経活動を光遺伝学的に操作するための準備を行っている。

A01-8 (公募・深澤)

・場所嗜好性の決定に関与する前内側嗅結節の神経回路の解明：A02 公募・山中と共同研究

前内側嗅結節内の D1 受容体発現神経細胞と D2 受容体発現神経細胞は、場所嗜好性の獲得に相反する役割を担うことを行動試験と神経細胞種特異的光遺伝学的手法を組合せて明らかにした (*Front Behav Neurosci* 2019)。

・シナプス結合構造の構築則の解明とその応用：

小脳プルキンエ細胞上に発現する SK2 チャネルが樹状突起ドメイン特異的に mGluR1a と Cav2.1 と共局在していることを明らかにした (*Front Cell Neurosci* 2019)。

A01-9 (公募・水関)

海馬台における投射先特異的な情報処理機構の解明：A02 公募・山中と共同研究

新規の課題後には既知の課題後に比べ海馬のリプレイがより長時間続くことを明らかにした (*J Neurosci* 2019)。海馬における情報処理を大規模記録法を使って理解するため、100 個程度の神経細胞の発火時系列から細胞間のシナプスを効率よく同定する新規手法を開発した (*bioRxiv* 2018)。海馬台における投射先 (*Neurosci Res* 2019)・脳状態 (*Handbook of Sleep Research* 2019 in press) 特異的な情報処理に関する総説を発表した。

A01-10 (公募・吉原)

・大脳皮質神経活動制御における前障の役割の解明：

前障特異的に Cre 組換え酵素を発現するトランスジェニックマウスを作製し、光遺伝学的手法により前障ニューロンを人為的に興奮させると、大脳皮質の広汎な領域かつ全層において約 150 ミリ秒にわたる神経活動の持続的サイレンシングを引き起こすことを発見した (*bioRxiv* 2018)。

研究項目 A02 脳情報計測

A02-1 (計画・尾藤)

脳情報動態の多色 HiFi 記録を実現する超高感度カルシウムセンサーの開発：A02 計画・喜多村と共同研究

脳内の神経活動、シナプス活動ダイナミクスを超高速・多色で記録することを可能にする、超高感度カルシウムセンサーの開発に成功した。これにより、従来センサーでは不可能であった、神経の高頻度発火を正確に推定することや、プレーポストシナプス活動の高感度同時測定、脳深部活動の低侵襲多色同時観察などが可能であることを示した (*Cell* 2019)。また、海外共同研究により、記憶情報処理に関わる活性化神経細胞集団の標識技術開発・スパイン性状解析を実施した (*Science* 2019)。

A02-2 (公募・奥野)

・海馬における経時的活動依存的遺伝子発現細胞動態の観察：A02 計画・尾藤との共同研究

活動依存的遺伝子発現レポーターを用いてマウス海馬における活性化細胞アンサンブルの経時変化を 2 光子顕微鏡を用いて解析したところ、文脈依存的細胞アンサンブルは経験回数とともに安定化することが明らかになった (*Cell Rep* 2018)。

・マウス視覚野可塑性における Arc によるグルタミン酸受容体の制御：A02 計画・尾藤との共同研究

マウス視覚野における応答選択性変化の分子機構をインビボで解析したところ、Arc による逆シナプスタグ機構が働くことによりグルタミン酸受容体が調節されていることが明らかになった (*Science* 2018)。

・高精細全脳イメージングによる多色遺伝子発現レポーター観察：A01 公募・笠井との共同研究

多色蛍光レポーターマウスを高精細全脳イメージング法 FAST に応用するため、FAST システムの励起および蛍光検出に適したマウスレポーターの作成を行い、現在までに複数のラインを得た。

A02-3 (公募・河崎)

高等哺乳動物における脳情報動態の基盤構築形成機構の解明：

フェレットを用いて、高等哺乳動物特徴的な神経軸索投射パターンおよびその形成プロセス (*Cereb Cortex* in press)、大脳皮質形成過程での神経細胞とアストロサイトの数が適切な量比になるための制御メカニズム (*J Neurosci* in press)、高等哺乳動物特徴的な経前駆細胞の形成制御メカニズム (*Cell Stem Cell* 2019; *Cell Rep* 2019)、大脳皮質形成異常であるヘテロトピアの病態生理を (*Hum Mol Genetics* 2018) を解明した。

A02-4 (公募・小泉)

MAN ネットワークにおけるアストロサイト-神経コミュニケーションの解明：

アストロサイトから神経細胞への化学情報伝達の存在、生理的及び病態生理的役割を明らかにした (*Glia* 2018; *Glia* 2018b; *EBioMed* 2018)。

MAN ネットワークにおけるミクログリアコミュニケーションの解明：

神経細胞からミクログリアへの化学情報伝達の存在は知られていたが、その逆(ミクログリアから神経細胞へ)は不明点が多かった。その存在及びその状態生理的役割を明らかにした(*J Cereb Blood Flow Metab* in press)。

A02-5 (公募・野村)

ヒスタミン神経系の活性化による記憶想起の増強の解明：

ヒスタミンによって嗅周皮質の自発活動が増大し、この自発活動の増加が物体認識記憶の想起を強めることを明らかにした (*Biol Psychiatry* 2019)。

A02-6 (公募・平瀬)

神経細胞発火とグリア細胞活動の関係：**A02 計画・尾藤と共同研究**

尾藤研で開発された赤色蛍光カルシウムセンサーを神経細胞種選択的に発現させ、生体脳における神経細胞-アストロサイトの相互作用を長期的に観測する手段を模索した。平成 30 年度は、麻酔下の動物で神経細胞の樹状突起におけるカルシウム反応を確認できた(未発表)。

A02-7 (公募・平野)

ショウジョウバエ記憶中枢の並列回路に存在する、記憶固定化機構の解明：

学習の繰り返して特異的に活動を変化させる神経群を同定し、記憶固定化に寄与することを明らかにした(論文投稿中)。

A02-9 (公募・山中)

睡眠覚醒調節におけるオレキシンとオレキシン以外の伝達物質の役割の解明：**A02 計画・尾藤と共同研究**

オレキシン神経に DNA 組換え酵素 Flippase を発現する遺伝子改変マウスを作成し、Flippase 依存的に遺伝子発現を誘導するウイルスベクターとの組み合わせにより、化学遺伝学を適用し、オレキシン神経に含まれるオレキシンとオレキシン以外の神経伝達物質の睡眠覚醒調節における役割を解明した(*eLife* 2019a; *eLife* 2019b)。

研究項目 **A03 脳情報ネットワーク構築**

A03-1 (計画・春野)

・ヒト意思決定における大脳皮質・皮質下領域の脳情報動態の解明と利用：

扁桃体の脳活動パターンをデコーディングしうつ傾向を予測することに成功した(*Nat Hum Behav* 2017)。7 テスタ MRI 装置を用いてサブミリの精度で意思決定中の脳活動計測が可能であることを示した。社会的意思決定において相手の推定を動的に行い行動を決定する計算モデルを構築した(*J Exp Psych Gen* in press)。

A03-1 (公募・雨森)

霊長類ドーパミン経路における価値判断を操作するスパイクパターンの同定：

マカクザルにおいて尾状核への微小電気刺激により悲観的な価値判断への固執が引き起こされることを見出した。また、この現象は尾状核の神経電場電位のベータ波の変化と関連した。このことから、尾状核の異常なベータ振動は、強迫性障害にみられる固執を、不安と同時に誘導する可能性がある (*Neuron* 2018)。

A03-4 (公募・菅原)

競争時の辺縁系-運動回路の相互作用：**A03 公募・西村と共同研究**

辺縁系と運動回路の相互作用を検証するシンプルな系として、把持反応課題中に金銭報酬によって情動状態を操作する介入を行い、情動状態と運動出力を結ぶ経路を機能的 MRI 装置を用いて検証した。VTA と M1 の活動が予期する結果が利益か損失かによらず、運動出力の増大に関与することを明らかとした。

A03-5 (公募・竹田)

認知プロセス依存的な皮質層、脳領域間情報動態の解明：

対連合記憶課題遂行中のサルの前頭葉 36 野と TE 野の 2 領域から同時記録を行い、視覚情報知覚時と長期記憶想起時において領域間情報動態が皮質層レベルで異なることを明らかにした (*Nat Commun* 2018)。

A03-7 (公募・松井)

・感覚刺激に対する神経アストロサイト連関の解明：**A02 計画・尾藤と共同研究**

尾藤研究室が開発した高感度赤色カルシウム感受性タンパク R-CaMP2 を使用し、視覚刺激に対して神経活動が起きたあと数秒の遅れをもって周囲のアストロサイトが活動することを明らかにした (*Biochem Biophys Res Commun* 2018)。

・大脳皮質における「動き」の情報表現の解明：

in vivo2 光子カルシウムイメージングによりネコの一次視覚野では、視床から大脳皮質への特定の投射が動きの情報表現を作っていることを明らかにした (*Cell Rep* 2019)。

5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限定とします。

- 論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。
- 別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したもの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したもののについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください。）。
- 一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

<発表論文>（特に記載がないものはすべて査読有）

研究項目 A01 脳情報解読

A01-1（計画・松崎） 計 5 件（査読有 5 件）

- ◎▲Terada SI, Kobayashi K, Ohkura M, Nakai J, *Matsuzaki M. Super-wide-field two-photon imaging with a micro-optical device moving in post-objective space. *Nat Commun* 9: 3550, 2018. (工学と生物)
- ▲Tanaka YH, (3 名省略), Kawaguchi Y, *Matsuzaki M. Thalamocortical Axonal Activity in Motor Cortex Exhibits Layer-Specific Dynamics during Motor Learning. *Neuron*100: 244-258.e12, 2018.
- ◎▲Yoshida E, (5 名省略), *Matsuzaki M. In vivo wide-field calcium imaging of mouse thalamocortical synapses with an 8 K ultra-high-definition camera. *Sci Rep* 8: 8324, 2018. (工学と生物)
- ▲Ebina T, (13 名省略), *Matsuzaki M. Two-photon imaging of neuronal activity in motor cortex of marmosets during upper-limb movement tasks. *Nat Commun* 9: 1879, 2018.
- ◎▲Kondo M, Kobayashi K, Ohkura M, Nakai J, *Matsuzaki M. Two-photon calcium imaging of the medial prefrontal cortex and hippocampus without cortical invasion. *Elife* 6: e26839, 2017. (工学と生物)

A01-2（計画・石井） 計 9 件（査読有 9 件）

- ◎Ito R, Nakae K, Hata J, Okano H, *Ishii S. Semi-supervised learning of brain tissue segmentation. *Neural Networks*116: 25-34, 2019. (情報学と神経科学)
- ◎*Naoki H, Akiyama R, Sari DWK, Ishii S, Bessho Y, Matsui T. Noise-resistant developmental reproducibility in vertebrate somite formation. *PLoS Comput Biol* 15: e1006579, 2019. (情報学と神経科学)
- ◎*Skibbe H, Reisert M, Nakae K, Watakabe A, Hata J, Okano H, Yamamori T, Ishii, S. PAT: Probabilistic axon tracking for densely labeled neurons in large 3D micrographs. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 38: 69-78, 2019. (情報学と神経科学)
- ◎Kobayashi C, (5 名省略), Ishii S, *Ikegaya Y. GABAergic inhibition reduces the impact of synaptic excitation on somatic excitation. *Neurosci Res* pii: S0168-0102(18)30228-1, 2018. (情報学と神経科学)
- ◎▲Fuchigami T, (4 名省略), *Ishii, S. Zero-shot fMRI decoding with 3D registration based on diffusion tensor imaging. *Sci Rep* 8: e12342, 2018. (情報学と神経科学)
- ◎Yamaguchi S, *Naoki H, Ikeda M, Tsukada Y, Nakano S, Mori I, Ishii, S. Thermotactic behavioral strategy of *C. elegans* identified using inverse reinforcement learning. *PLoS Comput Biol* 14 : e1006122, 2018. (情報学と神経科学)
- ◎*Kondo Y, Aoki K, & Ishii S. Inverse tissue mechanics of cell monolayer expansion. *PLoS Comput Biol* 14(3): e1006029, 2018. (情報学と神経科学)
- ◎Yamada T, Nishiyama M, Oba S, Jimbo H C, Ikeda K, Ishii S, *Hong K, *Sakumura Y. Computational methods for estimating molecular system from membrane potential recordings in neuronal growth cone. *Sci Rep* 8: 4559, 2018. (情報学と生物学)

A01-3（計画・川口） 計 10 件（査読有 9 件、査読無 1 件）

- ▲*Kawaguchi Y, Otsuka T, Morishima M, Ushimaru M, Kubota Y. Control of excitatory hierarchical circuits by parvalbumin-FS basket cells in layer 5 of the frontal cortex: insights for cortical oscillations. *J Neurophysiol* 121: in press, 2019.
- ◎▲*Morita M, Kawaguchi Y. A dual role hypothesis of the cortico-basal-ganglia pathways: opponency and temporal difference through dopamine and adenosine. *Front Neural Circuits* 12: 111, 2019. (計算論的神経科学と神経解剖学)

3. ▲*Kubota Y, Sohn J, Kawaguchi Y. Large volume electron microscopy and neural microcircuit analysis. *Front Neural Circuits* 12: 98, 2018.
4. Nonomura S, Nishizawa K, Sakai Y, Kawaguchi Y, (13名省略), *Isomura Y, *Kimura M. Monitoring and updating of action selection for goal-directed behavior through the striatal direct and indirect pathways. *Neuron* 99: 1-13, 2018.
5. ◎▲*Kubota Y, (8名省略), Kawaguchi Y. A carbon nanotube tape for serial-section electron microscopy of brain ultrastructure. *Nat Commun* 9: 437, 2018. (神経科学と材料科学と電気工学)
6. ▲Morishima M, Kobayashi K, Kato S, Kobayashi K, *Kawaguchi Y. Segregated excitatory-inhibitory recurrent subnetworks in layer 5 of the rat frontal cortex. *Cereb Cortex* 27: 5846-5857, 2017.
7. ▲*Kawaguchi Y. Pyramidal cell subtypes and their synaptic connections in layer 5 of rat frontal cortex. *Cereb Cortex* 27: 5755-5771, 2017.
8. ▲*Kuramoto E, Iwai H, Yamanaka A, Ohno S, Seki H, Tanaka YR, Furuta T, Hioki H, *Goto T. Dorsal and ventral parts of thalamic nucleus submedialis project to different areas of rat orbitofrontal cortex: A single neuron-tracing study using virus vectors. *J Comp Neurol* 525: 3821-3839, 2017.

A01-1 (公募・揚妻) 計1件 (査読有1件)

1. ◎Inagaki S#, Agetsuma M#, Ohara S, Iijima T, Yokota H, Wazawa T, Arai Y, *Nagai T: Imaging local brain activity of multiple freely moving mice sharing the same environment. *Sci Rep* 9: 7460, 2019. (#=equal contribution) (生物学と工学)

A01-2 (公募・石原) 計1件 (査読有1件)

1. ◎Hirose O, Kawaguchi S, Tokunaga T, Toyoshima Y, Teramoto T, Kuge S, Ishihara T, Iino Y, *Yoshida R. SPF-CellTracker: Tracking Multiple Cells with Strongly-Correlated Moves Using a Spatial Particle Filter. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform* 15: 1822-1831, 2018.

A01-3 (公募・笠井) 計1件 (査読有1件)

1. ▲Seiriki K, *Kasai A, (8名省略), *Hashimoto H. Whole-brain block-face serial microscopy tomography at subcellular resolution using FAST. *Nat Protoc* 14: 1509-1529, 2019.

A01-7 (公募・能瀬) 計2件 (査読有2件)

1. ▲*Kohsaka H, (5名省略), *Nose A. Regulation of forward and backward locomotion through intersegmental feedback circuits in Drosophila larvae. *Nat Commun* : in press.
2. Park J, Kondo S, Tanimoto H, Kohsaka H, *Nose A. Data-driven analysis of motor activity implicates 5-HT2A neurons in backward locomotion of larval Drosophila. *Sci Rep* 8(1): 10307, 2018.

A01-8 (公募・深澤) 計5件 (査読有5件)

1. *Murata K, Kinoshita T, Fukazawa Y, Kobayashi K, Yamanaka A, Hikida T, Manabe H, Yamaguchi M. Opposing Roles of Dopamine Receptor D1- and D2-Expressing Neurons in the Anteromedial Olfactory Tubercle in Acquisition of Place Preference in Mice. *Front Behav Neurosci* 13: 50, 2019.
2. Sato-Hashimoto M, (20名省略), Fukazawa Y, *Ohnishi H. Microglial SIRPα regulates the emergence of CD11c+ microglia and demyelination damage in white matter. *eLife* 8: e42025, 2019.
3. Kakegawa W, (6名省略), Fukazawa Y, *Yuzaki M, *Matsuda S. Optogenetic Control of Synaptic AMPA Receptor Endocytosis Reveals Roles of LTD in Motor Learning. *Neuron* 99: 985-998, 2018.

A01-9 (公募・水関) 計3件 (査読有2件、査読無1件)

1. ▲Matsumoto N, *Kitanishi T, Mizuseki K. The subiculum: unique hippocampal hub and more. *Neurosci Res* : [Epub ahead of print]. 2019.

A01-10 (公募・吉原) 計3件 (査読有2件、査読無1件)

1. *Furutani Y, Yoshihara Y. A simple method for preparation of dendritic filopodia-rich fraction. *J Vis Exp* 147: e59292, 2019.
2. *Furutani Y, *Yoshihara Y. Proteomic analysis of dendritic filopodia-rich fraction isolated by telencephalin and vitronectin interaction. *Front Synaptic Neurosci* 10: 27, 2018.

研究項目 A02 脳情報計測

A02-1 (計画・尾藤) 計18件 (査読有18件)

1. ◎▲Inoue M, Takeuchi A, Manita S, (20名省略), Kitamura K, *Bito H. Rational Engineering of XCaMPs, a Multicolor GECI Suite for In Vivo Imaging of Complex Brain Circuit Dynamics. *Cell* 177: 1-15, 2019. (生物学と工学)
2. ▲Moda-Sava RN, (14名省略), Deisseroth K, Bito H, Kasai H, *Liston C. Sustained rescue of prefrontal circuit dysfunction by antidepressant-induced spine formation. *Science* 364: eaat8078, 2019.

- ▲Attardo A, (2名省略), Okuno H, Fitzgerald JE, Bito H, *Schnitzer MJ. Long-Term Consolidation of Ensemble Neural Plasticity Patterns in Hippocampal Area CA1. *Cell Reports* 25: 640-650, 2018.
- ▲Kamijo S, (6名省略), Takemoto-Kimura S, *Bito H. A Critical Neurodevelopmental Role for L-Type Voltage-Gated Calcium Channels in Neurite Extension and Radial Migration. *J Neurosci* 38: 5551-5566, 2018.
- ▲Okuno H, Minotohara K, *Bito H. Inverse synaptic tagging: An inactive synapse-specific mechanism to capture activity-induced Arc/arg3.1 and to locally regulate spatial distribution of synaptic weights. *Semin Cell Dev Biol* 77: 43-50, 2018.

A02-2 (計画・喜多村) 計16件 (査読有16件)

- Mizuno H, Ikezoe K, Nakazawa S, Sato T, Kitamura K, Iwasato T. Patchwork-Type Spontaneous Activity in Neonatal Barrel Cortex Layer 4 Transmitted via Thalamocortical Projections. *Cell Rep* 22: 123-135, 2018.
- Rossato JI, Moreno A, Genzel L, Yamasaki M, Takeuchi T, Canals S, *Morris RGM. Silent Learning. *Curr Biol* 28: 3508-3515, e5, 2018.
- ▲Kada H, Teramae J, *Tokuda IT. Highly heterogeneous excitatory connections require less amount of noise to sustain firing activities in cortical networks. *Front Comput Neurosci* 12: 104, 2018.
- *Yamasaki M, *Takeuchi T. Locus Coeruleus and Dopamine-Dependent Memory Consolidation. *Neural Plast* 2017:8602690.2017.
- Miyazaki T, Yamasaki M, Hashimoto K, Kohda K, Yuzaki M, Shimamoto K, Tanaka K, Kano M, *Watanabe M. Glutamate transporter GLAST controls synaptic wrapping by Bergmann glia and ensures proper wiring of Purkinje cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 114: 7438-7443, 2017.
- Tokuda IT, Okamoto A, Matsumura R, Takumi T, *Akashi M. Potential contribution of tandem circadian enhancers to nonlinear oscillations in clock gene expression. *Mol Biol Cell* 28: 2333-2342, 2017.

A02-1 (公募・石田) 計2件 (査読有2件)

- Ito-Ishida A, (9名省略), *Zoghbi HY. Genome Wide Distribution of Linker Histone H1.0 is Independent of MeCP2. *Nat Neurosci* 21: 794-798. 2018.
- Takeuchi E, Ito-Ishida A, Yuzaki M, *Yanagihara D. Improvement of cerebellar ataxic gait by injecting Cbln1 into the cerebellum of cbln1-null mice. *Sci Rep* 8: 6184. 2018.

A02-2 (公募・奥野) 計5件 (査読有5件)

- ▲Itoh M, Okuno H, (10名省略), *Hayashi T. Perturbed expression pattern of the immediate early gene *Arc* in the dentate gyrus of GluA1 C-terminal palmitoylation-deficient mice. *Neuropsychopharmacol Rep*. 39:61-66, 2019.
- El-Boustani S, (3名省略), Okuno H, Bito H, *Sur M. Locally coordinated synaptic plasticity shapes cell-wide plasticity of visual cortex neurons in vivo. *Science* 360: 1349-1354, 2018.
- ▲Yamada M, Suzuki Y, Nagasaki S, Okuno H, *Imayoshi I. Light control of the Tet-gene expression system in mammalian cells. *Cell Rep* 25:487-500, 2018.
- ▲Itoh M, Yamashita M, Kaneko M, Okuno H, (11名省略), *Hayashi T. Deficiency of AMPAR-Palmitoylation Aggravates Seizure Susceptibility. *J Neurosci* 38: 10220-10235, 2018.

A02-3 (公募・河崎) 計11件 (査読有11件)

- Dinh DTA, (6名省略), Kawasaki H. FGF signaling directs the cell fate switch from neurons to astrocytes in the developing mouse cerebral cortex. *J Neurosci*: in press.
- Saito K, (4名省略), *Kawasaki H. Characterization of the inner and outer fiber layers in the developing cerebral cortex of gyrencephalic ferrets. *Cereb Cortex*: in press.
- Matsumoto N, (3名省略), *Kawasaki H. Pathophysiological analyses of leptomenigeal heterotopia using gyrencephalic mammals. *Hum Mol Genet* 27: 985-991, 2018.
- *Kawasaki H. Molecular investigations of development and diseases of cerebral cortex folding using gyrencephalic mammal ferrets. *Biol Pharm Bull* 41: 1324-1329, 2018.
- Mizuguchi K, (4名省略), *Kawasaki H. Distribution and morphological features of microglia in the developing cerebral cortex of gyrencephalic mammals. *Neurochem Res* 43: 1075-1085, 2018.
- Kagami K., Shinmyo Y., Ono M., *Kawasaki H. and *Fujiwara H. Three-dimensional evaluation of murine ovarian follicles using a modified CUBIC tissue clearing method. *Reprod Biol Endocrinol* 16: 72, 2018.

A02-4 (公募・小泉) 計8件 (査読有8件)

1. ▲Fukumoto Y, (7 名省略), *Koizumi S. *Kinouchi H. Neuroprotective effects of microglial P2Y₁ receptors against ischemic neuronal injury. *J Cereb Blood Flow Metab*: 2018. in press.
2. Ihara T, (10 名省略), Shinozaki Y, Yoshiyama M, Nakao A, Takeda M, *Koizumi S. The oscillation of intracellular Ca²⁺ influx associated with the circadian expression of *Piezo1* and *TRPV4* in the bladder urothelium. *Sci Rep* 8: 5699, 2018.
3. Saito K, (12 名省略), *Koizumi S. Aberrant astrocyte Ca²⁺ signals “AxCa signals” exacerbate pathological alterations in an alexander disease model. *Glia* 66:1053-1067, 2018.
4. ▲Kinoshita M, (3 名省略), Shinozaki E, (7 名省略), *Koizumi S. Anti-Depressant Fluoxetine Reveals its Therapeutic Effect Via Astrocytes. *E BioMedicine* 32: 72-83, 2018.
5. *Koizumi S, Hirayama Y, Morizawa YM. New roles of reactive astrocytes in the brain: an organizer of cerebral ischemia. *Neurochem Int* 119: 107-114, 2018.

A02-5 (公募・野村) 計 2 件 (査読有 2 件)

1. ▲*Nomura H, (20 名省略), Ikegaya Y. Central Histamine Boosts Perirhinal Cortex Activity and Restores Forgotten Object Memories. *Biol Psychiatry*. in press.
2. ▲*Nomura H, Teshirogi C, Nakayama D, Minami M, Ikegaya Y. Prior observation of fear learning enhances subsequent self-experienced fear learning with an overlapping neuronal ensemble in the dorsal hippocampus. *Mol Brain* 12(1): 21, 2019.

A02-6 (公募・平瀬) 計 3 件 (査読有 3 件)

1. ▲*Monai H, (9 名省略), *Hirase H. Adrenergic receptor antagonism induces neuroprotection and facilitates recovery from acute ischemic stroke. *Proc Natl Acad Sci USA*. 116(22): 11010-11019, 2019.
2. ▲Wu CH, Hung CY, Hirase H, (10 名省略), Wu KLH. Pioglitazone reverses the fructose-programmed astrocytic glycolysis and oxidative phosphorylation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 316(4): E622-E634, 2019.
3. ▲Mestre H, (20 名省略), *Xiao M, *Hirase H, *Asokan A, *Iliff JJ, *Nedergaard M. Aquaporin-4-dependent glymphatic solute transport in the rodent brain. *eLife* 7: e40070, 2018.

A02-8 (公募・松井) 計 3 件 (査読有 2 件、査読無 1 件)

1. Takata N, (7 名省略), Matsui K, Suematsu M, Mimura M, Okano H, *Tanaka KF. Optogenetic astrocyte activation evokes BOLD fMRI response with oxygen consumption without neuronal activity modulation. *Glia* 66: 2013-2023, 2018.

A02-9 (公募・山中) 計 17 件 (査読有 17 件)

1. Chowdhury S, (5 名省略), Bito H, Imayoshi I, AbeM, Sakimura K, *Yamanaka A. Dissociating orexin dependent and-independent functions of orexin neurons using novel Orexin-Flp knock-in mice. *eLife*: 2019. in press.
2. ▲Chowdhury S, (9 名省略), *Yamanaka A. GABA neurons in the ventral tegmental area regulate non-rapid eye movement sleep in mice. *eLife*: 2019. in press.
3. ©Liang L, (6 名省略), Yamanaka A, (4 名省略), Liu X. Upconversion Amplification through Dielectric Superlensing Modulation. *Nat Commun* 10: 1391, 2019. (材料工学と神経科学)
4. ©▲Miyazaki T, Chowdhury S, Yamashita T, Matsubara T, Yawo H, Yuasa H, *Yamanaka A. Large timescale interrogation of neuronal function by fiberless optogenetics using lanthanide micro-particles. *Cell Rep* 26: 1033-1043, e1035, 2019. (材料工学と神経科学)
5. Miyazaki K, Miyazaki KW, Yamanaka A, (2 名省略), Doya K. Reward probability and timing uncertainty alter the effect of dorsal raphe serotonin neurons on patience. *Nat Commun* 9: 2048, 2018.

研究項目 A03 脳情報ネットワーク構築

A03-1 (計画・春野) 計 6 件 (査読有 6 件)

1. Fukuda H, Ma N, Suzuki S, Harasawa N, Ueno K, Gardner JL, Ichinohe N, Haruno M, Cheng K, *Nakahara H. Computing social value conversion in the human brain. *J Neurosci*: 3117-18, 2019.
2. ▲Takami K, *Haruno M. Behavioral and Functional Connectivity Basis for Peer-Influenced Bystander Participation in Bullying. *Soc Cogn Affect Neurosci* 14: 23–33, 2019.
3. ▲Pulcu E, Haruno M. Value computations underlying human proposer behaviour in the Ultimatum Game, *J Exp Psychol Gen* in press 2018.
4. ▲Wang O, Lee S, O'Doherty J, *Seymour B, *Yoshida W. Model-based and model-free pain avoidance learning. *Brain and Neuroscience Advances, SAGE journals* 2: 2398212818772964, 2018.
5. ▲Tanaka T, Nishimura F, Kakiuchi C, Kasai K, KimuraM, *Haruno M. Interactive effects of OXTRand

GAD1on envy-associated behaviors and neural responses. *PLOS ONE* 14(1): e0210493. 2018.

6. ▲Tanaka T, Yamamoto T, *Haruno M. Brain response patterns to economic inequity predict present and future depression indices. *Nat Hum Behav* 1: 748-756, 2017.

A03-2 (計画・高橋) 計 11 件 (査読有 4 件、査読無 7 件)

1. ◎Itaya H, Yamakawa H, Tomita M, *Takahashi K. BriCA Kernel: Cognitive Computing Platform for Large-scale Distributed Memory Environments. The 28th Annual Conference of the Japanese Neural Network Society, Okinawa Japan, 26 October 2018. 国内学会 (情報科学と神経科学)
2. ◎Miyoshi K, Arakawa N, *Yamakawa H. Do top-down predictions of time series lead to sparse disentanglement? The 28th Annual Conference of the Japanese Neural Network Society, Okinawa Japan, 26 October 2018. 国内学会 (情報科学と神経科学)
3. ◎*Yamakawa H, Naoya A, Takahashi K. Reinterpreting The Cortical Circuit. Proceedings of the IJCAI-17 Workshop on Architectures for Generality & Autonomy, 2017. 国際学会 (情報科学と神経科学)

A03-1 (公募・雨森) 計 4 件 (査読有 3 件、査読無 1 件)

1. Hong S, Amemori S, Chung E, Gibson DJ, Amemori K, *Graybiel AM. Predominant striatal input to the lateral habenula in macaques comes from striosome. *Curr Biol* 29: 51-61, 2019.
2. Dagdeviren C, (6名省略), Amemori K, Nunez-Lopez C, *Graybiel AM, (2名省略). Miniaturized neural system for chronic, local intracerebral drug delivery. *Sci Transl Med* 10: ean2742, 2018.
3. ▲Amemori K, Amemori S, Gibson D. J. & *Graybiel A. M. Striatal microstimulation induces persistent and repetitive negative decision-making predicted by striatal beta-band oscillation. *Neuron* 99: 829-841, 2018.

A03-3 (公募・末谷) 計 1 件 (査読有 1 件)

1. ◎▲Suetani H, Multiple pattern generations and itinerant dynamics in reservoir computing. To appear in Proceeding of 28th International Conference on Artificial Neural Networks (ICANN2019) 2019.

A03-7 (公募・松井) 計 4 件 (査読有 4 件)

1. ▲Nishiyama M, *Matsui T, Murakami T, Hagihara K, *Ohki K. Cell-Type-Specific Thalamocortical Inputs Constrain Direction Map Formation in Visual Cortex. *Cell Rep* 26: 1082-1088.e3, 2019.
2. ▲Sonoda K, Matsui T, Bito H, *Ohki K. Astrocytes in the mouse visual cortex reliably respond to visual stimulation. *Biochem Biophys Res Commun* 505: 1216-1222, 2018.
3. ▲*Matsui T, Murakami T, Ohki K. Mouse optical imaging for understanding resting-state functional connectivity in human fMRI. *Commun Integr Biol* 11: e1528821, 2018.
4. *Matsui T, Murakami T, Ohki K. Neuronal Origin of the Temporal Dynamics of Spontaneous BOLD Activity Correlation. *Cereb Cortex* 29: 1496-1508, 2018.

- ・ホームページ <http://brainfodynamics.umin.jp/> にて研究成果を随時公表した。
- ・研究成果は、国内新聞 25 件、テレビ 6 件、海外新聞 4 件等で報道された。
- ・シンポジウム・ワークショップ等を 7 件主催し、延べ 1200 名以上の参加者を得た。この中には以下の国際シンポジウムを含む。

1. 「脳情報動態」国際シンポジウム Toward understanding multi-area interconnectivity in the brain
日時:2018年3月25日(参加者数:約90名)、京都 <http://brainfodynamics.umin.jp/event/2018/index.html>
2. 第10回光操作研究会・第2回脳情報動態合同国際シンポジウム 2018年7月5-6日(参加者数:約220名)、東京 <http://brainfodynamics.umin.jp/event/201807/index.html>

6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2 ページ以内）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、研究組織間の連携状況について組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

本領域の目的は、神経生物学・光遺伝学・生体情報工学の融合に基づく分野横断型アプローチによって、脳情報動態の生命工学的構造を解明する新しい学問的基盤を確立することにある。このため、以下 A01~A03 の研究項目を設定し、それぞれの研究目標を達成するため計画研究及び公募研究の研究組織を構築した。

A01 脳情報動態の情報フローを制御する細胞機能構築原理の解説（脳情報解説）

情報の受け渡しと計算に重要な領域間結合は、前頭皮質と記憶に関する 4 つの脳構造（扁桃核、海馬、小脳、基底核）で形成されるループである。これら 4 つの前頭皮質・記憶構造ループにおける情報動態を解説するために、その中心となる前頭皮質標準回路の発見者である川口（生理学研究所）、これを細胞レベルで実験的に証明する光回路マッピングの第一人者である松崎（東京大学）、得られる大規模な構造・機能データから回路情報のフローを抽出し解説する生物情報科学の先駆者である石井（京都大学）の 3 名の計画班員を中心として、様々な動物種の記憶構造ループにおける、分子-細胞-動物個体の各階層においての情報解説を行う公募班員から構成されるグループを組織した。これまでに、川口と松崎が視床皮質軸索の機能解析を進め（*Neuron* 2018）、川口と石井が大規模電顕画像を用いた脳回路構造解析パイプラインを構築し、松崎と石井が新規神経活動解析法の開発を進めている。深澤（公募、福井大学）は、世界最高レベルのシナプス形態電顕撮影技術で、笠井（公募、大阪大学）は独自の高精細全脳イメージング技術で、多数の班員との連携を積極的に行っている。

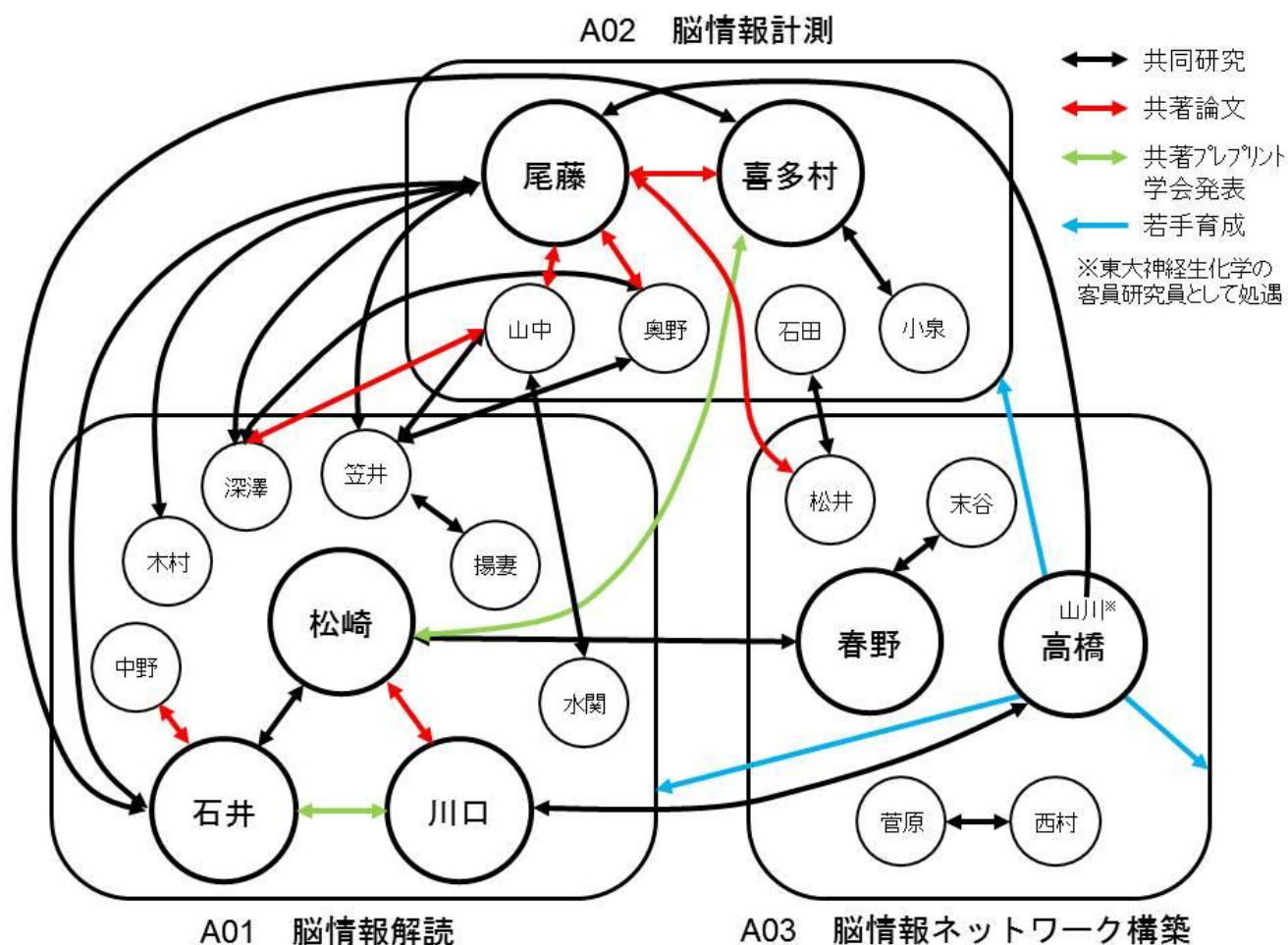
A02 脳情報動態の多領野連関と並列処理の計測・操作（脳情報計測）

脳領域間の情報転送による多領野連関と並列処理によってもたらされる情報変容を読み解くためには、多細胞、多投射、多領域ネットワークを高い時空間分解能で計測・操作することが必要となる。そのために、本研究項目では、細胞活動センサーの分子設計やそのようなセンサー分子を活用した全光学的探索を実現する光学的計測システムの設計を目的とした。ニューロンの神経生化学に立脚した新たな原理によるカルシウムセンサーを開発してきた尾藤（東京大学）と、神経活動の 2 光子イメージングを得意とする喜多村（山梨大学）を計画班員として、マウス脳の多領野間情報動態を全光学的に活動計測操作可能な次世代脳情報動態計測システムを実現するとともに、光遺伝学や記憶痕跡可視化の技術を世界に先駆けて開発・最適化してきた公募班員や、ニューロンと並んで脳情報動態に重要な役割を担うグリア細胞の動態研究の第一人者らを公募班員として加えることで、脳の多領野における多要素の動態をこれまでにない高感度・高精度でリアルタイムに計測する技術確立する。これまでに、尾藤と喜多村が超高感度・超高速の多色カルシウムセンサー群の開発に成功し（*Cell* 2019）、尾藤がこのセンサーを領域内の多数の班員と共有する体制を構築した。尾藤と奥野（公募、鹿児島大）は、活動依存的プロモーターを利用した神経標識法の開発で連携し、喜多村は山崎（A01 計画分担、電通大）との連携により、大規模小脳回路モデルによる運動情報表現の解明を進めている。また、山中（公募、名古屋大）は、独自に開発した神経活動操作技術を領域内で共有し、連携を進めている。

A03 脳情報処理の動態モデル構築と応用（脳情報ネットワーク構築）

異なる情報がどのように統合され、多領野へ転送される際にどのように変容するのかといった、脳情報動態の多領野連関や並列処理機構を見出すためには、その特徴的な関係性や因果性を新たな脳動態モデルや情報工学を用いて抽出する必要がある。このために本研究項目では、高解像度ヒト脳機能イメージングにより前頭皮質と皮質下領域との情報フローを見出し、神経回路による情報処理モデルを提唱し続けている春野（NICT）と、E-Cell プロジェクトのプロデューサーの一人で、Brain-inspired Computer Architecture (BriCA) の実現を目指す並列情報処理アーキテクチャの第一人者である高橋（理研）を計画班員とし、非ヒト霊長類の脳情報動態を解析する公募班員や精神疾患を脳情報動態の破綻と捉えて新たな疾患概念を確立しようとする公募班員、マクロな脳情報動態計測や神経動態を数理的に解析する公募班員を加え、ヒト脳を中心とした脳情報フローの数値モデリングや脳の多領野連関に学んだ非同期並列情報アーキテクチャの実現を目指す。これまでに、春野と末谷（公募、大分大学）が連携し、全脳ネットワークの動的変化を定量するための数理的手法の開発に着手し、松井（公募、東京大学）は、尾藤や石田（A02 公募、慶応大学）と連携してカルシウムイメージングによるマウス大脳皮質の機能的結合解析を進めている（*Biochem Biophys Res Commun* 2018）。また、菅原（公募、生理学研究所）と西村（公募、東京都医学総合研究所）が、運動パフォーマンスの神経機構解明について連携を進めている。

【各研究項目内、項目間における連携状況を示す組織図】



上図で、大きな○は計画班、小さな○は公募班を示すが、計画班間のみならず、多くの計画班－公募班、公募班－公募班の共同研究、また異なった研究項目間でも連携が順調に進んでいる。特に赤色の連携では、既に共著論文が発表されており、緑色の連携では、プレプリントや学会発表としてその成果を公表している。また、「7. 若手研究者の育成に係る取組状況」に記載してあるが、高橋が、AIを含む情報学、計算科学の勉強会等を通して、領域内若手研究者、特に実験系の研究室に所属している学生の育成を進め、将来の連携に向けた活動を進めている（青色）。

赤色の共著論文（班員を二重下線で示す）

尾藤－喜多村：Inoue M, Takeuchi A, Manita S, (20名省略), Kitamura K, *Bito H. *Cell* 177: 1-15, 2019.

尾藤－奥野：Attardo A, (2名省略), Okuno H, Fitzgerald JE, Bito H, *Schnitzer MJ. *Cell Rep* 25: 640-650, 2018.

尾藤－奥野：El-Boustani S, (3名省略), Okuno H, Bito H, *Sur M. *Science* 360: 1349-1354, 2018.

尾藤－松井：Sonoda K, Matsui T, Bito H, *Ohki K. *Biochem Biophys Res Commun* 505: 1216-1222, 2018.

尾藤－山中：Chowdhury S, (5名省略), Bito H, Imayoshi I, Abe M, Sakimura K, *Yamanaka A. *eLife*: 2019. in press.

松崎－川口：Tanaka YH, (3名省略), Kawaguchi Y, *Matsuzaki M. *Neuron* 100: 244-258.e12, 2018.

石井－中野：Yamaguchi S, *Naoki H, Ikeda M, Tsukada Y, Nakano S, Mori I, Ishii S. *PLoS Comput Biol* 14: e1006122, 2018.

深澤－山中：*Murata K, Kinoshita T, Fukazawa Y, Kobayashi K, Yamanaka A, Hikida T, Manabe H, Yamaguchi M. *Front Behav Neurosci* 13: 50, 2019.

7. 若手研究者の育成に係る取組状況（1 ページ以内）

領域内の若手研究者の育成に係る取組状況について記述してください。

【若手国際派遣】

アメリカ CSHL meetings (Molecular Mechanisms of Neuronal Connectivity). 2018/9/25-10/1
4名（助教1、特任助教1、博士課程大学院生2）

アメリカ Society for Neuroscience 2018 Annual Meeting, San Diego. 2018/11/2-9
1名（助教）

中華人民共和国 Cold Spring Harbor Asia meeting 「Novel Insight into Glia Function & Dysfunction」
江蘇省 蘇州市. 2018/12/2-12/7
1名（博士課程大学院生）発表賞を受賞した

台湾 2019 Asia-Pacific Drosophila Neurobiology Conference, 台北市. 2019/1/16-1/20
1名（博士課程大学院生）

【若手国際共同研究派遣】

メキシコ National Autonomous University of Mexico, Luis Carrillo-Reid lab. 2018/12/2-10
1名（特任准教授）イメージングデータの解析に関する共同研究

アメリカ Baylor College of Medicine, Andreas Tolias lab. 2018/11/25-30
1名（助教）Patch-Seq法の習得

カナダ University of British Columbia, Todd Woodward lab. 2019/2/25-3/22
1名（博士課程大学院生）fMRIデータの解析に関する共同研究

【国内共同研究・研究室滞在支援】

5名（助教1、特任助教1、博士課程大学院生3） 9件

【システム神経科学スプリングスクール(SNSS)2019 派遣】

2019/3/10-13
3名（助教1、博士課程大学院生1、修士課程大学院生1）

【ワークショップ、勉強会など】

A03 計画班高橋と分担研究者の山川を中心に、広く大学生や、領域内の大学院生や学生に対して以下のワークショップ等を開催した。

- ・新皮質マスターアルゴリズム・フレームワーク公開ワークショップ（主催、2018年2月27日、参加者数：約30名）
- ・第3回全脳アーキテクチャシンポジウム「脳に学んで良き汎用知能に至る道筋」（協賛、2018年5月8日、参加者数：約250名）
- ・第22回全脳アーキテクチャ勉強会「自律性と汎用性」（協賛、2018年6月28日、参加者数：約170名）
- ・第4回全脳アーキテクチャ・ハッカソン「AIにまなざしを」（後援、2018年10月6-8日）
- ・第25回全脳アーキテクチャ勉強会「計算論的精神医学」（協賛、2019年1月24日、参加者数：約180名）

【若手のステップアップ】

班員の研究室に所属し本領域に携わった若手研究者では、2名が大学准教授に、1名が理研ユニットリーダーに、3名が助教または特任助教に昇任した。

8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1ページ以内）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

【領域内支援】

(1) 公募班員野村（北海道大学）への支援。

備品名：固定装置用マイクロコンピュータ-SMM-100

使用目的：北海道大学において、マウス脳局所への微小レンズ埋め込みプロトコルを確立するための研究に供することを目的とする。

購入理由：2018/9/6 に発生した北海道胆振東部地震において、北海道大学も被害に会い、当領域公募研究班代表の北海道大学大学院薬学研究院講師野村洋より被災の状況を聞いた。当装置の破損により、当初予定していた研究の遅れが予想されることが判明したため、総括班にて装置の購入をし、東京大学-北海道大学間での動産使用貸借契約書を締結し、支援を行った。

【総括班での設備】

(1) オリンパス多光子励起レーザー顕微鏡 FVMPE-RS(平成 29 年度に生理研に導入)

マウス等の小動物での脳情報動態計測のための 2 光子イメージングシステムを導入した。稼働確認などを終え、総括班支援活動が可能な状態になっている。A01 計画・松崎、A02 計画・尾藤がこれまで使用し有効活用している。得られたデータの一部は(2)を用いて A01 計画・石井と共有している。

(2) データベース用共用ストレージシステム(平成 29 年度に京都大学に導入)

平成 29 年度には、1PB 程度の大容量ファイルサーバーシステム（以下 Isilon サーバ）を購入しており、平成 29 年度から現在まで、東京大学松崎研究室との共同研究で行っているカルシウムイメージングのデータ等を中心とするデータ解析やデータのバックアップ作業に活用している。また、平成 30 年度までに Isilon サーバの全体の容量のうち 14%を既に利用しているが、今後もデータ量の増加が見込まれるため、データ解析やデータのバックアップ作業と並行して、Isilon サーバ内のデータベースの整理を行っている。

(3) 日立ハイテクノロジーズ走査型電子顕微鏡 Regulus 8240 (平成 30 年度に生理研に導入)

国内外の、多種類のシングルビーム走査型電顕（日立、日本電子、Thermo Fisher Scientific、Carl Zeiss Microscopy）を実際にデモで試用させてもらい、その中から、電顕画像の良質性とフォーカス機能の卓越性から Regulus(日立)を選定した。導入後の平成 30 年 4 月より、この走査型電顕をコントロールし、連続超薄切片から連続電顕画像を自動撮影するアプリケーションを（株）日立ハイテクノロジーズ電子顕微鏡ソリューションシステム設計部と共同開発している。平成 30 年 6 月に自動撮影アプリケーションの最初のバージョンを Regulus 8240 のコントロール PC にインストールして、自動撮影を実施したところ、操作性に関する多くの問題点が明らかになった。実際に使用しながら、改善のために多くの提案を日立に提出した。数回にわたるバージョンアップの結果、平成 31 年夏には、走査型電顕をコントロールする連続電顕画像撮影アプリケーションが完成する予定である。従来の機器（Carl Zeiss 社の FE-SEM SIGMA の連続画像撮影システム）では手動で対応していたフォーカス、撮影位置調整などが完全自動化され、連続画像の撮影効率が格段にアップしたものになる。今後汎用的な研究法になると思われる電顕コネクタミックスの分野で使用されている電顕は、現時点では、Carl Zeiss Microscopy などの欧米のメーカーのものが主体である。本共同開発で、自国の電顕メーカーがこの分野で競争力をつけることが期待できる。技術開発・サポート、導入の容易さなどの観点から、本領域だけでなく、国内の電顕コネクタミックス研究の推進に役立つことが期待される。

(4) 米国 HPE データ共有用サーバー（平成 30 年度に山梨大学に導入）

領域内で得られたデータを国際共同研究に発展させるために、データ共有サーバーを平成 31 年 3 月に購入した。現在、サーバー環境を構築中で整い次第、データ共有サーバーとして領域内外の研究者間で共同研究が行える体制を整備する。

9. 総括班評価者による評価（2 ページ以内）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

評価委員長 鍋島陽一 公益財団法人神戸医療産業都市推進機構・理事、先端医療研究センター長

1. 研究の要諦は自らの興味・関心を貫く研究を徹底することである。上司や他人のいうことに振り回されてはいけない。サイエンスに関するファンディング環境の違いにより、研究の進め方が海外、特に米国と日本では異なるように思う。米国は「長大・着手スピード」で一気呵成に勝負していく傾向があり、日本の研究グループは同じ戦略では勝ち目がない。普遍性のあるテーマを、深く掘り下げて、丁寧なサイエンスを実践することが日本チームには向いている。

2. 研究には種々のインフラ整備が必要である。個人研究で機器類をすべて整備するのは、機器価格の高騰により、わが国では言うまでもなく、米国でも不可能となりつつある。海外の競合グループが実施しているから、というだけの理由では、今や機器購入は困難である。今や先端機器を必要とする「普通の実験」を一グループだけの裁量で実行していくのは困難であることは文科省も理解しており、先端機器・新規開発技術を本領域に所属するチーム内、さらに本領域の枠組みを超えてシェアしていくという考え方を、新学術領域研究にて実践していくことが重要である。

3. 研究者として、当面の目標となるサイエンスを実践していくことの重要性は言うまでもないが、教科書を変えるような大きな発見を目指す意識を涵養する必要がある。「脳情報動態」という器は、班員一人一人にとって大きなチャンスである。

このような視点に立つと、各チームの視点で楽しくサイエンスに取り組み、前向きにコラボしていき、自分の問いを一つ一つ解いていくための環境が当領域では整えられており、その上に、各計画・公募研究が推進されるように、総括班研究での活動もよく練られており、組織・テーマとも適正な取り組みが進められていると評価する。

木村 實 玉川大学名誉教授、特別研究員

本領域の目標は、神経生物学・光遺伝学・生体情報工学の分野横断型アプローチにより、脳情報動態の生命工学的構造を解明する新しい学問的基盤の確立である。領域代表のリーダーシップにより、脳情報の解読(A01)、計測・操作(A02)、モデル構築と応用(A03)という3グループの研究者が自由な発想で独創性の高い研究を推進しつつ、グループ間連携研究によって、個別の研究では困難な取り組みを進めている。すでに、基底核と小脳から視床を介して大脳皮質に伝搬する運動・学習情報；皮質情報制御の基盤となる細胞機能構築；遠隔記憶想起に必要な記憶痕跡情報の前頭皮質細胞基盤；うつ傾向とうつ病傾向への移行を予測可能な扁桃体の活動パターン等を含む多数の実績を挙げ、“脳情報動態”の神経細胞・回路およびモデル的理解が進んでいる。一方、大規模シナプス結合解析を目指した走査型電顕像取得、前頭皮質の異なる3細胞種集合の同時活動記録などの先端技術を世界に先駆けて実用化しており、後半の領域活動の益々の発展を期待させる。審査結果の所見において指摘のあった脳科学と情報学の連携強化についても総括班として対応している。

領域の目標、計画と進捗を踏まえて、更なる発展に向けたアドバイスをさせていただきたい。本領域の強みは、先端技術の一部を独自に開発し、また有効に活用することで新しい神経細胞・回路機能を明かにすると共に計算論モデル研究との融合を図る独創性の高さである。一方世界の神経科学は、一次運動野、前頭皮質、扁桃体、線条体、海馬、ドーパミン系、視床、小脳などの大きな脳領域の機能から、領域間をつなぐ固有の回路、細胞、分子を基に実現する機能の解明に進んでおり、本領域の貢献が期待されている。そこで重要なことは、動物やヒトを対象とした行動課題によって、こころの要素過程を推定する際に、例えば運動・行動であれば、意思決定、選択、企画、制御、モニター、評価、学習等の中どの過程に固有の神経回路が因果的に関わるのかを説得力ある形で示すことである。そのためには、行動課題で提示する感覚事象、行動の種類、タイミングのコントロールと共に、反応・運動時間、キネマティクス、行動選択と予測行動、情動反応などのパラメータの定量的なデータを神経細胞活動データと共に把握する必要があり、この点が曖昧であると複数の潜在的過程を客観的に区別することが困難になる。当然ながら、モデル構築も異なってくる。領域の更なる発展の参考になれば幸いである。

ステン・グリルナー カロリンスカ研究所ノーベル神経生理学研究所・所長/教授

Professor Sten Grillner, Department of Neuroscience, Karolinska Institute, SE 17177 Stockholm

Comments on the project entitled Brain information dynamics underlying multi-area interconnectivity and parallel processing led by Professor Haruhiko Bito, University of Tokyo

This general area of brain research includes many of the most pertinent approaches required to gain further understanding of the human brain, perhaps the most complex structure created by the biological evolution. The project has been remarkably productive with altogether more than the 87 highlight articles represented, mostly published in the very best international journals like 1 Cell, 2 Science, 5 Neuron, 6 Nature Communications, 5 Elife, 2 PNAS, 1 Nature Protocols, and 4 J Neurosci. The project is subdivided into three parts:

A01, Brain information decoding. The 32 reports provided in this section includes studies of the operation of the cerebral cortex and how it interacts with the basal ganglia in decision-making and other parts of the nervous system like thalamus and hippocampus, all very central to an understanding of brain function.

A02, Brain information recording. The 38 reports documented addresses the development of new powerful imaging techniques allowing simultaneous recording of several types of cells genetically decoded during behavior which will provide new analytical possibilities. It is also concerned with the neural mechanisms underlying synaptic plasticity (required for learning), developmental aspects and the interaction between neurons and glia.

A03, Brain Information Network Construction. The 17 reports listed here deal with more cognitive functions related to brain imaging on humans and experiments on nonhuman primates and investigates cortical, basal ganglia and habenula functions, and utilizes also computational approaches. The strength and shortcomings of AI in relation to brain function is also considered and the possibilities of developing brain-inspired technology in general and in the perspective of AI.

To summarize, areas A01-03 represents areas of brain research that are now in the center of interest for the global neuroscience community and are critical for unravelling the functions of the brain that still remain enigmatic. The project has so far been very successful, as judged from the excellent scientific reports documented. I strongly recommend that it be continued.

トーマス・マーシクフロゲル (ロンドン大学・セインズベリーウェルカム神経回路行動研究センター・センター長)

Thomas Mrsic-Flogel (Director, Sainsbury Wellcome Centre for Neural Circuits and Behaviour, University College London)

The consortium project “Brain information dynamics underlying multi-area interconnectivity and parallel processing” is an exciting venture to understand the nature of communication between brain areas during behaviour and cognition. The rationale is the following: in order to understand the mechanisms that the brain uses to perceive, learn and make decisions, it is essential to establish the ground rules by which brain areas communicate with each other. The necessity to study inter-regional brain interactions is also becoming increasingly recognised in the field of systems and computational neuroscience. However, there are only a few cooperative efforts to study them, including International Brain Lab and the Simons Collaboration on the Global Brain. In contrast to these efforts, the current Project systematically straddles multiple scales, from cytoarchitecture and connectivity, to neural recordings and manipulations of distinct circuits in different brain regions, and functional measurements in humans to understand the computational motifs and information transfer between different network nodes. I am excited by the scope and scale of this collaboration, which is very timely and will have impacts for understanding neurodevelopmental disorders such as autism as well as inspiring the development of next generation artificial agents.

10. 今後の研究領域の推進方策（2 ページ以内）

今後どのように領域研究を推進していく予定であるか、研究領域の推進方策について記述してください。また、領域研究を推進する上での問題点がある場合は、その問題点と今後の対応策についても記述してください。また、目標達成に向け、不足していると考えているスキルを有する研究者の公募研究での重点的な補充や国内外の研究者との連携による組織の強化についても記述してください。

脳機能を理解する上での中心的研究分野は、解剖学、生理学、生化学、認知科学（心理学）であり、これまで非常に多くの知見が得られてきたが、脳の理解にはまだほど遠い。例えば、すべての神経配線が解明された線虫ですらその行動は予測できない状況である。そこで、哺乳類で、投射経路や細胞結合を全部可視化して、せめて配線図パラメータの上下限は決めよう、というのが国家プロジェクトレベルで実施されているコネクトーム研究の現状である。機能的には、電気生理学・蛍光イメージングにより単一細胞レベルの多細胞活動を、fMRI などの機能イメージングでは脳領域の活動を、運動・認知・記憶・情動などと関連づけることに成功してきたが、未だ、限定部位における活動・機能相関の解像度向上を図っているのが現状である。

なぜこれらの既存研究の延長だけでは脳機能解明が実現しない可能性が高いのか？それは脳の多領域をめぐり情報の動態（転送・変換・統合・貯蔵形式）が全く捉えられていないからである。一方で、情報を主として扱う機械学習やディープラーニングで脳機能を模倣すると、未決定なパラメータがあまりに多すぎて、性能を上げるほどに現実の脳から遠くなり、電力消費が莫大になるという限界が知られている。特に、脳は並列処理により、エネルギーコストが低く、未経験状況下でも、自己生存にとってプラスとなる行動を取れる（解法が分からないのに、偶然よりはるかに優れた解を算出できる）特長は、現在のビッグデータ指向型人工知能ではまだ太刀打ちできない。

では、パラメータを発散しない程度に現実的な数に限定しつつも、脳情報処理の実体を解明していくためのベストの戦略は何か？本研究は、脳機能の本質を司る情報処理の理解が、最も進展すると期待される「部分問題」（感覚運動情報の統合；記憶学習に伴う情報の転送と創発；情動・記憶に基づく推論）を抽出し、最も高品質なデータ取得・緻密な解析・モデル化を実現することにより、未開拓の脳型情報処理機構解読への最短ルートを創造することを目的として組織された。

平成 29 年度発足以降、幸い、当新学術領域における連携により、多くの成果をすでに得ることに成功している。世界最高性能のカルシウムインディケータの多色化を実現させ、これまで不可能だった多細胞種同時記録やプレ・ポスト同時記録を成功させたのはそのような成功例(Inoue et al. Cell 2019)である。

一方、A02 計画班尾藤・喜多村を中心に、このような多細胞種同時記録を中核に据える研究を推進するとデータ量の増大が大きな障壁となる可能性がある。これを克服するため、本研究では、データ共有を支えるサーバー設備を整備しており、計画班員間での大量データの解析の共有と連携は順調に進んでいる。これがあって初めて、大量データを生み出す顕微鏡の稼働も意義深いデータとなる可能性が高まる。

優れた公募班員が参画した結果、線虫、ショウジョウバエ、げっ歯類、サル、ヒトと実験系での殆どの対象動物を含むことができ、また、電子顕微鏡、蛍光イメージング、電気生理学、MRI 等の幅広いデータ取得を可能としている。解析に関しては、A01 計画班石井は電子顕微鏡、蛍光イメージング、MRI すべての画像処理に精通しているのみならず、線虫での行動と神経活動を理論化づけることにも成功している。A03 計画班春野は、ヒト MRI データ処理に精通しているのみならず、脳情報動態に関するモデル化でも数多くの優れた研究を行ってきており、現在げっ歯類実験者との議論を幅広く行っている。そして深層ニューラルネットワークに精通した公募班員が複数名加わり、A03 における実験と理論の融合のポテンシャルは高まっている。

また、本領域の連携では、各対象動物内、計測手法内での限られた連携に留まらず、新たな汎用人工知能創造につながる基礎研究を産学で推進する全脳アーキテクチャーイニシャティブと連携しており、新しい融合研究の可能性も模索している。さらに A03 計画班高橋が、機能要件が神経科学的知見と矛盾しないことを川口班と直接意見交換し、現在世界的な開発が進んでいるニューラルネットワークを導入しつつ、独自に MAF の開発、BriCA への実装、ロボット検証を進めるなど、脳情報動態の解明の次の出口も強く意識した連携研究を進めている。今後の後半 3 年で、より強い連携が進むとともに、領域終了までに、画期的成果としての結実することが十分期待できると考えている。

一方で、領域終了後の真の「脳情報動態学」を発展させていき、日本から優れた研究成果の価値を国際的に確立し、世界をリードしていくためには、世界の脳科学の中に「脳情報動態学」の貢献の認知を進めていく必要がある。そのために、これから 3 年間で世界水準の国際学会におけるシンポジウム提案などを通じて International Brain Initiative を筆頭とする世界の神経科学連合への展開を実践していく。さらに「脳情報動

態学」の成果によるリソースやデータの共有を加速していく。

また長期にわたる若手研究者の育成が必須である。そのために海外への若手研究者派遣事業を進めている。さらに、AIを自由に使いこなす将来を背負う研究者は大学院生のみならず、大学生からもリクルートする必要がある。そのため本領域としては、いかなる学部大学生にも門戸が開かれた啓蒙活動や勉強会が重要であると考え、A03 計画班高橋と分担研究者の山川を中心としたワークショップ等の開催も精力的に進め、領域班員の研究室に所属する学部生も積極的に参加し、参加を支援している。また、小・中・高向け授業・実験・実習をこれまで6名の班員が計7件行った。このように、長期的視野に立った、脳科学と情報科学に精通する若手研究者の育成に向けた努力を行っており、今後も積極的に行っていく予定である。

審査時の指摘事項を糧にして、現実に即した論文成果が期待できる連携、領域終了時まで成果が期待できる連携、将来的な領域発展のための連携を進められたことは、本領域の大きな特徴となったと考えている。