

様式6（第15条第1項関係）（採択年度＝平成26年度以降）

平成27年 4月 9日

独立行政法人
日本学術振興会理事長 殿

研究機関の設置者の所在地	〒565-0871 大阪府 吹田市 山田丘 1-1	
研究機関の設置者の名称	国立大学法人大阪大学	
代表者の職名・氏名	学長・平野 俊夫 (記名押印)	
代表研究機関名及び機関コード	大阪大学	14401

平成26年度戦略的国際研究交流推進事業費補助金
実績報告書

戦略的国際研究交流推進事業費補助金取扱要領第15条第1項の規定により、実績報告書を提出します。

整理番号	S2604	補助事業の完了日	平成27年 3月 31日	関連研究分野 (分科細目コード)	神経科学一般 6201
補助事業名（採択年度） 光遺伝学技法を用いた脳コネクトミクス画像研究の国際的 トランスレーショナル拠点形成（平成26年度）				補助金支出額（別紙のとおり） 39,760,000 円	
代表研究機関以外の協力機関 独立行政法人情報通信研究機構、国際電気通信基礎技術研究所					
海外の連携機関 ケンブリッジ大学、プリンストン大学					
1. 事業実施主体					
フリガナ 担当研究者氏名	所属機関	所属部局	職名	専門分野	
主担当研究者 ヤナギダ トシオ 柳田 敏雄	大阪大学	生命機能研究科	特任教授(常勤)	イメージング	
担当研究者 ベン シーモア Ben Seymour	情報通信研究機構 大阪大学	脳情報通信融合研究センター 免疫学フロンティア研	特別招へい研究員	計算論的神経科学	

兼任 ヨシオカ ヨシチカ 吉岡 芳親 計3名	大阪大学	究センター 免疫学フロンティア研 究センター	招へい教授 特任教授	生体機能イメ ージング
-----------------------------------------	------	----------------------------------	-------------------	----------------

フリガナ 連絡担当者	所属部局・職名	連絡先（電話番号、e-mailアドレス）
アカサカ マユミ 赤坂 真弓	大阪大学総務企画部国際交流課 国際交流推進係	電話番号：06-6879-7163 e-mail：kokusai-koryu-suisin@office.osaka- u.ac.jp

2. 本年度の実績概要

痛みのコネクトミクス研究のトランスレーショナルリサーチを円滑に進めるための情報収集および研究環境の整備を行った。各研究者は担当研究分野に関する情報収集を行い、日本側の研究者全員が参加する月一回の打合せにおいて、得られた情報の共有および意見交換を行った。更に本年度は、慢性痛患者のデータ収集とバイオマーカーの開発、痛みに関連した行動の学習により変容を計測する実験手順の開発を行った。小動物のコネクトミクスを研究するためのデータ収集とその解析手法の確立も行い、日本における Optogenetics 研究の立ち上げを開始した。

1. 慢性痛患者のデータ収集とバイオマーカー開発

大阪大学およびケンブリッジ大学での患者の脳画像データを収集すべく、両機関で倫理申請を行い患者の募集体制を確立した。両機関で収集されたデータを統合して解析するために、共通の撮像手法を確立し、データ共有のためのコンピュータ環境を整備した。

慢性疼痛と脳内のネットワーク障害との関係性について情報収集を行い、眞野とシーモアが総説論文として国際論文誌に発表した (PLoS Biology)。また、痛みに関連する脳神経ネットワークとその修復について、シーモアがレビュー論文を国際論文誌に発表した (Nature Reviews Neurology)。

大阪大学とケンブリッジ大学において、安静時における脳活動データを健常者と慢性腰痛患者から収集し、生理的なノイズ成分の除去を行った。標準脳地図に基づき分割した 160 個からなる脳領域の間の結合相関から特徴抽出と機械学習による判別解析を行い、健常者と患者を 85%以上の高い精度で判別することに成功した。この成果は大阪大学とケンブリッジ大学の共同研究成果として、英国で開催された国際会議で発表した。

より精度の高いバイオマーカーの開発に向けて、コネクトーム解析に適した質の高い fMRI データを得るためには、ケンブリッジ大学で開発された計測手法である Multi-echo multi-slice シーケンスの導入が有効である。この手法を用いた研究で既に成果を上げている Voon 博士を招へいし、具体的な撮像方法や解析手法について指導を受けた。これらの技術を取得し大阪大学の設備への導入を可能にするために、吉田と眞野をケンブリッジ大学に派遣した。

2. 学習に基づく痛みの行動変容課題の開発

本補助事業の主目的には、特定の神経細胞を制御して脳内ネットワークを実験的に変動させ、それが行動に与える影響を動物実験で示すことが含まれている。動物の行動実験への応用を視野に入れつつ、ヒトの脳内ネットワーク構造の変化に関連した行動の変容を計測する実験手順を開発するために、ケンブリッジ大学から Aspergis-Schoute 博士を招へいし、行動課題の設計とその基盤となる計算理論の構築について助言を得た。吉田と眞野は、派遣先のケンブリッジ大学で最先端の学習行動理論とその検証実験技術を学ぶ。

・条件付け痛み反応学習

痛み刺激に対する古典的条件付け反応における、刺激共通の反応（不快刺激に対する忌避反応）と各刺激特有の反応の脳内機構を調べるための行動学習課題を実装し、fMRI 実験を行った。計算モデルに基づく解析により、扁桃体-線条体ネットワークと小脳ネットワークの2つの独立したネットワークが古典的条件反応を引き起こすことを示した。本研究の成果は大阪大学とケンブリッジ大学の共同研究として国際論文誌に投稿中である。

・痛覚刺激に対する知覚学習

痛覚刺激に対する知覚学習の有無を調べるために、痛覚と同様に内受容性感覚である温感を用いた知覚弁別課題を考案し、健常者からデータを収集した。行動データの解析により、温感にも知覚学習効果があることが確認できた。また、脳解剖画像解析の結果から、学習によって島皮質の灰白質の容積が特異的に変化することを示した。

3. 小動物のコネクトミクス解析のためのデータ収集とその解析方法の確立

げっ歯類の脳イメージング研究を行うための新しい実験室を立ち上げ、環境整備を行った。国内外の研究室からの助言を基に、痛みの動物モデルを作成するための設備機器を選定し設置した。痛みモデルの動物を実験に使用すべく、倫理申請書類を提出する準備を終えた。

試験的にデータの精度を解析するために、健常なラットを用いて、安静時における脳活動データを収集した。Voon 博士を招へいし、コネクトーム解析に適した質の高いデータ収集のためのシーケンスの導入に向けて議論した。

4. Optogenetics 研究の日本での立ち上げ

大阪大学にて Optogenetics 研究を立ち上げるために、プリンストン大学の共同研究者を始め、国内外の研究者から設備や技術に関する情報提供を受け、基本的な機材を選定し購入した。彼らの助言に基づいて具体的な実験手順および実験動物の入手方法を決定し、倫理申請の手続きを行った。

神経ネットワークの制御による痛みの変容の解明には、その行動を定量的に評価することが必要になる。痛みの脳内機構について、げっ歯類の行動と電気生理実験研究、およびヒトの行動と fMRI 脳機能研究の両方で成果を上げている Aspergis-Schoute 博士を招へいし、痛みに関連した動物行動の評価（痛み行動、うつ行動、恐怖時の行動、学習による行動の変化）に関する評価方法について指導を受けた。

3. 到達目標に対する本年度の達成度及び進捗状況

本年度は、痛みのコネクトミクス研究のトランスレーショナルリサーチに向けた情報収集と国際共同研究についての詳細な打合わせを行うことを目標とした。そこで、担当研究者が中心となってメールやオンライン会議システム等で海外の研究者と議論を行い、得られた情報と議論の内容は、日本側で定期的に開催した打ち合わせの場で研究者全員が共有した。また、1名の担当研究者と3名の若手研究者が渡英し、海外の研究者と直接に有意義な議論を行った。本年度の目標である、2名の共同研究者の招へいも達成した。更に本プロジェクトでは初年度から、慢性疼痛のバイオマーカー開発に関して国際論文誌にレビュー論文を2本発表するなど、国際的な情報発信を積極的に行い、目標以上の成果を達成した。

1. 慢性痛患者のデータ収集とバイオマーカー開発

データ収集および解析のための研究体制を予定より早く整備できたため、実験が予想以上に円滑に進み、当初の目標以上の被験者数からデータを収集できた。ケンブリッジ大学の共同研究者らと定期的にオンライン議論することにより、到達目標に設定していたデータの初期的な段階の解析に加え、試験的な判別解析も完了し、初年度から研究成果を発表することができた。

2. 学習に基づく痛みの行動変容課題の開発

到達目標として掲げた、実験時に被験者に与える行動課題の選定とその基盤となる計算理論の構築について、二つの課題を採用して実験を実施し、収集したデータの解析まで完了した。一方の課題で得られたデータに対しては、研究成果を論文として投稿するに至っており、目標以上の達成度である。学習行動理論の世界的権威である Robbins 教授の研究室から2人の研究員を招へいする目標も達成し、有益な助言を得るとともに、今後の共同研究の方針について明確にすることができた。

3. 小動物のコネクトミクス解析のためのデータ収集とその解析方法の確立

げっ歯類の脳イメージング研究を行うための実験室を立ち上げ、環境を整備する到達目標を達成した。また、痛みの動物モデルを用いた研究の倫理申請書類の準備を終えた。本年度中に到達目標として掲げていた動物モデルを使用した実験の実施を達成できなかったが、設備機器の設置は既に完了しており、倫理申請が承認されれば直ちに実施可能な体制が整っている。Voon 博士を招へいし、コネクトーム解析に適したシーケンスについて指導を受け、平成27年度中の導入を目指すことを決定した。

4. Optogenetics 研究の日本での立ち上げ

Optogenetics 研究の立ち上げに必要な機材を選定するという目標について、プリンストン大学からの助言に基づき機器選定および購入まで達成することができた。光遺伝子動物を撮像するためには、現在承認されている遺伝子組換え実験に、アデノ随伴ウイルスを用いた実験を追加する必要がある、その追加変更手続きを準備した。痛みによる行動変容を定量的に評価する手法については、目標通りに Aspergis-Schoute 博士を招へいし実験内容について指導を受けた。

4. 日本側研究グループ（実施主体）の研究成果発表状況（本年度分）

①学術雑誌等（紀要・論文集等も含む）に発表した論文又は著書

論文名・著書名 等	
<p>（論文名・著書名、著者名、掲載誌名、査読の有無、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）について記入してください。）（以上の各項目が記載されていれば、項目の順序を入れ替えても可。）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・査読がある場合、印刷済及び採録決定済のものに限って記載して下さい。査読中・投稿中のものは除きます。 ・さらに数がある場合は、欄を追加して下さい。 ・著者名について、主著者に「※」印を付して下さい。また、主担当研究者には<u>二重下線</u>、担当研究者については<u>下線</u>、若手研究者については<u>波線</u>を付して下さい。 ・海外の連携機関の研究者との国際共著論文等には、番号の前に「◎」印を、また、それ以外の国際共著論文等については番号の前に「○」印を付して下さい。 	
1	<u>Hiroaki Mano</u> and ※ <u>Ben Seymour</u> . Pain - a distributed information network? PLoS Biology. 13(1) e1002037, 2015.
2	Koichi Hosomi, <u>Ben Seymour</u> and ※ <u>Youichi Saitoh</u> . Modulating the pain network - neurostimulation of central post-stroke pain. Nature Reviews Neurology. <i>In press</i> .
3	

②学会等における発表

発表題名 等	
<p>（発表題名、発表者名、発表した学会等の名称、開催場所、口頭発表・ポスター発表の別、審査の有無、発表年月（西暦）について記入してください。）（以上の各項目が記載されていれば、項目の順序を入れ替えても可。）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・発表者名は参加研究者を含む全員の氏名を、論文等と同一の順番で記載すること。共同発表者がいる場合は、全ての発表者名を記載し、主たる発表者名は「※」印を付して下さい。発表者名について主担当研究者には<u>二重下線</u>、担当研究者については<u>下線</u>、若手研究者については<u>波線</u>を付して下さい。 ・口頭・ポスターの別、発表者決定のための審査の有無を区分して記載して下さい。 ・さらに数がある場合は、欄を追加して下さい。 ・海外の連携機関の研究者との国際共同発表には、番号の前に「◎」印を、また、それ以外の国際共同発表については番号の前に○印を付して下さい。 	
◎ 1	※ <u>Gopal Kotecha</u> , <u>Hiroaki Mano</u> , Aya Nakae, Kenji Leibnitz, Nicholas Shenker, Masahiko Shibata, Valerie Voon, <u>Wako Yoshida</u> , <u>Toshio Yanagida</u> , Mitsuo Kawato, Maria Rosa, <u>Ben Seymour</u> . A neural biomarker for chronic pain based on decoded brain networks. The Challenge of Chronic Pain, Cambridge, March 2015, ポスター発表（査読あり）
2	※ <u>Masaki Maruyama</u> , <u>Wako Yoshida</u> , Shin. Ishii, <u>Ben Seymour</u> . Pain-related decision making: Drift diffusion modeling of behaviour and associated neural activity. The Challenge of Chronic Pain, Cambridge, March 2015, ポスター発表（査読あり）
○ 3	※ <u>Oliver Wang</u> , <u>Ben Seymour</u> , <u>Wako Yoshida</u> . Model-based and model-free pain aversion learning. The 22nd Annual Meeting of the Cognitive Neuroscience Society (CNS2015), San Francisco, March 2015, ポスター発表（査読あり）

5. 若手研究者の派遣実績（計画）

【海外派遣実績（計画）】

年度	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	合計
派遣人数	2 人	3 人 (2 人)	2 人 (2 人)	3 人

※当該年度は実績、次年度以降は計画している人数を記載

【本年度の海外派遣実績】

派遣者①の氏名・職名：吉田 和子・主任研究員

<p>（当該若手研究者の国際共同研究における役割を含めた具体的な研究活動） ヒトの脳機能画像のネットワーク解析と、痛みのバイオマーカー開発を行う。ケンブリッジ大学において、Multi-slice multi-echo シーケンス法を用いた脳画像撮像技術、機械学習によるパターン判別手法を取得し、日本および英国で収集した健常者および慢性疼痛患者の脳画像データに適用する。 （具体的な成果） 大阪大学およびケンブリッジ大学で収集された、健常者および慢性腰痛患者の安静時における脳機能画像を解析し、英国で開催された痛みの国際会議で発表した。 痛みに基づく意思決定システムの動的メカニズムを調べるための行動課題を考案・実装し、ヒト行動実験を行った。 ケンブリッジ大学に派遣し、最新の MRI 撮像手法についての情報収集を開始した。</p>				
派遣先 (国・地域名、機関名、部局名、受入研究者)	派遣期間			合計
	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	
ヨーロッパ・英国、ケンブリッジ大学、 行動臨床神経科学研究所・Ed Bullmore	25 日	300 日	330 日	655 日

派遣者②の氏名・職名：眞野 博彰・有期技術員

<p>（当該若手研究者の国際共同研究における役割を含めた具体的な研究活動） ヒトおよび小動物の安静時脳機能画像を収集し、脳内ネットワーク解析を行う。ケンブリッジ大学にて、ネットワーク解析技術および MRI の撮像手法とデータの収集技術を習得し、大阪大学の設備に適用する。学習による痛覚関連のネットワーク変容を調べるため、脳画像データと行動データを関連付ける計算モデルを開発する。 （具体的な成果） 痛みの脳内ネットワーク研究について情報収集を行い、国際論文誌に総説論文を発表した。 大阪大学およびケンブリッジ大学で健常者および慢性腰痛患者の安静時脳機能画像データを収集し、試験的な判別解析を行った。解析結果を、英国で行われた痛みの国際会議で発表した。 学習による痛覚情報処理の脳内変化を調べるための行動学習課題を考案し、実験に組み込んだ。 ケンブリッジ大学に派遣し、ネットワーク解析技術に関する情報収集を開始した。</p>				
派遣先 (国・地域名、機関名、部局名、受入研究者)	派遣期間			合計
	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	
ヨーロッパ・英国、ケンブリッジ大学、 行動臨床神経科学研究所・Ed Bullmore	18 日	335 日	0 日	353 日

6. 研究者の招へい実績（計画）

【招へい実績（計画）】

年度	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	合計
招へい人数	2 人	1 人 (0 人)	5 人 (1 人)	7 人

※当該年度は実績、次年度以降は計画している人数を記載

【本年度の招へい実績】

招へい者①の氏名・職名：Valerie Voon・講師

<p>（当該研究者の国際共同研究における役割を含めた具体的な研究活動） トランスレーショナルバイオマーカーの開発に向けてヒトおよび小動物の画像解析手法を指導する。初年度に来日し、大阪大学の小動物 MRI の見学およびヒト用 MRI 装置による撮像に立会い、撮像方法、データの出力方法について議論する。最終年度にはトランスレーショナルバイオマーカーについての知見を成果発表シンポジウムにて発表する。</p> <p>（具体的な成果） 大阪大学に滞在し、脳情報通信融合研究センターの MRI 実験環境を観察しながら、ノイズの影響を受けにくい最新の撮像技術について指導した。また、日本側メンバーとデータの出力と解析方法について打合わせを行い、安静時における脳活動研究および免疫システムとの関連について議論を重ねた。</p>				
招へい元（機関名、部局名、国名）及び 日本側受入研究者（機関名）	招へい期間			合計
	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	
大阪大学、脳情報通信融合研究センター、 日本、ベン・シーモア（大阪大学）	7 日	0 日	10 日	17 日

招へい者②の氏名・職名：Annemieke Aspergis-Schoute・研究員

<p>（当該研究者の国際共同研究における役割を含めた具体的な研究活動） ヒトおよび動物の痛みと不快感に基づく行動の実験課題および解析手法を指導する。初年度に来日し、脳情報通信融合研究センターが大阪大学で開催する国際会議に座長として参加し、痛みに基づく行動変容に関して議論する。</p> <p>（具体的な成果） 大阪大学に滞在し、脳情報通信融合研究センターが主催する、痛みをテーマとした国際会議に座長として参加した。行動の変容に関連する脳内ネットワークに関する最新のイメージング研究について情報交換を行い、共同研究の具体的な方向性について議論した。</p>				
招へい元（機関名、部局名、国名）及び 日本側受入研究者（機関名）	招へい期間			合計
	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	
大阪大学、脳情報通信融合研究センター、 日本、ベン・シーモア（大阪大学）	3 日	0 日	0 日	3 日

7. 翌年度の補助事業の遂行に関する計画

※ 補助事業が完了せずに国の会計年度が終了した場合における実績報告書には、翌年度の補助事業の遂行に関する計画を附記すること。