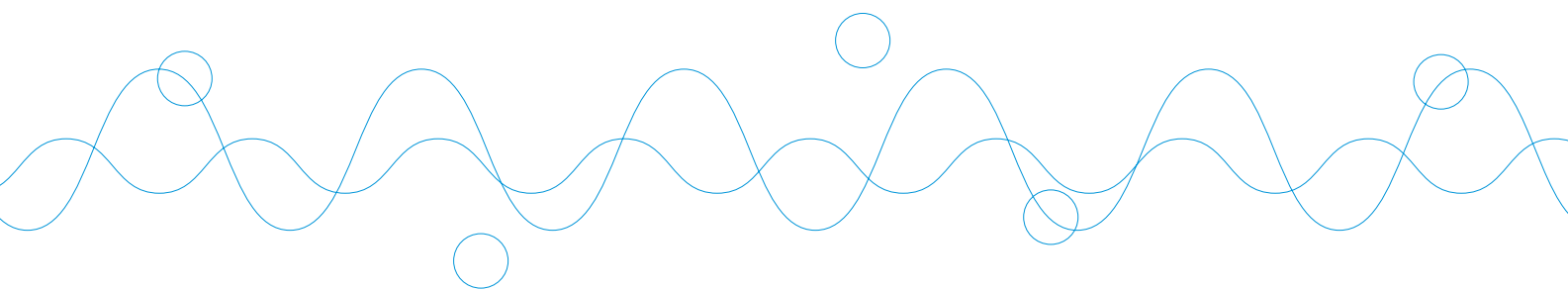


ATTAATC A AAGA CCTAACT CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT
CTCGCC AATTAATA
TTAATC A AAGA CCTAACT CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAAC
TGA CCTAACT CTCAGACC

戦略プログラム 認知ゲノム —脳の個性の理解と活用—

0101 000111 0101 00001
001101 0001 0000110
0101 11
0101 000111 0101 00001
001101 0001 0000110
0101 11
00110 11111100 00010101 011



戦略イニシアティブ

国として大々的に推進すべき研究で、社会ビジョンの実現に貢献し、科学技術の促進に寄与する

戦略プログラム

研究分野を設定し、各チームが強調、競争的に研究することによって、その分野を発展させる

戦略プロジェクト

共通目的を設定し、各チームがこれに向かって研究することによって、その分野を発展させると同時に共通の目的を達成する

エグゼクティブサマリー

本戦略プログラム「認知ゲノム」は、ヒトゲノム解析と脳イメージングの融合研究と脳の個性を研究するモデル実験系とを組み合わせ、「一人ひとりの考え方が違う」というこの誰もが知っているがまだ科学的な根拠が示されていない問題の解明を目指す。「ひきこもり」や「切れやすい」といった現象の増加、また、認知症、自閉症、統合失調症、うつ病などの精神神経疾患は、将来ますます顕在化する社会的に重要な問題であると認識されている。これらの現象は、いずれも人の脳内活動の結果現れてくるものであり、問題の本質を解明し解決するには一人ひとりの脳の差異（脳の個性）が生じる仕組みを明らかにすることが必要である。

脳の個性は異なるゲノム情報に基づき異なる環境・経験を経て形成される。近年の科学技術の発展から、この脳の個性に迫る2つの大きな進展が見られた。一つはヒトゲノム研究であり、もう一方は脳イメージング研究である。ヒトゲノム研究の進展に伴い、個人や人種ごとのゲノムの違いに関する膨大な情報が蓄積されてきており、その解析手法についても著しい向上が図られてきている。脳イメージング技術の進歩により、生きた人の脳の微細な構造を画像化したり、脳内の神経活動や低分子化合物の挙動のモニタリングが可能となってきた。その結果、両者はともに一人ひとりの行動や意識に関する研究、あるいは精神神経疾患研究と強く関連してきている。

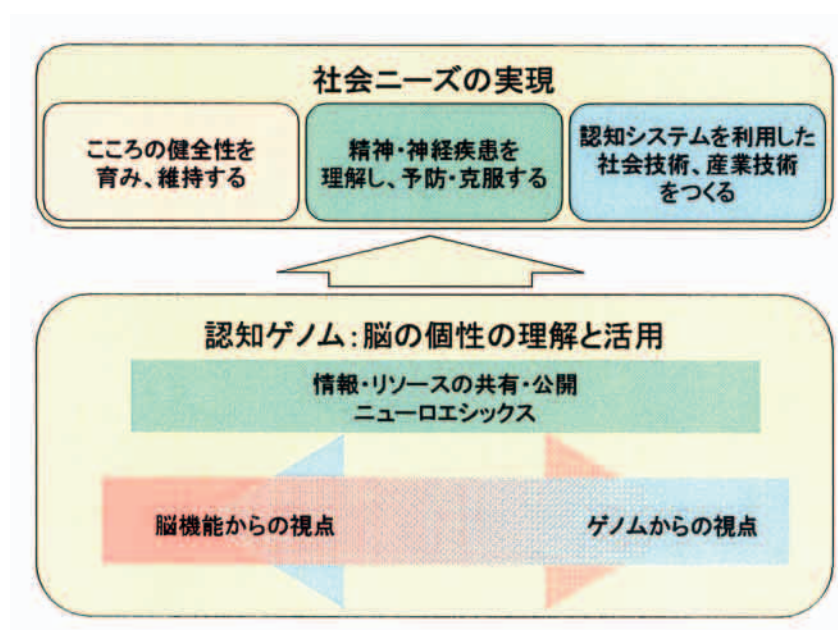
これまでの研究では、個人差を排除した上で共通に見られる現象を取り上げ、その神経メカニズムの解明に目が向けられてきた。本提案では、ヒトゲノム研究と脳イメージング研究の融合を促進することで、これまで注意の払われなかった個体の行動のゆらぎや個体間の行動様式の違いを含む脳の個性の出現機構を解明し、個性が関わる社会的問題の解決に資する「脳の個性」の指標を探索・同定し、また、その解析やツールの創出を目指す。

具体的には、ゲノムコホート（ゲノム疫学）研究とヒト脳機能の解析研究から、例えば判断力に対応した遺伝子変異や脳内活動パターンの差異などといった、脳の個性の指標（認知バイオマーカー）を探索し、その指標を手がかりに作成したモデル動物等を利用して、その認知バイオマーカーの検証を行う。モデルを用いた検証の過程で得られる新たな指標候補や開発された解析技術を再度ヒトに適用し、こうしたヒトでの研究とモデルを用いた研究のサイクルを回すことにより、個性の指標の精度や信頼性を高め、個性が出現する機序を明らかにする。

戦略プログラムを有効に推進するためには、ゲノム研究と脳イメージング研究における新たな技術開発を促進し、研究の過程で得られる遺伝子変異や脳活動パターンなどの情報やモデル動物・生体試料などのリソースの品質を高め、それを共有することにより、研究の効率化を図ることが重要である。特に、情報・リソースを共有し公開することは、研

究の加速とともに知識を社会に還元し波及効果を高めるためにも必要不可欠である。また、アジア諸国及び欧米諸国と情報やリソースの共有を図る枠組み作りも重要である。一方、人のこころの問題に踏み込む研究であり、倫理的な問題（ニューロエシックス）に十分配慮し、社会的なコンセンサ作りが当然必要である。また、そのような場に客観的なエビデンスとして「認知ゲノム」の成果そのものも還元される仕組みを形成することが重要である。

本研究開発提案で得られる認知バイオマーカーや種々の解析技術といった成果は、現在はもとより将来的に社会的重要性が加速度的に増加する“こころ”に関する問題や“精神神経疾患”といった問題を解決する応用技術の開発に活用されることが望まれる。こうした諸問題に対応に時間を要するため、早急に取り組みを開始する必要がある。一方、多くの科学技術が人々と緊密な接点を持つようになり、様々な環境・情報を介して人のこころに影響を及ぼし、また、精神活動を検知して外部に発信する技術開発が今後更に要求されてくる。このような人と密接に関連した科学技術や社会システムの有効で安全な発展にとっても本戦略プログラムの成果として得られる情報・ツールが活用されるものと期待される。



目 次

エグゼクティブサマリー	i
第1章 提案する研究の内容	1
● 認知ゲノムとは	3
● 脳の個性の指標となる認知分子マーカーと認知機能マーカーの同定	3
● 認知バイオマーカーを検証するモデルの作成とそれを用いた解析	3
● 情報とリソースの共有	4
第2章 研究投資する意義	5
● 脳機能の理解の促進と解析手法の発展	7
● 他の疾患研究に対するゲノムコホート情報の提供	7
● 開発したモデル動物・モデル細胞の他のライフサイエンス研究への活用	7
● こころの健全性の育成・維持	7
● 精神神経疾患の理解・予防・克服	8
● 認知システムを活用した社会技術・産業技術の開発	8
● ニューロエシックスへのエビデンスの提供	8
第3章 具体的な研究開発課題	9
● 認知バイオマーカーの探索・同定	11
・ 認知分子マーカーの探索・同定	11
・ 認知機能マーカーの探索・同定	12
● 認知バイオマーカー検証モデルの作成	12
● モデルによる認知バイオマーカーの解析・検証	13
● 情報・リソースの共有化技術	14
第4章 研究開発の推進方法	15
● 研究開発関連情報・リソースの共有	17
● 精神・神経機能に関わる疫学調査の推進方法	17
● 認知分子マーカー関連遺伝子改変マウスの作成・管理・配布	18
● 脳表現型解析プラットフォーム	18
● 倫理面での社会的コンセンサスの形成	19
● 社会へ還元するための応用研究への展開	19
第5章 科学技術上の効果	21
● 脳機能の理解の促進と解析手法の発展	23
・ 脳研究への認知バイオマーカーの活用	23
・ 脳研究へのモデルの活用	23
● 精神・神経疾患以外の疾患研究に対するゲノム疫学情報の提供	23
・ 既存疾患研究への情報提供	23
・ 新たな疾患研究領域の創出・発展	23

● 開発したモデル動物・モデル細胞の他のライフサイエンス研究への活用	24
・ 認知分子マーカー関連遺伝子改変動物の他分野への活用	24
・ 遺伝子破壊の時期・局在制御可能マウス作成用のドライブマウスの提供	24
・ 社会科学への貢献	24
第6章 社会・経済的効果	25
● こころの健全性の育成・維持	27
● 精神神経疾患の理解・予防・克服	27
● 認知システムを活用した社会技術・産業技術の開発	28
● 参考：精神・神経疾患の社会的コスト、及び、健康寿命に関連した統計資料	28
第7章 時間軸に関する考察	31
● 正常なこころの個性に関する研究	33
● 神経疾患研究	33
● 精神疾患研究	34

第1章 提案する研究の内容

第1章 提案する研究の内容

認知ゲノムとは、ヒトゲノム研究と脳イメージング研究を融合することにより、一人ひとりが違う感情や考えをもっているといった脳の個性の出現機構を明らかにし、その成果をこころの健全性の育成・維持、精神神経疾患の理解・予防・克服、あるいは、認知システムを活用した社会技術・産業技術の開発に資することを目的とした研究領域である。

近年、脳の個性に迫る2つの大きな進展が見られた。一つはヒトゲノム塩基配列解読を含むゲノム研究の進展であり、二つめの進展は、脳のイメージング技術の多様化や精度等の向上である。

ヒトゲノム配列の解読は、ヒトという種の共通の属性を明らかにするとともに、SNPs情報など一人ひとりの異なる個性に分子レベルから踏み込む起点となった。脳もゲノム情報にもとづき形成され、ゲノムの持つ一人ひとりの違いが脳の個性に反映される。しかしながら、その個性の形成は、ゲノム情報のみではなく経験等の様々な環境要因によって大きく影響を受けることが知られている。環境要因による生物学的影響の一つとしては、ゲノム自身の後天的な変化であるエピジェネティックな修飾も明らかになってきている。

脳イメージング技術の進展では、核磁気共鳴画像（MRI）による生きた脳の微細構造や活動の可視化、陽電子放射断層撮影法（PET）等による化学物質の脳内動態の定量的計測などにより、一人ひとりの脳で生

じている異なる応答を解析することが可能となってきた。

脳の個性の指標となる認知分子マーカーと認知機能マーカーの同定

「認知ゲノム」では、脳イメージングを環境要因を加味したゲノムコホート（疫学）や生体試料中の生体分子の解析等に取り入れることにより、個性に関わる遺伝子や生体分子そのもの、あるいはそれを組み合わせた多数の分子の発現パターン等といった脳の個性の物質的指標（認知分子マーカー）を探索し同定する。また、精神・神経機能に関与すると考えられる分子マーカーをもとに被験者を分類し、脳イメージング、及び、従来の認知科学的試験等による解析を行い、特定の分子マーカーと関連した脳活動パターンを脳の個性の機能的指標（認知機能マーカー）として探索し同定する。こうした個性を反映する指標としての認知バイオマーカー（認知分子マーカー、及び、認知機能マーカー）を明らかにすることが、本「認知ゲノム」戦略プロポーザルの重要な目標である。

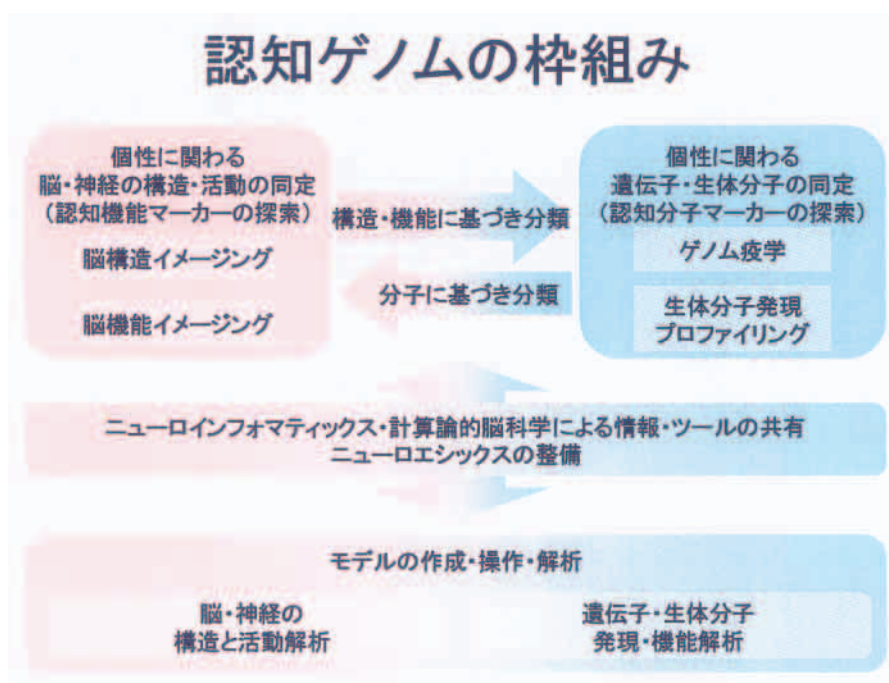
認知バイオマーカーを検証するモデルの作成とそれを用いた解析

人において同定された認知バイオマーカーの信頼度を高め、またその脳機能における役割を明らかにするために、認知バイオマーカーを評価可能なモデルを作成する。モデルは主として認知分子マーカーに関連

する遺伝子の改変動物や改変細胞、あるいは、認知機能マーカーを反映する動物モデルや組織モデル等であるが、認知分子マーカーあるいは機能マーカーの情報を利用した計算機上でのモデル作成も含まれる。作成したモデルに対して操作を加えることにより引き起こされる脳各部位における生体分子の発現パターンの解析や、脳の構造・機能イメージング、脳内の神経細胞や神経回路の活性測定を行うことにより、認知バイオマーカーの脳機能における役割を明らかにするとともに、ヒトにおけるその指標の妥当性を高め、あるいは、制限条件を明らかにする。また、モデルを用いた解析から新たに見いだされた認知バイオマーカー候補については、ヒトでの検証系に再度戻してその評価を行う。

情報とリソースの共有

ゲノム解析と脳イメージングを横糸に、ヒトにおける認知バイオマーカーの探索とモデルにおけるその評価を縦糸にして本提案は進められる。従って、それぞれの研究から得られる認知バイオマーカーやモデル動物等の情報・リソースを標準化し有効に共有することが、本提案を効率的、効果的に推進するためにはきわめて重要である。認知バイオマーカーの情報や計算機モデル等の共有については現在始まりつつあるニューロインフォマティクスがその役割を果たす。モデル動物やモデル細胞の共有化を有効に機能させるためには、作成・解析手法の標準化を図ることが必要である。死後脳等のヒト生体試料についても、診断情報等の規格を整備し、試料と情報の有機的な連結が求められる。



第2章 研究投資する意義

第2章 研究投資する意義

脳機能の理解の促進と解析手法の発展

脳・神経の機能に重要であると考えられている分子が、どのように神経回路や脳の活動に関与し、最終的には思考を含む我々の行動として現れてくるのかを知ることは現状では困難である。本「認知ゲノム」の成果として得られる認知バイオマーカーは、脳内の神経活動と関連づけられ、更に、それに伴う高次の認知機能と関連づけられた生物学的指標である。分子、細胞、回路、脳の活動から行動までの異なる階層を対象に進められている脳・神経科学研究の発展に、この認知バイオマーカーが活用されるものと期待される。

また、成果として得られる動物モデルやコンピュータ上のモデルも、有用なリソースとして個々の脳・神経研究で利用可能である。更に、新たに開発される脳イメージングをはじめとする解析手法は汎用性が高く、脳・神経研究全般で広く活用される基盤的な技術となることが期待される。

他の疾患研究に対するゲノムコホート情報の提供

認知バイオマーカーを探索するために実施する子供の発達過程や精神神経疾患に関するコホート調査で得られる情報は、他の疾患研究に対しても有用な情報を提供する。

更に、本研究により得られるコホート情報は、精神状態と各種疾患との関連を対象とする新たな疾患研究領域の創出・発展に

貢献するものと考えられる。「病は気から」という言葉にも象徴されるように、現実に精神状態が多くの疾患に対して影響することが知られている。また、いくつかの疾患や治療に使用される薬剤等により、うつ症状などの精神疾患が高頻度に併発することもよく知られている。しかしながら、そういった現象のメカニズムについての理解は非常に乏しく、精神と肉体の連関という古くて新しいテーマを生物学的観点から解明する研究領域への展開が期待される。

開発したモデル動物・モデル細胞の他のライフサイエンス研究への活用

本「認知ゲノム」の成果として得られる認知分子マーカーは、体の他の組織で機能している遺伝子も含まれると考えられる。それらの遺伝子を破壊したり改変した遺伝子組換え動物は、当然脳以外の組織を対象とするライフサイエンス研究においても有用なリソースとなる。また、遺伝子組換えの時期や局在を制御できる汎用性の高いCreマウスを各種作成するため、「認知ゲノム」以外で作成されたflox型の遺伝子組換えマウスと掛け合わせることで、多様なモデルマウスを効率的に作成することが可能となり、既に作成されている組換え動物をより有効に活用することに貢献出来る。

こころの健全性の育成・維持

「ひきこもり」や突然「切れる」といった“こころ”の問題が社会的に注目され、

その適切な対応が求められている。従来、こころの問題については行動の主観的評価や問診票などによる調査に頼っており、主観的な影響や間接的な情報であるため、共通のエビデンスに基づいて議論を行ったり、対策に踏み込むことが困難であった。本「認知ゲノム」の成果として得られる認知バイオマーカーは、より客観的な生物学的指標として、このようなこころの健全性の育成・維持のための方策作りや技術ツールの開発において、重要な役割を果たすものと期待される。

精神神経疾患の理解・予防・克服

高齢化に伴う認知症の増加や、現代社会のストレス等が引き金と考えられるうつ病を始めとする精神障害への速やかな対応が望まれるところである。精神・神経疾患とゲノムとの関係性に関する検討はこれまでも多数行われており、家族性アルツハイマー病などの単一遺伝子疾患の一部はその成果として病因遺伝子の解明にまでたどり着き、その治療法の開発へと進んでいる。

しかしながら統合失調症などの精神障害はもとより、おそらく多遺伝子疾患と考えられる孤発性のアルツハイマー病等については、未だ十分な成果が得られていない。本「認知ゲノム」で得られる認知バイオマーカーは、このような未解決な難病の診断・治療・予防手段の開発に展開できるものと考えられる。更に、本提案実施の過程で得られる各種モデルは、治療薬や治療法のスクリーニング系として重要な役割を果たすことが期待できる。

認知システムを活用した社会技術・産業技術の開発

現代社会は、ますます情報や機器自体が人と密接に関連するようになってきている。そのような機器においては、注意力の欠如や疲労などを外部システムにより補助する機能の開発などが求められる。また、脳の機能解析から人の意思決定の傾向やそのゆらぎを把握し、経済活動等の枠組み作りに活用しようとする神経経済学(neuroeconomics)などの研究分野が生まれつつある。認知バイオマーカーは、このような人のこころの状態に対応する社会技術や産業技術の開発を伸展させるためには必要不可欠な要素である。

ニューロエシックスへのエビデンスの提供

認知ゲノムで実施される研究は、人の心に踏み込む研究であり、初期の段階から倫理面(ニューロエシックス)に十分配慮することが求められる。研究段階での被験者等に関する十分な配慮とともに、将来の社会への展開について社会的コンセンサスを獲得する議論を積み重ねていくことが必要である。

認知システムを活用した社会技術や産業技術の開発に際しても、今後このようなニューロエシックスへの社会的関心は高まってくるものと考えられる。この問題に対するコンセンサスを形成するための客観的な指標として、認知バイオマーカーは重要な役割を担うものと考えられる。

第3章 具体的な研究開発課題

第3章 具体的な研究開発課題

本「認知ゲノム」提案の有効な推進には、認知バイオマーカーの探索とその検証が共通の情報とリソースを介して、相互に連携することが重要である。この連携の中で、精度が向上した情報とリソースが増加し、例えば、社会が求める適切な養育や教育方法の作成、精神神経疾患の予防に資する社会環境の整備や根拠に基づく診断・治療技術、人に優しい機械や社会システム等の開発を大きく推進することが期待される。

認知バイオマーカーの探索・同定

認知分子マーカーの探索・同定

「認知ゲノム」では、脳イメージングを疫学調査等によるゲノム解析、あるいはゲノム情報から派生する生体分子の解析と組み合わせることにより、個性に関わる遺伝子や生体分子そのもの、あるいはそれを組み合わせた多数の分子の発現パターンとヒトの行動、思考の特徴との関連を明らかにする。

具体的な研究開発課題例

- 生前の医療情報と実際の脳組織でのエピジェネティックな変化、DNA損傷による影響、またその結果としての発現プロファイルなどの情報を融合したゲノムコホート
- 患者及び正常者由来の株化リンパ球を用いた遺伝子発現プロファイルの網羅的検索による関連候補遺伝子の同定
- 大規模コホート被験者数の設定のための一卵性双生児解析によるゲノム寄与率の

推定

- 一卵性双生児解析によるエピジェネティックな変化の個性への影響評価
- 脳機能イメージング等の中間表現型を用いたゲノム解析
 - 米国を中心に先鞭が付けられているが、大きな問題点は米国では人種的に多様な集団を対象にせざるをえず、日本という人種的により均一性の高い集団を対象にできる利点は大きい。
- 神経栄養因子等の脳発達、神経可塑性に関連した遺伝子多型と脳機能イメージングや認知学習評価結果との関連解析
- 抗精神病薬反応性の薬理遺伝学的検討
- 心理社会的調査によるコホート研究と複数のうつ病関連候補遺伝子についての臨床分子遺伝学的評価
- 脳発達期における栄養、運動、感染などの環境因子とゲノム情報の相互作用解析
- 環境要因によって発症する疾患（PTSD等）の脆弱性に関わる遺伝要因解析
- 特定の認知能力発揮に関係する脳領域の活動対する遺伝子の影響の分析
- 脳機能画像を利用して特定の脳領域における薬理学的メカニズムと遺伝子背景の関連解析
- 認知機能に影響するゲノム中の遺伝子重複等量的変化の検出
- ファジーニューラルネットワーク手法などを用いた多因子を同時的かつ多面的に解析するバイオインフォマティクス手法の開発と利用

認知機能マーカーの探索・同定

精神・神経機能に関与すると考えられる分子マーカーを指標に分類した被験者を対象に、脳イメージング、及び、従来の認知的科学的指標による解析を行い、特定の分子マーカーと関連した脳活動の同定（認知機能マーカーの同定）を行う。これまでの認知機能の評価は課題に対する正答率と反応時間、あるいは、気質評価の場合は自己申告型の質問紙にもとづいた点数が指標であり、関連する因子が多いため被験者間のばらつきが大きく検出力が弱いため多くの被験者が必要であった。脳機能イメージングを指標とした場合、より少人数で差異を検出することが可能である。

具体的な研究開発課題例

- 認知機能に関する脳領域の構造・活動の個人の遺伝子差による影響評価
- イメージングによる脳発達の大規模なコホート研究
- 連続量として定量化される行動・認知測定結果に対応する認知バイオマーカーの探索
- 細胞生物学的な検討によりシナプス形成に影響を与えることが立証されている蛋白質の遺伝子多型が認知機能に与える影響評価
- 行動のゆらぎ（同じ状況の下でも異なるひとりひとりの行動や判断や、同一人物が同じ状況下に異なる行動をとること）に対応した脳内活動の同定
- 計算論を用いて認知の個体差をもたらす分子と脳活動が持つ機能を調べる研究
- MRSを用いた脳の化学組成解析と脳活動解析

- 脳領域間の機能的連関解析
- 遺伝子多型が複数の認知機能に与える影響の網羅的な関連解析
- カテゴリー化された指標ではなく連続的な指標による診断分類の開発
- 統合失調症の診断、抗精神病薬治療後の症状評価、認知機能評価とMRIによる計測による脳内各部位の体積との連関解析
- 認知機能に対する遺伝情報の効果を脳画像情報解析により検出する、高感度な問題設定・限定化の技術開発
- 脳画像情報に基づく脳活動を指標とした少数被験者の遺伝情報に基づく認知機能の有意差検出技術の開発
- 超高磁場MRI装置を用いる迅速認知脳活動計測

認知バイオマーカー検証モデルの作成

人において同定された認知バイオマーカーの信頼度を高め、またその脳機能における役割を明らかにするために、認知バイオマーカーを評価できるモデル系の作成を行う。モデルは主として認知分子マーカーに関わる遺伝子の改変動物や細胞、あるいは、認知機能マーカーを反映する動物モデル等であるが、分子マーカーあるいは機能マーカーの情報を利用した計算機上でのモデル作成も含まれる。

具体的な研究開発課題例

- 認知分子マーカー関連遺伝子の発現をモニターできるプローブ遺伝子導入モデル動物の作成
- 脳機能関連遺伝子のCre/loxシステムによる時期・部位特異的遺伝子改変マウスの作成

- RNA干渉による部位特異的な生体機能分子の発現抑制モデル動物の作成
- ウイルスベクターによる分子マーカー強制過剰発現動物の作成
- ショウジョウバエ、線虫等の高効率に機能スクリーニング可能な系における認知分子マーカー関連遺伝子組換え動物の作成
- 脳内の遺伝子発現量を外部から操作可能なモデル動物の作成
- 個々の患者嗅上皮の生検材料から、患者個々のパネルとしてのヒト由来の神経細胞（オーダーメイド神経細胞）の確立
- 神経及びグリア細胞による局所神経回路モデルの作成
- 認知機能マーカーを反映させた個性や行動に多様性のあるロボットの開発

モデルによる認知バイオマーカーの解析・検証

作成したモデルに操作を加えることにより引き起こされる生体分子のプロファイリング変化の解析や、脳の構造・機能イメージング、脳内の神経細胞や神経回路の活動計測を行うことにより、認知バイオマーカーの脳機能における役割を明らかにするとともに、ヒトにおけるその指標の妥当性を高め、あるいは、制限条件を明らかにする。また、モデル系において新たに見いだされた認知バイオマーカー候補については、ヒトでの検証系に再度戻しその評価を行う。

具体的な研究開発課題例

- 脳内の部位特異的に認知分子マーカーの発現量を抑制または増加させたモデル動物を用いた行動や脳組織の形態・機能の変

- 化、生体分子発現パターンの変動の解析
- マウス系統間の脳構造の顕著な違いと記憶・学習能力の差異との関連を分析、及び、それに対応する遺伝子、生体分子発現プロファイルの検出
- オーダーメイド神経細胞の遺伝子操作による形態・機能変化の解析
- オーダーメイド神経細胞の薬物応答性とその細胞が由来する患者の薬物応答性との関連解析
- 精神疾患モデルマウスを用いた機能代償的ブレインマシンインターフェース（BMI）による脳内電気刺激手法の開発
- 脳部位ごとや、よりマイクロなレベルでは神経細胞の種類ごとに発現が異なる認知分子マーカーのマップの作成
- モデル動物での神経機能の非侵襲的なりアルタイムの計測法の確立
- オプティカル・コヒーレンス・トモグラフィ技術（OCT）等を用いた神経活動のゆらぎをマイクロ（分子）からマクロ（脳全体）に至る異なる空間スケールで計測する技術開発
- 近赤外領域の光を使った非侵襲形態学的3次元イメージング技術開発
- より多くの部位からの神経応答記録により変数が多くなったデータを適切に解析するためのプログラムの開発
- In vivoパッチクランプ記録による脳内単一細胞活動の解析
- 二光子励起法やファイバースコープを用いた脳内単一細胞イメージング
- テレメトリーシステムを用いたモデル動物からの運動中の脳内神経活動解析

- 霊長類を用いた様々な認知機能が脳のどの領域に局在しているかを問う、いわゆるBrain Mappingと遺伝子発現解析との統合研究
- 脳内での分子レベルの現象をfMRIにより検出する技術開発（プローブ開発他）
- 臨床へのブリッジングを目指した動物用MRI、PET解析

情報・リソースの共有化技術

脳・神経の各レベル（分子、細胞、回路、領域、システム）を共通の言語（用語）やオントロジーで体系化する。

具体的な研究開発課題例

- 遺伝子改変マウスの行動・認知機能に関する表現型の標準化
- 脳で発現する遺伝子と行動・認知活動や脳内の形態・機能との関連の網羅的かつシステムティックなデータベース化
- 神経細胞のタンパク質機能マップへのSNP情報の連結データベースの作成
- 認知分子マーカー関連SNP情報の蛋白質立体構造上のマッピング
- 疾患情報を付加したオーダーメイド神経細胞バンク

第4章 研究開発の推進方法

第4章 研究開発の推進方法

研究開発関連情報・リソースの共有

個別の研究課題や研究グループで得られた情報やリソースを積極的に効率よく共有し、適切に提供する。

● 情報の共有

- DNA配列、二次元・三次元画像情報、問診票、薬物反応性、電気生理学的特性、計算機シミュレーションソフトウェア他、非常に多種類の様式の異なるものを取り扱う必要があり、それぞれのフォーマットの標準化を図るための共同体制を構築する。
- このためには、現在進められつつある国際的な枠組みであるニューロインフォマティクス基盤プラットフォーム等を活用し、情報の共有を図る。

● リソースの共有

- 対象となるリソースとしては、DNA、合成化合物、生検試料、細胞株、遺伝子組換え動物、死後脳などがある。既存の施設やプロジェクト等を整理・拡充すると共に、研究開発費の配分機関と連携することにより、同一のリソースに研究費が重複しないよう、適切に管理する。

精神・神経機能に関わる疫学調査の推進方法

● 症例情報の集中的な管理・分析を行う拠点形成

- 精神・神経疾患患者や正常人の死後脳を系統的に取得し臨床情報及び遺伝子情報を付加した脳バンクを整備する。
- 疾患ごとに専門性を有した拠点を整備

する。

- 症例の収集・分析方法を標準化する。
- 人材の教育システムを構築する。

● 症例情報の国際的相互利用

- 収集サンプルを海外の研究者も含めてアクセス可能なものとする。

例：米国NIHのNIMHの場合は、有償にてサンプル入手が可能。

- 公開することにより、研究の質の向上、維持が図られ、長期的には国際的信頼を獲得することができる。

● ゲノムコホートのフィールドの設定

- 認知機能の疾患は成人以降に出現することが多く、コホート調査のフィールド設定には高齢者比率が高い地域を選定する。

- 人口移動の少ない定点を設定し、10年を目標として、医療情報、環境情報の集積を図る。

- 国は主として、このゲノムコホートのフィールドの設定と、基礎的なデータのサンプリングを中心に行う。

- 集積した情報は、製薬会社や健康増進機器開発メーカーなどの製品開発において重要な基礎データとなると考えられるので、これら民間企業に有償で提供する。

- 健康情報の提供等を含めた地域に対する利益誘導型のシステムで実施する。

- 大学教育病院で新たに患者のリクルートを行い、正確な統一された基準で臨床情報を集める。

- 臨床心理の情報を体系的に収集する。

認知分子マーカー関連遺伝子改変マウスの 作成・管理・配布

- 遺伝子改変マウスの作成状況を集中管理する。
 - 遺伝子改変マウス研究は、陽性の結果が得られない場合は公表されにくいというパブリケーションバイアスが生じやすい。その結果生じる同様なコンセプトの遺伝子改変マウスを複数の研究室で独自に作成し解析するという無駄を減少させるために、作成状況を集中的に管理する体制を整備する。
- 遺伝子改変マウス作成に関する既存の施設、組織の拡充とベンチャー企業の積極的な参入を促進する。
 - 新たに大がかりなセンターの設立は目指さない。
 - 効率化とコスト削減を図る。
 - 中国を始めとするアジア諸国の研究機関との連携やベンチャー企業の育成などは、コスト削減に資するばかりでなく欧州連合や北米に対抗する第3の核を今後模索する上でも重要である。
- マウスの保存、維持、分与に関する業務についても、理研BRCなど既存の施設の拡充により対処する。
- 参加する条件として公開を義務付け、特許権を本プロジェクト母体となる組織との共有の形にする。
- 公的な管理と公平性のある判断の下でリソースの共有を図るヘッドクォーターを設置する。

脳表現型解析プラットフォーム

- 作成されたモデル動物の一次的行動及び認知機能をスクリーニングするフェノタイプピングサイトを複数箇所設ける。
 - フェノタイプピングサイトでは、既存の標準化された技術でシステムティックに解析し、均一な条件でのデータ収集を行ないデータベース化していくことに注力する。
 - フェノタイプピングサイトは数カ所にとどめ、データの均質性を維持することが重要である。データの均質化により広く各研究者が利用できる共有データを増加させ、また、同一の解析を行うことを極力排除することで研究費の効率的な運用を図る。ただし、適度にクロスチェックを行いデータの品質を維持・向上するためには、単一の拠点のみに集約することは望ましくない。
 - 米国では各所にフェノタイプピングサイトが出来ており、マウスの表現型解析が進んでいる。しかしサイト間の統一性があまり考えられておらず、各所独自のプロトコルで解析を進めているため、標準化されていない問題点が指摘されている。
- 高額機器・先端技術の共有化を図る。
 - 国内では、fMRIに関してはA T R、PETに関しては放射線総合医学研究所などが、機器と技術のオープン化を実践し始めている。

倫理面での社会的コンセンサスの形成

- 研究開発とその利用に関する倫理基準を作成する。
- 被験者、生体試料提供者へのインフォームドコンセント、及び、個人情報保護体制を整備する。
- 認知機能マーカーの計測・解析・操作技術による個人のこころの内面や過去の経験を読み取る、いわゆるマインドリーディングや、こころを操作するマインドコントロールに関する倫理面での社会的コンセンサスを形成する。

社会へ還元するための応用研究への展開

- 得られた知見を創薬分野に展開するため

に、化合物として具現化することを目指してケミカルバイオロジー研究との連携を推進する。

- 個別化医療と原因療法の開発につながるために、認知バイオマーカー情報やスクリーニング用のモデル系をライセンス化し、企業等に提供する。
- 精神疾患治療法及び予防的治療法に関する治験システムを整備する。
- 心理学、社会教育学との連携を図り、こどもの養育、教育システム開発を目指す。
- 認知バイオマーカー及びその計測技術をヒューマンインターフェースに関わる産業技術開発に応用する産学連携を推進する。

第5章 科学技術上の効果

第5章 科学技術上の効果

本研究で直接得られる科学技術上の成果としては、こころの一面をとらえる指標としての認知バイオマーカーが得られること、また、その認知バイオマーカーを検出・解析するための装置やソフトウェア、あるいは脳機能解析用のモデル動物・モデル細胞などのリソースなどがある。

脳機能の理解の促進と解析手法の発展

脳研究への認知バイオマーカーの活用

脳・神経系の機能に重要であると考えられている分子が、どのように神経回路や脳の活動に関与し、最終的には思考を含む我々の行動として現れてくるのかを知ることが現状では困難である。本「認知ゲノム」の成果として得られる認知バイオマーカーは、脳内の神経活動と関連づけられ、更に、それに伴う高次の認知機能と関連づけられた生物学的指標であり、分子、細胞、回路、脳の活動から行動までの異なる階層で進められている脳・神経科学の研究を融合し発展させることが期待される。

特に、高次機能に関連することが保証された認知バイオマーカーを活用することで、意味のある生体分子の機能や特定の神経細胞活動等にフォーカスした研究を展開でき、脳機能を理解する科学技術開発をより効果的に推進できるものと考えられる。

脳研究へのモデルの活用

成果として得られる動物モデルやコンピュータ上のモデルは、有用なリソースとして個々の脳・神経研究で利用可能である。

更に、新たに開発された脳イメージングをはじめとする解析手法は汎用性が高く、脳・神経研究全般で広く活用される基盤的な技術となることが期待される。

精神・神経疾患以外の疾患研究に対するゲノム疫学情報の提供

既存疾患研究への情報提供

認知バイオマーカーを探索するために実施する子供の発達過程や高齢者の精神神経疾患に関する疫学調査で得られる情報は、他の疾患研究に対しても有用な情報を提供する。特に高齢者に対する疫学調査データは、加齢や老化研究、あるいはリハビリテーション研究等の今後重要となる研究領域に対し貴重な情報を提供する。

新たな疾患研究領域の創出・発展

本研究により得られる情報は、精神状態と各種疾患との関連を対象とする新たな疾患研究領域の創出・発展に貢献するものと考えられる。「病は気から」という言葉にも象徴されるように、現実にはヒトの精神状態が多くの疾患に対して影響することが知られている。また、いくつかの疾患や治療に使用される薬剤等により、うつ症状などの精神疾患が高頻度に併発することもよく知られている。しかしながら、そういった現象のメカニズムについての理解は非常に乏しく、本提案から精神と肉体という古くて新しいテーマを生物学的観点から解明する研究領域への展開が期待される。

開発したモデル動物・モデル細胞の他のライフサイエンス研究への活用

● 認知分子マーカー関連遺伝子改変動物の他分野への活用

本「認知ゲノム」で認知分子マーカーとして同定される遺伝子には、他の体の組織で機能している遺伝子も含まれると考えられる。それらの遺伝子を破壊あるいは改変した遺伝子組換え動物は、当然他のライフサイエンス研究において有用なリソースとなる。

● 遺伝子破壊の時期・局在制御可能マウス作成用のドライブマウスの提供

組換えの時期、局在を制御できる汎用性

の高いCreマウスを各種作成するため、「認知ゲノム」以外で作成されたflox型の遺伝子組換えマウスと掛け合わせることで、多様なモデルマウスを効率的に作成することが可能となり、既存の資源をより有効に活用することに貢献出来る。

社会科学への貢献

人のこころの一面に対応した生物学的指標を数多く提供することで、認知心理学を中心とした社会科学の研究に対し、解析手段の多様化と客観性の向上、既知の知見に対する新たな意味付けや検証の機会を与え、当該分野を推進することが期待される。

第6章 社会・経済的効果

第6章 社会・経済的効果

こころの健全性の育成・維持

近年、通学・就労といった社会参加や対人的な交流を行わないいわゆる「ひきこもり」の状況におちいっている人々に対する社会的な関心が高まっている。また、突然暴力をふるう等の「きれる」といった行為の増加も問題となっている。こうした“こころ”の健全性に関わる社会問題に対して、適切な環境の形成や養育・教育を支える方策が求められている。

「ひきこもり」については、例えば厚生労働科学研究費補助金での地域疫学調査による「ひきこもり」の実態調査からの推計では、全国で約41万世帯に「ひきこもり」の対象者がいると考えられている。また、東京都による調査では中学校における不登校の生徒の出現率が、平成10年度以降は3%以上で高止まり状態にある。「ひきこもり」で就業年齢に達した人口の増加は、いわゆる「ニート」人口の増加にも寄与しており、労働人口の減少といった点でも社会的問題に関わっている。

衝動的に暴力・障害行為に及ぶ事例については、その増加が社会的に懸念されている。少年非行においては、「キレル少年」の存在が指摘されているが、最近では、成人においても、衝動的、刹那的、短絡的と表現されるべき犯罪が増加し、「キレル大人」の存在が推測される。(平成14年度犯罪白書：法務省)

このような問題に対応する方策を科学技術面から検討するためには、人のこころの

状態の一部を客観的に示す指標が必要であり、本「認知ゲノム」において得られる種々の認知バイオマーカーがその指標として有効に活用されるものと期待される。

精神神経疾患の理解・予防・克服

我が国において急速に高齢化が進むのに従い、アルツハイマー病等の認知症患者数が増加することが確実な状況である。本疾患の予防・治療法の開発には、病態の解明と治療法の検証のための技術提供が不可欠である。本提案の成果として提供される情報・技術ツールは、特に、認知症の多くを占めると考えられる孤発性の疾患を始めとする多因子疾患の予防・克服に資するものと考えられる。

生涯有病率が約1%の統合失調症患者は、現時点で我が国だけで約70万人、入院患者数は約15万人にのぼっており、その中には十分な効果の得られない治療抵抗例が数多く存在する。

うつ病は生涯発症率が15%と高頻度で、自殺や生産性の低下など、社会的損失が大きく、健康施策上の最重点課題とWHOも位置づけている。特に、分娩後4週以内にうつ病を呈する、産褥期うつ病の有病率は約10%とされ、児の養育環境や幼小児期の発達・成長に短期的・長期的な影響を与えることが懸念されている。

また、統合失調症に起因する精神病床数と長期在院日数もたらす保健施策上の負荷、気分障害に起因する自殺や生産性の低

下といった社会的損失は大きな問題である。

本提案から展開される精神疾患の予防・治療法開発により、このような大きな社会・経済的負担の軽減に繋がることが期待される。

さらに精神疾患は、その成因が不明確なこともあり、社会的な差別や偏見に繋がっており、患者及びその家族を困難な状況に追い込んでいる。こころの仕組みに対する生物学的な基盤を明らかにすることで、そうした社会的偏見等の解決に近き、また、エビデンスに基づいた社会システムの構築に繋がるものと期待される。

認知システムを活用した社会技術・産業技術の開発

現代社会は、ますます情報や機器自体が人と密接に関連するようになってきている。注意力の欠如や疲労などを検知したり、それを外部システムにより補助する機能の向上などが求められる。

本「認知ゲノム」の結果得られる非侵襲計測可能な認知機能マーカー、あるいは認知バイオマーカーと強く連関する簡便に計測可能なヒトの行動様式は、ヒューマンインターフェースを有する機器の開発に直接的及び間接的に利用することが期待される。

認知バイオマーカーとその計測技術は、テレビゲームやシミュレーターに代表される疑似体験等の人の感覚に働きかける機器の開発にとっても重要であり、そのような機器開発を促進する効果がある。

脳の機能解析から人の意思決定の傾向やそのゆらぎを把握し、経済活動等の枠組み作りに活用しようとする神経経済学(neuroeconomics)などの研究分野が生まれつつあるが、有効な認知バイオマーカーは、このような人のこころの状態に対応する社会技術や産業技術の開発を伸展させるためには必要不可欠な要素であると考えられる。

参考：精神・神経疾患の社会的コスト、及び、健康寿命に関連した統計資料

精神・神経疾患は、生涯有病率が高く、また、その疾患の期間が長期にわたることが知られている。例えば、統合失調症の生涯有病率は1~2パーセントであり、うつ病の生涯有病率は10~20%を占める。そのため、精神・神経疾患は、直接の医療費以外に患者とその看護者・介護者の労働力の減少分や、社会インフラの整備等の社会的な負担が大きい。また、我が国において働き盛りにおける自殺の発生率が諸外国と比較して大きく多大な社会的損失につながっているが、自殺の多くはうつ症状と関連していることが示唆されており、その対策が求められているところである。

米国での試算として、米国疾病管理予防センター、米国教育省教育統計センター他の資料から、北米神経科学学会が精神・神経疾患の社会コストをまとめたものが公開されている(表1)。これによると、年間の医療費と社会コストとして、認知症の1,000億ドルをはじめとした、各精神・神経疾患により失われているものが5,480億

ドル以上に上り、非常に大きいことが示されている。

経済的負担だけではなく、健康障害という観点からも、精神・神経疾患は大きな問題である。近年、疾患等の障害の影響として、単純な生存年数ではなく、DALY (Disability Adjusted Life Year: 障害調整生存年) が指標として用いられてきている。WHO (世界保健機構) が作成した各国政府及び政策立案者に向けた報告書では、精神・神経疾患が世界中の疾病の総負担 (DALYの喪失) の10.5%にも及ぶことが算出されている。また、将来予測によると西暦2020年には精神病と神経症が世界の

総疾患による健康障害の負担の原因として、この10.5%から15%に増加することが予想されている。

このような観点から、本「認知ゲノム」により得られる認知バイオマーカーや解析手法が、精神・神経疾患に伴う社会・経済的な負担を軽減する応用技術の開発に繋がることは重要な意味を持つ。ちなみに、米国国立衛生研究所 (NIH: National Institutes of Health) の各疾患に対する専門的な研究開発予算の配分は、このDALYと良く相関することが報告されている。

(表1) 精神・神経疾患の社会的コスト

		(M\$/年)	
自閉症	90,000	不眠症	42,000
ALS	300	認知症	100,000
うつ病	44,000	疼痛	80,000
筋失調症	13,500	パーキンソン病	5,600
てんかん	12,500	不安障害	42,000
ハンチントン病	2,000	統合失調症	32,500

出典: 北米神経科学学会 (Society for Neuroscience) 資料より抜粋

第7章 時間軸に関する考察

第7章 時間軸に関する考察

認知バイオマーカーの探索と検証を繰り返しながら本「認知ゲノム」は進められる。典型的なサイクルとしては、1) コホートのフィールド設計・データ収集、2) ヒトにおける認知バイオマーカーの解析、3) モデル（動物）の作成、4) 認知バイオマーカーの機能解析、5) 認知バイオマーカー候補の探索、6) ヒトにおける計測・解析手法の開発を経て、再度、コホートのフィールド設計・データ収集あるいはヒトにおける認知バイオマーカーの解析に戻る。このサイクルの中で、対象とする研究テーマが現在どのフェーズにあるかはそれぞれ異なるが、先行している研究テーマで得られた知見や技術ツールは、他のフェーズにある他の研究テーマにも活用されるべきである。

研究対象は、正常なこころの個性に関する研究、神経疾患研究、精神疾患研究に大きく分けられる。個別の研究では、関連する遺伝子に関する知見等がどの程度進んでいるかにより、サイクルにおけるフェーズは異なるが、典型的な時間軸に関しては以下のように想定される。

正常なこころの個性に関する研究

脳発達の過程を含む幼児期から青年期までの少なくとも10年程度の長期的なコホート研究が要求される。初期に収集された

データ解析の結果からヒトでの脳機能との関連性を確認した後、モデル動物の作成研究に展開する。ただし、こころの長期的な研究展望を支えるためには、多くの高次脳機能についての実験を可能にするため、霊長類の遺伝子組換え技術の開発を先行して進める必要がある。

神経疾患研究

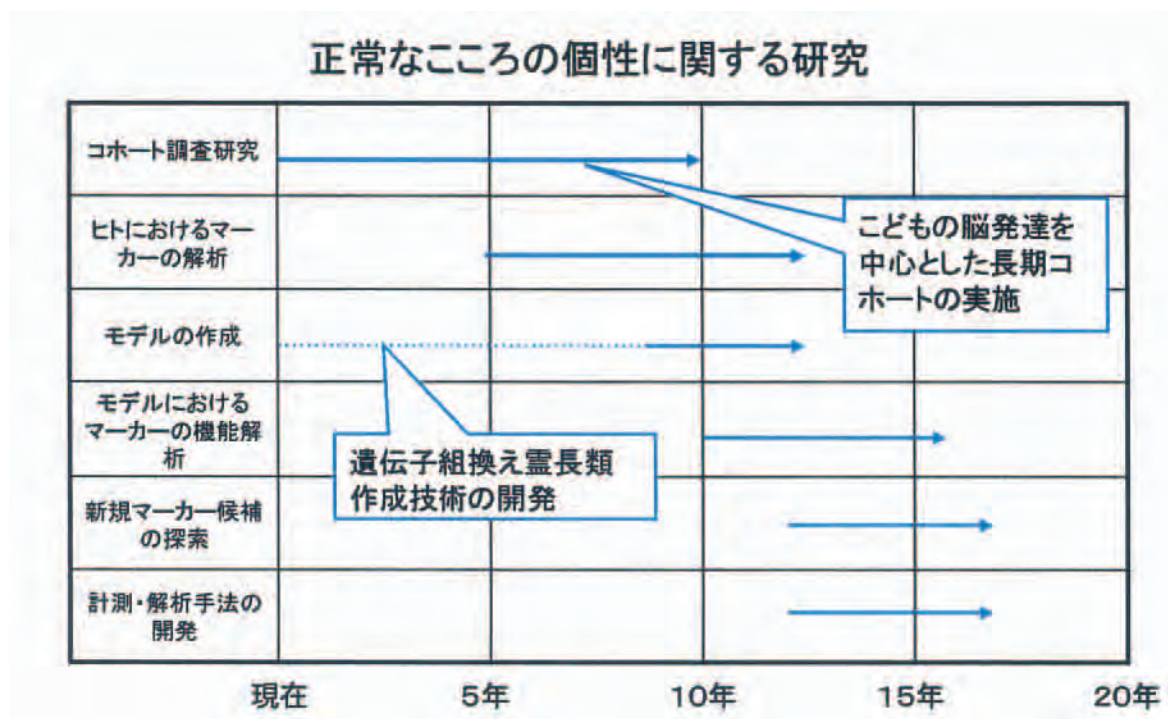
単一原因遺伝子が同定されてきている疾患については、モデルの作成を推進することが急務である。2年から4年で病態を反映するモデルマウスの作成を終え、2年後からモデルを用いた解析を順次開始する。8年後程度を目処にそれらの検証フェーズから、ヒトにおけるコホート調査研究のフェーズに戻る。

緊急性を要するものに、多因子疾患についてのコホート調査研究がある。神経疾患は加齢とともに急激に増加することから、高齢化社会が進む我が国においてニーズ面からまず緊急性がある。更に、罹患同胞対での調査を行う上では、1925年から1940年頃に生まれた兄弟の多い世代である現在の高齢者集団を逃すと、それ以降の世代は平均兄弟・姉妹数の減少ため対象者の確保が困難となり機会を逸することとなる。

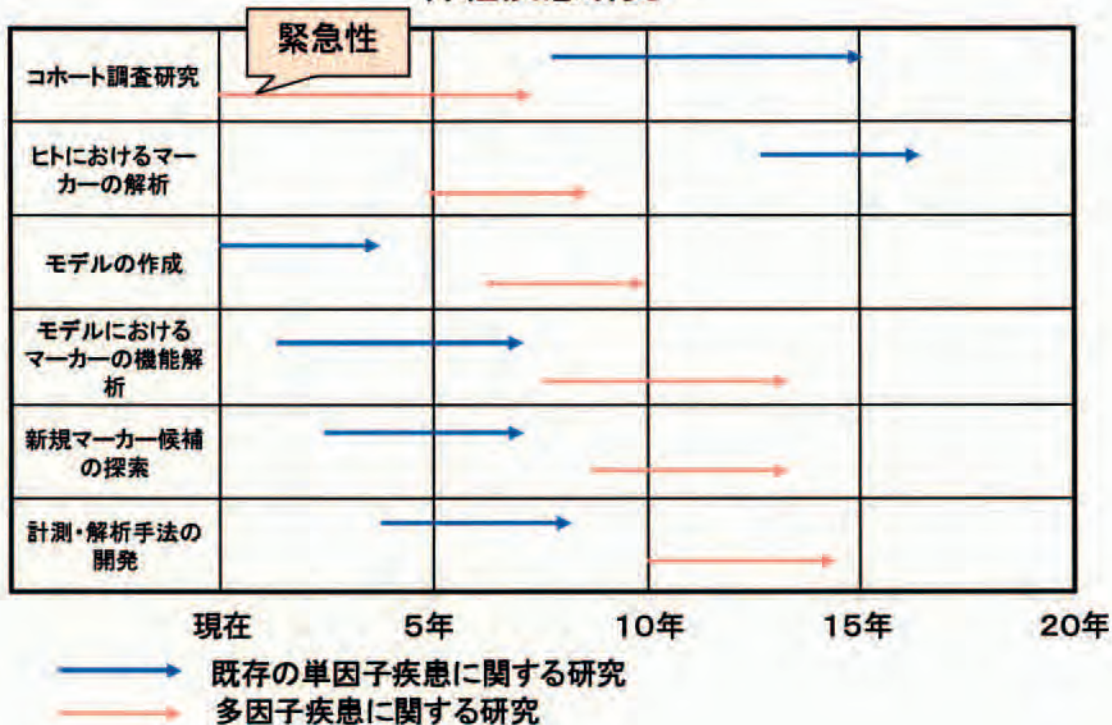
精神疾患研究

精神疾患研究については、臨床診断の標準的評価技術の開発、特に中間表現型をどのように利用できるかについての研究をまず推進する必要がある。また、この間に対象疾患ごとに専門性を有する拠点間の協力体制を確立することが、大規模コホート調査研究開始に先駆けて必要である。同時に、双生児研究等による小規模コホートにより

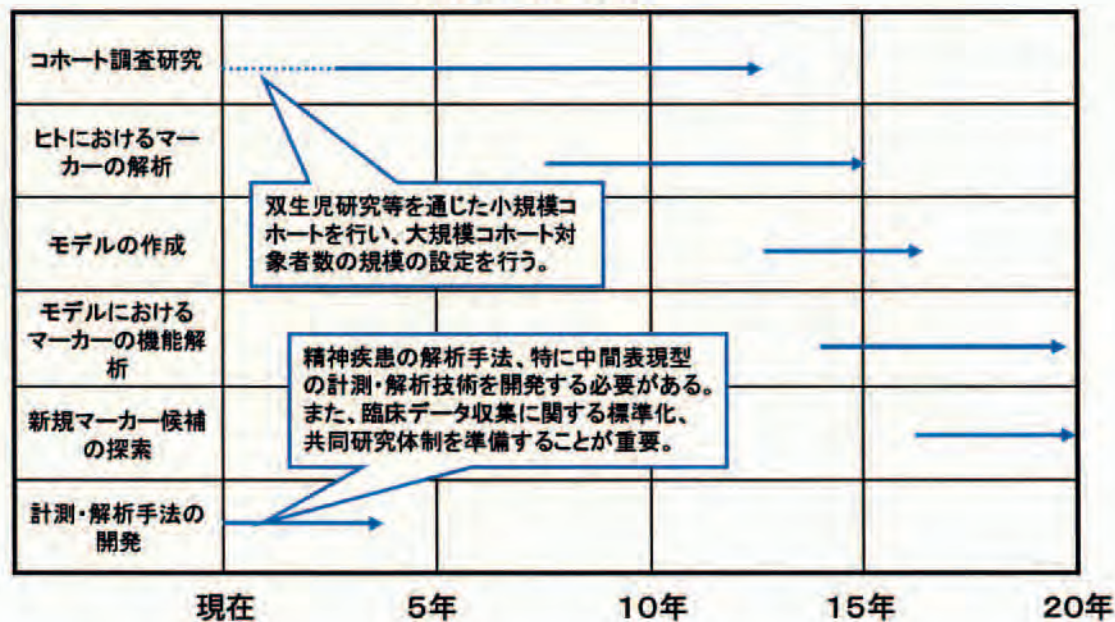
遺伝率の算出等を行い、大規模コホート実施時の対象者の規模の推定や推進方法の設計を行う。一方、例えば出産後に見られる産褥期うつ症状に関するものなど比較的小規模で実施可能なコホート研究については、以後の大規模コホート研究や、モデルによる検証研究に資するため、早期に開始し認知バイオマーカーの同定を進めることが重要である。



神経疾患研究



精神疾患研究



戦略プログラム

認知ゲノム

—脳の個性の理解と活用—

独立行政法人 科学技術振興機構研究開発戦略センター

制作担当 江口グループ

〒102-0084 東京都千代田区二番町3番地

電話 03-5214-7486

ファックス 03-5214-7385

<http://crds.jst.go.jp/>

平成18年7月

©2006 CRDS/JST

許可なく複写・複製することを禁じます。
引用を行う際は、必ず出典を記述願います。
