

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 神経発達関連因子を標的とした統合失調症の分子病態解明

2. 研究代表者： 貝淵 弘三（名古屋大学 大学院医学系研究科 教授）

3. 研究概要

統合失調症の発症脆弱性因子のうち、DISC1、Dysbindinを中心に、その生理機能や分子間ネットワークを解明することにより、統合失調症の分子病態を明らかにすることを目的としている。

これまでの研究で、DISC1については、122種類の結合蛋白質を同定し、その機能を解析した結果、DISC1がscaffold蛋白質として神経回路形成やシナプス可塑性に重要な役割を果たしていることを示唆した。

一方、Dysbindinは小胞輸送を制御することで、グルタミン酸やドーパミンの分泌に関与することを明らかにした。

更に、14-3-3 ϵ 遺伝子が発症脆弱性因子であることを見出した。また、Kalirinが発症脆弱性因子の候補遺伝子であることを明らかにした。

以上より、DISC1やDysbindinがNudel複合体やNeuregulin-1, Kalirin, Girdinなどの細胞内輸送を制御することにより、神経細胞の発達、成熟を調節し、神経回路形成や行動に関与することを示した。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

研究の中心であるDISC1の分子解析は進展している。すなわち、DISC1と結合する122の結合蛋白質の同定と機能解析がほぼ予定通りに実行されており、これらが細胞内移動、mRNA輸送制御、細胞内輸送等に果たす機能について多くの新知見を得ている。また、DISC1 KOマウスの作成に成功した。

新たな方向性としてはDISC1の多様な機能が解明されることにより、新たな分子ネットワークが明らかになりつつある点を挙げることができる。また、発症脆弱性因子としてKalirinなど新しい候補分子を見出した点も評価される。

最終的には統合失調症の分子病態を明らかにし、診断・治療法の開発につなげることで社会的還元が評価されるが、現時点では発症脆弱性因子であるDISC1等の生理機能や分子間ネットワークを解明するという基礎的研究段階にあり、一部統合失調症から得たゲノムを用いた関連解析により、14-3-3 ϵ のプロモーター領域のSNP1のアレルがリスクアレルである可能性やGWASで得られたKalirinのミスセンスがリスクファクターであることなどが明らかにされているが、病態の解明、治療法の開発につながるには、まだ相当の時間がかかるものと思われる。

研究チームの体制はほぼ良好であり、研究代表者のリーダーシップも十分発揮されていると思われる。

4-2. 今後の研究に向けて

基礎研究を出発点とした

より、新たな治療法や予防法へとつながる成果が期待できるなど、今後の成果を期待できるとする評価が多数を占めたが、その一方で、DISC1の分子的理解の進展から、いかに分子病態と治療戦略にアプローチするかの道筋が見えない、直接的成果が見えてこないというコメントもあった。

4-3. 総合的評価

DISC1の結合蛋白質を同定し、その機能を解析した結果、DISC1が神経回路の形成やシナプス可塑性に重要な役割を果たしていることを示唆する重要な知見を得た。一方、Dysbindinは小胞輸送を制御する

ことで、グルタミン酸やドーパミンの分泌に関与することを明らかにした。更に、14-3-3- ϵ 遺伝子が発症脆弱性因子であることを明らかにした。以上より、DISC1やDysbindinがNudel複合体Neuregulin-1, Kalirin, Gardinなどの細胞内輸送を制御することにより、神経細胞の発達、成熟を調節し、神経回路形成や行動に関与することを示した。またDISC1-KOマウスの作成や新規抗体の作成は世界に先駆けた研究成果として高く評価できるものである。

問題は基礎研究を出発点として、これから領域目標を達成するための方向づけである。この基礎研究が統合失調症の病態解明、治療の開発につながるものか、その方向に向かっているのかは病気の性質からいって極めて難しく、判断できない部分があることは理解できるが、この点は重要である。研究代表者は「これら分子間のネットワークの微妙な狂い」を想定しているが、厳しい見方をすれば、分子を個々に解析しても何もわからないということになってしまうのではないかという疑問も残る。

DISC1の研究成果を統合失調症の病態と結び付けるためのアプローチをこれからは意識して研究を進めるべきであろう。また、DISC1に焦点を絞り、他のグループもこれに集中する計画に変更することも考えられるのではないか。