

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 精神の表出系としての行動異常の統合的研究
2. 研究代表者： 内匠 透（広島大学 大学院医歯薬学総合研究科 教授）

3. 研究概要

こころの問題はしばしば行動の異常として現れます。私たちが最新の染色体工学的手法を用いて開発した自閉症ヒト型モデルマウスは、従来のモデルとは一線を画すユニークな世界初のモデルです。本研究では、本モデルをはじめとする発達障害モデルやリズム障害モデルを通して病態解明を行うとともに、数理モデル解析に基づく非侵襲診断法の開発、環境要因を含めた治療法の基盤開発など、精神行動異常疾患の統合研究を目指します。

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

1) 研究成果の現状

1) 自閉症ヒト型モデルに関しては、行動異常の原因としてセロトニン(5-HT)系の異常を見出した。また、出生直後から脳内5-HT濃度を上昇させると考えられるSSRIを一定期間処置したところ、成長後に社会行動の改善が見られることを明らかにした。

2) 気分障害モデルでは、概日リズム周期の短縮、リン酸化 GSK3 β の変動(減少)をエンドフェノタイプとして見出した。また、それらを結びつける GSK3 β の標的として、時計タンパク質 PER2、並びに機能的リン酸化部位(S977)を同定した。さらに、これらの特異抗体、ノックインマウスを作製した。これらは、今後の気分障害に関する診断、治療の基盤開発のためのトランスレーショナルな研究に用いることができる。

また、数理モデリングを用いて、自閉症や気分障害を含む種々の精神疾患患者の身体活動データの行動組織化則に成功しており、精神疾患の客観的指標として期待される。

2) 研究の進捗状況

patDp/+マウスは本研究グループが世界にさきがけて作成したヒト型自閉症モデルマウスであり、その分子メカニズムの解明は大いに期待されている。現状ではまだ総合的理解に至るような結果は出されていないが、本モデルマウス脳内各部位のセロトニンが低下しており、SSRIの投与により社会行動の異常が改善すること、あるいは本モデルマウスの大脳皮質のスパインダイナミクスが変化していることや大脳皮質前野におけるE/I比の変異を見出すなど、研究は着実に進展している。また、当初計画にはなかったものであるが、うつ病の動物モデルである学習性無力ラットが短周期リズムになることを見出し、リチウムがこれを正常化することを見出した点は評価される。一方、OMICS解析は今のところ診断法に資する結果が得られておらず、その研究継続については方向転換すべきと思われる。また、体系的責任領域の同定が計画されていたが、ターゲティングコンストラクトの構築で止まっている。

3) 研究実施体制

研究チームはよくオーガナイズされており、研究代表者のリーダーシップが十分に発揮されている。多岐にわたるグループを統括できている点は評価できる。研究費の執行状況は概ね効果的であるが、Omics解析に多くの研究費が使われたが、成果がえられなかった点は評価を下げている。

4-2. 今後の研究に向けて

- ・ヒト型自閉症モデルの病態・分子メカニズムの解明に集中すれば、すでに得られている成果（フルオキシセチンの効果、新しいフェノタイプとしての臭い応答など）に加えて、自閉症の病態の理解、診断・治療につながる成果をあげることが期待できる。
- ・Omics 解析の見直しと Optogenetics の効果的適用を全体戦略として再考する必要がある。
- ・自閉症の持つ社会性の研究を深め、ヒトの病態との関連をつけることが重要である。

4-3. 総合的評価

初めてのヒト型自閉症モデルであり、現在、自閉症の病因・病態解明については社会的要請が極めて強いことから、そのモデルとしての有用性、診断・治療につながるエビデンスへの期待は大きい。研究計画全体は一部を除き、ほぼ順調に進捗していると思われる。

研究が多岐にわたり精力的に進められている点は評価できるが、本研究領域の中心的課題は patDp/+マウスの分子レベルでの脳病態解明であることから、本モデルマウスのスパインダイナミクス異常の分子メカニズム理解、体系的責任領域の決定に照準を当てるべきと思われる。また、治療的観点からはフルオキシセチンによる社会行動の変化は関心が持たれるところではあるが、セロトニンの異常のみに絞り込む必然性は現時点においては、その根拠が乏しく、分子メカニズムの解明を基本として研究を進めるべきと思われる。

ヒト型モデルマウスを作製したことはすでに高く評価されている。しかし、最も重要なことはモデルマウスとヒトの病態との対応関係である。この点を明らかにするためにはヒトの自閉症とのつきあわせが不可欠であり、そのためには臨床家の協力を得ることも必要と思われる。

気分障害に関する成果は確かに大変興味深いものであり、セロトニンから GSK3 β を経て PER2 に至る新たなシグナルパスウェイの発見は臨床的にも有用なものになることが想定されるものであるが、このテーマは本 CREST 研究にあつては、あくまでも by product の成果であり、本課題の中心的計画に総力をあげてなお余力がある場合の課題と位置付けておくべきである。