

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 精神疾患の中間表現型「非成熟脳」の発生機序の解明と制御法の探索
2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点):
研究代表者
宮川 剛 (藤田保健衛生大学 総合医科学研究所 教授)
主たる共同研究者
小林 克典 (日本医科大学 准教授)

3. 事後評価結果

○総合評価コメント

本研究は、平成 24 年度に 5 年間の研究を終えた「マウスを活用した精神疾患の中間表現型の解明」の 1 年間の追加支援を行ったものである。

過去 5 年間の研究では、研究チームは多数の遺伝子改変マウスについて「網羅的行動テストバッテリー」を実施し、複数系統の精神疾患モデルマウスを同定し、これらに共通する「非成熟歯状回」あるいは「非成熟脳」という現象を見出した。また、その 1 系統である Schnurri-2(Shn2) KO マウスの脳における遺伝子発現パターンが統合失調症患者の脳と酷似すること、この ShnKO マウスが非成熟歯状回を示すとともに慢性的で軽度な炎症が生じていることを明らかにした。そして、Shn マウスの「非成熟歯状回」のレスキューを行うと、一部の精神疾患様異常行動が改善することを見出した。

本追加支援においては、①歯状回神経細胞が脱成熟するメカニズムの解析 ②非成熟歯状回を効率的に正常化する制御方法の探索 ③ヒト死後脳サンプルを用いた非成熟脳の解析を行った。①では脱成熟の分子メカニズムを探るために、生後 2～4 週間に生じる遺伝子発現の経時変化を検討し、関連するパスウェイの絞り込みの段階に至った。②では ShnKO マウスの非成熟歯状回の正常化と異常行動の改善をはかる最適な薬剤投与法を探索した。③では統合失調症死後脳において前頭葉皮質も未成熟に近い状態である可能性を示した。

以上のように、追加支援 1 年間の研究はほぼ計画通りの成果をあげた一方で、評価委員からは対照的なコメントもついた。今後の研究に期待するものとして、「精神疾患の中間表現型として「非成熟歯状回」に着目し、その発生機序の解明から正常化法の探索に向けた基礎的な研究が進められた。ヒトの統合失調症との関連が解明されれば、今後の治療法開発に結びつくことが期待される。」とのコメントが共通してあった。これに対し、仮説検証に対するものとして、「未成熟歯状回、精神疾患の中間表現型、統合失調症との病態との関連に関して、因果関係を解明する研究を継続して欲しい。」「慢性炎症を示す所見として、各種炎症時と遺伝子発現パターンの共通性を主な根拠とし、さらに脳内 C1q の上昇と抗炎症状に対するイブプロフェン、ロリプラムの薬効を挙げているものの、新たな概念を提唱しているだけに引き続きエビデンスの集積に注力する必要がある。」といったコメントがあった。今後は、このような指摘があることを十分踏まえつつ、さらに研究を進めていただきたい。