

戦略的創造研究推進事業
チーム型研究(CREST)

研究領域

「精神・神経疾患の分子病態
理解に基づく診断・治療へ向けた
新技術の創出」

研究領域事後評価用資料

研究総括: 樋口 輝彦

2015年2月

目 次

1. 研究領域の概要	1
(1) 戦略目標	1
(2) 研究領域	2
(3) 研究総括	3
(4) 採択課題・研究費.....	4
2. 研究領域および研究総括の選定について（文責 JST）	5
3. 研究総括のねらい.....	5
4. 研究課題の選考について.....	7
5. 領域アドバイザーについて.....	7
6. 研究領域の運営について.....	8
7. 研究を実施した結果と所見.....	9
8. 総合所見	15

1. 研究領域の概要

(1) 戦略目標

「精神・神経疾患の診断・治療法開発に向けた高次脳機能解明によるイノベーション創出」

①具体的な達成目標

本戦略目標下で行われる研究開発では、高次脳機能に関わる分子あるいは機能マーカーを探索・同定し、認知・情動の理解や精神・神経疾患の予防・診断・治療に繋がる研究開発を目指す。

具体的には、例えば、精神・神経疾患、認知・情動と関係する遺伝子変異・多型、環境因子等を付与することによって、ヒトの脳機能変化を一部再現させた動物モデルを作成し、ヒトでは直接検証が困難な分子マーカーや機能マーカーを検証すること、またはこうしたモデルを利用し、数理モデルやアルゴリズムを念頭におきつつ、精神・神経疾患又は認知・情動に関わる分子神経機構の生化学的評価法や非侵襲機能解析法を開発すること、あるいはヒトで見出されたマーカーを動物モデルで確認することにより、精神・神経疾患又は認知・情動を診断・評価する技術を開発すること等が挙げられる。

②目標設定の背景及び社会経済上の要請

ヒトゲノム解析の成果を利用し、精神・神経疾患に関わる遺伝子の探索が世界的に急速に進展している。しかしながら、疾患関連遺伝子情報のみでは、新たな社会的価値や経済的価値を生み出すことはできず、精神・神経疾患の予防、診断、治療といった社会・経済的価値を創出するためには、手法、シード化合物等をモデルを用いて検証し、開発コンセプトを確立して、その知財を確保することが必須である。

脳科学研究分野において、基礎研究で得られた疾患関連遺伝子の知見などを医療に結びつけるような研究開発プロジェクトは、本戦略目標設定時には、わが国ではほとんど行われていなかった。一方で、脳科学の基礎的な知見を活用し、イノベーションにつなげるための研究開発は欧米においても活発となっており、激しい国際競争が展開されている。認知症・うつ病は高齢者の主要な精神疾患であり、障害調整生存年（DALY）は総疾病中第4位、2020年には第2位（15%）になるとされている。世界に例のない高齢化社会を迎えるわが国として、世界に先駆けて戦略目標として集中的にこの研究課題に取り組むことが重要である。

我が国では、統合失調症、うつ病等精神疾患の受療者は300万人を超え、年間の自殺者は3万人以上（平成19年当時）となっている。また、急速に進む高齢化に伴いアルツハイマー病等の神経疾患への対応が重要な課題になっているが、多くの神経疾患は難病として根本的な治療法がない状態にある。これらの精神・神経疾患の医療費、介護に関わる経済的負担や労働力減少、社会インフラ整備等による経済的損失は極めて大きく、その予防、治療法の開発に繋がる成果は、少子・超高齢社会に突入するわが国の将来像を転換する大

きな一歩となり得る。

本戦略目標設定時、理化学研究所・脳科学総合研究センターにおいて、「脳を知る」「脳を守る」「脳を創る」「脳を育む」の4領域で、脳科学に関する総合的な研究開発が推進されていたが、当時行われていた多くの研究は、神経活動や発生過程等における基礎的知見を基に、個々の研究者が重要性に着目している生体分子から研究を発展させる、いわゆるボトムアップ的な研究領域であり、本目標の骨子となるヒトの脳機能で近年その生物学的関連性が示されたエビデンスに基づく、いわゆるトップダウン的な研究領域とは異なるものであった。このようなトップダウン的な性質を有する研究領域を有効に進めるためには、モデルマウス開発等の実績を有し、その成果を医療や産業応用に結びつけられるビジョンと実行力をもった研究者を広く多様な大学、研究機関等から募り、明確な方針と計画の下で研究開発を実施する必要があるとして、本戦略目標が設定された。

③目標設定の科学的な裏付け

精神・神経疾患と関連した遺伝子変異・多型の同定は、統合失調症の関連遺伝子 DISC1 の発見を初めとして、急速に進んでいる。また、セロトニントランスポーター遺伝子と養育環境およびストレスの相互作用、あるいは養育がストレス脆弱性を生み出すエピジェネティック機構の解明なども進んでいる。さらに、非侵襲計測技術等の進歩に伴い、ヒト脳機能解析の知見が急速に蓄積されてきている。

このような基礎・臨床のライフサイエンス研究者による有用な動物モデルとそれを用いた機能解析に関する研究成果を、臨床研究に繋がる技術開発に向かわせることにより、当該分野が大きく進展する可能性が高いと考えられる。

また、我が国では、近年精神・神経疾患関連分子の機能解析や脳機能を評価する脳イメージング研究も進展しており、これら各所での特筆すべき研究成果が活用される。

(2) 研究領域

「精神・神経疾患の分子病態理解に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」

(平成19年度発足)

本研究領域は、少子化・高齢化・ストレス社会を迎えたわが国において社会的要請の強い認知・情動などをはじめとする高次脳機能の障害による精神・神経疾患に対して、脳科学の基礎的な知見を活用し予防・診断・治療法等における新技術の創出を目指すものである。

具体的には、高次脳機能障害を呈する精神・神経疾患の分子病態理解を基盤として、その知見に基づく客観的な診断及び根本治療に向けた研究を対象とする。例えば、生化学的もしくは分子遺伝学的観点から客観的な指標として利用可能な分子マーカーあるいは非侵襲的イメージング技術など機能マーカーを用いた診断法の開発、遺伝子変異や環境変化などを再現した疾患モデル動物の解析、根本治療を実現するための創薬に向けた標的分子の探索・同定などが研究対象となる。

なおこれらの研究を進めていく上では、疾患を対象とした臨床研究と脳科学などの基礎研究、精神疾患研究と神経疾患研究、脳画像などの中間表現型解析研究と遺伝子解析研究など、異なる研究分野や研究手法の有機的な融合をはかる研究を重視する。

(3) 研究総括

樋口 輝彦（独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター 理事長）

(4) 採択課題・研究費

(百万円)

採択年度	研究代表者	研究終了時の 所属・役職	研究課題	研究費
平成 19年度	井ノ口 馨	富山大学 教授	恐怖記憶制御の分子機構の理解に基づいた PTSD の根本的予防法・治療法の創出	367
	岩坪 威	東京大学 教授	アルツハイマー病根本治療薬創出のための統合的研究	477
	貝淵 弘三	名古屋大学 教授	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	458
	高橋 良輔	京都大学 教授	パーキンソン病遺伝子ネットワーク解明と新規治療戦略	398
	宮川 剛	藤田保健衛生大学 教授	マウスを活用した精神疾患の中間表現型の解明	462
平成 20年度	小野寺 宏	(独)国立病院機構仙台医療センター 特任上席研究員	脊髄外傷および障害脳における神経回路構築による治療法の開発～インテリジェント・ナノ構造物と高磁場による神経機能再生～	232
	加藤 進昌	昭和大学 教授	社会行動関連分子機構の解明に基づく自閉症の根本的治療法創出	338
	小島 正己	(独)産業技術総合研究所 研究グループ長	BDNF 機能障害仮説に基づいた難治性うつ病の診断・治療法の創出	429
	祖父江 元	名古屋大学 教授	孤発性 ALS のモデル動物作成を通じた分子標的治療開発	472
平成 21年度	井原 康夫	同志社大学 教授	分子的理解に基づく抗アミロイドおよび抗タウ療法の開発	222
	内匠 透	(独)理化学研究所 シニアチームリーダー	精神の表出系としての行動異常の統合的研究	236
	西川 徹	東京医科歯科大学 教授	統合失調症のシナプスグリア系病態の評価・修復法創出	358
	貫名 信行	(独)理化学研究所 客員主管研究員	ポリグルタミン病の包括的治療法の開発	420
	水澤 英洋	東京医科歯科大学 特任教授	プルキンエ細胞変性の分子病態に基づく診断・治療の開発	216
			総研究費	5,085

補足 H25年度に宮川チーム（35百万円）の1年間の追加支援を行った。（上表に含む）

2. 研究領域および研究総括の選定について（文責 JST）

（1）研究領域の設立背景と理由

本研究領域は、少子化・高齢化・ストレス社会を迎えたわが国において、社会的要請の強い認知・情動などをはじめとする高次脳機能の障害による精神・神経疾患に対して、分子病態の理解に基づく客観的な診断及び根本治療に向けた新技術の創出を目指す研究を対象とする。本研究領域は、基礎研究と疾患を対象とした臨床研究、精神疾患研究と神経疾患研究、遺伝子解析と画像等の中間表現型解析など、異なる研究分野や研究手法の有機的な融合により研究の推進をはかるもので、将来の科学的根拠に基づいた予防・診断・治療法の創出が期待され、戦略目標の達成に向けて適切に設定されている。また、分子生物学、生化学、脳神経科学、ゲノム科学、精神科・神経内科領域の臨床研究など、異なる研究分野に属する研究者の協働による研究基盤構築を対象としているため、様々な分野からの優れた研究提案が多数見込まれる。

（2）研究総括の選定理由

樋口輝彦は、うつ病に関する臨床研究の専門家として、我が国の精神疾患の診断・治療へ向けた研究の推進において、長年、中心的な役割を担ってきた。また、樋口輝彦氏が研究総括として研究グループを率いた、うつ病の発症機序と抗うつ薬の奏効機転に関する分子生物学的研究、自殺に関連する生物学的マーカーとしての候補遺伝子検索、抗ストレス・抗うつ効果を示す新しい向精神薬の標的候補分子の探索等の分子病態理解に基づく研究成果は、うつ病の征圧という社会要請に対する科学的な取り組みとして、広く注目されている。

また、文部科学省特定領域研究・統合脳の「病態脳」領域の評価委員、厚生労働省関連の審議会委員および研究費補助金の評価委員などを歴任しており、専門の精神疾患のみならず神経疾患を含めた研究に対して最新の研究動向や研究内容の正確な把握に精通している。したがって、高次脳機能に関連した疾患研究全般を対象とする本研究領域について、先見性・洞察力を有していると思われる。また、国立精神・神経センター国府台病院長、武蔵病院長を務め、2007年4月からは同センター総長に就任した。本研究領域について、適切なマネジメントを行う経験・能力を有している。加えて、日本神経精神薬理学会の理事長や日本生物学的精神医学会の理事を務めるなどこれらを総合すると、関連分野の研究者から信頼され、公平な評価を行いうると見られる。

3. 研究総括のねらい

本研究領域の戦略目標は高次脳機能に関わる分子あるいは機能マーカーを探索・同定し、精神・神経疾患の予防・診断・治療に繋がる研究開発を目指すことにある。今日ほど精神・神経疾患に対する国民の関心が高くなった時代はない。精神疾患の受療者は年間 300 万人

を超え、年間の自殺者数は過去 13 年間、3 万人を超え、ようやくこの数年 3 万人を下回ったが、なお先進国の中で上位である。急速に進む高齢社会においては認知症、パーキンソン病をはじめ神経変性疾患が急増しており、その医学的対応の確立が期待されている。このような状況の中で、これまでは基礎研究と応用研究が独立に行われることが多く、研究目標も個々の研究者に委ねられていた。脳科学研究分野において、基礎研究で得られた知見を医療に結びつける研究開発プロジェクトが必須と思われる。今回は統合失調症、うつ病、発達障害など解明を迫られている代表的精神疾患とパーキンソン病、アルツハイマー病など高齢化に伴い増加を続け、治療法の確立が要請されている神経疾患を取り上げ、それぞれの疾患に関係する遺伝子変異・多型、環境因子等を付与することによって、ヒトの脳機能変化を一部再現させた動物モデルを作成しこれらの疾患の分子神経機構の生化学的評価法あるいは機能解析法を開発すること、あるいはヒトで見出されたマーカーを動物モデルで確認することにより、診断・治療法の開発につなげることがねらいである。これまで病態研究は多数行われてきたが、病態研究にとどまるものが多く、疾患の診断や治療につなげることを意図した研究は必ずしも多くなかった。本研究領域では、診断・治療につなげることを研究目的にしっかり位置づけ、診断法・治療法の開発が見通せる成果を得ることがねらいである。

・戦略目標を達成するための方針

研究総括は本戦略目標を達成するために次のような方針で臨むことにした。

- 1) 研究課題の採択にあたっては精神疾患領域と神経疾患領域の 2 領域からほぼ同数の研究課題を採択する。この 2 領域は研究の発展の速度に違いが見られ、神経疾患は研究の方法論も進展が著しい。一方、精神疾患領域はその疾患の性質に加えてアプローチの難しさもあり、神経領域に比して研究の進展はこれからの段階である。
- 2) 本研究領域の選考に当たっては精神疾患、神経疾患分野の第一線で活躍している研究者に加え、神経科学、精神神経薬理、脳画像等基礎研究の第一人者を領域アドバイザーに選定し、広く臨床、基礎の両面から研究テーマの選考を行ってもらうこととした。
- 3) 研究チームの構成については、研究代表者が基礎領域である場合には、チーム内に臨床のグループが加わっていることが望ましいと考えた。すなわち、神経科学の基礎研究者と臨床研究の研究者が研究計画を共有し、共通のゴール（疾患の診断法・治療法につながる研究成果を生み出す）を目指す研究体制を構築することに重点を置く。
- 4) 研究テーマは遺伝子、分子病態、モデル動物を用いた研究の成果をもとに、疾患の診断・治療に資する分子神経機構の生化学的評価法や非侵襲機能解析法などの新技術の開発を目指した研究テーマを対象とする。

以上のような方針で本研究領域を進めるが、この研究領域の成功の鍵はモデル動物の開発等を実績を有し、その成果を医療や産業応用に結びつけられるビジョンと実力をもった

研究者を広く大学、研究機関から募り、明確な方針と計画の下で研究開発を実施することにある。

4. 研究課題の選考について

(1) 研究課題の方針と進め方

前項に記載した方針を領域アドバイザー間で共有した上で、研究課題の選考を行った。選考にあたっては応募課題の利害関係者の審査への関与を避けること、申請者の他の大型研究助成との重複を避けることとし、そのための調査を事務局において行った。

平成19年度より3年度にわたり研究課題の採択を行った。審査は一次、二次の2段階で行い、一次審査は書面評価とし、二次審査は口頭発表および質疑応答からなる面接方式により実施した。一次、二次審査ともにアドバイザーが点数とコメントで評価し、評価点の上位から採択することを原則とした（精神領域と神経領域は分けて採択した）。評価点があるいは僅差の研究課題については、領域アドバイザー間でそれぞれのコメントを参考に十分議論し、テーマの偏りなども考慮して決定した。

(2) 選考過程と結果

本研究領域の公募に対し、平成19年度には59件、20年度には62件、21年度には57件と多数の応募があり、研究者の本研究領域に対する関心の高さを示した。

応募課題は、いずれも、第一線で活躍している優秀な研究者からの提案であり、疾患の解明とそれらに基づく新たな診断法・治療法の開発を視野に入れた独創的かつ意欲的な内容のものが多かった。これらの提案を、平成19、20年度は9名、平成21年度は10名の領域アドバイザーと共に書類選考（一次選考）を行い、面接選考の対象を選定した。最終的に平成19年度は面接13研究課題より5件、平成20年度は面接13研究課題より4件、平成21年度は面接13研究課題より5件を採択した。

応募総数は178件であり、採択数は14件で採択率は約8%であった。

5. 領域アドバイザーについて

領域アドバイザー名	終了時の所属（※）	役職（※）	任期
市川 宏伸	東京都立小児総合医療センター	顧問	H19年6月～H27年3月
岡崎 祐士	東京都立松沢病院	名誉院長	H19年7月～H27年3月
梶井 靖	ノバルティスファーマ(株) メディカル本部 中枢神経領域メディカルフランチャイズ部	部長	H19年6月～H27年3月
桐野 高明	(独)国立病院機構	理事長	H19年6月～H27年3月

御子柴 克彦	(独)理化学研究所 脳科学総合研究センター	シニアチームリーダー	H19年6月～H27年3月
米倉 義晴	(独)放射線医学総合研究所	理事長	H19年6月～H27年3月
糸山 泰人	国際医療福祉大学	副学長	H20年4月～H27年3月
有波 忠雄	筑波大学	名誉教授	H20年4月～H27年3月
吉川 潮	神戸大学 自然科学系先端融合研究環境バイオシグナル研究センター	教授	H21年5月～H27年3月
服巻 保幸	九州大学	名誉教授	H21年5月～H27年3月
大隅 典子	東北大学 大学院医学系研究科	教授	H19年6月～H21年3月
葛原 茂樹	鈴鹿医療科学大学	教授	H19年6月～H21年3月

※途中退任されたアドバイザーの所属・役職は退任時のもの

領域アドバイザーの人選にあたっては、本研究領域が精神・神経疾患の分子病態解明の成果をもとに、これらの疾患の予防・診断・治療に繋がる研究開発であり、基礎研究である神経科学と疾患の病態、診断、治療など臨床研究が包含されるものであることから、専門分野は広く神経科学、精神医学、神経内科学、脳画像などの専門家に依頼し、現在、第一線で活躍している研究者により構成することとした。また、採択した研究を社会への還元観点から評価するには、専門分野の異なる立場からの意見を求めることも必要と考え、中間評価時に医学以外の分野から評価者を依頼した。女性研究者をアドバイザーに加えることも重要と考え、大隅典子先生に加わってもらったが、21年度には自ら研究代表者に応募されたため、領域アドバイザーはやむをえず辞していただいた。また、有波忠雄先生には平成20年度から、吉川潮先生および服巻保幸先生には平成21年度から加わっていただいた。

研究課題の採択にあたっての方針としては、1) 精神疾患領域と神経疾患領域の採択課題数をほぼ同数とすること、2) 初年度は疾患を特定することなく、評価の高い順に採択する、3) 2年度目は初年度で採択された疾患ははずして、それ以外の疾患を対象にした研究課題を採択する、4) 最終年度は、それまでに採択された疾患がほぼ全体をカバーできた場合には、疾患を特定せず、評価の高い順に採択することとした。その結果、研究課題に大きな偏りはなく、いずれも極めてレベルが高く、本研究領域の戦略目標にふさわしいものだと考えた。

6. 研究領域の運営について

(1) 研究領域運営方針、研究領域のマネジメント及び研究課題の指導

平成19年度より3年度にわたり、合計14研究課題を採択した。採択した年度中にサイトビジットを行い、研究施設の状況、研究体制の把握と研究の準備と進捗状況の確認を行

った。さらに、2年目以後は研究代表者が上京する機会を利用して、研究の進捗状況、体制整備の状況、研究加速に必要な事項などについて意見交換を行い、適宜、研究の進捗を把握することに努め、必要に応じて助言、総括裁量経費による研究費の追加等を行った。

サイトビジットや意見交換の場には、研究課題の分野が多岐にわたることや、基礎、臨床の両方からの視点が必要であることから、可能な限り専門領域の異なるアドバイザーに同行、同席いただくこととした。また、JST 領域担当職員も必ずその場に同席し、予算、研究員の雇用など研究代表者の質問や要望への対応を行った。

さらに、領域アドバイザーと研究全体の進捗状況を共有すること及び研究チーム間の連携や交流を図ることを目的に、毎年1回研究進捗報告会（領域会議）を開催した。平成22年度からは、報告会の場での意見交換に加え、領域アドバイザーからの追加コメントを書面にまとめ、各研究チームにフィードバックした。

中間評価は、平成22年度には平成19年度採択課題、平成23年度には平成20年度の採択課題、そして平成24年度には平成21年度採択課題を対象に行った、中間評価時に得た領域アドバイザーのコメントを整理し、各研究代表者にフィードバックした。

また、研究成果の社会還元の一環として、毎年1回市民公開シンポジウムを企画、開催した。

(2) 研究費の配分について

本研究領域では、各研究チームの研究費について採択時に厳しく査定を行った。このため、全体の研究課題を通して、特に進展している研究課題、顕著な成果があがっている研究課題について、総括裁量経費や JST の研究加速経費等による研究経費の追加を行った。また、国際強化支援策の一環として、NIH 研究者等との国際共同研究や国際シンポジウムの開催についても支援した。

一方で、東日本大震災により被害を受けた研究チームには、研究設備や消耗品などについて総括裁量経費の可能な範囲で補填を行った。

7. 研究を実施した結果と所見

14 研究課題のうち、7 研究課題は精神疾患を対象とするものであり、他の 7 研究課題は神経疾患を対象とするものである。対象とする疾患がそれぞれ異なるため、アプローチの仕方、研究方法、期待する成果に違いが生じる。神経疾患など関連遺伝子が明らかな疾患については、その変異のモデル動物を作成することにより再現し、病態の確認、その改善方法の検討、治療薬の開発へとステップを踏んだ研究が進捗している。精神疾患など関連遺伝子が明確になっていない精神疾患等では、仮説検証的なアプローチが中心になり、モデル動物も仮説に基づくものである。ここで得られた知見をもとにヒトで検証することが期待され、それらは中間表現型の確立や治療法開発の拠り所につながっている。

以下に 14 研究課題それぞれの成果概要と所見を記載する。

1) 井ノロチーム

動物モデルを用いて海馬の神経新生が恐怖記憶の海馬依存性期間を制御していることを発見した。この知見をもとに、神経新生を促進する作用のある ω 3系不飽和脂肪酸の投与によってPTSDの発症が抑制できるかについては、オープン試験および単盲検ランダム化比較試験により、その可能性を示した。

また、動物モデルを用いた研究から恐怖記憶想起後の記憶不安定化や消去のメカニズムを明らかにし、これにかかわる分子としてアクチビン Ves1-1Sなどを同定した。さらに、想起ただけで恐怖記憶が増強されるマウス PTSDモデルの開発に成功し、恐怖記憶不安定化と消去には共通の分子群が機能することを見出した。また、Ves1-1Sを用いて記憶が正確に保存される神経細胞の仕組みに関するシナプスタグ仮説を実証し、シナプスタグ機構を制御することによりトラウマ記憶とニュートラルな記憶を分離することによる新しい PTSD治療法開発の可能性を示した。

これらの成果から、「恐怖記憶制御の分子機構の理解」についての研究が大きく進展したことは高く評価できる。

2) 岩坪チーム

γ -セクレターゼを中心とする研究により、 $A\beta$ 産生メカニズムの理解に大きく貢献する成果を上げ、アルツハイマー病研究の重要なマイルストーンを達成した。また、 $A\beta$ の産生・凝集・排出のそれぞれについて、アルツハイマー病の治療における γ -セクレターゼ活性制御に Notch シグナルの抑制を回避する低分子化合物を用いる可能性を明らかにしたこと、 β -セクレターゼ (BACE1) 阻害薬が膜貫通部位に作用しアロステリックな作用により BACE1 活性を抑制することが示唆されたこと、266 抗体のヒト化抗体の認知機能改善作用の薬効メカニズムの定説を正し脳内におけるオリゴマー形成の抑制を示唆する結果を得たこと、など顕著な成果を上げた。これらの成果は、ヒトにおける AD 治療薬・予防法の開発につながることを期待され、高く評価できるものである。

3) 貝淵チーム

DISC1 中心にレベルの高い partner 解析や生理機構の解析がなされ、その結果に基づいて候補遺伝子のリシーケンスから感受性遺伝子の同定に成功するなど着実に成果を上げた。ノックアウトマウスの作製に成功したことや特異抗体を得たことは、将来、臨床に繋げる研究において有用であると思われ、今後はこれらの成果を踏まえて統合失調症のマーカーの開発が期待される。

4) 高橋チーム

メダカを疾患モデルとするユニークな研究であり、メダカの利点を生かした新しいパーキンソン病モデルは大きなインパクトを持つと考える。また、MPTP 誘発性のドーパミン神

経細胞死への小胞体ストレス応答遺伝子の関与を解明し、PERK-eIF2/-AFT4 を活性化するタンゲレチン、サルブリナールのドーパミン細胞死防御効果の発見は科学的に重要である。

メダカの有用性を示し、これを用いたパーキンソン病のモデルを確立した点は戦略目標の達成に貢献したと評価できる。これまで困難とされたパーキンソン病の動物モデルをメダカで成功し、これを用いて研究を発展させた。今後は、メダカモデルで得られた成果を基盤にして、マウスや霊長類などより高位の動物モデルを完成させ、新規治療薬の開発への展開が期待される。

5) 宮川チーム

統合失調症の新たなモデルマウスが得られ、これらのマウスに共通する iDG が中間表現型となる可能性を示唆したことは、統合失調症研究に新たな道を拓くものであり、統合失調症の病態、治療にブレークスルーをもたらす可能性を有している。

また、多数の遺伝子改変マウスの「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。

さらに、1年間の追加支援では、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、を中心に研究を進展させた。

6) 小野寺チーム

チームを超えて国内の優れた先端研究者とネットワークを構築し、最終的には溶解性の足場を磁場によってコントロールすることで、細胞および生理活性物質を移植部位特異的に配置する技術基盤の創成に結びつけた。また、神経細胞移植による脊髄損傷治療という技術応用目標を補完するためのロボット装具の開発など、臨床現場への還元を見据えた総合的なアプローチを研究代表者のリーダーシップによって実践した。さらに、派生的な成果として、DDS システムにも使用できる足場の開発や、磁性ナノビーズによるピンポイント遺伝子発現の技術開発、臓器を透明化する技術開発など、多くの新技術創成に成功した。

7) 加藤チーム

動物を使った基礎研究グループ、臨床上の仮説検証を実施する臨床研究グループ、実臨床を実践しながら大規模臨床データ取得を目指すグループと、バランスのとれた構成で研究を進めた結果、CD38 ノックアウトマウスにおける知見と中間表現型を指標とした臨床研究データが一致した方向性を示し、オキシトシンが脳機能に与える変化が社会性障害の修復を通じて自閉症治療に至る可能性を示した。

今後は、この研究課題で得られた成果を基盤として、オキシトシンが自閉症患者の脳機能に与える変化を詳細に解析し、ヒト-モデル動物間でのトランスレーショナル研究として

実行することで、オキシトシンそのものに代わる治療手段の提示に結びつけていくことが期待される。

8) 小島チーム

作製した BDNF プロセッシング障害マウスに、抗うつ薬抵抗性、海馬の萎縮、スパイン形態の異常、HPA 系の恒常的活性化、BDNF mRNA の発現低下に伴い誘導される新規 BDNF アンチセンス RNA の発見など、顕著な分子細胞病態を見出し、創薬スクリーニングへの有用性を示した。また、BDNF pro-peptide という新たな BDNF 分子種を発見し、BDNF と異なる細胞成長活性を見出した。

今後重要なことは、proBDNF/BDNF 仮説を検証する臨床データを集積する点にあり、さらなる研究の進展が期待される。

9) 祖父江チーム

dynactin 1、ADAR2、TDP-43 各分子の機能障害が、孤発性 ALS の運動ニューロン変性の原因となることを明らかにした。これらの分子の機能障害による病的変化の間に相互作用があることも示し、複数の経路により総合的に神経変性が生じることを明らかにした。そして、これらの病態研究の成果をもとに dynactin 1、ADAR2 を標的とした治療法の開発に取り組み、マウスでの効果検証に至っている。

特に、RNA 編集機能低下による未編集型 Ca²⁺透過性 AMPA 受容体の運動ニューロンでの発現率上昇がカルパインの病的活性化を引き起こし、TDP-43 の断片化からスプライソソーム異常を誘導して細胞死に至るというモデルを提唱し、これをレスキューできる方法を見出した点は、今後、創薬につながる可能性を示しており期待される。

10) 井原チーム

基質特異的 Aβ 産生抑制剤の開発では、C99 結合ペプチドによる基質特異的 β/γ セクレターゼ阻害法を見出し、創薬の標的としての C99 アミノ末端の有効性を示した。ヒト剖検脳を用いた γ セクレターゼ活性の変化の検討では、孤発性アルツハイマー病患者剖検脳から脂質ラフト γ セクレターゼを分離し、γ セクレターゼモデュレーターの効果を検討した。その結果、健常者に比べて γ セクレターゼの効果が限定的であり、γ セクレターゼモデュレーターが治療薬として効果が小さいことを示唆した。病因アミロイド分子の検討では、大阪変異をもつモデルマウスの作製に成功した。微小管変性を初期病変としたタウオパチー神経変性経路の解明では、アルツハイマー病などの神経変性は様々な神経骨格タンパク質の変性によってもたらされている可能性を示唆するデータを得た。

これらの成果から、γ セクレターゼの基質選択性の解明、γ セクレターゼ活性阻害に関係するペプチドの創製、γ セクレターゼモデュレーターの限界とメカニズム、大阪変異発現マウス、ヒトゲノム型タウマウスなどのモデルマウスの作製、タウとチューブリンの発

現比の異常がタウオパチーに関わることを明らかにした。

11) 内匠チーム

自閉症ヒト型モデル (patDp/+) は自閉症動物モデルとして注目されている。本研究課題においては、その行動異常の原因を明らかにする目的で電気生理学的、形態的解析を行い、セロトニン系の異常、興奮性・抑制性のインバランスと感覚刺激に対する異常反応を見いだした。小脳の機能異常に関してはシナプス可塑性や刈り込みの障害を明らかにした。

本マウスに出生直後から一定期間 SSRI を投与すると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。無麻酔下での fMRI により本マウスでは他者認識にかかわる嗅覚系回路に異常があることを見いだした。スパインダイナミクス異常の分子メカニズムを解明するために体系的に重複領域の各遺伝子を導入し 2 光子顕微鏡を用いた in vivo イメージングで解析した結果 Necdin がもっとも顕著なスパインダイナミクスの変化を示すことを明らかにした。

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 の変動をエンドフェノタイプとして見いだした。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 と機能的リン酸化部位を同定した。

12) 西川チーム

細胞外 D-セリン調節の分子機構の解明が進み、細胞外 D-セリン濃度の制御の仕組みが明らかになった。また、細胞外 D-セリンの低下により、グリシン濃度が維持されていても NMDA 受容体機能が低下することを見出し、NMDA 受容体活性の維持に細胞外 D-セリンが不可欠であることを in vivo で初めて証明した成果は大きい。

D-セリンはニューロン、オリゴデンドログリアおよび NG2 陽性グリアと密接に関係し、興奮性アミノ酸系、GABA 系神経伝達にグリアを介した調節をうけていることを示唆する結果を得た。

D-セリンの分解過程の検討を通じて、DAO (D-アミノ酸酸化酵素) が統合失調症治療薬で阻害されることから、DAO が統合失調症治療薬開発の標的になることを考察した。

グリアに発現するグルタミン酸輸送体の遺伝子改変を行ったマウスを用いた研究で脳内のグルタミン酸の増加が NMDA 受容体を介して大脳新皮質、海馬等において統合失調症患者の病理所見に似た形成障害を見出し、発症予防法の開発につながる所見として報告した。臨床研究の結果が、このような基礎研究で得られた成果を裏打ちできれば、この上なくすぐれた研究になると思われる。

13) 貫名チーム

異常タンパク質の品質管理制御の破たんプロセスとしてのポリグルタミン病分子病態の理解を進め、かつ、治療介入可能性を提示、今後のトランスレーショナル研究に必要なツ

ールの提供まで実行された。

研究は計画にほぼ即して進捗し、多くの研究成果をあげた。照準は治療法の開発であり、異常蛋白質分解制御によるポリグルタミン病発症遅延効果のある化合物の同定、抗ポリグルタミン凝集効果をもつ化合物の同定、臨床試験の準備、凝集阻害と分解の促進を連動させる治療法の開発、病態カスケードの転写障害、DNA 損傷修復をターゲットとした治療開発など治療法の開発につながる成果を得た。

一方、研究の課程で治療法以外の新たな研究成果も得られた。例えば、ポリグルタミン共通のバイオマーカーの開発、世界初の霊長類モデルの作製、線条体投射繊維が無髄繊維からなることを見いだすなどである。

本格的な創薬事業として展開するための基礎が築かれており、今後のサポート、ないしパートナーリングによって治療手段提供に至ることを期待させる成果である。

14) 水澤チーム

脊髄小脳失調症 6 型 (SCA6) および 31 型 (SCA31) を対象に細胞、マウス、下等生物等の疾患モデルを用いて治療薬開発につながる分子病態解析研究を行った。

SCA6 遺伝子エクソン 47 開始領域のスプライシング制御を調節する化合物を同定し、神経毒性と直接関連する MPI 型スプライシングと関連しない MPc 型スプライシングをそれぞれ GFP 及び mCherry の蛍光でモニターできる Neuro2a 安定株を樹立し、既存薬ライブラリー及び化合物ライブラリーのスクリーニングを行った。また、エンドリソソーム分解系・変異 Cav2.1 のリソソーム蓄積が SCA6 の病態に密接に関与することを明らかにした。SCA6 に対しては神経炎症制御による症状緩和・病態進行抑制という治療戦略が見えつつあり、トランスレーショナル研究をさらに展開することで具体的な治療法にまで繋がることが期待される。

一方、SCA31 については UGGAA リピートの毒性レスキュー蛋白などの治療候補としての可能性を提示した。RNA 結合タンパクを標的とした新しい疾病制御の可能性については、さらに基礎研究として継続することが、本疾患にとどまらずに創薬の可能性を広げる可能性を持っている。

なお、これらの成果の多くは新聞などメディアに数多くとりあげられた。また、以下の研究代表者・研究者がその業績に対して医学賞、科学賞を受賞している。

受賞者名	賞の名称	授与者名	受賞日 (時期)
井ノ口 馨 (井ノ口チーム)	第 12 回時実利彦記念賞	時実利彦記念脳研究助成 基金 (日本神経科学学会)	2010 年 9 月
松岡 豊 (井ノ口チーム)	日本脂質栄養学会 大塚賞	日本脂質栄養学会	2010 年 9 月

岩坪 威 (岩坪チーム)	MetLife Foundation 2008 Award for Medical Research	米国メトライフ財団	2009年2月
	2011年 ベルツ賞2等賞	ベーリンガーインゲルハイム社	2011年
	2012年 米国神経学会ポタムキン賞	米国神経学会	2012年
貝淵 弘三 (貝淵チーム)	読売東海医学賞	読売新聞社	2008年
	時実利彦記念賞	公益信託時実利彦記念脳研究助成基金	2009年
	中日文化賞	中日新聞社	2012年
森 和俊 (高橋チーム)	カナダガードナー国際賞	ガードナー財団	2009年10月
東田 陽博 (加藤チーム)	文部科学大臣表彰科学技術賞(研究部門)	文部科学省	2012年
山中 宏二 (祖父江チーム)	日本神経学会賞 学術研究部門	日本神経学会	2013年
内匠 透 (内匠チーム)	ベルツ賞	ベーリンガーインゲルハイム社	2009年
中村 亨 (内匠チーム)	計測自動制御学会 生体・生理工学部会 研究奨励賞	計測自動制御学会	2011年
岡澤 均 (貫名チーム)	日本神経学会・楢林賞	日本神経学会	2011年
勝野 雅央 (貫名チーム)	2013年度日本神経学会賞	日本神経学会	2014年4月

8. 総合所見

(1) 研究領域の設定および研究総括の選定について(文責 JST)

高度なストレス社会・高齢化社会である現代日本では生涯を通じて5人に1人が何らかの精神・神経疾患に罹患していると言われ、大きな社会問題にもなっている。本研究領域の目的は、高次脳機能障害を呈する精神・神経疾患の病因・病態を明らかにし、科学的根拠に基づく診断、治療法開発に向けて新技術の創出を行うことにあった。

精神疾患の場合は、一部に有力な遺伝子が発見されているものの、単一遺伝子で規定されている可能性は低く、多因子が関与すること、疾患自体を遺伝子が規定する可能性よりも脆弱性を規定する遺伝子が存在し、その遺伝子と環境の相互作用によって発症が規定される可能性が高いことなどがあり、単純ではない。そこで、アプローチの方法を変則的な

やり方、例えば遺伝子解析の結果を得る前に診断技術を確立する、その成果により異種性の問題をとりあえず整理し病態研究を行う、あるいは対象を絞りこんだ上で遺伝子解析を行うなど変則的なアプローチを行いながら、本質に迫らざるを得ないと思われる。

一方、神経疾患の場合は精神疾患と様相が異なる。多くの神経難病では、すでに単一遺伝子が特定され、機能、行動、代謝の異常のもとになる病因が同定された。これからは、本格的な治療法の研究が主体になるものと思われる。したがって、神経疾患の場合は、病因、病態、分子プロセスを基盤としてモデル動物を使ってトランスレーショナル・リサーチの段階に持って行くことが中心になる。原因分子の同定、神経変性のメカニズムの解明、この変性過程をブロックする根本治療法の開発などが具体的なテーマになる。

このように、精神疾患と神経疾患では研究に対する取り組み方が異なるという特性を踏まえつつ、それぞれ7研究課題、計14研究課題を採択した。また、採択した研究課題が対象とした疾患は、神経疾患では認知症を代表するアルツハイマー病、症例が多いパーキンソン病、難病の筋萎縮性側索硬化症(ALS)、共通する発症プロセスで多様な病態を示すポリグルタミン病、他方、精神疾患では、統合失調症や自閉症、うつ病など、採択できる研究課題の数に限界がある中で主な疾患は網羅できたと思われる。そして、多くの研究課題が期待通りあるいは期待以上の成果を上げたことから、研究領域の設定は適切であったと評価できる。

研究総括は、うつ病に関する臨床研究の専門家としての研究実績があるのみならず、主要学会においても中心的な役割を担い幅広い人脈を有しており、本研究領域をマネジメントする上で適任であった。本研究領域では、精神疾患・神経疾患の幅広い疾患を対象としていたため、それぞれの分野に精通した領域アドバイザーのコメントや助言等を踏まえ、バランスの取れた適切な判断、評価に努めてきた。

また、領域マネジメントの観点からは、研究領域設立当初から領域会議やサイトビジットにおいてフォローアップを行い、各研究チームの研究進捗状況を的確に把握するとともに、適時に必要な助言や総括裁量経費による研究費の追加を行ってきた。中間評価や研究進捗報告会における領域アドバイザーのコメントの研究チームへのフィードバックに際しても、研究総括の取りまとめに果たした役割は非常に大きかったものと評価できる。

(2) 研究領域のマネジメントについて

①課題選考

課題選考にあたっては本研究領域の目的が単なる病態研究ではないこと、すなわち最終ゴールは精神・神経疾患の予防・診断・治療に繋がる研究開発であることをアドバイザー間で共有した。その一方で、本 CREST 研究領域は基本的には基礎研究であり、同時に臨床研究・臨床への橋渡し研究であること、したがって応用研究である医薬品の開発などの臨床研究自体をこの研究領域の中で行う必要はない（勿論、そこまで進展する研究成果が出

れば、それをサポートする他の開発研究につなげる支援を積極的に考えるが) ことも確認した。以上のコンセプトのもとすべての研究課題をすべての領域アドバイザーが採点し上位から研究課題の採択を行う方式をとった。

②領域運営

14 研究課題がそれぞれ期待通りの進展を遂げているのは、第一に領域アドバイザーの適切な評価によるところが大である。採択における選定はもとより、サイトビジットへの同行、毎年開かれる進捗報告会でのコメント、中間報告での意見や助言など領域アドバイザーの本研究領域への貢献は領域研究課題全体の進捗に大きな役割を果たしている。これら領域アドバイザーの助言、コメントは研究代表者を通じて各研究者に伝えられ、その先の研究の計画に反映されている。第二に個々の研究課題の進捗状況と方向性について適宜、アドバイスをすることで、研究の目標達成のための軌道修正に努めたことが挙げられる。研究が進展するにつれて、新たな知見が得られると研究者には研究目的から逸れた内容にも関心があるため、研究が拡散する場合がある。また、チーム研究の場合、それぞれの研究者が研究を進めて行く結果、全体の目的と異なった方向に向かってしまう場合が見られる。これらの点について研究総括あるいは領域アドバイザーが軌道修正（本来の軌道に戻す）の立場からアドバイスするように努力した。

(3) 研究領域としての成果

診断マーカーや新規治療法の開発につながる分子病態メカニズムの研究およびモデル動物の開発において多くの成果が得られた。これらの成果について以下に列記する。

貝淵チームは統合失調症のリスク遺伝子である DISC1 中心に partner 解析や生理機構の解析を行い、その結果に基づき候補遺伝子のリシーケンスから感受性遺伝子の同定に成功。またノックアウトマウスの作成に成功し、臨床への足がかりを得た。

高橋チームはこれまで困難とされたパーキンソン病の動物モデルをメダカで成功した。哺乳類の主要な小胞体ストレス応答 3 大経路のセンサー分子である ATF6 α ・ β 、IRE-1 α ・ β 、PERK の KO メダカ、および小胞体ストレスで蛍光を発する小胞体ストレスセンサーメダカを作製・解析し、メダカの小胞体ストレス応答のマスター制御分子は ATF6 であることを明らかにした。

宮川チームは統合失調症の新たなモデルマウスを作製し、これらのマウスに共通する iDG(非成熟歯状回)が中間表現型となる可能性を示し、本疾患の病態、治療にブレークスルーをもたらす可能性を有するものとして評価された。井ノロチームは治療法の開発に向けての動物モデルを用いた研究から恐怖記憶想起後の記憶不安定化や消去のメカニズムを明らかにし、これにかかわる分子としてアクチビン Ves1-1S などが同定された。さらに、想起しただけで恐怖記憶が増強されるマウス PTSD モデルの開発に成功し、恐怖記憶不安定化と消去には共通の分子群が機能することを見出した。また、Ves1-1S を用いて記憶が正確に

保存される神経細胞の仕組みに関するシナプスタグ仮説を実証し、シナプスタグ機構を制御することによりトラウマ記憶とニュートラルな記憶を分離することによる新しい PTSD 治療法開発の可能性を示唆した。

小島チームは BDNF プロセッシング障害マウスを作製し、これが抗うつ薬抵抗性、海馬萎縮、スパイン形態異常、HPA 系の恒常的活性化など顕著な分子細胞病態を示すことを見出し、創薬スクリーニングの有用性を示した。また、BDNF プロペプチドという新たな BDNF 分子種を発見し、BDNF と異なる細胞成長活性を見出した。

井原チームは γ セクレターゼの基質選択性の解明、 γ セクレターゼ活性阻害に関係するペプチドの創製、 γ セクレターゼモデュレーターの限界とメカニズム、大阪変異発現マウス、ヒトゲノム型タウマウスなどのモデルマウスの作製、タウとチューブリンの発現比の異常がタウオパチーに関わることを明らかにした。

内匠チームは自閉症ヒト型モデル (patDp/+) マウスを用いて、その行動異常の原因を明らかにする目的で電気生理学的、形態的解析を行い、セロトニン系の異常、興奮性・抑制性のインバランスと感覚刺激に対する異常反応を見いだした。小脳の機能異常に関してはシナプス可塑性や刈り込みの障害を明らかにした。スパインダイナミクス異常の分子メカニズムを解明するために体系的に重複領域の各遺伝子を導入し 2 光子顕微鏡を用いた *in vivo* イメージングで解析した結果 Necdin がもっとも顕著なスパインダイナミクスの変化を示すことを明らかにした。

西川チームは D-Ser をキー分子として、グリアを介した NMDA 受容体機能制御システムに関して独自の知見を見出し、その調節を行う化合物が同システムの機能修正に基づく統合失調症治療薬になる可能性を示した。この研究成果は originality の高い研究であり高く評価された。独自の抗体を用いたラット大脳新皮質における D-セリン細胞の局在や、細胞外 D-セリン濃度の AMPA 受容体、GABA_A 受容体、並びに Asc-1 トランスポーターによる制御系の同定など、治療への展開が期待できる数多くの知見を得た。

水澤チームは SCA6 遺伝子エクソン 47 開始領域のスプライシング制御を調節しうる化合物を同定し、神経毒性と直接関連する MPI 型スプライシングと関連しない MPc 型スプライシングをそれぞれ GFP 及び mCherry の蛍光でモニターできる Neuro2a 安定株を樹立し、既存薬ライブラリー及び化合物ライブラリーのスクリーニングを行った。また、エンドリソソーム分解系・変異 Cav2.1 のリソソーム蓄積が SCA6 の病態に密接に関与することを明らかにした。SCA6 に対しては神経炎症制御による症状緩和・病態進行抑制という治療戦略が見えつつあり、トランスレーショナル研究をさらに展開することで具体的な治療法にまで繋がるのが期待される。

(4) 科学技術イノベーション創出への展望

本研究領域の成果には科学技術イノベーション創出につながる多くの成果を含んでいる。ここでは、その代表的ないくつかの成果を述べて展望にかえたい。

岩坪チームは γ セクレターゼ活性制御において、Notch シグナルの抑制を回避する低分子化合物を用いる可能性を明らかにしたこと、 β セクレターゼ (BACE1) 阻害薬が膜貫通部位に作用し、アロステリックな作用により BACE1 活性を抑制することを示唆したこと、266 抗体のヒト化抗体の認知機能改善作用の薬効メカニズムの定説を正し、脳内におけるオリゴマー形成の抑制を示唆する結果を得たことなどすぐれた成果をあげたが、これらは今後、ヒトにおけるアルツハイマー病治療薬・予防法の開発につながるものと期待される。

加藤チームはオキシトシン CD38 ノックアウトマウスにおける知見と中間表現型を指標とした臨床研究データが一致した方向性を示し、オキシトシンが脳機能に与える変化が社会性障害の修復を通じて自閉症治療に至る可能性を示した。

祖父江チームは dynactin1、ADAR2、TDP-43 各分子の機能障害が、運動ニューロン変性の原因となることを明らかにした。加えて、これらの分子の機能障害による病的変化の間に相互作用があることも明らかにし、複数の経路により総合的に神経変性が生じることを明らかにした。これらの病態研究の成果をもとに dynactin 1、ADAR2 を標的とした治療法の開発に取り組み、マウスでの効果検証を行った。

貫名チームはポリグルタミン病の分子病態を異常タンパク質の品質管理制御の破たんプロセスととらえて研究を進め、この研究成果をもとに治療介入可能性を提示した。照準は治療法の開発であり、異常蛋白分解制御によるポリグルタミン病発症遅延効果のある化合物の同定、抗ポリグルタミン凝集効果をもつ化合物の同定、臨床試験の準備、凝集阻害と分解の促進を連動させる治療法の開発、病態カスケードの転写障害、DNA 損傷修復をターゲットとした治療開発など治療法の開発につながる成果を得た。

小野寺チームは溶解性の足場を磁場によってコントロールすることで、細胞および生理活性物質を移植部位特異的に配置する技術基盤の創生に結びつけることに成功した。また、神経細胞移植による脊髄損傷治療という技術応用目標を補完するためのロボット装具の開発など、臨床現場への還元を見据えた総合的なアプローチを研究代表者のリーダーシップによって実践した。さらには、本研究の派生的な展開として、DDS システムにも使用できる足場の開発や、磁性ナノビーズによるピンポイント遺伝子発現の技術開発、臓器を透明化する技術開発など、多くの新技術創成に成功した。

(5) 本研究領域を設定したことの意義、科学技術に対する貢献、問題点等

21 世紀が「脳とこころの時代」と言われるが、脳とこころの病気は恐らく医学が取り組むべき最大にして最後の対象ではないかと考える。国民の 5 人に一人は一生のうち精神・神経疾患に罹患するとされ、高齢社会にあつては 300 万人以上の認知症患者が現れ、働き盛りの男性中心に 300 万人以上のうつ病患者が存在する。長寿社会において、身体疾患の問題は医学研究の結果、すみやかに解決することであろうが、精神神経疾患が解決されない長寿社会は「健康長寿社会」とは呼べない。精神・神経疾患のほとんどはまだ原因が解明されず、勿論根治療法がない。本研究領域が設定された背景には上記のような状況があ

ると推察する。今回、本研究領域の研究総括を引き受け、精神・神経疾患の分子病態解明とその理解に基づく研究の進展の重要性を改めて実感すると同時に、その研究総括の役割の重さをひしひしと感じた。

(6) 今後への期待や展望

14 研究課題の当初目指した到達目標はすべてに共通するものではなかった。確かに本研究領域の研究課題は「精神・神経疾患の分子病態理解に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」であり、病態研究にのみ終始する研究でもなく、また病態と関係なく治療法のみを見出そうとする研究でもないという意味では共通項があったが、到達点については研究課題毎に温度差があった。その理由は取り扱う疾患の研究の進展の度合いに違いがあることが関係している。特に精神疾患と神経疾患では解明されている到達点が異なっていた。神経疾患の多くは原因遺伝子が明らかになっているものが多く、病態研究はその遺伝子変異を動物において作製し、モデルとして使うことが可能な状況にあるのに対して、精神疾患の多くは原因遺伝子が解明されておらず、多数のリスク遺伝子は同定されはじめているが、環境を含む多因子を想定するものであり、モデル動物も簡単にはできない状況である。

以上のことを踏まえて 14 研究課題の成果を改めて振り返ってみると、その中身は大きく次の 3 つに分けることができる。

その 1 は精神・神経疾患を対象にした分子病態研究の進展である（岩坪研究代表者；アルツハイマー病の分子病態、高橋研究代表者；パーキンソン病の分子病態、貝淵；統合失調症の分子病態、祖父江；ALS の分子病態）などほとんどすべての研究課題が一定の成果をあげた。

その 2 は分子病態に基づくモデル動物の開発である。中でも、メダカを用いたパーキンソン病モデル（高橋研究代表者ら）、ヒト型自閉症モデルマウス（内匠研究代表者ら）、小脳脊髄失調症モデル（水澤研究代表者ら）、SCA3 のノックインマウス、マーモセット（貫名研究代表者ら）、大阪変異発現マウス（井原研究代表者ら）、統合失調症のモデル動物（西川研究代表者ら）、オキシトシン受容体 (CD38) ノックアウトによる自閉症モデルマウス（加藤研究代表者ら）などが注目された。

その 3 は治療につながる分子や compound に係る研究成果である。

今後の展望はこの研究領域で行われた研究成果、特にバイオマーカーと治療につながる分子、compound を如何に効率的に臨床につなげるかである。その一部はすでに JST のサポートを得て臨床研究に入っているが、今後は産学連携を進めて、本研究領域で得られた成果を創薬へと展開することが重要である。

以上