

平成27年度
「脳科学研究戦略推進プログラム」
事後評価報告書

平成28年3月

脳科学研究戦略推進プログラム 事後評価委員会

－ 目 次 －

I. はじめに

II. 精神・神経疾患の克服を目指す脳科学（課題F）研究開発拠点事業の事後評価結果

（1）研究チームに関する事後評価

【1-1】発達障害研究チーム

【1-2】うつ病等研究チーム

【1-3】脳老化研究チーム

（2）研究グループの研究内容に関する事後評価

【発達障害研究チーム】

<2-1-1> 尾崎 紀夫（名古屋大学）

<2-1-2> 東田 陽博（金沢大学）

<2-1-3> 森 則夫（浜松医科大学）

<2-1-4> 松本 直通（横浜市立大学）

【うつ病等研究チーム】

<2-2-1> 山脇 成人（広島大学）

<2-2-2> 岩田 仲生（藤田保健衛生大学）

<2-2-3> 福田 正人（群馬大学）

<2-2-4> 吉岡 充弘（北海道大学）

【脳老化研究チーム】

<2-3-1> 武田 雅俊（大阪大学）

<2-3-2> 井原 康夫（同志社大学）

<2-3-3> 祖父江 元（名古屋大学）

III. 脳科学を支える集約的・体系的な情報基盤の構築（課題G）研究開発拠点事業の事後評価結果

（1）事業全体に関する事後評価

（2）研究グループの研究内容に関する事後評価

【3-1】「プロテオミクス」グループ

【3-2】「神経回路機能解析」グループ

【3-3】「コンピューテーション」グループ

IV. 生命倫理等に関する課題の解決に関する研究の事後評価結果

（1）代表機関の研究内容に関する事後評価

V. おわりに

VI. 参考資料

平成27年度「脳科学研究戦略推進プログラム」評価委員会 設置要綱

平成27年度「脳科学研究戦略推進プログラム」評価委員会 委員名簿

I. はじめに

脳科学研究戦略推進プログラム（以下「脳プロ」という。）は平成20年度より「キーテクノロジー研究開発の推進」^(注1)の一環として、平成23年度より国家基幹研究開発推進事業^(注2)の一環として実施されており、少子高齢化を迎える我が国の持続的な発展に向けて、脳科学研究を戦略的に推進し成果を社会に還元することを目指すものである。

脳科学研究が極めて科学的・社会的意義の高い取組であることに鑑み、文部科学省科学技術・学術審議会は、平成19年10月に文部科学大臣から「長期的展望に立つ脳科学研究の基本的構想及び推進方策について」の諮問を受けた。当該諮問に対応して、本審議会の下に設置された脳科学委員会において、我が国における脳科学研究の基本的構想とともに、それに基づく具体的な推進方策としての研究推進体制、人材育成、社会との調和に関し審議し、平成21年6月に第1次答申として取りまとめた。

第1次答申では重点的に推進すべき研究領域等として「脳と社会・教育」(社会脳)、「脳と心身の健康」(健康脳)、「脳と情報・産業」(情報脳)、「基盤技術開発」が挙げられている。その中ではこれらの達成に向けて様々な研究課題が示されている。

脳プロでは、このような課題の解決に向けて、初年度の平成20年度には、脳内情報を解読・制御することにより、脳機能を理解するとともに、脳機能や身体機能の回復・補完を可能とする「ブレイン・マシン・インターフェース(BMI)の開発」(課題A、課題B)、及び脳科学研究の共通的な基盤となる先進的なリソース創出に向けた「独創性の高いモデル動物の開発」(課題C)が開始され、平成24年度までの5年間、プロジェクトを実施した。

平成21年度からは、豊かな社会の実現に貢献する脳科学を目指して、ヒトの社会性障害の理解・予防・治療や社会性の健全な発達促進に応用することを最終目標とした「社会的行動を支える脳基盤の計測・支援技術の開発」(課題D)が開始され、平成25年度で5年間のプロジェクトが終了した。

平成22年度からは、健やかな人生を支える脳科学を目指して、心身の健康を支える脳の機能や健康の範囲を逸脱するメカニズム等を「分子基盤と環境因子の相互作用」という視点で解明することを目指した「心身の健康を維持する脳の分子基盤と環境因子」(課題E)が開始された。

平成23年度からは、精神・神経疾患(発達障害、うつ病、認知症等)の発症のメカニズムを明らかにし、早期診断、治療、予防法の開発につなげることを目標とした「精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究」(課題F)及び複雑かつ多階層な脳機能を解明するため、様々なモデル動物から発生する多種類、多階層情報を集約化・体系化した情報基盤の構築を目標とした「脳科学研究を支える集約的・体系的な情報基盤の構築」(課題G)が開始された。

また、脳プロにおける事業全体の研究を促進するに当たり、倫理的・法的・社会的課題に対する注意深い検討を行い、新たな問題等を解決することを目指す「生命倫理等に関する課題の解決に関する研究」(生命倫理課題)及び精神・神経疾患の研究に携わる研究者に死後脳を提供する基盤の整備に向けた課題の検討を行う「精

神・神経疾患克服のための研究基盤の整備に向けた課題の検討」(脳基盤FS)も同年度に開始され、後者については、平成24年9月に終了した。

平成25年度からは、これらに加え、「BMI技術を用いた自立支援、精神・神経疾患等の克服に向けた研究開発」(BMI技術)を推進する研究開発プロジェクト、「霊長類モデル動物の創出・普及体制の整備」(霊長類モデル)を推進する研究開発プロジェクトが開始された。

平成27年度は、平成23度から開始された課題F、G、生命倫理が5年間のプロジェクトを終了することを踏まえ、これまでの進捗状況、得られた成果及び今後の展望について公正な評価を実施することを目的として、国立研究開発法人日本医療研究開発機構に「脳科学研究戦略推進プログラム 事後評価委員会」を設置した。本評価委員会において、平成27年10月から約4か月の期間をかけ、課題Fの①研究チームに関する事後評価、②研究グループの研究内容に関する事後評価、課題Gの①事業全体に関する事後評価、②研究グループの研究内容に関する事後評価、生命倫理の①代表機関の研究内容に関する事後評価について、それぞれ書面による評価を実施するとともに、ヒアリング評価も実施した。本評価報告書は、それらの結果を取りまとめたものである。

なお、本評価委員会においては、以下のような観点に基づき、総合的に評価が実施された。

(1) 課題F

① 研究チームに関する事後評価

- i) 研究の進捗状況について
 - イ) 研究の進捗状況・成果・波及効果
 - ロ) 課題公募時の目的(※)に対し、どの程度達成されているか。
 - ハ) 論文発表、特許件数
 - ニ) 外部への研究成果等の発信等(社会との関係を意識した成果発信及び普及・啓発活動、科学コミュニケーション)は適切か。 等
- ii) 研究体制について
 - イ) 拠点長のマネジメントは適切か。
 - ロ) チーム内において拠点長と各研究グループ間の情報共有・連携体制が効率的・効果的に機能しているか。
 - ハ) 本プログラムの他の課題と、必要に応じて情報共有・連携等を実施しているか。
 - ニ) 本プログラム以外の研究者、企業及び他省庁等と、必要に応じて連携しているか。
 - ホ) 人材の育成は図られているか。
 - ヘ) 進捗状況及び今後の計画から判断して、優れた成果の創出や社会への還元、技術移転・普及に関する取組が行われているか。 等
- iii) 中間評価結果の反映
 - ・ 中間評価結果が適切に反映されているか。
- iv) 生命倫理等に係る対応
 - ・ 倫理的・法的・社会的課題(ELSI)に関する対応は適切か。

v) 今後の展望について

- ・ 進捗状況及び今後の計画から判断して、優れた成果の創出や社会への還元、技術移転・普及が十分に見込まれるか。
- ・ 予想される効果、効用は妥当か。 等

(※) 公募要領に記載の目的：

・ 課題F

精神・神経疾患（発達障害、うつ病、認知症等）の発症メカニズムを明らかにし、早期診断、治療、予防法の開発につなげる研究を実施する。

② 研究グループの研究内容に関する事後評価

i) 研究の進捗状況について

- ホ) 研究の進捗状況・成果・波及効果
- ハ) 課題公募時の目的(※)に対し、どの程度達成されているか。
- ト) 論文発表、特許件数
- チ) 外部への研究成果等の発信等（社会との関係を意識した成果発信及び普及・啓発活動、科学コミュニケーション）は適切か。 等

ii) 研究体制について

- ト) 拠点長のマネジメントは適切か。
- チ) チーム内において拠点長と各研究グループ間の情報共有・連携体制が効率的・効果的に機能しているか。
- リ) 本プログラムの他の課題と、必要に応じて情報共有・連携等を実施しているか。
- ヌ) 本プログラム以外の研究者、企業及び他省庁等と、必要に応じて連携しているか。
- ル) 人材の育成は図られているか。
- ヲ) 進捗状況及び今後の計画から判断して、優れた成果の創出や社会への還元、技術移転・普及に関する取組が行われているか。 等

iii) 中間評価結果の反映

- ・ 中間評価結果が適切に反映されているか。

iv) 生命倫理等に係る対応

- ・ 倫理的・法的・社会的課題（ELSI）に関する対応は適切か。

v) 今後の展望について

- ・ 進捗状況及び今後の計画から判断して、優れた成果の創出や社会への還元、技術移転・普及が十分に見込まれるか。
- ・ 予想される効果、効用は妥当か。 等

(※) 公募要領に記載の目的：

・ 課題F

精神・神経疾患（発達障害、うつ病、認知症等）の発症メカニズムを明らかにし、早期診断、治療、予防法の開発につなげる研究を実施する。

(2) 課題G

① 事業全体に関する事後評価

- i) 研究の進捗状況について
 1. 研究の進捗状況・成果・波及効果
 2. 課題公募時の目的(※)に対し、どの程度達成されているか。
 3. 論文発表、特許件数
 4. 外部への研究成果等の発信等(社会との関係を意識した成果発信及び普及・啓発活動、科学コミュニケーション)は適切か。 等
- ii) 研究体制について
 1. 課題Gの拠点長のマネジメントは適切か。
 2. 課題内において課題Gの拠点長の代表研究者と研究グループ又は分担研究者間の情報共有・連携体制が効率的・効果的に機能しているか。
 3. 本プログラムの他の課題と、必要に応じて情報共有・連携等を実施しているか。
 4. 本プログラム以外の研究者、企業及び他省庁等と必要に応じて連携しているか。
 5. 人材の育成は図られているか。
 6. 進捗状況及び今後の計画から判断して、優れた成果の創出や社会への還元、技術移転・普及に関する取組が行われているか。 等
- iii) 中間評価結果の反映
 - ・ 中間評価結果が適切に反映されているか。
- iv) 生命倫理等に係る対応
 - ・ 倫理的・法的・社会的課題(ELSI)に関する対応は適切か。
- v) 今後の展望について
 - ・ 進捗状況及び今後の計画から判断して、優れた成果の創出や社会への還元、技術移転・普及が十分に見込まれるか。
 - ・ 予想される効果、効用は妥当か。 等

(※) 公募要領に記載の目的:

・ 課題G

複雑かつ多層階な脳機能を解明するために、脳機能を全体システムとして捉え、脳をありのままに解析できる基盤を整備することが重要であることから、様々なモデル動物から発生する多層階・多種類情報を集約化・体系化した情報基盤の構築を目指した研究を実施する。

② 研究グループの研究内容に関する事後評価

- i) 研究の進捗状況について
 1. 研究の進捗状況・成果・波及効果
 2. 課題公募時の目的(※)に対し、どの程度達成されているか。
 3. 論文発表、特許件数
 4. 外部への研究成果等の発信等(社会との関係を意識した成果発信及び普及・啓発活動、科学コミュニケーション)は適切か。 等
- ii) 研究体制について
 1. グループリーダーのマネジメントは適切か。

2. グループ内においてグループリーダーと参画研究者間の情報共有・連携体制が効率的・効果的に機能しているか。
3. 本プログラムの他の課題と、必要に応じて情報共有・連携等を実施しているか。
4. 本プログラム以外の研究者、企業及び他省庁等と、必要に応じて連携しているか。
5. 人材の育成は図られているか。
6. 進捗状況及び今後の計画から判断して、優れた成果の創出や社会への還元、技術移転・普及に関する取組が行われているか。 等

iii) 中間評価結果の反映

- ・ 中間評価結果が適切に反映されているか。

iv) 生命倫理等に係る対応

- ・ 倫理的・法的・社会的課題（E L S I）に関する対応は適切か。

v) 今後の展望について

- ・ 進捗状況及び今後の計画から判断して、優れた成果の創出や社会への還元、技術移転・普及が十分に見込まれるか。
- ・ 予想される効果、効用は妥当か。 等

(※) 公募要領に記載の目的：

・ 課題 G

複雑かつ多層階な脳機能を解明するために、脳機能を全体システムとして捉え、脳をありのままに解析できる基盤を整備することが重要であることから、様々なモデル動物から発生する多層階・多種類情報を集約化・体系化した情報基盤の構築を目指した研究を実施する。

(3) 生命倫理

① 代表機関の研究内容に関する事後評価

- i) 研究の進捗状況について
 1. 研究の進捗状況・成果・波及効果
 2. 課題公募時の目的(※)に対し、どの程度達成されているか。
 3. 論文発表、特許件数
 4. 外部への研究成果等の発信等(社会との関係を意識した成果発信及び普及・啓発活動、科学コミュニケーション)は適切か。 等

- ii) 研究体制について
 1. 生命倫理課題の代表研究者のマネジメントは適切か。
 2. 課題内において生命倫理課題の代表研究者と研究グループ又は分担研究者間の情報共有・連携体制が効率的・効果的に機能しているか。
 3. 本プログラムの他の課題と、必要に応じて情報共有・連携等を実施しているか。
 4. 本プログラム以外の研究者、企業及び他省庁等と必要に応じて連携しているか。
 5. 人材の育成は図られているか。
 6. 進捗状況及び今後の計画から判断して、優れた成果の創出や社会への還元、技術移転・普及に関する取組が行われているか。 等

- iii) 中間評価結果の反映
 - ・ 中間評価結果が適切に反映されているか。

- iv) 生命倫理等に係る対応
 - ・ 倫理的・法的・社会的課題(ELSI)に関する対応は適切か。

- v) 今後の展望について
 - ・ 進捗状況及び今後の計画から判断して、優れた成果の創出や社会への還元、技術移転・普及が十分に見込まれるか。
 - ・ 予想される効果、効用は妥当か。 等

(※) 公募要領に記載の目的:

- ・ 生命倫理課題

精神・神経疾患の発症のメカニズムを解明する研究を含む本事業全体の研究を促進するにあたり、倫理的・法的・社会的課題に対する注意深い検討が不可欠であり、新たな問題等を解決するための体制を整備する。

Ⅱ. 精神・神経疾患の克服を目指す脳科学
(課題 F)
研究開発拠点事業の事後評価結果

(1) 課題F 研究チームに関する事後評価

チーム名 : 発達障害研究チーム

拠点長名 : 尾崎 紀夫

研究グループ 名古屋大学 (尾崎 紀夫)

代表機関名 : 金沢大学 (東田 陽博) : 東北大学 (西森 克彦)、東京大学

(代表研究者名) (山末 英典)

分担機関名 :

(分担研究者名) 浜松医科大学 (森 則夫) : 大阪大学 (片山 泰一)、福井大学
(佐藤 真)

横浜市立大学 (松本 直通) : 理化学研究所 (山川 和宏)

1. 総評

(A) 本研究課題の進捗状況及び得られた成果から、研究チームは、大変優れていると評価できる。

コメント

当初の目的はほぼ達成されており、あとはオキシトシンの臨床効果の結果が待たれる。

代表研究者が、9回の分科会を開催するなど積極的な連携を意識的に行ったことや、ASDのゲノムの共同利用、オキシトシンの臨床研究の共同化によりコンソーシアムを形成したことは、高く評価される。さらに、今回得られた研究結果をさらに発展させることにより、発達障害の病態解明、診断、治療法の開発が大きく進展することが期待できる。

課題内の各グループは、全体としてはほぼ公募時の目的を達成している。

名古屋大学

目標 :

自閉症スペクトラム障害 (ASD) と統合失調症 (SCZ) のゲノム解析を起点として、発症因に基づく両疾患の診断体型再編と診断法開発を目指す。

結果 :

ASD・SCZの患者の約9%で病的CNVを同定し、SCZ病態に関わる9つのパスウェイを同定し、病的CNVをもつSCZ患者は治療抵抗性を示す割合が高いことを見出した。候補遺伝子リシーケンシング解析ではSCZ発症に関与する変異を同定した。RELN欠失やARHGAP10欠失マウスは行動異常を示し、ドパミンやGABA作動性神経系の異常を確認した。ABCA13欠失ニホンザルは自閉症様行動を示し、神経病理学的異常も認められた。ASDを対象としたオキシトシン多施設共同試験に参画した。

金沢大学G

目標：

ASD のオキシトシン補充療法と脳磁計診断法を確立し、発展させる。

結果：

オキシトシン末梢投与後、脳内へ移行する分子機構解明がオキシトシンによる治療有効性の証左に繋がることから、脳血管内皮細胞に発現する分子をスクリーニングし、候補分子を見出した。オキシトシン受容体の SNP と発現調節部機構と ASD との関係性を検討した。知能障害を有する ASD 成人に対し、8 週間のオキシトシン投与による有効性を検討し、投与により対人交流に有意差を見出した。小児の頭位サイズの MEG 用検出機、頭位の動きを補正する装置の改良により、3~6 才の健常者、ASD 者の脳機能測定が可能になり、成長にともなう脳機能連絡の発達を記録した。

また、マウス実験で GABA 作動性神経特異的 Oxt^r 遺伝子欠損マウス成獣が、ノーマルな Oxt^r 遺伝子欠損マウス同様の ASD 様社会行動障害（社会記憶障害等）を示すことを見出した。AAV ベクターを用いた解析を並行し、GABA 作動性神経での Oxt^r 機能低下が ASD 様症状を誘引する可能性のある神経核領域として内側扁桃核と外側中隔を特定した。

さらに、高機能 ASD 患者を対象とするオキシトシンの単回及び連続投与の治療効果を検討する臨床試験を終え、社会性認識などに有効であることを見出し、論文発表を終えた。加えて、高機能 ASD 患者を対象とする多施設の検証的臨床試験を東京大学、金沢大学、福井大学、名古屋大学で計画し、現在目標の約半数の患者で試験を終えた。

浜松医科大学G

目標：

臨床研究と基礎研究の連携により、ASD の早期診断法を確立し予防法や治療法を開発する。

結果：

注視点検出装置（GazeFinder）を開発し、1 歳 6 ヶ月における ASD の診断補助として有用な可能性がある。PET 研究では、ASD の病態生理に活性化ミクログリアが関与することを示した。また、活性型ミクログリア密度とセロトニントランスポーター密度・ドパミン D1 受容体密度・ニコチン様 $\alpha 7$ 受容体密度の関連を示した。CNV 研究においては、日本人家系に独自の変異を見出した。

また、ASD へのオキシトシン継続投与の臨床試験は論文投稿中。多施設共同臨床試験は実施中。fMRI 研究、生理学指標の研究は複数の論文発表（一部投稿中）とプレスリリースも行い、特許申請を 2 件行った。血中 VLDL 中性脂肪濃度は 5 歳以上の ASD 者判定に有用な可能性があり、国際特許を取得した。また CD38K0 マウスの海馬と視覚野でニューロンの減少を伴うことも見出した。

さらに、「ASD 者脳内セロトニントランスポーター（SERT）発現異常の原因解明と診断応用」を目的として、SERT 結合分子を *in vivo* クロスリンク法という新しい方法で網羅的に探索、18 種類の候補分子を同定した。そこで、これら候補分子が診断マーカーとして使用できるか否かをリンパ球、リンパ芽球において検討した結果、候補分

子の内、NSF、CRMP、NCDN、PEBP1 の発現量が、リンパ球において ASD の確定診断ツール ADI-R のスコアと相関がみられることを明らかにした。さらに、病態との関わりを明らかにする目的で、上記候補分子の遺伝子改変動物を作製し、現在、ASD 病態との関連性について解析中である。

横浜市立大学 G

目標：

次世代技術で、てんかん・知的発達障害・ASD を惹起する遺伝子異常を探索し、責任関連遺伝子を同定して分子基盤を明らかにする。

結果：

Rett 様症候群 45 家系（50 例）の解析では 18 家系で他疾患の既知遺伝子異常を、26 家系で de novo 変異を同定した。ASD250 家系におけるトリオ解析では、独立した 2 家系以上で de novo 変異を認めた遺伝子は 21 個であった。ASD388 症例と対照コントロール 429 例の候補遺伝子解析の比較検討で ASD 症例に有意に高頻度に変異を認める遺伝子は 2 個であった。発達障害の中でも Rett 症候群および ASD 症例に多様な遺伝子の de novo 変異が集積していることが明らかとなった。

また、てんかん・知的障害・ASD を合併するドラベ症候群モデルマウス Scn1a 変異導入/組織特異的欠損マウスによりパルブアルブミン陽性抑制性神経細胞機能低下による発症機構を明らかにした。また、大田原症候群・孤発性知的障害・ASD モデルマウス Scn2a/Stxbp1 変異導入/組織特異的欠損マウスでの基底核を介した新規発症機構を解明した。

中間評価結果

初期の目標である ASD の初期診断方法として、いくつかの方法が提示されており、グループ内外で症例数を増やすとともに、精度・感受性・妥当性等を検証できれば、社会への還元、技術移転は十分に見込めるものと期待される。

提案されている ASD の初期診断方法について、さらに社会への還元、技術移転に取り組んでいただきたい。また、ゲノム関連では、多角的なゲノム解析が進展しており、早期診断法への応用を期待したい。

対応：

中間評価結果を受けて、脳磁計診断法については、小児の頭位サイズの MEG 用検出機、頭位の動きを補正する装置の改良により、3~6 才の健常者、ASD の脳機能測定が可能になり、成長にともなう脳機能連絡の発達を記録した。

また、GazeFinder を開発し、1 歳 6 ヶ月において ASD を正しく診断できることを示した。

さらに、ゲノム関連では、サンプルサイズの拡大を進め、発症に関与する多数のゲノム変異を同定し、診断法の開発に繋がる成果を得た。

2. 研究の進捗状況について

研究の進捗は良好であり、主な成果として、ASD のゲノム解析により、病的意義をもつ CNV を同定し、次世代技術で関連遺伝子を同定している。また、オキシトシンの臨床効果に関する探索的研究で成果をあげ、検証的臨床研究へと進んでいる。さらに、GazeFinder を用いて 1 歳 6 ヶ月において ASD を診断できることを示すとともに、GABA 作動性神経特異的 O_{xtr} 遺伝子欠損マウスが ASD 様行動を示すことを見いだしている。

3. 研究体制について

代表研究者のマネジメントは良好であった。合計 9 研究機関が 4 つの研究グループを構成して研究を推進し、9 回の分科会を行うなど積極的な連携が意識的に行われた。

また、ASD のゲノムの共同利用、オキシトシンの臨床研究の共同化によりコンソーシアムが形成されたことは高く評価できる。脳プロ内外との連携も十分に行われている。

うつ病等チームとの連携：

藤田保健衛生大学とゲノム解析、山口大学と画像データの共同利用

脳老化チームとの連携：

大阪大学とゲノム解析、画像データの共同利用、理化学研究所とゲノム解析

課題 C との連携：

慶應義塾大学と iPS 細胞の樹立及び解析、自然科学研究機構とニホンザルでの CNV 解析

課題 D との連携：

東京大学とゲノム解析、画像データ解析、死後脳解析、理化学研究所とゲノム解析、iPS 細胞の解析、バイオマーカー研究、自然科学研究機構と脳画像研究

課題 E との連携：

国立精神・神経医療研究センターとゲノム研究、リンパ球研究、慶應義塾大学と遺伝子改変動物研究、東京医科歯科大学とモデルマウス研究、自治医科大学とオキシトシン研究

課題 G との連携：

京都大学とゲノムデータ解析等、名古屋大学とゲノム変異の分子病態、遺伝子変異のパスウェイ解析

脳プロ外との連携：

ASD ゲノム研究体制、SCZ ゲノム研究体制、Imaging Genetics コンソーシアム

グループ毎に多くの主任研究者を輩出し、加えて、若手研究者の優れた研究による受賞も多数あり、人材育成は進んでいる。

4. 今後の展望について

ゲノム関連では、ASD の関連遺伝子を多数同定したので、これら分子の機能、分子ネットワークを解明することによって、社会へ還元することが必要である。

オキシトシンの臨床効果が決まれば、速やかに社会還元される。その上、新規持続型オキシトシン誘導体を使い、臨床試験を行い、効果が確認できれば ASD の治療につながる。

GazeFinder が ASD の検診に用いられ、新規薬物の開発に応用可能となれば、社会へ還元される。

(1) 課題F 研究チームに関する事後評価

チーム名： うつ病等研究チーム

拠点長名： 山脇 成人

研究グループ 広島大学（山脇 成人）：沖縄科学技術大学院大学学園（銅谷 賢
代表機関名： 治）、放射線医学総合研究所（須原 哲也）

（代表研究者名）

分担機関名： 群馬大学（福田 正人）：東京大学（齊藤 延人）、山口大学（山形
弘隆）

（分担研究者名）

藤田保健衛生大学（岩田 仲生）：理化学研究所（鎌谷 洋一郎）
北海道大学（吉岡 充弘）

1. 総評

(A) 本研究課題の進捗状況及び得られた成果から、研究チームは、大変優れていると評価できる。

コメント

地理的に離れた多くの研究拠点における連携体制の構築については評価できる。代表研究者等の適切なマネジメントの下、実施課題間で連携し、成果創出に向けた取り組みは充分になされ、公募時の目的を達成している。

広島大学G

目標：

うつ病の神経回路と分子病態との関係を解明し、それに基づく診断・治療法の開発を行う。

結果：

うつ病神経回路として、抑うつ気分や意欲低下の神経回路を解明した。
また、科学的・客観的な方法に基づくうつ病患者の判別法を開発した。さらに、モデル動物としてサルを用いて、報酬依存的・非依存的な意欲低下、報酬意欲の維持機能等のうつ病症候の分子病態を解明するとともに、抗うつ薬の治療反応予測法を開発、ニューロフィードバックとTMSの臨床研究体制を構築した。

群馬大学G

目標：

若年発症と中高年発症別の中高年齢うつ病患者の客観的診断法の開発とそのモデル動物解析

結果：

ヒトとマウスに共通して発現変動を示す mRNA の網羅的解析から、中高年初発うつ

病群の状態依存マーカーとして4種遺伝子及び病態反映マーカーとして3種の遺伝子を同定した。

中高年のうつ病に特有の脳画像所見の同定、多施設脳構造 MRI 研究の実現、臨床的エビデンスに基づく中高年うつ病のモデルラット・マウスの開発、白質障害を修復させる新規治療メカニズムを提案した。

藤田保健衛生大学 G

目標：

遺伝環境統計学的大規模解析による気分障害の病態メカニズムの解明

結果：

双極性障害に関して、患者 3000 人を含む大規模サンプルの遺伝子解析から、脂質代謝と関係するリスク遺伝子を含む領域との関連を発見し、メンデル無作為化解析からオメガ6不飽和脂肪酸の多寡が発症と因果関係を有することを初めて明らかにした。

うつ病に関しては、1000 人の職域コホートからゲノムワイドに遺伝環境相互作用を解析し、BMP2 遺伝子近傍の遺伝子多型とライフイベントの相互作用がうつ状態と関連することを初めて明らかにした。

北海道大学 G

目標：

ドパミン神経系に着目した難治性気分障害の総合的研究

結果：

幼少期のネグレクトがうつ関連の気質を増強し、うつ病発症、難治化に関与すること、および未服薬うつ病性障害患者における報酬予測課題時の腹側線条体の活動低下を明らかにした。

また、双極性障害患者と健常者の睡眠覚醒リズム記録から、双極性障害の睡眠覚醒リズムは大きく4つのタイプに分類されることを明らかにした。

さらに、難治性うつ病マウスとして、幼少期ストレス、成熟期ストレスの各モデルを開発するとともに、難治性双極性障害マウスとして、MAP 慢性投与、Clock 変異モデル、CaMK II α KI モデルを開発した。

中間評価結果

一部の研究内容において進捗が遅れているものがあり、今後は研究の焦点を絞るなどの工夫が必要である。研究チーム全体としての目標達成に向けたより強い連携が必要である。他の脳プロ課題の研究者等との連携を図り、妥当性の検証が必要である。

対応：

中間評価結果を受けて、チーム全体としてうつ病の発症メカニズムを明らかにし、診断、治療、予防法の開発につなげるという共通目標を再確認した。

また、活動結果として、遺伝子解析においては発症メカニズムの解明や予防法の開

発につながる知見を得るとともに、脳画像および血液データの解析においては、客観的診断やサブタイプ分類に有用なマーカーを同定し、妥当性を検証するための多施設共同研究や新規治療法開発のための探索的試験の体制も整備することができた。

2. 研究の進捗状況について

気分障害の中でも遺伝要因の寄与が大きい双極性障害の全ゲノム SNP 解析を行い、日本人双極性障害の新規リスク因子を同定した。さらに、この結果をもとに解析を進め、オメガ6不飽和脂肪酸の多寡が発症と因果関係を有することを明らかにした点は重要な成果であり、不飽和脂肪酸摂取などによる治療法開発に結びつく波及効果も期待できる。

また、未治療のうつ病患者(200名以上)をリクルートし、適切な課題を用いた fMRI、Resting state-fMRI、BDNF 遺伝子メチル化の解析により、うつ病の客観的判別、抗うつ薬への反応予測ができる可能性を示したことは評価できる。

課題内のグループ間で到達点に多少の差が見られたが、全体としてはほぼ公募時の目的を達成している。

3. 研究体制について

それぞれ地理的に離れている多くの研究拠点において情報共有・連携体制を取ろうとされてきた拠点長のマネジメント努力は評価できる。

グループ間で目標と評価系、サンプル収集の共有化を進めるなど、代表研究者はチーム全体での連携、協働を促進した。課題内の連携として、DNA サンプルの提供、Resting state-fMRI データや脳構造データの多施設共同をはじめ、情報共有と連携体制が積極的にとられた。例えば双極性障害のゲノムサンプルは藤田保健衛生大学チームに一本化され、うつ病患者の臨床検査項目や fMRI 賦活課題も可能な範囲での共通化の努力がされた。

他の課題との連携も例えば発達障害チームや課題 D、E、G チームなどとの間での連携がはかられた。

発達障害チームとの連携：

名古屋大学とはゲノム解析

課題 D との連携：

東京大学とは imaging genetics、理化学研究所とはゲノム解析

課題 E との連携：

国立精神・神経医療研究センターとはバイオマーカー解析および DEX/CRH 試験、末梢組織における時計遺伝子発現リズム、自治医科大学とは、ネスファチンの概日変動機序

課題Gとの連携：

沖縄科学技術大学院大学とはうつ病患者解析結果のデータベース化。

BMI 技術：

国際電気通信基礎技術研究所

本研究に参加した大学院生の博士号取得、また参加研究者の多くが、教授、准教授、講師、助教、研究員として全国での採用、多くの Clinical Research Coordinator (CRC) や Genome Medical Research Coordinator (GMRC) などの人材育成も十分図られている。

4. 今後の展望について

今回、うつ病の診断、双極性障害の病態はじめ多くの研究成果が得られ、これまでに報告されていない新発見も含まれており、優れた研究成果である。今後は、これらを臨床応用につなげて行くことが必要であり、橋渡し研究に組み入れて更に発展させるべきであると考える。

- ・ 双極性障害の遺伝的要因 (11q12.2) を見出し、治療 (オメガ6 不飽和脂肪酸) への道を開いた。この新しいリスク遺伝子の発見は、疾患予防の栄養学的介入、創薬のターゲットとなりうる。
- ・ うつ病の発症年齢によって異なる白血球遺伝子、脳画像所見を見出し、臨床応用が期待される。
- ・ その他、脳画像、血液バイオマーカー等、うつ病の新しい検査法の可能性が示され、多くの社会への還元が期待できる。
- ・ Neurofeedback を用いた治療法の開発も可能性がある。

(1) 課題F 研究チームに関する事後評価

チーム名 : 脳老化研究チーム

拠点長名 : 武田 雅俊

研究グループ 大阪大学(武田 雅俊): 医薬基盤・健康・栄養研究所(朝長 毅)、
代表機関名 : 国立長寿医療研究センター(柳澤 勝彦)、理化学研究所
(代表研究者名) (角田 達彦)

分担機関名 : 同志社大学(井原 康夫): 国立長寿医療研究センター
(分担研究者名) (高島 明彦)

名古屋大学(祖父江 元): 国立精神・神経医療研究センター
(永井 義隆)

1. 総評

(A) 本研究課題の進捗状況及び得られた成果から、研究チームは、大変優れていると評価できる。

コメント

本課題は、アルツハイマー病の機序とバイオマーカー、前頭側頭葉変性症(FTLD)の機序とバイオマーカー、アルツハイマー病の創薬創出という異質な複合的課題のグループのため、連携は困難な点があり、研究加速の相乗的効果は難しかったが、拠点長として異なる3分野の進捗管理は十分行えた。また、成果はほぼ期待通りで、今後の社会還元も期待出来る。

大阪大学G

目標 :

認知症の進行の程度を現すアミロイド等の蓄積のバイオマーカーを開発する。

結果 :

アミロイドのサロゲートマーカーである血漿 APL1 β の測定法を確立し、臨床検査法としての使用の可能性を提示するとともに、遺伝子産物 KLC1vE が A β の蓄積に関与することを明らかにした。

同志社大学G

目標 :

認知機能改善につながる抗タウオパチー治療薬を線虫及びマウスなどのモデル動物を用いて開発を目指す。

結果：

目標とした X1 (isoprotelenol) , Y (curcumin) の構造最適化の結果 DX1 (D-isoprotelenol) , X2 (L-DOPS) , KT401, CU663 (クルクミン誘導体) といった有効化合物を見出し、最終的に臨床研究に供すべき抗タウオパチー薬候補化合物として X1 (isoprotelenol) , DX1 (D-isoprotelenol) を提唱するまでに至っている。治療薬の開発に当たっては、線虫モデルでスクリーニングを行い、マウスを用いた薬理実験に供すべき化合物の選出、およびその薬理作用の解析を行ない、安全性試験や臨床試験準備まで進めたことにより、一連の解析からカテコール系タウ凝集阻害剤の化合物カテゴリーの確立にまで至った。

名古屋大学 G

目標：

前頭側頭葉変性症 (FTLD) を再現するマウスモデルを用い、病態関連分子を同定し、神経変性を抑止する治療法を探索する。FTLD 患者臨床病理の解析により診断・病態評価バイオマーカーを同定ならびに低分子化合物による治療法の動物モデルにおける有効性を解析する。

結果：

これまで治療法はおろか病態についてもほとんどが不明であった FTLD の動物モデル開発とその病態機序の解明を行い、ターゲット分子と候補薬剤を得た。また、尾状核の萎縮が FTLD の早期における特異的なバイオマーカーになることを明らかにした。さらに、ショウジョウバエモデルから、新たな低分子化合物の治療薬候補を見いだした。

中間評価結果

研究チームの運営・管理としては、概ね順調であるが、今後はロードマップから逆算した研究スケジュールでマネジメントを行う必要がある。また、各研究グループ間の連携のほか、チーム全体としての目標達成に向けた取組も促進させる必要がある。対応：

中間評価結果を受けて、チーム全体としてロードマップから逆算した研究スケジュールを作成するとともに、進捗についてのマネジメントを行った。

研究グループ間の連携は、年に 2 回、脳老化研究チームの分科会を開催し、毎回 P0, PD 等の参加のもとに、各グループの研究者が進捗を報告し十分に討論するなどの連携を図り、チーム全体としての目標達成に向けて取り組んだ。

2. 研究の進捗状況について

研究の進捗はほぼ計画に沿って進められ、特に中間評価以降は概ね順調に進捗し、公募時の目標はほぼ達成されている。(後述)

認知症 (AD)、前頭側頭葉変性症 (FTLD) の診断マーカーの提案は、今後、大規模多施設での検証が得られれば、波及効果は大きい。また、AD、FTLD の治療薬の開発につい

ては、シース化合物が提案されているが、薬理効果、安全性などのさらなる検討が必要である。

3. 研究体制について

拠点長の努力によって、異なった疾患やターゲットを扱っている3つの拠点間の連携を図る努力として、課題内での情報共有・連携体制は解析法での連携、情報・技術供与などが行われ、さらに、年2回の分科会の開催など定期的な情報共有も図ってきている。脳プロの他の課題との連携は例えば、発達障害チームや課題C、Gチームなどとの間での連携が図られた。

発達障害チームとの連携：

大阪大学とは KLC1 の機能解析

課題Cとの連携：

慶應義塾大学とはタウの解析

課題Gとの連携：

東京大学とはショウジョウバエの解析手法

また、企業や厚労省と連携して臨床試験を企図し、血漿バイオマーカーとしての APL1 測定の実用化について企業と連携を模索するなど出口戦略に向け努力が見られる。

4. 今後の展望について

APL1 β 28 比(血中)、APL2 β 35 比 (CSF) が AD の診断マーカーになる可能性を示した成果、FTLD の治療標的分子を明らかにし、TubastatinA など治療薬候補を同定した成果、抗タウオパチー薬の開発を行い、臨床研究の段階に進んだ。今後、臨床応用の可能性と社会への還元の可能性が期待される。

(2) 課題F 研究グループの研究内容に関する事後評価

チーム名	発達障害研究チーム
課題名	自閉症スペクトラム障害 (ASD) と統合失調症 (SCZ) のゲノム解析を起点として、発症因に基づく両疾患の診断体系再編と診断法開発を目指した研究: 多面発現的効果を有するゲノムコピー数変異 (CNV) に着目して
代表機関名	名古屋大学
代表研究者名	尾崎紀夫
分担機関名	なし
(分担研究者名)	

1. 総評

(A) 本研究課題の進捗状況及び得られた成果から、研究グループは大変優れていると評価できる。

コメント

本課題に対する達成度は、種々の検討により発症関連ゲノム変異を同定するなど十分と思われる。代表研究者等のマネジメントは、グループ内外との連携を積極的に進めるなど適切であった。今後、ゲノム関連等の優れた成果の臨床（社会）への還元が見込まれる。

目標：

広汎性発達障害(自閉症スペクトラム障害:ASD)と統合失調症(SCZ)のゲノム解析を起点として、発症因に基づく両疾患の診断体系再編と診断法開発を目指す。最終的には、分子病態に基づく精神医学診断体系の組替え、早期かつ的確な診断検査法の開発、分子病態に基づくパーソナル予防法・治療法の創出へと応用する。

結果：

ASD と SCZ 双方の発症に強く影響する、即ち臨床表現型に対して多面発現的効果を有する CNV を出発点として、ゲノム解析により、両疾患の発症関連ゲノム変異候補を同定した。このゲノム変異候補に関して、神経発生・発達の観点から細胞生物学的解析、モデル動物の行動解析を行った。さらに神経画像、神経病理学的解析を加え、包括的検討により発症関連ゲノム変異を同定した。本課題の実施により、国内の患者のゲノム解析から、RELN 遺伝子や ARHGAP10 遺伝子の欠失など新たな CNV が同定され、その分子病態を明らかにできた。

中間評価結果：

①遺伝子解析に基づく診断法の開発のためには、患者群で同定された新規 CNV が臨床表現型を規定するものであり、成果の社会還元や技術移転、普及のためには、デー

タの蓄積が必要である。また、成果の社会還元には研究の焦点を絞ることも必要である。

②CNV 解析を継続し、関連した臨床表現型のデータを蓄積することは貴重なデータベースの構築となる。遺伝子解析に基づく診断体系の組替え、早期診断法への応用を実現できれば、新たな臨床診断の体系化につながるとともに、これまでとは異なる臨床研究が組み立てられるようになると期待する。

対応：

①問題克服のためにゲノム解析、iPS 細胞樹立、脳画像情報、死後脳の収集を加速し、解析データの充実に努めた。また複数の患者において CNV が見出されたこと及び、機能ドメインに SNV を同時に有する患者より iPS 細胞樹立の同意が得られたことから、ARHGAP10 遺伝子の機能解析に焦点を絞り、さらにモデル生物としての評価を実施した。

②期待に応えるため、ASD, SCZ 患者のサンプリングおよびゲノム解析、臨床表現型の解析を加速させた。病的 CNV に基づく疾患モデルマウスおよび iPS 細胞は、発達障害仮説を示唆する表現型を示し、基礎研究と臨床研究の橋渡しとなる研究の成功例となった。

2. 研究の進捗状況について

研究の進捗は順調であり、ASD と SCZ の発症関連ゲノム候補の同定など十分な成果が得られるなど、課題公募時の目的に対し、達成度は高いと思われる。

論文発表に関しては質や数とも充分であるが、論文発表に現れる成果は SCZ 関連が多くかつレベルが高いのに比べ、ASD 関連は乏しいように思われる。また特許出願件数が若干少ないとの印象を受ける。

外部への研究成果等の発信等（社会との関係を意識した成果発信及び普及・啓発活動、科学コミュニケーション）は充分になされている。また研究グループ内外の連携は活発であり、それによる成果も多く見られる。

3. 研究体制について

代表研究者のマネジメントは適切に行われた。グループ内の研究分担は合理的に行われ、それぞれ責任のある課題を受け持って行われた。研究者間の情報共有・連携は十分であった。他の課題、あるいは脳プロ以外の研究者との連携も積極的に行われた。

研究成果が多数得られており、今後これらを臨床現場で使用可能にするための戦略が必要である。すでに一部、製薬企業との共同研究、開発が準備されているようであるので、これらを前進させることが必要となる。

脳プロ内の連携は、特に、慶應義塾大学（課題 C）：患者由来 iPS 細胞の樹立および解析、東京医科歯科大学（課題 E）：遺伝子改変マウスのゲノム編集技術による作製、名古屋大学（課題 G）：遺伝子改変マウスの分子細胞生物学的解析と良好に行った。他にも脳プロ内外との連携を十分に行った。

4. 今後の展望について

発症に影響すると考えられる CNV が多数同定されたが、今後これらをどのように絞り込んで行くか、その戦略が重要である。また、ゲノム変異は次々と発見されてくると思われる。その先に新しい診断法・治療法につなげるための継続した努力が必須である。

これまで得られた新たな知見から、これまでになかった ASD や SCZ の診断、治療の方法が見出されることを期待する。

(2) 課題F 研究グループの研究内容に関する事後評価

チー ム 名 :	発達障害研究チーム
課 題 名 :	神経内分泌仮説に基づく知能障害を有する自閉症スペクトラム障害の診断と治療の展開研究
代表機関名 :	金沢大学
代表研究者名 :	東田 陽博
分担機関名 :	東北大学 (西森 克彦)、東京大学 (山末 英典) (分担研究者名)

1. 総評

(B) 本研究課題の進捗状況及び得られた成果から、研究グループは優れていると評価できる。

コメント

本課題に対する達成度は、オキシトシンに関してはその社会への還元が期待されるなど十分である。また中間評価で「サンプル数が少ない、研究が発散傾向にある」等の指摘を受けて、多施設医師主導治験 (JOIN-Trial) という形でオキシトシン臨床試験が結実した点は高く評価できる。また新規オキシトシン化合物の開発やオキシトシンの脳内移行機構に関する知見も予想外の進展であり評価される。一方、基礎研究との融合については課題が残る。

目標 :

オキシトシンが知的障害を有する ASD (カナー型自閉症) の症状を改善するために正式な治療効果の学術的調査を行う。

オキシトシン治療の拡大、住民の早期診断、また、治療効果判定などを世界で先駆けて行ない、神経内分泌仮説に基づく ASD 治療を発展させ、オキシトシン治療法を確立していく。

幼児に優しい脳磁計 (MEG)、近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) 統合機による ASD 診断法の開発を加速させる学術的研究を行う。

結果 :

オキシトシン脳内分泌が親子の親和性などの自閉症で障害されている症状に密接に関係することを見出すとともにオキシトシン含有ニューロンサーキットの解析が進行している。オキシトシン臨床試験参加患者のオキシトシン効果と、オキシトシン受容体遺伝子の DNA メチル化とに僅かの相関を見出した。カナー型自閉症を対象とするオキシトシン治験は、学内研究 (探索的臨床研究) の投与試験を終了し、現在多施設での臨床試験を実施中である。また、マウス実験で GABA 作動性神経特異的 OxtR 遺伝子欠損マウス成獣が、通常の OxtR 遺伝子欠損マウス同様の ASD 様社会行動障害 (社会記憶障害等) を示すことを見出した。AAV ベクターを用いた解析を並行し、GABA 作動性神経での OxtR 機能低下が ASD 様症状を誘引する可能性のある神経核領域として

内側扁桃体と外側中隔を特定した。

さらに、高機能 ASD 患者を対象とするオキシトシンの単回及び連続投与の治療効果を検討する臨床試験を終え、社会性認識などに有効であることを見出し、論文発表を終えた。加えて、高機能 ASD 患者を対象とする多施設の検証的臨床試験を東京大学、金沢大学、福井大学、名古屋大学で計画し、現在目標の約半数の患者で試験を終えた。幼児に優しい脳磁計 (MEG) により、ASD 児を対象とした刺激に対する脳の機能的統合性等を測定し、ASD 児を高い確率で診断できる見通しを得た。

中間評価結果：

オキシトシンの臨床研究において、初期の目標は達成されているが、30例の症例数で効果を検証出来るかは疑問である。

また、オキシトシンの臨床応用に向けた取組を ASD 全体に拡充し、脳プロ内外との連携体制を維持するとともに、更なる連携を図ることにより、社会へ還元できる成果や技術を創出してほしい。

対応：

東京大学を中心として行われている多施設臨床試験において、100例を超す検証を実施している。

また、社会への還元および還元できる成果や技術の要請に関しては、4つの特許を申請し、効能を強化したオキシトシン関連化合物の合成、新薬開発を行う企業化、血中オキシトシン濃度測定の新しい方法や概念を提案できるまでに努力した。

2. 研究の進捗状況について

オキシトシンに関する研究は充分進捗し、かなりの成果が得られた。したがって社会への波及効果も期待できる。課題公募時の目的に対し、達成度は高いと思われる。論文発表、特許出願とも充分になされている。

外部への研究成果等の発信等（社会との関係を意識した成果発信及び普及・啓発活動、科学コミュニケーション）はほぼ適切と思われる。

連携については、発達障害研究チームの浜松医科大学とは、シナプス関連自閉症遺伝子、PET イメージング、脂肪酸自閉症モデルマウス等の研究、福井大学とは、オキシトシン臨床試験の対象者確保と fMRI を用いるイメージングで共同研究を行った。大阪大学とは、GazeFinder で共同研究を行った。課題 E の自治医科大学とは、オキシトシンヒト投与用のサンプル供与で共同した。脳磁計 (MEG) 計測に関しては、A 電機との間に MEG 使用と技術開発で連携している。

3. 研究体制について

代表研究者のマネジメントは良好であり、グループ内での研究者間の連携も十分行われている。他の課題との情報共有、連携もスムーズに行われている。

臨床的に有用性が確かめられれば、次のステップ、すなわち新薬開発、診断法の確立などに進むことが可能になり、展望が開ける。

オキシトシンの臨床効果が明確でないが、オキシトシン関連化合物を用いて、研究

者らが開発した MEG を応用した ASD の診断法によって臨床効果が確実に評価できれば社会への還元が可能となる。

4. 今後の展望について

社会への還元として、オキシトシンの多施設医師主導治験 (JOIN-Trial) の結果とともに、新規オキシトシン化合物の評価結果が待たれる。オキシトシンの脳内移行機構についてもさらに評価が必要であるが、新しい血中オキシトシン濃度測定法としての発展性にも期待できる。

また、研究者らが開発した ASD の診断法が実際に臨床応用できるか検証できれば、ASD の早期診断ができる。多施設での検証が必要である。

2) 課題F 研究グループの研究内容に関する事後評価

チー ム 名 : 発達障害研究チーム

課 題 名 : 自閉症の病態研究と新たな診療技法（診断・予防・治療）の開発

代表機関名 : 浜松医科大学

代表研究者名 : 森 則夫

分担機関名 : 大阪大学（片山 泰一）、福井大学（佐藤 真）
（分担研究者名）

1. 総評

（B）本研究課題の進捗状況及び得られた成果から、研究グループは優れていると評価できる。

コメント

概ね順調に進捗しており、遺伝子（CNV）、生理（注視）、画像（PET：ミクログリアと SERT, D1, ニコチン様受容体）、血液分子（脂質）、治療研究（オキシトシン）と、幅広い成果を得ている。ただし、それぞれがどのように結びつくのかは、今後の課題となる。中間評価結果については適切に反映されている。

目標：

自閉症の早期診断法確立、予防法・治療法の開発、病態解明を目指す。

結果：

GazeFinder の臨床的検討は診断予測妥当性の検証が平成 26 年度末までに完了した。平成 27 年度に追加交付を受け、薬事申請に向けた追加検証と治験準備に着手した。PET による病態研究では、活性化ミクログリアが広汎な脳部位で増加していることを明らかにし、この知見を起点に、セロトニン・トランスポーター密度の低下と活性化ミクログリアとの関係、ドパミン D1 受容体密度と活性化ミクログリアとの関係、および、ニコチン様 $\alpha 7$ 受容体と活性化ミクログリアとの関係（データ取得中）について、順次 PET により検討した。CNV 探索による病態研究では、新規に同定された CNV の遺伝学的意義について課題 F の横浜市立大学と共同で全エクソンシーケンスを行い、日本人家系に独自の変異を見出した。

また、ASD へのオキシトシン継続投与の臨床試験は論文投稿中。多施設共同臨床試験は実施中。fMRI 研究、生理学指標の研究は複数の論文発表（一部投稿中）とプレスリリースも行い、特許申請を 2 件行った。血中 VLDL 中性脂肪濃度は 5 歳以上の ASD 者判定に有用である可能性があり、国際特許を取得した。また CD38K0 マウスの海馬と視覚野でニューロンの減少を伴うことも見出した。

さらに、「ASD 者脳内セロトニントランスポーター（SERT）発現異常の原因解明と診断応用」を目的として、SERT 結合分子を *in vivo* クロスリンク法という新しい方法で網羅的に探索、18 種類の候補分子を同定した。そこで、これら候補分子が診断マーカーとして使用できるか否かをリンパ球、リンパ芽球において検討した結果、候補分

子の内、NSF、CRMP、NCDN、PEBP1 の発現量が、リンパ球において ASD の確定診断ツール ADI-R のスコアと相関がみられることを明らかにした。さらに、病態との関わりを明らかにする目的で、上記候補分子の遺伝子改変動物を作製し、現在、ASD 病態との関連性について解析中である。

中間評価結果

GazeFinder、PET、CNV 解析、SERT 関連分子の探索と診断応用、オキシトシン療法など個々の研究内容については一定の成果を得ているが、グループとしての目標が統合されていない

GazeFinder の妥当性検証試験に早期にとりかかるべきであると考えられる。また、VLDL が診断マーカーとなる点についても臨床研究により実証すべきである。GazeFinder による診断法で positive な患者を MEG-NIRS で診断するなど、グループ内での検証が今後求められる。

対応

中間評価結果については、下記の通り適切に反映されている。

グループとしての目標を統合するため、GazeFinder を用いた早期診断法開発研究で、グループ内の各機関で被検者を増やして診断予測妥当性検証に成果を上げることができた。また、脳画像を援用したグループ内での検証に向け、浜松医科大学と福井大学との共同研究をスタートした。PET による病態研究では、ミクログリア活性化と自閉症特徴との関連性、およびミクログリア活性化とコリン系との関連性について探索することとしたが、期間中に十分に達成されたとはいえなかった。

2. 研究の進捗状況について

研究計画に従い順調に研究が進展してきた。当初の目的はほぼ達成されたと言える。成果として特に注目すべきは GazeFinder を用いた自閉症の早期診断法の確立と PET による脳内ミクログリア活性化に関する研究成果である。

論文発表数は 20 件であるが特許出願数が 7 件と多く、そのうち海外特許申請が 2 件あることは評価できる。

3. 研究体制について

代表研究者のマネジメントは良好である。課題内の情報共有、連携は月 3 回のチーム会議を中心に円滑に行われている。また企業等との連携は十分に行われた。例えば GazeFinder による早期 ASD の発見は臨床的に大きな意義をもつ研究であり、民間企業と連携して開発している。人材育成は 2 名昇任し、3 名が教員に採用され、10 名を若手研究者として採用するなど活発に行われている。他の課題との連携、脳プロ以外との連携も下記の通り幅広く行われている。

脳プロ内では、CNV を用いた病態研究では、課題 F 横浜市立大学と連携し、サンプル収集を協働した。また、発達障害以外の精神疾患の病態解明において、課題 D 理化学研究所と連携し、サンプル収集および解析、論文執筆を協働した。

脳プロ外では、早期診断法開発研究では、民間企業と機器開発について連携した。また、GazeFinder を自治体（1歳6ヶ月健診）に実装するため、関係先との連携を試みている。

4. 今後の展望について

GazeFinder による早期診断法の開発が期待できるので、社会還元は十分見込まれる。

活性化ミクログリア増加が自閉症に特異的な現象かどうかなど、今後、検討すべき課題はあるが、これまでにない新たな視点を ASD 研究に持ち込んだことは重要であり、病態解明に向けて研究を加速してもらいたい。

2) 課題F 研究グループの研究内容に関する事後評価

チー ム 名	: 発達障害研究チーム
課 題 名	: 発達障害に至る分子基盤の解明
代表機関名	: 横浜市立大学
代表研究者名	: 松本 直通
分担機関名	: 理化学研究所 (山川 和弘)
(分担研究者名)	

1. 総評

(B) 本研究課題の進捗状況及び得られた成果から、研究グループは優れていると評価できる。

コメント

当初の研究目的をほぼ達成し、質の高い論文成果にも結実しており評価できる。ただ、得られた知見を診断・治療戦略に繋げて社会に還元するためには、より幅広い基礎系研究者と連携した病態解明への努力が必須である。

目標 :

発達障害のなかで重要なてんかん、知的発達障害、自閉症スペクトラムに焦点を当て、網羅的に遺伝子変異を探索し、責任関連遺伝子を同定して発達障害の分子基盤を明らかにすることを第一の目的とする。さらに発達障害の分子メカニズムを明らかにすることを第二の目的とする。

結果 :

Rett 様症候群 45 家系 (50 例) の解析では 18 家系で他疾患の既知遺伝子変異を、26 家系で de novo 変異を同定した。ASD250 家系におけるトリオ解析では、独立した 2 家系以上で de novo 変異を認めた遺伝子は 21 個であった。ASD388 症例と対照コントロール 429 例の候補遺伝子解析の比較検討で ASD 症例に有意に高頻度に変異を認める遺伝子は 2 個であった。発達障害の中でも Rett 症候群および ASD 症例に多様な遺伝子の de novo 変異が集積していることが明らかとなった。

また、てんかん・知的障害・ASD を合併するドラベ症候群モデルマウスとしての Scn1a 変異導入/組織特異的欠損マウスにおいてパルブアルブミン陽性抑制性神経細胞機能低下による発症機構を明らかにした。また、大田原症候群・孤発性知的障害・ASD モデルマウスとしての Scn2a/Stxbp1 変異導入/組織特異的欠損マウスでの基底核を介した新規発症機構を解明した。

中間評価結果 :

変異分子のモデル動物の作製とそれによる変異分子の意義解明は当初の計画よりも遅れていることから、加速させる必要がある。

現時点での症例解析数やモデル動物の作製は十分であり、今後は他の臨床チームとの連携を強化するなど、研究を加速してほしい。

対応：

課題 F 発達障害チーム内にて症例収集に努力し、ASD250 トリオの解析が終了した。最終年度も 100 例の解析を終える予定である等、症例数を増やすために脳プロ内での連携を強化し研究を加速した。

また、モデル動物については、Scn1a, Scn2a, Stxbp1 の複数種のマウスモデルの作出と詳細な解析が進行し、遺伝子変異のモデル動物の作製とそれによる遺伝子変異の意義解明、発症メカニズムに迫る研究を進めた。

2. 研究の進捗状況について

知的発達障害、自閉症スペクトラム、てんかんの遺伝子異常を検索し、責任関連遺伝子を同定する、さらに発達障害のモデルマウスを解析することによりその分子メカニズムを明らかにするという目的のうち、前者については進捗し、残る期間での解析結果待ちとなっている。マウスモデルの解析は、Scn1a, Scn2a, Stxbp1 の複数種のマウスモデルの作出とともに詳細に行われた。

連携関係は、以下の通り実施しており、十分な内容である。脳プロ課題 F 発達障害チーム内では、遺伝子解析用サンプルで共同し、課題 G 名古屋大学とは、Rett 様症候群の変異遺伝子のパスウェイ解析、課題 G 理化学研究所とは、ASD の rare variants におけるゼブラフィッシュ解析のコンサルトで連携した。

3. 研究体制について

横浜市立大学では、臨床サンプルの遺伝子異常を研究し、理化学研究所では、モデル動物での病態理解を深め、両者間で情報が共有され、連携の成果は出ている。

成果は、直ちに社会へ還元できないが、着実に ASD の病態理解を進める結果となっている。人材育成は、若手研究者の受賞や昇任等において良好である。

発達障害チーム内のグループ間で、遺伝子解析用のサンプル等についてよく連携し、十分に役割を果たしている。

4. 今後の展望について

数多くの ASD 関連遺伝子異常を発見しているが、今後これらの成果を診断・治療戦略に繋げて社会に還元するためには基礎・臨床系研究者と連携した病態解明が必須である。てんかんを伴う発達障害の病態解明については前進させた。成果を社会に還元するためにはより幅広い研究コミュニティとの連携が必須と思われる。

2) 課題F 研究グループの研究内容に関する事後評価

チーム名	うつ病等研究チーム
課題名	うつ病の神経回路—分子病態解明とそれに基づく診断・治療法の開発
代表機関名	広島大学
代表研究者名	山脇 成人
分担機関名 (分担研究者名)	沖縄科学技術大学院大学学園 (銅谷 賢治)、放射線医学総合研究所 (須原 哲也)

1. 総評

(A) 本研究課題の進捗状況及び得られた成果から、研究グループは、大変優れていると評価できる。

コメント

目的とした課題がほぼ達成されており、代表研究者のマネジメントは適切で、分担研究者との連携がなされている。

新たなうつ病の診断法の開発につながる研究成果として、Resting state-fMRI における安静時脳機能結合、行動課題遂行時の fMRI 所見、末梢血 BDNF のメチル化解析等を組合せた診断法の開発がなされた。また、ニューロフィードバック治療にむけた研究体制の整備がなされた。これらの成果をもとに、今後は診断バイオマーカーの開発のために、早期から企業連携を図るなど臨床応用に向けての研究を加速されたい。

目標：

うつ病の神経回路と分子病態との関係を解明し、それに基づく診断・治療法の開発を行う。

結果：

うつ病神経回路として、抑うつ気分や意欲低下の神経回路を解明した。科学的・客観的な方法に基づくうつ病患者の判別法を開発した。モデル動物としてサルを用いたうつ病症候の分子病態と脳部位を解明した。(報酬依存的な意欲低下は前帯状回—側坐核の D2 受容体、報酬非依存的な意欲低下はセロトニン神経伝達低下)、抗うつ薬の治療反応予測法を開発、ニューロフィードバックと TMS の臨床研究体制を整えた。

中間評価結果に対しては、概ね着実に実施された。

1) 基礎研究と臨床研究の連携加速、2) うつ病の本態と関連する神経回路の探索、3) うつ病診断のバイオマーカーの同定、4) 結果の再現性の確認、5) fMRI と PET を融合したうつ病の脳機能変化に関する研究の促進を期待するとのコメントを受けた。

これらに対応した研究の成果は、以下の通り。

- 1) 基礎研究と臨床研究の連携加速によりうつ病の分子病態をセロトニン、ドパミンの神経伝達機能の観点から明らかにした。
- 2) うつ病の本態と関連する神経回路の探索
抑うつ気分と意欲低下の神経回路を同定した。
- 3) うつ病診断のバイオマーカーの同定
Resting state-fMRI、Task evoked-fMRI、BDNF 遺伝子メチル化がうつ病の客観的判別に有用であることを明らかにした。
- 4) 結果の再現性の確認
客観的判別法開発のほか、未服薬のうつ病患者 200 名以上のリクルートを進め、抑うつ気分低下の主な神経回路を同定するとともに、治療反応性を脳画像や血液データを使用して治療前に判定できることを明らかにした。これらについて、今後、さらに再現性を検討し、臨床応用にむけた取り組みを加速してほしい。
- 5) fMRI と PET を融合したうつ病の脳機能変化に関する研究の促進
広島大におけるヒト fMRI による神経回路同定と放射線医学総合研究所における PET 解析（分子基盤）を融合し、意欲低下などのうつ病症候の脳基盤（回路と分子）を明らかにした。

2. 研究の進捗状況について

未治療うつ患者を対象として、fMRI データを解析して神経回路異常を同定し、PET 解析とモデル動物によりその脳部位と分子病態とを明らかとした。また、機械学習アルゴリズムを適用し、客観的診断法及び新たな診断分類を提案した。他の施設でも有用性が検証されれば波及効果大きい。個々には、以下の通りの結果が得られている。

- ・未服薬のうつ病患者 200 名以上のリクルートを行ったのは貴重なリソースとなる。そのサンプルにおいて、抑うつ気分と意欲低下の主な神経回路を同定している。
- ・沖縄科学技術大学院大学との連携で、機械学習を用いた解析により、うつ病の客観的な診断マーカーを同定した。
- ・幼少時のストレスと Resting state-fMRI の所見から、抗うつ薬への反応が不良であることを予測できる可能性があることを示した。
- ・サルとうつ病モデルで、ドパミン伝達異常が報酬依存的な意欲の低下とセロトニン伝達が非報酬依存的な意欲の低下と関連することを見いだした。
- ・Neurofeedback の研究も進捗している。
論文数は、33 件と多数であり質の高いものもあり問題ない。特許出願件数が 0 であったが、今後は出願も考慮していただきたい。

3. 研究体制について

広島大学と沖縄科学技術大学院大学、放射線医学総合研究所との連携は、グループのメンバーが遠隔であるにも関わらず、代表研究者は適切に連携を図り、マネジメントは良好であった。うつ病チームの他のグループとの連携もなされ、藤田保健衛生大とはサンプリングなどにおいて連携がなされた。他の課題との連携も積極的に行い、課題Eの国立精神・神経医療研究センターとは血中物質の測定項目の評価やBMI技術の国際電気通信基礎技術研究所とニューロフィードバック治療法の実現の連携も行われている。

企業との連携は今後の課題と思われるが、ニューロフィードバックによるうつ病治療については、その基盤は整備されているので、今後加速して研究を発展させることを期待する。

人材育成は、昇任者も多く十分に行われていた。

4. 今後の展望について

治療反応性と関連した教師なしの機械学習を用いたサブクラスが抽出されており、このサブクラスを対象にしたTask evoked-fMRI、Resting state-fMRI、BDNF 遺伝子のメチル化データ等により健常者との判別の精度をさらに上げることができれば、社会への還元や技術移転が見込まれる。

また、ニューロフィードバック治療法、抗うつ薬反応性予測法、抗うつ薬のPETを用いた開発等は、成果の橋渡しの可能性がある。

(2) 課題F 研究グループの研究内容に関する事後評価

チーム名 :	うつ病等研究チーム
課題名 :	うつ病の異種性に対応したストレス脆弱性バイオマーカーの同定と分子病態生理の解明
代表機関名 :	群馬大学
代表研究者名 :	福田 正人
分担機関名 :	東京大学 (齊藤 延人)、山口大学 (山形 弘隆)
(分担研究者名)	

1. 総評

(B) 本研究課題の進捗状況及び得られた成果から、研究は優れていると評価できる。

コメント

これまでに中高年齢うつ病の診断に資するバイオマーカーが存在しなかったことから、本研究の成果は十分評価できるが、このマーカーが今後、臨床においてどのような目的、意味をもって応用すべきかについては十分考察していただきたい。

目標 :

うつ病の初発年齢の違いにより遺伝的背景や病態が異なるとの仮説を立て、中高年齢のうつ病を若年初発群(初発年齢 49 歳以下)と中高年初発群(初発年齢 50 歳以上)とに分け、それぞれに特有の、または共通の、バイオマーカー(遺伝子、脳画像、血液成分)の解明、また培養細胞を用いた *in vitro* 実験系を利用し、上記患者群のバイオマーカー情報に基づいて中高年齢うつ病の分子病態の解明、さらに中高年齢うつ病のモデル動物を作製し、病態に特化した新規治療法を開発する。

結果 :

バイオマーカーの解明については、若年発症群(AOD)と中高年初発うつ病(LOD)の遺伝子発現パターンの違いを明らかにした。

LODの分子病態の解明については、LODのモデル動物の開発とその病変を修復する新たな治療メカニズムを見いだした。

病態に特化した新規治療法の開発については、HDAC阻害剤等の新規抗うつ薬の可能性を示した。中間評価結果に対しては、コメントを概ね反映している。

中間評価結果

中高年うつ病の判別マーカーとしての遺伝子を同定するなど、一定の成果は得られてきているものの、その機能解析が必要である。今後はサンプル数を増やすなどの抜本的な対策が必要であるが、代表研究者の交代を契機として、グループ内外との連携を強化するとともに、共通の目標を設定するなど、整合性のある研究を進めていただきたい。

対応

新しい診断技術（白血球バイオマーカー）の開発、病態モデル動物の開発、新規治療メカニズムの開発が共通の目標であることを再確認し、整合性のある研究の推進に努めた。

群馬大学と山口大学とで被験者サンプルを共有することで妥当性の検証を加速させた。

白質虚血うつ病モデル動物の妥当性を検証するため、抗うつ薬（SSRI）の治療反応性の評価と、患者の遺伝子発現パターンとの類似性を評価した。

グループ内の連携を強化し、情報共有のみならず、サンプルの共有も行った。また、グループ外との連携も模索した。

2. 研究の進捗状況について

中高年初発のうつ病（LOD）と若年初発群（AOD）の白血球における遺伝子発現パターンの違いを明らかにしたこと、また中高年齢うつ病のモデル動物の開発とその病変を修復する新たな治療メカニズムを見出すなどの成果は優れている。LOD と AOD では治療法が異なる、あるいは予防可能性がある等の結果までつながる可能性を秘めている。

HDAC 阻害剤、Sirt 活性化剤の新規抗うつ薬の可能性を示した点については、今後の臨床研究につながることが期待される。特許は2件出願しており問題ない。論文数は特許出願に絡んで論文発表を控えていたため4件と少なかった。

3. 研究体制について

代表研究者の交替後、新たな代表研究者は、被験者サンプルの共有化、実験手技の統一、ミーティングによる情報の共有を進め、グループ内の連携体制を確立した。脳プロ内の連携についても積極的に進めており、また、企業との連携も模索した。

連携について

広島大学、北海道大学、課題Eの国立精神・神経医療研究センターおよび課題Dの東京大学と連携し、気分障害患者MRI脳画像について多施設共同の解析を行った。

藤田保健衛生大学と連携し、双極性障害GWASデータと中高年初発うつ病患者の白血球マーカー遺伝子との関連性について検討した。

北海道大学と連携し、難治性うつ病モデルラット作製について助言するとともに、作製されたモデル動物におけるバイオマーカー遺伝子の発現量を解析した。

課題F脳老化チームの大阪大学と情報交換を行い、血液を使った精神神経疾患の新しい補助診断方法の開発に向けて、サンプル共有化を含む研究協力体制の構築を模索した。

ヒトとマウスとで共用できる抗体の開発を国立大学法人北海道大学との共同研究により行った。

当研究により明らかにしたバイオマーカーを利用した検査方法の開発、白血球中の遺伝子発現量を全自動で測定できる装置の開発、遺伝子マーカーのチップ化について

民間企業と協議した。

4. 今後の展望について

白血球のマーカ―は、今後大規模な独立サンプルで検証されるまではその意義は今後の課題であり、社会への還元・成果の橋渡しは、その結果が出てからとなる。

HDAC 阻害薬の抗うつ効果は、他のモデルでも検討する必要がある、ヒトへの応用はかなり先であるが、興味深い知見である。

本課題で明らかになった、バイオマーカ―候補やその測定法については企業と実用化について協議を進めており、将来的に社会への還元も見込まれる。

(2) 課題F 研究グループの研究内容に関する事後評価

チーム名 : うつ病等研究チーム

課題名 : 遺伝環境統計学的相互作用大規模解析による気分障害の病態メカニズムの解明

代表機関名 : 藤田保健衛生大学

代表研究者名 : 岩田 仲生

分担機関名 : 理化学研究所 (鎌谷 洋一郎)
(分担研究者名)

1. 総評

(A) 本研究課題の進捗状況及び得られた成果から、研究グループは、大変優れていると評価できる。

コメント

日本人 3000 人の双極性障害患者を用いた全ゲノム解析を行い、リスク遺伝子として新たに染色体 11q12 を同定した。11q12.2 にある遺伝子多型による解析によってオメガ6 脂肪酸が発症と因果関係をもつことを初めて示したことは画期的であり、それによって予防、健康維持につながる保健医療上の重要な一歩を記したことは高く評価される。さらに、1000 人以上のうつ病コホートサンプルを用いた解析でも BMP2 遺伝子近傍の多型にストレスと相互作用してうつ状態と関連する領域を見だし、これも貴重な成果である。

目標 :

遺伝要因である新規のリスク分子・システムとそれと相互作用をもつ環境要因を同定することで、気分障害の診断法・予防介入法の開発・新規治療薬開発のシーズを提供すること。

結果 :

日本の多数の研究機関と連携し 3000 人の双極性障害の DNA サンプルを収集し、全ゲノム SNPs 解析を行った結果、日本人双極性障害の新規リスク因子を 11q12.2 領域に同定した。さらにオメガ6 不飽和脂肪酸の量を規定する SNPs を用いたメンデル無作為化解析を行い、オメガ6 不飽和脂肪酸の多寡が双極性障害発症と因果関係にあることを明らかにした。本結果は、世界で初めて双極性障害と特定の分子との間に因果関係を明らかにした。今後、特定のオメガ6 不飽和脂肪酸を投与すれば、双極性障害の一部の発症を抑える可能性が示唆された。中間評価結果は、その後の研究に適切に反映された。

中間評価結果

今後、コホート研究に力を入れるとともに、社会に還元できる成果の創出に期待し

たい。

対応

コホート研究に力を入れた結果、コホートサンプルを用いた遺伝環境相互作用解析により、BMP2 遺伝子近傍の多型とストレスフルライフイベントの相互作用がうつ状態と関連することを突き止めた。

2. 研究の進捗状況について

日本人双極性障害の大規模サンプルを収集し、新規リスク因子の発見と、オメガ6 不飽和脂肪酸の多寡が双極性障害発症と因果関係があることを見出した成果は高く評価できる。また、1000人以上のコホートサンプルを用いた遺伝環境相互作用解析の結果得られた遺伝子とストレスフルライフイベントの相互作用が新たなうつ状態の発症と関係するという結果も重要である。

論文発表は、23件と質・量ともに優れている。

3. 研究体制について

代表研究者のマネジメントは適切であり、グループ内はもとより課題の内外との連携を積極的にはかり、その結果オールジャパンでDNAサンプルを共有するシステムを構築した点は特に評価できる。

人材育成では、ゲノム研究に必要なコメディカルの育成を行ったことは評価できる。

連携については、課題F うつ病等チームの広島大学、北海道大学、山口大学、さらに発達障害グループの名古屋大学に、双極性障害サンプルの提供を呼びかけ、おおよそ400名のDNAを供給してもらうことができた。その他、課題D、Eの精神・神経医療研究センターともサンプルの共有を行った。本プログラム以外の研究者とも積極的に連携を行い、オールジャパンの体制を確立し、サンプル共有を行うことが出来た（advanced COSMOと命名）

4. 今後の展望について

今回の研究成果はいずれも、今後うつ病の予防・治療に新たな切り口となることが予想される。また、今回の研究成果を発展させ、臨床に寄与するためのステップを踏んで進展させていきたい。そのための関連業界へのアピール、情報提供が重要である。

さらに、できるだけ早期に介入試験に取り組み、オメガ6の効果を検証するとともに職域コホートプロジェクトの成果を現場で使えるようにするための次の研究につなげていきたい。

(2) 課題F 研究グループの研究内容に関する事後評価

チーム名 : うつ病等研究チーム

課題名 : ドパミン神経系に着目した難治性気分障害の統合的研究

代表機関名 : 北海道大学

代表研究者名 : 吉岡 充弘

分担機関名 :
(分担研究者名)

1. 総評

(B) 本研究課題の進捗状況及び得られた成果から、研究は優れていると評価できる。

コメント

当初の目的はある程度達成された。

目標 :

診断・鑑別のための生物学的指標を見出す臨床研究として、うつ病、双極性障害患者の比較検討を行い、うつ病と双極性障害を鑑別する生物学的指標を得る。また、気分障害モデル動物における生物学的指標の解析として、モデル動物作製と妥当性の検討及び生物学的指標の解析を行う。

結果 :

携帯型行動計等を用いうつ病と双極性障害を鑑別する生物学的指標を得るなどの成果をあげ、「ドパミン神経系に着目した難治性気分障害の総合的研究」という課題がどこまで達成できたかという視点からは、モデル動物の作製が優れた成果として評価される。中間評価以後に研究は加速された。

中間評価結果

難治性気分障害のモデル妥当性が明確ではなく、創薬やマーカーにつながる疾患関連分子の同定へと進むには、まだ不十分な段階にとどまっている。臨床的に重要な、双極性障害における生体リズムの実証研究等を行っているが、社会に還元できる優れた成果を創出するためには、研究スピードの加速、方法の改善が必要である。

対応

うつ病等チーム内の臨床グループとの連携を密にし、研究スピードを加速しながら患者病態に応じたモデル動物を作成し、中枢メカニズムを検討した。

2. 研究の進捗状況について

難治性うつ病の臨床研究と動物モデル作成の研究については、計画に沿って研究が進展し、成果が得られた。難治性うつ病の動物モデルである two hit model を新たに作製できたことは評価できる。ただ、臨床研究については症例数を増やすことが必要である。

一方、生体リズム研究については、リズム研究として携帯型行動計（アクチウォッチ）等を用いてうつ病と双極性障害を鑑別する生物学的指標を得るなどの成果を挙げているが、本課題すなわち、ドパミン神経系に着目した難治性気分障害の総合的研究における位置づけを明確にする必要がある。

論文数は10件と少なく、特許は0件であった。

3. 研究体制について

代表研究者のマネジメントは、グループ間の情報共有および連携を図るなど概ね適切であった。

グループ間の情報共有は、有用な基礎知見が臨床調査に結びつくように、さらなる努力が必要である。

連携については、活発ではなかったが、地道な連携を図った。具体的には、脳プロ課題Eの自治医科大学と、脳スライス培養法、精神・神経医療研究センターとは時計遺伝子レポーター解析で連携研究を行った。

4. 今後の展望について

研究成果の中では難治性うつ病モデル動物の作製が評価されるので、今後はこのモデル動物を用いた難治性うつ病の治療薬開発につなげることが望まれる。

基礎的な研究がメインであり、社会への還元という点では未知数の部分が多いが、アクチウォッチをバイオマーカーにする試みは、診断ツールなどに発展する可能性がある（ただし、今後の症例数の大幅な増加が必須）

2) 課題F 研究グループの研究内容に関する事後評価

チ ャ ム 名 :	脳老化研究チーム
課 題 名 :	革新的技術を活用し、加齢による脳機能低下と異常蛋白蓄積につながる病理過程の上流を追求・解明し、認知症の血液診断マーカーと治療薬を開発する
代表機関名 :	大阪大学
代表研究者名 :	武田 雅俊
分担機関名 (分担研究者名) :	医薬基盤・健康・栄養研究所 (朝長 毅)、国立長寿医療研究センター (柳澤 勝彦)、理化学研究所 (角田 達彦)

1. 総評

(A) 本研究課題の進捗状況及び得られた成果から、研究グループは、大変優れていると評価できる。

コメント

代表研究者の適切なマネジメントの下、優れた研究成果を得ており、今後これらを臨床応用につなげることが重要である。

目標 :

革新的技術を活用し、加齢による脳機能低下と異常蛋白蓄積につながる病理過程の上流を追求・解明し、認知症の血液診断マーカーと治療薬を開発する。

結果 :

「A β 42 産生機構」の上流の「理解」を深め、AD 病理を反映するバイオマーカーを開発し、発症予防と根本治療薬開発に貢献することへの成果として、アミロイドのサロゲートマーカーである血液 APL1 β の測定法を確立し、臨床検査法としての使用の可能性を提示するとともに、遺伝子産物 KLC1vE が A β の蓄積に関与することを明らかにした。

また、中間評価における「論文数が少なく、残りの期間の研究を加速させる必要がある」との評価に対しては、A β 産生機構と根本治療薬に関する画期的な発見に関する論文を投稿中であり、血液バイオマーカー APL1 β 、バイオマーカー APL2 β に関する論文も平成 27 年度中の投稿を目指している。さらに KLC1 に関しては論文発表した。

さらに、中間評価における今後の展望において「大規模な AD 血液サンプルを用いて検証が出来れば、診断技術の社会還元、技術移転・普及も期待できる」とあったことに対しては、調整費配分により、大規模な AD 血液サンプルを用いての検証を行うと同時に臨床応用に向けて PMDA から指導を受けている。

2. 研究の進捗状況について

血液中 APL1 β 28 比、APL2 β 35 比が AD の診断マーカーになる可能性を示したこと、AD の病理で重要な A β 42 産生メカニズムの概念を一新する研究結果を得たことは極めて重要かつオリジナルな研究成果である。

中間評価時点では進捗が遅いように思われたが、その後の調整費配分により研究が促進されている。大規模サンプルによる血液マーカーの検討も行なわれており、進捗は概ね順調である。

一方で、発表論文 5 件、特許 1 件と少なく、今後の成果創出が望まれる。研究終了までに数編の上記重要な成果に関する論文発表が予定されているので、これらが確実に publish されれば、目標を達成したと評価できる。

3. 研究体制について

年 2 回の分科会を開催し PD、PO および参画研究者との十分な討論がなされ、分担研究者との連携も取れている。研究成果が得られており、代表研究者のマネジメントは適切である。

また、脳プロ課題 F 脳老化チーム以外にも、新潟大学、筑波大学、京都府立医科大学からはサンプル供与、ハーバード大学とは A β 42 産生に関する共同研究、理化学研究所、長崎大学とは APL2 β バイオマーカー開発に関する共同研究、北海道大学、サイモンフレイザー大学と AD の細胞内輸送で連携している。さらに製薬企業との共同研究を進めるなど必要に応じた連携が行なわれている。

人材は、教員として 2 名、研究開発メーカーに 3 名が就職、数名が海外に留学しており、人材の育成が図られている。

4. 今後の展望について

今後のアルツハイマー病研究に資する成果を得ている。アルツハイマー病の新しい早期血液マーカーとしての APL1 β は、今後の展開が期待できる。

血中バイオマーカーは、独立サンプルで確認されるならば、汎用性の高いものとなり、技術移転、普及が十分に見込まれる。

すでにスクリーニング法としての開発について企業と共同し、PMDA と予備的な協議を行っており、これが前進することを期待する。

A β 42 の産生機序に新しい機序を報告しており、この成果がこれまでと異なる新規薬剤の開発につながることを期待される。

(2) 課題F 研究グループの研究内容に関する事後評価

チー ム 名	: 脳老化研究チーム
課 題 名	: 抗タウオパチー薬の創出
代表機関名	: 同志社大学
代表研究者名	: 井原 康夫
分担機関名 (分担研究者名)	: 国立長寿医療研究センター (高島 明彦)

1. 総評

(A) 本研究課題の進捗状況及び得られた成果から、研究グループは、大変優れていると評価できる。

コメント

優れた成果が得られており、社会的にも注目される研究成果である。当初目標に対する達成度は十分である。

目標：

認知症の中で最も多くの患者を輩出しているアルツハイマー病 (AD) を対象に治療薬開発をめざし、認知機能改善につながる抗タウオパチー治療薬を線虫及びマウスなどのモデル動物を用いて開発する。すでに得た候補化合物 X1 (isoprotelenol)、Y (curcumin) の最適化を行い、臨床試験に進める化合物を1件以上提示する。また、これらの化合物の作用機序を詳細に検討し、新規の創薬のターゲットを同定する。

結果：

目標とした X1 (isoprotelenol)、Y (curcumin) の構造最適化の結果 DX1 (D-isoprotelenol)、X2 (L-DOPS)、KT401、CU663 (クルクミン誘導体) といった有効化合物を見出し、最終的に臨床研究に供すべき抗タウオパチー薬候補化合物として X1 (isoprotelenol)、X2 (L-DOPS) を提唱するまでに至っている。治療薬の開発に当たっては、線虫モデルでスクリーニングを行い、マウスを用いた薬理実験に供すべき化合物の選出、およびその薬理作用の解析を行ない、安全性試験や臨床試験準備まで進めたことにより、一連の解析からカテコール系タウ凝集阻害剤の化合物カテゴリーの確立にまで至った。

中間評価では、研究の進捗状況、研究体制について特筆すべき改善点は指摘されず、今後の展望として臨床研究の具体化が求められた。これに対し、同定されたタウ凝集阻害剤である X1 (isoprotelenol)、X2 (L-DOPS) 臨床研究チーム確立を目的とし、名古屋大学、東北大学など想定される臨床研究中核機関の医師、橋渡し研究担当者、治験担当専門家を含めて複数回の臨床研究検討会、開発準備委員会を開催した。これらの会議で研究体制や資金、具体的なプロトコールについても協議された。

2. 研究の進捗状況について

抗タウオパチー薬の開発を行い、Y (curcumin) の誘導体 CU663 (クルクミン誘導体) を同定。またタウの凝集阻害剤としてイソプロテレノールおよびその光学異性体 D イソプロテレノールの in vivo における有効性、安全性を確認するなど、研究の進捗は十分なされ、創薬につながる開発研究の成果が得られた。

L-DOPS の臨床応用の可能性について良い見通しが得られた。

論文発表は 4 件と少ないものの、特許出願件数が 11 件あり、新薬開発の研究においては特許が重要な意味をもつので、論文が特許を得た後に発表されることは許容される。外部への発信では、秘匿性の高い研究であるため、多くないことは理解できる。

知財戦略、産業界との交渉、臨床研究に向けた準備などを進めた意義は大きい。

3. 研究体制について

研究組織としてはよくオーガナイズされており、分担研究者との情報共有・連携も密接であり、マネジメントは適切であった。また、他の課題との連携も多く見られ、課題 C の岡野班とはタウの解析に関する解析法の共有、技術供与など積極的な連携が行われた。

企業とは、ドラッグデザイン、創薬に関する知識での連携が盛んに行われている。目的を明確にした企業との協働によって創薬に不可欠な安全性や有効性の評価をすでに実施していることも高く評価される。

当研究に従事した博士課程研究員の 3 名がアカデミックポジションを得るなど、人材育成は適切になされた。

4. 今後の展望について

タウの凝集蓄積は AD の病態を解明する上でアミロイドβの蓄積とステージを異にするだけに、最近注目されており、タウを標的とする化合物の AD 治療に果たす役割が期待される。

in vivo における有効性、安全性を確認し、抗タウオパチー薬候補であることを見出した化合物が臨床試験に進めば、創薬によって激増する認知症への対応を迫られている現代社会へ大きく貢献できる可能性がある。

しかし、今後はまだ予断を許さない。創薬研究は一般に成功率が低いことから、確実に臨床につながると断言することは誰にもできないが、もし成功したら、人類の未来に貢献する大きな成果となるだけに、期待値がたとえ高くなくとも、本研究を遂行することに意義があったことは間違いない。

課題 F 終了後には臨床開発プロジェクトを立ち上げ、アカデミア発の創薬の実現が計画されている。実際に複数の大学医学部と連携して AD および FTLD に対する臨床研究を計画中である。

(2) 課題F 研究グループの研究内容に関する事後評価

チー ム 名	: 脳老化研究チーム
課 題 名	: 前頭側頭葉変性症の病態解明に基づく disease-modifying therapy の開発
代表機関名	: 名古屋大学
代表研究者名	: 祖父江 元
分担機関名 (分担研究者名)	: 国立精神・神経医療研究センター (永井 義隆)

1. 総評

(A) 本研究課題の進捗状況及び得られた成果から、研究グループは、大変優れていると評価できる。

コメント

当初の目的に向かって研究をマネジメントし、有効な連携のもと、優れた成果を挙げている。中間評価結果も適切に反映されている。

目標 :

前頭側頭葉変性症 (FTLD) を対象とし、本疾患の原因蛋白質である TDP-43 および FUS の機能低下および異常蓄積によるニューロン変性を再現するマウスモデルを用い、病態関連分子を同定し、神経変性を抑止する治療法を探索する。また、診断と病態評価に資するバイオマーカーを同定するとともに自然歴を解明する。さらに、低分子化合物による治療法の動物モデルにおける有効性を解析し、探索的臨床試験へと展開する。

結果 :

これまで治療法はおろか病態についてもほとんどが不明であった FTLD の動物モデル開発とその病態機序の解明を行い、ターゲット分子と候補薬剤を得た。また、尾状核の萎縮が FTLD の早期における特異的なバイオマーカーになることを明らかにした。さらに、ショウジョウバエモデルから、新たな低分子化合物の治療薬候補を見いだした。

中間評価での「研究目的に記されたシーズ探索についてはまだ進んでいないため、今後の成果に期待したい」とのコメントを受け、シーズ探索についてマウスモデルより GluA1 とタウ isoform の 2 つの有力な標的分子を同定した。また、ショウジョウバエモデルにおけるコンパウンドスクリーニングより TubastatinA を含む複数の有力なシーズ候補薬剤を同定することができている。バイオマーカー開発、自然歴の解明においては研究の枠組みにとらわれずに、国内外の施設と連携して多施設共同研究へと展開するためにコホート研究を目的に FTLD-J を立ち上げた。

2. 研究の進捗状況について

認知症の中でも研究戦略が不十分な FTLD についてモデル動物の開発を実現し、病態を解析してターゲット分子と候補物質の特定まで達成していることは高く評価される。

FUS、TDP43 モデル動物の作成、TubastatinA など治療候補薬の同定、尾状核での画像早期バイオマーカーの発見などきわめて進捗は順調であり、達成度はほぼ 90%。しかし低分子化合物による治療法の動物モデルにおける有効性の検証と探索的臨床試験への展開については進んでいない。

論文発表 12 件、特許出願 1 件であり、クオリティーは高い。

3. 研究体制について

研究代表者のマネジメントは、国立精神・神経医療研究センターでショウジョウバエモデルを開発し、それを名古屋大学のマウスモデルで発展させ、両機関の協力のもとで治療標的分子を同定するなど適切である。ロードマップが明確で、着実な進捗をしているグループが構築されていると思われる。

また、課題 G の東京大学からはショウジョウバエモデルの解析手法の技術指導を受けている。その他、東京都医学総合研究所；AAV 作成、東北大学；FUS 変異、京都府立医科大学；FUS 欠損ショウジョウバエモデルの病態解析、国立長寿医療研究センター；TDP-43 の細胞内輸送、新潟大学；TDP-43、C9orf72-FTLD の病態解析について、東京医科歯科大学；TDP-43 による FTLD の病態解析について、それぞれ連携を図っている。

バイオマーカー開発、自然歴の解明においては、国内外の施設と連携して多施設共同研究へと展開するためのコホート研究を目的とした FTLD-J を立ち上げている。FTLD-J が円滑に運営されれば、社会への還元が期待できる。

人材育成も一定程度行われている。

4. 今後の展望について

FTLD の原因蛋白である TDP-43 と FUS の機能を低下させたマウスにおいて、動物行動の FTLD 様の変化を認め、初代培養細胞で、両蛋白の下流因子を見いだしていることは、今後の病態解明に大きなステップとなった。

運動ニューロン症状を示さない FTLD-TDP においても、高率に脊髄病変を認め、筋萎縮性側索硬化症との連続性を認めた意義は大きい。また、FTLD-TDP では、尾状核が FTLD の診断・病態マーカーになると考えられ、大規模研究で検証され、臨床での応用の可能性は大きく、その社会的実用価値は多大である。

FTLD の創薬研究は未だ始まったばかりであり、直接の社会への還元までにはまだ時間が必要と思われるため、治療法への応用に向けて研究を続けていただきたい。

Ⅲ. 脳科学を支える集約的・体系的な情報基
盤の構築（課題 G）
研究開発拠点事業の事後評価結果

(1) 課題G 事業全体に関する事後評価

課題名	情動の制御機構を解明するための神経情報基盤の構築
代表機関名	名古屋大学
代表研究者名	貝淵 弘三 (拠点長)
分担機関名 (分担研究者名)	「プロテオミクス」グループ：名古屋大学 (貝淵 弘三) 「神経回路機能解析」グループ：理化学研究所 (岡本 仁)、京都大学 (松尾 直毅)、名古屋大学 (永井 拓、森 郁恵)、東京大学 (河西 春郎、伊藤 啓、榎本 和生) 「コンピューテーション」グループ：京都大学 (石井 信)、理化学研究所 (臼井 支朗)、沖縄科学技術大学院大学学園 (吉本潤一郎)

1. 総評

(A) 本研究課題の進捗状況及び得られた成果から、研究チームは、大変優れていると評価できる。

コメント

定義が難しい「情動の制御機構」を「モノアミン (特にドーパミン) による神経制御機構」に読み替えて研究を遂行した、研究代表者等の研究戦略とマネジメントが評価される。その目標に対しては異なる研究グループ間で連携が有効に働き、当初の課題を達成した。リン酸化プロテオミクスのデータベース作成の価値については、今後の研究の発展に委ねられる。下記の3グループの活動によってモノアミン系神経が情動を制御する仕組みを明らかにすることを目標としている。

プロテオミクスグループ

目標：

リン酸化プロテオミクスによって、モノアミンが動かす細胞内シグナルを解析する。

結果：

研究は順調に進捗し、当初の目標である細胞内シグナルを解明した。特に、リン酸化プロテオミクスの手法を用いて情動の発現や記憶に関するリン酸化基質を網羅的に同定し、これらをもとにコンピューテーショングループと連携し世界に先駆けてリン酸化プロテオミクスのデータベースを作製した。さらに、神経回路機能解析グループと連携しデータベースの有用性を実証した。

神経回路機能解析グループ

目標：

様々なモデル動物を活用して、細胞内シグナルを検証するとともに、関連する神経回路の機能を解析する。

結果：

プロテオミクスグループ、コンピューティンググループとの密な連携のもと、リン酸化基質とその伝達経路が情動の制御、記憶に関与するか否かを検証し、データベースにフィードバックすること、また関与する基質がいかにして神経細胞、神経回路の動作特性を制御するかを明らかにする事を目指して研究が行なわれ、多くの成果を挙げた。

コンピューティンググループ

目標：

コンピューティングによって多種類・多階層情報をデータベース化・モデル化することで、神経情報基盤を構築する。

結果：

プロテオミクスグループ、神経回路機能解析グループと密接に連携して多種類・多階層の情報のデータベース構築をほぼ完了し、さらに光学顕微鏡の3次元画像から脳全体にわたる線維構造の抽出法の開発、ドパミン系による情動学習に関する回路動作のモデル化を行うなど大きな成果が得られた。

中間評価結果

目的とする「情動」回路の制御機構の解明に向けて、リン酸化プロテオミクスのデータベース（DB）の機能的拡充、情動回路とその動作機構の動物種間における共通点と相違点の抽出、及びコンピューティングにより取り組む課題の明確化が望まれる。

対応：

中間評価結果に対しては、下記の通り達成している。世界初のリン酸化シグナルデータのみならずモノアミン神経回路データのデータベースを構築した。

さまざまなモデル動物を用いて、モノアミンの細胞内シグナル機構や神経回路における役割について具体的な結果を出し、共通点と相違点を抽出した。

モデル動物を用いて情動系でのモノアミン制御のメカニズムを数理的側面から解明しており、さらに、モノアミン回路の多層的な解析に多く関わり成果を挙げている。

2. 研究の進捗状況について

情動行動や情動記憶に関与するリン酸化酵素 (PKA、MAPK (ERK)、PKC、CaMK など) のリン酸化基質を網羅的に同定し、リン酸化プロテオミクスのデータベースを作成するという当初の目標は達成されたものと判断される。また、マウスやショウジョウバエで D1R のリン酸化シグナルを検証し、これらの細胞内シグナルが神経細胞を如何にして制御するのか、行動と記憶に如何なる影響を及ぼすかを解明した。また、報酬時間枠の機構の解明も進めた。これらの現象を再現する数理モデルを作成し、さらに実験的に検証したことなどから当初の目標が概ね達成されたものと判断される。

3. 研究体制について

代表研究者のマネジメントは、データベース構築のためにプロテオミクスグループとコンピューティンググループが共同でデータベース委員会を頻繁に開催し、リン酸化プロテオミクスのデータベースを作成した点は課題内での連携が適切に行われたことなどもあり適切に行われている。また脳プロの他の課題との連携も適切に行われた。

課題 C：福島医科大学と AAV ベクターの開発

課題 E：東京医科歯科大学とリン酸化プロテオミクスの解析

課題 F：名古屋大学、藤田保健衛生大学と精神疾患の脆弱性因子の機能とその変異による機能変化について解析

課題 F：沖縄科学技術大学院大学と多変量データ解析

多数の研究者が昇任するなど人材の育成が積極的に行われた。

4. 今後の展望について

本研究はモノアミン情報伝達系に的を絞ったデータ駆動型研究のモデルとして脳研究の有力な方法論を提示している。今後、グルタミン酸やアセチルコリン等により作動する回路と構成細胞内のシグナルについても、同様の解析が行われることにより、脳研究における基盤情報が拡大し、細胞レベルの情報伝達機構と脳全体の回路の動作機構の理解につながる事が期待される。

(2) 課題G 研究グループの研究内容に関する事後評価

グループ名 : 「プロテオミクス」グループ

グループリーダー名 : 貝淵 弘三 (名古屋大学)

参画機関名 : なし
(参画研究者名)

1. 総評

(A) 本研究課題の進捗状況及び得られた成果から、研究グループは、大変優れていると評価できる。

コメント

リン酸化プロテオミクスによって、モノアミンが動かす細胞内シグナルを解析することが目標であった。研究は順調に進捗し、当初の目標である細胞内シグナルの解明を進めた。特に、リン酸化プロテオミクスの手法を用いて情動の発現や記憶に関するリン酸化基質を世界で初めて網羅的に同定し、これらをもとに今後の研究の基盤となるリン酸化プロテオミクスのデータベース (KANPHOS) を作製したことは高く評価される。

中間評価結果で挙げられたデータベースの機能拡充については、リン酸化シグナルデータのみならずモノアミン神経回路データのデータベースを構築し、批判にしっかりと対応している。

KANPHOS の潜在的な価値は高く、情動の分子基盤解明など優れた成果の創出に貢献し、情動が関連する精神神経疾患の病態解明や創薬標的の提示に大きく貢献することが期待され、研究者への貢献も見込まれる。

当初に計画していた通りの成果が挙がっており、本課題に対する達成度は十分であると考えられる。利用者の声を取り入れて改良を図りながら、また、データを質量ともに拡大して、恒久的かつ世界的な脳研究全体の神経情報基盤として発展させることが望まれる。

2. 研究の進捗状況について

研究は順調に進捗し、当初の目標を達成した。リン酸化プロテオミクスデータの迅速な取得ができたため、コンピューティンググループとの連携によるデータベースへのデータの実装が加速された。研究が順調に進展した結果データベースの改良が進み、極めて使い勝手の良いデータベースが完成した。さらに、神経回路機能解析グループと連携しデータベースの有用性を実証した。

基礎研究であり、内容的に特許申請に充当する成果はなかったものの、国際的に評価の高い論文誌を中心に15件の論文を発表している。

成果発信にも務めており、脳シンポジウムでの発表、展示や、プレスリリース国内外の学会、会議での発表も積極的に行ってきた。

3. 研究体制について

グループリーダーのマネジメントは、脳プロの他のグループとの情報共有も適切に行われたことや、コンピューテーションGと共同してデータベース委員会を重ね、データベースの開発に努めたなど適切であり、脳プロの他の課題との連携も積極的に実施され、明確な目的を掲げることで着実に成果を挙げたことが評価される。

脳プロの他の課題との連携については、課題Fの名古屋大学、藤田保健衛生大学と精神疾患の脆弱性因子の機能とその変異による機能変化について共同で解析を進めてきたほか、AAV ベクターの開発を課題Cの福島県立医科大学と共同で行っている。さらに、外部との効率的な交流も見受けられる。これら連携体制は今後、データ駆動型研究の体制を構築する上でのモデルケースになると考えられる。

人材育成に関しては、若手を積極的に登用し、研究させるだけでなく、学会等にも参加させ、育成している。また海外留学も推進しており、優秀な人材が育っている。

4. 今後の展望について

KANPHOS を一般公開し、世界に広く浸透させる計画であるが、KANPHOS が世界中の研究者に活用され、この領域の研究が進展することに貢献することは、大変意義深い。作成された情報基盤の有用性はすでに実証されているが、12,000 種類以上のリン酸化蛋白質を網羅する KANPHOS は優れた成果の創出に貢献し、社会への還元も見込まれる。作成された情報基盤は情動が関連する精神神経疾患の病態解明や創薬標的の提示に大きく貢献することが期待される。

成果の橋渡しについては Rasgrp2 や Rap1GAP の抗リン酸化抗体はドーパミン関連の向精神薬の評価に応用可能であり、試薬メーカーと共同でモノクローナル抗体の作成を進めている。

今後、モノアミン系の細胞内情報伝達機構の解析がさらに進むことが予想される。また、他の神経伝達物質により活性化される細胞内の情報伝達系の解明に対しても、本課題がモデル研究として先導的な役割を果たすことが期待できる。

(2) 課題G 研究グループの研究内容に関する事後評価

グループ名 : 「神経回路機能解析」グループ

グループリーダー名 : 岡本 仁

参画機関名 : 理化学研究所(岡本 仁、Joshua Johansen)、京都大学(松尾直毅)、名古屋大学(永井 拓、森 郁恵)、東京大学(河西 春郎、伊藤 啓、榎本 和生)

1. 総評

(A) 本研究課題の進捗状況及び得られた成果から、研究グループは、大変優れていると評価できる。

コメント

様々なモデル動物を活用して、モノアミンの細胞内シグナルを検証するとともに、関連する神経回路の機能を解析するという目標はほぼ達成されている。グループリーダーの効率的な調整による他グループとの緊密な連携のもと、モノアミン刺激による細胞内情報伝達機構の解明およびモノアミン神経回路の網羅的同定が進められ、同回路の動作機構を階層的視点のもとに解析が行われてきた。さらにプロテオミクスグループのリン酸化プロテオミクスデータベース(KANPHOS)の有用性の実証、全モノアミン神経回路網の解析、情動神経回路の機能解析など情動に関する情報基盤を創出した。

中間評価結果では情動回路とその動作機構の動物種間における共通点と相違点の抽出が課題としてあげられたが、さまざまなモデル動物を用いて、モノアミンの細胞内シグナル機構や神経回路における役割について具体的な結果を出し、共通点と相違点を見い出した。

今後、これらの成果を順次公開し、世界標準とするべく努力を継続する必要がある。融合的研究の先導的なモデルケースとして、脳研究に与えたインパクトも大きい。

2. 研究の進捗状況について

さまざまなモデル動物を用いて、モノアミン刺激による細胞内シグナル機構や神経回路における役割について具体的な結果を得ている。またプロテオミクスグループ、コンピューティンググループとの密な連携のもと、リン酸化基質とその伝達経路が情動の制御、記憶に関与するか否かを検証し、データベースにフィードバックすること、また関与する基質がいかにして神経細胞、神経回路の動作特性を制御するかを明らかにする目的で研究が行なわれ、多くの成果を挙げた。複数のメンバーがデータベースから得られる知見を有効に利用することにより細胞内情報伝達機構を明らかにしており、データベース駆動型研究の先鞭をつけた意義は大きく、その点では目的達成度は高い。報告された31件の論文は全て国際的に評価の高い雑誌であり、内容的に優れたものである。

外部への研究成果等の発信も適切に行われている。サイエンスカフェでの講演、プレスリリース、国内外の学会、会議での発表、高校生向けの講義も積極的に行ってきた。

3. 研究体制について

中間評価以降、研究の方向性が共通の目標に向かい始めて以来、マネジメントの向上が認められた。課題内での研究目的の共有化、意思の徹底をグループリーダーが意識的に行い、目標が達成する方向づけを行なった点は評価できる。異なるモデル動物を対象にした研究を適切に統括し、グループとしての成果が生まれたと判断される。

プロテオミクスグループとの連携におけるモノアミン刺激による細胞内情報伝達機構の解明、コンピューティンググループとの連携による細胞内および回路内情報伝達機構の数理モデル化とプロジェクトーム解析の実施など、他グループとの連携により可能となる研究が具現化されており、融合的研究のモデルケースとして挙げることができる。その目標達成に向けてのグループリーダーの効果的な調整努力が認められる。

脳プロ他課題との連携については、課題F うつ病等研究チーム沖縄科学技術大学院大学と、密に情報交換しており、実験データの理論的解釈等に関して議論を行ってきた。

人材育成に関しても適切に行われているものと判断される。ポスドク数名を雇用したが、その一部は昇任するなど人材の少ない本分野において人材育成につながった。

4. 今後の展望について

本グループによってなされた情動制御に関わる神経回路機能の情報は、今後うつ病モデル動物等で、どの神経回路が異常になっているかを解明する上で重要な指針を与える。得られた神経回路データベースが公開され、世界中の研究者に活用されることになれば、大きな貢献となる。さらに、生体を用いた解析がデータ駆動型研究の有効例として示されたことにより、今後多くの研究が本課題に続くことが予想される。

KANPHOS の有用性の実証、全モノアミン神経回路網の解析、情動神経回路の機能解析など情動に関する情報基盤の創出に貢献したと評価できる。得られた成果は、情動シグナルや情動回路の解明を推進し、情動が関連する病態の理解や治療戦略に貢献するものと思われる。

(2) 課題G 研究グループの研究内容に関する事後評価

グループ名 : 「コンピューテーション」グループ

グループリーダー名 : 石井 信

参画機関名 : 京都大学 (石井 信)、理化学研究所 (臼井 支朗)、
(参画研究者名) 沖縄科学技術大学院大学学園 (吉本 潤一郎)

1. 総評

(A) 本研究課題の進捗状況及び得られた成果から、研究グループは、大変優れていると評価できる。

コメント

コンピューテーションによって多種類・多階層情報をデータベース化・モデル化することで、神経情報基盤を構築するという目標に対し、プロテオミクスグループおよび神経回路機能解析グループと密接に連携して多種類・多階層の情報のデータベース構築をほぼ完了し、さらに光学顕微鏡の3次元画像から脳全体にわたる線維構造の抽出法の開発、ドーパミン系による情動学習に関する回路動作のモデル化を行うなど極めて大きな成果が得られた。

中間評価結果では、「情動」回路の制御機構の解明に向けてコンピューテーションにより取り組む課題の明確化が望まれたが、モデル動物を用いて情動系でのモノアミン制御のメカニズムを数理的側面から解明しており、さらに、モノアミン回路の多層的な解析に多く関わり、成果を挙げるに至った。

また、中間評価以降、頻回のネット会議による打合せによって、相互の理解が深まるにつれ、グループの有機的な統合が進み、それに伴い、共同研究の成果が出始めた。グループリーダーの果たした役割は大きく、他のグループとの効率的な連携のもとに実験系と理論系が融合した研究スタイルのモデルを提示している。実験動物のデータの取得・管理は、データ提供側研究者の所属機関における倫理規定にしたがって適切に進められている。

データベースの構築や運用を誰があるいはどの機関が行うかについては今後検討が必要と考えられる。利用者の声を取り入れて改良を図りながら、また、データを質量ともに拡大して、恒久的かつ世界的な脳研究全体の神経情報基盤として発展させることが望まれる。

2. 研究の進捗状況について

プロテオミクスグループが解析した情動シグナルに関する 12,000 種類以上のリン酸化蛋白質を利便性の高いデータベース (KANPHOS) として構築し、脳プロ内で公開し、さらに世界への公開の準備を整えた。モノアミン回路の多層的な解析に多く関わり成果を挙げており、達成度は高い。実験系研究者が得た情動系の分子および回路に関する網羅的計測実験のデータをまとめ、神経情報基盤 (情動系 DB) として整理、その情報を統合することでモデルの構築を進め、分子・回路 機能の新たな仮説の導出につな

げた。さらに当初の目標通り、情動系データベース構築、神経回路機能解析のインフォマティクスツールの開発、情動神経回路および細胞機能の数理モデル構築を推し進めたことも評価できる。

特許は取得していないものの、多数の研究論文を発表している。外部への研究成果発表も積極的に行われている。

3. 研究体制について

コンピューテーショングループと実験系のプロテミクスグループおよび神経回路機能解析グループとの連携を推し進め、緊密な協力研究により課題の目標達成に大きく貢献したことからグループリーダーとしてのマネジメントは適切であったと評価できる。本グループの特徴として、プロテオミクスグループおよび、神経機能解析グループとの密接な情報交換が必須であるが、得られたデータに関して精力的に議論し合い、その結果連携が強化された。

脳プロの他の課題との連携については、課題Fの名古屋大学とは、パスウェイ解析法の精神疾患の関連データへの適用について議論を進め、要望を反映することでリン酸化シグナルDBにパスウェイ解析機能を付加し、また、SCZCNV解析の一部を分担した。課題Fの沖縄科学技術大学院大学とは互いに研究協力者として密に情報交換を進め、共著論文2編の成果につながった。また情動系の理論構築に向け、国内外の著名な研究者との議論を深めてそれをデータベース構築の際に取り入れてきた。

本課題で開発されたインフォマティクスツール(三次元可視化ツール、線維構造抽出法など)の革新脳への技術移転が行われている。成果の創出やその社会への還元、技術移転・普及に関しても問題は認められない。

人材育成は適切に進められた。コンピューテーション関連研究のできる人材が現在広く求められており、中堅、若手の人材育成に成功し、全ての行き先が決まっており、各地の大学で正式なポジションを獲得した者も多い。

4. 今後の展望について

本グループにより構築された情報基盤は、既にその有効性が示されており、脳科学に対して今後も貢献していくと考えられる。情動が関連する精神神経疾患の病態解明といった生命科学研究のみならず創薬標的の提示といった創薬研究にも還元されることが期待できる。さらに、線維構造の抽出法とサーバ・クライアント型の三次元画像データベースシステム(VVD)の革新脳への技術移転も進められるなど、成果の普及も十分に見込まれる。リン酸化シグナルデータベース、モノアミン神経回路データベースを一般公開するとともに国際連携をはかり、世界最大の神経回路画像データベースへと発展させることが検討されているが、構築された情報基盤はこれに大きく貢献すると考えられる。

IV. 生命倫理等に関する課題の解決に関する 研究の事後評価結果

(1) 生命倫理課題に関する事後評価

課 題 名 : 脳科学研究における倫理的問題の解決に関する研究

代表機関名 : 東京大学

代表研究者名 : 瀧本 禎之

1. 総評

(B) 本研究課題の進捗状況及び得られた成果から、研究は優れていると評価できる。

コメント

中間評価結果では、「平成25年度途中から代表研究者が海外出向のため不在であり、マネジメントが適切に行われているとは言い難い状況にある。この状況を踏まえ、研究計画を大幅に見直すとともに、研究体制を再構築すべきである」と判断された。しかしこの中間評価結果を受けて、平成26年度以後は、代表研究者の交替とともに参画機関が再編成され、課題公募時の目標から若干の軌道修正が行われた。その結果、倫理支援（研究者および機関への支援）では、サイトビジット、「脳プロ・革新脳倫理担当者会議」を開催し、教育では研究倫理集中コース、インターン実習など受け身から積極的な倫理支援にシフトするとともに教育プログラムの機会の提供が行われた。これらの支援、教育が今後も継続されれば波及効果が見込める。

2. 研究の進捗状況について

MRI の偶発所見についての統一した倫理的対応をとりまとめたことは大きな成果である。研究者の倫理支援においては、ゲノムの共同研究を進める上で必要な病院倫理委員会の通過に尽力するなど、一定の成果が得られた。また、人材育成の一環の教育については、研究倫理集中コース、インターン実習など受け身から積極的な倫理支援にシフトするとともに、倫理講習会、倫理担当者会議などの教育プログラムの機会を提供した。ただし、論文発表は0件であり、研究の性格を考えるとさらなる努力を要する。

3. 研究体制について

平成26年度から研究代表者が変更となったが、短期間で一定の実績を上げており、マネジメントは適切である。また、脳プロ、革新脳の諸課題と連携しており、脳プロ以外の研究施設、研究者にも教育、サービス提供をしているので、今後もこの体制が残れば、研究倫理支援者、倫理委員会委員の育成が期待できる。

例えば連携については、広島大学、名古屋大学等と協同で偶発的所見対処に関するフォローアップ研究を行った。倫理支援、倫理教育に関しては、脳プロすべての課題と関わり、協同している。研究倫理集中コースでは、全国の大学・研究機関より参加者を募った。そこで、脳プロ以外の研究者へのサービスの提供を行い、それを通じて社会に生命倫理課題の知を還元した。人材育成に関しては意識されており、若手の育

成が行われたものの、いまだ人材不足の状況に変わりはなく、今後も継続的に行われる必要がある。

4. 今後の展望について

人材育成、学問の確立が重要な分野であり、社会との意見交換を通じて、発展が期待されるため、今回の成果は、以降の研究プロジェクトに引き継がれる必要がある。倫理支援のノウハウは、脳プロの枠組みを超えて提供していくことで、成果が社会に還元される。倫理教育によって研究倫理支援者や、倫理委員会委員が養成されれば成果の橋渡しが見込める。将来に向けて若手の育成をより進めて、専門人材の利用を促すため各機関でポストを設けて活躍できる場を提供されることを期待する。

V. おわりに

今回の評価対象である脳科学研究戦略推進プログラム（脳プロ）「精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究（課題F）」においては、精神・神経疾患（発達障害、うつ病、認知症等）の発症メカニズムを明らかにし、早期診断、治療、予防法の開発につなげるために、各チームの拠点長を中心に各研究機関において積極的かつ連携の取れた研究が行われ、次の研究につながる多くの成果を得るに至った。例えば、発達障害チームにおいては、オキシトシンの自主臨床試験の実施や GazeFinder による早期診断法の開発、うつ病等チームにおいては、科学的・客観的な方法に基づくうつ病の患者の判別法の確立、脳老化チームにおいては、認知症と関連するアミロイドのサロゲートマーカーの測定法の確立、アミロイドの蓄積に関与する遺伝子を明らかにした等の成果を挙げ、社会還元に向けた取組に努めたものと評価される。

「脳科学研究を支える集約的・体系的な情報基盤の構築（課題G）」においては、複雑かつ多階層な脳機能を解明するため、様々なモデルから発生する多種類、多階層情報を集約化・体系化した情報基盤の構築を目指して、拠点長、グループ長、各研究者が一丸となって研究が行われ、リン酸化プロテオミクスのデータベースを作成し、今後の研究の発展が期待される。プロテオミクスグループにおいては、リン酸化プロテオミクスの手法を用いて、情動の発現や記憶に関するリン酸化基質を網羅的に同定し、コンピューティンググループと連携し世界に先駆けてリン酸化プロテオミクスのデータベースを作製し、公開の体制を整えた。神経回路機能解析グループにおいては、リン酸化基質とその伝達経路が情動の制御、記憶に関与するか否かを検証し、関与する基質がいかにして神経細胞・神経回路の動作特性を制御するかを明らかにする等、多くの成果を挙げた。コンピューティンググループにおいては、他のグループと連携して多種類・多階層の情報のデータベース構築をほぼ完了した。これらの研究は、今後の研究の発展によって精神・神経疾患の克服につながる成果を示したと評価される。

「生命倫理等に関する課題の解決に関する研究（生命倫理課題）」においては、脳科学研究戦略推進プログラムにおける事業全体の研究を促進するため、倫理的・法的・社会的課題に対する注意深い検討を行い、新たな問題等を解決するため、研究や支援を行った。その結果、MRI の偶発所見についての統一した倫理的対応の取りまとめ、研究倫理集中コース、インターン実習などの倫理支援を実施したことにより、今後研究倫理支援者、倫理委員会委員等の人材育成が期待される。

VI. 参考資料

平成27年度「脳科学研究戦略推進プログラム」評価委員会 設置要綱

1. 設置の目的

本評価委員会（以下「委員会」という。）は、「脳科学研究戦略推進プログラム」の以下の課題の中間評価を実施するため、実施要領を策定し、課題評価を適正に行うことを目的とする。

「脳科学研究戦略推進プログラム」

- ・BMI 技術「BMI 技術を用いた自立支援、精神・神経疾患等の克服に向けた研究開発」
- ・霊長類モデル「霊長類モデル動物の創出・普及体制の整備」

2. 委員会の設置

- (1) 機構は、研究開発課題の評価等を円滑に進めるため、外部の専門家等で構成される委員会を設置する。
- (2) プログラムディレクター（PD）、プログラムスーパーバイザー（PS）及びプログラムオフィサー（PO）の委員会構成割合は、委員総数の2分の1以下とする。
- (3) 委員会は、必要に応じて委員会の下に分科会を置くことができる。分科会の委員についても、本要綱を準用する。

3. 構成

- (1) 委員会には委員長を置き、委員長は委員の互選により選出する。委員長は、委員の中から副委員長を指名することができる。
- (2) 副委員長は、委員長の職務を補佐するほか、委員長が委員会に出席できないときは、その職務を代理する。
- (3) 委員長は、必要があると認められるときは、第三者を委員会に出席させた上で、意見又は説明を述べさせることができる。
- (4) 委員会には、関係省担当官及び機構職員等がオブザーバーとして参加することができる。
- (5) 本要綱に定めるもののほか、委員会の構成に関し必要な事項は、別に定める。

4. 運営

- (1) 委員会を招集しようとするときは、あらかじめ期日、場所及び議題を委員に通知するものとする。
- (2) 委員会は、委員の2分の1以上が出席しなければ、開催することができない。
- (3) 委員は、本事業に応募すること及び研究開発参加者として本事業に参加することができない。
- (4) 委員は、利害関係にある研究者の評価に関わることができない。
- (5) 本要綱に定めるもののほか、委員会の運営に関し必要な事項は、別に定める。

5. 書面による審議

- (1) 委員長は、やむを得ない理由により委員会を開催できない場合には、事案の概要を記載した書面等を委員に送付し、その意見を徴し、又は賛否を問うこと

により、審議を行うことができる。

(2) 前項により書面による審議を行った場合は、委員長は、次の委員会において報告をしなければならない。

6. 委員会の公開等

(1) 委員会は非公開とする。

(2) 委員会の資料は、非公開とする。

(3) 議事内容は、委員長が委員に諮った上で、必要に応じて研究開発代表者等と共有する。

(4) 委員は、評価の過程で知り得た情報を他に漏らしてはならない。

8. 設置期間

平成27年6月1日から事業終了時までとする。

9. 庶務

委員会の庶務は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構戦略推進部脳と心の研究課が務める。

平成27年度脳科学研究戦略推進プログラム事業
「脳科学研究戦略推進プログラム」
評価委員会（課題F、生命倫理課題、課題G） 委員名簿

課題共通

金澤一郎	国際医療福祉大学大学院 名誉大学院長
樋口輝彦	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 理事長・総長
PD 津本忠治	国立研究開発法人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

課題F、生命倫理課題

加藤進昌	昭和大学発達障害医療研究所 所長
神庭重信	九州大学大学院医学研究院 教授
功刀浩	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 神経研究所疾病研究第三部 部長
鳥羽研二	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター 理事長
鍋島俊隆	名城大学薬学部 特任教授
PO 加藤忠史	国立研究開発法人理化学研究所脳科学総合研究センター 副センター長、シニアチームリーダー
PO 柚崎通介	慶應義塾大学医学部 教授

課題G

小田洋一	名古屋大学大学院理学研究科 教授
高木利久	東京大学大学院理学系研究科 教授
浜千尋	京都産業大学総合生命科学部生命システム学科 教授
村上富士夫	大阪大学大学院生命機能研究科 特任教授
PO 田邊勉	東京医科歯科大学医学部細胞薬理学教室 教授
PS 三品昌美	立命館大学総合科学技術研究機構 教授

計16名（敬称略 50音順）