

平成 30 年度

脳科学研究戦略推進プログラム

臨床と基礎研究の連携強化による
精神・神経疾患の克服（融合脳）

中間課題評価報告書

平成 30 年 11 月

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

「脳科学研究戦略推進プログラム」課題評価委員会

目次

はじめに	2
評価について	3
(1) 評価項目	3
(2) 評価区分	4
中間評価結果	5
(1) 認知症等の克服に関する研究	5
(2) 発達障害・統合失調症等の克服に関する研究	24
(3) うつ病・双極性障害等の克服に関する研究	38
(4) リソースの整備・普及のための研究	49
(5) 脳科学研究に関する倫理的・法的・社会的課題 (ELSI) の研究	54
おわりに	55
参考資料	57

はじめに

急速な超高齢化時代を迎え、認知症、うつ病、発達障害等の精神・神経疾患に対する社会的注目度はますます高まっているが、未だ決定的治療法は確立されておらず、その克服に向けた研究開発と成果の実用化は喫緊の課題である。このような背景を踏まえ、平成 20 年度から「社会に貢献する脳科学」の実現を目指し、社会への応用を見据えた脳科学研究を戦略的に推進するため、文部科学省において「脳科学研究戦略推進プログラム（脳プロ）」が設定された。

平成 27 年 4 月の国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の発足に伴い、脳プロの運営は文部科学省より AMED に移管され、平成 27 年度までの成果を活かしつつ、研究開発期間 5 年の研究として、基礎研究と臨床研究のシームレスな研究開発体制下での疾患克服を目的とした「臨床と基礎研究の連携強化による精神・神経疾患の克服（融合脳）」が新たに開始された。

平成 28 年度からの融合脳開始後は、年 2 回以上開催される報告会等を通じて、AMED 側は課題管理に努め、プログラムスーパーバイザー（PS）、プログラムオフィサー（PO）の意向を研究開発計画書や研究費配分に反映してきた。平成 30 年は融合脳の開始後 3 年度目であることから、全ての参画機関に対して中間評価を実施した。評価においては、各課題の進捗状況、これまでに得られた成果、今後の展望等について、公正な評価を実施することを目的とした「脳科学研究戦略推進プログラム 課題評価委員会」を設置し、書面による評価及びヒアリングによる評価を実施した。

本評価報告書は、それらの結果をとりまとめたものである。

評価について

(1) 評価項目

書面およびヒアリングの評価項目は、以下のとおりである。

1. 研究開発進捗状況

- 研究開発計画に対する進捗状況はどうか

2. 研究開発成果

- 成果が着実に得られているか
- 成果は医療分野の進展に資するものであるか
- 成果は新技術の創出に資するものであるか
- 成果は社会的ニーズに対応するものであるか

3. 実施体制

- 研究開発代表者を中心とした研究開発体制が適切に組織されているか
- 十分な連携体制が構築されているか

4. 今後の見通し

- 今後研究を進めていく上で問題点はないか
- 問題点がある場合は、研究内容等の変更が必要か
- その際にはどのように変更又は修正をすべきか
- 今後の研究開発計画は具体的で、明確な目標が設定されているか

5. 事業で定める項目及び総合的に勘案すべき項目

<⑤-1>

- 基礎研究と臨床研究の融合が図られているか
- 研究開発課題グループの目標の達成に向け、各グループ内での研究の分担が明確であり、有機的な協力・連携作業、効率的・効果的な研究開発がなされたか
- 事業の成果を次の研究段階に発展させていくための具体的な戦略が立てられているか
- 研究開発課題グループの事業を着実に実施するためにどんなマネジメントを行ったか（グループ長のみ）
- 計画の見直し、中断・中止等の措置が必要か

<⑤-2>

- 生命倫理、安全対策に対する法令等を遵守しているか
- 若手研究者のキャリアパス支援が図られているか
- 専門学術雑誌への発表並びに学会での講演及び発表等、科学技術コミュニケーション活動（アウトリーチ活動）が図られているか

6. 総合評価

(2) 評価区分

本中間評価は、以下の研究対象領域チームに参画している全ての課題に対して書面による評価を行い、その結果を基に必要に応じて対象課題へのヒアリングを実施した。

認知症等の克服に関する研究	: 12 グループ (計 29 課題)
発達障害・統合失調症等の克服に関する研究	: 6 グループ (計 24 課題)
うつ病・双極性障害等の克服に関する研究	: 6 グループ (計 18 課題)
リソースの整備・普及のための研究	: 1 グループ (計 10 課題)
脳科学研究に関する倫理的・法的・社会的課題 (ELSI) の研究	: 1 課題

中間評価結果

(1) 認知症等の克服に関する研究 (12 グループ : 29 課題)

<グループ1>

代表 : 岩坪 威 (東京大学)
分担 : 田川 一彦 (東京医科歯科大学)
分担 : 大河内 正康 (大阪大学)

研究開発課題名	新機軸アミロイド仮説に基づくアルツハイマー病の包括的治療開発
代表機関名	東京大学
研究開発代表者名	岩坪 威

<研究概要>

アミロイド β ($A\beta$) の上下流を包含したアルツハイマー病 (AD) 病態メカニズムを「新機軸アミロイド仮説」と再定義し、超早期段階を標的とする治療・診断法の開発を目指す。岩坪らは、糖尿病などの代謝・炎症性ストレスの解析に基づいて AD の予防・治療法を開発する。田川らはダメージ関連分子パターンに属する HMGB1 に対する抗体療法の実現を目指す。大河内らは、血液中の $A\beta$ 類縁分子・ $PL1\beta$ を AD のバイオマーカーとして確立する。各研究課題の緊密な連携により、脳科学の基礎臨床融合研究の成果に基づく AD 診断・治療法を実現する。

<評価>

手広く新しい作業仮説を立てて基礎研究を進めており、興味深いデータも出つつある。まず高脂肪食負荷によって、脳内で $A\beta$ 蓄積に先行してインスリン抵抗性が発症することや小胞体ストレス反応がみられることから、小胞体ストレスが治療標的となる可能性を見出した。また、インスリンシグナルの下流分子 IRS-2 経路の関与を調べることによって、細胞外マトリックスが $A\beta$ 蓄積に関与する可能性も見出した。さらに、アストロサイト由来の分泌型新規 $A\beta$ 分解酵素 (KLK7) と共に、 $A\beta$ 分解活性を制御する脂肪酸受容体を見出した。KLK7 については、既存製剤をリポジショニングできる可能性もあり、これらは新たな AD 治療法につながることで期待される。

一方、研究テーマが網羅的に広がり、全体的に探索的な基礎実験レベルにとどまっており、計画通りに進捗していない。今後 2 年間の研究期間で臨床応用に向けてのまとまった成果を得ることが強く望まれる。研究体制面でもグループ内外の連携が希薄であり、より強いリーダーシップの発揮が必要である。融合脳終了までに、出口を見据えた優れた成果を得るためには、研究内容を整理すると共に分担 2 課題の評価結果に合わせた体制変更が必要である。

分 担 課 題 名	神経変性誘発因子 X を標的とするヒト化抗体治療法およびコンパニオン診断法の開発
分 担 機 関 名	東京医科歯科大学
研究開発分担者名	田川 一彦

<評価>

神経変性の実行因子となる X に対する抗体の開発は、A β 以外を標的とした新規治療につながる可能性があり、また新規病態マーカーとしても期待される。だが、モデルマウスを用いて最初に有効性を確認したマウス抗体と、今回新たに開発したヒト化抗体の認識エピトープが同一なのか明確ではない。また、ヒト化抗体を用いたモデルマウスでの実験結果の解釈についての問題点が指摘された。また、様々な抗体を異なる条件で比較しており、その実験結果の流用は医薬品評価上の整合性に疑問がある。これまでの成果が予算に見合っているのか懸念があり、医薬品開発に資する新たな成果が後半 2 年間で得られるとは考えにくい。

分 担 課 題 名	・アミロイド β を切断・放出する仕組みの解明と診断治療法開発への応用 (H30-) ・脳内病理過程を反映するバイオマーカーによる超早期スクリーニング法開発 (H28-29)
分 担 機 関 名	大阪大学
研究開発分担者名	大河内 正康

<評価>

本課題の当初目的は、脳内 A β 病理過程を反映する血漿バイオマーカーとして、新規脳内ペプチドを臨床開発することであったが、実用化の面で懸念があったため、平成 29 年度後期より研究内容を変更・縮小したものの、基礎的な研究の範疇を出ていない。また代表課題との関連も薄く、残された 2 年の研究期間で臨床応用に向けた意義のある成果が得られるかは疑問である。

<グループ2>

代表：祖父江 元 (名古屋大学)
分担：閨 正博 (神戸天然物化学株式会社)
分担：永井 義隆 (大阪大学)
分担：佐原 成彦 (量子科学技術研究開発機構)

研究開発課題名	前頭側頭型認知症の分子標的治療薬・バイオマーカー開発による disease-modifying therapy への展開
代表機関名	名古屋大学
研究開発代表者名	祖父江 元

<研究概要>

本研究では antisense oligonucleotide (ASO) を中心に前頭側頭葉変性症 (FTLD) の病態に強く関与するタウ isoform 変化とさらに TDP-43 発現を制御する治療法を開発する。またヒト FTLD 画像・病理と FTLD 動物モデルから見出した早期病態に深く関与する分子や解剖学的構造に着目し、従来の研究成果を発展させ前駆期を含めた早期診断、予後、薬効評価を可能とする統合分子イメージングバイオマーカーを開発する。

<評価>

本研究で開発した ASO の効果は、既存の ASO と比べて強力である可能性を示しており、順調な成果が得られている。分担研究グループが有機的に連携しており、それぞれの分担課題の成果が相乗的効果を生んでいる。種々のモデルマウスを用いた成果が、コホートを利用したヒト研究へ繋げる計画がなされており、今後も期待される。

分担課題名	ENA オリゴヌクレオチドによる前頭側頭型認知症治療製剤開発
分担機関名	神戸天然物化学株式会社
研究開発分担者名	閨 正博

<評価>

代表機関が必要とする有益な ASO 製剤を供給しており、研究開発の進捗は概ね順調である。タウを標的とした ASO の製法開発を行い溶解性の高い製法を開発すると共に、最も効果的にエクソンスキッピングをもたらす配列を同定し、特許出願が完了した。非臨床 POC、毒性試験や安全性試験の実施時期を検討し、臨床開発への移行までを示したマイルストーンをグループ内で共有していただきたい。

分 担 課 題 名	前頭側頭型認知症の動物モデルを用いた候補治療薬の開発
分 担 機 関 名	大阪大学
研究開発分担者名	永井 義隆

<評価>

ASO 配列のデザイン、ASO 製剤の薬効解析という観点で代表機関に貢献している。新規の ALS-FTLD 関連遺伝子候補の同定などは評価出来る。また、神戸天然物化学との連携により ASO を絞り込み、特許出願が完了した。今後の 2 年間で研究を加速し、FTLD に有効な化合物を見出すことが望まれる。また、祖父江グループ全体の本旨に沿った研究計画として、内容を再考する必要がある。

分 担 課 題 名	生体イメージングを用いた前頭側頭型認知症バイオマーカーならびに治療薬の開発
分 担 機 関 名	量子科学技術研究開発機構
研究開発分担者名	佐原 成彦

<評価>

新規 PET リガンドと磁気共鳴分光法 (MRS) を用いたマルチモーダル・イメージングにより FTLD の診断精度をあげることが目標として、一定の成果を上げつつある。mGluR5-PET の撮像条件決定が難しく食事等の要因も関与する可能性があるが、Tau-PET との併用で有用性が認められたことは評価できる。ASO による FTLD モデルマウスの効果判定への適用についても検討するなど、多くの成果を得た。名古屋大学とも密に連携している。今後、臨床と基礎の双方向性連携研究による診断・治療薬開発を一層推進することが望まれる。

<グループ3>

代表：横田 隆徳 (東京医科歯科大学)
 分担：津本 浩平 (東京大学)
 分担：片岡 一則 (川崎市産業振興財団)
 分担：青木 伊知男 (量子科学技術研究開発機構)
 分担：松原 悦朗 (大分大学)

研究開発課題名	血液脳関門通過型抗アミロイドβオリゴマー抗体の創生によるアルツハイマー病の分子イメージング診断、治療法の開発及び発症メカニズムの解明
代表機関名	東京医科歯科大学
研究開発代表者名	横田 隆徳

<研究概要>

抗Aβオリゴマー (AβO) 抗体を Glucose transporter-1 (GLUT1) リガンドを有するキャリアーに封入、あるいは結合させて、血液脳関門 (BBB) 通過型 AβO 抗体を創生する。さらに、その抗体を用いた AβO-PET/MRI 造影剤を開発し、アルツハイマー病 (AD) の診断および病態の解析、BBB 通過型 AβO 抗体の治療効果を解析する。

<評価>

各グループの役割分担は明確で、グループとして密接に連携した研究体制である。GLUT1 を介して BBB を超えて脳内に抗体を送達する技術、および Aβ 毒性を担うと考えられる AβO 特異抗体も開発し、AD に対する新規抗体療法開発に向けて着実な進捗状況である。GLUT1 を用いて脳内に高分子を送り込むこの技術は GLUT1 の基礎的バイオロジーに立脚し、基礎研究と臨床研究が見事に融合していることは高く評価できる。

一方、研究の進捗状況の遅れが見受けられる。BBB 通過型 AβO 抗体を用いた AD 診断、治療法開発のゴールに向けて、引き続き推進していただきたい。

分担課題名	血液脳関門通過性 Aβ oligomer 抗体の創生
分担機関名	東京大学
研究開発分担者名	津本 浩平

<評価>

組み換え Ab モノマーからの AβO 作製条件の確立ならびに AβO の定量解析、AβO 抗体フラグメントを結合したミセル型による BBB 通過の確認、臨床応用のための AβO 抗体のヒト化、GLUT1 抗体の取得と、それぞれの項目に対して具体的に顕著な進捗が見られることは評価できる。また、代表機関との連携が密にとられており成果が得られている。全体計画の中で、本グループは抗体技術を使って基礎的知見と臨床応用を橋渡しする貴重な役割を果たしている。

本グループは技術開発に特化しているため、医学生物学的基盤については常に医学

系のグループと情報交換して方向性を共有することが望まれる。

分 担 課 題 名	抗体を効率的に脳内へ送達する GLUT1 結合リガンド分子の構築と機能評価
分 担 機 関 名	川崎市産業振興財団
研究開発分担者名	片岡 一則

<評価>

研究計画に沿って概ね順調に進捗している。本課題の目的は「Aβ0 抗体を BBB 通過させるマテリアル設計」と「分子イメージングを可能とするマテリアルの設計」にある。その中で、最適なミセル型を見出したことで Aβ0 抗体の導入法を最適化し、Aβ0 抗体を効率的に BBB 通過させる高分子ミセルを構築したことは高く評価される。基礎研究と臨床研究が融合しており、グループ内の連携も効率的に図られている。

本グループは技術開発に特化しているため、医学生物学的基盤については常に医学系のグループと情報交換して方向性を共有することが望まれる。

分 担 課 題 名	血液脳関門通過型抗 Aβ オリゴマー抗体の創生によるブレインイメージング法の開発
分 担 機 関 名	量子科学技術研究開発機構
研究開発分担者名	青木 伊知男

<評価>

順調に進行している。改良型 Gd-PIC ミセルの設計・合成に成功し、感度のよい造影効果が認められている。抗 GLUT1 抗体においても企業導出にも近いところまで進捗していることは評価できる。技術開発は進んでいるので、臨床応用に向けた研究の推進が望まれる。今後モデルマウスにおけるイメージング研究で大きな貢献が期待される。

一方で、抗 Aβ オリゴマー標識薬剤の実用化へ向けては標識合成法の最適化に加え、生体内での安定性や非特異的結合の有無等、検証しなければならない課題が数多く残されている。本グループは技術開発に特化しているため、医学的基盤については常に医学系のグループと情報交換して方向性を共有することが望まれる。

分 担 課 題 名	抗 A β オリゴマー抗体作成とアルツハイマー病メカニズムの研究
分 担 機 関 名	大分大学
研究開発分担者名	松原 悦朗

<評価>

抗体作成のスペシャリストとしての役割をグループ内で担っている。抗体は BBB をよく通過し、暫定的ではあるがモデルマウスにおける認知機能の改善を見出している。本研究の根幹をなすマウス A β 0 抗体とその臨床応用形態の両者をグループ内に供給する基盤構築という点では貢献が大きい。抗体フラグメントペプチドをバックアッププランとして提供できる点も評価できる。

ただし、特許申請との兼ね合いにより論文としての成果発表が遅れていることが懸念される。

<グループ4>

代表：岩田 修永（長崎大学）
分担：岩田 淳（東京大学）
分担：齊藤 貴志（理化学研究所）

研究開発課題名	孤発性アルツハイマー病アミロイド蓄積の原因に即した治療薬と診断用バイオマーカーの開発
代表機関名	長崎大学
研究開発代表者名	岩田 修永

<研究概要>

孤発性アルツハイマー病脳内では、 $A\beta$ を分解する主要酵素ネプリライシンが発症早期から発現低下し $A\beta$ 蓄積の原因の一つになる。本研究プロジェクトでは、この酵素の機能低下を補完する新規のアルツハイマー病予防・治療薬となるリード化合物を開発し、臨床研究へ繋ぐトランスレーショナルリサーチを行う。また、脳内ネプリライシン活性の低下を反映する脳脊髄液または血液バイオマーカーを確立し、早期診断へ応用する。

<評価>

計画が多岐に渡って発散しており、本研究目標であるネプリライシン活性増強による治療薬開発およびアルツハイマー病の新規バイオマーカー開発に向けた有益な成果が得られていない。残りの2年間で新たな成果が得られるかは疑問である。

分担課題名	加齢とアルツハイマー病発症に関連するヒストン異常修飾の検討
分担機関名	東京大学
研究開発分担者名	岩田 淳

<評価>

死後脳サンプルを用いた解析からネプリライシン遺伝子やネプリライシンの制御因子であるソマトスタチンおよびその受容体の発現低下に関与する新規機構を明らかにした。その新規機構が関与している場合、どのようにネプリライシン活性化につなげるかという具体的な戦略を示すことが必要である。

分 担 課 題 名	ネプリライシン活性制御機構の解明とその応用
分 担 機 関 名	国立研究開発法人 理化学研究所
研究開発分担者名	齊藤 貴志

<評価>

性特異的因子の解明は独創的かつ興味深い研究であるが、解明した分子機構をどのように性特異的介入に結び付けてネプリライシンを標的とした治療への戦略につなげるのか、明確な目標を設定すべきである。

<グループ5>

代表：福永 浩司（東北大学）
分担：武田 篤（仙台西多賀病院）
分担：河田 康志（鳥取大学）

研究開発課題名	レビー小体病の早期診断技術と根本治療薬の開発
代表機関名	東北大学
研究開発代表者名	福永 浩司

<研究概要>

パーキンソン病を含むレビー小体型認知症は異常な α シヌクレイン凝集体が伝播して起こる神経変性疾患である。早期診断と α シヌクレイン凝集を抑制する治療薬は患者のQOLと予後を著しく改善する。これまでに脂肪酸タンパク質（FABP）が α シヌクレインの凝集を促進することを発見した。本研究ではFABPの診断マーカーとしての臨床的有用性を確立して、FABPリガンドを用いた根本治療薬及びイメージングプローブを開発する。

<評価>

FABP3リガンドの非臨床POC取得に向けて毒性試験まで視野に入れており、全体的に計画通りに進捗している。臨床研究に向けた代謝・安全性研究等が推進している。

ただし、今後は安全性に関してOff-target活性を含めて慎重に進める必要がある。バイオマーカー開発についても今後の成果に期待できる。

分担課題名	レビー小体病患者の病理解析とバイオマーカー探索
分担機関名	仙台西多賀病院
研究開発分担者名	武田 篤

<評価>

臨床グループとしての機能は十分に発揮している。ヒトのサンプルの解析を担っており役割分担が明確である。

一方で、FABP3そのものが血液バイオマーカーとしての具体的な手順や展望が示されていない。免疫組織学的検討の成果だけであるので、今後のレビー小体病関連の患者の血清サンプル解析からFABP3を含むバイオマーカー開発につながることを期待したい。

分 担 課 題 名	α シヌクレイン凝集体の構造化学
分 担 機 関 名	鳥取大学
研究開発分担者名	河田 康志

<評価>

全体的に、グループ内での役割分担が明確で計画通り進捗している。作用機序の解明と大量合成によるタンパクの他グループへの供与が推進されており、今後も計画通り進めていただきたい。FABP3 やヒト分子シャペロン Hsp60 の安定発現と精製方法を確立し、 α シヌクレインのアミロイド線維形成抑制機構を探求しており成果を上げていることは評価できる。

<グループ6/目的達成型探索的研究>

代表：株田 智弘（国立精神・神経医療研究センター）

研究開発課題名	α シヌクレインの新規分解制御機構の解明
代表機関名	国立精神・神経医療研究センター
研究開発代表者名	株田 智弘

<研究概要>

α シヌクレイン蛋白質の神経細胞内への蓄積はレビー小体型認知症の原因と密接に関与しており、 α シヌクレインの細胞内分解システムの理解は α シヌクレイノパチーの治療法開発において重要である。本研究では新たに発見された α シヌクレインの細胞内分解の制御機構解明を目的とする。これにより α シヌクレイノパチーの治療法開発における知識的基盤の確立に貢献する。

<評価>

α シヌクレイン分解に関する若手探索型研究として興味深い結果が得られている。CMATの α シヌクレイン分解機構の基本的解明が堅実に進行しており、今後、具体的な病態解析につながることを期待したい。

一方、CMATのレビー小体型認知症との疾患特異性・感受性の程度については示されておらず、 α シヌクレイン分解機構と病態解明の関連について治療法開発の方向性を明示しながら、PSP0による指導の下に研究を見直し、内容を絞り込んだ上で、計画の変更が必要である。

<グループ7/目的達成型探索的研究>

代表：角田 伸人（同志社大学）

研究開発課題名	血漿 A β によるアルツハイマー病バイオマーカー探索と脳内 A β 動態解析
代表機関名	同志社大学
研究開発代表者名	角田 伸人

<研究概要>

本研究では、血漿に存在する A β を測定し、早期診断バイオマーカーとしての可能性を探索する。さらに A β の脳内蓄積過程について、モデルマウスを用いて A β 産生酵素の活性と比較しながら解析する。

<評価>

若手探索型研究として興味深い独自のテーマである。抗 A β 38 抗体を用いた高感度の ELISA を確立すると共に、ヒトサンプルで蓄積 A β の検証も進めており、一定の成果は得られている（特許申請済み）。阻害ペプチドでアルツハイマー病原因遺伝子 (APP) とガンマセクレターゼの相互作用が変化することについて更なる検証が必要である。研究推進に必要な技術、検体等は揃っているため、今後は迅速な研究推進を期待したい。

一方、血液バイオマーカーとしての有効性を確認する戦略が不十分であると共に、既存のバイオマーカーに対する優位性が不明確である点が懸念される。

<グループ8>

代表：山中 宏二（名古屋大学）

研究開発課題名	神経炎症制御を標的としたアルツハイマー病の治療薬シーズ探索
代表機関名	名古屋大学
研究開発代表者名	山中 宏二

<研究概要>

アルツハイマー病脳内の老人斑に集簇して、アミロイド β を異物として認識・貪食するミクログリアが神経傷害・保護的に応答する現象は神経炎症と呼ばれ、認知症の病態機序の一翼を担うものとして注目されている。本研究課題では、認知症の病態研究においてこれまで脇役とされてきた神経炎症の制御に焦点をあてて、新たな治療法開発に向けたシーズ探索を行う。

<評価>

ヒトサンプルからマウスモデルまで神経炎症について順調に解析が進んでいる。成果も着実に上がっており、目標達成に向けて進捗状況は良好といえる。分担は明確であり、基礎研究と臨床研究の融合が図られている。ブレインバンクを利用する等、融合脳内の連携も行われている。マウスの新しい認知機能解析法の開発は、今後の計画立案の際に検討することが必要である。

<グループ9>

代表：清水 重臣（東京医科歯科大学）

分担：細谷 孝充（理化学研究所）

研究開発課題名	タウ蛋白質の分解異常に由来する認知症、神経疾患に対する診断法、治療法の開発研究
代表機関名	東京医科歯科大学
研究開発代表者名	清水 重臣

<研究概要>

アルツハイマー病や非アルツハイマー型タウオパチーに関して、タウ蛋白質分解機構の変調の面から病態を解析する。また、低分子化合物ライブラリーからタウオパチーに有効な低分子化合物を同定、改良する。さらにこれらの化合物をもとに、タウ蛋白質の分解異常を診断できるPETプローブの開発を行う。これらの知見や開発した低分子化合物を他のミスフォールディング病にも応用する。

<評価>

タウの分解／蓄積抑制に関わる複数の新規オートファジーの分子を同定し、創出した新規オートファジー誘導化合物をタウオパチーモデルマウスで評価した高い独自性は非常に強みである。これらの成果はアルツハイマー病のみならず、さまざまなタウオパチーや異常蛋白質蓄積症などにも応用できる可能性がある。

一方、創薬の点ではまだ暫定的であるため、今後の開発推進に期待する。

分担課題名	タウ蛋白質の分解異常に由来する認知症、神経疾患に対する診断法、治療法の開発研究
分担機関名	理化学研究所
研究開発分担者名	細谷 孝充

<評価>

成果は順調に得られており、今後新技術の創出に向けて研究の進展が望まれる。蛋白質ミスフォールディングを早期に検出可能なプローブとして、早期診断に貢献する可能性があることは期待できる。また、早急にTMD化合物を用いた解析に取り組んでいただきたい。実用化へ向けた最速プロセスを最大限に加速し、事業期間内の計画達成が望まれる。

<グループ10>

代表：林 悠 (筑波大学)

分担：神林 崇 (秋田大学)

研究開発課題名	睡眠の質の改善による認知症の症状の改善の試み
代表機関名	筑波大学
研究開発代表者名	林 悠

<研究概要>

睡眠障害は認知症の主要な周辺症状であり、患者の家族や介護者の大きな負担となるのみならず、認知症の中核症状への寄与の可能性も指摘されている。本研究では同定された睡眠制御細胞を用いて、認知症に伴う睡眠障害の発症機構の解明と最適な治療法の開発を目的とする。さらに、睡眠の質の改善により、認知症そのものの進行の抑止を試みる。従来とは全く異なるアプローチから、認知症の画期的な治療法や予防法の開発を目指す。

<評価>

レビー小体型認知症 (DLB) モデルマウス等で、脳幹 (橋) における α シヌクレインの蓄積がレム睡眠の低下およびレム睡眠行動障害の発症に関与可能性を示唆した。さらにアルツハイマー病 (AD) モデルマウス等を用いて、AD においても橋のダメージがレム睡眠の減少および大脳皮質の $A\beta 42$ 蓄積に関与することで、睡眠の質の向上が大脳皮質の $A\beta 42$ 蓄積の低下をもたらす可能性を示唆したことは素晴らしい成果である。

しかし、「レム睡眠細胞の制御」が臨床的観点からは重要になることが予想されるため、今後は焦点を絞り、ヒトでの成果を得ることが望まれる。

分担課題名	認知症患者における睡眠関連神経伝達物質の脳脊髄液での測定
分担機関名	秋田大学
研究開発分担者名	神林 崇

<評価>

ヒトサンプルの解析は計画通りに終了しており、そのデータの発展性が今後の課題である。脳脊髄液中のレム睡眠を促進する神経伝達物質を連続的にモニタリングできる実験系を確立した。本課題の有する睡眠障害と認知症の患者コホートは貴重であり、臨床研究の分担として林グループには必須であることからより密な連携が望まれる。

また、代表機関の基礎研究と双方向の密接な連携によって、ヒトサンプルデータの解釈も深くなると期待する。ニューロテンシンとオレキシンが相関するとのことだが、ニューロテンシンと認知機能の関係についても検討はされているが、現時点において有意な相関等は見出されていない。さらに他のパラメーターも検討しているが、残り2年であることを踏まえた研究計画の見直しが望まれる。

<グループ11>

代表：貫名 信行（同志社大学）

研究開発課題名	認知症関連シード制御機構の解明と治療基盤の開発
代表機関名	同志社大学
研究開発代表者名	貫名 信行

<研究概要>

認知症関連神経変性疾患において異常タンパク質の沈着集積は共通の病態と考えられている。さらに近年このような異常タンパク質がプリオンと同様に伝播することによって病変が広がるという説が提唱されている。本研究では伝播現象の本態を明らかにするとともに、異常タンパク質の構造特異性についても疾患特異性、病変特異性の観点から検討を加え、診断・治療開発の基盤を形成する。

<評価>

α シヌクレインがプリオンと同様に伝播することによって病変が広がるのかどうかは未解明であり、神経変性疾患における異常タンパク質の伝播に共通する基本現象の発見が将来の治療応用につながることを期待される。

一方、研究の進捗は遅れているものの、神経変性疾患における異常タンパク質の伝播メカニズム解明に向けて PSP0 による指導の下、病態解明と治療法の開発における重要性を明示しながら研究を見直し、絞り込んだ上で、計画の変更が必要である。融合脳認知症チームの一員として、予算規模に応じた研究成果と治療戦略につなげていくためのリーダーシップが望まれる。

<グループ12>

代表：西村 正樹（滋賀医科大学）

分担：鈴木 利治（北海道大学）

分担：池内 健（新潟大学）

研究開発課題名	新たな作用機序を介する分子を標的としたアルツハイマー病の予防的治療法の実証的研究
代表機関名	滋賀医科大学
研究開発代表者名	西村 正樹

<研究概要>

分泌タンパク質 ILEI および p3-AIc β はともに、加齢とともに脳内発現が漸減するが、この減少はアルツハイマー病のリスク要因になると考えられる。従って、発病に先だって減少を検出し、その活性を補充することができれば発症の抑制に有効性が期待される。ILEI および p3-AIc β の活性を標的にアミロイド β の産生と神経毒性を抑制する予防的治療法開発が本研究課題の目的である。

<評価>

ILEI を介した抗 A β 先制治療法開発は期待される研究テーマである。ILEI の発現調整に関わる転写因子としての転写制御因子 EBF1 及び KLF6 を同定、ILEI 発現を誘導する低分子をスクリーニングで同定する等、着実に成果を上げており、今後の見通しも明確である。

一方で、研究計画の進捗は遅れており、本課題の前提である「加齢とともに低下する ILEI の低下が A β 蓄積に繋がる」という仮説の検証について一定の成果が得られていない。今後インパクトのある成果が得られることを期待する。

分担課題名	アルカデイン代謝ペプチドをシーズとした革新的アルツハイマー病予防治療薬の開発研究
分担機関名	北海道大学
研究開発分担者名	鈴木 利治

<評価>

基礎研究と臨床研究の融合が図られおり、研究開発グループの目標の達成に向けて各グループ内での研究の分担が明確であり、効果的な研究開発が進んでいることは評価できる。リードペプチドの創薬としての可能性を示すことを分担し、臨床研究への橋渡しの位置づけでバランス良く研究が進められている。

今後はリードペプチド投与で効果を見出せるかが重要な課題である。

分 担 課 題 名	予防的治療法を最適化するための早期アルツハイマー病の診断法の確立
分 担 機 関 名	新潟大学
研究開発分担者名	池内 健

<評価>

疾患バイオマーカー、サロゲートマーカーさらには遺伝子関連分析も行い、このグループでの要として貢献度は高い。基礎研究と臨床研究の融合がなされており、成果が期待される。認知症性疾患の脳脊髄液中の疾患バイオマーカーの測定が認知症の臨床診断に役立つことを示したことは評価される。検体数のさらなる増加が望まれる。脳内病理と相関する脳脊髄液バイオマーカー候補が診断のみならず、薬力学的マーカーになる可能性についての検討が期待できる。

ILEI の低下とアルツハイマー病の進行との解明も進めることが望まれる。

(2) 発達障害・統合失調症等の克服に関する研究 (6 グループ : 24 課題)

<グループ1>

代表：山末 英典 (浜松医科大学)
分担：金生 由紀子 (東京大学)
分担：齊藤 卓弥 (北海道大学)
分担：西森 克彦 (東北大学)
分担：岡田 俊 (名古屋大学)
分担：池田 学 (大阪大学)
分担：鬼塚 俊明 (九州大学)
分担：古瀬 民生 (理化学研究所)
分担：掛山 正心 (早稲田大学)
分担：木村 剛 (帝人ファーマ株式会社)

研究開発課題名	新規オキシトシン製剤を用いた自閉スペクトラム症の革新的治療法の開発と治療効果予測技術の開発、および発症とその改善効果発現のメカニズム解明に基づく次世代治療薬シーズの創出
代表機関名	浜松医科大学
研究開発代表者名	山末 英典

<研究概要>

本グループでは、別事業で実施する新規オキシトシン製剤医師主導治験の付随研究により自閉スペクトラム症 (ASD) の革新的治療法開発を進める。この治験付随研究では、治療効果予測技術の開発および発症とその改善効果発現のメカニズム解明を目的とする。またモデル動物を用いてオキシトシン効果を検証し、ASD 発症ならびに薬効メカニズム解明に取り組む。

<評価>

自閉スペクトラム症治療に向け、治験に必要な薬効メカニズム研究を融合脳で進めている。オキシトシンの多施設臨床試験を無事に実施した点や、分子マーカーの解析についても進捗は順調である。オキシトシンの効果予測法についても特許出願し、さらに社会的コミュニケーション障害の客観的評価として表情定量解析手法を確立した点に関しても、今後の応用が期待できる。

一方、治験部分が別事業へ移行したことに伴い、融合脳ではバイオマーカー探索等、治験付随研究をテーマとしているが、グループ全体としての研究開発的要素にまとまりがなく、代表機関としてより一層のリーダーシップの発揮を願う。分担課題については、治験との明確な区分けをすることが望まれる。オキシトシン経鼻剤の効果発現を評価できる生物学的マーカー等の開発が一層望まれる。

分 担 課 題 名	新規オキシトシン製剤を用いた自閉スペクトラム症の革新的治療法の開発と治療効果予測技術の開発、および発症とその改善効果発現のメカニズム解明
分 担 機 関 名	東京大学
研究開発分担者名	金生 由紀子

<評価>

オキシトシン経鼻剤の治験に加えて、治験の付随研究も実施している。治験付随研究については、モデルマウスのオキシトシン投与効果、客観性の高い臨床指標の解析、自閉スペクトラム症脳形態特徴と父親年齢の関連等、順調に展開し、一定の成果が得られている。モデルマウスから得られた知見を臨床データと比較することで、今後さらなる基礎と臨床の融合につながる成果が期待される。

山末グループ全体の中での本課題の位置づけや必要性について明示しながら、今後の研究を推進してもらいたい。

分 担 課 題 名	自閉スペクトラム症に対するオキシトシン投与による生理・認知レベルでの治療評価方法の確立
分 担 機 関 名	北海道大学
研究開発分担者名	齊藤 卓弥

<評価>

コミュニケーションを測定するツールとしては新規の評価指標の Dual MEG もセットアップが完了し、活用できる状態になっている。自閉スペクトラム症と健常者の間での双方向性なコミュニケーションの評価指標が確立できれば、自閉スペクトラム症患者の支援・理解のための教育ツールや研修ツールとして利用できる可能性がある。

しかし、残り2年の研究期間でオキシトシンの治療反応性の予測およびその関連性について成果が得られるのか疑問である。

分 担 課 題 名	自閉スペクトラム症に対する新規オキシトシン製剤の治験実施と病態・薬効のメカニズム解明、および社会性齧歯類によるオキシトシン受容体アゴニスト高感度評価系樹立
分 担 機 関 名	東北大学
研究開発分担者名	西森 克彦

<評価>

オキシトシン受容体遺伝子-ノックアウトマウスを用いた研究等で成果が得られている。オキシトシンの効果機序の解明については、本グループによるマウスやハタネズミによる研究が不可欠であり、本課題における動物での成果が臨床面に今後反映されることが期待できる。

一方、基礎と臨床との連携について、今後の具体的な道筋を示す必要がある。

分 担 課 題 名	自閉スペクトラム症に対する新規オキシトシン製剤の有効性・安全性の検討とオキシトシン反応性を予測する診断法開発
分 担 機 関 名	名古屋大学
研究開発分担者名	岡田 俊

<評価>

臨床表現型の探索について、定型発達者と自閉スペクトラム症患者では表情に対する反応性が違うこと等、新たな指標を見いだしつつある。グループにおける多施設による協力体制を重視している一方で、CNV (Copy Number Variation) 解析によるバイオマーカーの開発等といった個別の目標が設定されており、臨床試験を進めていく上でプラセボ効果の制御等、問題点を適切に抽出している。CNV 解析の中心的役割を担う機関として、オキシトシン治療反応性との関連を明確にすることが望まれる。

次年度以降は、研究課題のより明確な達成目標を立てることが必要である。

分 担 課 題 名	自閉スペクトラム症に対する新規オキシトシン製剤の治験実施と治療反応性予測因子の探索
分 担 機 関 名	大阪大学
研究開発分担者名	池田 学

<評価>

今後の展望として、データ解析におけるメガアナリシスの考え方は推奨できる。被験者をサブタイプに分類して解析することは、オキシトシンの治療反応性予測因子の同定には有効と思われる。治験に付随する治療効果予測技術の開発として、認知機能テストや画像解析等を行っており、今後、論文発表に向けた具体的成果が求められる。

一方、融合脳における当初の研究目的や趣旨に沿ったとは言い難い。また、研究課題分担者の変更に伴い、研究体制への懸念がある。残りの期間で意義ある成果が得られるとは考えにくい。

分 担 課 題 名	自閉スペクトラム症に対する新規オキシトシン製剤の治験実施と、オキシトシン反応性脳波マーカーの確立に向けて
分 担 機 関 名	九州大学
研究開発分担者名	鬼塚 俊明

<評価>

聴性定常反応 (ASSR) のデータを複数機関で取得すると共に、その信頼性を検証し、他施設でも容易に測定できるよう準備を進めている。臨床表現型、中間表現型の探索も順次進めており、さらにバイオマーカーの探索に関しては、脳波と眼球運動測定を用いて ASSR-PLF を中心に評価している。

だが、治験の付随的検討が主な内容であり、一定の成果が得られているとは言い難い。本事業における残りの期間内で当初見込みの成果が得られるのか疑問である。

分 担 課 題 名	自閉スペクトラム症発症とオキシトシンによるその改善効果発現のメカニズムについてのモデル動物研究
分 担 機 関 名	理化学研究所
研究開発分担者名	古瀬 民生

<評価>

臨床グループの未発表データからノックアウトマウスを作成する等、連携も行われている。研究開発分担者が交代したが、引継ぎについては問題なく行われており、研究進捗の滞りはない。モデル動物を用いた網羅的行動解析システムを構築し、異なる疾患モデルマウスで異なる表現型を見出している点は評価できる。

モデル動物での成果をどのように臨床研究にフィードバックするのか、具体的な戦略が必要である。

分 担 課 題 名	モデル動物の解析による ASD 発症とその改善効果発現のメカニズム解明
分 担 機 関 名	早稲田大学
研究開発分担者名	掛山 正心

<評価>

モデル動物の行動解析でオキシトシンの効果を検出する等、着実な成果が得られている。臨床研究との関連づけもされており、薬の作用点の同定も有効なデータとして活用されることが期待される。基礎研究と臨床研究の融合が図られており、グループ内での研究分担が明確である。本課題の成果について、次の研究段階への発展に向けた具体的な戦略が示されていることは高く評価できる。

また、ヒトで開発した効果指標に相当するモデル動物での指標について、更なる検

討が必要である。

分 担 課 題 名	新規オキシトシン製剤を用いた自閉スペクトラム症の革新的治療法の開発に向けた、治験薬製造
分 担 機 関 名	帝人ファーマ株式会社
研究開発分担者名	木村 剛

<評価>

オキシトシン経鼻治験薬の製造供給を担当することで臨床試験実施の推進に大きく貢献した。グループとの連携により成果が得られている。Phase-Ⅲ試験に向けてさらなる支援を期待したい。また動物実験による非臨床研究で治験薬の安全性と脳移行性を検討し、事業推進を支援したことは高く評価できる。

<グループ2>

代表：吉川 武男（理化学研究所）
分担：廣川 信隆（東京大学）
分担：星野 幹雄（国立精神・神経医療研究センター）
分担：國井 泰人（福島県立医科大学）

研究開発課題名	細胞内代謝・ダイナミクス制御から切り拓く発達障害・統合失調症の病理の解明・新規治療法の開発
代表機関名	理化学研究所
研究開発代表者名	吉川 武男

<研究概要>

細胞内代謝経路および細胞内ダイナミクスという新基軸を基に、統合失調症・発達障害の層別化を可能とするバイオマーカーの開発やその診断法、およびベタインを中心とした新規治療薬開発を目指す。

<評価>

グループ全体の研究目的は比較的明確であり、蓄積されたエビデンスを中心とした基礎研究パートは順調に遂行されている。統合失調症患者において硫化水素産生が亢進していることや、ベタイン濃度が末梢血で低下しているという独自の所見を出発点としており、統合失調症の診断・治療に新しい切り口を与える可能性を見出したことは評価される。より将来性のあるモデルに集中することにより、今後につながる研究成果が期待される。今後、代表機関としての指導性をより強めて、効率的な研究推進に努めてもらうことを期待する。

分担課題名	細胞内分子モーターKIF3, KIF17の発達障害・統合失調症における役割の解明・新規治療法の開発及びホモシステイン代謝経路に注目した統合失調症の新規治療薬の開発
分担機関名	東京大学
研究開発分担者名	廣川 信隆

<評価>

基礎研究に関しては順調に進捗している。モーター分子キネシンを基軸とし、統合失調症の新規モデルマウスの樹立とベタインの動物実験および自主臨床試験、さらに新規分子病態の発見ならびにベタインの作用機序を明らかにしようとしている。キネシン分子モーターノックアウトマウスのベタイン投与により症状や表現型が改善されたことから、今後の進展が期待される。また、死後脳でキネシン分子モーター発現レベルの低下が認められたことは評価される。

一方、キネシン分子モーターと統合失調症との関連性は示唆されているが、ドラッグリポジショニングによる治療の可能性について遅れが生じている。被験者のリクル

ート体制は一新されたが、見通しについては未だ不透明であり、完遂の見込みがなければ臨床試験の中止検討もあり得る。研究項目を整理し、本来の基礎研究を軸とした計画の修正が望まれる。

分 担 課 題 名	細胞接着・細胞骨格制御系、およびメタボライトとして硫化水素(H ₂ S)とポリサルファイド(H ₂ Sn)から見た発達障害・統合失調症の病理解明と診断法・治療法の開発
分 担 機 関 名	国立精神・神経医療研究センター
研究開発分担者名	星野 幹雄

<評価>

吉川グループ全体の計画に従った成果は得られている。モデル動物研究として、AUTS2 の様々なコンディショナルノックアウトマウスが出来たことは、時期・部位特異的な病態を探る上で大きなツールであり、これからの進展が期待される。今後の研究成果がグループ全体の研究における重要なデータとして応用されることが望まれる。

今後はグループ全体のテーマに合致した研究であるかを考慮した計画を立案する必要がある。

分 担 課 題 名	死後脳リソースを活用した統合失調症における代謝・ダイナミクス制御 関連分子の解析
分 担 機 関 名	福島県立医科大学
研究開発分担者名	國井 泰人

<評価>

当該研究開発グループの中で、酸化・代謝ストレスにおける独創的知見及びこれに機能的に連動する細胞内輸送・細胞骨格・細胞接着ダイナミクス制御に関しての世界最先端の知見について、死後脳の解析から橋渡し研究への可能性の裏付けを取る役割として一定の成果が得られている。ブレインバンクの蓄積は橋渡し研究の根幹をなすものであるため、引続き着実な進展が期待できる。グループの目標達成に向けて研究分担は明確であり、協力・連携も問題ないことは高く評価される。

一方で、統合失調症・発達障害の患者の中において、本課題で着目する分子経路異常を持つ患者がどの程度存在するのか不明であることも踏まえ、今後2年間の研究期間における数値目標を明確にした計画立案が望まれる。

<グループ3>

代表：尾崎 紀夫（名古屋大学）

研究開発課題名	統合失調症と自閉スペクトラム症のゲノム解析結果を活かした診断法・治療法開発
代表機関名	名古屋大学
研究開発代表者名	尾崎 紀夫

<研究概要>

ゲノム解析から統合失調症と自閉スペクトラム症の発症に強い影響を与える頻度の稀なゲノム変異を同定し、疾患モデル動物および疾患モデル細胞を樹立・解析を行う。さらに両疾患の分子病態解明やバイオマーカーの開発、新規治療法の開発を目的とする。

<評価>

国内の統合失調症および自閉スペクトラム症のゲノム解析を推進し、病態に関わる経路解明を進めている点は高く評価される。患者 CNV (Copy Number Variation) の解析を用いて治療法開発に進んでいる等、研究開発は堅実に進捗していることは評価される。検討対象の分子数は多大にもかかわらず着実にエビデンスを重ねており、多くの病態が関与する統合失調症や自閉症の診断法・治療法の開発に向けた成果が期待される。また他の関連プロジェクトとの連携も積極的に行い、連携体制が構築されていることに加えて、多くの研究チームを率いてまとめ上げている点も高く評価される。今後、有意な結果につながることを期待したい。

だが、全体的に研究内容が拡散気味であるため、研究項目を絞り、目標達成に向けた計画への修正が望まれる。

<グループ4>

代表：糸川 昌成（東京都医学総合研究所）

分担：村井 俊哉（京都大学）

分担：松本 直道（横浜市立大学）

分担：狩野 方伸（東京大学）

分担：山川 和弘（理化学研究所）

研究開発課題名	Rare variant から迫る発達障害・統合失調症の診断法・治療法の開発
代表機関名	東京都医学総合研究所
研究開発代表者名	糸川 昌成

<研究概要>

レアバリエーションを活用してモデル動物を作成し、神経回路機能および行動解析による疾患とその関連性を明らかにすることで発症メカニズムを究明し、個別の病態ごとに有効な治療戦略を検討するアプローチを進める。これにより統合失調症と発達障害の診断法および治療法開発を本課題の目的とする。

<評価>

これまでの解析から、一定割合程度の統合失調症患者にカルボニルストレスがあると想定し、すでに行ってきた活性型ビタミン B6 を用いた医師主導治験において、Phase-IIb 試験に展開したことは評価できる。統合失調症を症候群のまま研究せず、疾患性にもとづいた小集団を抽出して治療法を究明することで、革新的治療技術の開発を目指す点が優れている。独自の仮説に基づいて果敢に診断法、治療法の開発を進めている点は高く評価できる。

しかし、当初の研究開発スケジュールと今回の報告と比べて、大きな乖離があるように見受けられる。残された研究期間を踏まえ、統合失調症に限定し、グループ全体の目標に沿った内容に修正する等、リーダーシップを発揮した力強い研究推進が望まれる。

分担課題名	MRI 画像を基点とした発達障害・統合失調症関連バイオマーカーの同定
分担機関名	京都大学
研究開発分担者名	村井 俊哉

<評価>

糸川グループ内唯一の臨床研究機関として一定の成果が得られている。統合失調症におけるカルボニルストレスと脳白質の構造指標に関する活性型ビタミン B6 投与効果検証について、今後の成果が期待される。また、活性型ビタミン B6 治療の対象被検者の選別、有効性の客観的評価が可能なバイオマーカーが計画通りに開発されるこ

とで、個別化医療への高い貢献が望まれる。

だが、統計的有意性の評価だけでは不十分であり、臨床的意義をもう少し明確にする必要がある。

分 担 課 題 名	発達障害の分子診断法の開発
分 担 機 関 名	横浜市立大学
研究開発分担者名	松本 直道

<評価>

成果は着実に得られており、医療分野の進展および新技術の創出に資するものであると共に、社会的ニーズに対応するものである。研究の役割は明確であり、基礎研究と臨床研究の融合が図られている。また、事業の成果を次の研究段階に発展させていくための具体的な戦略が立てられていることは評価できる。ASD トリオにおいて、次世代シーケンサーを用いた解析結果を中心とした成果はすでに論文化されているが、今後の臨床応用に向けた更なる発展を期待したい。

分 担 課 題 名	カルボニルストレス性精神疾患モデルによる新たなバイオマーカーと治療薬のシーズ開発
分 担 機 関 名	東京大学
研究開発分担者名	狩野 方伸

<評価>

役割分担は明確で、当初目的の成果は得られている。グループ内での役割を果たしており、研究の方向性の正しさを裏付ける結果が得られている。代表機関との連携で、カルボニルストレス性精神神経疾患の候補遺伝子の同定、電気生理学的機能解析、遺伝子改変動物作製等を進め、カルボニルストレス性精神疾患の病態生理解明に貢献していることは評価される。

だが、主要な研究成果は平成 30 年夏以降得られる予定であるため、現時点での評価は難しい。

分 担 課 題 名	発達障害・てんかんモデルの作成とそれらを用いた治療法の開発
分 担 機 関 名	理化学研究所
研究開発分担者名	山川 和弘

<評価>

分担している研究課題について、医療分野の進展に資する可能性のあるデータが得られていることは高く評価される。また、AMPA 受容体の賦活薬における治療可能性について、今後の成果創出が期待される。

しかし、糸川グループ全体のカルボニルストレス仮説とは独立した研究課題であり、グループとしての統一性に欠ける。この点を踏まえた次年度以降の計画立案が望まれる。

<グループ5/目的達成型探索的研究>

代表：前川 素子（理化学研究所）

研究開発課題名	エピジェネティック変化を介した核内受容体遺伝子発現制御による統合失調症病態メカニズム解明と治療法の開発
代表機関名	理化学研究所
研究開発代表者名	前川 素子

<研究概要>

本研究では、核内受容体を中心とした統合失調症の病態生理を詳細に解析し、統合失調症の顕在発症メカニズムの探求を行う。また核内受容体のリガンドが統合失調症の新規治療薬になり得るかを検証することで、新規治療法および予防法開発に取り組むことを目的とする。

<評価>

これまでの成果は申請時点で既に得られていた結果が中心だが、着実に研究が進捗しており、研究の方向性の正しさを裏付ける結果が得られている。統合失調症において、核内受容体の変異と転写活性低下を見出した点が高く評価できる。診断マーカーや新規治療ターゲットとしての検証はこれからである。残りの研究期間を踏まえ、治療薬開発の導出戦略を示すことが必要である。

<グループ6/目的達成型探索的研究>

代表：竹本 さやか （名古屋大学）

分担：若森 実 （東北大学）

分担：藤井 哉 （東京大学）

研究開発課題名	カルシウムシグナル破綻に基づく精神疾患の分子細胞基盤解明と新規介入戦略の樹立
代表機関名	名古屋大学
研究開発代表者名	竹本 さやか

<研究概要>

本研究では、精神疾患関連遺伝子の中で神経カルシウムシグナルを担う遺伝子群に着目し、遺伝子変異が分子機能に及ぼす影響を調べると共に病態モデル動物を開発する。また、モデル動物を活用した多階層の検討を推進し、神経カルシウムシグナル異常が精神疾患の起因となる新規分子細胞基盤解明を目指す。

<評価>

困難が見込まれた研究計画であったが、しっかりと取り組み、一定の成果が得られている。細胞内カルシウムシグナル破綻と精神疾患に着目し、電位依存性カルシウムチャネル変異の生理的意義から個体レベルまで包括的に捉え、問題点を十分に絞り込み成果を上げている点が高く評価できる。今後の発展が期待できる。発達障害・統合失調症研究等の克服に関する研究チーム内の他グループとも連携体制を構築している点も評価できる。

一方で、他の研究開発項目で未着手の箇所も見受けられる。臨床研究との関わりが強化されることが望まれる。

分担課題名	精神疾患で同定された CACNA 変異の電気生理学的機能解析
分担機関名	東北大学
研究開発代表者名	若森 実

<評価>

問題点を克服し、研究の推進状況は順調である。グループ内での研究の分担が明確であり、事業の成果を次の研究段階に発展させていくための具体的な戦略が立てられていることは評価できる。現時点では発現ベクターおよび急性単離神経細胞を用いた解析の一部に留まっているため、今後の更なる発展に期待する。

分 担 課 題 名	新規カルシウムプローブを用いた発生・発達期神経細胞におけるカルシウム動態の病態生理学的検討
分 担 機 関 名	東京大学
研究開発代表者名	藤井 哉

<評価>

これまでの成果は順当であると評価できる。基礎的研究としては、代表機関を中心に、新たなカルシウム指示薬を活用し、カルシウム動態ライブイメージングにより分子病態異常を見出した点が高く評価できる。今後は病態モデルの解析による成果が期待される。主に基礎分野における研究であるが、今後の臨床研究との融合を図るための具体的な道筋を示すと共に、他グループとの連携をさらに強化することが望まれる。

(3) うつ病・双極性障害等の克服に関する研究 (6 グループ : 18 課題)

<グループ1>

代表：山脇 成人 (広島大学)
 分担：須原 哲也 (量子科学技術研究開発機構)
 分担：加藤 隆弘 (九州大学)
 分担：吉本 潤一郎 (奈良先端科学技術大学院大学)

研究開発課題名	うつ病の病態に基づく層別化と神経回路調整による革新的診断・治療法開発
代表機関名	広島大学
研究開発代表者名	山脇 成人

<研究概要>

本課題では、うつ病の神経回路、分子病態、臨床症状データを機械学習にて統合的な解析を行うことで、うつ病の層別化技術、客観的診断法および治療反応性予測法を確立する。また、ニューロフィードバックやドラッグリポジショニングによる新規薬物治療開発等を目的とし、これらの基盤となる発症メカニズムの探求を目指す。

<評価>

血液サンプルの集積・解析は順調であり、ニューロフィードバックの効果も客観的に検証されている。うつ病モデルマウス、Translocator Protein (TSPO) 標的薬解析のいずれにおいても一定の成果が得られており、今後の研究進展が期待できる。研究開発体制においても、研究開発代表者を中心として十分な連携体制が構築されており、各機関においても若手研究者の参加がみられ、そのキャリアパス支援も適切に図られている。

しかしながら、連携体制の構築に力を入れてきた一方で、それをインパクトの高い成果に繋げられるか懸念がある。最終目標に向けて各研究内容(マイルストーン)を具体化するべきである。

分担課題名	抑うつ症候の神経回路とその調節メカニズムの解明
分担機関名	量子科学技術研究開発機構
研究開発分担者名	須原 哲也

<評価>

抑うつ症候に関わる認知機能、神経回路網の異常の評価を行い、優れた成果を上げている。DREADD をマカクザルに適用し、有意な変化を見出している点は高く評価できる。基礎研究と臨床研究の融合は図られており、問題点についても対策が立てられている。ミクログリアのイメージングマーカーに関しては、うつ病患者への臨床応用に向けて研究の加速を期待したい。またニューロフィードバックによる神経伝達機能の

変化をPET等で捉えることも、引続き推進してもらいたい。人材育成に関しても若手研究者が半独立の形で研究を進めており、適切に推進されている。

一方、研究課題間の連携や相乗効果がまだ限定的である。症状や動物行動に関する研究成果は今後期待されるが、着実な成果を得るためにもより具体的な個別目標の設定が必要である。

分 担 課 題 名	抑うつ病におけるミクログリア異常の病態解明とそれに基づく層別化と診断法の開発
分 担 機 関 名	九州大学
研究開発分担者名	加藤 隆弘

<評価>

慢性拘束ストレスモデルマウスおよび社会的敗北ストレスモデルマウスを用いて神経炎症（ミクログリアの病態関与）とストレスの関係を明らかにすることができおり、順調な進捗である。さらに臨床サンプルの解析において、他グループと密な連携が取れており、研究体制は適切である。若手研究者育成においても、適切に推進されている。

本研究におけるサイトカイン測定やメタボローム解析について、目標とするバイオマーカーの種類と研究デザインの適切性を示すことが重要である。また、うつ病関連モデルマウスでミクログリアの評価を行う意義や得られた結果のヒトへの外挿性を示すことも重要である。

分 担 課 題 名	機械学習とデータ融合によるうつ病の定量的層別化と診断支援システムの開発
分 担 機 関 名	奈良先端科学技術大学院大学
研究開発分担者名	吉本 潤一郎

<評価>

研究計画に沿って研究が進められており、データ解析はほぼ順調に進捗している。成果は新技術の創出と言えらると共に、将来的に医療分野の進展に資するものになると期待できる。臨床データの量と質の確保が今後の課題と推測される。グループ内での連携はとれており、各研究の分担が明確である。

一方、欠損データ補完方法を明確化することが望ましい。fMRI データによる診断モデルにおいて、ソフトウェア作成を開始するにあたっては、その信頼性と妥当性を十分に検討してもらいたい。定量的層別化アルゴリズムとうつ病の診断・治療反応性予測ソフトウェアについては、本事業期間内あるいは前倒しでの完成が望まれる。

<グループ2>

代表：岩田 仲生（藤田医科大学）

分担：笠原 和起（理化学研究所）

分担課題名	遺伝環境相互作用に基づく気分障害の新規治療・診断法の開発
分担機関名	藤田医科大学
研究開発分担者名	岩田 仲生

<研究概要>

本研究では、気分障害（双極性障害・うつ病）の脂質代謝異常仮説に基づいて、脂質パスウェイ異常と双極性障害との因果関係の解明、およびオメガ3不飽和脂肪酸の介入による新規治療方法の可能性の検証を行うことを目的としている。

<評価>

日本人サンプルで同定された双極性障害リスク遺伝子の一つであるFADS遺伝子は、白人サンプルでも追試されており、確度の高い成果と考えられる。双極性障害に関する脂質代謝異常仮説に基づく介入法を検討・検証することで、新規治療法確立に向けた更なる推進が望まれる。また、抗うつ状態に対して汎用性の高い認知行動プログラムを開発できれば今後の治療に貢献する可能性が期待される。

一方、FADS1、2の双極性障害関連遺伝子としての基礎研究データが少ないため、詳細に検討することが望まれる。今後は適切な研究計画を検討していただきたい。

分担課題名	統計学的遺伝環境相互作用解析を用いた気分障害の新規治療・診断法の開発、および気分障害リスク遺伝子の生物学的意義の評価および治療薬シーズの開発
分担機関名	理化学研究所
研究開発分担者名	笠原 和起

<評価>

藤田医科大学が双極性障害のリスクとして同定したFADS遺伝子および脂質代謝異常仮説について、ヒトサンプルのゲノム解析およびモデル動物を用いた検証を進めている。気分障害モデルマウス行動における抑うつエピソード様の行動変化頻度とマウスの血中脂肪酸濃度相関解析、FADS遺伝子のノックアウト(KO)マウス作製・解析等、治療コンセプト検証に重要な研究が進行しており、今後、有意な結果につながることを期待したい。一方、FADS1、2が双極性障害関連遺伝子であることを示す基礎的データはまだ十分には得られていないため、詳細に検討することが望まれる。また作出されたFADS1、2のノックアウトマウスが双極性障害のフェノタイプとして妥当なのかどうか、慎重に検討すべきである。事業後半に向けて、どのような戦略で何を解明していくのか明確にする必要がある。

<グループ3>

代表：富田 博秋（東北大学）

分担：功刀 浩（国立精神・神経医療研究センター）

分担：宮川 剛（藤田医科大学）

研究開発課題名	栄養・生活習慣・炎症に着目したうつ病の発症要因解明と個別化医療技術開発
代表機関名	東北大学
研究開発代表者名	富田 博秋

<研究概要>

本課題では、東北メディカルメガバンク機構（ToMMo）が保有する大規模ゲノムコホートにより、生活習慣情報を始め、ゲノム・血漿メタボローム・脳画像等の資料情報を利活用することで、うつ病、産後うつの発症要因を解明し、個別化医療技術開発の推進を目的とする。

<評価>

精神疾患研究において、ToMMo が保有する大規模データを利活用することは大変有意義であり、産後うつに絞り対象集団を均一化する方策はメリットがあると考えられる。ビッグデータを十分に活かした研究計画が望まれる。

一方、臨床試験の介入方法として、ケトン食を選択した根拠となる非臨床エビデンスを示す研究成果に乏しい。また、メタボローム解析の結果が他の実験系で活かされておらず、全体に散漫な印象を受ける。

分担課題名	うつ病における食-脳軸の解明と新たな治療法の開発
分担機関名	国立精神・神経医療研究センター
研究開発分担者名	功刀 浩

<評価>

基礎的研究は順調に進捗している。うつ病モデル動物の作出および基盤構築に成功し、血液脳関門（BBB）のバリア機能破綻に着目した検討が順調に進んでいる。全脳ライブイメージおよび食-脳連関現象の解明も進捗状況は概ね良好である。神経活動の可視化が可能なマウスモデルの作製等独自性が打ち出されている。臨床研究に関してもバイオマーカーの選定および解析が進んでいるが、臨床応用に向けたアプローチにおいては十分な進捗状況とはいえないものの、全体的には予定通り進んでいる。富田グループとの連携をさらに強化すると良いと思われる。人材育成等、グループとして個々の特徴を活かした連携は進んでいる。

一方で、うつ病の病態における特定の栄養素欠乏の蓋然性の検討が望まれる。解析パラメーターを含めた臨床試験に関しては、今後の計画内容の方向性について再考が望ましい。

分 担 課 題 名	うつ関連病態モデルマウスを用いた発症機序解明と脳内状態推定・回復方法の開発
分 担 機 関 名	藤田医科大学
研究開発分担者名	宮川 剛

<評価>

共同利用・共同研究拠点としての強みを生かした積極的な情報共有により、モデル作製条件や行動解析の標準プロトコール作成を行った。また、共通モデルとして社会的敗北ストレスモデルと慢性拘束ストレスモデルを設定したことは評価できる。今後、将来の臨床試験につなげるためにうつ病のターゲット分子と神経活動変化との相関等といった発症機序解明や、介入食品成分の効果の作用機序解明が重要であり達成度の向上を期待したい。

一方で、抗うつ効果の評価法としての妥当性についても検討することが望まれる。

<グループ4>

代表：橋本 謙二 (千葉大学)
分担：小池 進介 (東京大学)
分担：福田 正人 (群馬大学)
分担：橋本 均 (大阪大学)
分担：岩本 和也 (熊本大学)

研究開発課題名	うつ症状の神経基盤モデルに基づく診断・治療法の開発—皮質・側坐核・中脳系への着目
代表機関名	千葉大学
研究開発代表者名	橋本 謙二

<研究概要>

本課題は、NMDA 受容体拮抗薬であるケタミンが治療抵抗性うつ病患者に対して即効性抗うつ効果を示すことに着目し、副作用を軽減した R-ケタミンの分子機序を解明することでうつ症状の診断法・治療法の開発を目的とする。

<評価>

ケタミンを用いたうつ病治療の研究において、S-ケタミンが世界的に主流な研究対象物質として用いられていることに対し、光学異性体である R-ケタミンの即効性抗うつ作用および副作用に関する薬理研究を完了し、R-ケタミンの作用機序解明に関する研究がチーム内外の連携で進行している。今後、健常者やうつ病患者における R-ケタミンの有用性を裏付けるデータが期待される。

一方、前臨床での成果を臨床で証明するための研究や、その他の研究項目について遂行できていない箇所が見受けられる。また、本課題の中心項目ではない項目について今後の計画を見直す必要がある。

分担課題名	うつ症状の新しい神経基盤モデルの探求と、それに基づく病態診断・治療法を開発する包括的バイオマーカー計測
分担機関名	東京大学
研究開発分担者名	小池 進介

<評価>

MRI 脳画像からうつ状態を解析する特徴を活かして解析を進めている。バイオマーカー、神経心理検査等を行うことで画像との相関を検討している。事業前半期における研究進捗は順調であり、先行している動物モデルにおけるケタミン覚醒効果研究が、ケタミンの効果発現の速さや抵抗性うつ病への効果、NMDA 受容体親和性観点から包括的な説明につながることを今後期待したい。

一方、神経基盤モデルに基づいたバイオマーカーの実用化に向けて、研究計画の再検討が必要である。R-ケタミンの作用メカニズムの検証に注力することが望まれる。

臨床研究については、タイムラインの考慮が必要である。

分 担 課 題 名	うつ症状の神経基盤を反映する臨床バイオマーカーの探索と新規治療技術における有用性の検討
分 担 機 関 名	群馬大学
研究開発分担者名	福田 正人

<評価>

実用化の面で懸念があったため、平成 30 年度より研究内容を変更・縮小したものの、遺伝子発現の解析について現行のケタミン開発の工程では臨床応用は困難である。残り 2 年間で成果が得られるかは疑問である。

分 担 課 題 名	うつ症状の神経基盤モデルに基づく新しい作用機構をもつ抗うつ薬の開発
分 担 機 関 名	大阪大学
研究開発分担者名	橋本 均

<評価>

基礎研究の進捗は順調である。R-ケタミンを始めとする新規抗うつ薬候補の薬理作用とうつ病モデルマウスでの全脳活動イメージングを行い、うつ病モデル動物でのR-ケタミンの強力かつ持続的な抗うつ作用を確認できており、成果は確実に上がっている。また他の精神神経疾患への応用にも着手しており評価できる。

若手研究者へのキャリアパス支援のさらなる強化と、積極的なアウトリーチ活動の実施が望まれる。

分 担 課 題 名	エピゲノム解析を起点としたうつ症状の病態と抗うつ作用機序の解析
分 担 機 関 名	熊本大学
研究開発分担者名	岩本 和也

<評価>

ヒトとモデル動物の両方を用いて確実に成果を上げている。橋本グループにとどまらず、融合脳・発達障害チームや革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト(革新脳)とも連携して、エピゲノム解析に関する共同研究を進めている。熊本地震の影響を受けながらも、バイオインフォマティクス解析を先行させることで進捗に遅れが出ないようにしていることは評価できる。今後、うつ病の病態解析やケタミンの作用機序解明につながることを期待したい。

実施している複数のエピゲノム解析のうち、どの解析法が最も疾患特異的かつ信頼

性に優れているのか検討すべきである。DNA メチル化修飾は、疾患や障害の原因なのか結果なのかを見極めることと、病態早期に発症リスクを上げるマーカーとしての可能性も検討されたい。

<グループ5>

代表：高橋 琢哉（横浜市立大学）

分担：三村 將（慶應義塾）

分担：田中 慎二（東京大学）

研究開発課題名	AMPA 受容体標識 PET プローブを用いた疾患横断的新規診断治療法の開発
代表機関名	横浜市立大学
研究開発代表者名	高橋 琢哉

<研究概要>

本課題では、脳内神経伝達物質受容体の1つであるAMPA受容体において、ヒト疾患患者の脳で可視化するAMPA受容体PETプローブを開発すると共に、本プローブを用いて精神・神経疾患の分子病態を解明する。また、その表現型に基づいた疾患動物モデル作出、最適化、解析を行い、基礎研究と臨床研究が融合する疾患横断的な治療開発研究を行う。

<評価>

AMPA受容体PETトレーサー11C-K-2の実用化はてんかん診断薬としての可能性に加え、うつ病を始め様々な精神・神経疾患の病態解明の可能性が期待される。うつ病患者や統合失調症患者における成果が出始めていることに加え、てんかんやうつ動物モデルにおけるR-ケタミンの効果およびAMPA受容体の機能増加効果の確認等の成果も出ている。

K-2の合成展開で見出されたAMPA受容体アロステリックエンハンサー（Kシリーズ化合物）の向精神作用についてR-ケタミンとの作用機序の比較検証を期待したい。測定可能な施設を増やすことが今後の課題である。

分担課題名	AMPA 受容体の量に基づく精神神経疾患の新規病型分類と治療法の開発
分担機関名	慶應義塾
研究開発分担者名	三村 將

<評価>

グループ全体として成果が上がっており、本機関は担当する役割を果たしている。PETプローブ臨床研究が概ね予定通り進行しており、今後AMPA受容体局在化に関する基礎研究成果が複数の精神神経疾患の解明や治療に応用できることを期待したい。モデル動物での解析は順調に進んでおり、てんかん症状とAMPA受容体結合の相関傾向が明示されている。臨床研究開始に遅れはみられるものの、パイロットスタディではあるが興味深い現象をとらえたと考えられ、今後高い成果が期待できる。

基礎研究での成果が、本課題へどのように貢献しているかが分かりやすく示される

ことが好ましい。うつ病モデル動物については採用するモデルを絞るべきである。臨床研究については、研究計画を入念に検討する必要がある。

分 担 課 題 名	AMPA 受容体の脳内局在と神経回路調節の関連性
分 担 機 関 名	東京大学
研究開発分担者名	田中 慎二

<評価>

てんかんにおけるグリア細胞の活性化について研究しており、高橋グループに興味深い視点を加えている。代表機関が開発した 11C-K-2 は脳内 AMPA 受容体の可視化を可能とし、てんかんに関する研究は順調に進んでいる。世界に先駆けての研究であり、様々な疾患への応用が期待されており、今後の成果が大いに期待される。

今後、グリア細胞の活性化とてんかんの関連について、検討を深めていく必要がある。また、グループ内における連携を明確にすることで今後の臨床応用への計画を進めていくことが望まれる。

<グループ6/目的達成型探索的研究>

代表：高田 篤（理化学研究所）

研究開発課題名	トリオサンプルのシーケンス解析による、遺伝子型によって定義される双極性障害の一群の同定
代表機関名	理化学研究所
研究開発代表者名	高田 篤

<概要>

本課題は、双極性障害患者と非罹患者の両親のゲノム、エクソームシーケンスにより、de novo 変異等の伝達パターンを網羅的に解析することで、双極性障害と強く相関する遺伝子や遺伝子変異の同定、および病態に関与する分子パスウェイの解明を目指す。

<評価>

トリオサンプルのデータ集積解析は順調に進んでいる。体細胞変異コンセプトは興味深い、進めるにはかなりの時間を要することが予想される。サンプル数を増やすための方策を立てる必要がある。今後研究を効率化することで、研究成果が早期に双極性障害関連遺伝子確認や論文発表につながることを期待したい。

(4) リソースの整備・普及のための研究 (1 グループ : 10 課題)

<グループ1>

代表：齊藤 祐子 (国立精神・神経医療研究センター)

分担：柿田 明美 (新潟大学)

分担：吉田 眞理 (愛知医科大学)

分担：村山 繁雄 (東京都健康長寿医療センター)

分担：矢部 博興 (福島県立医科大学)

分担：入谷 修司 (名古屋大学)

分担：寺田 整司 (岡山大学)

分担：大島 健一 (東京都立松沢病院)

分担：井上 悠輔 (東京大学)

分担：田中 紀子 (国立国際医療研究センター)

研究開発課題名	日本ブレインバンクネットの構築
代表機関名	国立精神・神経医療研究センター
研究開発代表者名	齊藤 祐子

<研究概要>

本課題では、国内の主要なブレインバンクが共同することにより、オールジャパン体制のブレインバンクである「日本ブレインバンクネット (JBBN)」を構築し、リソースの迅速・適切な供与を行うことでヒト精神疾患・神経疾患克服のための神経科学研究推進を図る。

<評価>

各ブレインバンクの独自性が高く、さまざまな課題があるものの、例えば試料や取扱手技の標準化等を進め、既に JBBN を介した検体の提供も進んでおり、社会的ニーズにしっかりと応え医療分野の進展につながる成果を上げた。国内の脳研究実施機関を擁してネットワーク化したことは評価できる。融合脳事業展開に必要なものと理解している。代表機関が、名実共に JBBN の中核となるよう更なる発展が求められる。

一方、公募要領にある委託契約終了後の自立に向けた道筋を明確にするという目標については、ブレインバンクの利用を希望する企業との話し合いを進める等、努力はしているものの十分とは言えない。バイオリソースとしての必要性を社会に周知し、AMED が支援している他のバイオバンク等との連携を模索するなど、より積極的な検討を進める必要がある。

分 担 課 題 名	新潟地区の神経疾患拠点の構築
分 担 機 関 名	新潟大学
研究開発分担者名	柿田 明美

<評価>

リソース収集実績、DNA/RNA ライブラリー作成状況、生前登録取得実績、論文化が全て数値で示されており、いずれも十分な達成度と考えられる。多くの症例の剖検と脳のバンキングを進めただけでなく、福島で生前登録された症例の剖検準備を始め、ドナー登録推進、啓発活動等を幅広く展開した。その結果、精神疾患 10 例のバンキングを行うなど、JBBN 開始前にはなかった大きな進展が見られた。体制整備は既に軌道に乗っている。また、収集したリソースの利活用に向けた努力も精力的に進めている点は評価される。今後、我が国のブレインバンクの雛形として中心的役割を果たすことが期待される。本事業により展開を始めた活動の維持のためには、例えば企業への利活用の道を拡大する等、新たな方策も検討していくことが望まれる。

分 担 課 題 名	名古屋地区の神経疾患拠点の構築
分 担 機 関 名	愛知医科大学
研究開発分担者名	吉田 眞理

<評価>

リソース新規登録件数が記載されており、評価に資する達成度である。これらの新規登録リソースの約 80%が関連病院への出張解剖によって行われており、拠点活動の一環として評価できる。神経疾患のブレインバンク構築に寄与すると共に、精神疾患のブレインバンク構築も支援している等、着実にリソースが蓄積され、計画以上の成果が上がっている。また、精神疾患の病理診断支援（名古屋大学との連携）やブレインバンク生前登録の開始等、JBBN の主旨に合致した取組を推進し、良い成果が出ている。また、試料提供による論文発表も充実している。

一方、上記の実績は研究者の努力によってかろうじて維持されており、本事業の支援が終了してからの継続性について見通しを示すことが望まれる。愛知県内のみならず東海地区をカバーする一層の拠点整備が期待される。

分 担 課 題 名	老化・認知症拠点の構築
分 担 機 関 名	東京都健康長寿医療センター
研究開発分担者名	村山 繁男

<評価>

本拠点では研究開発分担者の長年の経験と努力が成果に強く反映されており、アジア最大規模の剖検・提供数に加え、JBBN の拡充に向けた取組や人材育成に関しても、関係機関・学会と協調の上、積極的に進めている。また基礎研究者に対する情報提供が十分になされている。

一方、ブレインバンクの自立に向けた検討はいまだ模索中であり、本事業終了後の運営に向けた明確な道筋を示すことが望まれる。

分 担 課 題 名	福島地区の精神疾患拠点の構築
分 担 機 関 名	福島県立医科大学
研究開発分担者名	矢部 博興

<評価>

生前同意登録に関して、自機関にとどまらず JBBN 内の他機関からの紹介分にも対応し、また、一般向けのアウトリーチ活動も積極的に実施する等によって登録数の増加に寄与した。精神科で新たに展開できる可能性が出てきたことは評価できる。

だが、今後リソース収集が拡大し、リソースが研究者に利活用されていくことは、十分見通せていない。現時点では研究者の努力によって何とか維持されているが、本事業の支援が終了してからの自立の見通しや、人材の確保等といった方策が記されていない点は懸念される。

分 担 課 題 名	名古屋地区の神経疾患拠点の構築
分 担 機 関 名	名古屋大学
研究開発代表者名	入谷 修司

<評価>

臨床系のバックアップが充実していることに加え、貴重な症例を含めてバンキングし、名古屋大学における基礎研究・臨床研究の融合に貢献している。精神科医に解剖資格を習得させ、また精神医学領域の関連学会においてシンポジウム企画する等、精神科領域でのバンキング促進に向けた取組を積極的に実施している。さらに、名古屋地区の精神科病院との連携も発展させ、解剖体制の強化も図れたことは評価できる。

本事業による支援がどの程度有効であったのかが明確に示されておらず、研究開発分担者の個人的努力に依存するところが大きい。剖検検体がどれだけ JBBN に登録され、利活用されたかについての記載がなく、実際にバンクとして機能できるかどうか

は、今後の課題となっている。今後、融合脳内および脳科学コミュニティーに貢献するような計画を考慮することが望まれる。

分 担 課 題 名	岡山地区の神経疾患拠点の構築
分 担 機 関 名	岡山大学
研究開発代表者名	寺田 整司

<評価>

新規登録件数が記載されており、評価に資する進捗状況である。岡山県内だけでなく、中国四国地域での剖検についても実施する体制を構築している点は拠点として評価される。新たな剖検を行うとともに、既存症例の提供のためオプトアウトの適切な倫理手続きや病理診断の確認準備を進める等、着実に成果が得られている。小規模ながらも意義ある活動を進めており、これまでは施設内での研究のみであったが、今後は脳科学コミュニティーへの貢献が期待できる。

研究者の努力によってかろうじて維持されているが、本事業の支援が終了してからの見通し、今後の人材確保といった方策が記されていない。またチーム内連携としての記載は新潟大学のみである。これまでの成果についても施設内での神経病理学的な臨床研究のみであるため、今後の事業展開に繋がる活動に期待したい。

分 担 課 題 名	東京地区の精神疾患拠点の構築
分 担 機 関 名	東京都立松沢病院
研究開発代表者名	大島 健一

<評価>

計画書に記載されている体制整備は進んでおり、院内で剖検体制を整え、我が国における精神疾患の死後脳蓄積へ貢献している。少ないながらも継続的な剖検により貴重なリソースを多く有する施設であるため、その試料の活用によって脳科学研究コミュニティーへの更なる寄与が期待できる。

体制構築にはさまざまな困難もあったと想像されるが、融合脳開始からのリソース収集実績が示されておらず、本事業によって支援される前とされてからの成果を比較して評価することは難しい。JBBN を通じた試料提供について、より手続きがスムーズになる倫理的な対応について継続的な検討が望まれる。

分 担 課 題 名	ブレインバンク活動における患者・遺族関係構築に関する研究
分 担 機 関 名	東京大学
研究開発代表者名	井上 悠輔

<評価>

各機関における倫理審査の実態とニーズの把握及びリソース提供に関する問題の特定と解決に取り組むための連絡体制を構築するという目標に関して、ブレインバンク利用のための制度設計等を進めた。JBBN の活動を多方面から倫理的にサポートしており、適切な活動に大きく貢献していることは評価できる。

明確な成果といえるものが得られているとは言い難い面もあるが、現状の規模のままではこれ以上の進展を望むことは難しい。

分 担 課 題 名	脳リソースの有効利用のためのシステムと統計家の役割に関する研究
分 担 機 関 名	国立国際医療研究センター
研究開発代表者名	田中 紀子

<評価>

ブレインバンク運営にあたり、プロトコールおよびデータレビューの手順等について、標準化手法の吟味を行い、統計学的レビューの手順書の0.1版を作成したことは評価できる。欧米各国の主要な医学研究機関の生物統計学部門の主任教授らと共に、今後の生物統計相談の在り方を国際的な視野で話し合う等、国際連携が行われている。

しかしながら、統計アドバイザーとして、JBBN へのフィードバックがあるのか明確に示されていない。統計学的に必要なサンプル数の検討等を研究開発項目としているが、そもそも必要なだけの脳サンプル数が集積されていないため、実績には繋がりにくいという問題がある。JBBN を遂行するにあたり、本課題の果たすべき役割を再度見直す必要があると思われる。

(5) 脳科学研究に関する倫理的・法的・社会的課題 (ELSI) の研究 (1 課題)

代表：瀧本 禎之 (東京大学)

研究開発課題名	脳科学研究の倫理的・法的・社会的課題の解決に関する研究
代表機関名	東京大学
研究開発代表者名	瀧本 禎之

<研究概要>

本課題は、脳科学研究に関する倫理的・法的・社会的課題 (ELSI) に適切かつ迅速に対処することで脳科学研究戦略推進プログラム (脳プロ) に参画する研究者を倫理面から支える。また、研究参加者の保護の充実化を目指し、社会に受け入れられる脳科学研究の推進に寄与することを目的とする。

<評価>

倫理支援、倫理教育、倫理研究の三本柱の研究を着実に進め、倫理ワークショップの開催等、成果が得られている。脳科学研究に関する ELSI に適切かつ迅速に対処し、融合脳に参画する研究者を倫理面から支えると共に、社会・市民と共にある脳科学研究の推進に寄与することを目的として遂行している。倫理支援や倫理教育については、当初の予定にはなかった環境変化 (指針改定やニーズの変化) にも柔軟に対応しながら適切に進めている。他の融合脳研究グループへの支援、教育を含め、適切な分担がなされ、然るべきマネジメントが行われている。倫理支援、倫理教育が順調に行われており、e-ラーニングツールの開発や精神・神経疾患研究の倫理ガイドの作成に向けて、順調に進捗している。

一方で、脳科学に特化した倫理についての深掘りが不十分であり、また単なる倫理審査対策に終わってしまえば、せつかくの支援の価値が乏しくなってしまうことが懸念される。今後中央倫理審査体制が整備されるとその機能がますます問われることになる。平成 28 年度採択時点より脳科学の急速な進歩があることから、脳科学に特化した倫理問題の検討が求められる。個人情報保護法改正等には速やかに支援体制を確立することが望まれる。

おわりに

本中間評価では、その目的である研究開発運営の改善および支援体制の改善に資することを踏まえ、各研究開発課題の進捗状況および成果等の把握、適切な予算配分や計画の見直し、中断・中止を含めた研究開発計画変更の可否確認等を遂行した。

「認知症等の克服に関する研究」では最先端の基礎神経科学と臨床研究を融合し、アルツハイマー病における A β 分解機構の解明、レビー小体型認知症の診断・治療薬、前頭側頭型認知症の分子標的治療薬の開発等、認知症性疾患の病態解明と診断・治療法開発の達成に向けたことに対する一定の成果が得られた。一方で、課題進捗の遅れ等によって、研究開発計画の変更が必要となる課題が複数で見受けられた。

「発達障害・統合失調症等の克服に関する研究」では、自閉スペクトラム症や統合失調症について、治療効果予測技術の開発、遺伝子や画像の網羅的解析によるバイオマーカーの開発やその診断法の探索等の研究開発を行い、臨床応用に向けた成果が得られた。だが、いくつかの課題については内容が発散または乖離しているため、研究項目を絞ることで重点項目に注力する必要がある。

「うつ病・双極性障害の克服に関する研究」では、脳画像や血中バイオマーカーを用いた診断法、遺伝子・環境要因による発症メカニズム解明等を目的とした研究開発によって、うつ病に代表される気分障害に対する新規治療薬や治療法の研究開発等、社会実装化に向けた成果が得られた。しかしながら、研究開発の遂行に関するマイルストーンの設定が曖昧な課題が複数で見受けられた。

「リソースの整備・普及のための研究」では、オールジャパン体制で運営される「日本ブレインバンクネット (JBBN)」の構築において、検体数の着実な増加や各拠点の地道な努力により、国内の脳研究実施機関が共同することでネットワーク化したことは大きな発展と言える。これからは融合脳終了後の JBBN の自立に向けた方針の道筋を明確にすることについて、より積極的な検討を進める必要がある。

「脳科学研究に関する倫理的・法的・社会的課題 (ELSI) の研究」においては、脳科学研究に関する ELSI に適切かつ迅速に対処し、研究者だけではなく、社会・市民と共にある脳科学研究の推進に貢献した。今後、脳科学研究の急速な進歩に対して、さらなる倫理問題の検討が求められると共に倫理研究の拠点としてその機能が問われることになる。

「脳科学研究戦略推進プログラム」は、「社会に貢献する脳科学」の実現を目指すことが使命として定められている。参画機関においては、引続き成果を創出し、対象とする疾患の克服を目指すことで社会への還元を行うことが重要である。本中間評価結果が AMED による適切な課題運営を通じて、ヒト疾患の診断・治療を目指した目標に向けた推進へつながることを期待する。

脳科学研究戦略推進プログラム・
革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト事業
課題評価委員会 設置要綱

平成 27 年 4 月 1 日制定

平成 29 年 4 月 1 日改訂

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

1. 目的

この要綱（以下「本要綱」という。）は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（以下「機構」という。）が研究開発課題評価に関する規則及び脳科学研究戦略推進プログラム・革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト事業（以下「本事業」という。）における課題評価実施要綱を踏まえ実施する本事業の研究開発課題評価等の業務に関して、組織規程第 6 条に基づき設置する脳科学研究戦略推進プログラム・革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト事業課題評価委員会（以下「委員会」という。）について必要な事項を定める。

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）は、委員会の委員とすることができ、その構成割合は、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) 委員会の委員は、理事長が委嘱する。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 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。
- (5) 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。

(6) 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、委員会が担当する公募、中間評価又は事後評価に研究開発代表者又は研究開発分担者として参加することができない。
- (4) 委員は、原則として利害関係にある被評価者の評価に関わることができない。委員の利益相反マネジメントは、課題評価委員会の委員の利益相反マネジメントの取扱いに関する細則に基づいて行う。
- (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. 審議事項

- (1) 研究開発課題評価に関する規則に基づく研究開発課題の評価
- (2) その他、事業運営・推進等に必要の評価

6. 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。

7. 評価結果の取りまとめ

原則として委員会を開催した上で行うこととし、事前評価については各課題について採択優先順位並びに必要なに応じて研究開発計画、体制及び費用等に関する意見を付するものとする。

8. 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。

9. 設置期間

平成27年4月1日から本事業終了時までとする。

10. 庶務

委員会の庶務は、機構 戦略推進部 脳と心の研究課が務める。

平成 30 年度 脳科学研究戦略推進プログラム
臨床と基礎研究の連携強化による精神・神経疾患の克服（融合脳）
課題評価委員会（中間評価）委員名簿

（五十音順・敬称略）

赤澤 智宏	東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科 教授
有波 忠雄	愛正会記念茨城福祉医療センター 医療部長
市川 宏伸	東京医科歯科大学医学部 非常勤講師
大隅 典子	東北大学大学院医学系研究科 教授
加藤 進昌	昭和大学発達障害医療研究所 所長
神尾 陽子	お茶の水女子大学 人間発達教育科学研究所 客員教授
神庭 重信	九州大学大学院医学研究院 教授
高橋 良輔	京都大学大学院医学研究科 教授
武田 雅俊	大阪河崎リハビリテーション大学 認知予備力研究センター センター長
鳥羽 研二	国立長寿医療研究センター 理事長
鍋島 俊隆	医薬品適正使用推進機構 理事長
水澤 英洋	国立精神・神経医療研究センター 理事長
世永 雅弘	エーザイ株式会社筑波研究所 シニアディレクター
荒戸 照世	北海道大学病院 臨床研究開発センター 教授
岡村 信行	東北医科薬科大学 教授
鹿川 哲史	東京大学 国際高等研究所ニューロインテリジェンス国際研 究機構 事務部門長・特任教授
中林 哲夫	医薬品医療機器総合機構 安全第二部 調査役/スペシャリス ト
山口 照英	日本薬科大学 教授
渡部 文子	東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター 教授
PS 加藤 忠史	理化学研究所 脳神経科学研究センター 副センター長/シニアチームリーダー
PS 柚崎 通介	慶應義塾大学医学部 教授
P0 池田 和隆	東京都医学総合研究所 分野長
P0 木下 彩栄	京都大学大学院医学研究科 教授
P0 田邊 勉	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 教授
P0 服部 信孝	順天堂大学医学部 教授
P0 丸山 めぐみ	自然科学研究機構生理学研究所 特任准教授