

## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名：統合失調症のシナプス-グリア系病態の評価・修復法創出
2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点):

研究代表者

西川 徹 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 教授)

主たる共同研究者

福井 清 (徳島大学疾患酵素学研究センター 教授)

田中 光一 (東京医科歯科大学大学院疾患生命科学研究部 教授)

有馬 邦正 (国立精神・神経医療研究センター病院 第一精神診療部長)(~平成 26 年 3 月)

岡崎 光俊 (国立精神・神経医療研究センター病院 第一精神診療部長)(平成 26 年 4 月~)

大森 哲郎 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 教授)

### 3. 事後評価結果

○総合評価コメント:

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

D-セリンはニューロンおよび特定のグリア細胞群と密接に関係し、Glu 系、GABA 系神経伝達にグリアを介した調節をうけていることを示唆する結果を得た。

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

グリアに発現するグルタミン酸輸送体の遺伝子改変マウスを用いた研究で、脳内のグルタミン酸の増加が NMDA 受容体を介して大脳新皮質、海馬等において統合失調症患者の病理所見に似た形成障害を見出し、発症予防法の開発につながる所見として報告した。

以上のように基礎研究として優れた成果をあげた点は評価できる。

臨床研究の結果が、このような基礎研究で得られた成果を裏打ちできれば、この上なく優れた研究になるであろう。

D-セリンをターゲット分子とする本研究はオリジナリティに優れた研究であり、その研究成果は基礎的研究において高いインパクトを示すものである。臨床研究の結果が残念ながら、最終報告時に間に合わなかったために、評価を保留する部分が残るが、今後、治療面で創薬につながる可能性を持っており、新産業創出にも可能性を残している。