

CREST 研究領域
「精神・神経疾患の分子病態理解に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」
追跡評価報告書

総合所見

本研究領域は、我が国において増加しつつある精神・神経疾患に対し、最新の脳科学の知見を活用し、新技術の創出を目指す総合的・包括的研究として、平成 19 年度（2007 年度）から開始され平成 26 年度（2014 年度）に終了した。終了時の事後評価では、精神・神経疾患における遺伝子変異や環境因子を付与したモデル動物が作製され、疾患の分子病態の生理・生化学的解析法も開発され、それらの知見から予防・診断に役立つバイオマーカーの探索や創薬を含む新たな治療方法も提示され、本研究領域の戦略目標の達成のための基盤が築かれたことが高く評価された。

精神・神経疾患の分子病態は未だ十分に解明されていない現状があるが、参画した研究者の多くが本研究領域終了後の 5 年間に文部科学省、厚生労働省などからの大型の競争的研究費を獲得して研究を継続・発展させている点、著名な学術誌に継続的に研究成果を発信している点、さらに有効な治療法の開発および実用化に向けた試みを続けている点は、本研究領域が成功したことを示している。

社会的にも本研究領域による研究成果は高く評価され、本研究領域に参加した研究者が国内外の多くの賞を受賞し、マスメディアにより報道された知見も多い。また、精神・神経疾患の分子病態解明は難易度の高い目標であり、本研究領域で実施された 5 年間で社会的・経済的な効果を得るのは容易ではないが、本研究領域の取り組みとしての精神・神経疾患の研究は広く社会的にこころの病や難治性神経疾患が認知される機会を提供するなど、社会的な波及効果を及ぼしたと考えられる。神経疾患の登録システムやガイドラインなどにも本領域研究者が関与し、研究成果を社会的な活動に役立てる試みが行われている。これらは、本研究領域の戦略目標を具現化するものであり、本研究領域終了後も「診断・治療へ向けた新技術の創出」という目標に向かって展開されていることを意味している。

さらに、国内外の特許を発展的に取得・継続しており、本研究領域で生まれたモデル動物や研究システムを用いた共同研究も進んでいる。その他特記すべきこととして、本研究領域は精神科領域において、最新の脳科学知見を生かした“精神疾患”を対象とした国内で初めての大型プロジェクトであった。本研究領域終了後にも“精神疾患”の研究課題を発展させていることは高く評価できる。

本研究領域に参加した研究者は、本研究領域で関わった研究を発展させると共に、それぞれの研究分野で活躍し現在に至っているほか、得られた研究の流れは、大変困難な課題に対して今後の指針を示し、後進の若手研究者にも引き継がれ、さらに伸長しつつあるようである。研究内容の科学的側面、社会的側面での発展が得られており、かなりの成果を

上げた」と評価できる。

1. 研究成果の発展状況や活用状況

3期に渡り採択され平成19年度（2007年度）から平成26年度（2014年度）まで行われた本研究領域に参加した研究者の多くが、本研究領域終了後にも継続的に大型の競争的研究助成金を取得し研究を継続している。

本研究領域の研究課題の14名の研究代表者のうち、10名（精神疾患領域4名、神経疾患領域6名）は本研究領域終了後に日本医療研究開発機構（AMED）の研究費を獲得しており、そのうち7名が脳科学研究戦略推進プロジェクトもしくは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の助成も受けていることは、本研究領域の研究成果を継続し、実用化に向け発展させていることを意味していると思われる。

論文発表数では、本研究領域期間中には本研究領域全体では、1,098報、うちTop1%以内は36報であった。本研究領域の終了後にも引き続き発展し、本研究領域全体では、360報、うちTop1%以内は11報であった。特に神経領域の岩坪（研究期間後の論文数が47報でTop10%以内の論文数11報）と精神領域の内匠（本研究領域期間後の論文数が48報でTop10%以内の論文数10報）が際立っており、本研究領域が対象とする二つの領域での研究が継続、発展していることを示している。論文の被引用件数も十分であり影響力もあったと考えられる。以上、本研究領域終了後にも、それぞれの研究参加者は、研究を進展させ、学術論文を発表し続けていることが分かる。

特許出願では、本研究領域期間中には国内49件、海外24件であったが、本研究領域終了後現在までに、国内32件、海外16件が特許登録されており、本研究領域から実用化に向けた研究成果が得られていることを証明する結果であると思われる。

本研究領域の中間評価および事後評価での指摘の通り、各分野の指導的立場の研究者が参加しているとはいえ、井ノ口、貝淵は紫綬褒章、井原は瑞宝中綬章と叙勲を受け、その他受賞件数は合計15件、8名が受賞するなど本研究領域での研究成果が高く評価され、社会的な評価も高いことを示していると考えられる。招待講演も111件であった。特に水澤は19講演、井ノ口、貝淵、内匠は17講演を行った。さらに、海外学会での招待講演や研究成果をタイムリーに国民に伝える報道への努力も本研究領域終了後も継続してなされており、「研究の見える化」にも大きく貢献している。

以上より、本研究領域終了後においても、研究は継続され、高い評価のもと、さらなる科学研究費を取得し、論文も多く発表し、社会的にも高い評価を受けていると判断できる。

2. 研究成果から生み出された科学的・技術的および社会的・経済的な波及効果

(1) 研究成果の科学的・技術的観点からの貢献

本研究領域の研究成果は、最新の脳科学の知見を活用して精神・神経領域の新技术の創出を目指し、その後の研究により 1)病態のさらなる解明、2)病態解明および疾患治療薬開発のための研究ツールの提供、3)新しい治療ターゲットおよび治療法の提示、へと発展している。

精神疾患の病態のさらなる解明としては、井ノログループは心的外傷後ストレス障害 (PTSD) に関わる恐怖記憶制御の分子機構の研究を、記憶を関連付ける「記憶痕跡細胞」による高次連合機構の解明に発展させた。貝淵グループは統合失調症の病態関連因子である DISC 1 の研究を、統合失調症の病態に重要な役割を果たすドーパミン刺激で活性化されるタンパク質の解析により報酬関連行動を制御するメカニズムの解明に発展させた。宮川グループは精神疾患様の行動異常を示す遺伝子改変マウスを解析して中間表現型としての「未成熟歯状回」を提唱し、さらに「未成熟脳」の概念へと発展させた。

神経疾患の病態のさらなる解明として、祖父江グループは筋委縮性側索硬化症 (ALS) の病態メカニズムに関連する分子を見だし、ALS のみならず前頭側頭葉変性症 (FTLD) に関連する RNA 結合タンパク質である FUS と SFPQ の発現抑制メカニズムの解明に発展させた。貫名グループはハンチントン病モデルマウスを用いて異常ポリグルタミンの分解メカニズムを解析し、家族性パーキンソン病の病因遺伝子である α シヌクレイン凝集体の構造特性を解析してシヌクレイノパチーの病因に繋がる可能性を提示する研究に発展させた。水澤グループは脊髄小脳変性症 (SCA) 31 型ショウジョウバエモデルの解析から SCA に関連する RNA 結合タンパク質 TDP-43 を見だし、神経変性疾患の RNA や RNA 結合タンパク質凝集蓄積メカニズムの提唱に発展させた。高橋グループは本研究領域ではパーキンソン病 (PD) の関連遺伝子変異マウスモデルを用いて PD 発症の遺伝・環境要因を解析したが、霊長類の PD モデルにヒト iPS 細胞由来のドーパミン神経細胞を移植し、PD 治療における再生医療を切り開く試みとして発展させている。

本研究領域にて見出された病態仮説に基づくモデル動物の提示は、病態の更なる解明のツールを提供するだけでなく、治療薬創製のためのツールを提供するという点で重要である。小島グループはうつ病における脳由来神経栄養因子 (BDNF) の分子病態における解析からバイオマーカーとしての BDNF プロペプチド測定を開発し、モデルマウス (pro-BDNF から matureBDNF への生成を低下させたマウス) を用いた共同研究を国内企業と実施するだけでなく、医薬品開発業務受託事業を行う(株)トランスジェニックに技術移転した。高橋グループが作製したパーキンソン病モデルも製薬企業で化合物評価に使用されている。さらに、内匠グループは自閉症モデルマウスを開発し、祖父江グループは FUS サイレンシングさせたコモンマーモセットモデル (FTLD モデル) を確立し、井原グループはタウタンパク変異体を発現する線虫モデル (タウオパチーモデル) を確立するなど、本研究領域においては病態に関与する分子を操作した病態モデルが多く作製されている。これらのモデル動物をツールとして今後、治療薬創製が加速することが期待される。

一方、モデル動物だけでなく、病態解明に必須である研究ツールの提供も行われている。

貝淵グループにより作製された抗 DISC 抗体が Merck Millipore 社に提供され、貫名グループにより作製された異常タンパク質の分解に關与する S403 リン酸化 p62 に対する抗体がオートファジーのマーカーとして販売され、小野寺グループにより開発された臓器透明化技術 LUCID が東京大学発ベンチャーより販売されるなど、本研究領域において作製・開発された試薬の商品化に成功している。これらが使用可能となることは、種々の研究機関における研究機会を増やし、結果として病態のさらなる解明に貢献すると期待される。

本研究領域成果から臨床応用という点で、新しい治療ターゲットおよび治療法の提示もなされている。井ノログループは、本研究領域において明らかにした海馬神経新生制御と恐怖記憶消去との関係から、モデルマウスにおいてメマンチンが海馬神経新生増加により恐怖記憶の忘却を促進することを見出し、メマンチンの PTSD 治療への可能性を提示した。内匠グループはモデル動物の解析からセロトニン (5-HT) 系の関与を示唆し、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) により 5-HT レベルを増加させることが自閉症様行動を改善させることを確認した。西川グループは Ca 透過性 AMPA 受容体拮抗が統合失調症様症状を改善させることを確認した。これらの一部は既に患者を対象として臨床試験に進んでいるものもある。

また本研究領域が引き起こした新たな潮流として、国内外の研究機関との共同研究などを通じてネットワークが構築されたことが挙げられる。参加した研究者の共同研究は、103 件に及ぶ。例を挙げると、貝淵グループおよび高橋グループは 9 件、西川グループは 10 件、宮川グループと小島グループは 15 件、祖父江グループは 18 件と多くの国内外の研究室との取り組みがあった他、小野寺、小島、水澤グループでは産学共同での取り組みが行われた。

以上のように、本研究領域は戦略目標に沿って、科学的・技術的観点からも貢献していると評価できる。

(2) 研究成果の社会的・経済的観点からの貢献

本研究領域の目指す目的である「精神・神経疾患の分子病態を解明し、その病態理解に基づき診断・治療法を開発する（あるいは診断・治療法の開発へ向けた新技術を提供する）」という点に関して、有用な多くの成果が提示されたと考えられる。また、対象の疾患が精神・神経疾患であることから、その分子病態解明を目標とした本研究領域は難易度が高く、5 年の研究期間では社会的・経済的な効果をすぐに得ることは容易ではない。このような前提を踏まえた、高齢化社会での認知症の増加や発達障害としての自閉症スペクトラム障害 (ASD) などは社会的な関心が高く、いくつかの取り組みが行われている。

精神疾患領域において、加藤グループは日本最大規模の成人 ASD 専門外来を創設し、患者の社会参加のためのデイケアプログラムを作成した。この臨床研究から得られた治療法は、平成 30 年 (2018 年) の診療報酬改定により診療報酬加算が認められた。この実用化された支援プログラムを用いた研究は、現在も進行中で、研究的な価値のみならず、患者に対

しても大きな福音となっている。加えて、これらの情報が、報道を通じて一般国民にも伝えられたことは、発達障害の啓発活動として裾野を広げ、精神疾患に対する偏見を減少させたことの意義は大きい。さらに ASD 研究は、加藤グループによってオキシトシン点鼻剤を用いた ASD の医師主導治験として進められつつあり、治療に新たな選択肢を加える事ができると予想される。また、井ノログループでは、PTSD の薬物治療としてメマンチンの臨床研究を令和元年（2019 年）に開始している。

神経疾患について、岩坪グループは本研究領域の成果を踏まえ、疾患修飾薬を用いた治療はすぐには難しいと考え、軽度認知機能障害（MCI）の段階で高リスク群を見つけ出すバイオマーカーを作成する研究を始めた。その研究は、「トライアルレディコホート（J-TRC）構築研究」と呼ばれ、2 万人の被検者に対して、インターネットを用いて認知機能検査を行った後に、さらなる研究に参加してもらうプロジェクトで、早期の認知機能低下の段階から症例を抽出し、治験等研究に参加導入させるものとして期待できる。祖父江グループは筋萎縮性側索硬化症（ALS）の疾患登録システム（JaCALS）を立ち上げ、ALS の病態解明や治療薬の開発を進めている他、双方向的に患者への情報の提供を行っている。また、水澤グループは脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン作成委員会の代表として、変性疾患の病態解明、診断、治療に関わっており、研究だけでなく、臨床にも寄与できるシステムづくりに貢献している。

以上のように、本研究領域で見いだされた基礎的知見が臨床試験実施および臨床応用に繋がっていることは、基礎・臨床研究者が同じグループを形成している本研究領域の強みであり、また、これらの研究成果の社会へのフィードバックとして、一般国民への精神・神経疾患の現段階での理解増進の機会を提供するなど、社会的・経済的に意義のある波及効果をもたらしていると判断できる。

(3) その他の特記すべき波及効果

本研究領域が開始された時期には、精神・神経疾患の病因あるいは脆弱性に関連する遺伝子変異が明らかになり、遺伝・体質要因だけではなく環境も大きく影響するいわゆる common disease としての精神・神経疾患に対し疾病の分子遺伝学的機序が注目されてきた。そのような状況の中、本研究領域は中枢神経系の基礎的実験研究と精神・神経疾患の診断・治療の開発をつなぎ、診断・治療に実用可能な臨床的指標の創出や創薬を行う先駆的役割を担った。目標とした精神・神経疾患の病態解明とそれに続く診断・創薬については、まだ道半ばであるが、本研究領域の研究成果として、新たな動物モデルの作製のみでなく、バイオマーカーやその検出・測定手法の開発、臓器組織を透明化技術の開発などは、引き続きイノベーション創出が今後も期待される。精神疾患に対する治療プログラムの開発などは、臨床的に患者に還元できた成果と高く評価できる。本研究領域に参加した研究者は、それぞれキャリアアップし、研究を続けている他、国内外の共同研究が新たに作られたこと、産学共同

の事業が複数立ち上がったことなどは、本研究領域の先見性を示すものである。

以上より、本研究領域の成果をより有用な治療法の開発に繋げるだけでなく、より俯瞰的視点から診断・予防・治療法の提供を実現すべく、社会活動が行われている点は評価に値する。