

脳科学に関する研究開発課題の 事後評価結果（案）

平成 28 年 7 月

科学技術・学術審議会
研究計画・評価分科会／学術分科会
脳科学委員会

目次

● 科学技術・学術審議会 研究計画・評価分科会／学術分科会 脳科学委員会 委員名簿	1
--	---

<事後評価>

課題名：「脳科学研究戦略推進プログラム」

・ 課題 F の概要	2
・ 事後評価票（課題 F）	4
・ 課題 G の概要	11
・ 事後評価票（課題 G）	13

**科学技術・学術審議会 研究計画・評価分科会／学術分科会
脳科学委員会 委員名簿（第8期）**

合 原 一 幸	東京大学生産技術研究所 教授
有 信 睦 弘	理化学研究所理事
安 西 祐一郎	日本学術振興会理事長
伊 佐 正	京都大学大学院医学研究科 教授
大 隅 典 子	東北大学大学院医学系研究科 教授
○岡 部 繁 男	東京大学大学院医学系研究科神経細胞生物学 教授
加 藤 忠 史	理化学研究所脳科学総合研究センター 副センター長
神 庭 重 信	九州大学大学院医学研究院 教授
祖父江 元	名古屋大学大学院医学系研究科 特任教授
高 橋 真理子	朝日新聞社 編集委員
辰 井 聡 子	立教大学大学院法務研究科 教授
津 本 忠 治	理化学研究所脳科学総合研究センター サイエンスコーディネーター
十 一 元 三	京都大学大学院医学研究科 教授
◎樋 口 輝 彦	国立精神・神経医療研究センター 名誉理事長
三 品 昌 美	立命館大学総合科学技術研究機構 教授
水 澤 英 洋	国立精神・神経医療研究センター 理事長
室 伏 きみ子	お茶の水女子大学長
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
渡 辺 茂	慶應義塾大学 名誉教授

（敬称略 50音順）

◎：主査、○：主査代理

「脳科学研究戦略推進プログラム」（課題F）の概要及び予算

概 要

- 課題Fは、平成23年度から開始しており、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ための研究を推進するため、以下の3領域について研究チームを構成して実施する。
 - I. 発達障害に関する研究「乳児期から幼児期にかけて生じる発達障害に関わる生物学的要因、発症メカニズムを解明」
 - ・自閉症その他の広汎性発達障害、学習障害、注意欠陥／多動性障害等の発達障害の発症・進行と神経回路・神経認知機能・遺伝子（エピジェネティック変化も含む）・行動・環境等の各要因を統合的に解明する。
 - ・上記疾患の診断、治療、予防法の開発につなげる。
 - II. うつ病等に関する研究「うつ病・双極性障害を含む気分障害などの病因を分子・細胞・システムレベルで解明」
 - ・うつ病・双極性障害を含む気分障害などの発症・進行と神経回路・遺伝子（エピジェネティック変化も含む）・脳内生理・環境等の各要因を統合的に解明する。
 - ・上記疾患の脳内メカニズムを解明する。
 - ・上記疾患の診断、治療、予防法の開発につなげる。
 - III. 脳老化に関する研究「遺伝的要因による脳の健康逸脱機構や異常な脳老化のメカニズムを解明」
 - ・加齢に伴う認知症等の発症・進行と神経回路・遺伝子（エピジェネティック変化も含む）・分子病理学・環境等の各要因を統合的に解明する。
 - ・加齢に伴う認知症等の脳内メカニズムを解明する。
 - ・上記疾患の診断、治療、予防法の開発につなげる。

予 算

（単位：百万円）

	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度	平成27年度
脳科学研究戦略推進プログラム（全体予算）	3,522	3,450	3,434	2,508	2,652
課題F（健康脳） 精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究	806	933	1,071	1,113	1,530

※ 課題Fの予算は、「脳科学研究戦略推進プログラム」全体予算の内数

2

「脳科学研究戦略推進プログラム」（課題F）の体制、研究の概要

PS・PO

理化学研究所	津本 忠治 (PS)
慶應義塾大学	柚崎 通介 (PO)
理化学研究所	加藤 忠史 (PO)

拠点長

名古屋大学	尾崎 紀夫	発達障害研究チーム
広島大学	山脇 成人	うつ病等研究チーム
大阪大学	武田 雅俊	脳老化研究チーム

研究グループ

発達障害研究チーム

代表機関名	代表研究者名	分担機関名	分担研究者名	課題名
名古屋大学	尾崎 紀夫	—	—	広汎性発達障害と統合失調症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
金沢大学	東田 陽博	東京大学 東北大学	山本 英典 西森 克彦	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
浜松医科大学	森 則夫	大阪大学 福井大学	片山 泰一 佐藤 真	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
横浜市立大学	松本 直通	理化学研究所	山川 和弘	発達障害に至る分子基盤の解明

3

「脳科学研究戦略推進プログラム」(課題F)の体制、研究の概要

うつ病等研究チーム

代表機関名	代表研究者名	分担機関名	分担研究者名	課題名
広島大学	山脇 成人	沖縄科学技術大学院大学 放射線医学総合研究所	銅谷 賢治 須原 哲也	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
藤田保健衛生大学	岩田 仲生	理化学研究所	高橋 篤	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
群馬大学	福田 正人	東京大学 山口大学	齊藤 延人 山形 弘隆	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
北海道大学	吉岡 充弘	－	－	ドーパミン神経系に着目した難治性気分障害の統合的研究

脳老化研究チーム

代表機関名	代表研究者名	分担機関名	分担研究者名	課題名
大阪大学	武田 雅俊	医薬基盤研究所 国立長寿医療研究センター 理化学研究所	朝長 毅 柳澤 勝彦 角田 達彦	革新的技術を活用し、加齢による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
同志社大学	井原 康夫	国立長寿医療研究センター 株式会社ファルマエイト*	高島 明彦 杉本 八郎	抗タウオパチー薬の創出
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	前頭側頭葉変性症の病態解明に基づくdisease-modifying therapyの開発

* 同志社大学へ業務移管(平成25年度)

事後評価票

(平成28年6月現在)

課題名 脳科学研究戦略推進プログラム 精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究（課題F）
評価結果
(1) 課題の達成状況 ○課題の概要 「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、平成20年度より「脳科学研究戦略推進プログラム」を実施している。 このプログラムのうち、平成23年度から5か年の計画で、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ための研究を推進するため、以下の領域について研究チームを構成し実施する。 発達障害に関する研究：乳児期から幼児期にかけて生じる発達障害に関わる生物学的要因、発症メカニズムを解明 うつ病等に関する研究：うつ病・双極性障害を含む気分障害などの病因を分子・細胞・システムレベルで解明 脳老化に関する研究：遺伝的要因による脳の健康逸脱機構や異常な脳老化のメカニズムを解明 各グループの目的は以下の通り。 【発達障害に関する研究チーム】 ○名古屋大学グループ：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。 ○金沢大学グループ：知的障害を有する ASD（カナー型自閉症）の症状がオキシトシンで改善するか、治療効果の学術的調査を行う。オキシトシン治療の拡大、早期診断、また、治療効果判定などを世界に先駆けて行ない、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。 ○浜松医科大グループ：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。 ○横浜市立大学グループ：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。

【うつ病等研究チーム】

- 広島大学グループ：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。
- 群馬大学グループ：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、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 invitro 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。
- 藤田保健衛生大学グループ：遺伝要因である新規のリスク分子・システムとそれと交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。
- 北海道大学グループ：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。

【脳老化に関する研究チーム】

- 大阪大学グループ：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。
- 同志社大学グループ：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 isoproterenol、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。
- 名古屋大学グループ：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。

<必要性>

評価項目

科学的・技術的意義

評価基準

精神・神経疾患の克服を目指す研究等の推進

評価結果

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。発達障害チームにおいては、ASD の治療法となりうる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。

<有効性>

評価項目

新しい知への創出への貢献

研究開発の質の向上への貢献

評価基準

事業の研究成果が、精神・神経疾患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がることが期待できるか。

【発達障害に関する研究チーム】

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。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。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 OxtR 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など、研究の進捗は良好である。

【うつ病等研究チーム】

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。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。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。

【脳老化に関する研究チーム】

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。

<効率性>

評価項目

計画・実施体制の妥当性

評価基準

目的の達成に向けて、効率的な研究を推進するための適切な実施計画と体制が形成され実施されているか。

【発達障害に関する研究チーム】

代表研究者（拠点長）が、分科会を9回開催するなど積極的な連携を意識的に行ったこと、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、全体として公募時の目的を達成している。

他の課題とも、うつ病、脳老化チーム、課題C、課題D、課題E、課題Gなどとの間で連携がはかられた。

【うつ病等研究チーム】

代表研究者（拠点長）のマネジメントについて、地理的に離れた多くの研究機関において情報共有・連携体制を構築したことは評価できる。また、全体として公募時の目的を達成している。

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、チーム全体での連携、協働を促進し、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など、情報共有と連携体制が積極的にとられた。双極性障害のゲノムサンプルは藤田保健衛生大学グループに一本化され、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。他の課題とも、発達障害チーム、課題D、課題E、課題Gなどとの間で連携がはかられた。

【脳老化に関する研究チーム】

代表研究者（拠点長）によって、異なった疾患やターゲットを扱っている3つの拠点間の連携として、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。なお、この研究チームでの連携は困難な点もあり、研究加速の相乗的効果は難しい部分もあったが、各代表研究者において他の機関との連携が進められ、期待通りの成果が得られ、今後の社会還元も期待出来る。

○大阪大学グループ：新潟大学等からサンプル供与、ハーバード大学とAβ42産生に関する共同研究等の他、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。

○同志社大学グループ：研究組織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。他の課題との連携

については、課題Cの慶應義塾大学とタウの解析に関する解析法の共有、技術供与などが行われ、企業とはドラッグデザインや創薬に関する知識での連携が行われている。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。

- 名古屋大学グループ：ロードマップが明確であり、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、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研究代表者のマネジメントは適切で、着実に進捗している。他の課題との連携については、課題Gの東京大学とショウジョウバエモデルの解析手法の技術指導など多くの施設と連携を図っている。バイオマーカー開発、自然歴の解明において、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。

(2) 成果

【発達障害に関する研究チーム】

リソース取得体制整備：自閉症スペクトラム障害(ASD)ゲノム、統合失調症(SCZ)ゲノム、Imaging GeneticsのALL JAPANコンソーシアム形成、ヒト脳組織蓄積及びiPS細胞樹立体制を整備した。

ゲノム解析により、ASDおよびSCZにおいて診断的意義が高いゲノム変異を多数同定した。

基礎と臨床の連携により、RELN欠失やSCN1A変異に基づいたモデルマウス解析からドーパミンやGABA作動性神経系の異常など、発達障害の分子病態を明確化し、治療法開発への途を開いた。

画像・生理指標解析により、GazeFinderやMEGのASD診断への応用、PETによる活性化ミクログリア増加の検出、fMRIなどによるオキシトシン効果判定の成果を得た。

ASD患者を対象としたオキシトシンの多施設共同試験を実施し、ASDの治療法開発を進めた。

全体として公募時の目的を達成している。

【うつ病等研究チーム】

未治療うつ病患者リクルート体制(200例以上)を確立し、脳画像、血液データを詳細な臨床データとともに集積・解析し、治療反応性と関連するうつ病サブタイプを同定した。PET解析とモデル動物研究により、うつ病症候の神経回路における分子病態をセロトニン、ドーパミンの神経伝達機能の観点から明らかにした。

中高齢者のうつ病を若年初発群と中高年初発群にわけて解析し、それぞれの補助診断マーカーを同定した。中高齢者うつ病のモデル動物を開発し、その病態を回復させる基礎的メカニズムを明らかにした。

難治性うつ病モデル動物の作製とドーパミン神経機能解析、うつ病患者におけ

る生体リズム計測法の確立、時計遺伝子変異による双極性障害モデル動物の作製とその行動解析および分子機序の解明を行った。

双極性障害の全ゲノム SNP を 3,000 例と予定以上の症例数で解析し、新規リスク因子を同定するとともに、双極性障害と特定の分子の因果関係を明らかにした。うつ病職域コホートサンプルも 1,000 例以上確保し、全ゲノム SNP 解析および遺伝・環境相互作用の解析を行った。

多施設連携により、MRI 画像解析共同研究を行った。うつ病解析データベースに必要な基本項目と連携体制を構築した。

全体として公募時の目的を達成している。

【脳老化に関する研究チーム】

○大阪大学グループ：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。

○名古屋大学グループ：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。

○同志社大学グループ：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。研究の進捗は計画に沿って進められ、特に中間評価以降は順調に進捗し、公募時の目標は達成されている。

（３）今後の展望

【発達障害に関する研究チーム】

今回の課題において、ゲノム関連では ASD の関連遺伝子を多数同定したことから、これら分子の機能や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はっきりすれば、ASD の治療法として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って、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。さらに、ASD の治療には、オキシトシン投与のみではなく、実績のある行動療法と組み合わせた治療も有効と期待される。

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。

【うつ病等研究チーム】

今回の課題において、うつ病の診断、双極性障害の病態をはじめ、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ます。

- ・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。

【脳老化に関する研究チーム】

今回の課題において、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。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。また、AD、FTLD の治療薬の開発については、シーズ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。

「脳科学研究戦略推進プログラム」(課題G)の概要及び予算

概 要

- 課題Gは、平成23年度から開始しており、我が国の脳科学研究を支え、研究者が必要とする情報を提供するため、網羅的・系統的計測により収集したデータから脳機能の解明に必要な最適な手法を用いて抽出し、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た研究を実施する。
- ・様々な動物種の様々な脳機能のうち、動物種を超えても共有されている機能(視覚、嗅覚、動機づけ等)に着目し、その脳機能をシステム・神経回路・細胞・シナプス・分子に至るまでの階層を繋いだ全体システムとして捉えることにより、その脳機能の解明を目指すため、必要な動物種の必要な階層データを統合する。
- ・解明すべき特定の脳機能に着目し、脳全体の活動をシナプスレベルから行動、記憶、経験、発達あるいは疾患に至る全体像として捉えるため、脳機能の解明を目指す研究者のニーズも把握した上で、収集すべきデータ及び収集に必要な最適な手法を検討する。
- ・多くの研究者が利用可能な標準化されたデータを集約化するため、既存データでは不足している部分については、最新の計測技術を用いて網羅的シナプスの計測、網羅的神経回路の計測、網羅的神経活動計測等を実施し、必要なデータを最適な手法を用いて抽出する。
- ・集約化したデータを用いて特定の脳機能を解明するため、シミュレーションにより解析できる手法の開発を目指した研究を実施する。

予 算

(単位：百万円)

	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度	平成27年度
脳科学研究戦略推進プログラム(全体予算)	3,522	3,450	3,434	2,508	2,652
課題G(神経情報基盤) 脳科学研究を支える集的・体系的な情報基盤の構築	357	327	356	352	348

※ 課題Gの予算は、「脳科学研究戦略推進プログラム」全体予算の内数

2

「脳科学研究戦略推進プログラム」(課題G)の体制

PS・PO

立命館大学	三品 昌美 (PS)
東京医科歯科大学	田邊 勉 (PO)

拠点長

名古屋大学	貝淵 弘三
-------	-------

研究グループ

「神経回路機能解析※」グループ

※：26年度より変更(旧)モデル生物グループ

グループリーダー名	参画機関名	参画研究者名
理化学研究所 岡本 仁	理化学研究所 京都大学 名古屋大学 名古屋大学 東京大学 東京大学 東京大学	岡本 仁 松尾 直毅 永井 拓 森 郁恵 河西 春郎 伊藤 啓 榎本 和生

「プロテオミクス」グループ

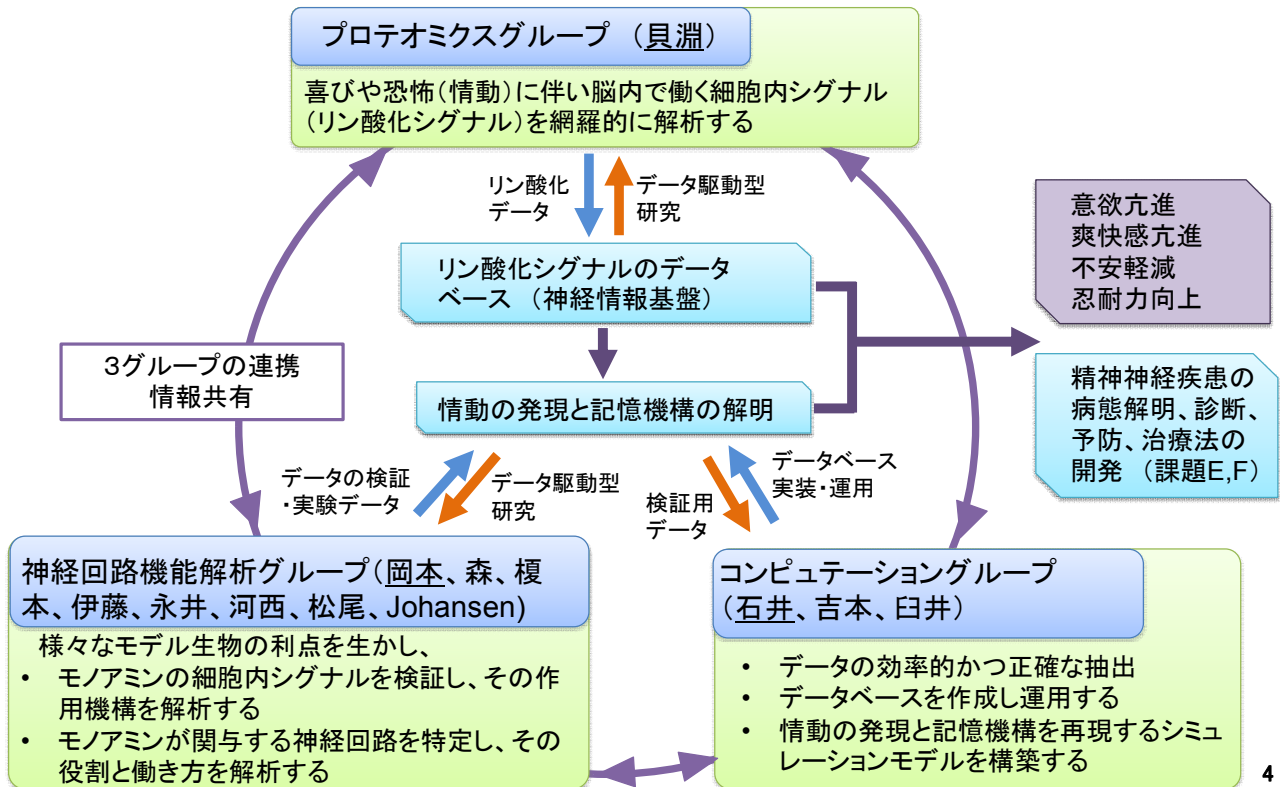
グループリーダー名	参画機関名	参画研究者名
名古屋大学	貝淵 弘三	—

「コンピューテーション」グループ

グループリーダー名	参画機関名	参画研究者名
京都大学 石井 信	京都大学 沖縄科学技術大学院大学 理化学研究所	石井 信 吉本 潤一郎 臼井 支朗

3

課題G: 情動の制御機構を解明するための神経情報基盤の構築



4

事後評価票

(平成28年6月現在)

課題名 脳科学研究戦略推進プログラム 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）
評価結果
(1) 課題の達成状況 ○課題の概要 「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、平成20年度より「脳科学研究戦略推進プログラム」を実施している。 このプログラムのうち、平成23年度から5か年の計画で開始した「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）」では、我が国の脳科学研究を支え、研究者が必要とする情報を提供するため、網羅的・系統的計測により収集したデータから脳機能の解明に必要な最適な手法を用いて抽出し、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た研究を実施する。 情動の制御機構を理解するための情報基盤を構築することを目的とし、関連する神経回路の動作原理や再編を制御するメカニズムの一端を明らかにすることを目標としている。そのため、「神経回路機能解析」、「プロテオミクス」、「コンピューテーション」の3グループが連携し、データ駆動型の研究を遂行する。 各グループの目的は以下の通り。 【プロテオミクスグループ】喜びや恐怖（情動）に伴い脳内で働く細胞内シグナル（リン酸化シグナル）を網羅的に解析する。 【神経回路機能解析グループ】様々なモデル生物の利点を生かし、モノアミンの細胞内シグナルを検証し、その作用機構を解析する。モノアミンが関与する神経回路を特定し、その役割と働き方を解析する。 【コンピューテーショングループ】他のグループと共同して、リン酸化プロテオミクスやコネクトームのデータベースを構築する。さらに、情動の発現と記憶機構を再現するシミュレーションモデルを構築する。 <必要性> 評価項目 科学的・技術的意義 評価基準 精神・神経疾患の克服を目指す研究等の推進 評価結果

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た。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成し、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。

<有効性>

評価項目

新しい知の創出への貢献

研究開発の質の向上への貢献

評価基準

事業の研究成果が、情動の制御機構を理解するための情報基盤とした独創的なものであるか。

評価結果

精神・神経疾患と関わりがある情動に焦点を当て、情動の制御機構を理解するための情報基盤を構築して、関連する神経回路の動作原理や再編を制御するメカニズムの一端を明らかにした。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（KANPHOS）を作成した。

<効率性>

評価項目

計画・実施体制の妥当性

評価基準

目的の達成に向けて、効率的な研究を推進するための適切な実施計画と体制が形成され実施されているか。

評価結果

代表研究者等の研究戦略及びマネジメントにより、定義が難しい「情動の制御機構」の中から「モノアミン（特にドーパミン）による神経制御機構」を選び、研究を遂行した。その目標に対して、研究グループ間での連携が有効に働き、当初の課題を達成した。

さらに、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。課題内での連携が適切に行われるなど代表研究者のマネジメントは適切に行われた。

また、本課題以外の研究者との連携も適切に行われた。

（２）成果

【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】

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 (KANPHOS) を作成した。

【プロテオミクスグループと神経回路機能解析グループ】

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いかにして制御するのか、行動と記憶にいか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。

【神経回路機能解析グループとコンピューティンググループ】

これらの現象を再現する数理モデルを作成し、実験的に検証した。

以上の成果などから当初の目標が達成されたものと判断される。

KANPHOSは、課題終了後に速やかに一般公開する。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に意義深い。

（３）今後の展望

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。

また、線虫やショウジョウバエなどのモデル動物においても哺乳類と同様のリン酸化経路を使用している可能性が示唆されたことから、作成したデータベースを活用しながら神経回路機能の解析に利点を有するモデル動物の研究を行うことで、情動制御機構をはじめとしたヒトの脳機能の解明につながる事が期待される。