

**CREST「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」**  
**研究領域事後評価報告書**

**総合所見**

少子・高齢化社会および高いストレスにさらされる社会を迎えたわが国において、種々の精神・神経疾患に罹患する患者数は増加しその社会的負担は増加の一途を辿っており、精神・神経疾患に対する新しい診断法および治療法の開発に向けた本研究領域の社会的ニーズおよび意義は大きい。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」は戦略目標「精神・神経疾患の診断・治療法開発に向けた高次脳機能解明によるイノベーション創出」の下に、高次脳機能に関わる分子あるいは機能マーカーを探索・同定し、認知・情動の理解、精神・神経疾患の予防・診断・治療に繋がる研究開発を目指し、平成 19 年度に発足した。近年、本邦でも脳科学研究分野の基礎研究において顕著な進展が認められるが、これらの基礎研究を精神・神経疾患の診断・治療につなげる研究開発プロジェクトは少なく、ことに精神疾患を対象とした大型のプロジェクトは本研究領域が初めてであることは高く評価されるべきである。研究課題は、精神・神経疾患領域の代表的疾患から選択されており、バランス良く構成されている。これらの研究課題は主に遺伝子変異や環境因子を付与したモデル動物を活用した分子病態の解明を目指した基礎的な研究が中心であり、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の開発を目指すという本研究領域の目標と合致したものであった。

領域アドバイザーは、臨床・基礎から、精神医学・神経内科学・神経科学・ゲノム科学・脳機能画像の専門家が選ばれており、また、企業研究者もアドバイザーとして参画することにより、実用的側面からのアドバイスが得られたものと評価される。研究総括は採択年度中にサイトビジット、研究代表者との意見交換を行い、領域全体での研究進捗報告会を開催するなど、各研究課題の進捗把握および必要に応じたアドバイス・研究活動の支援などを行っており、研究領域の運営全体はスムーズに行われたと評価できる。

研究成果についてみると、国際的に高い水準にある研究論文が多数発表されており、満足すべき研究成果が挙げられていると評価できる。特に、神経疾患領域における病態仮説に基づいた動物モデルの開発あるいは動物モデルからの新しい病態仮説の提示、それらの知見に基づいた診断法および治療法の提案に至っている点は特筆すべきである。一方で、精神疾患領域においては本邦に限らず世界的にも主要な精神疾患の病態仮説は未だ模索が続いていることから、今後は、本研究領域において提示された病態仮説を明確にするとともに、臨床応用に向けたバイオマーカー等を含む診断法や創薬を含めた新たな治療法の開発が進められることを期待したい。近年、神経科学は著しい進歩を遂げてきたが、脳神経組織において膨大な情報処理を担う複雑な形態学的構造と神経ネットワークの解明は未だ途上にある。そのため個々の精神・神経疾患のいずれを対象としても、分子病態の解明そのものが極めて難易度の高い目標と言わざるを得ない。本研究領域に課せられた 5 年間の研究期間において科学技術イノベーション創出へ貢献することが期待される成果を挙げる

ことは容易ではないことを踏まえて評価がなされるべきである。その中で、新しい技術開発に繋がると客観的に評価される成果が多数得られたことは意義深い。

本研究領域で対象とした精神・神経疾患の多くは、未だ病態機序が明確に解明されておらず、予防・診断・治療も十分に確立されていないことから、アンメット・メディカルニーズの高い疾患領域である。本研究領域が精神疾患および神経疾患と多岐に亘り、それぞれの領域に複数の疾患が包含されることを考慮すると、本研究領域の研究総括には中枢性疾患の基礎・臨床における知識・経験およびリーダーシップが求められた。こうした背景の中で研究総括は、主だった精神・神経疾患を概ね網羅し、それぞれの分野で傑出した業績を挙げてきた研究者を選抜して研究チームを編成した。研究総括が多様な研究課題を対象とするチームを、領域アドバイザーと協力し適切な方向に導き、多数の顕著な成果を達成し、新たな予防・診断・治療の開発につながる基盤を築いた点は高く評価できる。

以上を総括し、本研究領域は総合的に優れていると評価できる。

## I. 研究領域としての成果について

近年、本邦でも脳科学研究分野の基礎研究において顕著な進展が報告されているが、これらの基礎研究を精神・神経疾患の診断・治療につなげる研究開発プロジェクトは少なく、ことに精神疾患を対象とした大型のプロジェクトは本研究領域が初めてであったことは高く評価されるべきである。

### 1. 研究領域としての研究マネジメントの状況

採択された 14 課題には、統合失調症、うつ病、自閉症、PTSD (Post Traumatic Stress Disorder : 心的外傷後ストレス障害)、アルツハイマー病、パーキンソン病、ALS (Amyotrophic Lateral Sclerosis : 筋萎縮性側索硬化症)、ポリグルタミン病など医療ニーズの高い疾患が選択され、課題の構成は精神疾患と神経疾患とでバランスがとれていたと思われる。これらの研究課題は、主に疾患のモデル動物を活用した分子病態の解明を目指した基礎的な研究が中心であり、それらの知見から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の開発を目指すという本研究領域の目標と合致したものであった。神経疾患の分子病態の解明はモデル動物から得られた知見が診断・治療の開発に比較的結びつきやすいが、精神疾患においては遺伝子変異や環境因子を付与したモデル動物を作製したとしても、得られた分子病態の仮説をヒトにおいて実証することは容易でない。精神疾患の診断・治療の開発を目指すには、モデル動物を用いたアプローチにヒトにおける脳機能画像解析や認知科学の手法が加わるとより充実したものになったと思われる。また、てんかん、脳血管障害については罹患者数も多く、精神・神経疾患の両領域にまたがり、社会的に重要な疾患群であることから採択が望まれた。

各研究課題は複数の研究グループから構成されており、研究課題内の共同研究は将来の臨床応用を目指して行われ、研究代表者が基礎研究者である研究チームの場合、臨床医学の研究者を組み合わせたことは、高次脳機能に関わる分子あるいは機能マーカーを探索・同定し、認知・情動の理解や精神・神経疾患の予防・診断・治療に繋がる研究開発を行う

という目標を達成するために重要であり、研究総括の運営方針が適切に反映されていた。研究総括は精神・神経疾患の予防・診断・治療に繋がる研究開発を目指す明確な運営方針を示して領域を牽引し、採択年度中にサイトビジットを行い、研究代表者との意見交換を行い、領域全体での研究進捗報告会を開催するなど、各研究課題の進捗把握および必要に応じたアドバイス・研究活動の支援など、研究領域の運営全体はスムーズに行われた。一方で、研究課題間の共同研究についてみると、個別の疾患を対象とするため、精神疾患、神経疾患の双方にまたがる研究を推進するには乗り越えなければならない課題も多く、本研究領域において実現できなかったのはやむを得ないとも言える。また、採択された研究代表者は、これまでも精神・神経疾患研究領域における研究をリードしてきた研究者が多く、研究費の集中を避けるためにも研究の実行可能性などを見ながら、若手研究者を含め、幅広く研究者を採択するような Feasibility Study をさらに推進しても良かったと思われる。

領域アドバイザーは、臨床・基礎から、精神医学・神経内科学・神経科学・ゲノム科学・脳機能画像の専門家が選ばれており、また、企業研究者もアドバイザーとして参画していることから、実用的側面からのアドバイスが得られたものと評価される。

研究総括および領域アドバイザーが各研究課題の進捗を良く把握し適切なアドバイスを行ったことに対して改めてその努力に謝意を表したい。

以上により、本研究領域の研究マネジメントは優れていたと評価できる。

## 2. 研究領域としての戦略目標の達成に資する成果

### (1) 得られた研究成果の科学技術への貢献

研究チームに所属する 11 名の研究者が国内外の医学賞・科学賞を受賞し、論文発表においても、Cell 誌、Nature 誌各シリーズ、Science 誌、Neuron 誌等の学術誌に研究成果が発表されており、科学技術の進歩に資するという視点で見ると、全体としては、満足すべき研究成果が挙げられていると評価できる。特に、病態仮説に基づいた動物モデルの開発あるいは動物モデルからの新しい病態仮説の提示、それらの知見に基づいた診断法および治療法の提案に至っている点は特筆すべきである。

精神疾患領域では井ノロチームの恐怖記憶不安定化・消去の分子機構解明、貝淵チームの DISC1 (Disrupted-In-Schizophrenia 1) および関連分子の新しい機能解明、宮川チームの immature DG (非成熟歯状回) の精神疾患病態への関与、小島チームの BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor; 脳由来神経栄養因子) プロセッシング異常の難治性うつ病への関与、西川チームの D-セリン/NMDA 系の統合失調症治療への応用、などは精神疾患に対するこれまでとは異なる病態仮説や新たな治療可能性が提示された。また、内匠チームは自閉症の異常として多く見られるヒト染色体領域が重複したマウスモデルを作製し、自閉症患者で見られる神経科学的異常の解析に有用なツールとなる可能性を示した。精神疾患領域においては本邦に限らず世界的にも主要な精神疾患の病態仮説は未だ模索が続いていることから、今後は、本研究領域において提示された病態仮説を明確にするとともに、臨床応用に

向けたバイオマーカー等を含む診断法や創薬を含めた新たな治療法の開発が進められることを期待する。

神経疾患領域では、多くの研究課題が病態仮説から作製した動物モデル、あるいは病態の分子機序の研究結果から具体的治療法が提示された。岩坪チーム、井原チームはγセクレターゼの分子的研究からアルツハイマー病の予防・治療薬に繋がる知見を得た。祖父江チームは ALS の病態メカニズムからそれに関連する分子を標的とした治療法を提示し、貫名チームはポリグルタミン病の原因として異常タンパクの品質管理制御の破綻を明らかにし、本機序を標的とした治療戦略を提示した。

以上により、研究成果の科学技術への貢献については、高い水準にあると評価できる。

## (2) 研究成果の科学技術イノベーション創出への貢献

本研究領域は精神・神経疾患の分子病態の解明を目指したが、そもそも精神・神経疾患においては情報処理を行う高次脳機能の理解が前提となる。近年、神経科学は著しい進歩をとげてきたが、脳神経組織において膨大な情報処理を担う複雑な形態学的構造と神経ネットワークの解明は未だ途上にある。そのため個々の精神・神経疾患のいずれを対象としても、分子病態の解明そのものが極めて難易度の高い目標と言わざるを得ない。従って、本研究領域に課せられた 5 年間の研究期間において、科学技術イノベーション創出へ貢献することが期待される卓越した成果、技術的・社会的に大きなインパクトが期待できる成果を挙げることは容易ではないことを踏まえて評価がなされるべきである。

本研究領域の研究課題において、画期的な科学技術イノベーション創出へ貢献するには研究の継続とさらなる成果の積み重ねが必要であるが、研究のイノベーション・新しい技術開発に繋がると客観的に評価できる成果が多数得られた。井ノ口チームは恐怖記憶の不安定化・消去過程の分子的機序解明においてシナプスタグ仮説など画期的な仮説を提唱しただけではなく、海馬神経新生促進の重要性およびそれに基づく ω3 脂肪酸の有効性を臨床において検証しつつあり大きなインパクトを与えた。小島チームが作製した BDNF プロセッシング異常マウスはうつ病の BDNF 仮説の新しい展開を提示し得る研究ツールとしても使用可能であり、BDNF および pro-BDNF の測定法など、臨床応用を目指した評価方法を作製した。加藤チームはオキシトシンの有効性を脳画像による脳機能異常改善の面からも検証しており、また、西川チームは D-セリン代謝に関する基礎的知見から、統合失調症治療における創薬標的の提示だけでなく、D-サイクロセリンを用いた臨床研究まで着手した。岩坪チームはケミカルバイオロジー的手法によりγセクレターゼ阻害剤・モジュレーターの結合部位を同定するとともに、in house の化合物ライブラリーからアカデミア発の新規骨格を持つγセクレターゼ阻害剤・モジュレーターを同定し Notch シグナルの抑制を回避した特異的γセクレターゼ阻害剤の Rational drug design(理論的薬物設計)の方策を示した。さらに、BACE1(β-site APP Cleaving Enzyme1)阻害薬の医師主導治験に繋がる作用機序解明も実施しており、この研究チームの取り組みは今後のアカデミアからの産業界へのより実現可能な研究成果発信という点でも意義深い。

本研究領域において対象とされた精神・神経疾患の病態研究と治療法開発を目標とする研究領域では、短期的に有望と思われる研究シーズに注目した成果を求めるべきではなく、地道に高次脳機能の基礎的研究を推進し、その成果に基づいて病態の進行を阻止するための治療法開発を着実に進める必要があると考えられる。

以上により、研究成果の科学技術イノベーション創出への貢献については、高い水準にあると評価できる。

## II. 研究領域の活動・成果を踏まえた今後の展開等についての提言

### 1. 本研究領域の活動や成果を、科学技術の進歩へと展開させるための方策

本研究領域は精神・神経疾患の予防・診断・治療に繋がる研究開発が目標であり、そのためには高次脳機能に関わる分子あるいは機能マーカーを探索・同定し、認知・情動を理解することが必要であった。しかしながら、多くの精神・神経疾患の病態が未だ仮説の域に留まっていることから、精神・神経疾患領域研究のみならず、異なる研究手法を専門とする神経科学の他の分野に対して、本研究領域の研究成果を十分に波及させることは容易ではない。本研究領域の活動や成果を科学技術の進歩へと展開させるためには、新しく提示された病態仮説を今後、精神・神経疾患の患者を対象に時間をかけて着実に検証して行くことが求められる。そのためには、例えば幻覚や抑うつといった認知・情動障害を動物モデルで再現することの困難さに向き合うことから始めなければならない。

近年、霊長類を用いた動物モデルの作成手法が進展していることから、霊長類を用いた精神・神経疾患の研究は、より患者の病態に近づくことが期待される。しかし、霊長類は齧歯類と比較して相対的にヒトに近いと言えるが、それでも問題をすべて解決できるわけではない。精神・神経疾患の死後脳を用いる研究手法は様々な制約を伴うことから、患者の末梢組織から直接に生物モデルが構築できる iPS 細胞を用いる手法は、本研究領域の活動や成果を科学技術の進歩へと発展させる大きなブレークスルーになりうる可能性があると考えられる。

### 2. 本研究領域の活動や成果を、社会還元や産業化・実用化に向けて実現させるための方策

①高いストレスにさらされ、少子・超高齢化に突入する我が国においては、就学・就労の場や育児・介護における様々な問題の解決が必要とされることから、本研究領域の精神・神経疾患の予防・診断・治療の開発に繋がる成果を精神保健の専門スタッフに提供することにより、自閉症圏を含む発達障害の理解は育児・就学の現場、うつ病を含む気分障害の理解は産業精神衛生の現場、認知症を含む老年期精神障害の理解は介護の現場、において多くの対処困難な問題に向き合うための貴重な指針を提供できると考えられる。

②この十数年間、精神・神経疾患の新規機序治療薬の開発は、残念ながら本邦の製薬企業のみならず世界のメガファーマにおいてさえ停滞している。本研究領域の活動や研究成果は、統合失調症の治療薬である非定型抗精神病薬や認知症の治療薬である抗コリンエステラーゼ阻害薬を超える創薬のシーズとなりうる可能性を持っていると考えられる。さら

に本研究領域が目指した認知・情動等の高次脳機能の理解は、精神・神経疾患の予防・診断・治療のみならず医工学、情報科学、人文科学等の多岐にわたる領域の発展にも多大な影響を与えてきた。本研究領域の活動や成果を、社会還元や産業化に向けて実現させるためには、今後、医工学、情報科学、人文科学等の領域の研究グループと神経科学の研究者が活動や研究成果を共有し、創薬シーズを見いだすことが求められる。

### 3. その他の提言

①評価資料に示されている代表論文および実績報告の中で示されている成果論文の中には他研究グループとの共著も多く見られ、評価を困難にしていることも事実であり、本研究領域の成果と他の研究助成の成果を明確にすることも必要である。

②科研費や厚労科研費等により行われる個別の疾患病態解明を目指した研究では実施しにくい CREST でなければ実現できない共同研究、例えば精神疾患、神経疾患の双方にまたがる研究などが実施できればさらに望ましかったのではないかと思われる。

③根治的治療法の開発という目標から見れば、本研究領域で対象とされた疾患研究は、いずれも未だ道半ばであるが、短期的な成果のみで評価することなく長期的展望に立った継続的な取り組みが必要な分野である。重要な疾患に対する中長期的展望に立った研究は不可欠であり、地道な基礎研究を支援する本研究領域のような事業が今後も継続されることを切に望みたい。

以上