

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名：精神の表出系としての行動異常の統合的研究
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

内匠 透 ((独)理化学研究所脳科学総合研究センター シニアチームリーダー)

主たる共同研究者

山本 義春(東京大学教育学研究科 教授)

鈴木 秀典(日本医科大学大学院医学研究科 教授)

3. 事後評価結果

○総合評価コメント:

自閉症ヒト型モデル (patDp/+) は自閉症動物モデルとして注目されている。本研究においては、その行動異常の原因を明らかにする目的で電気生理学的、形態的解析を行い、セロトニン系の異常、興奮性・抑制性のインバランスと感覚刺激に対する異常反応を見出した。また、小脳の機能異常に関してはシナプス可塑性や刈り込みの障害を明らかにした。

本マウスに出生直後から一定期間 SSRI を投与すると、成長後に社会行動の改善が見られることを明らかにした。また、無麻酔下での fMRI により、本マウスでは他者認識にかかわる嗅覚系回路に異常があることを見出した。さらには、スパインダイナミクス異常の分子メカニズムを解明するために、体系的に重複領域の各遺伝子を導入し 2 光子顕微鏡を用いた *in vivo* イメージングで解析した結果、Necdin が最も顕著なスパインダイナミクスの変化を示すことを明らかにした。

一方、気分障害モデルでは、概日リズム周期の短縮、リン酸化 GSK3 β の変動をエンドフェノタイプとして見出した。それらを結びつける GSK3 β の標的として、時計タンパク質 PER2 と機能的リン酸化部位を同定した。

以上のような多くの成果を本研究チームが提示できたことは、CREST として研究を支援した意味を十分持つものと考えられる。一方、今後はヒト症例での検証や責任ゲノム領域の解析などが必要になると思われる。神経科学としては高く評価できるため、この成果をいかに診断・治療につなげて行くか今後の展開が期待される。

英文原著論文は件数的にはやや物足りないものの、top journal を含みその quality は高い。国際学会招待講演も多く行われており、妥当と考える。

研究代表者が研究期間内に研究機関を移動したことに伴う、セットアップのやり直しなどに予定外の時間をとられたことから、一部研究計画の進捗に遅れが生じたが、最終年度にその遅れを取り戻しつつある。