

# 脳PRO

研究者要覧

## 課題 F 健康脳

精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究

Field F Integrated Research on Neuropsychiatric Disorders



文部科学省

脳科学研究戦略推進プログラム

Strategic Research Program for Brain Sciences  
Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology - Japan



# CONTENTS

## 脳科学研究戦略推進プログラムについて About Strategic Research Program for Brain Sciences

背景と概要 Background & Outline .....	Page 1 ~ 3
体制図 Organization Chart .....	Page 4

## 課題 F について About Field F

体制図 Organization Chart .....	Page 5
概要 Outline .....	Page 6
発達障害研究チーム Research Team for Developmental Disorders .....	Page 7
うつ病等研究チーム Research Team for Mood Disorders .....	Page 8
脳老化研究チーム Research Team for Brain Aging .....	Page 9

## 課題 F メンバー Members of Field F

### 発達障害研究チーム Research Team for Developmental Disorders

尾崎 紀夫 (名古屋大学) OZAKI, Norio (Nagoya University) .....	Page 10
東田 陽博 (金沢大学) HIGASHIDA, Haruhiro (Kanazawa University) .....	Page 11
山末 英典 (東京大学) YAMASUE, Hidenori (The University of Tokyo) .....	Page 12
西森 克彦 (東北大学) NISHIMORI, Katsuhiko (Tohoku University) .....	Page 13
森 則夫 (浜松医科大学) MORI, Norio (Hamamatsu University School of Medicine) .....	Page 14
片山 泰一 (大阪大学) KATAYAMA, Taiichi (Osaka University) .....	Page 15
佐藤 真 (福井大学) SATO, Makoto (University of Fukui) .....	Page 16
松本 直通 (横浜市立大学) MATSUMOTO, Naomichi (Yokohama City University) .....	Page 17
山川 和弘 (理化学研究所) YAMAKAWA, Kazuhiro (RIKEN) .....	Page 18

### うつ病等研究チーム Research Team for Mood Disorders

山脇 成人 (広島大学) YAMAWAKI, Shigeto (Hiroshima University) .....	Page 19
銅谷 賢治 (沖縄科学技術大学院大学) DOYA, Kenji (Okinawa Institute of Science and Technology Graduate University, OIST) .....	Page 20
須原 哲也 (放射線医学総合研究所) SUHARA, Tetsuya (National Institute of Radiological Sciences, NIRS) .....	Page 21
福田 正人 (群馬大学) FUKUDA, Masato (Gunma University) .....	Page 22
齊藤 延人 (東京大学) SAITO, Nobuhito (The University of Tokyo) .....	Page 23
山形 弘隆 (山口大学) YAMAGATA, Hirotaka (Yamaguchi University) .....	Page 24
岩田 仲生 (藤田保健衛生大学) IWATA, Nakao (Fujita Health University) .....	Page 25
高橋 篤 (理化学研究所) TAKAHASHI, Atsushi (RIKEN) .....	Page 26
吉岡 充弘 (北海道大学) YOSHIOKA, Mitsuhiko (Hokkaido University) .....	Page 27

### 脳老化研究チーム Research Team for Brain Aging

武田 雅俊 (大阪大学) TAKEDA, Masatoshi (Osaka University) .....	Page 28
朝長 毅 (医薬基盤研究所) TOMONAGA, Takeshi (National Institute of Biomedical Innovation, NIBIO) .....	Page 29
柳澤 勝彦 (国立長寿医療研究センター) YANAGISAWA, Katsuhiko (National Center for Geriatrics and Gerontology, NCGG) .....	Page 30
角田 達彦 (理化学研究所) TSUNODA, Tatsuhiko (RIKEN) .....	Page 31
井原 康夫 (同志社大学) IHARA, Yasuo (Doshisha University) .....	Page 32
高島 明彦 (国立長寿医療研究センター) TAKASHIMA, Akihiko (National Center for Geriatrics and Gerontology, NCGG) .....	Page 33
祖父江 元 (名古屋大学) SOBUE, Gen (Nagoya University) .....	Page 34
永井 義隆 (国立精神・神経医療研究センター) NAGAI, Yoshitaka (National Center of Neurology and Psychiatry, NCNP) .....	Page 35



## 脳科学の2つの意義

## ■ 科学的意義

脳科学研究の成果は多くの自然科学に波及効果をもたらし、また人文・社会科学と融合した新しい人間の科学を創出するなど、これまでの科学の枠組みを変える可能性を秘めています。

## ■ 社会的意義

現代社会は少子高齢化、生活様式の多様化・複雑化が進み、心身ともに様々な問題を抱える人が著しく増えてきています。一方、脳科学研究は近年めざましい発展を遂げており、医療・福祉の向上に最も貢献できる研究分野の一つです。将来的には教育等における活用も期待されています。

## 「脳科学研究戦略推進プログラム(脳プロ)」発足の経緯

このような2つの意義を背景に、**脳科学委員会**における議論を踏まえ、文部科学省は平成20年度より「脳科学研究戦略推進プログラム(脳プロ)」を開始いたしました。

脳プロは、「社会に貢献する脳科学」の実現を目指して、特に重点的に推進すべき政策課題を選定し、その課題解決に

向けて、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プログラムです。

脳プロでは、それぞれの課題を担当するプログラムディレクター、プログラムオフィサーの指導・助言の下、研究を進めています。

## 脳科学委員会

平成19年10月、文部科学大臣が科学技術・学術審議会に対し、「長期的展望に立つ脳科学研究の基本的構想及び推進方策について」を諮問。

これを受け、同審議会の下に「脳科学委員会」を設置。我が国における脳科学研究を戦略的に推進するため、その体制整備の在り方、人文・社会科学との融合、更には大学等に

おける研究体制等を議論し、平成21年6月に第1次答申「長期的展望に立つ脳科学研究の基本的構想及び推進方策について」を取りまとめた。

本答申では、**重点的に推進すべき研究領域等**を設定し、社会への明確な応用を見据えて対応が急務とされる課題について、戦略的に研究を推進することを提言。

## ○ 重点的に推進すべき研究領域等

## 脳と心身の健康 (健やかな人生を支える脳科学)

睡眠障害の予防、ストレスの適切な処理、生活習慣病等及び精神・神経疾患の発症予防・早期診断などに資する研究

## 脳と情報・産業 (安全・安心・快適に役立つ脳科学)

脳型情報処理システムや脳型コンピューターの実現、脳内情報機序の解明を通じた技術開発により社会へ貢献

## 基盤技術開発

他の研究分野にも革新をもたらす基盤技術開発により、我が国における科学技術全体の共通財産を構築

## ○ 脳プロの実施課題

生涯  
健康脳

## 課題E

心身の健康を維持する脳の分子基盤と環境因子

健康脳

## 課題F

精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究

BMI  
技術

## BMI 技術

BMI技術を用いた自立支援、精神・神経疾患等の克服に向けた研究開発

霊長類  
モデル

## 霊長類モデル

霊長類モデル動物の創出・普及体制の整備

神経情報  
基盤

## 課題G

脳科学研究を支える集約的・体系的な情報基盤の構築

## 実施課題について



生命倫理

### 生命倫理等に関する課題の解決に関する研究

実施機関：東京大学

精神・神経疾患の発症のメカニズムを解明する研究を含む本事業全体の研究を促進するに当たり、倫理的・法的・社会的課題に対する注意深い検討が不可欠であり、新たな問題等を解決するための研究を平成23年度より実施

健康脳

### 精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究

精神・神経疾患（発達障害、うつ病等、認知症）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開発を実施

生涯健康脳

### 心身の健康を維持する脳の分子基盤と環境因子

心身の健康を支える脳の機能や健康の範囲を逸脱するメカニズム等を「分子基盤と環境因子の相互作用」という視点で解明するための研究開発を実施

BMI技術

### BMI技術を用いた自立支援、精神・神経疾患等の克服に向けた研究開発

BMI技術を用いて、身体機能の回復、代替・補完や精神・神経疾患の革新的な診断・治療・予防法につながる研究開発を実施

BMI：ブレイン・マシン・インターフェース。  
Brain（脳）とMachine（機械）を相互につなぐ技術です。

霊長類モデル

### 霊長類モデル動物の創出・普及体制の整備

脳科学研究や創薬を推進する基盤強化のため、利用者のニーズの高い精神・神経疾患に対するモデルマウスセットの遺伝子改変等による創出及び低コストでの供給を可能とする普及体制の整備

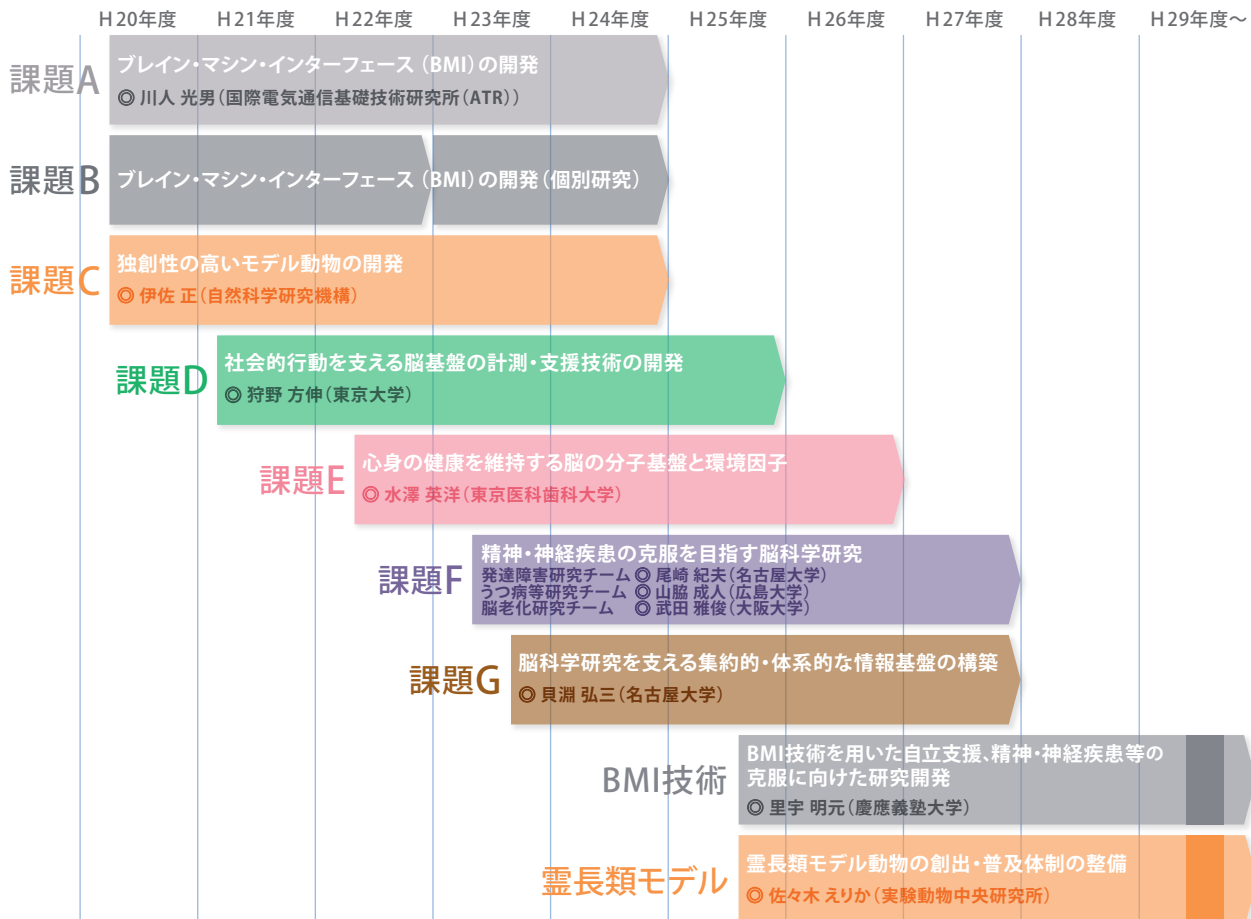
神経情報基盤

### 脳科学研究を支える集約的・体系的な情報基盤の構築

複雑かつ多層な脳機能を解明するため、様々なモデル動物から発生する多層情報を集約化・体系化した情報基盤の構築を目指した研究を実施



## 脳プロの歩み



社会に貢献する脳科学の実現を目指す

◎：拠点長

As our society is graying and increasing its diversity and complexity, the societal expectations for the brain science are growing. People look forward to this field as a key to solving various problems confronting modern society.

"Strategic Research Program for Brain Sciences (SRPBS)" was launched in fiscal 2008, based on the proposal by the Brain

#### Brain Science Committee

In October 2007, MEXT Minister requested the report "Long-term Vision and Promotion Measures for Brain Science Research" to the Council for Science and Technology.

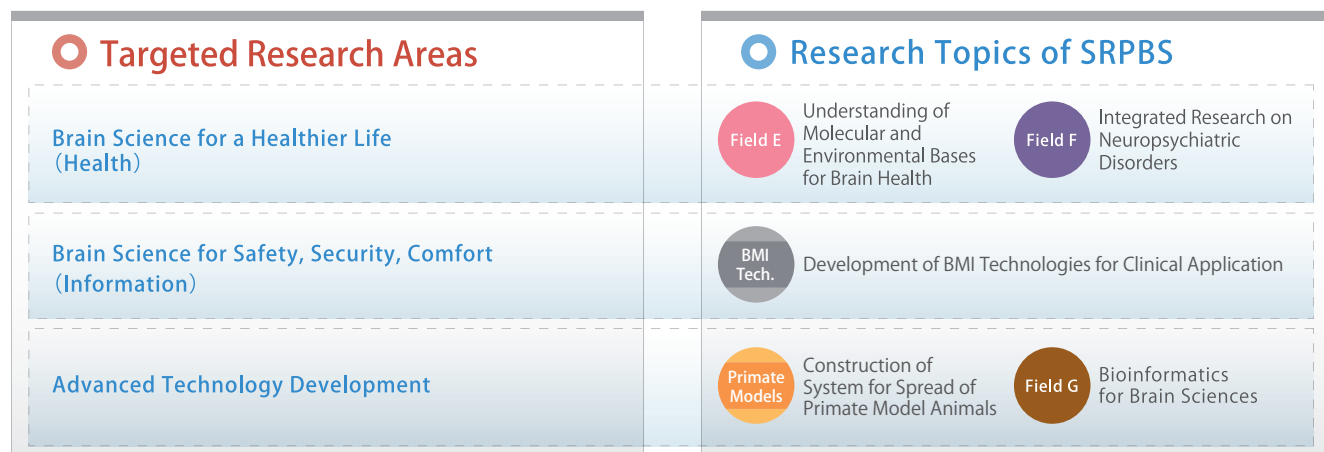
As a result, the Brain Science Committee was formed within the Council, and deliberations are being conducted by the Committee in

Science Committee of the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology.

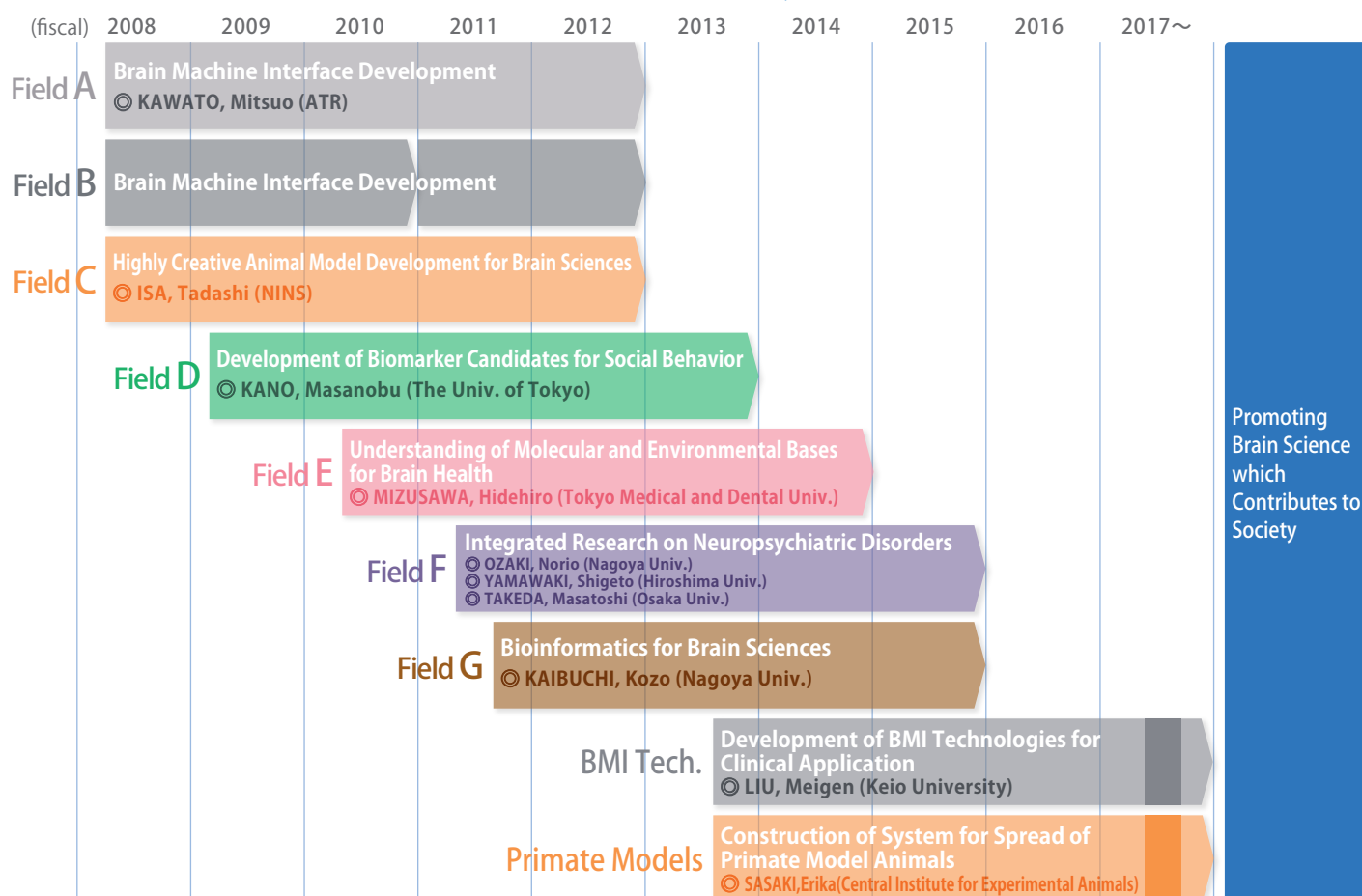
The objective of this program is to strategically promote brain science research that aims at passing and returning the benefits of research results to society as a whole.

preparation for a draft response. In Initial Report prepared in June 2009 by the Council, topic areas which require a more concentrated effort, especially those of great significance for society.

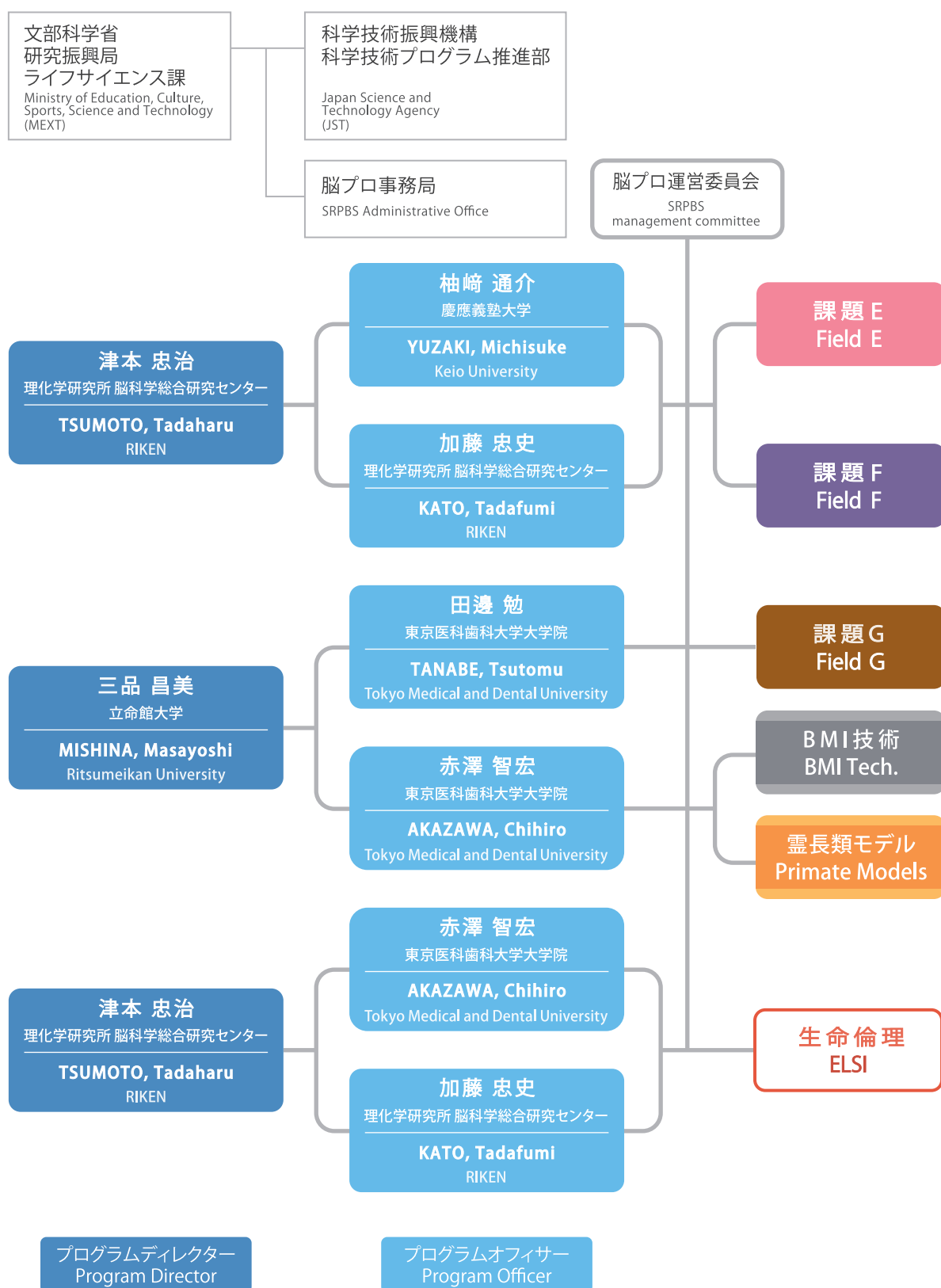
Research topics are being sought in strategic areas which address challenging policy issues.



### SRPBS History



◎: Field Leader



## PD・PO

Program Director, Program Officer

プログラムディレクター  
Program Director

津本 忠治  
TSUMOTO, Tadaharu



プログラムオフィサー  
Program Officer

加藤 忠史  
KATO, Tadafumi



プログラムオフィサー  
Program Officer

柚崎 通介  
YUZAKI, Michisuke



## 発達障害研究チーム

Research Team for  
Developmental Disorders

名古屋大学 Nagoya Univ.

尾崎 紀夫（拠点長）  
OZAKI, Norio (Field Leader)

金沢大学 Kanazawa Univ.

東田 陽博  
HIGASHIDA, Haruhiro

— 東京大学 The Univ. of Tokyo

山末 英典  
YAMASUE, Hidenori

— 東北大学 Tohoku Univ.

西森 克彦  
NISHIMORI, Katsuhiko

浜松医科大学 Hamamatsu Univ. Sch. of Med.

森 則夫  
MORI, Norio

— 大阪大学 Osaka Univ.

片山 泰一  
KATAYAMA, Taiichi

— 福井大学 Univ. of Fukui

佐藤 真  
SATO, Makoto

横浜市立大学 Yokohama City Univ.

松本 直通  
MATSUMOTO, Naomichi

— 理化学研究所 RIKEN

山川 和弘  
YAMAKAWA, Kazuhiro

## うつ病等研究チーム

Research Team for  
Mood Disorders

広島大学 Hiroshima Univ.

山脇 成人（拠点長）  
YAMAWAKI, Shigeto (Field Leader)

— 沖縄科学技術大学院大学 OIST

銅谷 賢治  
DOYA, Kenji

— 放射線医学総合研究所 NIRS

須原 哲也  
SUHARA, Tetsuya

群馬大学 Gunma Univ.

福田 正人  
FUKUDA, Masato

— 東京大学 The Univ. of Tokyo

齊藤 延人  
SAITO, Nobuhito

— 山口大学 Yamaguchi Univ.

山形 弘隆  
YAMAGATA, Hirotaka

藤田保健衛生大学 Fujita Health Univ.

岩田 仲生  
IWATA, Nakao

— 理化学研究所 RIKEN

高橋 篤  
TAKAHASHI, Atsushi

北海道大学 Hokkaido Univ.

吉岡 充弘  
YOSHIOKA, Mitsuhiro

## 脳老化研究チーム

Research Team for  
Brain Aging

大阪大学 Osaka Univ.

武田 雅俊（拠点長）  
TAKEDA, Masatoshi (Field Leader)

— 医薬基盤研究所 NIBIO

朝長 毅  
TOMONAGA, Takeshi

— 国立長寿医療研究センター NCGG

柳澤 勝彦  
YANAGISAWA, Katsuhiko

— 理化学研究所 RIKEN

角田 達彦  
TSUNODA, Tatsuhiko

同志社大学 Doshisha Univ.

井原 康夫  
IHARA, Yasuo

— 国立長寿医療研究センター NCGG

高島 明彦  
TAKASHIMA, Akihiko

名古屋大学 Nagoya Univ.

祖父江 元  
SOBUE, Gen

— 国立精神・神経医療研究センター NCNP

永井 義隆  
NAGAI, Yoshitaka



## 使命・目的

## 「精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究」

近年、長期休職や自殺により大きな社会負担となっているうつ病を始めとする精神疾患や、生涯にわたり職業生活を困難にする自閉症などの発達障害が増加し、社会問題となっています。さらに、急速な高齢化社会の進行に伴い、QOL（生活の質）を損ない、介護を要する認知症等の精神・神経疾患も大きな社会問題となりつ

つあります。こうした社会的背景の下、脳科学研究が果たすべき役割は、過去に比して著しく高まっています。

そのため、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げるための研究を更に推進することが極めて重要です。

## 研究推進体制について

脳プロ課題 F では、精神・神経疾患のうち発達障害、うつ病、認知症等を主なターゲットとして 3つの研究チームを構成し、これらの発症メカニズムの解明や、早期診断、治療、予防法の開発を目指します。

## ○ 発達障害研究チーム

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

## ○ うつ病等研究チーム

うつ病・双極性障害を含む気分障害等の病因を分子・細胞・システムレベルで解明

## ○ 脳老化研究チーム

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

## Mission, Objectives

## Integrated Research on Neuropsychiatric Disorders

Recently, increased prevalence of depression and related mental disorders or autism and related developmental disorders has become a large social problem. Depression causes large social burden by long term absence from work and death by suicide. Autism hampers occupational life throughout the life. In addition, accompanied by the rapid progress of aging of the society, increase of dementia and related neuropsychiatric disorders has also become a large social problem. Dementia

causes loss of quality of life (QOL) and increased need for nursing care. Under such social background, the role that brain science research should play is increasing compared with the past.

Thus, it is extremely important to promote a research to elucidate the pathogenetic mechanisms of neuropsychiatric diseases and to promote the development of early diagnosis, treatment, and prevention methods.

## Summary of Research Promotion Organization

With the Strategic Research Program for Brain Sciences Field F, "Integrated Research on Neuropsychiatric Disorders", we formed three research teams as a main target among neuropsychiatric disorders; developmental disorders,

mood disorders and dementia. We aim at elucidation these mechanisms of pathogenesis and establishment of early diagnosis, treatment and preventive methods.

## ○ Research Team for Developmental Disorders

Elucidation of biological factors and pathogenic mechanism involved in developmental disorders from infancy to early childhood

## ○ Research Team for Mood Disorders

Understanding the molecular, cellular and neurocircuitry mechanism underlying pathophysiology of mood disorders

## ○ Research Team for Brain Aging

Elucidation of mechanisms of deviation of brain health and abnormal aging by genetic backgrounds

発達障害研究チームの目的は自閉症スペクトラム障害（autism spectrum disorder: ASD）を含めた発達障害の病因・病態を解明し、診断法・介入法を開発することにあります。ASDは社会的コミュニケーションや社会的相互作用の障害、行動・興味・活動の限局された反復的な様式を特徴とします。有病率は約1%と報告されています。自閉症の介入プログラムは必ずしも有効ではなく、生物学的指標に基づく診断技術も確立されていません。本研究チームはこれら医学的な課題に応える責務を担います。

発達障害の発症に遺伝要因が強く関与することから、発症に強い影響を与える変異の同定が重要です。ASDが知的障害・てんかん・統合失調症と合併し、病因・病態上も重複することに着目して、名古屋大学はゲノムコピー数変異解析から発症に関わる遺伝子を同定し、細胞生物学的手法と遺伝子改変モデルの行動解析によって病因・病態の解明を目指します。また、横浜市立大学はレット症候群やてんかん合併例の全エクソシーケンシング解析から

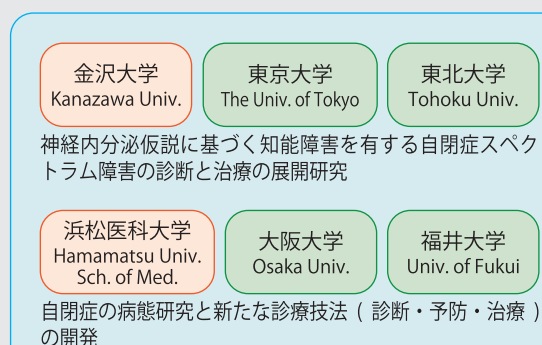
発症に関わる遺伝子を同定します。理化学研究所は横浜市立大学と連携し、同定した変異の動物モデルを作成し、細胞から行動レベルまでの包括的な解析を実施します。浜松医科大学は注視点追跡装置や末梢血中の脂質代謝異常に着目した診断法の開発、 $\gamma$ リノレン酸やオキシトシンを用いた治療法の開発を実施します。同時にPETを用いて脳内ミクログリアやセロトニントランスポーター密度を検討します。大阪大学はセロトニントランスポーターの膜移行に関する分子機序の解析、福井大学はオキシトシンを用いた治療法の確立とその分子メカニズムの検討、さらにデュアルfMRIを用いた病態研究を実施します。金沢大学は東京大学、浜松医科大学、福井大学と共同でオキシトシンを用いた治療法の開発を進め、脳磁計（MEG）を用いた検討も実施します。東北大学はオキシトシンやその受容体を欠損したマウスを用い、ASDの分子病態やオキシトシンの作用メカニズムの解明を目指します。

The purpose of "Research Team for Developmental Disorders" is to elucidate pathogenesis and pathophysiology of developmental disorders including autism spectrum disorders (ASD), and develop diagnostic and intervention methods. ASD is characterized by impaired social communication/ interaction and by restricted, repetitive patterns of behavior, interests, or activities. Prevalence is reported to be around 1%. Autism intervention programs are not always effective and diagnostics based on biological marker have not been established. The research team has responsibility to solve these medical problems.

Because genetic factors are associated with the onset of developmental disorders, it is important to identify genetic variants with large effect. Considering comorbidity between ASD and intellectual disability, epilepsy, schizophrenia and overlap in pathogenesis and pathophysiology among them, Nagoya University conducts genome wide copy number variants screening to identify relevant genes and eventually elucidate pathogenesis and pathophysiology using cell biological models and genetically engineered animals. Yokohama City University conducts whole exome sequencing

for autistic patients comorbid with Rett syndrome or epilepsy, and identify disease-associated genes. RIKEN in collaboration with Yokohama City University, are developing animal models based on genetic findings and analyze them comprehensively from cellular to behavioral level. Hamamatsu University School of Medicine tries to apply eye tracker and abnormality of lipid metabolism for diagnosis and develop  $\gamma$ -linoleic acid or oxytocin-based therapy. At the same time, they examine activation of microglia and binding of serotonin transporters by positron emission tomography (PET). Osaka University explore the molecular mechanism for membrane trafficking of serotonin transporters, while University of Fukui is trying to establish oxytocin therapy, exploring molecular mechanism of their effectiveness and conduct pathophysiological study using dual function MRI. Kanazawa University is also involved in development of oxytocin therapy in collaboration with The University of Tokyo, Hamamatsu University School of Medicine and University of Fukui and conduct magnetoencephalography (MEG) study. Tohoku University aims to clarify molecular mechanism of ASD and mechanism of action of oxytocin using oxytocin/oxytocin receptor-deficient mouse.

### チーム編成と研究テーマ Team Formation



名古屋大学  
Nagoya Univ.

自閉症スペクトラム障害（ASD）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：多面発現的效果を有するゲノムコピー数変異（CNV）に着目して

横浜市立大学  
Yokohama City Univ.

理化学研究所  
RIKEN

発達障害に至る分子基盤の解明

うつ病、双極性障害等の気分障害総患者数は100万人を突破し、年間3万人を超える自殺や長期休職の要因となっており、その経済的損失は2.7兆円と試算されています。脳科学研究に基づいた気分障害の病態解明及び客観的診断法と新規治療法の開発は国家的課題の1つとなっています。本研究プロジェクトでは、我が国を代表する気分障害研究チームにより、気分障害患者サンプルを用いて、重要な環境要因との相互作用を加味した全ゲノム解析法で新規関連分子の同定を行うとともに、うつ病の発症や臨床特性に関連するバイオマーカーの探索を行います。また、未治療うつ病患者を対象とした機能的MRIなどの脳機能画像解析を行い、うつ病の抑うつ気分や意欲低下などの症候に関連する神経回路異常を特定し、

ゲノム・バイオマーカーとの相関解析により、その神経回路部位における分子病態の関連性を検討します。

一方、うつ病の意欲低下などの症候モデル動物、双極性障害や難治性うつ病のモデル動物を用いた分子病態解析や行動解析などを行い、気分障害患者における神経回路-分子病態異常と比較し、検証します。

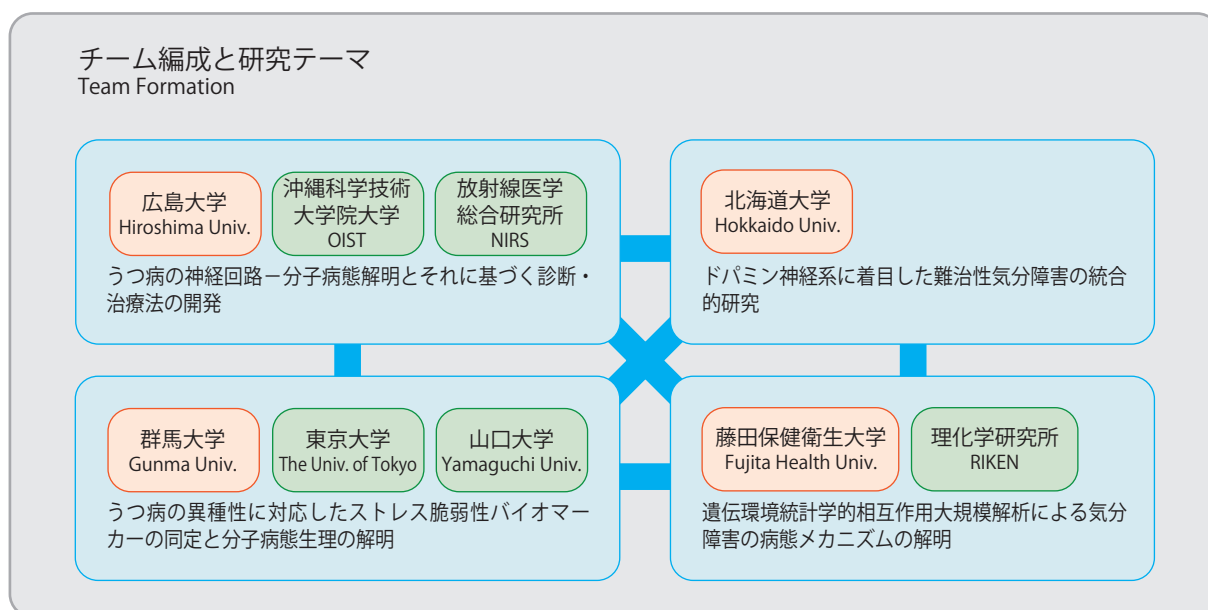
研究期間の後半では、うつ病患者から得られた多様なデータを機械学習により統合的にパターン解析し、脳科学に基づく客観的診断法の確立を試みます。さらに神経回路-分子病態に基づく治療薬や、新規の非薬物療法としてニューロフィードバック法を用いた自己認知行動治療法の開発に資する研究へと展開します。

The number of patients with mood disorders such as depression or bipolar disorder has exceeded one million. The increasing of the patients is a contributing factor for over 30,000 suicide victims a year and a large number of long-term absences from work in Japan, and is causing the estimated economic loss of 2.7 trillion yen. In this situation, understanding the biological mechanism underlying the pathophysiology of mood disorder and developing an objective diagnostic tool and a novel treatment should be considered as one of national priorities. The purposes of this project by the leading research team on mood disorder in Japan are to identify the associated molecule in genome-wide analysis including an interaction with crucial environmental factors and to search biomarkers predicting for onset and clinical phenotypes of depression by using biological samples from mood disorder patients. We also aim to identify abnormal neural networks associated with symptoms of depression such as depressive mood and anhedonia with neuroimaging techniques such as functional magnetic resonance imaging (fMRI) in the untreated patients

with depression and to investigate the association between the molecular pathophysiology and the neural networks by using the imaging genomics.

At the same time we perform the molecular pathophysiological and behavioral analyses using animal models with depression, bipolar disorder and refractory depression, and compare them for verification with the abnormal neural circuit and molecular pathophysiology in the patients with mood disorder.

At a later stage of this research, performing the integrated pattern analysis of various data obtained from the patients by machine learning techniques, we try to establish an objective diagnostic classification based on the neuroscience of depression. We finally attempt to conduct the research leading to the development of a novel therapeutic drug based on the molecular pathophysiology, and/or a self-cognitive behavioral therapy as an innovative non-pharmacological treatment by using a neurofeedback method.



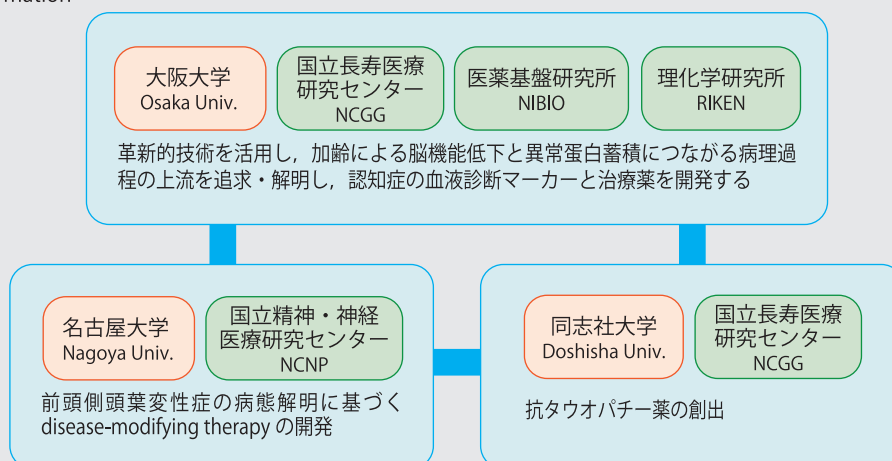
加齢による脳機能低下や認知症の分子基盤として各種の異常蛋白蓄積はそれぞれを特徴付ける知見ですが、それらの病理学的意義については議論が多く、異常蛋白蓄積をターゲットとした現在の根本治療法開発のみでは不十分です。例えば、アミロイド $\beta$ に対する disease modifying therapy はいくつか開発されましたが、現在までのところどれも臨床的には成功していません。この理由として、治療時期が不適切でもっと早期に治療する必要があるということと、もっと根本原因にアプローチすべきであるということが議論されています。そこで本研究では、異常蛋白蓄積過程の「下流」ではなく、異常蛋白蓄積過程のより「上流」を追求しこれを解明することを目的とします。つまり、アミロイド $\beta$  42 産生調節因子の関与、アミロイド、タウ、その他の異常蓄積蛋白の重合過程における脂質やその他蛋白の関与のメカニズム、遺伝子背景の関与など、異常蛋白蓄積の「上流」を解析することが大切と考えています。そこで、「アミロイド $\beta$  42 産生機構の解析」としてアミロイド $\beta$  42 産生比率の発症前

変化を捉えて制御する機序を同定し、APL1  $\beta$ , APL2  $\beta$ などの血液中のバイオマーカーを確立することを目指しています。また、「異常蛋白凝集機構の解析」として、アミロイドの凝集における神経細胞膜が構成する微小環境の果たす役割を解明し、凝集を有効に阻害する薬剤の開発を進めます。「タウ修飾機構の解析」としてアポトーシス関連蛋白と修飾型タウとの相互作用、タウを基質とする新規キナーゼ、タウの分解過程について検討し、タウ病理に関連する新規バイオマーカーの確立及び創薬に向けた研究を行います。最後に、「脳機能低下に關与する遺伝子群の解析」としては異常蛋白蓄積を規定する遺伝子として KLC1 のスプライシングバリエーションなどの認知機能低下における役割を解明することにより、異常蛋白蓄積の「上流」における遺伝子と環境因子との相互作用を明らかにすることを目指しています。全体としては革新的技術を有する機関と協力して、認知症の診断・治療の新戦略を遂行しようとしています。

Abnormal protein accumulation is one of molecular bases for brain aging and dementia disease, however the pathological meanings are still obscure. And the current therapeutics targeting to only abnormal protein accumulation, are insufficient. For example, some disease modifying therapies for amyloid  $\beta$  have been already developed, while no one is clinically successful until now. It is thought that the patients were treated at inappropriate time, and that therapies should have been carried out at a more early stage. And more primary targets rather than amyloid itself, might be more useful for therapeutics. Therefore, in this study, we aim to elucidate the mechanisms of “upper stream” of abnormal protein accumulation, rather than downstream of the cascade. The “upper stream” of the cascade includes the involvement of regulatory factors of amyloid  $\beta$  42 production, the mechanisms of participation of lipids or proteins in aggregation processes of amyloid, tau and other aggregation-prone protein, and the involvement of genetic backgrounds. In “Analysis of amyloid  $\beta$  42 production”, we aim to elucidate the

mechanisms of regulation of production-ratio of amyloid  $\beta$  42, and also we aim to establish useful blood biomarker (e.g. APL1  $\beta$  and APL2  $\beta$ ) for Alzheimer disease. In “Analysis of abnormal aggregation of protein”, the roles of micro-domain of cellular membrane in aggregation of amyloid, will be studied, and we aim to develop new therapeutics based on this mechanism. In “analysis of protein modification of tau”, interaction of modified tau and apoptosis-related protein, new protein kinases which phosphorylate tau protein, and degradation processes of tau, will be investigated, and we aim to develop new biomarkers and new therapeutics related to tau pathology. In “genetic analysis of brain dysfunction by aging”, KLC1 splicing variants will be analyzed as genetic regulatory factors of amyloid production, and we aim to elucidate interactive mechanisms in “upper stream” of abnormal protein accumulation between genetics and environments. As a whole, we are going to accomplish a new strategy for development of diagnostics and therapeutics for dementia.

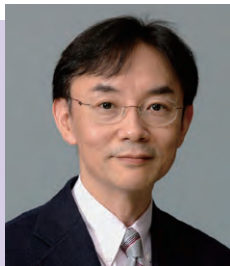
### チーム編成と研究テーマ Team Formation





# 「自閉症スペクトラム障害（ASD）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」

Research aiming at redefinition of diagnostic system and development of diagnostic method for pervasive developmental disorder (autistic spectrum disorder: ASD) and schizophrenia based on pathogenesis elucidated by genome analysis: Focusing on copy number variants (CNVs) with pleiotropic effects



## 尾崎 紀夫

名古屋大学大学院医学系研究科  
精神医学・親と子どもの心療学分野  
教授、医学博士

1982 年名古屋大学医学部医学科卒業。1990 年名古屋大学医学部医学博士号取得。1998 年藤田保健衛生大学医学部精神医学教室教授。2003 年より現職。

## OZAKI, Norio, MD, PhD

Professor and Chair, Department of Psychiatry  
Nagoya University Graduate School of Medicine

1982 Graduated from Nagoya University School of Medicine. 1990 Degree of Medical Science at Nagoya University School of Medicine. 1998 Professor and Chairman, at department of Psychiatry, Fujita Health University School of Medicine. 2003 Professor and Chairman, at department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine.

## 研究内容

大規模なゲノムコピー数変異（CNV）が神経発達障害の発症に関与することが報告されているが、中でも、広汎性発達障害と統合失調症との関連は再現性の高い所見である。

これらリスク遺伝子変異, 1q21.1 (欠失), 2p16.3 (欠失), 3q29 (欠失), 7q36.3 (重複), 15q13.2 (欠失), 16p11.2 (重複), 16p13.11 (重複), 22q11 (欠失) と神経発達障害の関連は明白であるが、同じ変異を有する患者でも症状の組合せや、その程度のばらつきは大きい。また、これら大規模な CNV は多数の遺伝子に影響を与えるため、どの遺伝子（の組合せ）がどの表現型や症状に関連するかを明確化することは困難であり、明確な候補遺伝子の絞り込みには至っていないのが現状である。

一方、神経発達障害患者は大規模 CNV 以外に、表現型のばらつきに関わる遺伝的修飾因子を有し、それを含めて理解することが神経発達障害の遺伝的基盤の解明を可能にすると考えられる。以上を踏まえ、本研究の目的は、広汎性発達障害と統合失調症の発症リスク遺伝子変異を同定し、細胞あるいは遺伝子改変モデルでの検討を通じて、病因機構を明確化することである。さらに、その結果、病因に基づいた診断体系

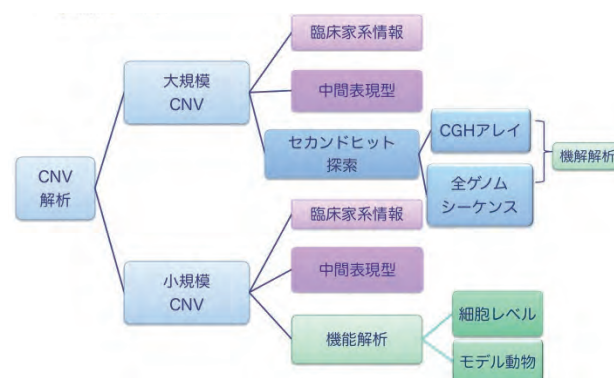
の再編と、診断法の開発を目指すものである。

## Research works

Several studies reported that large-scale copy number variants (CNVs) in the genome are associated with developmental disorders. The CNVs often affect large numbers of genes and it is challenging to determine which gene or combination of genes is connected to which phenotypic effect and symptom.

Specifically, the association with pervasive developmental disorder and schizophrenia is consistently replicated at: 1q21.1 (deletion), 2p16.3 (deletion), 3q29 (deletion), 7q36.3 (duplication), 15q13.2 (deletion), 16p11.2 (duplication), 16p13.11 (duplication) and 22q11 (deletion). Although these genetic risk variants are clearly associated with psychiatric conditions, the combinations and severity of symptoms vary widely between patients with no apparent genetic basis to such variability, and for most symptoms there is no clear candidate gene.

Our hypothesis is that in each patient with developmental disorder there are genetic modifiers to the main large CNV that cause this variability and that understanding them will allow to determine a genetic basis for the neurodevelopmental symptoms. Our goal is to identify such genetic risk variants and, in collaboration with basic neuroscience laboratories, to characterize the effects of these risk variants in order to reorganize the diagnostic system and develop the diagnostic method.



図：本研究の流れ

Fig. The flowchart of the research.

# 「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」

Developmental studies of new diagnosis and therapy for autism spectrum disorders with mental deficits based on neuroendocrinological hypothesis



## 東田 陽博

金沢大学子どものこころの発達  
研究センター  
特任教授、医学博士

1971 年岐阜大学医学部卒業。1975 年名古屋大学大学院医学研究科修了。医学博士。1976 年 NIH 客員研究員，1981 年金沢大学がん研究所助教授，1984 年 NIH 客員科学者，1988 年金沢大学医学部教授。

## HIGASHIDA, Haruhiro, MD, PhD

Professor, Research Center for Child Mental  
Development, Kanazawa University

1971 Graduated from Gifu University, Faculty of Medicine. 1975 Completed the doctoral course in Nagoya University Graduate School of Medicine. 1976 Visiting fellow, NIH. 1981 Associate professor, Cancer Research Institute, Kanazawa University. 1984 Visiting Scientist. 1988 Professor, Kanazawa University, School of Medicine.

### ■ 研究内容

自閉症スペクトラム症 (ASD) の主症状である対人相互認識や社会性の障害を理解し，診断し，治療法を開発する目的で研究する。神経内分泌物質であるオキシトシンが健常者で，対人交流，相互認識機構や社会性に関係がある事がわかりかけている。オキシトシンが ASD の人たちにどのような効果を持つのが良くわかっていない。そこで，知的障害を有する ASD (カナー型自閉症) の症状 (興奮性や社会性) を改善するか否かの科学的根拠を得る事を最大目標にして，治療効果の臨床試験を行っている。知的障害を伴う ASD は言葉による行動変化の評価ができないため，どのように評価するかを考えながら進める。また，非侵襲性の脳イメージング法である，脳磁計 (MEG) 計測は幼児でもストレスが殆どかからないので，健常発達および ASD 児の脳磁計 (MEG) の信号を捉え，診断や症状変化に対応する信号を同定する事を第 2 の目的にする。強度を上げるため，幼児の頭の大きさに合わせて特注し作成した検出部の有用性を確認し，また，測定中の頭部の動きを補正するバーチャル頭位ソフトウェアを開発し，計算に耐えるデータの測定記録時間を増加させた。オキシトシンの 10 週間程度の連続投与により，社

会的認知への影響を，オキシトシンの有効性の背景にある，CD38 やオキシトシン受容体の一塩基多型等の遺伝的，CD38 やオキシトシン受容体 DNA のメチル化等の生物学的および脳回路的基盤，顔表情認知についての総合的研究を行なっている。さらに自閉症児対象に 3 ～ 5 種類の刺激に対する脳の機能的結合性等を測定した指標で ASD の 80% 以上の確率で診断できる見通しができた。神経内分泌仮説に基づく ASD の理解の深化と治療を発展させ，オキシトシンに感受性のある ASD のサブグループを特定化できつつある。副作用等の検討と，さらに，浜松医科大学のプロジェクトの成果も加えて，5 年後には科学的根拠に基づくオキシトシン治療や診断法の確立・定着がある程度できる見通しを立てつつある。

### ■ Research works

Our goal is to understand the social impairment of autism spectrum disorder (ASD), to develop a new diagnosis method and a new treatment for ASD, especially for the subgroup of ASD with mental defects. Neuroendocrinological studies have revealed that oxytocin in the brain improves social interaction, social memory and social recognition in healthy subjects. However, it is less clear that oxytocin has similar effects on ASD patients. Here, we performed a clinical trial of oxytocin as a potential therapeutic agent by repeated intranasal administration of oxytocin on the ASD subgroups with mental defects. Usually, most of standard scales to estimate the patient's condition and behavior by answering with words, therefore, it is not easy to apply to such subgroup of ASD patients. It is necessary to develop new scales for behavioral changes by oxytocin for such patients. The custom-made child-sized sensors of MEG markedly improved signal-noise ratio, and made a possible diagnosis with 80% of specificity and accuracy. In addition, studies on molecular, cellular and epigenetic mechanisms of the brain oxytocin system and DNA analysis of oxytocin related molecules may lead to the endocrinological features of ASD.

# 「プロトコル策定および評価指標検討による次段階のオキシトシン臨床試験の計画・実施」

Contribution by designing trial and providing assessment tools to the next stage clinical trial testing oxytocin's effect on autistic social dysfunction.



## 山 末 英 典

東京大学  
大学院医学系研究科  
精神医学分野  
准教授、医学博士

1998 年横浜市立大学医学部医学科卒業。2006 年東京大学大学院医学系研究科修了 (PhD, 精神医学)。2006 年同大学医学部附属病院助手, 2008 年同講師を経て, 2009 年 1 月より現職。

## YAMASUE, Hidenori, MD, PhD

Associate Professor, Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine of the University of Tokyo

1998 Graduated from Yokohama City University School of Medicine and MD degree. Ph.D. degree in psychiatry from the University of Tokyo in 2006, served as Assistant Professor of the Neuropsychiatry Division from 2006, and was transferred to the current position in 2009.

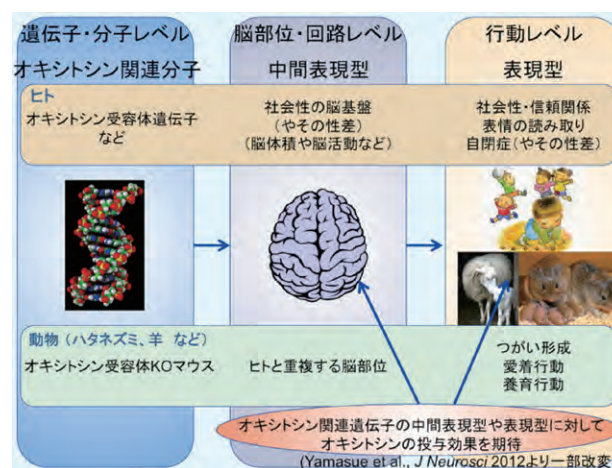
## 研究内容

これまで検討して来たオキシトシン点鼻剤の単回投与効果や小規模試験での連続投与効果の成果を基に、オキシトシン点鼻剤の治療効果を実証するために規模を拡大した臨床試験のプロトコルを策定し、臨床試験で用いる評価指標の検討・開発を行う。

オキシトシン投与効果を検証する評価指標についても、自閉症スペクトラム障害の症状重症度の臨床評価方法や機能的核磁気共鳴画像法や核磁気共鳴スペクトロスコピーあるいは血中マーカーを用いた評価方法など、これまでに開発・確立して来た方法を適宜改良するなどして提供する。これは右図の様に、オキシトシン受容体遺伝子の様なオキシトシン関連分子の遺伝子が、社会的コミュニケーションやその障害 (表現型)、そしてそれらの脳基盤 (中間表現型) を形成していて、オキシトシン投与がこうした表現型や中間表現型に効果を持ちうるという仮説に基づいている。こうした仮説の基では、実験動物における研究での知見を共有し活用しようとする。

## Research works

Based on our previous studies testing single dose and long-term treatment effect of oxytocin on autistic social dysfunction, our research team will design the next stage trial and provide assessment tools to provide proof of concept. The concept will be addressed in the study project can be summarized as follows: Individual differences in genetically determined factors related to oxytocin in humans and knockout mice shape individual differences at the neural level such as function and structure in the so-called brain regions. Individual differences in these brain functions and structures should generate behavioral characteristics ranging from normal to extremes, including various social behaviors such as pair-bonding, parental care, mate-guarding, selective partner preference, monogamy, empathy, trust, ethno-centrism, social anxiety, social withdrawal and ASD's social dysfunctions. Although human and animal studies are in different streams, genetic factors related to oxytocin and their neural and behavioral phenotypes are homologous at each level. It is expected that the therapeutic effects of exogenous oxytocin or its agonists can improve the behavioral and neural phenotypes associated with oxytocin-related genetic factors.



図：オキシトシン関連遺伝要因の行動レベルの表現型や神経レベルの中間表現型に対するオキシトシン投与効果の検証

Fig. Testing effect of oxytocin on behavioral phenotype and neural endophenotype of oxytocin-related genetic factors



## 「オキシトシン脳内作用機序の分子研究」

Molecular Study of the Action Mechanism of Oxytocin in the Brain



## 西 森 克 彦

東北大学大学院農学研究科  
応用生命科学専攻  
分子生物学分野  
教授，農学博士

1977 年東京大学農学部農芸化学科卒業。1982 年東京大学大学院修了。(PhD, 農芸化学)。1983 年東京大学応用微生物研究所助手, 1988 年東北大学農学部助教授 (分子生物学), 1994-1996 年, 米国 Houston, ベイラー医科大学分子病理学科客員助教授を経て, 2001 年 3 月より現職。

## NISHIMORI, Katsuhiko, PhD

Professor, Laboratory of Molecular Biology,  
Graduate School of Agriculture, Tohoku University

1977 Graduated from Faculty of Agriculture, The Univ. of Tokyo. Ph.D. degree in Agric. Chem. from Grad. Sch. of Agric. Chem., The Univ. of Tokyo in 1982. In 1983, Served as an Assistant Prof. in the Inst. of Applied Microbiol., the Univ. of Tokyo. Moved to Graduate Sch. of Agric. Sci, Tohoku Univ., as an Associate Prof., in 1988. Promoted to the current position in 2001.

## ■ 研究内容

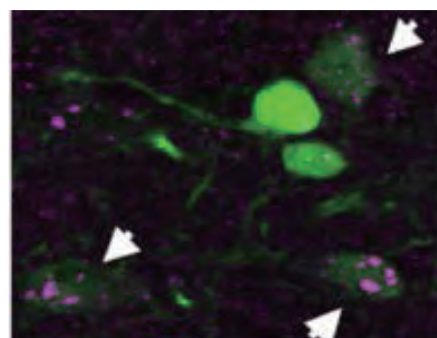
我々はオキシトシン (OXT) とその受容体 (OXTR) からなる系が, 母性行動や社会的認知行動などの社会行動制御に重要な因子であることを見いだした。OXTR 系の破綻と自閉症発症の相関性が注目され, OXT 投与の自閉症治療への有効性解明は本課題 F の中心課題の一つである。我々は, OXTR 系変異マウスによる OXTR 系の脳内作用メカニズム解明が, 発達障害の病因・病態の解明, 診断, 治療へつながる重要な基礎研究と考え以下の研究を行っている。

(1) 開発中の Oxt-Cre, OXT KO, 受容体 (OXTR) KO, OXTR-Venus の各マウスなど, 集積された研究資産と実験系を生かし, 社会行動関連脳内領域で発現する OXTR が社会行動制御に果たす役割とメカニズムの解明を目指している。そのため, 社会行動制御領域で観察された, GABA 神経に発現する OXTR (図) の行動制御生理機能の解析, 縫線核セロトニン神経に発現する OXTR の機能など, ニューロトランスミッター別の脳内 OXTR 機能解析系を開発し, 解析する。さらに, 社会的記憶と母性行動に関する脳内神経核(外側中隔, 視索前野, 扁桃体内側核, 海馬 CA1,3 領域等)での OXTR の役割を領域特異的遺伝子欠損, レスキューの手法で明らかにする。(2) OXTR-Cre マウスと逆位活性型 AAV-WGA の開発により, OXTR 発現神経の形成する神経投射回路を明らかにする。(3) OXTR-Cre マウスを用いた光遺伝学にて, 上記領域に発現する OXTR の行動生理学的役割を直接明らかにしたい。

## ■ Research works

We have found that the system composed of oxytocin (oxo) and oxytocin receptor (oxtr) is an important factor regulating social behaviors, such as maternal behavior, social memory and so on. Relationship between an impairment of oxtr system and the onset of ASD has been spotlighted, and elucidation of the effect of OXT administration to ASD patients is a central theme in this project F. We consider that “Molecular Study of the Action Mechanism of Oxytocin in the Brain.” using various mutant mice lines with modification in their OXT and OXTR genes, is an important study leading to the bases of elucidating the etiology and pathology in ASD, and diagnosing and curing ASD. We are carrying out experiments shown below.

(1) Clarification of the role of oxtr, expressed in several brain nuclei, on the regulation of social behaviors, with employing several oxo and oxtr genes-modified mice including oxtr-cre knockin mice. First we develop neurotransmitter-dependent analytical systems, such as analyzing the function of oxtr expressed in GABAergic neurons (Fig) in several social behaviors-related nuclei, clarifying the function of the serotonin neurons, which express OXTR in raphe nuclei, and so on. Moreover, by the methods of region-specific gene deletion and gene rescue, we elucidate the behavioral function of oxtr in nuclei related to social memory and maternal behavior, such as LS, mPOA, MeA and hippocampus. (2) Using oxtr-cre mice, we analyze the projection circuits of social behavior-related neurons expressing OXTR. (3) By optogenetics, we directly clarify the role of OXTR expressed in the nuclei mentioned above.



図：海馬歯状回 (Dentate Gyrus) の GABA ニューロンでの OXTR の発現。Oxt-Venus マウスの OXTR 発現ニューロン (抗 GFP 抗体, 緑色) と抗 GABA 抗体による染色 (赤色) が共局在している (arrowhead)

Fig. Expression of OXTR in GABAergic neurons in DG. Immunostaining by anti-GABA Ab (red) and by anti-GFP (green) of brain sample from DG of OXTR-Venus knockin mice showed expression of OXTR in GABAergic neurons.



## 「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」

Pathogenetic Research and Development of New Clinical Procedures (Diagnosis, Prevention, and Treatment) for Autism



## 森 則 夫

浜松医科大学医学部 精神医学講座 教授,  
子どものこころの発達研究センター浜松センター センター長,  
医学博士

1977 年福島県立医科大学医学部医学科卒業。医学博士。  
1996 年浜松医科大学精神医学講座 教授。2006 年より子どものこころの発達研究センター 浜松センター長。

## MORI, Norio, MD, PhD

Professor, Department of Psychiatry,  
Director, Hamamatsu Research Center for Child  
Mental Development, Hamamatsu University  
School of Medicine

1977 Graduated from Fukushima Medical University. 1996  
Professor, Department of Psychiatry, Hamamatsu University School  
of Medicine. 2006 Director, Research Center for Child Mental  
Development, Hamamatsu University School of Medicine.

## ■ 研究内容

浜松医科大学は参画機関と共に以下の三つの研究テーマに取り組んでいる。(1) 生物学的手法による早期診断法の確立：我々はまず、GazeFinder という注視点検出装置による自閉症のスクリーニング法を確立する。その後、末梢血中の脂質代謝異常に着目した検査を行う。本研究を進める中で、有力な遺伝子変異が DNA に見付かり、末梢リンパ球中の mRNA 発現量の変化が見いだせれば、それを診断システムに組み込んでいく。末梢血中マーカーを使用する方法については、臍帯血についても検討し、自閉症の出生時診断の可能性を探る。(2) 予防法や治療法の開発：学齢期以前の子供には、γリノレン酸を用いた脂肪酸補充療法による予防と治療に取り組み、学齢期以降の子供や大人にはオキシトシンの経鼻投与による治療法を発展させる。(3) 自閉症の病態研究：自閉症に見られる脳内セロトニン・トランスポーターの異常やオキシトシン受容体の新たな制御の仕組みとの関連などに取り組み、自閉症の病態に迫る。

上述の臨床研究は、「浜松・母と子との出生コホート」と NPO 法人「アスペ・エルデの会」の協力を得て実施する。「浜松・母と子との出生コホート」では自閉症の発症危険因子を探るため、浜松医科大学病院で生まれ

た 1,200 名の新生児を対象に、4 歳まで 3 か月ごとに運動機能や認知機能を評価している。また、NPO 法人「アスペ・エルデの会」は当事者と親の会である。

## ■ Research works

The aims of our research are the following 3 issues. First, we will develop an early diagnostic system for autism by means of biological and medical techniques. As an initial step for this purpose, we have developed an eye-tracking apparatus, which can assess gaze behavior in infants. The device will enable us to screen infants for autism. Subsequently, we will determine the profiles of lipid metabolism in plasma as biomarkers in autistic children, improving accuracy for early diagnosis of autism. We will also explore putative mutations in certain genes that are associated with changes in mRNA levels in lymphocytes. All the observations will be integrated into the early diagnostic system for autism. The quantitative biological measures, i.e., profiles of lipid metabolism and mRNA levels in lymphocytes, are examined in samples from umbilical cord blood, which could lead to a system for autism diagnosis at birth. Second, we will make an effort to prevent and treat emergence of clinical symptoms of autism. For autistic children before school age, supplement of a certain fatty acid may be effective, while nasal administration of oxytocin may be useful in later school age children and adults. Third, we will gain new insights into pathogenesis of autism. Specifically, we will examine mechanisms underlying reduced density of serotonin transporters in the brains of subjects with autism, which was demonstrated by Nakamura et al (2010) with positron emission tomography. The function of receptors for oxytocin in the brain will also be examined.

The above-mentioned clinical researches are currently being carried out in cooperation with the “Asupe-Erude-no-Kai” and “Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children”. The former is a self-support group of individuals with developmental disorders and their parents, while the latter is composed of newborns born at the Hamamatsu University Hospital.

# 「自閉症者脳内セロトニン・トランスポーター発現異常の原因解明と診断応用」

Understanding the mechanism underlying abnormalities in serotonin transporter of the brain in autistic individuals, and the diagnostic application



## 片山 泰一

大阪大学大学院 大阪大学・金沢大学・浜松医科大学・千葉大学・福井大学連合小児発達学研究所 分子生物遺伝学研究領域 教授、博士（医学）

1988 年京都薬科大学製薬化学科卒業。1990 年京都薬科大学大学院薬学研究科修了。田辺製薬研究員、大阪大学大学院医学系研究科助手、トロント大学博士研究員、2005 年浜松医科大学医学部准教授を経て、2009 年より現職。

## KATAYAMA, Taiichi, PhD

Professor, Department of Child Development & Molecular Brain Science, United Graduate School of Child Development, Osaka University, Kanazawa University, Hamamatsu University School of Medicine, Chiba University and University of Fukui

1988 Graduated from Kyoto Pharmaceutical University, 1990 Completed the Master course in pharmacognasy in Kyoto Pharmaceutical University, 1990 Researcher for pharmacology in Tanabe Seiyaku Co. Ltd., 2001 Research Associate in Osaka University Graduate School of Medicine, 2005 Associate Professor in Hamamatsu University School of Medicine, 2009 Professor, Osaka University (UGSCD).

## ■ 研究内容

自閉症は、他者とのコミュニケーションに困難を来す、相手の気持ちが読めない、限局した興味と行動の3主徴を特徴とする発達障害の一つである。現在、自閉症に対する医学的治療法はなく、“療育”が最も有効な“治療”と考えられているが、この“療育”は、早期に開始するほど効果が高いと言われている。したがって、自閉症を早期にかつ科学的に診断する方法が切望されている。我々は、自閉症者脳において Serotonin Transporter (SERT) 密度が低下しているという浜松チームの研究成果を踏まえ、脳における SERT 結合分子群を同定し、自閉症者脳における SERT 発現異常の原因解明と診断応用を目指している。これまでに、自閉症者脳における SERT 発現異常は、遺伝子レベル、蛋白質レベルのいずれにおいても、SERT の発現量とは関連性がないことを明らかにした。そこで、SERT 発現異常は、SERT 輸送に関わる分子の異常ではないかと考え、SERT 結合分子の網羅的解析を開始した。具体的には、in vivo crosslink 法により、時間制

限下にマウス脳を一時的に固定し、SERT 抗体によって免疫沈降を行い、得られた免疫沈降物より、SERT の膜移行に影響を及ぼす SERT 結合分子を探索している。また、得られた分子の機能解析を自閉症者サンプルと併用することによって、自閉症との関連性を検討し、自閉症の原因解明と早期診断応用につなげたい。

## ■ Research works

Autism is a neurodevelopmental disorder, clinically characterized by impairments in social interactions and communication, and repetitive and obsessive interests and behavior. There is currently no medical treatment for the core features of autism and “educational treatment” is the most effective treatment for autistic behavior. Educational treatment is known to be effective in autistic patients when administered at an early stage. Therefore, early and biological diagnosis of autism is required. However, the pathogenesis of autism is poorly understood. Based on the results of research from the Hamamatsu laboratory showing that serotonin transporter (SERT) binding is significantly lower throughout the brain in autistic individuals compared with controls. Using PET, we aimed to identify SERT-binding molecules in the brain to examine possible abnormalities of SERT binding in autistic individuals and the potential application of assessments of such abnormalities for diagnosing autism. We have shown that SERT expression in autistic brains is unchanged at the mRNA and protein levels. For this reason, abnormalities of SERT binding are thought to be due to disturbances of SERT-binding molecules involved in the transport of SERT to the membrane. Here, we screened for binding partners of SERT in mouse brain using the following approach: 1. time-controlled transcardiac perfusion cross-linking (in vivo cross-linking) in normal mice; 2. high stringency affinity pull-down of SERT protein complexes using an optimized SERT antibody; and 3. reduction of sample complexity and identification by LC-MS/MS. We focused on SERT-binding molecules involved in transport of SERT to the membrane. Moreover, we aimed to examine the relevance of these molecules to autism, as well as the potential application of analysis of these molecules for early diagnosis of autism.

## 「自閉症スペクトラム障害 (ASD) の発症基盤の解明と診断・治療への展開」

Studies on possible medication for autism spectrum disorders (ASD) and the underlying mechanisms



## 佐藤 真

福井大学子どものこころの発達研究センター長，  
同大学医学部 組織細胞形態学・神経科学領域  
教授，医学博士

1982 年東京大学工学部計数工学科卒業。1987 年大阪大学医学部医学科卒業。1991 年大阪大学大学院医学系研究科修了。医学博士。同助手，Salk Institute Research Associate，大阪市立大学助教授を経て，1998 年 2 月より現職。

## SATO, Makoto, MD, PhD

Director, Research Center for Child Mental Development, University of Fukui,  
Professor, Division of Cell Biology and Neuroscience, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

1982 Graduated from Department of Mathematical Engineering and Information Physics, Faculty of Engineering, the University of Tokyo, 1987 Graduated from Faculty of Medicine, Osaka University. 1991 Completed the doctoral course and obtained Ph.D. degree from Osaka University Graduate School of Medicine. 1991 Research Associate, Osaka University (1991-1993 Research Associate, The Salk Institute). 1994 Associate Professor, Osaka City University, 1998 Professor, Fukui Medical University (Faculty of Medical Sciences, University of Fukui).

## ■ 研究内容

自閉症は「相手の気持ちや考えが分からない」，「電車や化学物質などの無機質なものに異常な関心を持つ」等の症状を示す発達障害で，これらの症状は生涯を通して持続し，社会生活上に著しい困難を伴う。自閉症の発症割合は極めて高く，人口の 1.0 ～ 2.5% と見積もられている。現在のところ，自閉症に対する有効な予防法や治療法はなく，生物学的指標を用いた診断技法も確立されていない。そのような中で，オキシトシンは自閉症に対する有用な治療薬である可能性が指摘され，その是非が検証されつつある。そこで，我々（福井大学子どものこころの発達研究センター）は，(1) オキシトシンについて実際に治験を遂行し，その効果を検証している。(2) 同時に，オキシトシンの作用について，特にその作用を増強（場合により減弱）させ得ることができれば，オキシトシンの有用性が増すであろうとの考えの下，オキシトシンの機能発現の修飾機構を解明することを目指し研究を展開している。

(1) については，金沢大学とも共同し，福井大学子どものこころの発達研究センター小坂准教授を中心に遂行されており，いわゆる高機能型の自閉症患者さん（現時点では 15 歳以上）を対象にオキシトシンの単回投与，継続投与の臨床研究を実施している。(2) については，脳内オキシトシン受容体発現細胞に FILIP 分子が発現すること，FILIP 分子は神経情報伝達の調整を担うミオシン系であるミオシン 2b の局在・存在量を調整するとの我々独自の知見に基づき，FILIP 分子を介したオキシトシン作用の修飾の様子について解析を進めている。

## ■ Research works

Autism, or autism spectrum disorders (ASD), is a category of disorders possibly due to damages to neural developmental processes. It is characterized by impaired social interaction and communication, and by restricted and repetitive behavior. Prevalence of autism is increasing and is estimated approximate 1.0-2.5 % or higher, yet no truly effective medication has not been discovered. Recently, oxytocin has attracted much attention; since evidence is accumulating that the behaviors of ASD patients became better by oxytocin medication. Considering these circumstances, we, members of the Research Center for Child Mental Development University of Fukui, have been tackling on oxytocin treatment and its underlying mechanisms.

We are currently carrying out clinical studies on oxytocin, especially focusing on ASD patients 15 years old or older with at least average IQ. Also, we are pursuing the mechanisms that can modify the oxytocin treatment. For the latter experiment, we are currently focusing on myosin 2b, which is an essential modulator for synaptic function, as well as on myosin2b-associated FILIP molecule.



図：oxytocin 受容体発現細胞（左）と FILIP 発現細胞（中央）。両者は良く共存する（merge 像，右）。マウス entorhinal cortex

Fig. Colocalization of oxytocin receptor (left) and FILIP (middle). Right: merged image. mouse entorhinal cortex.



## 「発達障害に至る分子基盤の解明」

Molecular Basis of Developmental Disorders



## 松本 直通

横浜市立大学大学院医学研究科  
遺伝学  
教授，医学博士

1986 年九州大学医学部医学科卒業。1997 年長崎大学大学院医歯薬学総合研究科修了。(PhD, 病理系人類遺伝学)。1997 年シカゴ大学人類遺伝学ポスドク, 2000 年長崎大学医学部助教授を経て, 2003 年 10 月より現職。

MATSUMOTO, Naomichi,  
MD, PhD

Professor, Department of Human Genetics,  
Yokohama City University Graduate School of  
Medicine

1986 Graduated from Kyushu University School of Medicine. Ph.D. degree in Human Genetics from Nagasaki University Graduate School in 1997, Post Doc at Department of Human Genetics, The University of Chicago in 1997, Associate Professor at Department of Human Genetics, Nagasaki University School of Biomedical Sciences in 2000, served as Head of Department of Human Genetics, Yokohama City University Graduate School of Medicine since 2003.

## ■ 研究内容

脳発達には正常な脳活動に依存する。脳発達に関与する様々な因子の異常で脳活動が阻害されると発達障害が惹起される。例えば、知的発達障害や自閉症スペクトラムの 30% はてんかんが合併し病態形成に深く関与している。よって発達障害の本質的な理解には、正常な脳活動に必須の構成因子の異常を網羅的に解析・同定していくことが重要である。

本研究は発達障害の中でも特に重要なてんかん、知的発達障害、自閉症スペクトラムに焦点を当て、高出力の次世代テクノロジーを駆使して網羅的に遺伝子(分子)異常を探索し一つでも多く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目的とする。てんかんを伴う発達障害や同一家系内にてんかん発症者と発達障害発症者の混在するような例は異常分子同定への貴重な手掛かりを提供する可能性がある。またてんかんを伴わない発達障害も対象とする。

近年、次世代シーケンステクノロジーが登場し、従来では不可能であった多数の遺伝子の網羅的解析が可能となっている。本研究では、多数の PCR を 1 チュー

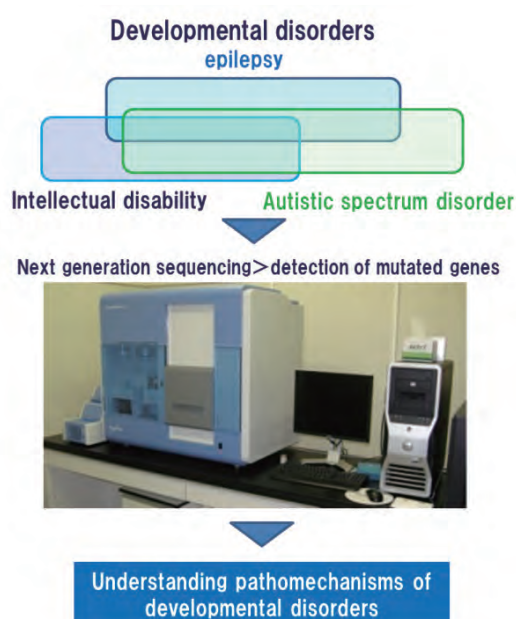
ブで行うことが可能となるマイクロドロプレット技術や、ハイブリダイゼーション法を用いた全エクソンキャプチャ法で、遺伝子領域を集約して次世代シーケンサーで解析し発達障害に関与する遺伝子異常を多数同定する予定である。

## ■ Research works

Brain development depends on normal brain activity. Various factors affecting normal brain activity potentially cause developmental disorders. It is well known that 30 % of intellectual disability and autistic spectrum disorder are complicated with epilepsy. Thus it is important to analyze exhaustive genes related to normal brain development for comprehensively understanding developmental disorders.

In this project, focusing on epilepsy, intellectual disability, and autistic spectrum disorder, we will find many genes causing developmental disorders by use of next-generation technologies.

Recent advent of next generation sequencing technologies enables us to sequence exhaustive genes (even all human genes). In this project, we use a microdroplet technology for multiplex PCR (up to 20000 amplicons in one tube) and whole exome capture technologies for next generation sequencing to detect many genes related to developmental disorders.



図：研究の流れ

Fig. Project scheme.



## 「てんかんに合併する発達障害分子基盤の解明」

Investigation of the Molecular Pathomechanism of Developmental Disorder Associated with Epilepsy



## 山 川 和 弘

理化学研究所 脳科学総合研究センター 神経遺伝研究チーム  
シニアチームリーダー、博士 (医学)

1984 年京都大学理学部卒業。1992 年大阪大学大学院医学系研究科修了。博士 (医学)。1994 年米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校博士後研究員、1996 年同客員助教授を経て、1997 年 10 月より現職。

## YAMAKAWA, Kazuhiro, PhD

Laboratory Head, Laboratory for Neurogenetics,  
RIKEN Brain Science Institute

1984 Graduated from Kyoto University, Faculty of Science. Ph.D. degree in Medical Genetics from Osaka University, Graduate School of Medicine in 1992, postdoctoral fellow of University of California, Los Angeles from 1994, served as an adjunct assistant professor from 1996, and was transferred to the current position in 1997.

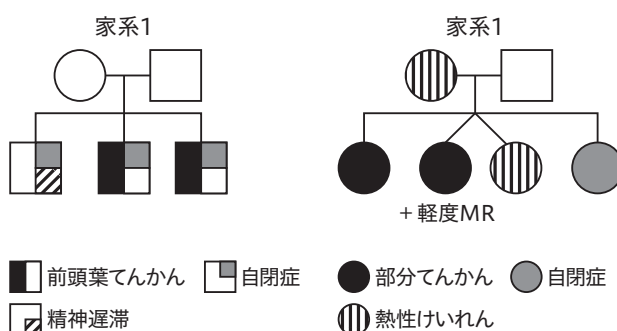
## ■ 研究内容

自閉症のおよそ 30% がてんかんと合併することから、てんかんと自閉症には共通する発症基盤が想定される。本研究では、(1) てんかん合併発達障害患者 DNA 解析による関連遺伝子同定 / 機能解析とモデルマウス作成 / 解析、(2) てんかん / 精神遅滞 / 自閉症様症状を伴う Dravet 症候群モデルマウス解析による自閉症様行動発症カスケードの同定の 2 課題について進める。課題 (1) では、てんかん / 自閉症合併症例約 30 例について全ゲノムを対象とした解析 (全ゲノム DNA 配列解読, エクソーム解析, CNV 解析など) を横浜市立大学と協力して行うことにより、発症責任遺伝子・関連遺伝子を同定し、さらに、それらがコードするタンパクの機能解析、モデルマウス作成 / 解析などによりそれらの遺伝子を介した発症カスケードの解明を目指す。課題 (2) では、重篤なてんかんと精神遅滞、自閉的行動を伴う Dravet 症候群の原因遺伝子でありパルブアルブミン陽性抑制性神経細胞 (PV 細胞) に多く発現する電位依存性ナトリウムチャンネル Nav1.1 をコードする Scn1a のコンディショナルノックアウトマウスを用いて、自閉傾向に責任を有する細胞種、神経回路の同定を目指す。PV 細胞の数の減少や機能の低下は、自閉症、統合失調症、躁うつ病などの精神疾患

でも近年報告があり、本研究は、これら疾患の理解にも寄与することが期待される。

## ■ Research works

Approximately 30% of patients with autism show epilepsy, and therefore common pathological cascades can be assumed. In this study, we have two projects. In project 1, we will identify genes responsible for autism and epilepsies by whole genome analyses (full genomic DNA sequencing, exome sequencing, CNV analyses) on DNAs from patients with autism associated with epilepsies in a collaboration with Yokohama-City University, will characterize their functions and establish mouse models for those genes, and will pursue the understanding of molecular pathological cascade of autism associated with epilepsies. In project 2, we will investigate the molecular pathological cascade of Dravet syndrome which is an intractable infantile epilepsy associated with autistic features and severe mental decline by using conditional knock-out mice of Scn1a gene that is mutated in patients with Dravet syndrome and encodes voltage-gated sodium channel Nav1.1 dominantly expressed in parvalbumin-positive (PV) inhibitory interneurons. These studies may also contribute to the understanding of autism, schizophrenia, and manic depression those show impairments of PV cells.



図：てんかんと合併した発達障害家系例

Fig. Families with developmental disorder associated with epilepsy.

## 「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」

Understanding the neurocircuit – molecular mechanism underlying pathophysiology of depression and the development of its neuroscience-based diagnosis and treatment



## 山 脇 成 人

広島大学大学院医歯薬保健学  
研究院 応用生命科学部門  
精神神経医科学  
教授，医学博士

1979 年広島大学医学部医学科卒業。1982 年ワシントン大学  
医学部客員研究員（精神薬理学），1985 年医学博士（広  
島大学）。1989 年国立呉病院精神科医長を経て，1990 年 5  
月より現職。

## YAMAWAKI, Shigeto, MD, PhD

Professor, Psychiatry and Neurosciences,  
Graduate School of Biomedical & Health  
Sciences, Hiroshima University

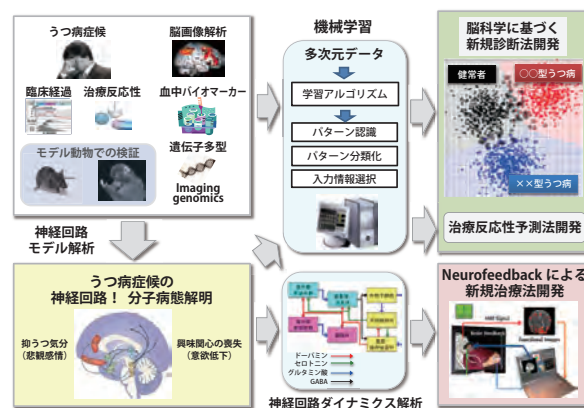
1979 Graduated from Hiroshima University School of Medicine.  
1982 Visiting Research Fellow, University of Washington  
(Psychopharmacology). Ph.D. degree in medicine from the  
Hiroshima University 1985, served as Chief of Psychiatry, Kure  
National Hospital from 1989, and was transferred to the current  
position in 1990.

## ■ 研究内容

急増するうつ病は，年間 3 万人を超える自殺の主要因で，社会的損失は 2.7 兆円と試算されており，その病態解明，診断・治療法開発は急務である。現在，うつ病は抑うつ気分，意欲低下などの臨床症候で診断を行っており，病態に基づく客観的な診断基準は存在していない。本研究では，「うつ病の症候は，情動・意欲に関連する脳内情報処理や脳神経回路ダイナミクスの異常と，遺伝的・環境的要因により惹起されるその脳部位での分子病態変化とあいまって生じる」と想定し，精神医学，計算神経科学の専門家が連携し，うつ病の脳画像解析，バイオマーカー及び分子病態解析，ゲノム解析などを行い，これらと臨床症状を統合的に解析し，うつ病の各症候に関連する神経回路－分子病態を解明する。さらに後半では，これらの多様なデータを機械学習により，脳科学に基づくうつ病の診断法開発及び新規の非薬物療法としてニューロフィードバック法を用いた自己認知行動療法の開発に資する研究へと展開する。

## ■ Research works

The rapidly increasing number of patients with depression has become a major factor for over 30,000 suicide victims a year, causing the estimated economic loss of 2.7 trillion yen in Japan. Understanding the biological mechanism of the pathophysiology of depression and developing an objective diagnostic tool and a novel treatment are urgent tasks. Depression is currently diagnosed by clinical symptoms such as depressive mood and anhedonia, and there is no diagnostic criterion based on its pathophysiology. In this research, we hypothesize that the symptoms of depression develop interdependently by the malfunction of information processing and neural network dynamics responsible for emotion and motivation in the brain, and by the molecular pathophysiological changes in such brain areas caused from genetic and environmental factors. Based on this hypothesis, the experts in psychiatry and computational neuroscience work together on neuroimaging, molecular pathophysiology including biomarker and genome analyses of depression, and conduct an integrated analysis of these results and the clinical assessments in order to elucidate the neural network and its molecular pathophysiological changes responsible for each symptom of depression. Finally, by the machine learning technique, we attempt to develop an objective diagnostic tool based on the neuroscience of depression, and an innovative non-pharmacological, self-cognitive behavioral therapy using a neurofeedback method.



図：本研究計画の概念図

Fig. A scheme of the outline of this research.

# 「機械学習と行動学習モデルによるうつ病サブタイプと発症機構の理解と治療・予防手法の導出」

Machine Learning and Computational Modeling Approaches to Identification of Depression Subtypes, Understanding of Disease Mechanisms, and Derivation of Therapeutic and Preventive Methods



## 銅谷 賢治

沖縄科学技術大学院大学  
神経計算ユニット  
教授, 副プロボースト,  
博士 (工学)

1986 年東京大学大学院工学系修士課程修了, 工学部助手。1991 年東京大学大学院。博士 (工学)。UCSD 研究員, 1993 年 Salk Institute 研究員, 1994 年 ATR 主任研究員, 2003 年 ATR 研究室長, 2004 年沖縄科学技術大学院大学先行研究代表研究者を経て, 2011 年より現職。

## DOYA, Kenji, PhD

Professor, Neural Computation Unit, Okinawa Institute of Science and Technology Graduate University (OIST)

1986 MSc and Research Associate of University of Tokyo. 1991 Ph.D. from University of Tokyo. Research Associate at UCSD. 1993 Research Associate at Salk Institute. 1994 Senior Researcher at ATR, 2003 Department Head at ATR. 2004 Principal Investigator of Initial Research Project, OIST. 2011 Professor of Neural Computation Unit and Vice Provost for Research of OIST.

## 研究内容

本研究の目標は, うつ病患者の脳画像など多次元データに統計的機械学習アルゴリズムを適用することにより, うつ病のサブタイプを同定し, 更にそれらの発症機構と治療, 予防手法を行動学習の神経回路モデルをもとに明らかにすることである。

認知行動課題, 脳構造 MRI, 機能的 MRI, 遺伝子多型, 血中バイオマーカー, 専門医の診断, 投薬応答などの多次元のデータに対して, 教師なし学習アルゴリズムを適用することでうつ病のサブタイプを同定し, 教師あり学習アルゴリズムの適用により診断と予後予測を行う。

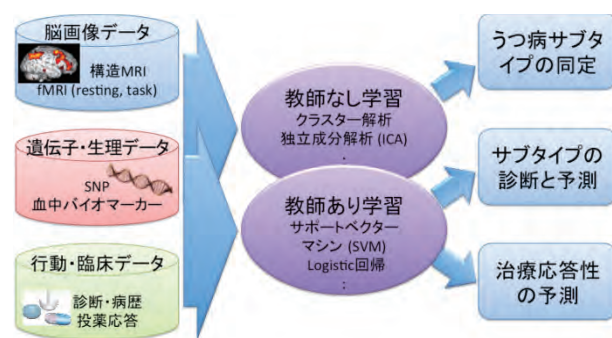
また, ドーパミン・セロニン系の制御機構をげっ歯類の光神経活動操作, 神経スパイク記録, マイクロダイアリスによる化学計測により解析する。これをもとに, ドーパミン・セロニンのニューロン発火, 伝達物質放出と再取り込み, 投射先神経回路の修飾, 受容体の活性調節を行動につなぐ数理モデルを構築し, 遺伝的背景と環境ストレスのもとでうつ病が発症する機構を解明し, ニューロフィードバックを含む治療と予防手法の探索を可能にすることを目指す。

## Research works

The goal of this research is to identify the subtypes of depression by application of statistical machine learning algorithms to multi-dimensional subject data and to understand the mechanisms of dysfunction and methods for therapy and prevention through computational modeling.

We apply unsupervised learning algorithms to the high-dimensional data from behavioral tasks, functional MRI, structural MRI, genotypes, blood markers, expert's diagnosis, and drug responses for identification of disease subtypes, and supervised learning algorithms for diagnosis and prognosis.

We also perform rodent experiments to identify the dynamic control mechanisms of the dopaminergic and serotonergic systems through optogenetic manipulations, neural spike recording, and microdialysis measurement of transmitter release while animals perform reward acquisition or punishment avoidance tasks. We will construct a dynamic models of dopamine and serotonin neuron firing, transmitter release and reuptake, target neural modulation, receptor up/down regulation, and behavior to reproduce the process of dysfunction upon genetic predispositions and environmental stresses. The models will also be used for exploration of therapy and prevention methods, including estimating the target of neuro-feedback.



図：多次元データからの機械学習によるうつ病サブタイプの同定と診断・予測

Fig. Identification of depression subtypes and diagnosis/prognosis through machine learning using multi-dimensional data.



## 「うつ病症候の脳内責任領域の特定とその分子メカニズムの解明」

Research on the responsible brain regions and neurochemical mechanisms of depression related symptoms



## 須原 哲也

放射線医学総合研究所  
分子イメージング研究センター  
分子神経イメージングプログラム  
プログラムリーダー、医学博士

1984年東京慈恵会医科大学卒業。放射線医学総合研究所主任研究官、スウェーデン・カロリンスカ研究所精神医学教室客員研究員、2001年放射線医学総合研究所特別上席研究員、2005年放射線医学総合研究所分子イメージング研究センターグループリーダーを経て、2011年より現職。

## SUHARA, Tetsuya, MD, PhD

Program Director, Molecular Neuroimaging  
Program, Molecular Imaging Center,  
National Institute of Radiological Sciences

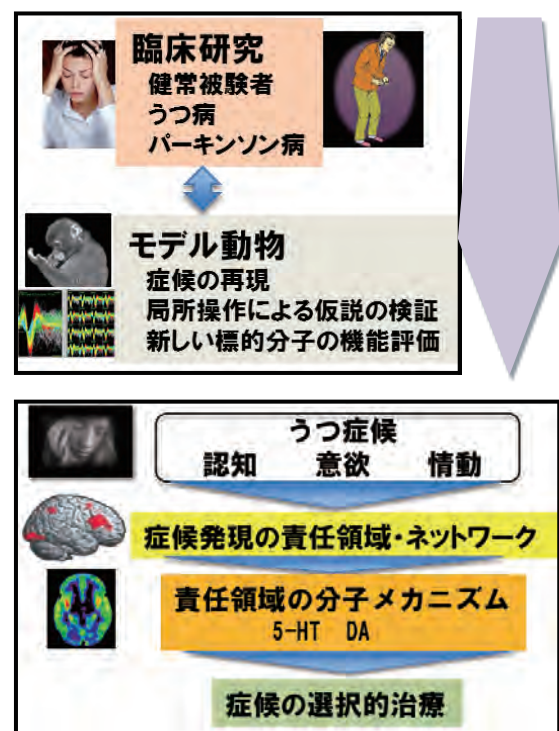
1984 Graduated from Jikei University School of medicine. Visiting Scientist at Karolinska Hospital, Stockholm Sweden. 2001 Director of Special Research NIRS. Group Director, Molecular Neuroimaging Group, NIRS. 2011 Program Director.

## ■ 研究内容

うつ病に代表される精神疾患の診断は、現在のところその臨床症状の組合せで診断され、明確なバイオマーカーと言えるものはまだ存在しない。本研究ではうつ病で見られる臨床症候発現のメカニズムを、症候と関連する脳内ネットワークとその背景にある神経伝達機能との関係で明らかにし、更に症候を再現する動物モデルを用いて、機能ネットワークを検証することを目指している。具体的には悲観感情や意欲低下がもたらす悲観的自己評価をfMRIで評価し、この認知バイアスの責任脳領域・機能的連結脳領域を同定すると共に治療による変化を評価する。さらにPETを用いてドーパミン、セロトニン、ノルエピネフリン神経伝達機能の変化と症候の関係を解明する。また霊長類を用いて意欲の調節メカニズムを報酬感受性や行動負荷感受性から解析し、それらの責任領域における神経伝達メカニズムを解析し、ヒトの症候の発現メカニズムの解明を目指す。これらの研究から最終的に症候の選択的治療法の検討につなげる。また本研究では銅谷らによる神経核の相互作用と機能モデルと連携して症候発現のモデル化、山脇らによるうつ病患者のバイオマーカー探索と連携し、うつ病の客観的な診断と治療評価法の開発を目指す。

## ■ Research works

The current diagnosis of depression is based on the combination of the clinical symptoms and no specific biomarker is identified. The aim of this research project is to clarify the mechanism of the depression relating symptoms from the regional brain functions and neurochemical viewpoint. Furthermore, we aim to verify the functional network relating the symptoms of depression using animal models. In the clinical studies, negatively evaluated self derived from negative emotion and decreased motivation can be measured by functional MRI and identify the responsible brain regions and their functional networks. Then using PET, the role of dopamine, serotonin and norepinephrine functions in the cognitive bias would be investigated. The mechanism of motivation would be investigated using nonhuman primate by reward dependent and independent parameter. Then identify the responsible brain regions and neurochemical mechanism to verify the hypothesis of the mechanism of depression related symptoms. The symptom specific treatment would be considered from those results.



図：研究提案の概念図

Fig. The schematic drawing of our proposed research.



## 「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」

Study for Biomarkers and Molecular Pathophysiology of Depression Diversity



## 福田 正人

群馬大学大学院医学系研究科  
神経精神医学分野  
教授 医学博士

1983 年東京大学医学部卒業。1997 年医学博士（東京大学），東京大学医学部精神医学教室 講師。1998 年群馬大学医学部神経精神医学教室 助教授。2013 年より現職。

## FUKUDA, Masato, MD, PhD

Professor of Psychiatry and Neuroscience,  
Gunma University Graduate School of Medicine

1983 Graduated from Faculty of Medicine, University of Tokyo. 1997 Ph.D. degree of Medicine from University of Tokyo, Assistant Professor of Neuropsychiatry, University of Tokyo. 1998 Associate Professor of Neuropsychiatry, Gunma University, 2013 Professor of Psychiatry and Clinical Neuroscience, Gunma University Graduate School of Medicine.

## ■ 研究内容

現状での臨床精神医学・医療の根本的な問題は、精神疾患の診断が主観的な問診によって行われていて、その診断の妥当性を担保できるような客観的な補助診断法やバイオマーカーが見いだされていないことであり、神経科学の基礎的な研究を推進する上でも障害となっている。これまでも、遺伝子解析や脳形態画像解析による客観的な補助診断法の候補となる臨床マーカーが多数報告されているが、再現性に乏しく、広く世界的に臨床応用されている診断補助マーカーは一つもないのが現状である。我々は近赤外線スペクトロスコピー（NIRS、光トポグラフィー）を用いて、うつ状態の鑑別診断法の研究に従事し、厚生労働省より先進医療の認定を2009年に受けることができた。現在では、全国10数か所の大学病院や先端精神医学・医療研究施設で光トポグラフィー検査が先進医療として実施され、多数例での診断妥当性の検証が行われている。また、国際的な操作的診断法では単極か、双極かという極性の分類は行われているが、人生のどの時期に発症したうつ病であるかによる分類は行われていない。しかし、若年発症と中高年発症のうつ病では同じ中高年であっても、遺伝負因、血管性疾患のリスク、MRI T2 強調画像での白質高信号の出現頻度、抗うつ薬反応性などに明らかな差があることが知られている。本研究では、NIRS や MRI

の検査を実施するとともに、詳しい臨床面接によって抽出されたうつ病事例の初発年齢における異種性に焦点を当て、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並びに分子病態生理の差異を明らかにすると共に、そのヒトの知見を新たに開発されつつある動物モデルに適応して、その妥当性を検証し、逆に、動物モデルからの知見をヒトの研究に応用し、双方向性の研究推進を目指す。

## ■ Research works

A central problem of clinical psychiatry is that in the absence of objective diagnostic biomarkers for mental disorders, psychiatrists depend on subjective examinations in order to properly diagnose their patients. Many researchers have studied genetics and investigated objective tools such as magnetic resonance imaging for use as diagnostic markers to aid subjective examinations. None of these findings, however, have been replicated consistently enough to merit widespread clinical application. Our own investigation has focused on the differential diagnoses of depressive states, using a Near Infrared Spectroscopy (NIRS) technique. NIRS was approved in 2009, by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare as one of several Advanced Medical Technology options available, although more supportive evidence is required to determine its clinical usefulness. There is considerable heterogeneity in clinical presentation of depressive disorder across the life cycle, and substantial consensus exists that elderly patients with late-onset depression are associated with a lower family load for depressive disorder, more vascular risk factors, white matter hyperintensities on MRI T2 imaging and resistance to initial antidepressant mono-therapy, as compared to elderly patients with early-onset depression. In light of these findings, our investigations have focused on the identification of clinically useful biomarkers related to stress vulnerability and for clinical and pathophysiological heterogeneities of depression diversity, as well as on the translation of human findings to animal models, and *vice versa*.

# 「中高年発症うつ病モデルとしてのエンドセリン誘発白質虚血ラットの解析」

The comprehensive analysis of the depression with middle or aged onset mimic model of rat induced by endothelin-1 injection into internal capsule



## 齊藤 延人

東京大学大学院医学系研究科  
脳神経外科学  
教授，医学博士

1987 年東京大学医学部医学科卒業。1996 年東京大学医学部助手，2000 年群馬大学医学部脳神経外科講師，2002 年同教授，2006 年 2 月より現職。

## SAITO, Nobuhito, MD, PhD

Professor and Chairman, Department of  
Neurosurgery, Graduate School of Medicine,  
The University of Tokyo

1987 Graduated from University of Tokyo Faculty of Medicine. 1997 PhD University of Tokyo. 2000 Assistant Professor, 2002 Professor and Chairman, Department of Neurosurgery, Gunma University. 2006 current position.

### ■ 研究内容

現代は，社会構造の変化と共に，心の病が増加している。うつ病は身近で多大なる社会的損失をもたらす疾患となっている。うつ病を発症年齢に基づいて若年発症群と中高年初発群に分けると，中高年初発群においては，大脳白質に MRT2 強調画像にて高信号を認める頻度が圧倒的に高い。これらの臨床経過から白質障害とうつ病との因果関係が示唆される。すなわち，脳血管障害によるストレス脆弱性が，うつ症状の原因の一つではないかという仮説が成り立つ。

そこで，我々は，まず，大脳白質に選択的障害を作成し，ストレス負荷により，血管性うつ病モデルラットの作成を試みる。

第一段階として，エンドセリン誘発白質虚血ラットに反復拘束ストレスを負荷してうつ症状を呈するかどうかを検証する。次に，臨床バイオマーカー候補遺伝子の発現異常の有無を in situ hybridization で解析し，中高年発症うつ病のストレス脆弱性と病態に関連するバイオマーカーの同定を目指す。第二段階として，本モデルを用いて，バイオマーカー遺伝子をマイクロアレイ解析にて網羅的に探索し，解析する。第三段階として，本モデルを用いて，海馬における形態変化の有無と分子変化を網羅的に解析する。さらに，本モデルを用いて，うつ病の分子病態の解明を目的として，（明

らかな海馬での形態変化の現象が捉えられなかった場合でも）細胞レベルでの構造変化を質量顕微鏡で網羅的に解析する。うつ病特異的な分子変化をプロファイリングすることにより，うつ病の分子病態の解明を目指す。

### ■ Research works

Recently the number of patients with depression has been increasing according with the dynamic change of the social structure. Depression has become more common diseases and given a negative impact to the society enormously. We have focused on the pathogenesis of the depression with middle or aged onset patients. This is because these patients frequently suffer the white matter lesion detected by MR T2 imaging. The onset of depression and chronic ischemic lesion seems to have close relation. Then we have hypothesized that the vulnerability to the stress exaggerated by the white matter lesion attributes the onset of the depression.

Then, we have introduced the lacunar infarction model of the rat induced by the injection of endothelin-1 into the internal capsule, which provided the mimic of white matter lesion of the middle or aged patients detected by the MR T2 imaging.

Firstly we have evaluated the rat model under restraint stress to see if the symptom of depression was occurred or not in terms of the behavior, physiological and hormonal assessment. Secondly we have explored the specific and sensitive biomarker and related genes for the depression. Moreover, we plan the comprehensive analysis of molecular change by using imaging mass spectrometry to profile the depression related molecular change.

## 「うつ病異種性の診断・病態解明に向けたバイオマーカー分子の探索」

Exploration of the biological markers for discrimination of heterogeneous pathophysiology of major depressive disorder in elderly patients



## 山形 弘隆

山口大学大学院医学系研究科  
高次脳機能病態学分野  
助教, 医学博士

2000 年山口大学医学部医学科卒業。2009 年山口大学大学院医学系研究科博士課程修了。2011 年 3 月より現職。

## YAMAGATA, Hirotaka, MD, PhD

Assistant Professor, Division of Neuropsychiatry,  
Department of Neuroscience, Yamaguchi  
University Graduate School of Medicine

2000 Graduated from Yamaguchi University School of Medicine,  
2009 Ph.D. Yamaguchi University Graduate School of Medicine,  
2011- present position.

## ■ 研究内容

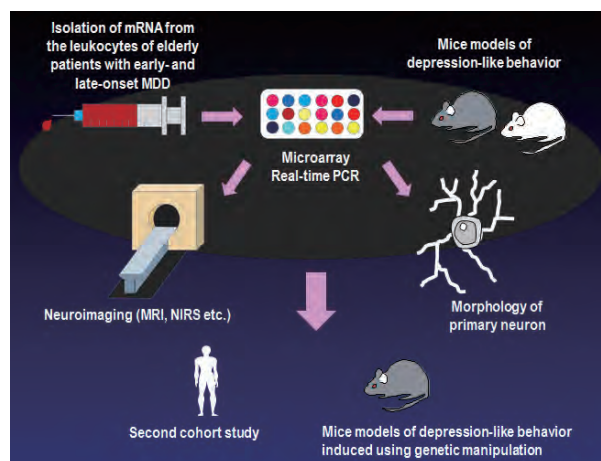
我々のグループは、臨床研究においては、群馬大学・東京大学と共に、中高年の方のうつ病に焦点を当てて研究を行っている。うつ病発症年齢によって発症メカニズムや病態が異なると仮定し、若年発症及び中高年発症の中高年うつ病患者から、うつ病相及び寛解期の血液を採取し、末梢白血球の遺伝子発現解析を網羅的に行う予定である。同時に、頭部 MRI, NIRS（光トポグラフィー）などの脳画像検査等を組み合わせ、うつ病亜型の病態や診断につながるバイオリジカルマーカーを探索・同定する。

動物実験においては、以前から遺伝的背景の異なるストレスに強いマウス（C57BL/6）とストレスに弱いマウス（BALB/c）を用いて、うつ病態の解析を行っている。慢性ストレスを負荷した BALB/c マウスを先天的なストレス脆弱性を持つ若年発症型うつ病に対応したうつ病病態様モデルとして位置付け、マウス脳内の遺伝子発現変化と、うつ病患者の末梢白血球から同定された遺伝子発現変化とを比較検討し、病態メカニズムを反映する因子の絞り込みを行う予定である。絞り込まれた因子については、第二コホート患者サンプルで検証すると共に、遺伝子操作で脳内発現を変化させたマウスの行動や脳組織の解析を行うことでその妥当性を検証し、将来的にはより有効な診断・治療に結び付けていきたいと考えている。

## ■ Research works

Considering the heterogeneity of major depressive disorder (MDD), such as early- and late-onset, the goal of our study is to identify biomarkers involved in the pathophysiology of two different types of MDD in elderly patients. This study will be conducted in collaboration with Gunma University and The University of Tokyo. We will analyze the alteration of gene expression in the leukocytes of elderly patients with early- and late-onset depression. We will also examine structural and functional changes in the brains of these patients by using magnetic resonance imaging and near-infrared spectroscopy.

We have previously studied the pathophysiology of MDD in animal models, such as C57BL/6 (B6) and BALB/c (BALB) mice. Our previous study had shown that BALB mice were vulnerable to chronic stress, while B6 mice were resilient to stress; therefore, we will examine gene expression in the brains of the stressed-BALB mice treated as a model of early-onset depression. We will then identify candidate genes whose expression is altered in the BALB mice and in patients with MDD. The alteration of gene expression will be confirmed in MDD patients in the second cohort and in mice models of depression-like behavior induced using genetic manipulation. These findings could be helpful for differential diagnosis and for developing novel treatment strategies for elderly patients with early- and late-onset MDD.



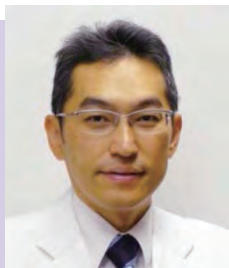
図：研究概要

Fig. Overview of this project.



## 「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」

Breakthrough for mechanisms for pathophysiology in mood disorder by 'statistical' gene-environment analysis



## 岩田 仲生

藤田保健衛生大学医学部  
精神神経科学講座  
教授，医学博士

1989 年名古屋大学医学部医学科卒業。1993 年名古屋大学大学院医学系研究科博士課程修了。(PhD)。1996 年米国 National Institute of Health 客員研究員，1998 年藤田保健衛生大学講師を経て，2003 年 12 月より現職。

## IWATA, Nakao, MD, PhD

Professor, Department of Psychiatry,  
Fujita Health University School of Medicine

1989 Graduated from Nagoya University School of Medicine. Ph.D. degree from Nagoya University in 1993, 1996 Visiting Fellow of National Institute of Health (USA), served as Associate Professor of Fujita Health University from 1998, and was transferred to the current position in 2003.

## ■ 研究内容

気分障害の主症状であるうつ状態や躁状態の理解は進んでいない。うつ病・双極性障害による社会的損失は莫大であり，発症の予防と有効な治療法の開発は急務である。しかし，現時点で気分障害発症メカニズムを説明できる分子あるいはシステムは発見されていない。したがって，現状の治療薬は経験則から得られたモノアミン再取り込み阻害薬のみであり，その効果は十分と言えるものではない。病態生理に基づく診断・治療法，予防法を速やかに同定し，より有効性の高い方法を新規開発することが必要不可欠である。

本研究では，ヒトサンプルに特化したアプローチを行うことに主眼を置き，気分障害の発症メカニズムに関連する分子・システムを，新規に同定することを目指す。その際，事前の生物学的仮説を持たないためにバイアスが少なく，かつ網羅的な方法論である全ゲノム関連解析 (GWAS) を基盤とする。特に遺伝要因の高い双極性障害については，これまで集積した双極性障害患者集団サンプルでの GWAS を行うことで，これまで未知であった双極性障害関連遺伝子の同定を行う。

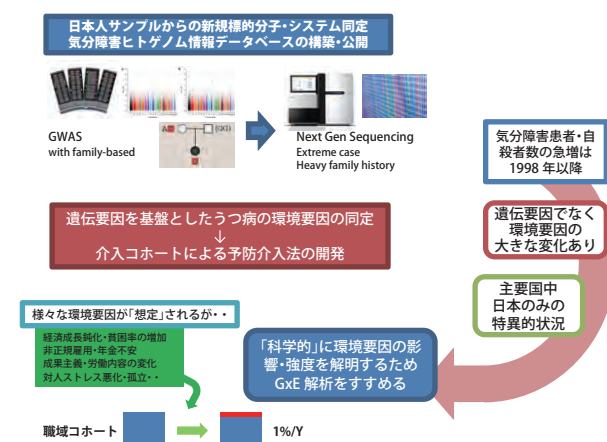
また環境要因の強いうつ病に関しては，遺伝要因を基盤とした環境要因との統計学的相互作用を解析することで，障害に対する特定の遺伝要因と，個別に相互作用する重要な環境要因の同定を目的とする。

## ■ Research works

A core symptom of mood disorders-depression and mania-has been perplexing for long time. Personal and social burden of mood disorders (depression, bipolar disorder) is increasing for many years, to conquer these disorders by innovate prevention and new treatment is now urgent needs for our society. However, despite considerable effort have been undertaken in the past century, the robust mechanism and/or neural system have not been identified. At the moment, only drugs which were founded by a chance are widely used in clinical, but the efficacy of the current treatment is insufficient. It is now a pressing issue to find new pathophysiology of mood disorder and develop novel effective countermeasure.

In this project, we focus on a search for clinical human samples. For such occasions to escape for preliminary hypothesis, genome-wide association study to survey comprehensive genes consist as a basis. For bipolar disorder, which has strong genetic components, GWAS for large Japanese sample will be conducted to identify new 'disease gene'.

For depression, this has more interaction between gene and environment factor, genome survey cohort in occupational setting will be carried on for several years, then analyze 'statistical' gene-environmental interaction to reveal the core architecture of the disease.



図：遺伝環境相互作用解析による気分障害の病態解明  
Fig. Breakthrough for pathophysiology of mood disorder by 'statistical' gene-environment analysis.



# 「大規模ゲノムタイピングと情報解析による気分障害の病態メカニズムの解明」

Study of Mechanism of Mood Disorder by Large-scale Genotyping and Informatics



## 高橋 篤

理化学研究所 統合生命医科学研究センター 統計解析研究チーム  
チームリーダー，理学博士

1996 年東京工業大学理学部卒業。2002 年東京工業大学大学院理工学研究科修了。(PhD, 理学)。2002 年理化学研究所研究員，2005 年理化学研究所上級研究員を経て，2010 年 12 月より現職。

## TAKAHASHI, Atsushi, PhD

Laboratory Head, Laboratory for Statistical Analysis, Center for Genomic Medicine, The Institute of Physical and Chemical Research (RIKEN)

1996 Graduated from Tokyo Institute of Technology. 2002 Ph.D. degree from Tokyo Institute of Technology. 2002 Research Scientist in RIKEN. 2005 Senior Scientist in Riken. Laboratory Head, Laboratory for Statistical Analysis in RIKEN from 2010.

## ■ 研究内容

うつ病，双極性障害などの気分障害が大きな社会問題となっている。気分障害には，環境要因や遺伝要因などが関与していると考えられる。そのため，早期診断，治療，予防法の開発のためには，疾患に関連する遺伝子を同定することが重要な問題の一つである。一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism: SNP) をマーカーとしたゲノムワイド関連解析 (Genome Wide Association Study: GWAS) は，最近急速に発展した解析方法で，疾患感受性遺伝子探索の有力な方法の一つとして確立された。これまでに我々は，ゲノムワイド関連解析により，糖尿病などのありふれた疾患に関連する多くの疾患感受性遺伝子を同定してきた。脳科学研究戦略推進プログラム課題 F の中で，我々は藤田保健衛生大学と連携して，ゲノムワイド関連解析を主な方法として，以下の研究を実施している。

- 1) 大規模ゲノムタイピング
- 2) ケースコントロールゲノムワイド関連解析の実施
- 3) 遺伝要因と環境要因を考慮した統合的な情報解析を実施

気分障害患者集団の数十万箇所の SNPs の遺伝子型を測定，ゲノムワイド関連解析を実施し，気分障害に関連する遺伝子の同定を行う。遺伝要因と環境要因

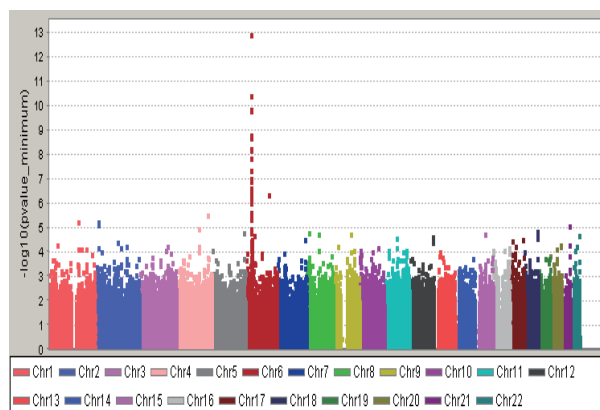
の情報を基に適切な統計学的手法による統合的な情報解析を実施し，気分障害の病態メカニズムの解明を目指す。

## ■ Research works

Mood disorder such as bipolar disorder/depression, is one of the social problem. It is considered that mood disorder has environmental and genetic factors. Therefore for early diagnosis, treatment and prevention, one of the important things is to identify the genes associated with disease. Genome wide association study (GWAS) which uses single nucleotide polymorphism (SNP) as marker has been rapidly developed for last decade, and established as one of the powerful method to identify genes associated with disease. We have identified many genes associated with common diseases such as type II diabetes by genome wide association study, until now. In the theme F of the SRPBS, we are doing the following research in collaboration with Fujita Health University.

- 1) Large-scale genotyping
- 2) Case-control association study
- 3) Integrative informatics analysis which consider genetic and environmental factors

Our aim is to identify the genes associated with mood disorder. We genotype hundreds of thousands SNPs and perform genome wide association study. We perform suitable statistical analysis by using genetic and environmental factors, and aim at the understanding of the mechanism of mood disorder.



図：ゲノムワイド関連解析のマンハッタンプロット  
Fig. Manhattan Plot in GWAS.

## 「ドパミン神経系に着目した難治性気分障害の統合的研究」

Integrated Approach to Treatment-Resistant Mood Disorders focusing on the Dopaminergic System



## 吉岡 充弘

北海道大学大学院医学研究科  
神経薬理学分野  
教授，医学博士

1984 年北海道大学医学部医学科卒業。1985 年北海道大学医学部助手，1989 年医学博士（北海道大学）。1989 年米国ミシガン大学医学部研究員，1991 年北海道大学医学部助教授を経て，1997 年 9 月より現職。

YOSHIOKA, Mitsuhiko,  
MD, PhD

Professor, Department of Neuropharmacology,  
Hokkaido University Graduate School of Medicine

1984 Graduated from Hokkaido University School of Medicine.  
1989 Ph.D. degree from Hokkaido University. 1989 Research Fellow  
in the University of Michigan. 1991 Associate Professor in Hokkaido  
University. 1997 Current position.

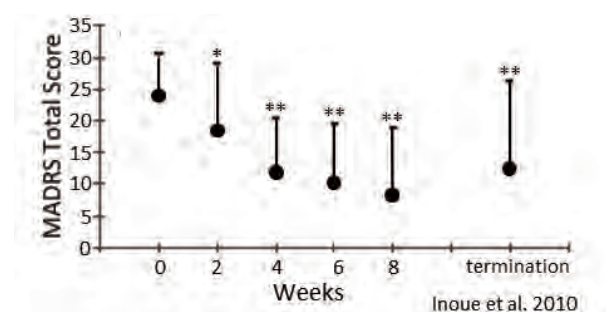
## ■ 研究内容

難治性うつ病患者に対するドパミン D2 受容体作用薬の有効性を示した臨床研究及びメタンフェタミン慢性投与動物が双極性障害に類似した生体リズム異常を示すことを明らかにした基礎研究に基づいて，臨床及び基礎研究を統合的に推進することにより，難治性気分障害の病態を追究する。具体的には，ドパミン神経系と生体リズムに着目し，うつ病と双極性障害の鑑別やドパミン神経系作用薬が有効な症例の鑑別を可能とする生物学的指標を見いだすと共に，それらの裏付けとなるエビデンスを得ることを目的とする。このため，診断・鑑別のための生物学的指標を見いだす臨床研究及び気分障害モデル動物における生物学的指標の解析を実施する。臨床研究ではうつ病，双極性障害，健常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。さらに，臨床での治療過程においてドパミン増強療法が有効であった症例群と効果が確認できなかった症例群についても生物学的指標を比較検討し，ドパミン作用薬が有効な症例の指標，薬効予測あるいは薬効評価因子を明らかにする。臨床研究により得られたうつ病と双極性障害を鑑別する生物学的指標，さらには，ドパミン神経系作用薬が有効な症例群を鑑別する生物学的指標の妥当性の検証とその意義（病態生理）解明のために，モデル動物を作製し，

その妥当性と疾患マーカーの意義を検討する。

## ■ Research works

We conducted a clinical study which demonstrated efficacy of a dopamine D2 receptor agonist for treatment-resistant depression. We also performed a basic study using animal models, which provided important evidence that rats chronically treated with methamphetamine manifest biological rhythm disturbances which resemble those of bipolar disorder. Based on these findings we aim to study the neural etiology of treatment-resistant mood disorders using an integrated approach that combines clinical studies and the corresponding basic studies. In particular, we conduct studies not only seeking a biomarker for a differential diagnosis of major depression and bipolar disorder but also having the supportive evidence focusing on the dopaminergic system and biological rhythm. To obtain the biomarkers for differential diagnosis we introduce and conduct an integrated approach as stated above. In clinical studies, we make a comparative study of depression and bipolar disorder to seek a biomarker. We also conduct a comparative study of responders and non-responders to dopamine reinforcement therapy to obtain a significant index of the prognosis. In basic studies, we make animal models of treatment-resistant mood disorders not only to verify whether the biomarker obtained from the clinical study is potentially available for diagnoses but also to elucidate the pathophysiology of treatment-resistant mood disorders.



MADRS=Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

図：難治性うつ病患者に対するドパミン D2 受容体作用薬の効果  
Fig. Improvement of D2 agonist in treatment-resistant depression.

# 「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」

Study of Up-stream Pathological Events Triggering Abnormal Protein Accumulation during the Early Stage Differentiation Normal and Abnormal Aging, Searching for the Biomarker of Pathological Brain Aging



## 武田 雅俊

大阪大学大学院医学系研究科  
精神医学  
教授、医学博士

1972 年ダートマス大学卒業、1979 年大阪大学医学部卒業。1983 年大阪大学大学院医学系研究科修了。医学博士。1985 年フロリダ大学神経化学部門リサーチフェロー、1986 年ベイラー医科大学生理学部門リサーチフェロー、1991 年大阪大学医学部精神医学教室講師、1996 年より現職。

## TAKEDA, Masatoshi, MD, PhD

Professor, Department of Psychiatry,  
Osaka University Graduate School of Medicine

1972 Graduated from Dartmouth College, NH, USA, 1979 Graduated from Osaka University, 1983 Graduated from Osaka University Graduate School of Medicine, 1985-1987 Research Fellow at Florida University, and Baylor School of Medicine, 1991 Assistant Professor, Osaka University, 1996 Professor of Psychiatry, Osaka University.

## 研究内容

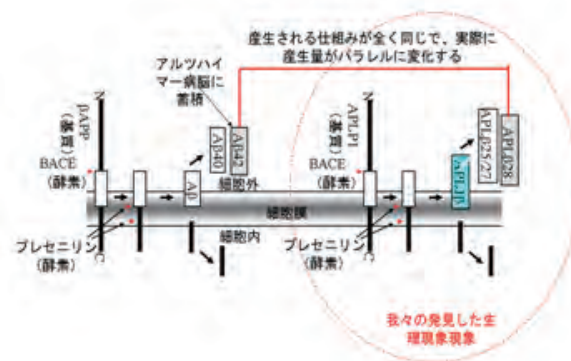
認知症脳では各種異常蛋白の蓄積が認められるが、その病理学的意義については十分に解明されていない。本研究では、異常蛋白蓄積の上流の追求を目標とし、アミロイドやリン酸化タウなどの蓄積が始まる認知症病理顕在化の前段階の分子機序を解明する。認知症の臨床症状が発現する以前のこの時期は、軽度認知障害 (MCI)・主観的認知障害 (SCI) に相当する prodromal stage であり、正常老化とその延長線から乖離し始めた認知症前駆状態とが区別されずに混在していると考えられるが、この時期において異常蛋白蓄積の引き金となる事象を同定しその分子機序を解明する。そして、その成果をバイオマーカーの開発と認知機能低下に対する予防法開発につなげる。

バイオマーカーについては  $\gamma$  セクレターゼ調節機能の詳細を検討し、病的  $\gamma$  セクレターゼ活性のサロゲートマーカーとなり得る分子種を脳脊髄液あるいは血液中に同定する。予防法については、アルツハイマー病の初期過程を明らかにし、その病理学的変化を是正する方法を開発する。

## Research works

Abnormal protein deposition is observed in dementia brain, such as beta-amyloid, tau, alpha-synuclein, and others, whose pathological significance has been under discussion. In this project, we will concentrate our effort to clarify the molecular mechanism in the early stage of pathological brain before the initiation of abnormal protein deposition. This early stage of dementia, corresponding to the prodromal stage of dementia such as mild cognitive impairment (MCI) or subjective cognitive impairment (SCI), in which the events of normal brain aging and events related with pathological dementia onset might be mingled together without clear differentiation. We will focus into this early stage of dementia, trying to elucidate the initial pathological events triggering the abnormal protein deposition in the brain.

Modification and processing of amyloid precursor protein (APP) and tau protein will be studied using the advanced technology of molecular cell biology, to establish the surrogate biomarker of pathological gamma-secretase activity, beta-amyloid modification, and tau protein modification, which will eventually lead to the discovery of the means to prevent neurodegenerative dementia.



図：APPとAPLP1は共にプレセニリン複合体によりプロセスされ、同様の機構により調節されている

Fig. APP and APLP1 are both processed by presenilin complex showing the similar regulation.



## Quantification of plasma surrogate marker for Alzheimer disease



医薬基盤研究所 創薬基盤研究部 プロテオームリサーチプロジェクト プロジェクトリーダー、センター長、医学博士

TOMONAGA, Takeshi, MD, PhD

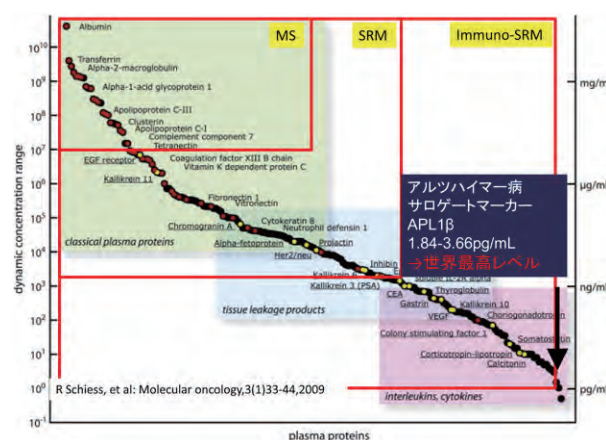
1984 Graduated from Chiba University School of Medicine. Visiting fellow of NIH/NCI in USA (1992-7), Postdoctoral fellow of Kyoto University (1998-2000), Associate Professor of Chiba University (2000-2008), and was transferred to the current position in 2009.

老化脳やアルツハイマー病 (AD) では A  $\beta$  42 蛋白の脳内への蓄積が原因である。この脳内蓄積を早期に発見できれば、AD の早期発見及び治療に有用だが、A  $\beta$  42 は髄液や血液中にはほとんど存在しないため、その存在量を測定することは困難である。それに代わる AD のサロゲートマーカーとして A  $\beta$  42 と同じ機序で産生される A  $\beta$  様ペプチド APL1  $\beta$  28 が AD 患者髄液中で増加していることが明らかとなっているが、髄液検査は侵襲が大きくスクリーニングには不向きである。そこで本研究では、血中 APL1  $\beta$  の定量系を確立し、超早期 AD 診断法を開発することを目的とする。

近年のプロテオミクスの進歩，特に SRM/MRM 法などの定量プロテオミクス技術の向上は凄まじく，従来の方法では検出できなかった臨床検体中の微量の蛋白質の検出・定量が可能になった。そこで我々は，その SRM/MRM 法を用いて血中 APL1  $\beta$  ペプチドの定量を試みた。血中の APL1  $\beta$  は髄液中の数千分の 1 と推定されたため，抗体を用いた免疫沈降法と SRM/MRM 法を組み合わせることによって，約数 pg/mL という超微量なペプチドを定量することが可能となった。この世界最高レベルの検出系を用いて AD の早期診断を目指す。

A key feature of the pathology of Alzheimer disease (AD) is the accumulation of amyloid- $\beta$  peptides ( $A\beta$ ) in senile plaques and  $A\beta_{42}$  is its major constituent. Thus the level of  $A\beta_{42}$  in the brain is a potential biomarker of AD. However, since  $A\beta_{42}$  is cleared more rapidly from the soluble pool in the brain, it is hardly detected in the body fluid such as CSF and plasma and surrogate markers for estimating  $A\beta_{42}$  generation in the brain have not yet been identified. We have previously identified novel APLP1-derived  $A\beta$ -like (APLP $\beta$ ) peptides in human CSF and demonstrated that CSF APL1 $\beta$ 28 level is a potential surrogate marker for the brain  $A\beta_{42}$  production. However, examination of CSF is highly invasive for medical screening and less aggressive procedure such as blood test is needed.

Recent advances in proteomic technology such as selected/multiple reaction monitoring (SRM/MSRM) enabled the detection and quantification of specific proteins in complex samples. In this study, we investigated if APL1 $\beta$  peptides could be detected in human plasma. Using 1ml of plasma, endogenous APL1 $\beta$  peptides were able to be detected and quantified by immuno-SRM. Strikingly, absolute concentration of APL1 $\beta$  peptides was identified as a few pg/ml, which is thousands of times lower than those in CSF and the lowest detection level of endogenous plasma peptides in our knowledge.



図：従来の血漿タンパク質の検出感度をはるかに上回る  
Fig. Our method far exceeds detection potential of  
conventional plasma protein measurement.

# 「アミロイド蓄積に先行する膜脂質の変動を標的とするアルツハイマー病先制治療薬の開発」

Development of a disease-modifying drug for Alzheimer disease through targeting preceding lipid alteration of neuronal membranes



柳澤 勝彦

国立長寿医療研究センター  
認知症先進医療開発センター  
センター長、医学博士

1980 年新潟大学医学部医学科卒業。1986 年米国国立衛生研究所客員研究員，1990 年新潟大学脳研究所助手，1991 年東京医科歯科大学医学部助手，1994 年東京大学医学部助手，1995 年国立長寿医療研究センター部長，2005 年同研究所副所長，2010 年より現職。

YANAGISAWA, Katsuhiko,  
MD, PhD

Director, Center for Advanced Medicine for  
Dementia, National Center for Geriatrics and  
Gerontology

1980 Graduated from Niigata Medical School of Medicine. M.D. degree from Niigata University. 1990 Assistant Professor, Niigata University, 1991 Assistant Professor, Tokyo Medical and Dental University, 1994 Assistant Professor, University of Tokyo, 1995 Head, Department of Dementia Research National Institute for Longevity Sciences (NILS), 2005 Vice-Director, NILS, National Center for Geriatrics and Gerontology (NCGG), 2010 Director, Center for Advanced Medicine for Dementia, NCGG.

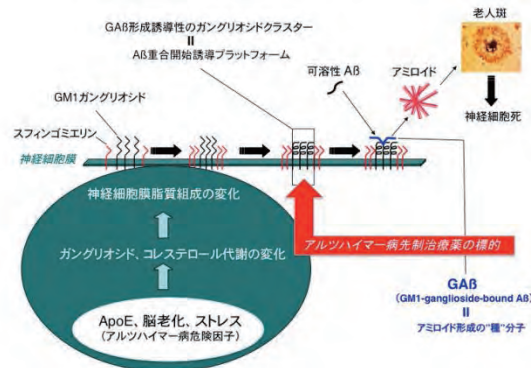
## ■ 研究内容

アルツハイマー病 (AD) 発症を誘導する物質的な基盤はアミロイド  $\beta$  蛋白質 ( $A\beta$ ) の重合体と考えられている。しかしながら，本来は可溶性の  $A\beta$  が脳内で異常に重合を開始する分子過程の詳細についてはいまだ解明されていない。我々は多数の剖検脳を対象に行った研究において， $A\beta$  は神経細胞膜を構成する糖脂質の一つであるガングリオシドに結合し，特異な分子構造を有する  $A\beta$  (ガングリオシド結合型  $A\beta$  ;  $GA\beta$ ) となり， $GA\beta$  が可溶性  $A\beta$  の異常重合を誘導，促進する seed として働いていることを様々な *in vitro* 及び *in vivo* の実験で示してきた。脳科学研究戦略推進プログラム課題 F においては， $GA\beta$  形成の背景に神経細胞膜脂質の組成や分布の変化があるとの作業仮説の下に，AD 脳におけるアミロイド蓄積開始前の脳より調製した神経細胞膜を対象に，質量分析等の手法を用いて，その構成脂質の特性を明らかにする。解析においては，AD 発症の強力な遺伝要因であるアポリポ蛋白質 (Apo) E4 の発現に注目するとともに， $A\beta$  蓄積好発の大脳皮質領域と  $A\beta$  蓄積回避の大脳皮質領域とを比較検討する。また，神経細胞

膜脂質に依存する  $GA\beta$  形成並びに  $A\beta$  重合については，再構成膜を用いて原子間力顕微鏡によって評価する。 $GA\beta$  形成誘導性の神経細胞膜脂質の変動が確認された場合は，脳科学研究戦略推進プログラム期間中に，これを標的する AD 先制治療薬の開発へと展開したい。

## ■ Research works

Assembly and deposition of amyloid  $\beta$ -protein ( $A\beta$ ) is an invariable feature of Alzheimer disease (AD); however, it remains to be clarified how soluble  $A\beta$  starts to assemble into fibrils or oligomers in AD brains. We previously identified a novel  $A\beta$  species, characterized by its tight binding to gangliosides (ganglioside-bound  $A\beta$ ;  $GA\beta$ ), in a human brain that exhibited early pathological changes of AD. To date, the results of *in vitro* and *in vivo* studies of our group and other groups suggest that  $GA\beta$  enhances the assembly of soluble  $A\beta$  by acting as a seed. In this project we aim to investigate the putative alterations in the lipid composition of neuronal membranes, which likely facilitate the formation of  $GA\beta$ , finally leading to  $A\beta$  deposition as amyloid fibrils. We will prepare membrane samples from different regions of human cerebral cortices, paying attention to the tendency of  $A\beta$  deposition of each region. We also take account of the apolipoprotein E genotype of each individual. We will employ atomic force microscopy technique to determine the potency of the membrane samples to enhance  $A\beta$  assembly though induction of  $GA\beta$ . It is hoped that a strategy for developing a disease-modifying drug for AD can be discussed through observations in this study.



図：神経細胞膜脂質組成の変化を基盤とする  $GA\beta$  形成 (想定)

Fig. Proposed scheme for the  $GA\beta$  generation on neuronal membranes with altered lipid composition.

# 「ヒト GWAS とモデル動物トランスクリプトームの統合的解析による新規アルツハイマー病関連遺伝子の同定」

Integrated analysis of human genetic and mouse transcriptome data to identify susceptibility genes for Alzheimer's disease



## 角 田 達 彦

理化学研究所 統合生命医科学研究センター 医科学数理研究グループ  
グループディレクター、  
医学博士・工学博士

1989 年東京大学理学部物理学卒業。1995 年工学博士，2007 年医学博士。1995 年京都大学助手，1997 年東京大学医科学研究所 RA，1998 年同助手，2000 年理化学研究所遺伝子多型研究センターチームリーダー，2011 年ゲノム医科学研究センターグループディレクターを経て，2013 年 4 月より現職。

## TSUNODA, Tatsuhiko, PhD

Group Director, Medical Science Mathematics,  
RIKEN Center for Integrative Medical Sciences

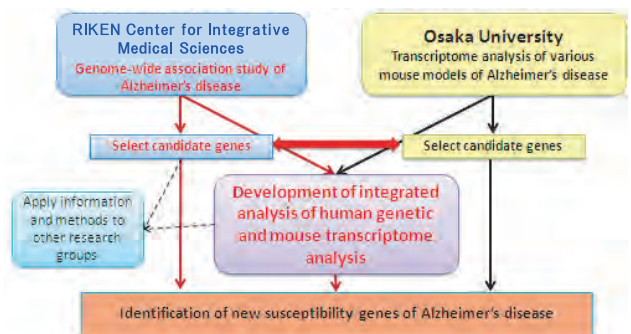
1989 Bachelor of Science, University of Tokyo. 1995 Ph.D. in Engineering and 2007 Ph.D. in Medicine. 1995 Assistant Professor of Kyoto University. 1997 Research Associate and 1998 Assistant Professor, Institute of Medical Science, University of Tokyo. 2000 Laboratory head and 2011 Group Director of RIKEN Center for Genomic Medicine. 2013 Group Director, Medical Science Mathematics, RIKEN Center for Integrative Medical Sciences.

## ■ 研究内容

理化学研究所ゲノム医科学研究センターでは，九州大学等との共同研究により，認知症患者を用いたゲノムワイド解析（GWAS）を実施している。このヒトゲノム解析データと研究代表者（大阪大学）のグループが実施しているマウストランスクリプトーム解析の統合的な解析を大阪大学と共同で実施し，新たな認知症関連遺伝子の同定や新規治療法の開発につなげることを目的とする。理化学研究所には多因子疾患のゲノム解析についてインバーダー法の開発を始めとした豊富な技術・経験と，各種疾患遺伝子同定の実績がある。本研究では大阪大学で動物モデルを用いたトランスクリプトーム解析による認知症関連遺伝子探索と，理化学研究所が進めている国内最大規模のヒト検体を用いたゲノムワイド関連解析とを融合させる。動物検体とヒト検体の融合，トランスクリプトーム解析とゲノム解析の融合はこれまでにない研究戦略であり，これにより新規関連遺伝子が同定され，認知症の新しい病態が解明されると期待される。

## ■ Research works

Researchers in RIKEN Center for Genomic Medicine (CGM) are working on the genome-wide association study (GWAS) of Alzheimer's disease using large number of cases and controls. On the other hand, researchers in Osaka University are working on the transcriptome analysis of various mouse models of Alzheimer's disease. The aim of this study is to perform the integrated analysis of human GWAS data and mouse transcriptome data to identify susceptibility genes for Alzheimer's disease in collaboration with the researchers in Osaka University. This strategy is a new approach to identify the susceptibility genes of Alzheimer's disease which cannot be found in the separate analysis. To perform this new approach, we need to develop the new statistical and analytical methods how to apply the genetic association results to the results of expression profiles of mouse models at each gene level. If we succeed in the integration of human genomic analysis and mouse transcriptome analysis, we will uncover the new mechanisms for the development of Alzheimer's disease.



図：研究計画の概要

Fig. Overview of the strategy of this study.



## 「抗タウオパチー薬の創出」

Development of anti-tauopathy drug



## 井原 康夫

同志社大学 脳科学研究科  
病態脳科学分野 認知記憶加  
齢部門  
教授, 医学博士

1971年東京大学医学部医学科卒業。1978年東京大学医学部脳研究施設臨床部門（神経内科）助手。1981年Harvard大学 research associate。1982年東京大学医学部神経内科講師。1984年東京都老人総合研究所臨床第2生理室長を経て、1991年東京大学医学部脳研究施設脳病理学部門教授。1997年東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻 神経病理学部門教授。2007年定年退職後、同志社大学生命医科学部教授。2012年同志社大学脳科学研究科教授。

## IHARA, Yasuo, MD, PhD

Professor of Neuropathology, Graduate School of Brain Science, Doshisha University

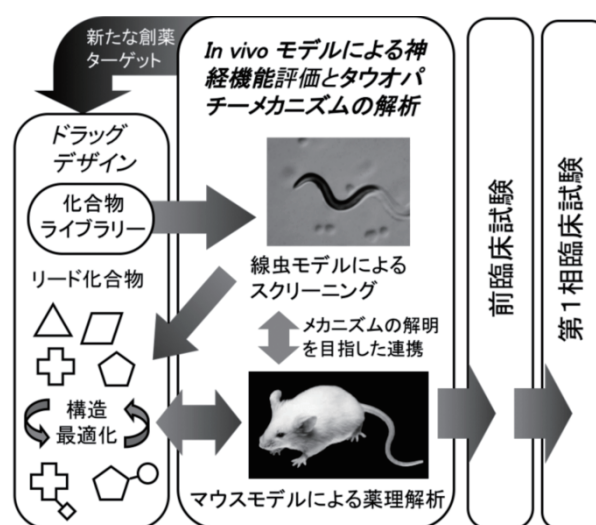
1971 Graduated from University of Tokyo School of Medicine. 1978-1981 Instructor of Neurology, University of Tokyo. 1981 Research Associate, Mailman Research Center, McLean Hospital, University of Harvard. 1982-1984 Assistant Professor of Neurology. 1984-1990 Head of 2<sup>nd</sup> Laboratory of Clinical Physiology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology. 1991-2007 Professor of Neuropathology, University of Tokyo. 2007- Professor of Neuropathology, Doshisha University.

## ■ 研究内容

これまでのアルツハイマー病の治療薬開発研究は、アミロイドカスケード仮説において上流にあると想定されるA $\beta$ 産生・蓄積に着目して進められてきた。しかし、認知症発症後では抗アミロイド療法は顕著な改善効果をもたらさないことが判明し、認知機能低下に直接的に関与するタウをターゲットにした治療法の開発が急務と考えられるに至った。アルツハイマー病脳では、タウは過剰にリン酸化された後数段階を経て神経原線維変化となる。その過程でシナプス障害、神経細胞脱落を、その結果認知機能低下を引き起こす。本研究では、第一に、既にモデル生物を用いた*in vivo*検討で効果が認められている二つの抗タウリード化合物（X1, Y）の厳密な薬理評価を行い、最適化の後臨床試験へのステップアップを目指す。第二に、タウの微小管安定化作用以外の新規生理機能〔長期抑圧（LTD）誘導〕を詳細に検討し、それを通じて新たな創薬ターゲット分子を同定したい。

## ■ Research works

Thus far, targets of anti-Alzheimer's disease (AD) drugs (so called disease-modifier) have been exclusively towards the upstream events, that is A $\beta$  production and accumulation, according to the amyloid cascade hypothesis. However, we have recently learned that once dementia develops, its progression cannot be blocked even by complete removal of A $\beta$  deposits, suggesting that alternative means should be taken to suppress the formation of neurofibrillary tangles that have been long suspected to be directly involved in the cognitive decline in AD. Tau is hyperphosphorylated to make up neurofibrillary tangles, causing through several steps synaptic loss and neuron loss, finally resulting in cognitive decline. We made preliminary observations using model animals that two compounds, X1 and Y, are effective to reduce deposited tau and improve cognitive impairment, and further block neuronal loss in the model mice. The two compounds are here subjected to strict assessment for its effectiveness using a couple of lines of model mice. First, we make every effort to promote these two compounds to phase 1 clinical test. Second, we further characterize the newly found function of tau (indispensable for LTD generation) to find other therapeutic targets in the tau molecule.



図：「抗タウオパチー薬の創出」プロジェクト  
Fig. Development of anti-tauopathy drug.

## 「動物モデルを用いた化合物スクリーニング、および神経機能障害機構解明」

Screening chemical compound using animal model, and finding a mechanism of neuronal dysfunction



## 高 島 明 彦

国立長寿医療研究センター  
認知症先進医療開発センター  
分子基盤研究部 / NC 企業連  
携研究部 部長, 理学博士

1978 年九州大学理学部生物学科卒業。1980 年九州大学理学部大学院修士課程修了。1980 年佐賀医科大学化学技官, 1986 年理学博士。(九州大学)。1987 年米国国立衛生研究所客員研究員, 1991 年三菱化学生命科学研究所特別研究員を経て 1994 年から主任研究員, 1997 年理化学研究所脳科学総合研究センター アルツハイマー病研究チーム チームリーダー, 2011 年 5 月より現職。

## TAKASHIMA, Akihiko, PhD

Director, Department of Aging Neurobiology,  
National Center for Geriatrics and Gerontology

1978 Graduated from Kyushu University (BsC). 1986 Ph.D. degree in Biology from Kyushu University. From 1987, working in NIH, Mitsubishi Kasei Institute of Life Science, and RIKEN, BSI Director of the Environmental Health Sciences Division from 1998, and was transferred to the current position in 2005.

## ■ 研究内容

アミロイド β 蓄積はアルツハイマー病に特異的な病理変化であるが, 神経原線維変化はアルツハイマー病以外にも老年期認知症では観察される病理像である。家族性アルツハイマー病の遺伝子解析から β アミロイド蓄積がアルツハイマー病発症の原因であるとする β アミロイド仮説を提唱した。それ以降 β アミロイドを標的とした治療法開発研究が行われてきた。しかし, これまでの β アミロイドを標的とした治験のほとんどが Phase III で脱落しており, 新たなアルツハイマー病の治療標的が求められている。

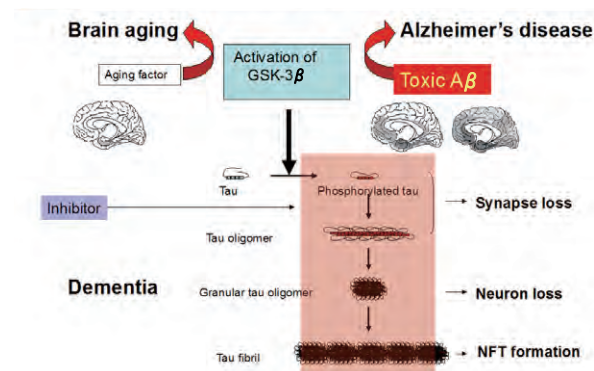
神経原線維変化を示す脳部位では神経細胞脱落とシナプス消失が観察されており神経原線維変化形成と脳活動低下には直接的な相関があると考えられる。これまで, 我々は神経原線維変化の構成体であるタウ線維は可溶性タウオリゴマー, 顆粒状タウオリゴマーを介して形成されることを見いだしている。さらにモデル動物の解析から可溶性タウオリゴマーを含むリン酸化タウがシナプス消失に関与し, 顆粒状タウオリゴマーの増大が神経脱落に関与することを明らかにした。これらの結果はタウを標的とすることでシナプス消失, 神経脱落を抑制し認知症進行を阻止することが期待される。タウの主なリン酸化酵素である GSK-3 β, タウは老齢期の認知機能維持に必要な因子であるため, タウ凝集を認知症治療薬の標的として

化合物スクリーニングを行い, 動物モデル, 臨床試験を経て認知症治療薬を開発することを目的としている。

## ■ Research works

β-amyloid deposition is a characteristic feature of Alzheimer's disease pathology, while Neurofibrillary tangles (NFTs) are seen not only AD but also the other type of senile dementia. From the genetic study of familial AD, β-amyloid hypothesis that deposition of β-amyloid is a cause of AD has been proposed, and most AD research was directing to mechanism of Aβ deposition, and finding toxic Aβ species for AD therapy. However, most of clinical trial, which towards to reducing Aβ deposition, fail in phase III trial. Because of these failures, new therapeutic target is keenly demanded in the world.

Brain region, where NFTs are found, is seen neuronal loss and synapse loss. Because these neuronal and synapse loss causes brain dysfunction, NFT formation suggests neuronal dysfunction in the same region. We have found that soluble tau oligomer and granular tau oligomer are formed before tau fibril formation. Furthermore, we have found using different mouse model that hyperphosphorylated tau including soluble tau oligomer is involved in synapse loss, and increase granular tau oligomer causes neuronal loss. These results suggest that tau is directly involved in neuronal dysfunction in AD including so called tauopathy. Therefore, the targeting tau is expected to halt disease progression by inhibiting neuronal loss and synapse loss. We are now screening a chemical compound inhibiting granular tau oligomer formation for therapy of AD.



図：タウ凝集を標的としたアルツハイマー病治療  
Fig. Therapy of AD targeting on tau aggregation.

## 「前頭側頭葉変性症の病態解明に基づく disease-modifying therapy の開発」

Development of disease-modifying therapy for FTLT based on the molecular pathogenesis:  
From pathogenesis to therapeutics



## 祖父江 元

名古屋大学大学院医学系研究科  
神経内科  
教授，医学博士

1975 年名古屋大学卒業。1981 年名古屋大学大学院医学系研究科修了。(PhD, 神経内科学)。1995 年名古屋大学医学部神経内科教授，2002 年より名古屋大学大学院医学系研究科神経内科教授。2009 年 4 月～2012 年 3 月名古屋大学大学院医学系研究科長・医学部長。

## SOBUE, Gen, MD, PhD

Professor, Department of Neurology,  
Nagoya University Graduate School of Medicine

1975 Graduated from Nagoya University School of Medicine.  
1981 Ph.D. degree in Neurology from Nagoya University Graduate School of Medicine. 1995 Professor, Nagoya University School of Medicine. 2002 Professor, Nagoya University Graduate School of Medicine. 2009-March 2012 Dean, Nagoya University School of Medicine/ Nagoya University Graduate School of Medicine.

## ■ 研究内容

前頭側頭葉変性症 (FTLD) は非アルツハイマー型認知症の多くを占める疾患であるが，診断・治療の研究は十分に進んでおらず，有効な治療法もない。

我々は，これまで筋萎縮性側索硬化症 (ALS) や球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) を代表とする運動ニューロン疾患の自然歴解析，分子病態解析，モデル動物の作成やそれに対する治療法開発を行い，特に SBMA に関してはリユープロレリン酢酸塩の医師主導治験を手掛け，世界に先駆けて神経変性疾患に対する病態抑止療法の開発に成功している。

近年 FTLD は TDP-43 や FUS といった疾患関連分子の発見により ALS と同一スペクトラム上に位置する疾患と考えられるようになっている。そこで我々は運動ニューロン疾患における実績を応用し，FTLD を対象とした自然歴・病理学的解析，動物モデルを確立・解析し病態を分子レベルで解明し，病態関連分子を同定すると共に，患者剖検脳を用いた生化学的解析を展開し，早期診断に用いることのできるバイオマーカーおよび病態抑止効果を有する治療法の開発を目指している。

## ■ Research works

FTLD is the second most common early-onset dementia. The etiology of the disease remains unclear and there is no effective therapeutics for the disease so far.

We have previously aimed at elucidation of pathogenesis and therapy development for motor neuron diseases, including ALS and SBMA. We have conducted clinical research on the natural history and biomarker, investigated the molecular mechanism, established the disease-model animals, and developed the therapeutics in these motor neuron diseases. Especially for SBMA, we developed disease-modifying therapies by performing animal studies and conducting a multi-centric clinical trial of androgen deprivation therapy.

Recent developments in the research of FTLD and ALS delineated that these disorders are in the same disease spectrum. The aim of our research project is to develop FTLD animal models, clarify the molecular pathogenesis of FTLD, and identify therapeutic target molecules. We will also conduct clinical researches on the natural history of FTLD as well as pathological analysis of postmortem brain. Our final goal is to develop biomarkers for early diagnosis of FTLD and therapies which enable to modify the disease course of FTLD.



## 「前頭側頭葉変性症 ショウジョウバエモデルの開発と病態解明・治療法開発」

Elucidation of the pathomechanisms and development of a therapy for frontotemporal lobar degeneration (FTLD) using newly-established *Drosophila* models



## 永井 義隆

国立精神・神経医療研究センター  
神経研究所 疾病研究第四部  
室長，医学博士

1990 年大阪大学医学部医学科卒業。1995 年大阪大学大学院医学系研究科修了。（医学博士）。1997 年米国デューク大学博士研究員，2001 年大阪大学大学院医学系研究科助手，2007 年同准教授を経て，2008 年 10 月より現職。

## NAGAI, Yoshitaka, MD, PhD

Section Chief, Department of Degenerative Neurological Diseases, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry

1990 Graduated from Osaka University Medical School. 1995 Ph.D. from Osaka University Graduate School of Medicine. 1997 Postdoctoral fellow, Duke University Medical Center. 2001 Assistant Professor, at Osaka University Graduate School of Medicine, 2007 Associate Professor. 2008- Present position.

## ■ 研究内容

アルツハイマー病，パーキンソン病など多くの神経変性疾患において，分子遺伝学的研究から発症原因分子が同定され，それに基づいた病態解明・治療法開発研究が進んでいる。一方，変性型認知症のうちアルツハイマー病に次いで多い前頭側頭葉変性症（FTLD）の発症原因は長らく不明であったが，近年，発症原因となるキー分子として TDP-43 及び FUS が発見され，ようやく分子レベルの研究が始まった。本研究では FTLD に対して，疾患モデルとしての十分な実績があり，簡便で世代時間が短くかつ遺伝学的・薬剤スクリーニングに優れているショウジョウバエに着目して FTLD モデルを開発し，FTLD の病態解明・治療法開発を目指す。発症原因キー分子である TDP-43 あるいは FUS の異常凝集・蓄積による神経毒性獲得（gain of function）と局在異常による機能喪失（loss of function）の両面のメカニズムが病態に寄与するという考えに基づいて，包括的な研究を展開する。まず，TDP-43/FUS を発現するあるいは機能欠損した FTLD ショウジョウバエモデルを開発する。そして，遺伝学的スクリーニングやマイクロアレイを用いた遺伝子発現解析などによりその分子病態メカニズムを解明する。名古屋

大学グループとの連携により，ショウジョウバエモデルから得られた知見を，マウスモデルや FTLD 患者脳検体を用いて検証する。さらに，薬剤スクリーニングにより治療薬候補の探索を行い，マウスモデルでの検証を経て，治療薬の開発を目指す。

## ■ Research works

Molecular genetic studies have unveiled key molecules responsible for most neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease, and research toward understanding their pathogenesis and developing therapies is in progress. Recently, TDP-43 and FUS, RNA-binding proteins, have been identified as key molecules responsible for frontotemporal lobar degeneration (FTLD), the second most common neurodegenerative dementia, and hence molecular-based research on FTLD has just started. In this project, toward elucidation of the pathomechanisms and development of a therapy for FTLD, we employ *Drosophila melanogaster* to model FTLD, taking advantage of its short life-span and suitability for genetic and drug screening. Based on our hypothesis that both toxic gain of function triggered by aggregation of TDP-43 or FUS, as well as their loss of function caused by mislocalization contribute to the pathogenesis of FTLD, we will establish both *Drosophila* models expressing TDP-43 or FUS, as well as those deficient in TDP-43 or FUS. By combination of genetic screening and gene expression analyses, we will elucidate the candidate genes involved in the pathomechanisms of FTLD. We will then validate our data obtained from the *Drosophila* models, by comparing them with data from FTLD patients and mouse models in collaboration with the Nagoya University group. We will also screen chemical compound libraries using our *Drosophila* models, and further evaluate the therapeutic efficacy of candidate chemical compounds using FTLD mouse models, toward developing a therapy for FTLD.



## 脳科学研究戦略推進プログラム 課題 F 研究者要覧

---

### ■発行元

#### 文部科学省研究振興局ライフサイエンス課 脳科学係

〒100-8959 東京都千代田区霞が関三丁目2番2号

tel:03-5253-4111 (代表)

fax:03-6734-4109

website「ライフサイエンスの広場」

<http://www.lifescience.mext.go.jp/>

#### 脳科学研究戦略推進プログラム事務局

〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺町字西郷中 38 生理学研究所内

tel:0564-55-7803,7804 / fax:0564-55-7805

website: <http://brainprogram.mext.go.jp/>

#### Brain Science Unit, Life Sciences Division, Research Promotion Bureau, Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology

3-2-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8959, Japan

TEL: +81-3-5253-4111 (Reception)

FAX: +81-3-6734-4109

<http://www.lifescience.mext.go.jp/>

#### MEXT Strategic Research Program for Brain Sciences (SRPBS)

38 Nishigonaka Myodaiji, Okazaki, Aichi, 444-8585, Japan

TEL: +81-564-55-7803 / 7804

FAX: +81-564-55-7805

<http://brainprogram.mext.go.jp/>

平成24年9月 第1版／平成26年6月 第3版  
本書を無許可で複写・複製することを禁じます

©2012 MEXT SRPBS Printed in Japan