課題Ｄ「社会的行動を支える脳基盤の計測・支援技術の開発」
社会的行動の基盤となる脳機能の計測・支援のための先端的研究開発

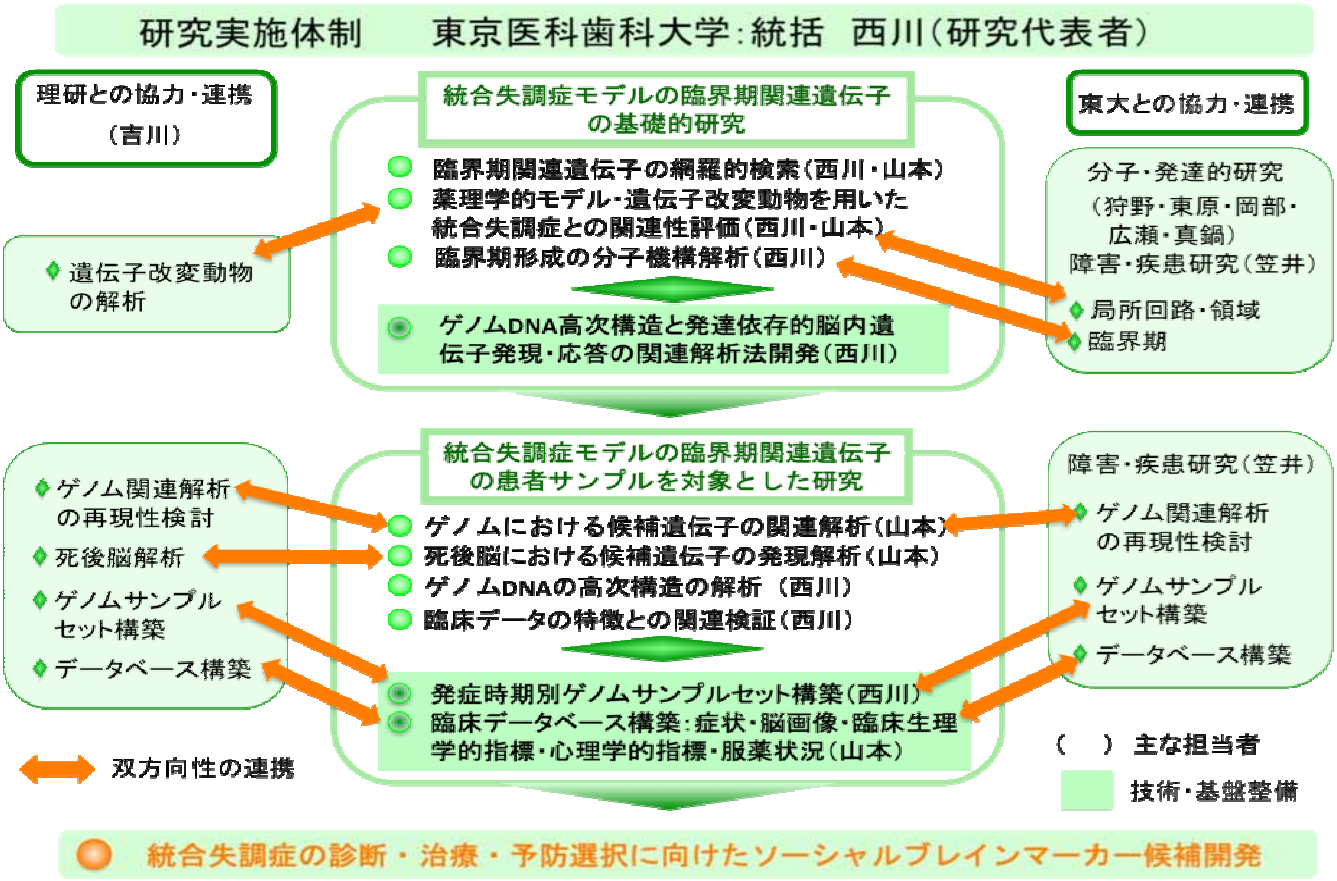
１）研究課題名
「統合失調症の分子異常に対する発達神経科学的解析法の構築と評価技術の開発」

２）研究代表機関名 / 研究代表者名
東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 精神行動医科学分野　　西川 徹

３）目的
マウス・ラットの脳において、統合失調症発症の臨界期と相関した発達変化を示す遺伝子群を検索し、統合失調症関連候補分子群を同定する。さらに、国立大学法人東京大学および独立行政法人理化学研究所と協力して、これらを絞り込み、統合失調症の診断、治療選択に向けたソーシャルブレインマーカー候補を開発する。

４）概要
統合失調症では、社会性・社会的行動に不可欠な機能が障害され、しかも慢性化することが多いため、社会活動が大きく制限された状態となる。すなわち、陽性症状に分類される幻覚・妄想を中心とした知覚・思考の障害により、社会で生じていることの把握や自己の位置づけが困難になる。また、陰性症状と呼ばれる感情・意欲・遂行機能などの異常によって対人接触や社会的行動の発現・制御が不十分になる。したがって、統合失調症の病因・発症・病態の分子機構を解析することを通じて、本症や他の社会的行動障害の支援・克服につながる、重要なソーシャルブレインマーカー候補を開発できると考えられる。
統合失調症自体と、その疾患モデルである特定の薬物による精神症状や動物の行動異常は、一定の発達段階（ヒトでは思春期）以降に出現するので、この時期を、統合失調症で特異的に障害される神経回路および動物の相同回路が機能的に成熟する臨界期ととらえることができる。本研究では、(1)臨界期以降に統合失調症様症状発現薬に応答する遺伝子、および(2)臨界期頃に成熟期の発現パターンに移行する、統合失調症改善作用をもつ脳内物質 D−セリンの代謝・機能関連遺伝子、を同定する。さらに、(3)ゲノム構造と発達依存的脳内遺伝子発現との関連の解析法を開発し、(4)発症開始時期別の統合失調症患者血液ゲノム DNA サンプルセットを構築することにより、上記候補遺伝子の統合失調症およびそのモデルにおける制御異常が生ずるゲノム内メカニズムを解析する。これらの結果から、統合失調症特異的に障害されるシグナルカスケードおよび神経回路の分子マーカーを抽出する。
これらの研究は、本研究課題の代表機関の東京大学および参画機関の理化学研究所との緊密な連携のもとに進める。すなわち、臨界期と関連した遺伝子について、東京大学の笠井分担者と協力して、統合失調症の症状・脳画像・臨床生理学的・心理学的指標。服薬状況などとの関係を検証する。また、理化学研究所の吉川代表研究者と共同で、ヒトゲノム、ヒト死後脳、遺伝子改変動物などの解析を通して、上記の遺伝子と統合失調症の病因・病態との関連性を検討する。さらに、以上の共同作業に研究リソースとして不可欠な、新たな統合失調症患者血液ゲノム DNA サンプ

ルセットを両研究機関と協調して構築する。

５）実施体制

次頁の図に、本参画機関における研究体制と代表研究者および分担者の役割を記した。両研究者は、すべての研究項目について密接に連携して研究を進める。また、東京大学および理化学研究所と、常時緊密かつ双方向性の協力関係を保つ。協力体制による研究実施項目をオレンジ色の矢印で具体的に示した。