

1. 研究領域名：脳の病態解明

2. 研究期間：平成16年度～平成21年度

3. 領域代表者：貫名 信行（独立行政法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・グループディレクター）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

高齢化社会において増加するアルツハイマー病 AD やパーキンソン病 PD など老化関連疾患(A01 研究項目)、ゲノム研究の進展に伴い遺伝子の同定にいたるも、これが疾患の治療や発症予防に至っていない神経難病(A02 研究項目)、高度先進社会においては増加するうつ病や外傷後ストレス障害(PTSD)などの精神疾患、さらに未だ病態のはっきりしていない統合失調症を含む精神疾患の病態理解に基づく治療と発症予防をめざし(A03 研究項目)、特定領域研究「脳の病態解析」(以下「病態脳」)を設定した。加えて、特定領域研究「脳機能の統合的研究」(以下「統合脳」)の一翼として脳研究の成果を疾患研究に結びつけるとともに、ヒトの疾患研究から生まれるヒト脳機能に対する一層の理解によって「脳機能の統合的理解」に貢献する。脳の統合的理解を背景とした脳病態研究を遂行する次世代研究者と育成する。脳病態研究における共同研究、リソースの共有などの研究基盤を形成する。等を目的とする。我が国の脳病態研究は、この数年国際的にも高水準の研究を行ってきており、とりわけ AD、PD、ポリグルタミン病などの研究においては先導的研究を行ってきている。本領域設定により、その他の神経難病や、さらには精神疾患に研究を展開し、学際的共同研究を企画遂行する「統合脳」研究として活動することにより、疾患研究の一層の発展および次世代の研究環境形成と研究者育成を可能とする意義がある。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

本領域においては、現在進行中の計画研究・公募研究により、未発表の成果も含めて、全体として着実な進捗状況を示している。A01、02 領域では治療と結びつくような基礎研究(アルツハイマー病における A 分解関連、ポリグルタミン病における異常アンドロジェン受容体分解の研究)が発展するとともに、新たな病因分子(前頭側頭葉認知症関連分子 TDP43、アルツハイマー病関連分子としてのダイナミン結合蛋白など)の同定など今後の展開が期待できるものも出てきた。新規病因遺伝子が多く同定されてきたパーキンソン病研究ではこれらの機能解析が展開された。ポリグルタミン病に関連して細胞死、細胞変性関連分子の解析も進んだ。また異常蛋白分解系としてのオートファジーの重要性が示された。全体としてこれらの研究項目において世界的にも先駆的な成果がでていいる。一方 A03 においては疾患遺伝子関連解析が行われるとともに、内在性抗統合失調症様症状作用のある D-Ser に関する研究、躁鬱病のミトコンドリア仮説に基づく研究などが展開された。また現段階で精神疾患関連遺伝子と想定される DISC1、dysbindin、カルシニューリンなどの分子解析から関連する遺伝子が同定され、遺伝学的研究の候補遺伝子として検討されている。さらにこれらの遺伝子導入やノックアウトにより新たに作成されたモデルマウス候補の行動異常解析が系統的に行われ、今後の研究展開の基盤ができつつある。これらの研究は計画研究10件、公募研究46件によっておこなわれ、一部はすでに Nature、Nat Cell Biol、Nat Struct Mol Biol、Cell 等の一流国際誌を含む約1000編の英文論文として発表された。

5. 審査部会における所見

A - (努力の余地がある)

本研究領域は、脳(神経・精神)疾患の分子病態の解明とそれに基づく治療戦略の構築を目標としている。また、脳の機能異常を基盤とする研究を通して正常な脳機能に対する多層的な理解により「脳機能の統合的理解」に貢献することも期待される。アルツハイマー病におけるタンパク分解機構の解明、ポリグルタミン病における新たな治療戦略、パーキンソン病の病因遺伝子の機能解析、あるいは精神疾患関連分子の解析など、脳疾患病態理解に向けて個々の成果は着実に上がっている。前回の中間評価で指摘された機能性精神疾患への取り組みも、強化されている。治療戦略を視野に入れた病態研究には有効なモデル動物の創出が不可欠であり、モデル動物の作成と解析について支援班と連携して一層推進することが望まれる。疾患研究においては、研究の進展に伴い研究内容が個別化していく傾向があるのは当然であるし、事実個々の疾患研究の進展はめざましいものがあるが、領域全体としての方向性にまとまりを欠くという意見があった。特定領域研究のメリットを生かし脳疾患の病態研究を統合的に進めていく方策を領域内で共有し、脳疾患の分子基盤による治療原理創出にむけて努力する余地があると判断された。