

平成 22 年 9 月 8 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2004～2009

課題番号：16071101

研究課題名（和文） 脳の病態解明

研究課題名（英文） Research on Pathomechanisms of Brain Disorders

研究代表者

貫名 信行 (Nukina Nobuyuki)

独立行政法人理化学研究所・構造神経病理研究チーム・チームリーダー

研究者番号：10134595

研究成果の概要（和文）：

アルツハイマー病、パーキンソン病、ポリグルタミン病、筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患、統合失調症、躁鬱病、自閉症、精神発達遅滞などの精神疾患の病態研究において、レベルの高い重要な論文を含む、1700 報近い論文を報告した。その過程で各疾患のモデル動物を確立し、系統的行動解析システム、ブレインバンクなど支援システムも確立できた。多くの共同研究を行い、一般向けにも成果を報告した。統合脳5領域との交流も継続的に行った。

研究成果の概要（英文）：

The studies on the pathomechanism of neurodegenerative disorders such as Alzheimer disease, Parkinson disease, Polyglutamine diseases, ALS and psychiatric disorders such as schizophrenia, bipolar disorder, autism, mental retardation have been performed. Around 1700 papers including those in the high impact journals were published. In this group studies, many disease model animals were established, and research support systems such as systemic behavior analysis on gene modified mice and brain bank were established. The intensive collaboration inside this group and among Togono (Integral brain research groups) were performed. Many lectures for the public were performed.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2004 年度	3,500,000	0	3,500,000
2005 年度	4,000,000	0	4,000,000
2006 年度	4,100,000	0	4,100,000
2007 年度	4,100,000	0	4,100,000
2008 年度	4,100,000	0	4,100,000
2009 年度	4,200,000	0	4,200,000
総計	2,400,000	0	2,400,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：(1)統合脳 (2)病態脳 (3)脳科学 (4)神経疾患 (5)変性疾患 (6)精神疾患

1. 研究開始当初の背景

特定研究領域「脳の病態解明」(病態脳)では発足当初、以下の研究項目を設定し研究を推進することとした。

研究項目 A01 では、老化に伴って増加する神経疾患—アルツハイマー病 (AD) やパーキンソン病 (PD) —の病態解明とその発症予防の開発をめざす。特に AD は治療開発の実現化に向けた研究を推進する。パーキンソン病では家族性パーキンソン病の遺伝子同定の成果を病態解明に生かし、パーキンソン病の全体像を明らかにし、発症予防法の確立を目指す。

研究項目 A02 では、近年病態解明と治療の開発が進んでいるポリグルタミン病や筋萎縮性側索硬化症などの先進的研究を展開するとともに、その他の病因遺伝子が同定された種々の神経難病の病態研究を促進する。

また、研究項目 A03 では、高度先進社会において一層重要性を増している精神疾患の研究を展開する。統合失調症、双極性障害、うつ病や外傷後ストレス障害 (PTSD)、注意欠陥・多動性障害 (ADHD) など小児精神疾患、アルコール依存・乱用等を含む物質使用障害などの分子から画像生理レベルにいたる先端的または萌芽的研究を展開することにより、この領域の日本における研究フロンティアを形成する。

さらに病態脳領域は統合脳の一領域として統合脳の成果を迅速に病態研究に生かすとともに、異常から正常を知ることにより、脳の統合的研究に貢献する。

2. 研究の目的

「病態脳」領域では「統合脳」研究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」に貢献することを目的とする。さらに脳神経系の疾患の予防、治療法を確立することにより、心身ともに健康であり続けられる高齢化社会を樹立する基盤を確立する。

本計画研究(総括班)は、これらの研究全体の発展のため、共通研究資源の確保、計画研究班の相互の情報交換、連携、研究評価による適切な方向付け、さらには研究成果の社会への公開・還元のための活動を行う。

3. 研究の方法

総括班は「統合脳」総括班と密接な連携を取り、様々な企画を統合脳5領域の一貫として行うことで、脳科学全般の成果を早急に病態研究に導入できる体制をめざした。「病態脳」総括班は領域の研究方針の策定、研究項目の連絡調整、研究者間の情報交換と共同研究の促進、外部への情報発信などを行った。班会議、ワークショップ、研究発表を実施して、研究評価者同席のもと、総括班会議において領域の研究方針の策定、進捗状況の点検を行った。国際ワークショップを独自ないし他領域と合同で行うとともに、班員が主催する国際ワークショップなどの情報も共有することで、研究領域の国際的交流を進めた。公開シンポジウム、ニュースレター、ウェブのホームページなどは「統合脳」総括班とともに企画・運営に参加し、一般に研究成果や活動状況を公表し、疾患研究の成果によって、直接的な社会還元をもち脳科学研究に対する理解を求めた。計画班は入れ替えを含め11研究課題、12人が参加し、各研究項目の中核的研究を担った。公募班は通常40-50研究課題、総計72人の班員が参加した。

「病態脳」内、あるいは統合脳他領域との共同研究は予想以上に展開し、「病態脳」内において最終年度の調査時点で110件、「病態脳」班員と「統合脳」他領域との共同研究は93件存在していた。いわゆるトップジャーナルでは近年総合力を問われることが通常であり、本研究領域における発表も共同研究の産物であるものが多い。ただし本研究領域では研究項目がテクニカルなものというより研究対象によって分かれているため、項目内の連携が強かったといえる。なお他の領域との共同研究も多くあった。

4. 研究成果

「病態脳」の研究期間において学問領域を新たに展開し得た業績としては前頭側頭葉認知症や筋萎縮性側索硬化症 ALS の病態関連分子としての TDP-43 の同定である。本研究班はこれに貢献するとともに ALS 関連分子として同定された FUS/TLS の機能解析において先駆的な研究を展開し、また ALS における RNA editing 病態の解析といった世界的にもユニークな研究を展開した。また神経変性疾患におけるタンパク質分解系の役割としてオートファジーの研究を展開し、その治療応用などの方向性も示した。アルツハイマー病やパーキンソン病の病態の基礎研究を進展させるとともにさ

さまざまなモデル動物も作製できた。精神疾患においてはゲノム異常と関連する研究において先端的な研究を行い、新たな精神発達遅滞遺伝子の同定や一部の統合失調症の家系解析から新たな病態仮説を提唱した。またゲノム工学を用いた自閉症マウスモデルの作製にも成功した。さらにこれらの疾患関連遺伝子の遺伝子導入やノックアウトにより作製されたモデルマウスの行動異常解析が系統的に行われるようになり、今後の研究展開の基盤ができた。これらの「病態脳」研究の成果の一部はすでに Nature, Nat Cell Biol, Nat Biotech, Nat Struct Mol Biol, Cell 等の一流国際誌や J. Neurosci, Biol Psychiatry といった一流専門誌に多く発表され、これらを含む約1700編の英文論文が発表された。

新聞報道などでは41件138媒体にのぼる発表を行った。

また以下のような研究成果の公表を行った（開催した国際シンポジウム、国内シンポジウムのみを示す）。

(1). 公開シンポジウム

2005年12月21日 学術総合センター
水野美邦（順天堂大学）“家族性・孤発型パーキンソン病の黒質変性機序：最近の進歩”

2006年12月17日 学術総合センター
井原康夫（東京大学）“アルツハイマー病の100年”

2007年12月22日 学術総合センター
西川 徹（東京医科歯科大学）“統合失調症はなぜ思春期以降に発症するのか”

2008年12月12日 学術総合センター
岩坪 威（東京大学）“アルツハイマー病：分子病態から根本治療に向けて”

2009年12月17日 学術総合センター
貫名信行（理化学研究所）“神経変性発症予防に向けたクリーン戦略”

(2). 第5領域単独企画の国際シンポジウム

New Approach for Molecular Neuropathology
August 13th, 2009 (Tokyo Medical and Dental University, Tokyo)

a. “Polyglutamine and related neurodegenerations”

Speakers: N. Nukina, P. J. Muchowski, H. Mizusawa, G. Sobue

b. “Alzheimer’s disease”

Speakers: J.R. Cirrito, B.J. Bacskai, T. Iwatsubo

c. “Developmental Disorders and Synapse”

Speakers: C.M. Powell, H. Okazawa, Y. Hayashi
d. “New approaches for neurological disorders”

Speakers: H. Inoue, A. Abeliovich, H. Tsuda

(3). 「統合脳」5領域シンポジウム

統合的脳研究への新展開 — 新特定領域研究の発足にあたって—

2004年10月2日 高輪プリンスホテル

井原康夫（東京大学）「先端脳」領域研究の現況
貫名信行（理化学研究所）“「病態脳」領域の紹介：研究内容と公募概要”

分かった脳、まだ分からない脳—最新の成果をもとに

2009年11月1日 日本科学未来館

貫名信行（理化学研究所）“ハンチントン病の発病のメカニズムに挑む”

特定領域研究推進のための企画として以下の企画を行った。

(1). 夏のワークショップ

2005年8月20日 信州松代ロイヤルホテル

講演者： 原田彰宏、宮川剛、池田和隆、佐々木純子、三浦正幸、三谷昌平、笠井清登、原田雅史、村山繁雄、加藤晃一、笹井芳樹、塩見美喜子

計画・公募班員全員によるポスターセッション

2006年8月22日 北海道厚生年金会館（ウエルシティ札幌）

講演者： 富田泰輔、岩田修永、上原孝、倉永英里奈、岡澤均、西川徹、岡崎祐土、松本直通、加藤忠史、尾崎紀夫、須原哲也

計画・公募班員全員によるポスターセッション

2007年8月21日 北海道厚生年金会館（ウエルシティ札幌）

講演者： 貫名信行、永井義隆、岡澤均、長谷川成人、郭伸、西川徹、加藤忠史、尾崎紀夫、鈴木利治、櫻井隆、富田泰輔、舟本聡、岩坪威、服部信孝、高橋良輔、辻省次

計画・公募班員全員によるポスターセッション

2008年8月9日 北海道厚生年金会館（ウエルシティ札幌）

講演者： 田中元雅、松原悦郎、富山貴美、森島真帆、久保田広志、笠井清登、河田光博、富田博秋、内匠透、松本直通、吉森保、小松雅明、横田隆徳、山中宏二、田平武、貫名信行

計画・公募班員全員によるポスターセッション

2009年8月10日 北海道厚生年金会館（ウエルシティ札幌）

病態脳計画研究で何がわかったのか？

講演者： 西川徹、加藤忠史、内匠透、服部信孝、岩坪威、井原康夫、田平武、柳澤勝彦、貫名信行、祖父江元、三浦正幸
計画・公募班員全員によるポスターセッション

(2). 第5領域企画の「統合脳」国際ワークショップ

The Pathomechanisms of Brain Diseases: New Technologies and Approaches

August 11, 2009 (Wel City Sapporo, Sapporo)

Speakers: J. R. Cirrito, B. J. Bacskai, A. Abeliovich, H. Tsuda, P. J. Muchowski, C. M. Powell

(3). 第5領域単独企画の国際ワークショップ

Workshop on Alzheimer's disease and Parkinson disease

March 15, 2007 (RIKEN Wako Campus, Wako-shi)

Speakers: D. J. Selkoe, K. Yanagisawa, T. Iwatsubo, A. Takashima, N. Nukina, R. Takahashi, M. Kinoshita

(4). ゲノムとの連携シンポジウム

2005年12月21日 学術総合センター

高木利久（東京大学）“ゲノム4領域の紹介”

辻省次（東京大学）“応用ゲノムの目指すもの”

徳永勝士（東京大学）“ゲノム解析に基づく疾患遺伝子探索”

桑野良三（新潟大学）“アルツハイマー病関連遺伝子の探索”

城石俊彦（国立遺伝学研究所）“亜種間コンソミックマウス系統による体質関連遺伝子の探索”

2006年9月21日 大阪国際会議場

丹治順（玉川大学）“「統合的脳研究」の現状と展望”

合原一幸（東京大学）“生命システムの数理モデル解析”

景山龍一郎（京都大学）“神経幹細胞におけるHes1オシレーションの意義について”

宮川剛（藤田保健衛生大学）“遺伝子改

変マウスの網羅的表現型解析を起点とした精神疾患の研究”

西川徹（東京医科歯科大学）“統合失調症の分子異常への発達神経科学的アプローチ”

2007年8月21日 北海道厚生年金会館

高木利久（東京大学）“ライフサイエンス統合データベースプロジェクトの目指すもの”

臼井支朗（理化学研究所）“ニューロインフォマティクスの現状と展望”

豊田敦（理化学研究所）“加速するDNAシーケンス技術を用いたゲノム解析”

権藤洋一（理化学研究所）“Disrupted in schizophrenia 1 (Disc1) 点突然変異マウスと新しい逆遺伝学に基づくゲノム機能解明”

2008年8月27日 神戸ポートピアホテル

小島正己（産業技術総合研究所）“脳の成長因子BDNFの機能未知ドメインに潜む精神疾患の危険因子”

笠井清登（東京大学）“不安障害のリスク因子と中間表現型：神経画像研究からの示唆”

有波忠雄（筑波大学）“ゲノムワイド解析から切り込む統合失調症の病態”

貫名信行（理化学研究所）“マイクロドメインスイッチング：Aβ産生メカニズムと危険因子”

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計0件）

〔学会発表〕（計0件）

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ：
<http://www.togo-nou.nips.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

貫名 信行 (Nukina Nobuyuki)
独立行政法人理化学研究所・構造神経病理研究チーム・チームリーダー
研究者番号：10134595

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

岩坪 威 (Takeshi Iwatsubo)
東京大学・大学院薬学系研究科・教授
研究者番号：50223409

井原 康夫 (Yasuo Ihara)
同志社大学・生命医科学部設置準備室・教授
研究者番号：60114386

祖父江 元 (Sofue Gen)
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：20148315

西川 徹 (Nishikawa Toru)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授
研究者番号：00198441