

## 平成27年度 新学術領域研究（研究領域提案型）事後評価結果（所見）

### 研究領域名

シナプス・ニューロサーキットパソロジーの創成

### 研究期間

平成22年度～26年度

### 領域代表者

岡澤 均（東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授）

### 研究領域の概要

本領域研究の目的は、種々の変性疾患・発達障害性疾患において、遺伝子異常が多様な細胞機能異常を介してシナプス異常に至る分子過程と、それがニューロサーキット選択性をもたらす分子病態を解明し、各種脳疾患研究から得られた成果の比較統合から病態進行あるいは病変分布の相違を超えた共通性を明確にし、新たな病態分類と疾患治療の基本戦略を探ることにある。さらに、先端的な分子イメージングを用いてシナプス分子病態ダイナミズムの可視化をはかり、iPSを含む幹細胞の病態からの回復・再生過程のシナプス形成についても解析を進める。次世代型バイオテクノロジーによる多面的かつ階層的な解析と共に、non-coding RNA、エピゲノム、バイオインフォマティクス等の先端知見の統合を行って、『変性疾患・発達障害性疾患における原因タンパクからシナプス・ニューロサーキット障害に至る分子過程』を明らかにする。

### 領域代表者からの報告

#### 1. 研究領域の目的及び意義

神経変性疾患研究においては、遺伝子変異から、タンパク構造異常、タンパク凝集、細胞機能障害、細胞死に至る変性の筋が明らかになって来た。しかし、神経変性研究100年来の問いである『系統変性』すなわちニューロサーキット特異的病変の原因については全く明らかになっていない。さらに、変性疾患研究は治療開発の時代に突入したが、進行期には変性タンパクを除去しても症状は十分に改善しないことが明らかになり、シナプス初期病変の重要性が注目されている。一方、発達障害においても、細胞機能障害からシナプス異常に至る分子病態プロセスは、症状進行の時間軸は異なるものの、変性疾患と共通する点が多いことが明らかになりつつある。さらには、精神疾患においても脳の各部位でのトランスミッターやシナプスの異常と表現型の関連が示唆されている。このような背景を踏まえ、種々の変性疾患・発達障害性疾患・精神疾患において、遺伝子異常が各種の細胞機能異常を介してシナプス異常に至る分子過程と、サーキット選択性をもたらす病態を明らかにし、各種疾患から得られた成果の比較統合から病態の相違と共通性を明確にし、新たな病態分類と疾患治療の基本戦略を探る。さらに、先端的な分子イメージングを用いてシナプス分子病態ダイナミズムの可視化をはかり、iPSを含む幹細胞の病態からの回復・再生過程のシナプス形成について解析を進める。

本領域で行う研究は、脳神経疾患研究において従来行われて来た、タンパク凝集あるいは細胞死を対象とする研究ではない。また、正常シナプス解析を基盤とするシナプスバイオロジーとも異なるものである。疾患そのもののシナプス・サーキット変調を、次世代型先端技術を駆使して様々な角度から解析することで、

シナプス・サーキットパソロジーを切り開くことができる。翻ってシナプスの正常機能についても新たなブレークスルーをもたらす可能性を含み、本提案の成果は我が国の脳神経疾患研究全体の学術水準の向上に必ずつながるものとする。本領域に参画する領域代表者・計画研究代表者は特定領域病態脳などの支援を受けて、前述の変性の筋を明らかにした。この成果を分子イメージング、幹細胞の先端技術研究者とともに、新たな脳疾患コンセプトへ止揚する。

## 2. 研究の進展状況及び成果の概要

興奮性シナプス後部であるスパインについて、変性疾患、精神疾患、発達障害での形態変化についてコンセンサスを得ることができた。認知症のスパイン密度低下は、知的障害の場合と共通し、異常タンパク質凝集前に始まっている。次に、スパイン形態変化に至る分子過程として、正常の LTP に伴って構成分子が順序だてて組み立てられる仕組みを明らかにし、これに影響する病態として、アルツハイマー病態における MARCKS などのスパイン構成タンパク質の異常リン酸化、シナプス活動依存性に生じる PS1 (アルツハイマー病原因遺伝子産物) による neuroigin1 の切断、アルツハイマー病 iPS 細胞由来の神経細胞内凝集と JNK を含むストレスキナーゼ亢進、変異アンドロゲン受容体による CGRP1 発現上昇に続く JNK 活性化、など過度な神経活動に伴うタンパク質分解や細胞内リン酸化の異常活性化が、疾患を超えた共通病態であることを確認できた。また、発達障害の 1 型においては原因遺伝子産物 IL1RAPL1 がシナプスオーガナイザーとして働いていること、同じくシナプスオルガナイザー LGI1/ADAM22/ADAM23 系の LGI1 に対する免疫反応が脳炎を起こすこと、同じファミリー LGI2 の遺伝子変異がてんかんの原因となることを示した。これらはシナプスオルガナイザーの異常が、疾患の枠組みを超えた共通病態分子であることを示している。また変性疾患共通病態として DNA 損傷修復、RNA 代謝などを示した。脊髄小脳失調症 2 型の原因タンパク質 Ataxin-2 は mRNA の非翻訳領域に結合して mRNA の安定性にかかわるタンパク質であること、病態タンパク質 PQBP1 がスプライシングを制御すること、前頭側頭葉変性症の原因タンパク質の TDP43 も RNA 安定化に関わるタンパク質であり、これらの RNA 制御は変性疾患の種類を超えた共通病態として重要である。DNA 損傷修復因子、miRNA やスプライシング因子を用いた神経細胞機能回復により、変性疾患病態をモデルマウスレベルで変性疾患治療に成功し、筋無力症あるいは遺伝性てんかんに関連した新規治療法も開発した。

### 審査部会における所見

A (研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの成果があった)

#### 1. 総合所見

本研究領域は、神経変性疾患や発達障害、精神疾患などの病態を分子レベルで捉え、シナプス・回路レベルで病態を解明することを目指したものであり、研究成果を多くの英文誌に発表するなど、優れた成果を上げている。研究組織に関しても、研究の中核技術を基盤として研究領域内の連携が効果的に促進されることで、共同研究による多くの成果が生まれた。それらの研究成果は、当該学問分野のみならず、一般社会に対しても積極的に発信されている。さらに、若手研究者の育成という点でも高く評価できる。以上のことから、本研究領域の設定目標に照らして、期待どおりの成果があったと認められる。

#### 2. 評価の着目点ごとの所見

### (1)研究領域の設定目的の達成度

従来の方法論から脱却し、シナプスの異常とその結果としての神経回路の異常という新しい観点から、種々の神経変性疾患を研究する「シナプス病態研究領域」の形成という本研究領域の目標は、ほぼ達成されたと考えられる。また本研究領域の公募研究代表者により、2つの新学術領域が発足したことから、本研究領域の発展性は高いと思われる。

### (2)研究成果

神経変性疾患や精神疾患の病態解明に関して、基礎研究者と臨床研究者の連携が促進されることで、領域全体として高い成果を上げている。これらの研究成果は、多くの英文誌に発表されるなど、質・量ともに十分であると評価できる。さらに、国際シンポジウム3回、国内シンポジウム4回と当該学問分野に対して効果的かつ積極的な成果発信がなされるとともに、多くの新聞報道等を通じて一般社会への成果発信も活発に行われた。

### (3)研究組織

iPS 細胞技術などの講習会を開催することで、本研究領域が目標としていた中核技術を基盤とする連携が推進された。さらには、班会議等を通じて研究領域のメンバー間の相互連携が促進された結果として、数多くの共同研究が行われ、多数の共著論文が生まれたことは評価できる。また、公募研究によって本研究領域の効果的な強化が図られた。

### (4)研究費の使用

特に問題点はなかった。高額備品である2光子顕微鏡についても、研究領域内で広く活用されるだけでなく、2光子顕微鏡技術普及のための講習会が開催されており、極めて有効に活用された。

### (5)当該学問分野、関連学問分野への貢献度

神経変性疾患、発達障害、精神疾患をシナプスの病態と捉え、そこに至る分子メカニズムを示すことができたことは、この学問分野におけるブレイクスルーになり得たと評価できる。

### (6)若手研究者育成への貢献度

多くの若手研究者が研究期間内に昇進しており、若手研究者育成における貢献度は高いと思われる。