

研究プロジェクト
精神発達障害から考察する decision making の分子的基盤
Research Project:

Exploring molecular bases of decision making from insight into developmental disorders

1. 研究計画

実施期間： 2014～2016 年度（第 2 年次）

Term of the Project: 2014-2016 fiscal years (2nd year)

研究代表者： 辻 省次 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科教授

Project Leader: Dr. Shoji TSUJI.

Professor, Graduate School of Medicine, Department of Neurology, The University of Tokyo

研究目的要旨：

自閉症・精神発達遅滞をはじめとするヒトの発達障害の中核的な障害である、意思決定、コミュニケーション能力の障害について、その神経科学的基盤を解明することにより、発達障害の治療法、予防法の開発を実現することが重要な課題となっている。その実現のために、ヒトの精神発達障害の分子病態機序を読み解くアプローチ、齧歯類などの実験動物を用いて分子、回路から脳の高次機能を読み解くボトムアップアプローチ、霊長類を用いたトップダウンアプローチ、という 3 つのアプローチの交点となる領域を主たる研究領域と決定して、意思決定機構・コミュニケーション機構をはじめとする脳の高次機能、精神発達障害の分子機構を明らかにすることを目的としている。

Objectives:

Disability in decision making and communication are core symptoms of human developmental disorders including autism. Identification of molecular bases of these disorders will bring a new avenue to establish efficacious therapy and prevention for these disorders. To accomplish this aim, integration of interdisciplinary approaches including approaches based on molecules and networks, those based on animal models including primate models, and those based on cognitive neuroscience focusing on humans will be essential. This project is aimed to elucidate molecular bases of decision making through these interdisciplinary se neurosciences.

研究目的：

① 研究の背景

自閉症・精神発達遅滞をはじめとする、ヒトの発達障害は、最近では約 100 人に 1～2 人存在すると報告されており、頻度の高い疾患で、社会にとって大きな関心が寄せられている領域である。特

に、その発症の根本的なメカニズムはいまだに解明されておらず、従って有効な治療法、予防法が確立されていない。一方、神経科学の観点からは、分子、回路、ネットワーク、個体レベルの脳機能、というように、階層的な体系の中で研究してきた。分子生物学や、発生工学の研究手法により、分子、回路の研究が発展してきているが、個体レベルでの脳機能を十分に解明するには至っていない。個体レベルの脳機能の研究は、心理学の分野や、機能的MRIをはじめとする非侵襲的な解析方法などでアプローチがなされてきたが、脳機能をネットワークレベルの機能として解明するには至っていない。

以上の背景から、1. ヒトの精神発達障害の分子病態機序を読み解くアプローチ、2. 齧歯類などの実験動物を用いて分子、回路から脳の高次機能を読み解くボトムアップアプローチ、3. 灵長類を用いたトップダウンアプローチ、という3つのアプローチの交点となる領域を主たる研究領域と決定して、意思決定機構、コミュニケーション機構をはじめとする脳の高次機能の解明、精神発達障害の分子機構とそれによってもたらされる高次機能の障害メカニズムを明らかにすることを目的としている。

② 研究の重要性、ユニークさ

自閉症・精神発達遅滞をはじめとする、ヒトの発達障害の根本的な原因の解明、その分子病態基盤の解明、治療法、予防法の開発は、社会にとってきわめて重要な課題であることは言うまでもない。自閉症の中核症状は、相互的な対人関係の障害、コミュニケーション機構の障害、興味や行動の偏り（こだわり）の3つの特徴があると言われている。このような障害の根本的な原因は解明されておらず、また、神経科学研究においても、従来の、分子生物学、齧歯類を用いた遺伝子工学だけでは解き明かせない研究課題もある。従って、このような研究課題を解き明かすには、分子生物学・齧歯類を中心とした発生工学のアプローチ（ここではボトムアップアプローチと呼ぶ）と、灵長類を用いた研究、個体の脳機能を非侵襲的に研究するアプローチ、さらに、心理学、計算科学の立場からのアプローチ（ここではトップダウンアプローチと呼ぶ）の交点となるような学際的研究が重要であり、さらに、臨床医学・分子遺伝学・ゲノム科学を駆使したヒトを対象とした研究基盤からもたらされる新たな分子基盤の情報を注ぎ込むことによって、新しい研究分野が創成できると考える。このように、新規の学際的な研究分野を創成し、意思決定機構、相互的な対人関係・コミュニケーション能力をはじめとする、重要な脳の生理的な機能と発達障害によってもたらされる病態機構を解明しようという点に、本研究のユニークさ、高等研プロジェクトとしての相応しさがある。

③ 研究の方針や切り口

本研究では、分子、回路からのボトムアップアプローチ、灵長類の脳機能研究からのトップダウンアプローチ、これに、臨床医学から、発達障害に関連する新しい分子病態基盤に基づくアプローチと、3つの異なる階層からのアプローチを行う点に特徴がある。また、脳機能として、意思決定機構、コミュニケーション機構などを切り口とした焦点の絞られた研究テーマも特徴である。3つの異なる階層からの研究者から研究チームを構成し、徹底的な議論・討議に基づき、3つの分野の交点となる新たな研究分野の創成の実現とそこから生まれる研究成果を目指す。

キーワード（日本語）：

Key Word（英語）：

発達障害、自閉症、意思決定機構、コミュニケーション能力、神経科学

developmental disorder、autism、decision making、communication、neuroscience

研究計画・方法：

① 年度毎の研究目標や段階

平成 26 年度

これまで顔を合わせたことのない、異なる研究分野の研究者が参加することから、初年度は、それぞれの研究分野、すなわち、意思決定・コミュニケーションの神経科学をテーマとして、ヒトの発達障害・分子病態の研究分野、分子・神経回路レベルの研究分野、霊長類を基盤とする意思決定・コミュニケーションの神経科学の研究分野から、それぞれのアプローチについて提示し、新たな学際的な研究分野の実現に何が必要であるかを徹底的に討議し、それぞれの研究分野からどのように飛躍できるのかを検討する。ヒトの発達障害・分子病態の分野では、ヒトの発達障害の基盤にある分子機構の解明研究を進める。分子・神経回路レベルの研究分野においては、意思決定・コミュニケーション能力の基盤を構成する要素を明らかにする研究を進める。霊長類を基盤とする研究では、意思決定・コミュニケーション能力を神経科学研究でいかに読み解く事ができるかについて、他の 2 分野からのインプットを含めた新たな研究を展開する。

平成 27 年度

前年度の討議・検討に基づき、それぞれの分野で進めた研究成果を発表し、さらに討議・検討を進める。特に、ヒトの発達障害・分子病態の研究、分子・神経回路レベルの研究成果を、霊長類を用いた研究にどのように発展させるか、逆に、齧歯類などを用いた研究にどのように取り込み発展させるかという、相互乗り入れするような研究内容について徹底的な議論を行い、共同研究も充実させる。

平成 28 年度

学際的な研究、共同研究をさらに発展させ、意思決定・コミュニケーションの神経科学的基盤の解明と、ヒトの発達障害の分子基盤の解明、さらに、その治療法、予防法の開発基盤の実現を目指す。

② 研究の進め方

意思決定・コミュニケーションの神経科学をテーマとして、ヒトの発達障害・分子病態、分子・神経回路レベルの研究分野、霊長類を基盤とする意思決定・コミュニケーションの神経科学という 3 つの異なる階層の研究者が集うことにより、新たな研究分野の創成と新たな研究成果の実現を目指す。それを実現するために、階層的、学際的な分野間の研究者交流、徹底的な討議を行い、意思決定・コミュニケーションの神経科学について、新たな研究成果を得ること、さらに、この研究成果が、ヒトの発達障害の治療、予防へと発展するように研究を進める。

参加研究者リスト：18名（◎研究代表者）

氏名	所属	職名	専門分野
◎ 辻 省次	東京大学大学院医学系研究科	教授	神経内科
磯田 昌岐	関西医科大学医学部	准教授	神経生理学
井ノ口 鑿	富山大学大学院医学薬学研究部	教授	神経科学
入来 篤史	理化学研究所脳科学総合研究センター	シニアチーム リーダー	神経科学
岡本 仁	理化学研究所脳科学総合研究センター	シニアチーム リーダー	神経科学
尾崎 紀夫	名古屋大学大学院医学研究科	教授	精神医学
影山 龍一郎	京都大学ウイルス研究所	教授	増殖制御学分野
北澤 茂	大阪大学大学院生命機能研究科	教授	神経生理学
坂上 雅道	玉川大学脳科学研究所	教授	思考と推論、前頭連合野
坂野 仁	福井大学医学部・東京大学名誉教授	特命教授	生物化学専攻
東原 和成	東京大学大学院農学生命科学研究所	教授	生命科学
内匠 透	理化学研究所脳科学総合研究センター	シニアチーム リーダー	脳科学
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	計算神経科学
松崎 秀夫	福井大学 子どものこころの発達研究センター	教授	分子精神医学
宮川 剛	藤田保健衛生大学総合医科学研究所	教授	神経科学
山田 真希子	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研究プログラム	サブリーダー	認知神経科学
吉川 武男	理化学研究所脳科学総合研究センター 分子精神科学研究チーム	シニアチーム リーダー	精神医学
渡邊 大	京都大学大学院医学研究科	教授	

2015年度 研究計画・方法：

2014年度は、本研究の初年度であり、まずは、本研究の参加者のそれぞれの研究分野の成果を発表していただき、学祭的な研究分野についての共通認識を持つことができるようになった。2014年度は研究会の開催が1回であったが、2015年度は、研究会を2回開催し、2014年度に研究発表をしていない参加研究者から研究成果の発表をいただき、学祭的研究を発展させる。2015年度の研究では、ゲノム科学の最近の飛躍的な発展を、ヒトの発達障害の研究にどのように応用するか、という点や、脳の機能画像研究が、ヒトの脳機能解析にどのように迫ることができるのか、神経系の可塑性が、意志決定にどのように関与するのか、実験動物を用いた脳研究の研究パラダイムなどについて、重点的に研究を進める予定である。また、自閉症の患者の非侵襲的脳機能解析について研究実績のある、脳情報通信総合研究所の川人光男氏を招待して研究成果の発表をしていただき、研究のさらなる発展を目指している。

2015年度研究活動予定： 2回の研究会の開催を予定。

① 研究会開催予定：

第1回：8月頃 1泊2日（於 高等研）17名程度

第2回：12月頃 1泊2泊（於 高等研）17名程度

② 題提供予定者： 1名

2.研究活動実績

1.研究プロジェクト状況

自閉症・精神発達遅滞をはじめとするヒトの発達障害の中核的な障害である、意思決定、コミュニケーション能力の障害について、その神経科学的基盤を解明することにより、発達障害の治療法、予防法の開発を実現することが重要な課題となっている。その実現のために、ヒトの精神発達障害の分子病態機序を読み解くアプローチ、齧歯類などの実験動物を用いて分子、回路から脳の高次機能を読み解くボトムアップアプローチ、靈長類を用いたトップダウンアプローチ、という3つのアプローチの交点となる領域を主たる研究領域と決定して、意思決定機構・コミュニケーション機構をはじめとする脳の高次機能、精神発達障害の分子機構を明らかにすることを目的としている。

本研究においては、これまで顔を合わせたことのない、異なる研究分野の研究者が参加することから、2014年度は、それぞれの研究分野、すなわち、意思決定・コミュニケーションの神経科学をテーマとして、ヒトの発達障害・分子病態の研究分野、分子・神経回路レベルの研究分野、実験動物・靈長類を基盤とする意思決定・コミュニケーションの神経科学の研究分野から、それぞれのアプローチについて提示していただき、その上で、新たな学際的な研究分野の実現に何が必要であるかを徹底的に討議し、それぞれの研究分野からどのように飛躍できるのかを検討する。

ヒトの発達障害・分子病態の分野では、ヒトの発達障害の基盤にある分子機構に焦点を当て、特に研究の発展がめざましいゲノム科学の研究を重点的に進める。分子・神経回路レベルの研究分野においては、意思決定・コミュニケーション能力の基盤を構成する要素を明らかにする研究を進める。靈長類を基盤とする研究では、意思決定・コミュニケーション能力を神経科学研究でいかに読み解く事ができるかについて、他の研究分野からのインプットを含めた新たな研究を展開する。

2.研究実績

2015年1月10日（土）～11日（日）において、国際高等研究所セミナー1号室（1F）において、研究会を開催した。参加者は、辻 省次（研究代表者、東京大学大学院医学系研究科）、磯田 昌岐（関西医科大学医学部）、井ノ口 馨（富山大学大学院医学薬学研究部）、入来 篤史（理化学研究所脳科学総合研究センター）、岡本 仁（理化学研究所脳科学総合研究センター）、尾崎 紀夫（名古屋大学大学院医学研究科）、影山 龍一郎（京都大学ウイルス研究所）、北澤 茂（大阪大学大学院生命機能研究科）、坂上 雅道（玉川大学科学研究所応用脳科学研究センター）、坂野 仁（福井大学医学）、東原 和成（東京大学大学院農学生命科学研究科）、内匠 透（理化学研究所脳科学総合研究センター）、松崎 秀夫（福井大学子どものこころの発達研究センター）、宮川 剛（藤田保健衛生大学総合医科学研究所）、山田 真希子（放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター）、吉川 武男（理化学研究所脳科学総合研究センター）、渡邊 大（京都大学大学院医学研究科）であった。

研究会は、1.自閉症のゲノム研究、バイオマーカー研究、2.靈長類における意志決定機構、3.実験動物を用いた意志決定機構、の3つのテーマについて、研究成果の発表と討議を行った。

自閉症のゲノム研究、バイオマーカー研究については、まず、尾崎紀夫より、自閉症の臨床病像についての紹介があり、ゲノム研究の立場から、コピー数変異などのゲノム構造変異の解析について成果が紹介され、自閉症全体の分子病態機序を解明するために、ゲノム解析からのアプローチについて討議された。特に、次世代シーケンサーによるゲノム解析が飛躍的に発展してきており、自閉症の発症に関連すると考えられる新生突然変異が多数見いだされていること、これらの変異によってもたらされる自閉症の病態について、神経科学の立場からどのように読み解くことができるかについて、活発な議論が行われた。次いで、吉川武男、松崎秀夫より、自閉症のバイオマーカーについての発表があり、自閉症者血清中の脂質VLDL分画の低下に関連の深い脂肪酸が見出されていることが紹介された。また、自閉症に対する治療法として、療育的介入の有効性について紹介された。

靈長類における意志決定機構に関しては、サルの道具の使用に焦点を当て、ヒトの知的高次認知機能の進化的基盤についての紹介がなされた。

実験動物を用いた意志決定機構については、内匠透から、ヒトの自閉症の一部で観察される15番染色体の部分重複をマウスで再現したモデルの作成とその行動解析の研究成果が報告された。ヒトで観察されるような行動異常がこのマウスでも観察され、部分重複の領域に存在するセロトニン受容体がその病態機序に関与する可能性などが紹介された。岡本仁からは、ゼブラフィッシュを用いた個体間のコミュニケーションの研究が紹介され、手綱核を介する神経回路が、情動行動の制御にどのように関わるかについての最新の研究成果が紹介された。ゼブラフィッシュの背側手綱核の神経活動を阻害すると、恐怖条件付け学習においてすぐみ行動をとるようになることや、攻撃性、社会的優位-劣位の決定などに、手綱核の果たしている役割が紹介された。

討議は極めて活発に行われ、疾患からのアプローチ、分子・神経回路からのアプローチ、個体レベルの脳機能解析からのアプローチを統合した学際的研究の重要性が共有された。

3.研究の効果

3.1 具体的な効果

本年度は、本研究の初年度であり、これまで顔を合わせたことのない、異なる研究分野の研究者が参加して研究会を開催し、疾患研究、分子・神経回路の研究、動物を用いた脳機能研究、という3つの異なる分野の研究者が、それぞれの研究成果を発表し、学祭的な研究の必要性、発展について、共通認識と持つことができたことが成果であった。

3.2 一般的な効果

何よりも有意義であったのは、疾患研究、分子・神経回路の研究、動物を用いた脳機能研究、という3つの異なる分野の研究者が、一堂に会し、学祭的な研究の必要性、発展について、共通認識ができたことが成果であった。特に強調したい点としては、ヒトの疾患の研究者と、基礎神経科学の研究者が交流することにより、脳機能を、実験動物の行動解析から、ヒトの臨床病態まで、全体を見通すことができるようになり、研究の幅が大きく広がったことを強調したい。

2014年度：

研究会開催実績：

第1回 2015年 1月 10日～1月 11日 (於：高等研)

国際高等研究所 研究プロジェクト
「精神発達障害から考察する decision making の分子的基盤」
2014 年度第 1 回研究会プログラム

日 時：2015 年 1 月 10 日（土） 13:30 ~ 17:40
1 月 11 日（日） 9:00 ~ 14:00

場 所：国際高等研究所 セミナー 1 号室（1F）

出席者：(16 人)

研究代表者	**	辻 省次	東京大学大学院医学系研究科教授
参加研究者		磯田 昌岐	関西医科大学医学部准教授
		井ノ口 馨	富山大学大学院医学薬学研究部教授
	**	入來 篤史	理化学研究所脳科学総合研究センターシニアチームリーダー
	**	岡本 仁	理化学研究所脳科学総合研究センター副センター長
	**	尾崎 紀夫	名古屋大学大学院医学研究科教授
		影山 龍一郎	京都大学ウイルス研究所教授
		坂上 雅道	玉川大学科学研究所応用脳科学研究センター教授
		坂野 仁	福井大学医学部特命教授・東京大学名誉教授
		東原 和成	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
	**	内匠 透	理化学研究所脳科学総合研究センターシニアチームリーダー
	**	松崎 秀夫	福井大学子どものこころの発達研究センター教授
		宮川 剛	藤田保健衛生大学総合医科学研究所教授
		山田 真希子	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研究プログラムサブリーダー
	**	吉川 武男	理化学研究所脳科学総合研究センターシニアチームリーダー
		渡邊 大	京都大学大学院医学研究科教授
	**	スピーカー	

プログラム：

1月 10 日 (土)

13:30-13:35 挨拶

辻 省次 東京大学大学院医学系研究科教授

13:35-14:45 話題提供 1

「自閉スペクトラム症の臨床的課題解決を目指すゲノム解析」

尾崎 紀夫 名古屋大学大学院医学研究科教授

14:45-15:10 休憩

15:10-16:10 話題提供 2

「自閉症の根底にある代謝障害：自閉症児童にみられる特異的低脂血症」

松崎 秀夫 福井大学子どものこころの発達研究センター教授

「自閉症の根底にある代謝障害：脂質関連遺伝子からみた自閉症」

吉川 武男 理化学研究所脳科学総合研究センターシニアチームリーダー

16:10-16:40 休憩

16:40-17:40 話題提供 3

「靈長類の心の進化の生物学的基盤」

入来 篤史 理化学研究所脳科学総合研究センターシニアチームリーダー

18:00-懇親会

1月 11 日 (日)

9:00-10:00 話題提供 4

「自閉症モデルマウスから見た精神発達障害」

内匠 透 理化学研究所脳科学総合研究センターシニアチームリーダー

10:30-11:30 話題提供 5

「情動の神経回路」

岡本 仁 理化学研究所脳科学総合研究センター副センター長

11:30-14:00 自由討論

14:00 解散