

精神発達障害から考察する decision making の 分子的基盤

研究代表者 辻 省次 | 東京大学大学院医学系研究科教授

自閉症・精神発達遅滞などヒトの発達障害の中核的障害である意思決定、コミュニケーション能力障害について、その神経科学的基盤の解明により、発達障害の治療法、予防法開発の実現を目指す。そのために、1.ヒトの精神発達障害の分子病態機序の解読、2.霊長類などの実験動物を用いた分子・回路からの脳の高次機能の解読、3.霊長類の脳機能研究、という3つのアプローチにより、意思決定機構・コミュニケーション機構、精神発達障害の分子機構を明らかにする。

参加研究者リスト

氏名	所属・役職
辻 省次	東京大学大学院医学系研究科教授
磯田 昌岐	自然科学研究機構生理学研究所教授
井ノ口 馨	富山大学大学院医学薬学研究部教授
入来 篤史	理化学研究所脳科学総合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・物質－細胞統合システム拠点副拠点長
川人 光男	株式会社国際電気通信基礎技術研究所 (ATR) 脳情報通信総合研究所所長
北澤 茂	大阪大学大学院生命機能研究科教授
坂上 雅道	玉川大学脳科学研究所教授
坂野 仁	福井大学医学部特命教授、東京大学名誉教授
内匠 透	理化学研究所脳科学総合センターシニアチームリーダー
東原 和成	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
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
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科教授
山田 真希子	放射線医学総合研究所分タイム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ダー
吉川 武男	理化学研究所脳科学総合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



研究目的と方法

自閉症・精神発達遅滞などヒトの発達障害は、約100人に1〜2人存在すると報告され、社会的に大きな関心が寄せられている。しかし、その根本的なメカニズムはいまだに解明されておらず、有効な治療法、予防法の確立が望まれている。

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など階層的な体系の中で研究されてきた。分子生物学や、発生日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があるが、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、本研究は、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.霊長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.霊長類を用いたトップダウンアプローチ、という3つのアプローチが交わる学際領域を主たる研究領域とし、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、および、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の解明を行う。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を扱う。

3つの異なる階層からの研究者による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している。

2016年度実績報告

精神・神経疾患の分子基盤の解明

最近になり、非翻訳領域の反復配列の異常伸長が発症原因となっている疾患が見いだされており、これらの疾患の中には孤発性疾患においても高頻度に関与することが注目されるようになってきている。非翻訳領域の反復配列の異常伸長は、現在よく行われているエクソーム配列解析は検出ができず、全ゲノム配列解析が必須であり、全ゲノム配列解析が精神・神経疾患の解明に大きく寄与するものと期待される。

統合失調症患者、健常者を対象にしたアレイCGH解析で、22q11.2欠失やXp22.31欠失を含め、発症に関わるコピー数変異を患者全体の9%で同定し、その頻度は健常者の約3倍に及ぶことを見いだした。これらの患者の40%で先天性あるいは発達上の問題が認められ、精神障害と神経発達症は遺伝学的に連続することを見いだした。

自閉症患者で高頻度に見出されるコピー数変異であるヒト染色体5q11-13重複のマウスモデルを作成した。本モデルマウスは自閉症に似た社会性行動の異常を示すとともに発達期におけるセロトニンの異常を示した。自閉症患者にみられる感覚刺激に対する反応異常の観点から、マウスの髭刺激に対する反応性の違い、大脳皮質での

興奮性・抑制性神経のバランス異常を見だし、その異常は発達期のセロトニン補充により回復できることを明らかにした。

分子・神経回路から脳機能を解明する

記憶の脳内メカニズムについて、複数の記憶が関連付けられて新しい意味を持つ連合記憶となる機構を解析した。その結果、記憶が連合する際にはそれぞれの記憶に対応する神経細胞集団(記憶エンGRAM細胞集団)同士に重複が生じることにより、記憶が連合する際には、同期活動による記憶エンGRAM細胞集団の重複が重要な役割を担っていることを明らかにした。

モデルマウスから脳機能を解明する

マウス嗅覚系を用いて、出生直後のcritical periodに於ける嗅覚入力が神経回路構築に必須であり、その誘導には嗅細胞が神経活動依存的に産生するSemaphorin7Aのシグナルが重要な役割を担う事を見出した。このSema7Aシグナルを新生仔期にブロックすると、成長後、他個体との関わりを避ける自閉症的行動をとる。本研究は愛着障害など精神発達障害の原因解明にも寄与するものと期待される。

意思決定の脳機能を解明する

適応的な忌避行動の意思決定の仕組みを明らかにするために、閉ループ型仮想現実空間と多層同時計測2光子レーザー顕微鏡の組み合わせによる、ゼブラフィッシュ成魚での広範囲な終脳神経活動観察システムを開発し、非負行列因子分解法を使って行動制御との関わりがある神経細胞の集団的活動パターンを抽出した。その結果、行動学習によって、経時的に異なる神経細胞集団の発火パターンが出現すること、島皮質が他人の痛みに対する共感において果たす役割が、内部知覚のモニタリング機能と関連づけて説明できる可能性を見いだした。

推論課題遂行中のサルの前頭前野外側部と大脳基底核線条体からニューロン活動の記録実験を行い、2つの部位の違いは情報の抽象化機能にあるということを明らかにした。前頭前野は抽象化された情報をもとに演繹的に推論を行う機能を持つのに対し、線条体は個々の刺激-報酬関係だけをコードしているため、推移的推論機能を持たないことが分かった。

意思決定には、状態と行動に対する報酬期待値の記憶学習によるモデル

フリーの方策と、行動による状態変化を内部モデルで予測しその結果期待される報酬によるモデルベースの方策がある。後者が必要となる行動結果の「脳内シミュレーション」は、意思決定のみならず不確実な感覚情報のもとでの状態推定、思考、推論、意識、言語などの高次認知の基盤となる機能であり、その神経回路機構の解明は神経科学の重要なターゲットであるとともに、統合失調症、自閉症、うつ病、躁うつ病など脳内シミュレーションのゆがみをもとに精神疾患の理解の解明への発展が期待される。

精神疾患における脳機能

安静時脳機能結合に基づく研究で、うつ病が4つのサブタイプに分かれ、経頭蓋磁気刺激療法に対する反応性が予測できた。複数施設で精神疾患の安静時脳機能結合データを解析し、精神疾患の定量的関係を脳の機能回路から明らかにした。自閉スペクトラム症は統合失調症に近いが、うつ病や注意欠陥多動性障害とは関連が無いことが分かった。さらに統合失調症、うつ病、強迫性障害についても、独立検証コホートに汎化するバイオマーカーを開発した。

本研究では、3年間にわたり、脳の疾患を基盤とした分子遺伝学的研究、また、神経細胞、回路、個体という階層的な脳機能の中で脳の意思決定機構の理解を深める研究を推進した。学際性の高い研究分野を構築し、異分野の研究者が活発に討議することにより、新しい研究分野の展開が可能となり、大きな成果が得られた。



今後の計画・期待される効果

本研究では、自閉症をはじめとするヒトの精神・神経疾患に焦点を当て、意思決定の分子的基盤の解明を目指した。アプローチとしては、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. 霊長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. 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わる学際的領域を基盤として、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、発達障害の分子機構ともたらされる高次脳機能の障害メカニズムの解明を目的とした。ゲノム研究に基づき、自閉症の発症に関わる分子基盤が解明されつつあり、分子基盤から意思決定機構をどのように解明するかが課題となる。

分子からの自閉症の発症に関わる分子基盤、神経回路の機能レベルでの機能解析、というボトムアップのアプローチを進めると共に、モデル動物を用いたトップダウンアプローチによる脳機能の解明、これらの成果を基盤としてヒトの脳の病態をどのように理解できるかを検討した。自閉症患者を対象としたresting state functional connectivity MRIを用いた研究から新たなバイオマーカーが見いだされた。今後、自閉症患者研究の発展、自閉症の表現型を反映するモデル動物の作出が実現し、今後、脳の意思決定機構の解明、自閉症を始めとした脳の疾患の解明に大きく貢献するものと期待される。