

## 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

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.齧歯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など脳の高次機能、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	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
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・物質-細胞統合システム拠点副拠点長
川人 光男	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研究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

## 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、最近では約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。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、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のアプローチがあるが、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.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.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。

## 2015年度実績報告

本研究では、参加研究者からそれぞれの研究分野の成果を発表していただき、学際的な研究テーマについての共通認識を持つことができるようにしている。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、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討議した。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ATR脳情報通信総合研究所の川人光男氏にresting state functional connectivity MRIを用いた自閉症の脳病態の研究結果の発表をしていただき、ボトムアップアプローチとトップダウンアプローチの研究融合を目指した。

2016年1月30・31日、国際高等研究所において開催された本年度研究会の具体的討議内容について以下に記す。

## 1. ゲノムから読み解く脳疾患(自閉症研究への展望)

自閉症は遺伝的背景が強いと考えられているにもかかわらず、影響度の強い遺伝的要因が見つけられない。そのジレンマについて討議された。

自閉症、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側鎖硬化症などの疾患は、複数の遺伝的要因、環境要因が関与する多因子疾患と考えられている。このような多因子疾患の発症に関わる遺伝的要因を解明するために、common disease-multiple rare variants仮説の重要性が認識されるようになってきている。この研究パラダイムに立つ場合、これまでの手法とは違い、より網羅的なゲノム配列解析に基づく必要がある。網羅的なゲノム配列解析からは、膨大な数のゲノム上のvariantsが見いだされる。多重検定を考慮に入れた十分な統計学的検出力を達成するには、サンプルサイズを十分な規模にする必要があり、オールジャパン体制での研究展開が求められる。

Alternativeなアプローチとしては、遺伝学を駆使した研究、すなわち、影響度の大きい遺伝的要因が関与する場合、多発家系が観察されやすくなることに着目したgenetics-based approachが考慮される。また、システムズバイオロジーなど、疾患パスウェイに着目したhypothesis-driven approachや、発端者と両親の網羅的ゲノム解析による新生突然変異の探索も有効なアプローチとなっている。

## 2. 大脳-基底核神経回路による高次脳機能制御について

大脳-基底核神経回路による高次脳機能制御は、ヒトと同様に音声を模倣により学習するソングバードをモデルとした研究成果が提示された。ヒトと同様に音声を模倣により学習するソングバード(スズメ垂目の鳥類)の脳には、ヒトの言語領域のように特別に発達した音声制御系神経回路が存在する。これらの鳥類の音声はヒトの言語にもみられる音声パターンの規則性を持つことに注目し、ニューロンの電気的な活動が文法規則をどのように表現しているか明らかにした。

## 3. 動物モデルから読み解く脳疾患について

マウスモデルを用いた場合、ヒトの病態機序をどこまで読み解けるかが着目されている。適切な統計手法と感度の高いバイオインフォマティクスの手法を用いることにより、同じ遺伝子発現データを再解析して、マウスモデルで見られた遺伝子発現変化とヒト炎症性疾患患者で見られる遺伝子発現変化の相関が非常に高いことを示し、適切な

解析手法を用いることの重要性和、マウスモデルを用いたヒトの病態解析の有用性を示した。

一方、サルを用いて、自他関係の枠組みのなかで行動制御の神経機構研究の成果を発表した。自他関係の枠組みのなかで認知、情動、運動の神経機構を解明する試みを進め、前頭葉内側領域が関与することを明らかにした。自閉症と同様の行動異常を示すサルが見いだされており、そのゲノム解析の研究により、遺伝子レベルの異常を見いだしており、今後の研究の発展が期待される。

## 4. resting state functional connectivity MRIについて

ATR脳情報通信総合研究所の川人光男氏は、核磁気共鳴画像の新しい解析手法である resting state functional connectivity MRIを用いて、自閉症スペクトラムに特徴的なfunctional connectivityのパターンを見いだした。この研究成果は、resting state functional connectivity MRIを自閉症スペクトラムのバイオマーカーに応用できることを示している。さらに、neurofeedbackによるconnectivityのmodulationによる治療的介入の可能性を追求しており、今後の研究の発展が期待される。



## 今後の計画・期待される効果

本研究2年間の成果として、学際的な研究分野が立ち上がりつつある。分子レベルからは、近年のゲノム解析技術の飛躍的進歩を取り入れて、自閉症の発症に関与するゲノム異常が明らかにされつつある。

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は、マウスなどのモデル動物を用いた研究が発展している。霊長類を用いたトップダウンアプローチでは、2匹のサルを用いて自己と他の認識機構の解明研究が進んでいる。resting state functional connectivity MRIという解析手法を用いた研究では、実際に自閉症患者の解析に基づき、特徴的なfunctional connectivityを見いだしており、自閉症スペクトラムのバイオマーカーに応用する研究が発展している。また、neurofeedbackを用いた介入により、このfunctional connectivityの調整することを自閉症の治療へと応用する可能性が示されている。

2016年度は、分子からの自閉症の発症に関わる分子基盤の神経回路への機能解析というボトムアップ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、さらに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深めるかを検討する。自閉症患者を対象としてresting state functional connectivity MRIを用いた研究分野を取り入れるなど、自閉症患者研究をコアに置くと共に、研究を統合し意志決定機構について新たな研究成果を目指す。