

3. 国際共同研究

【採択時公表】

3- (1) 全体概要

本欄には、本事業を実施することにより、到達目標へどのように繋げていくのかを、2. に記載した実施体制等を含めて、全体的な概念を図等を使って分かりやすく示した上で、以下に続く3- (2) 研究目的及び到達目標、3- (3) 研究計画・方法の各項目について全体的な概要を簡潔にまとめて記述してください。(図と記述で1頁以内)
 なお、本欄(3- (1))は採択された場合、採択後本会HP等で公表される予定です。

研究目的と到達目標 統合失調症やうつ病などの衰弱性の精神疾患は、多くが難治性で、社会機能障害等により著しい患者・家族の負担と社会的負荷をもたらしている。しかし、**疾患機序は未だ不明で、新規機序の治療薬の開発も過去20余年不成功であり、原因の解明と新しい概念に基づく創薬が焦点の課題である。**

本研究プログラムでは、申請者が独自に推進して来た、統合失調症やストレス障害における神経ペプチド PACAP シグナル経路と、統合失調症患者の約2割に認められるカルボニルストレス(酸化ストレスの一種)の発見を基盤とし、それらに関連するミトコンドリアの動態・機能調節、蛋白翻訳後修飾等をあわせた病態機序を究明し、精神障害発現機序を多角的に解明する国際共同研究の枠組みを構築する。これにより、日本での当該研究を推進し、精神疾患の成因となる酸化ストレス等による神経機能・発達障害の疾患概念確立ならびに創薬研究を展開するとともに、ハイインパクトな国際共著論文による成果発信と、国際的な視野をもったトップクラスの研究者養成を行う。

国際的な優位性・人的交流を通じた国際研究ネットワークの強化

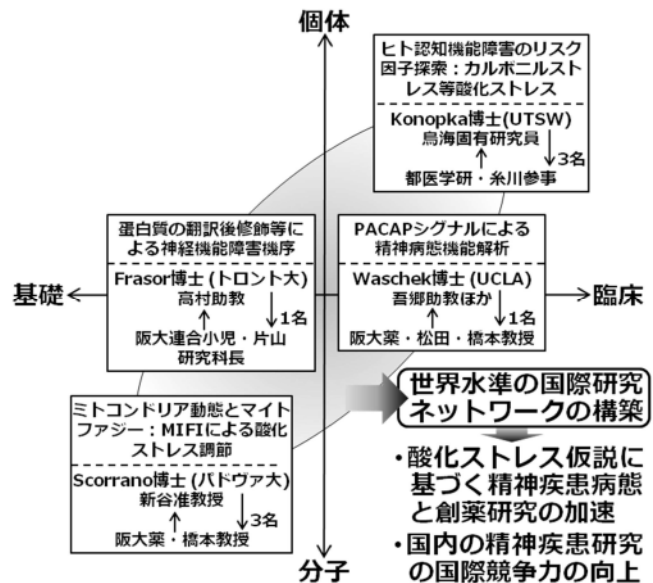
PACAP(下垂体アデニル酸シクラーゼポリペプチド)は、脳に強発現する神経伝達物質および神経栄養因子様の働きをもつ神経ペプチドであり、主研究担当者・橋本(阪大・薬)らは選択的受容体 PAC1 のクローニング(Neuron 1993)を機に、その脳機能解析を開始し、PACAP シグナルの変調を統合失調症の脆弱性に関わる情動・認知機能障害のリスク因子として同定するほか、PACAP シグナル調節因子の同定や、その下流標的分子として見出した MIFI(ミトコンドリア内膜融合阻害因子)が、新規のミトコンドリア動態制御因子として、その品質管理を通じて酸化ストレス保護作用を発揮することを見出した。また、蛋白翻訳後修飾の第一線で独創的な研究を展開する片山(阪大・連合小児)や、精神疾患モデル動物の研究で多くの実績をもつ松田(阪大・薬)との共同により、PACAP シグナルが酸化ストレス仮説を含む精神疾患の病因仮説で説明される機序に関わることを示してきた。PACAP 系の精神疾患における意義は、最近の海外のグループによる臨床研究からも示され、例えば PACAP 受容体のコピー数変異が0.35%以上の統合失調症患者で認められること(Nature 2011)、PTSD のリスクシグナルであること(Nature 2011)等が報告されている。

一方、糸川(都医学研)らは、糖やアミノ酸の酸化等による蛋白質修飾反応(カルボニルストレス)が、約2割の統合失調症患者に認められ、それにビタミン B₆ 減少、glyoxalase I 変異も関連することを明らかにし、同病の生物学的な理解と、カルボニルスカベンジャーによる治療法に結びつく、世界で初めての発見に成功している(報道多数)。

本プログラムには、この4研究室からなる日本側研究グループに、海外からは、ミトコンドリア動態研究あるいはヒト高次認知機能研究をリードする新進気鋭の Scorrano(パドヴァ大)、Konopka(UTSW)、また精神・神経疾患のモデル動物研究で独創性が高い研究を行う Waschek(UCLA)、アルツハイマー病における神経障害研究の第一人者 Fraser(トロント大)らが参画する(図参照)。本事業計画の国際研究ネットワークからのトップジャーナル(PNASを含む)の報告は、海外から35報以上、国内から13報であり、特に前者は世界トップクラスの研究水準である。本計画で達成される、准教授を含む研究室の中堅研究者の長期派遣を中心とした相互連携体制の実現によって、世界水準の高密度な研究展開と国際競争力の大幅な向上が実現すると考えられる。

研究計画と方法

神経の機能調節と障害に関し、MIFI によるマイトファジー(酸化ストレス源となる機能低下したミトコンドリアの廃棄機構)の調節等から多角的に究明するとともに(主な派遣者と派遣先:新谷准教授、パドヴァ大)、分子レベルの基礎的知見を個体レベルや臨床研究に有機的に結び付けるために、蛋白質の翻訳後修飾等(高村助教、トロント大)、PACAP3 型受容体(発現増加が一部の統合失調症の発症要因)による神経伝達や発達機能の研究(吾郷助教、UCLA)、ヒト認知機能障害に関わる酸化ストレスを含めたリスク因子の同定や解析研究(鳥海固有研究員、UTSW)を行う。また海外からの8名の研究者の招へいを通じ、日本国内で並行して実施する関連研究を加速させる(図参照)。



また海外からの8名の研究者の招へいを通じ、日本国内で並行して実施する関連研究を加速させる(図参照)。4か国の各機関相互に情報共有をすることにより、本疾患領域での頭脳循環を実現して、新しい治療概念の創出ならびに創薬展開の研究基盤を構築する。

※本ページは増やせません。

(平成26年度公募)