

# 新潟大学研究推進機構超域学術院 研究プロジェクト 研究成果報告書

## (1) 研究プロジェクト名

心の病気の科学

## (2) 研究プロジェクト構成員・職・氏名

リーダー	脳研究所・教授	那波 宏之
メンバー	医歯学系大学院・教授	染矢 俊幸
	脳研究所・助教	難波 寿明
	超域研究機構・准教授	水野 誠
	脳研究所・准教授	柿田 明美
	脳研究所・准教授	武井 延之
	医歯学系大学院・助教	渡部 雄一郎
	脳研究所・研究員	鄭 英君

\*学外参加者 早稲田大学教授 尾崎美和子

## (3) 研究成果の概要

### ① プロジェクトにおいて目標としたもの

「脳」の機能メカニズムを探ることは、今世紀最大の科学研究テーマのひとつでもある。分子生物学もゲノム科学も脳画像技術も着実な進歩をとげ、近年そのゴールまでの距離が急速に短くなった。特にヒトにおける情動（感情、気分、意欲）などといった精神、つまり「心」の領域に属するものは、近代まで全く「科学」の対象から外されていた。しかし最新の脳科学やゲノム科学の発展から、神経伝達（情報）や神経機能分子と高次脳機能（精神）との関連が明らかになり、徐々にではあるが遺伝子や分子の視点から脳を理解できるようになってきている。本プロジェクトは、本学における英知を集結して、統合失調症、気分障害、摂食障害を中心に「心の病気」つまり精神疾患の生物学的理解と解明を目ざした。特に脳研究所員や医学部教官から成るプロジェクト構成員が得意とするサイトカインにその焦点を当てて、研究を進めた。ヒトの心をより科学的に理解し、現代社会に蔓延する「心の病」の治療法の手がかりを得ようとした。

## ②目標に到達するために選択した方法・手段

超域プロジェクトでは精神機能と密接な関係にある脳内サイトカインが及ぼす急性、慢性の脳精神活動への影響を、患者サンプルとモデル疾患動物の両者を用い、分子生物学的、組織化学的、遺伝学的手法を用いて評価・分析することを目標とした。とくに我々が独自に開発したサイトカインの新生児投与モデル動物を更に詳細に分析し、統合失調症を中心とする精神疾患の病態や薬物反応の基盤を探究した。プロジェクトの実施においては、①分子病理解析グループ、②遺伝子解析グループ、③疾患モデルグループ、④臨床グループより組織を構成し、患者の血液検査、死後脳研旧、遺伝子解析と当該モデル動物研究を実施した。また、それらの間のトランスレーショナル研究を通して新規の精神病治療薬の基盤情報の獲得を目指した。

## ③その結果、得られた成果

これまでの研究から、数あるサイトカインのなかでも上皮成長因子（EGF）やニューレグリン1（NRG1）が、特に統合失調症に関連するような精神神経機能に強い影響を発揮することが判明した。そこで超域プロジェクト後半でも、これらの因子に注目して研究を進めた。培養細胞をもちいた研究より、サイトカインに共通の神経標的はドーパミン神経細胞であることが判明した。また、これらのサイトカインは線条体などのドーパミン神経標的部から産生・放出され、ドーパミン神経の発達を制御していることもわかった。

これらのサイトカインを投与して作製した統合失調症モデル動物には、旧来から知られていた動物モデルと共通する脳内炎症メカニズムが存在することが明らかになった。実際の統合失調症患者のニューレグリン1遺伝子SNPや血液中のニューレグリン1濃度は、正常群に比べて有意に変動していることが判明した。これらの知見は特許申請が計られ、国内企業での診断薬の実用化につながった（朝日新聞；平成20年9月12日朝刊）。

胎児期・新生期における脳細胞のサイトカイン暴露は、その後の成長過程において当該炎症シグナル路の恒常的な活性化と感受性亢進を、大脳基底核や前頭前皮質を中心とする脳領域で引き起こしていた。その結果、ドーパミンの過剰な神経伝達が感受性を傷害し、各種認知行動変化（プレパルスインヒビション、ラテント学習、社会性行動）の異常を来たしたものと考えられる。また、これまでに確立されている統合失調症の環境因子モデル（フェンサイクリジン投与モデル、新生仔海馬障害モデル）においても、この共通するサイトカインの産生異常やシグナル障害が観察された（関連原著論文報告29本）。この研究結果は、ヒトにおいても胎児期・新生児期において末梢性の免疫炎症反応は、その後の精神機能発達に重大な影響を与えることを示唆している。

これらの基礎研究成果を基にして、炎症シグナルを標的とする化合物（10種類以上）が、これらの認知行動異常を改善しうるかどうかを行動薬理的にテストした。結果、3種類の薬物は、これらモデルほとんどの認知行動障害を改善することが判明した。これらの抗炎症薬物は今後の精神病治療薬のシード化合物としての応用が期待される（特許申請1件；特願2008-287997）。また、上皮成長因子やニューレグリン1のシグナルを遮断するErbB阻害剤も、顕著な抗精神病薬活性を有することが明らかとなった。

ただ、ヒトの精神機能とネズミの脳機能には、歴然としたギャップが有る。今後この概念で発見された薬物の臨床研究や、霊長類（サル）を用いたモデル動物の解析を通して、更にこの仮説、理念を検証する必要がある。現在、この仮説を検証すべく研究を実施中である。

この研究から以下の3点が明らかになった。1) ドーパミン神経発達は脆弱であり、末梢からの過剰な栄養因子やサイトカインのシグナルはドーパミン神経発達を異常にする。2) この発達障害の一部は生涯にわたって持続し、ドーパミンに関連する脳機能を傷害する。3) 逆にそのシグナル阻害剤は、抗ドーパミン活性を発揮し、統合失調症に関連する認知行動異常を改善する能力がある。これらの新規の見解は、ドーパミン神経発達と深いかかわりの有る統合失調症や注意欠陥多動性障害の分子病態メカニズムとの関連性を示唆し、その病態研究を推進するばかりでなく、その治療薬にもヒントを与えるものである。

#### ④研究発表実績

同プロジェクトによる研究成果の全部又は一部を学会誌等に発表したものについては、次に記載した区分の順に所要事項を記入すること。（別紙を添付しても可。）

##### ア 学会誌等（発表者名，テーマ名，学会誌名，巻，年月日）

1. Sotoyama H, Zheng Y, Iwakura Y, Mizuno M, Aizawa M, Shcherbakova K, Wang R, Namba H, Nawa H. Pallidal hyperdopaminergic innervation underlying D2 receptor-dependent behavioral deficits in the schizophrenia animal model established by EGF. *Plos One* (2011) in press.
2. Abe Y, Namba H, Kato T, Iwakura Y, Nawa H. Neuregulin-1 signals from the periphery regulate AMPA receptor sensitivity and expression in GABAergic interneurons in developing neocortex. *J Neurosci*. 31:5699-5709 (2011).
3. Kato T, Abe Y, Sotoyama H, Kakita A, Kominami R, Hirokawa S, Ozaki M, Takahashi H, Nawa H. Transient exposure of neonatal mice to neuregulin-1 results in hyperdopaminergic states in adulthood: implication in neurodevelopmental hypothesis for schizophrenia. *Molecular Psy* 16(3):307-320 (2011).
4. Iwakura Y, Zheng Y, Sibilina M, Abe Y, Piao YS, Yokomaku D, Wang R, Ishizuka Y, Takei N, Nawa H. Qualitative and quantitative re-evaluation of epidermal growth factor-ErbB1 action on developing midbrain dopaminergic neurons in vivo and in vitro: target-derived neurotrophic signaling (Part 1). *J Neurochem*. 118:45-56 (2011).

5. Iwakura Y, Wang R, Abe Y, Piao YS, Shishido Y, Higashiyama S, Takei N, Nawa H. Dopamine-dependent ectodomain shedding and release of epidermal growth factor in developing striatum: target-derived neurotrophic signaling (Part 2). *J Neurochem*. 18:57-68 (2011).
6. Aizawa M, Abe Y, Ito T, Handa H, Nawa H. mRNA distribution of the thalidomide binding protein cereblon in adult mouse brain. *Neurosci Res*. 69:343-347 (2011).
7. Wang R, Iwakura Y, Araki K, Sotoyama H, Takei N, Nawa H. In vitro production of an active neurotrophic factor, neuregulin-1: qualitative comparison of different cell-free translation systems. *Neurosci Lett*. 497:90-93 (2011).
8. Tanaka S, Syu A, Ishiguro H, Inada T, Horiuchi Y, Ishikawa M, Koga M, Noguchi E, Ozaki N, Someya T, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T. DPP6 as a candidate gene for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Pharmacogenomics J*. doi: 10.1038/tpj.2011.36 (2011).
9. Mizuno M, Shibuya M, Zheng Y, Eda T, Kato T, Takatsu K, Nawa H. Antipsychotic Potential of Quinazoline ErbB1 Inhibitors in A Schizophrenia Model Established with Neonatal Hippocampal Lesioning. *J Pharm. Sci*. 117(7):887-895 (2010).
10. Mizuno M, Kawamura H, Ishizuka Y, Sotoyama H, Nawa H. The anthraquinone derivative emodin attenuates methamphetamine-induced hyperlocomotion and startle response in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 97:392-398 (2010).
11. Watanabe Y, Someya T, Nawa H. Cytokine hypothesis of schizophrenia pathogenesis: evidence from human studies and animal models. *Psychiatry Clin Neurosci* 64:217-230 (2010).
12. Qi S, Mizuno M, Yonezawa K, Nawa H, Takei N. Activation of mammalian target of rapamycin signaling in spatial learning. *Neurosci Res* 68:88-93 (2010).
13. Shibuya M, Komi E, Wang R, Kato T, Watanabe Y, Sakai M, Ozaki M, Someya T, Nawa H. Measurement and comparison of serum neuregulin 1 immunoreactivity in control subjects and patients with schizophrenia: an influence of its genetic polymorphism. *J Neural Transm* 117:887-895 (2010).
14. Syu A, Ishiguro H, Inada T, Horiuchi Y, Tanaka S, Ishikawa M, Arai M, Itokawa M, Niizato K, Iritani S, Ozaki N, Takahashi M, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Keino-Masu K, Arikawa-Hirasawa E, Arinami T. Association of the HSPG2 gene with neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Neuropsychopharmacology* 35:1155-1164 (2010).
15. Tanabe Y, Hirano A, Iwasato T, Itohara S, Araki K, Yamaguchi T, Ichikawa T, Kumanishi T, Aizawa Y, Takahashi H, Kakita A, Nawa H. Molecular characterization and gene disruption of a novel zinc-finger protein, HIT-4, expressed in rodent brain. *J Neurochem* 12:1035-1044 (2010).
16. Ishiguro H, Horiuchi Y, Ishikawa M, Koga M, Imai K, Suzuki Y, Morikawa M, Inada T, Watanabe Y, Takahashi M, Someya T, Ujike H, Iwata N, Ozaki N, Onaivi ES, Kunugi H, Sasaki T, Itokawa M, Arai M, Niizato K, Iritani S, Naka I, Ohashi J, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T. Brain cannabinoid CB2 receptor in schizophrenia. *Biol Psychiatry*

67:974-982 (2010).

17. Ishiguro H, Koga M, Horiuchi Y, Noguchi E, Morikawa M, Suzuki Y, Arai M, Niizato K, Iritani S, Itokawa M, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Kunugi H, Sasaki T, Takahashi M, Watanabe Y, Someya T, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T. Supportive evidence for reduced expression of GNB1L in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 36:756-765 (2010).
18. Takei N, Kawamura M, Ishizuka Y, Kakiya N, Inamura N, Namba H, Nawa H. Brain-derived neurotrophic factor enhances the basal rate of protein synthesis by increasing active eukaryotic elongation factor 2 levels and promoting translation elongation in cortical neurons. *J Biol Chem.* 284: 26340-26348 (2009).
19. Namba H, Zheng Y, Abe Y, Nawa H. Epidermal growth factor administered in the periphery influences excitatory synaptic inputs onto midbrain dopaminergic neurons in postnatal mice. *Neuroscience.* 158: 1731-1741 (2009).
20. Zheng Y, Watakabe A, Takada M, Kakita A, Namba H, Takahashi H, Yamamori T, Nawa H. Expression of ErbB4 in substantia nigra dopamine neurons of monkeys and humans. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 33: 701-706 (2009).
21. Abe Y, Namba H, Zheng Y, Nawa H. In situ hybridization reveals developmental regulation of ErbB1-4 mRNA expression in mouse midbrain: implication of ErbB receptors for dopaminergic neurons. *Neuroscience.* 161: 95-110 (2009).
22. Koga M, Ishiguro H, Yazaki S, Horiuchi Y, Arai M, Niizato K, Iritani S, Itokawa M, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Kunugi H, Sasaki T, Takahashi M, Watanabe Y, Someya T, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Muchardt C, Yaniv M, Arinami T. Involvement of SMARCA2/BRM in the SWI/SNF chromatin-remodeling complex in schizophrenia. *Hum Mol Genet.* 18: 2483-2494 (2009).
23. Sakai Y, Tanaka T, Seki M, Okuyama S, Fukuchi T, Yamagata K, Takei N, Nawa H, Abe H. Cyclooxygenase-2 plays a critical role in retinal ganglion cell death after transient ischemia: Real-time monitoring of RGC survival using Thy-1-EGFP transgenic mice. *Neurosci Res.* 65:319-325 (2009).
24. Abe Y, Nawa H, Namba H. Activation of epidermal growth factor receptor ErbB1 attenuates inhibitory synaptic development in mouse dentate gyrus. *Neurosci Res.* 63: 138-148 (2009).
25. Mizuno M, Kawamura H, Takei N, Nawa H. The anthraquinone derivative Emodin ameliorates neurobehavioral deficits of a rodent model for schizophrenia. *J Neural Transm.* 115: 521-530 (2008).
26. Tsuda N, Mizuno M, Yamanaka T, Komurasaki T, Yoshimoto M, Nawa H. Common behavioral influences of the ErbB1 ligands transforming growth factor alpha and epiregulin administered to mouse neonates. *Brain Dev.* 30: 533-543 (2008).

27. Ishizuka Y, Kakiya N, Nawa H, \*Takei N. Leucine induces phosphorylation and activation of p70S6K in cortical neurons via the system L amino acid transporter. *J Neurochem*. 106: 934-942 (2008).
28. Iwakura Y, Nawa H, Sora I, Chao MV. Dopamine D1 receptor-induced signaling through TrkB receptors in striatal neurons. *J Biol Chem* 283:15799-15806 (2008)
29. Watanabe Y, Nunokawa A, Shibuya M, Kaneko N, Nawa H, Someya T. Association study of interleukin 2 (IL2) and IL4 with schizophrenia in a Japanese population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 258: 422-427 (2008).

イ 口頭発表（発表者名，テーマ名，学会等名，年月日）

1. Hiroyuki Nawa: The EGF-dependent Vulnerability of Dopaminergic Circuit Organization; Implication in Schizophrenia etiology. NGF2010 Neurotrophic Factors in Health and Disease, 10-13 June 2010, Helsinki, Finland.
2. 那波宏之、外山英和、水野誠、加藤泰介、岩倉百合子、武井延之、岩倉百合子、難波寿明：炎症性サイトカインによるドーパミン神経回路発達の脆弱性と統合失調症、第40回日本神経精神薬理学会大会、2010年9月15-17日、仙台
3. Eda T, Mizuno M, Chan S, Nawa H. Altered psychostimulant sensitivity in mice overexpressing epidermal growth factor. The 53th Japan Neurochemistry Society Annual Meeting, Kobe, 2-4 Sept 2006. Namba H, Nawa H. Neonatal EGF challenge permanently alters physiological property of dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. The 53th Japan Neurochemistry Society Annual Meeting, Kobe, 2-4 Sept 2006.
4. Hiroyuki Nawa: The Cytokine-dependent Vulnerability of Dopaminergic Circuit Organization in Schizophrenia. The 13th Conference of Peace through Mind/Brain Science, 23-25 Feb 2010, Hamamatsu.
5. 那波宏之：統合失調症とモデル動物でのサイトカインシグナル異常：創薬ターゲットの可能性、第29回フォーラム富山創薬、2009年10月2日、富山
6. 那波宏之、水野誠、外山英和、鄭英君、加藤泰介、阿部佑一、坂井美和子、澁谷雅子、江田岳誉、王冉、荒木一明、石塚佑太、武井延之、岩倉百合子、難波寿明：統合失調症とそのモデル動物における上皮成長因子受容体群（Erbb）の分子病態貢献、第32回日本神経科学学会大会、Elsevierシンポジウム、2009年9月18日、名古屋
7. Nawa H, Sakai M, Someya T. A novel schizophrenia model established by injecting an inflammatory cytokine to cynomolgus monkey neonate. International Congress of Schizophrenia Research, San Diego, April 1st, 2009
8. Mizuno M, Zheng Y, Sotoyama H, Namba H, Nawa H. Function of EGF receptor signaling in the neonatal hippocampal lesion model of schizophrenia. 39th Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2009 November, Chicago
9. 那波宏之：上皮成長因子によるドーパミン感受性の亢進と基底核GABA抑制経路の関

係、 第 3 9 回(2009)新潟神経学夏期セミナー、2009 年 7 月 25 日

10. 那波宏之、水野誠、外山英和、鄭英君、加藤泰介、阿部佑一、坂井美和子、澁谷雅子、江田岳誉、王冉、荒木一明、石塚佑太、武井延之、岩倉百合子、難波寿明： 上皮成長因子受容体群リガンドを用いた統合失調症モデル動物、第 5 2 回日本神経化学会大会、2009 年 6 月 24 日、群馬
11. 水野誠、鄭英君、外山英和、川村宏樹、阿部佑一、江田岳誉、澁谷雅子、難波寿明、那波宏之： 統合失調症とそのモデル動物における上皮成長因子受容体群 (E r b B) の分子病態貢献、第 5 2 回日本神経化学会大会、2009 年 6 月 24 日、群馬
12. 加藤泰介、武井延之、那波宏之： ニューレグリン-1 の新生児暴露はドーパミン機能を変化させる、第 5 2 回日本神経化学会大会、2009 年 6 月 24 日、群馬
13. 那波宏之：名城大学学術フロンティア特別講演会、2008 年 5 月 27 日、名古屋
14. Hiroyuki Nawa: Molecular and behavioral analyses of a non-human primate model for schizophrenia. 第 31 回日本分子生物学会年会/第 81 回日本生化学会大会合同大会 (BMB2008)、2008 年 12 月 12 日、神戸
15. Hiroyuki Nawa: Epidermal Growth Factor Challenge to A Cynomolgus Monkey Neonate and Its Behavioral Consequences. The 2nd WFSBP Asia-Paciifc Congress, 11 July 2008, Toyama
16. 阿部祐一、難波寿明、尾崎美和子、那波宏之、ニューレグリン-1・E r b B 4 慢性刺激による皮質パルアルブミン陽性細胞のグルタミン作動性シナプスに及ぼす影響. 第 31 回日本神経科学学会、2008 年 7 月、東京
17. Mizuno M, Kawamura H, Nawa H. Effects of emodijn for behavioral impairment in models of schizophrenia. 38th Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2007 November, Washington DC.
18. Abe Y., Namba H, Takei N, Nawa H. Neuregulin-1 enhances glutamatergic synapse maturation of GABAergic interneuron in developing neocortex. 38th Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2008 November, Washington DC.
19. 那波宏之、加藤泰介、阿部祐一、外山英和、難波寿明、水野 誠： ニューレグリン・E G F シグナル阻害剤が有する抗精神病活性、第 5 1 回日本神経化学会大会、2008 年 9 月、富山
20. 那波宏之： 脳発達障害のモデル研究；サイトカインの関与、第 3 8 回新潟神経学夏季セミナー、2008 年 8 月 29 日、新潟
21. 那波宏之、武井延之、柿田明美、高橋 均、横幕大作： E r b B 1 受容体リガンドは大脳皮質ニューロンの前シナプス発達を阻害する。第 31 回日本神経科学学会、2008 年 7 月、東京
22. 加藤泰介、水野 誠、那波宏之、： 新生仔期ニューレグリン 1-ベータ 1 暴露は成熟後の MK 8 0 1 感受性を増強する、第 5 1 回日本神経化学会大会、2008 年 9 月、富山

23. 外山英和、那波宏之： 新生期上皮成長因子によるドーパミンD2受容体感受性の亢進と  
大脳基底核GABA作動性路に対する影響、第51回日本神経化学学会大会、2008年  
9月、富山
24. 岩倉百合子、那波宏之、曾良一郎、チャオV モーゼス： 線条体神経細胞におけるドー  
パミン受容体を介したTrkB受容体のトランスアクチベーション、第51回日本神経  
化学学会大会、2008年9月、富山
25. 水野 誠、鄭 英君、川村宏樹、渋谷雅子、朴 英善、外山英和、江田岳誉、那波宏之：  
イボテン酸投与統合失調症モデルラットにおけるチロシン受容体阻害剤の効果、第51  
回日本神経化学学会大会、2008年9月、富山

ウ 出版物（著者名，書名，出版社名，年月日）

1. 那波宏之、武井延之、発達因子・調節リガンド、ErbB1-4、生体の科学、61（5）印刷中.
2. 那波宏之、坂井美和子、サル霊長類を用いた統合失調症モデル、精神科治療学、24（3）：  
391-396（2009）
3. 那波宏之、尾崎美和子、統合失調症とニューレグリン1、Schizophrenia Frontier、10（3）：  
226-230（2009）
4. 渡部雄一郎、那波宏之、染矢俊幸、モデル動物を用いた統合失調症病態解析、脳と精神の  
医学、20（3）：213-220（2009）
5. 那波宏之、渡部雄一郎、染矢俊幸：統合失調症におけるサイトカインの機能と役割、Brain  
Medical、20（2）：167-172（2008）
6. 那波宏之、渋谷 雅子、坂井美和子：統合失調症の発達障害仮説と創薬、Medical Science  
Digest、34（13）：575- 578（2008）

⑤競争的資金の応募・採択状況

- 那波宏之、 戦略的創造推進事業（代表） 中枢ドーパミン神経回路の発達制御メカニズム  
とその脆弱性、H23—H28、230百万円（不採択）
- 那波宏之、 新学術領域課題提案型（代表） 脳内栄養分子による神経細胞の発達と機能  
維持メカニズムの解明、H23—H27、134百万円（不採択）
- 那波宏之、 新学術領域計画班（代表） 生物学的エビデンスに基づく脳神経栄養科学、  
H23—H27、27百万円（不採択）
- 那波宏之、 脳科学研究戦略推進プログラム（分担） 注意欠陥多動性障害における発達  
期特性の解明と治療への貢献、H23—H27、72百万円（不採択）
- 那波宏之、 新学術領域研究公募研究（代表） 中脳ドーパミン神経に対する栄養因子の  
過剰・欠乏の分子病態学、H23—H24、5百万円（不採択）



- 那波宏之、 基盤研究 (B) (代表) 神経栄養因子による GABA 抑制神経の発達調節と機能制御メカニズムの解明、 H23—H27、27 百万円 (採択)
- 那波宏之、挑戦的萌芽研究 (代表) 統合失調症における体細胞変異と染色体脆弱性の脳ゲノム研究、 H21—H22、3 百万円 (採択)
- 那波宏之、 心の健康科学研究事業 (分担) 統合失調症の多次元生物学的診断法と新たな治療薬の開発を目指した病態解明研究、 H21—H23、7 百万円 (採択)
- 那波宏之、 グローバル COE プログラム (分担) 脳神経病理学研究教育拠点形成、 H23—H27、50 百万円 (不採択)
- 那波宏之、 戦略的創生科学研究 (代表) 神経栄養因子シグナルから見た脳発達障害、 H20—H25、210 百万円 (不採択)
- 武井延之、 基盤研究 (C) (代表) 中枢神経細胞における軸索内局所的蛋白合成の分子メカニズム、 H21—H23、4 百万円 (採択)
- 柿田明美、 基盤研究 (B) (代表) てんかん病巣における神経活動の伝播特性:外科病理標本の解析、 H121—H23、15 百万円 (採択)
- 柿田明美、 基盤研究 (B) (代表) 難治てんかん原性病巣の病態基盤:分子細胞生物学的解析、 H19—H20、7 百万円 (採択)
- 水野 誠、 若手奨励 (代表) 抗酸化剤による精神疾患モデル動物の認知機能障害の改善とその作用メカニズム、 H22—H23、3 百万円 (採択)
- 水野 誠、 若手奨励 (代表) 栄養因子によるドーパミン発達調節と神経機能障害、 H20—H21、3 百万円 (採択)

#### ⑥研究成果による知的財産権の出願・取得状況

那波宏之 ; サリドマイドとその誘導体を有効成分として含有する統合失調症の治療薬  
特願 2008-287997

#### ⑦新聞等のメディアに掲載された事項

朝日新聞 平成 20 年 9 月 19 日 朝刊  
「遺伝子で読み解く心の世界」

#### ⑧プロジェクトに対する自己評価

多くの精神疾患は実にありふれた病気で、気分障害は 20%、統合失調症では生涯発症率は 1%、発達障害は 2%にも及ぶ。これらの精神疾患は、いまだその発症原因はもとより病態機序もほとんどわかっていないのが現状である。その中にあり、本超域プロジェクト「心の病気の科学」では、脳研究所の分子生物学分野、標本解析学分野、医学部精神科の精鋭を募ってこの難しい課題に挑戦した。精神疾患の病態や病因を探るために、種々の動物モデルにおける認知情動障害を評価し、患者データと突合せ、その生物学的な基盤を探

求してきた。そこでは、多くの共同研究、情報共有、共著発表が行われ、有機的な連携体制が構築できた。

その結果、Molecular Psychiatry 誌 (Nature 姉妹紙、インパクトファクター 1.6) を始め 29 本にも及ぶ英語論文を発表できたことは、大きな成果であった。また同時に、多くの国内外の学会発表 (25 回) を通し、超域プロジェクトの成果を広く周知し、高い評価を得たことは嬉しい限りである。統合失調症をはじめとする精神疾患の病態原理はいまだ認知されていないため、我々の仮説、成果の評価は将来に譲ることにあるものの、この超域プロジェクト「心の病気の科学」で得られたきつと後世に残るものであると信ずる。その意味で、実に有意義な学内プロジェクトであった。