

第11回 In vivo 実験医学シンポジウム

精神・神経疾患における 病態解明と治療への応用

The 11th Annual Symposium on In Vivo Experimental Medicine

【講演抄録集】



日時

2017年11月22日(水)

13:00～17:35 シンポジウム 18:00～19:30 懇親会

場所

学士会館 210号室 シンポジウム 201号室 懇親会

オーガナイザー

武田 伸一 (国立精神・神経医療研究センター 神経研究所)

公益財団法人 実験動物中央研究所
In vivo 実験医学シンポジウム事務局
in-vivo@ciea.or.jp



第11回 In vivo実験医学シンポジウム

～ 精神・神経疾患における病態解明と治療への応用 ～

プログラム

13:00～13:05 **開会挨拶** 野村 龍太 (実験動物中央研究所 理事長)

13:05～13:10 **オーガナイザー挨拶** 武田 伸一 (国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 所長) …… P 2

13:10～14:55 <第1部> 座長 勝野 雅央 (名古屋大学大学院 医学系研究科 神経内科 教授)

①「遺伝性パーキンソン病の病態」 …… P 4

服部 信孝 (順天堂大学医学部 神経学講座 教授)

②「iPS細胞を用いたパーキンソン病治療に向けて」 …… P 6

高橋 淳 (京都大学iPS細胞研究所 臨床応用研究部門 教授)

③「各種精神疾患に関連するAUTS2遺伝子」 …… P 8

星野 幹雄 (国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 病態生化学研究部 部長)

休憩 (15分間)

15:10～17:30 <第2部> 座長 武田 伸一 (国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 所長)

④「脊髄小脳変性症のマーモセットモデル」 …… P 10

関 和彦 (国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 モデル動物開発研究部 部長)

⑤「球脊髄性筋萎縮症の病態解明と新規治療法開発」 …… P 12

勝野 雅央 (名古屋大学大学院 医学系研究科 神経内科 教授)

⑥「精神障害の発症に関わるゲノム変異を起点とした分子病態解明と治療法開発」 …… P 14

尾崎 紀夫 (名古屋大学大学院 医学系研究科 精神医学分野・親と子どもの心療学分野 教授)

⑦「自閉スペクトラム症中核症状の治療薬開発 ～オキシトシンと脳画像解析の応用～」 …… P 16

山末 英典 (浜松医科大学 精神医学講座 教授)

17:30～17:35 **閉会挨拶** 秦 順一 (実験動物中央研究所 所長)

18:00～19:30 **懇親会** (201号室)

はじめに

精神・神経疾患はアンメットメディカルニーズが高く、超高齢社会を迎えている我が国にとってその克服は喫緊の課題である。精神・神経疾患の内でも単一遺伝子病については病態の解明を背景として、遺伝子治療や核酸医薬品を用いた新たな治療が提唱されつつある。また、我が国の科学を進める上で先進的な財産とも言えるiPS細胞を用いた治療について、臨床応用に向けた研究の進展がみられる。しかし、精神・神経疾患の多くを占める多数の遺伝的背景やストレス等の環境要因も関与する多因子病についてみると、新規治療薬の開発について危機的な状況が伝えられて久しい。その背景には病態解明が充分でなく、治療効果判定のための動物モデルが未確立、治療効果を反映するバイオマーカーがない等の問題点があると考えられてきた。

そこで、第11回In vivo実験医学シンポジウムでは「精神・神経疾患における病態解明と治療への応用」と題して、精神・神経疾患のなかでも、病態解明と治療開発研究の進展が著しい、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、球脊髄性筋萎縮症、統合失調症、発達障害を採り上げた。それらの疾患について、我が国の研究をリードしている泰斗にご登壇頂き、原因遺伝子の探索、モデル動物の開発を含む病態の解明、iPS細胞を含む新規治療法の開発について存分に語って頂く機会とした。話題の中には、てんかん・発達障害の原因としてのAUTS2遺伝子や、マーマセットを用いたモデル動物の開発、オキシトシンによる統合失調症の治療なども含まれる。精神・神経疾患の両分野にまたがって、第一線で活躍されている著名な先生方にご講演頂くことは稀な機会と考える。ご来聴の皆様との検討も合わせ、実りあるシンポジウムにしたいと存じます。

2017年11月

略 歴

武田 伸一

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 所長

《 学歴・職歴 》

- 1981年 信州大学大学院博士課程修了
- 1984年 信州大学第三内科(助手) 勤務
- 1987年 フランス・パリ・パストゥール研究所 博士研究員
- 1992年 国立精神・神経センター神経研究所 室長
- 2000年 同研究所 遺伝子疾患治療研究部長
- 2008年 同センター トランスレーショナル・メディカルセンター長併任
- 2010年 独立行政法人国立精神・神経医療研究センターに名称変更
トランスレーショナル・メディカルセンター長
神経研究所 遺伝子疾患治療研究部長(併任)
- 2015年 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センターに名称変更
神経研究所 所長
神経研究所 遺伝子疾患治療研究部長(併任)

《 資格 》

医師免許、日本神経学会認定医

《 主な専門分野 》

骨格筋と筋疾患の分子生物学、分子治療学

《 学会活動歴など 》

日本筋学会(理事長)、日仏医学会(理事)、日本神経学会(代議員)、American Society of Gene and Cell Therapy (Muscle subcommittee member)、Am J Pathology (Associate editor)、J Neuromuscular Diseases (Associate editor)、Neuromuscular Disorders (Editorial board member)、AMED-CREST「メカノバイオロジー」アドバイザー他

遺伝性パーキンソン病の病態

服部 信孝 (順天堂大学医学部神経学講座)

1817年にJames Parkinson が「Shaking palsy」を報告して、今年丁度200年のアニバサリの年である。1888年にCharcotがParkinsonをたたえ、筋固縮を加え、Parkinson病 (PD)と名付けた。その後、1919年にFrederic H. Lewyによる黒質Lewy小体の発見、1960年に佐野、Ehringerらによる東西で同時発見されたドパミン欠乏、それに基づく治療薬 Levodopaの導入、1983年に神経毒MPTPの発見、1997年に家族性Parkinson病 PARK1 (α -synuclein)原因遺伝子の発見、翌年我々のグループからPARK2 (parkin)原因遺伝子の発見と1990年以降は枚挙に遑がない。単一遺伝子異常に伴う遺伝性PDは、現時点でPark1-23まで同定されており、最近、我々のグループにより優性遺伝性PDの原因遺伝子CHCHD2が単離・同定された。近年、超高齢社会を迎え、今後PDの発症者が益々増加することが予想される中、疫学調査によれば、2030年には、世界で3,000万に達すると言われており、PDの発症に加齢が重要な危険因子であることより、その病態解明は、超高齢社会を迎えた本邦においては、喫緊の課題と言っても過言ではない。PDの病態解明に遺伝性PDの研究が、鍵を握っていると言っても過言ではない。

PDの90%は遺伝歴のない孤発型であるが、10%にメンデル遺伝形式を示す遺伝性PDが存在する。これまでPark1-23までが登録されている。一部、若年性PDの存在はあるものの臨床的にはcommon formのPDと臨床的には区別できないことから、原因遺伝子産物の機能が共通カスケードを形成している可能性が指摘されている。想定されているカスケードには、ミトコンドリア異常、リソソーム系異常、膜輸送異常、酸化ストレス、蛋白分解系異常、カルシウムの恒常性破綻、そして神経炎症の関与が推定されている。我々の研究室では、遺伝性PDの研究が精力的に行われており、これまでもparkin, PINK1, ATP13A2, PLA2G6をはじめとする劣性遺伝性PDの原因遺伝子変異キャリアの本邦における存在や優性遺伝性PDの原因遺伝子 α -Synuclein、LRRK2、CHCHD2についても同様に本邦に変異キャリアがいることを見出している。本講演では、遺伝性PDの病態から何が分かってきたのか？、その病態を孤発型PDにどう応用させるのか？、の問いに対して、我々研究室のデータを中心に解説したい。

略 歴

服部 信孝

順天堂大学医学部神経学講座 教授

《 学歴・職歴 》

- 1994年 順天堂大学医学部大学院医学研究科卒業
- 1994年 東京都立荏原病院神経内科非常勤医員
- 1995年 順天堂大学医学部神経学講座助手
- 1999年 順天堂大学医学部神経学講座臨床講師
- 2000年 順天堂大学医学部老人性疾患病態治療研究センター専任講師
- 2000年 順天堂大学医学部神経学講座講師併任
- 2001年 順天堂大学医学部神経学講座専任講師
- 2003年 順天堂大学老研センター・神経学講座助教授
- 2006年 順天堂大学医学部神経学講座教授、老研センター副センター長
- 2017年 東京都難病相談・支援センター センター長

《 資格 》

神経内科専門医,神経内科指導医,内科認定医,難病指定医,日本認知症学会専門医,
日本認知症学会指導医

《 主な専門分野 》

パーキンソン病,神経分子生物学,神経化学,神経細胞死と老化,酸化的ストレスと神経細胞死

《 学会活動歴など 》

学術研究システムセンター専門員 (2015~)、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 プログラムオフィサー、全国パーキンソン病友の会顧問、日本神経学会(理事)、日本ミトコンドリア学会(理事)、日本神経治療学会(理事)、日本在宅医学会(理事)、日本内科学会(評議員)、日本精神薬理学会(評議員)、日本神経免疫学会(評議員)、日本神経科学学会(編集委員)、日本生化学会、日本分子生物学会、日本神経病理学会、日本めまい平衡医学会、日本アフェレシス学会(評議員)、日本リハビリテーション学会、日本認知症学会、Movement Disorders Society Japan、Movement Disorders Association (MDS-Asian Oceanian section Chair, 2015~)、American Neurological Association (Corresponding fellow, 2003年~)、International Association of Parkinsonism and related disorders (Executive member,2014~)、Spanish Association of Neurology (Honorary member, 2017~)

iPS細胞を用いたパーキンソン病治療に向けて

高橋 淳 (京都大学iPS細胞研究所臨床応用研究部門)

中枢神経系は再生能力が乏しく、失われた神経機能の回復は非常に困難である。しかしES細胞、iPS細胞を含む幹細胞に関する研究が進み、神経疾患治療において薬物や機器とは違う新たな治療戦略が加わろうとしている。

iPS細胞は自己複製能と多能性をもち、理論上は必要な臓器の細胞を必要なだけ作ることができる。さらに自家移植が可能なので、免疫拒絶を気にすることなく移植を行うことができる。これまでの発生学の知見に基づいて、神経細胞さらには中脳ドパミン神経細胞や大脳運動神経細胞など個別の神経細胞を誘導することも可能になりつつある。これらを疾患モデル動物に移植した実験では行動改善も報告されており、いよいよiPS細胞を用いた再生医療が現実味を帯びてきた。パーキンソン病はその対象疾患のひとつと考えられている。

我々は臨床応用に向けて、マウスフィーダー細胞を使わずラミニンフラグメントを用いて大量の神経誘導を行う技術を開発した。また、コリンというfloor plateの特異的表面マーカーを用いて、ドパミン神経前駆細胞のみを選別するセルソーティング技術の開発を行った。これにより、ドパミン神経細胞の純度が高まり不必要な増殖性細胞（未分化iPS細胞や初期神経幹細胞など）を取り除くことができ、有効かつ安全なドパミン神経前駆細胞を安定して作製することが可能になった。さらにこの方法で作製したヒトiPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞をカニクイザルのパーキンソン病モデルに移植し、その有効性と安全性を確認した。細胞移植を受けたカニクイザルは自動運動の量が増加し、パーキンソン病症状の改善がみられた。またPET解析では移植細胞が脳内でドパミンを合成していることが確認された。さらに最大2年間の経過観察で腫瘍形成はみられず、脳切片の組織学的解析でも悪性化所見は認められなかった。

本講演ではこれらのiPS細胞を用いた再生医療開発研究の現状の現状についてパーキンソン病を中心に紹介し、臨床応用に向けた課題や展望について述べる。

略 歴

高橋 淳

京都大学iPS細胞研究所 臨床応用研究部門 教授

《 学歴・職歴 》

- 1993年 京都大学大学院 医学研究科 博士課程修了
- 1986年 京都大学医学部附属病院 脳神経外科 研修医
- 1987年 (財)田附興風会 北野病院 脳神経外科 医員
- 1989年 京都大学大学院 医学研究科 博士課程入学
- 1993年 同上 修了
- 1993年 京都大学医学部附属病院 脳神経外科 助手
- 1995年 米国ソーグ研究所 ポスドク研究員
- 1997年 京都大学医学部附属病院 脳神経外科 助手 (復職)
- 2003年 京都大学医学研究科 脳神経外科 講師
- 2007年 京都大学再生医科学研究所 生体修復応用分野 准教授
- 2012年 京都大学iPS細胞研究所 臨床応用研究部門 教授 現在に至る

《 資格 》

医師国家試験合格医籍登録、博士(医学)、日本脳神経外科学会認定専門医

《 主な専門分野 》

神経再生、脳神経外科

《 学会活動歴など 》

日本再生医療学会、日本神経科学学会、International Society for Stem Cell Research、
日本脳神経外科学会、日本脳神経外科コンgres、日本分子脳神経外科学会

各種精神疾患に関連するAUTS2遺伝子

星野 幹雄（国立精神・神経医療研究センター神経研究所）

AUTS2遺伝子（ヒトAutism Susceptibility Candidate 2）は、自閉症スペクトラム障害、知的障害、ADHD、気分障害、統合失調症、言語障害、薬物依存など様々な精神疾患患者でゲノム変異が見つかった。しかしながらつい2年前までは、そのコードするAUTS2蛋白質の機能は不明であり、それゆえにこの遺伝子に関連するヒト精神疾患の病態の理解は全く進んでいなかった。

我々は、AUTS2蛋白質が神経細胞の細胞質において、低分子量G蛋白質の一つであるRac1とCdc42の活性を正負に制御することでアクチン細胞骨格系を再構成させること、そしてそれによって脳発達における神経細胞の移動と神経突起の伸長・分岐、およびシナプス形成・刈込みに関与していることを明らかにした。こういったAUTS2の機能が障害されることで脳発達期における神経ネットワーク構築が阻害され、その結果として各種精神疾患が惹起されるのではないかと考えている。実際に、この遺伝子のノックアウトマウスでは、一部のヒト精神疾患を説明できる行動異常も認められた。そのため、このマウスはこの遺伝子の障害によるヒト疾患の良い動物モデルとして、その病態の理解や新たな診断法・治療法の開発に用いることができると期待される。

実は、我々の論文が発表されるのと同じ日に、この蛋白質の細胞核での転写制御における働きについての論文も発表された。我々が見つけた細胞質での働きと、別グループが報告した細胞核における働きの、両者がともに精神疾患の病理と関連があるのか、あるいはより片方が重要なのかについては、今後明らかになるであろう。また、ネアンデルタール人ゲノムとの比較研究から、AUTS2遺伝子とヒト脳進化との関連が示唆されている。そこで現在は、ヒトの脳進化という側面からも研究を進めている。

略 歴

星野 幹雄

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 病態生化学研究部 部長

《 学歴・職歴 》

1993年 新潟大学医学研究科博士過程 修了
1989年 新潟大学医学部医学科 卒業
1993年 博士(医学)取得(新潟大学医学研究科)
1993-1995年 国立精神神経医療研究センター神経研究所(鍋島陽一部長) 博士研究員
1995-1997年 米国スタンフォード大学医学部(U.J.マクマハン教授) 博士研究員
1997-1998年 大阪大学細胞成体工学センター (鍋島陽一教授) 助手
1998-2007年 京都大学医学研究科 (鍋島陽一教授) 助手・助教
2007-現在 現職

《 資格 》

医師免許、ワインエキスパート

《 主な専門分野 》

神経発生生物学

《 学会活動歴など 》

神経化学会・評議員、北米神経学会、日本生化学会、日本神経科学会 会員

脊髄小脳変性症のマーモセットモデル

関 和彦（国立精神・神経医療センター神経研究所）

コモンマーモセット (*Callithrix jacchus*) は霊長類の中では珍しく多産で、性成熟までの期間や妊娠期間、出産間隔が短い。そのため、マカク類と比較して圧倒的に繁殖効率がよく、さらに小型 (3-400g) のため高いスループットでの治療効果の検証が可能である。また前頭葉の割合がヒト同様に大きい・高い社会性を有するなど齧歯類に比べて脳構造・機能がヒトに近似しているという利点を有するなどの理由から、我々はコモンマーモセットを用いた遺伝子改変動物作製を行っている。

標的疾患は脊髄小脳変性症である。脊髄小脳変性症は、小脳から脊髄にかけての神経細胞が破壊され幅広い神経徴候を示す進行性の疾患である。特に、マチャド・ジョセフ病として知られる脊髄小脳変性症3型(SCA3) は、世界的に発症頻度の高い遺伝性の神経疾患であり、原因遺伝子(ATX3) 内のCAGリピートの異常伸長により引き起こされる事が知られている。そこで、その原因遺伝子について、CAG リピート配列を異常伸長(120回以上)させた変異遺伝子を合成し、マーモセット受精卵へレンチウイルスベクターを介して遺伝子導入を行なった結果、7頭の産仔が得られた。7頭全てにおいて変異遺伝子の導入が確認され、その後3頭において発症が確認された。次に発症個体の精子を凍結保存し、顕微授精によって構築された受精卵を性周期が特定されたマーモセットの子宮に移植し産仔の作出を試みた。その結果、現在まで5頭の産仔を獲得し、5頭全てにATX3遺伝子が確認され、現在までに3頭において発症が確認されている。この事から、当該疾患モデルの系統化に成功したと判断できる。

このモデルマーモセットを対象に多様な表現型解析を行っている。これまでのところ、第一世代個体に脊髄におけるポリグルタミン抗体陽性の封入体の発現、プルキンエ細胞の脱落や第四脳室の拡大等などの病理像に加え、握力、日内活動量などの行動指標の低下が顕著であった。また第2世代においては発症前から様々な行動計測、生化学的測定、また非侵襲的脳機能イメージングを継続的に行うことにより、発症や症状の進行に対して鋭敏に反応するバイオマーカーの検索を行っている。

参考文献

Tomioka I, ..., Nagai Y, Seki K, (2017) :Transgenic monkey model of the polyglutamine diseases recapitulating progressive neurological symptoms. *eNeuro*, 4 (2): 0250-16.

Tomioka I, ..., Nagai Y, Seki K, (2017): Generation of transgenic marmosets using a tetracyclin-inducible transgene expression system as a neurodegenerative disease model. *Biology of Reproduction*. in press.

略 歴

関 和彦

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 モデル動物開発研究部 部長

《 学歴・職歴 》

1998 年 筑波大学大学院 医学研究科 (医学博士)

1998 年10月 ワシントン大学生理・生物物理学部及びワシントン霊長類研究所 研究員

1999 年10月 ヒューマンフロンティア科学プログラム 長期フェロー (2年間)

2001 年 岡崎国立研究機構生理学研究所 統合生理研究施設 助教

2004 年 大学共同利用機関法人自然科学研究機構生理学研究所 発達生理学研究系 助教

2009 年 国立精神・神経センター神経研究所 モデル動物開発研究部 部長

《 主な専門分野 》

神経科学・神経生理学

《 学会活動歴など 》

日本神経科学学会, Society for Neuroscience, Society for Neural Control of Movement

球脊髄性筋萎縮症の病態解明と新規治療法開発

勝野 雅央（名古屋大学大学院医学系研究科神経内科）

球脊髄性筋萎縮症（SBMA）は成人発症の遺伝性神経変性疾患で、男性のみが発症し、緩徐進行性の四肢筋力低下・筋萎縮を呈する。原因はアンドロゲン受容体（AR）遺伝子翻訳領域におけるCAG繰り返し塩基配列の異常伸長であり、変異AR蛋白質がリガンドである男性ホルモンの存在下で運動ニューロンの核内に集積し、神経変性を惹起する。

最近の研究において、変異ARが運動ニューロンのみならず骨格筋でも毒性を発揮することが明らかとなっている。我々は変異ARによる神経・骨格筋変性に共通した分子メカニズムがあると仮説を立て、SBMAモデルマウスの脊髄と骨格筋を用いたリン酸化シグナル解析を行ない、NFκBやSrcシグナルが両組織で共通して変化していることを明らかにした。とくにSrcシグナルは早期から脊髄運動ニューロンと骨格筋の両方で異常活性化しており、Src阻害剤を投与することでSBMAマウスの運動機能や生存期間が改善することから、本疾患の病態を促進するシグナルと考えられる。

また、我々は治療法開発の観点から、運動が神経変性に与える影響についても解析を進めている。SBMAマウスモデルに対し、異なる運動強度の負荷を発症前もしくは発症後に与えた際の効果を検討した。その結果、発症前に軽度の運動を4週間行なうことで、骨格筋において蛋白分解機構が活性化し変異ARの核内集積が抑制されることが明らかとなった。その4週後には脊髄においても変異ARの集積が抑えられることから、運動負荷には骨格筋に対する直接作用と、運動ニューロンに対する非細胞自律的作用があることが示唆された。

一方、変異ARがどのようにして運動ニューロン変性を惹起するかについても、検討を進めている。近年、エピゲノムの異常が神経変性に寄与していることが明らかとなりつつあるため、SBMAマウスモデルを用いて検討したところ、脊髄運動ニューロンではDNAメチル化酵素（DNMT1）の発現が増加しており、HES5などの遺伝子プロモーター領域のCpGアイランドにおけるDNAメチル化が亢進していることが示された。患者剖検組織でも同様の結果が得られた。DNMT阻害剤であるRG108のSBMAマウスへの脳室内投与により、HES5の発現が改善し運動ニューロン変性が抑制された。以上より、DNAメチル化の異常が変異ARによるニューロン毒性に寄与していると考えられる。

略 歴

勝野 雅央

名古屋大学大学院 医学系研究科 神経内科 教授

《 学歴・職歴 》

- 2003年 名古屋大学大学院医学系研究科修了(医学博士)
- 2004年 長寿科学振興財団 リサーチレジデント
- 2006年 名古屋大学高等研究院 特任講師
- 2011年 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科 特任准教授
- 2012年 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科 准教授
- 2015年 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科 教授
- 2017年 名古屋大学大学院医学系研究科 副研究科長(兼任)

《 資格 》

日本内科学会専門医、日本神経学会専門医、日本臨床薬理学会専門医、臨床研修指導医

《 主な専門分野 》

神経内科学、神経科学、臨床薬理学、臨床試験

《 学会活動歴など 》

委員:厚生労働省「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」専門作業班座長

学会:日本神経学会(代議員、将来構想委員)、日本神経治療学会(評議員)、日本神経科学会、
日本内科学会、日本臨床薬理学会、日本神経病理学会、日本自律神経学会、
日本末梢神経学会、MDS-J、Society for Neuroscience

精神障害の発症に関わるゲノム変異を起点とした 分子病態解明と治療法開発

尾崎 紀夫（名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野・親と子どもの心療学分野）

近年、ゲノム解析技術の進展に支えられ、統合失調症(SCZ)や自閉スペクトラム症(ASD)の発症に強く関わる、コピー数変異(CNV)や一塩基変異(SNV)といった頻度の稀な変異の同定が進んでいる。例えば、国際共同研究で実施した、ASDトリオのエクソームシーケンスにより、シナプスやクロマチンリモデリングに関連する遺伝子等に機能喪失を来す、SNVが複数同定され、その中には大脳皮質構造に重要な役割を果たすRELNのSNVも含まれていた(Nature, 2014)。また我々が実施したSCZゲノムのアレイCGHによる解析でも、22q11.2欠失、3q29欠失といったゲノム反復配列領域に生じる規模の大きなCNVとともに、前述RELNの欠失など単一遺伝子に生じるCNVなど病的意義のあるCNVが、約9%のSCZ患者に同定された(Mol Psychiatry, 2017)。この病的意義を有するCNVを持つSCZ患者は薬物治療に抵抗性を示す頻度が高いこと、またバイオインフォマティクス解析により個々のCNVを機能カテゴリー毎にグルーピングした結果、SCZの病因にはシナプスの障害に加え、ゲノムの不安定性や酸化ストレス応答の障害が関与する可能性、が示された。

これら稀なゲノム変異は精神障害の発症に強く影響を及ぼすので、同定されたゲノム変異に基づいて作製した遺伝子改変動物や、変異を有する患者由来iPS細胞の解析等を通じて、SCZやASDの分子病態解明、更には治療法開発につながる可能性は高い。例えば、RELN欠失を模したモデルマウスは社会性行動や認知機能などに異常を示し、RELN欠失患者由来のiPS細胞から分化させた神経前駆細胞は遊走異常を呈するなど、特異な表現型を同定している。現在、1. reelinの働きを強めることで、精神障害モデル動物・モデル細胞の表現型を改善する化合物の探索、2. RELN欠失患者で低下していた血中reelinをバイオマーカーとすることで治療薬の標的患者群の同定、を目指した検討を進めている。また当日は、統合失調症患者のARHGAP10(Rho GTPase Activating Protein 10)遺伝子で同定したゲノム変異に基づくモデル動物・モデル細胞解析結果等も紹介する予定である。

略 歴

尾崎 紀夫

名古屋大学大学院 医学系研究科 精神医学分野・親と子どもの心療学分野 教授

《 学歴・職歴 》

- 1982年 名古屋大学医学部 卒業
- 1982年 社会保険中京病院 研修医
- 1984年 名古屋大学病院精神科 医員
- 1987年 中部労災病院精神科 医師
- 1990年 名古屋大学医学部にて医学博士号取得
- 1990年 ロータリー財団奨学金を得て米国国立精神保健研究所(NIMH) visiting fellow
- 1995年 藤田保健衛生大学医学部精神医学教室 講師
- 1998年 藤田保健衛生大学医学部精神医学教室 教授
- 2003年 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野・親と子どもの心療学分野 教授
名古屋大学医学部附属病院 精神科・親と子供の心療科科長、
遺伝カウンセリング室 室長

《 資格 》

厚生労働省精神保健指定医、難病指定医、日本精神神経学会専門医・指導医、日本人類遺伝学会認定医・指導医、日本総合病院精神医学会専門医・指導医、日本睡眠学会認定医・指導医、日本臨床精神神経薬理学会認定医・指導医、産業精神保健学会認定産業精神保健専門職

《 主な専門分野 》

ゲノム医学、疫学、産業精神保健、時間生物学、臨床精神薬理、神経科学、リエゾン精神医学など

《 学会活動歴など 》

World Federation of Biological Psychiatry(Executive Member;2005-2009), Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics (Executive Board Member)、Asian College of Neuropsychopharmacology Council Member (2016-)、日本うつ病学会(理事長)、日本精神神経学会(理事)日本生物学的精神医学会(理事)、日本統合失調症学会(理事)、日本不安障害学会(理事)など

自閉スペクトラム症中核症状の治療薬開発 ～オキシトシンと脳画像解析の応用～

山末 英典（浜松医科大学精神医学講座）

代表的な発達障害である自閉スペクトラム症は、一般人口の100人に1人に認められる。この中核症状として認められる社会的コミュニケーションの障害は、表情や視線や声色などの非言語情報あるいは言語情報を介した意思疎通の障害として特徴付けられる。自閉スペクトラム症について、こうした中核症状に対する治療方法は確立されていない状況にあり、承認を得た薬物療法がない。

下垂体後葉ホルモンであるオキシトシンは、従来から知られる末梢での子宮平滑筋収縮や授乳促進に加えて、中枢作用として、表情を読み取る能力の促進や仲間集団内での信頼増強などの効果が知られる様になっている。そして近年は、自閉スペクトラム症の社会的コミュニケーションの障害に対する初の治療薬候補として注目されている。本講演では、演者らがオキシトシン点鼻スプレーを用いて取り組んで来た、行動や臨床症状の評価に加えて脳画像解析による脳機能変化を代理の効果判定指標（Surrogate endpoint）として用いて薬効を評価する医師主導臨床試験の成果を紹介する。さらに、遺伝子情報を用いることで、オキシトシンの効果の程度を投与開始前に予測する方法を開発しており、この成果についても紹介したい。この遺伝子情報による治療効果予測における治療反応性の指標としても、脳機能変化などの画像指標を用いてきた。

こうした行動レベルの変化として捉えられるオキシトシン投与効果と、オキシトシン関連分子の遺伝子の両方と関連した脳画像指標は、遺伝子と行動の特徴の中間表現型（Endophenotype）であると考えられる。また一方でこうした脳画像指標は効果判定指標（Surrogate endpoint）として応用可能である。こうした知見を基に、新規治療薬開発において脳画像指標の様な中間表現型をEndophenotypeとSurrogate endpointの両方の長を兼ね備えるEndophenotype-associated surrogate endpoint (EASE)として活用する戦略の有用性を述べたい。そして、臨床応用に向けて現在進行中の大規模な検証研究の取り組みについても概略を述べる。

略 歴

山末 英典

浜松医科大学 精神医学講座 教授

《 学歴・職歴 》

- 1998年 横浜市立大学医学部卒業
- 1998年 東京都立松沢病院および都立梅が丘病院・府中病院にて臨床研修
- 2000年 東大病院精神神経科に勤務
- 2006年 東京大学大学院医学系研究科卒業
- 2009年 同准教授
- 2016年 浜松医科大学精神医学講座教授

《 資格 》

医師免許、精神保健指定医、精神科専門医

《 主な専門分野 》

研究での専門領域はPTSDや統合失調症などの精神疾患の脳MRI研究。

近年は自閉スペクトラム症の対人相互作用の障害の脳神経基盤解明が中心テーマ。特に、治療候補物質の効果を脳画像等のバイオマーカーを駆使して評価する医師主導臨床試験に力を入れている。

《 学会活動歴など 》

受賞

- 2003年 日本生物学的精神医学会・国際学会発表奨励賞受賞
- 2011年 統合失調症研究会・第5回研究助成優秀賞
- 2013年 日本神経科学学会奨励賞受賞
- 2017年 日本神経精神薬理学会学術奨励賞受賞

Editorial board:

PLOS ONE

Psychiatry and Clinical Neuroscience

Neuroscience Imaging

インビボサイエンス株式会社

～基礎研究と臨床試験の架け橋～

実験動物中央研究所の研究成果を事業化し、
ヒト疾病に外挿性の高いモデル動物、
受託試験サービスを提供します

事業概要

インビボサイエンス株式会社は、新薬開発に不可欠な動物実験において試験計画のコンサルティング、疾患モデル動物の開発および供給、試験計画に即した受託試験サービスを提供させて頂く会社です

取り扱い実験動物モデル

- ・ NOGマウス（重度免疫不全マウス）
- ・ huNOGマウス（ヒト化免疫モデルマウス: hCD34/hPBMC移植モデル）
- ・ Hu-liver TK-NOGマウス（ヒト肝キメラマウス）
- ・ 次世代NOGマウス（改良型NOGマウス）
NOG-hIL-3/GM-CSF、NOG-hIL-6、NOG-hIL-2、TK-NOGなど

取り扱い受託試験サービス

- ・ マウス・ラットを用いた薬理・薬効試験
- ・ 実験動物のMRI/CTの撮像
- ・ 遺伝子改変マーマセット作製受託サービス
- ・ 遺伝子改変モデル動物の遺伝子検査サービス

お問い合わせ

【殿町分室】

〒210-0821 神奈川県川崎市川崎区殿町32512

（公財）実験動物中央研究所 内

Email: info@invivoscience.com

URL <http://www.invivoscience.com>

Tel: 044-201-8518

Fax: 044-201-8519



マイクロバイオーム研究の 受託業務

マイクロバイオームを持たない無菌動物、単離菌または複数の既知の菌株を定着させたノトバイオート動物や細菌叢を定着させた動物を一定期間飼育環境を維持するためにはビニールアイソレータ(VI)を使用することが最適です。当社では長年の経験で得た無菌動物生産技術をもとにマイクロバイオームの研究支援を行ないます。



● 無菌動物

無菌マウスを常時生産しております。

**MCH(ICR)[Gf]・C57BL/6N[Gf]
BALB/cA[Gf]・IQI[Gf]**

● ノトバイオート作製

無菌マウスに単独あるいは複数の腸内細菌を移植します。必要に応じて定着を確認します。疾患モデルマウスの腸内細菌や、ヒト糞便の移植も可能です。また、お手持ちの遺伝子改変マウスを無菌化した後、特定の腸内細菌を移植し管理することも可能です。

● ノトバイオート化マウスを使った受託試験

シングルノトバイオートマウスや、ヒト糞便移植叢を移植したマウスを使った試験を受託致します。各種データ採取についても、お問合せください。実施場所は、川崎市または富士宮市の当社施設(実験室を併設)を使用します。

※ヒト糞便移植実験は、川崎施設を利用。

● 研究を支える動物管理技術

In vivoマイクロバイオーム研究では、微生物学的制御が可能なビニールアイソレータ(VI)を使用します。これはヒトから動物への感染の防御とともに、移植された細菌からのヒトへの防御にもつながります。また、長期に亘る腸内細菌叢の維持が可能です。

オプション

○糞便のT-RFLP解析による腸内細菌叢解析、菌叢比較解析、有機酸分析、腐敗産物分析、アンモニア分析、pH、微生物定量分析(リアルタイムPCR法)

○移植細菌の定着確認(PCR)

○血液生化学データ、病理組織作成、採材

○薬物の経時的投与、定期糞便採取

○Tg、KOマウスの無菌化

○ヒト糞便移植

○特殊飼料給餌試験

※移植細菌(叢)は研究者側にてご用意ください。

 **日本クレア株式会社**

<http://www.CLEA-Japan.com>

受注センター TEL.03-5704-7123 FAX.03-3792-2368

東京AD部 TEL.03-5704-7050 FAX.03-3792-2032

大阪AD部 TEL.06-4861-7101 FAX.06-4861-7108

仙台出張所

TEL.022-352-4417 FAX.022-352-4419

札幌出張所

TEL.011-631-2725 FAX.011-644-9209



公益財団法人 実験動物中央研究所
In vivo 実験医学シンポジウム事務局
in-vivo@ciea.or.jp