

最先端研究開発支援プログラム（FIRST）中間評価に係るヒアリング

（心を生み出す神経基盤の遺伝学的解析の戦略的展開）

1. 日時 平成24年10月18日（火）14:00～14:50

2. 場所 中央合同庁舎4号館4階 共用第2特別会議室

3. 出席者

相澤 益男 総合科学技術会議議員

奥村 直樹 総合科学技術会議議員

平野 俊夫 総合科学技術会議議員

青木 玲子 総合科学技術会議議員

今榮東洋子 総合科学技術会議議員

大西 隆 総合科学技術会議議員

山本 雅之 東北大学大学院医学系研究科長・教授（外部有識者）

辻 省次 東京大学 医学部附属病院神経内科教授（外部有識者）

長洲 毅志 エーザイ株式会社 理事／チーフサイエンティフィックオフィサー付担当部長（外部有識者）

江頭 健輔 九州大学大学院医学研究院 循環器病先端医療研究開発学教授（外部有識者）

西島 和三 持田製薬株式会社医薬開発本部専任主事／東北大学未来科学技術共同研究センター客員教授／東京大学大学院農学生命科学研究科特任教授（外部有識者）

倉持 隆雄 内閣府政策統括官（科学技術政策・イノベーション担当）

中野 節 内閣府官房審議官（科学技術政策担当）

中川 健朗 政策統括官（科学技術政策・イノベーション担当）付参事官（総括担当）

河内 幸男 政策統括官（科学技術政策・イノベーション担当）付参事官（最先端研究開発支援プログラム担当）

4. 説明者

岡野 栄之 慶應義塾大学医学部教授（中心研究者）

内藤 滋夫 理化学研究所脳科学総合研究センター研究支援コーディネーター（研究支援統括者）

佐々木 えりか 実験動物中央研究所部長

糸原 重美 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

5. 議事

【事務局】

それでは、ただ今から、次の研究課題「心を生み出す神経基盤の遺伝学的解析の戦略展開」の中間評価に係るヒアリングを開催いたします。

本日の出席者、お手元の座席表のとおりでございます。それから、本日の配布資料、お手元の一覧のとおりございまして、過不足等があれば事務局のほうにお申し付けいただきたいと思っております。

このヒアリングでございますけれども、非公開で行います。後日今後の研究発表あるいは知的財産権等に支障が生じないということを確認した上で議事の概要を公開させていただきます。

説明に当たりましては、課題全体の研究の進捗度合いと目標の達成見通しについて、国際的な優位性とサブテーマの役割あるいは相互関係を含めて簡潔で明瞭なご説明をお願いしたいと存じます。時間の関係でございますけれども、研究課題側からの説明を15分、その後質疑応答を35分をお願いします。時間厳守をお願いしたいと存じます。説明の中で終了5分前に予鈴、終了時間に本鈴を鳴らさせていただきます。時間がまいりましたら途中であっても説明を終了していただきたいと存じます。質疑応答でございますけれども、終了3分前にベルを鳴らさせていただきますと思います。

それでは、研究課題側からの説明をお願いしたいと思います。よろしく申し上げます。

【説明者】

慶應大学の岡野です。どうぞよろしくお願いいたします。

では、「心を生み出す神経基盤の遺伝学的解析の戦略的展開」についてプレゼンテーション

をさせていただきたいと思います。

本研究におきましては、ヒトの脳の機能、さらには心の問題、さらにそれが破たんしました疾患を理解するため、神経基盤の遺伝学的な解析を取り組みます。ヒトの脳の機能に関しましてはここでお示ししますように、大脳皮質の拡大に伴って霊長類に特異的に出現する機能と、さらには動物に普遍的な脳の機能の二つに大別することができます。この前者に関しましてはマカクサルなどを持ちましたこれまで複雑な行動解析が主に研究がなされてまいりました。また、動物に普遍的な機能に関しましては、ラットやマウスを用いたトランスジェニック動物を用いた解析が主に行われてまいりましたが、残念ながら二つのアプローチに関しましては十分な接点や統合がなかったというのが現状であります。

しかしながら、私たちは2009年に世界で初めてこの遺伝子改変の霊長類の技術を開発することができまして、本研究におきましてこの技術を駆使いたしまして、この複雑な行動解析と遺伝子操作による解析を融合いたしまして、遺伝子レベルからヒトの脳の機能、さらには心の問題にアプローチしたいと考えております。

この本プロジェクトの目指すゴールであります。まずはこの霊長類、ヒトに特有な認知機能の進化を解明し、心の問題にアプローチいたします。具体的には例えばヒト特有の遺伝子導入マーカーの開発とヒト疾患モデルの作成及び解析、そしてヒト認知進化誘導と高次のヒト機能の研究を行います。さらには、この遺伝子改変技術を駆使いたしまして、道具や言語を使用するといったヒトや一部の霊長類だけが持つ脳の高次機能のメカニズムを解明するとともに、統合失調症、自閉症など精神神経疾患の発生原因を明らかにいたします。さらには、将来的にこの研究成果を創薬につなげまして、日本発の技術によりこれらの疾患の治療を可能にしたいと考えます。

研究チームの構成であります。私が中心研究者を務めまして、長谷川眞理子先生および五條堀孝先生をアドバイザーにお迎えしまして、慶應義塾大学、理化学研究所、そして実験動物中央研究所の3機関が緊密に共同研究を行っております。慶應義塾大学におきましてはこのヒト脳疾患モデルと大脳進化の分子神経生物学的研究、理化学研究所では行動神経科学と認知科学、さらには実中研におきましては霊長類の遺伝子改変技術を主に担当してございまして、研究支援機関は理化学研究所でございます。

この研究テーマの関係であります。10のサブテーマを設けておりますが、これを概説いたしますと、ここに書きましたように、遺伝子改変マーカーの開発と解析を中心に、ここに

さらにマウスとマカクでの脳科学の知見をマーモセットへ集約いたしまして、さらにここから進化学的な観点からの脳機能の解明を行おうというものであります。

まずはこの慶應義塾大学で取り組んでおりますトランスジェニック技術を用いました脳の進化の謎を遺伝子から解明といったことについてのお話をしたいと思います。

この画面をよくごらんいただきたいと思います。まずは、個体発生は系統発生を繰り返すと言いますので、まずマーモセットの脳の個体発生がどのようになっているかということに関しまして、MRIを用いました非侵襲的な観察を行いました。このように妊娠した母親に麻酔をかけまして、胎児の全身をこのようにスキャンいたしまして3D構築をいたします。そうしますといろいろな臓器の発達度合いがこのように可視化することができます。

これを時間軸に沿いまして中枢神経系の情報だけ抽出いたしますと、これが9週、10週、ほとんどマウスと同じ格好をしています。ここから先は、さすが霊長類で、大脳皮質がどんどん大きくなります。12週、13週、14週、15週、だんだんこのようなしわの構造も明らかになりまして、17週、18週、19週、そろそろ生まれてまいります。ここで生まれまして、そしてこれが成体と、このように途中までマウスそっくりでありましたが、あるところから本当に霊長類らしく大脳皮質がどんどん拡大していく様子がおわかりいただけたかと思います。

また、このマーモセット発育過程におけます遺伝子の発現パターンの解析に関しましては、下郡と岡野がマーモセット脳内の *in situ hybridization* (“ISH”) を利用しました high throughput の遺伝子発現検索の実用化を行いまして、オンラインでのアトラス公開を行いました。

また、マウスのISHデータとの比較によりまして、マーモセット特異的な大脳皮質での遺伝子発現を解明しまして、この一部に関しましては *The Journal of Neuroscience* 誌に論文発表しまして、その表紙を飾りました。

また、統合しました、マーモセットのこの脳のアトラスに関しましては、とにかくこれで世界標準のアトラスを構築しようということで現在バージョンアップしつつ公開をしております。また、Springer社からもハードコピーのものを出版予定であります。ここでお示ししますようなFIRSTで論文発表しました3つの原著論文に加えまして、多くの未発表データを組み込んだものであります。一部を示しますと、このようなMR画像から受けました脳表の構造から、さらにそれと組織像、MR画像を組み合わせてまして、非常に詳細な使い手のあるこのようなアトラスを構築しております。

また、このような生物学的にどのようにして脳が大きくなるかという問題に関しまして、UCSFのArnold Kriegstein、さらにはドイツのマックスプランク研究所のWieland Huttnerは、2010年にヒトの胎児脳の特徴としまして、ベンテキアゾーンに加えて、新たな増殖帯、outer subventricular zoneという増殖帯があって、ここに特有な幹細胞があるという報告をしております。

我々はマーモセットではどうなのかということに興味を持ちまして、このFIRSTの国際シンポジウムにこの二人をお呼びいたしまして共同研究を始めました。その成果が実りまして、2012年、今年になりましてマーモセット、これはHuttnerとの共同であります。マーモセット胎児大脳皮質原基におきましてはやはりOSVZというヒトと同様にこのような新しい増殖帯が存在するといったことがわかりまして、大脳皮質の拡大に結びついているものと考えます。

では、どのような遺伝子が大脳皮質の拡大を担うのか。特にヒトにおける大脳皮質の拡大について着目いたしまして、特にヒトはヒトの大脳皮質はチンパンジーの3倍の大きさを持ちます。ヒト特異的に大脳皮質の拡大を促した遺伝子はあるかということですが、ここで着目したのは、ヒトとチンパンジーの間で大きく構造の異なる遺伝子に注目しました。一つは、Centrosome Binding Proteinで、神経幹細胞で発現しますASPMという遺伝子。さらにはhCONDELというヒト特異的な欠失のある配列に着目をいたしました。そこでこのヒト特有の遺伝子導入動物の開発によりそれを検討いたしました。このCentrosome Binding Protein、ASPMを神経幹細胞で強制発現させるトランスジェニック動物の作製を行っております。既にトランスジェニックマウスの作製は終わっておりまして、いろいろな表現型が出現しております。また、トランスジェニックマーモセットに関しましては現在作製中でございます。

また、マウスからチンパンジーまで存在しますが、ヒト特異的に欠失していますhCONDELという配列、これのノックアウトマウスの作製を現在行っておりまして、もうこれはES細胞でのホモのすり込みなんていうのが得られまして、キメラとなっております。

これが非常に興味深い表現型がありますと、これ後ほどお話しします方向でノックアウトマーモセットの作製へ進めていく予定であります。

また、マーモセットの大脳皮質形成に必要なトランスジェニックレポーターの動物の作製を国際共同研究で進めております。フランスのJACQUES MONOD研究所のPIERANIと共同でこの大脳皮質形成に必要なCajal-Retzius neurons、これを可視化する動物、Dbx1-promoter-GFPのトランスジェニックマーモセットを現在つくっております。

さらに、ハーバードのChristopher Walshと共同で、この外側溝という構造、そして、先ほど出てきました新しい増殖体でありますOSVZの肝細胞、これを可視化する動物でありますGPR56-promoter-GFP、これは既にトランスジェニックマーマセットの作製に成功しております。この一部のデータはNature誌に投稿いたしまして、現在リバイズ中であります。

また、このような進化の問題に加えまして、この遺伝子改変マーマセットに関しましては疾患モデルを作成し、そして創薬に役立てるとということが社会、産業界から期待されています。これは実際に日経産業新聞の2009年の技術トレンド調査で第1位に評価していただきました。

特にこのプロジェクトで取り組んでいますのは、アルツハイマー病のモデルであります。アルツハイマー病に関しましては御存じのとおり老人斑が形成され、そして神経原線維変化、そして神経細胞死、そして認知症という、ヒトの剖検脳の結果からこのようなシーケンスで発症すると言われていますが、これを完全にミミックする動物系はございません。トランスジェニックマウスにおきましてこのアミロイド斑からneurofibrillary tangleフォォメーションの間をつなぐことができませんが、何とかこのヒトの病態、特にNatural Historyを再現する動物をつくりたいと考えまして、このマーマセットを用いた解析を試みました。変異型APPを強制発現する、あるいは変異型タウを強制発現する、その両方を共通発現させるマーマセットの作製を試みております。

特に変異型APPを強制発現させる動物を作製しようということで、これはAPPを強制発現しました胚がオレンジ色に光っているという仕掛けでありまして、これを子宮に戻しまして現在妊娠中でありまして、やがて生まれてきましたらアルツハイマー病の原因遺伝子を持ったマーマセットができてくるということでありまして、現在アルツハイマー病の創薬を目指しまして国内の製薬企業との共同研究をこのトランスジェニックマーマセットを用いた研究を開始しております。

このようなレンチウイルスを強制発現するという2009年に出しましたこのような技術に加えまして、さらに新しい遺伝子改変技術の検討も行っております。同じ方法でパーキンソン病モデルもつくりましたが、さらに我々はこのFIRSTプログラムにおいてジャンプアップをねらいまして、何とかノックアウト・ノックインモデルを作成しようということでありまして、これは霊長類では前人未到でありまして、これが成功すると世界を圧倒的にリードできると考えられます。

そこで、ES、iPS細胞技術、さらにはジンクフィンガーヌクレアーゼなどの人工ヌクレアー

ゼ技術、さらには精子幹細胞技術、この三つを用いまして同時並行で進めておりますが、きょうは一つの例としまして、ジンクフィンガーヌクレアーゼを用いました自閉症モデルの作成についてのお話をします。これはどこでも話しておりませんが、ジンクフィンガーヌクレアーゼ、MeCP2に対するものを強制発現いたしましたマーマセットをつくるというものでありますが、MeCP2に対しますジンクフィンガーヌクレアーゼ、これは特異性を細胞レベルで確認し、さらには受精卵にインジェクションして、8細胞基でどれだけ組換えが起きているかというのを調べましたところ、30%の確率で、胚で実際に遺伝子の破壊が起きているということを確認しました。

さらに、これを実際に確認した後、これを着床させまして、現在着床・妊娠も確認されておりまして、2012年12月には世界初の遺伝子ノックアウトマーマセットの誕生が、そして2013年初頭には自閉症モデルの作出が期待されるところであります。

これは文部科学省の脳科学委員会におきまして今後戦略的に推進すべき脳科学研究ということで、霊長類モデルの開発におきまして、最先端プログラムにおきましてノックイン・ノックアウト技術による遺伝子改変マーマセットの開発が進められており、さらにすぐれた成果を上げることが期待できると、このように高い評価をいただいております。

また、このような自閉症モデルに関しましては、行動学的なバッテリーに関しまして理研の入来がこの行動学的なバッテリーをつくっております。さらに入来は道具使用学習に伴い脳内変化につきまして、これはいわゆる認知進化誘導という立場からマーマセット及びマカクを用いた解析を行っております。

また、田中らは、このマカクサルを用いまして、特に二つのウィルスベクターを用いまして、この領域間の相互作用の働きを投射選択的機能抑制により調べることを現在行っておりまして、着々と進んでおります。同様の方法に関しましてマーマセットについても適用する予定であります。マカクサルにおきましてこのような分子生物学的手法で高次機能を明らかにしようというのは世界でも初めての試みであります。

また、糸原らは、マウスの神経回路機能を遺伝学的に修飾する技術を磨き、これを利用しました精神疾患研究に資するマウス系統を多数樹立いたしました。この過程での蓄積は霊長類での遺伝学的手法開発の基礎として非常に有用であります。また、トランスジェニックマーマセットに使うコンストラクティブなバリデーションをまずマウスでつくってということに関しまして非常に貢献していただいております。

知財に関しまして、平成23年度フォローアップにおきまして知財について強化すべきというコメントをいただきましたので、平成24年度に入りまして早速この前頭側頭葉変性症モデル、FTLDマウスに関する特許出願を行いました。また、アルツハイマー病の遺伝子改変マーモセットに関しましては製薬企業との共同研究契約が結ぶことができましたので、今後その企業との共同研究によりましていろいろな知財が生まれてくるものと期待できます。また、マーモセットアトラス、疾患モデルマーモセット、あるいはマーモセットの自動行動解析装置などに関しましても知財を押さえていく予定でございます。

成果の発表であります。実際皆様のお手元に出して以降、かなり頑張りまして論文が通りまして、現在9月末の時点におきましては英文論文に関しては20件、学会発表187件、特許出願が1件でございます。

公開活動に関しまして、国際シンポジウムが3件、さらに市民に対しますアウトリーチ活動14件、報道に関しましては全17件でありまして、またはホームページも非常に充実した公開活動を行ってまいりました。

プロジェクト期間中の目標であります。ここに掲げています大脳皮質拡大に関わる遺伝子の個体レベルでの機能解析、アルツハイマー病マーモセットの確立と病態解析・創薬研究の開始、そしてノックアウトマーモセットの作成技術の確立と自閉症モデルマーモセットの作成、さらにその行動学的な解析系の確立。また、非遺伝学的な手法によりますマーモセットの統合失調症モデルの開発、そして世界標準となるマーモセット脳アトラスの完成をさせたいと思います。

これらを通じまして、世界初の精神・神経疾患モデルマーモセットを確立し、同モデルのマーモセットを用いました創薬及び新治療法の開発システムを確立したいと思います。

また、この前のプレゼンテーションにあったと思いますが、iPS細胞技術、大変すばらしい技術であります。in vitroの解析が主でありますので、それを補完する意味で個体レベルでのin vivoの実験医学の実験系をこのトランスジェニックマーモセットを中心に確立していきたいと思っております。

以上です。どうもご清聴ありがとうございました。

【有識者議員】

どうもありがとうございました。

それでは、質疑応答に入りたいと思いますが、いかがですか。どうぞ。

【外部有識者】

話せる範囲で結構なのですけれども、アルツハイマー病のほうで共同研究が進んでいるということなのですけれども、これは仮説としてベータアミロイド仮説というものに基づく蓄積阻害とか、あるいはそういう従来と全く作用機序が違う仮説とか、どういうことでしょうか。

【説明者】

二つございまして、本当にこのベータアミロイドの蓄積を阻害するというで本当に神経原線維変化をブロックできるか。マウスだと寿命が短いとかジェネティックバックグラウンドが違うということで、ベータアミロイドが蓄積するところまではいくんですけども、なかなか神経原線維変化が出ない。マーモセットは15年、20年生きますので、このプロジェクトは終了してしまった後かもしれませんが、そこの問題を絶対明らかにしようということでこれをやっているということです。ですから、ベータアミロイドの蓄積阻害によって神経原線維変化も抑えられるかどうか。あるいは変異型のタウに関しましてもつくっていますので、タウに関します阻害薬でまた発症を抑えられるかと、二つの意味でこの共同研究をしているということでございます。

【外部有識者】

一般論から言うと、ベータアミロイドは加齢と共にかなり早い年齢から蓄積されて、その後にかかなりの時間経過によるベータアミロイド蓄積増加を経て、タウの変性蓄積に繋がるという、時間的に相当なタイムラグがあると聞いているんですけども。そうすると、このマーモセットでは比較的そういう時間経過も再現できるようなモデルとして使えるという形で考えてよろしいでしょうか。

【説明者】

そこが一番見たいところでございます。仮説に関してはニュートラルでありまして、これまでなぜベータアミロイドが最初で神経原線維変化が後というのはいろいろな方の剖検脳での蓄積でありましたので、因果関係を証明したことは全くなっていない。動物モデルでも因果関係は

マウスにおいては証明されていない。これは因果関係をとにかく証明しないと始まらないだろうと。これはやはりこのモデルが一番いいだろうということで今やっているということでございます。

【外部有識者】

わかりました。

【説明者】

強引に、とにかく認知症を発生させるためには変異型のタウと変異型のAPP、同時に発現させるということで、そちらも今取り組んでいるということでございます。

【外部有識者】

単に創薬というよりは、いわゆるアルツハイマー病の発症メカニズムが解明できれば、早期診断に繋がるバイオマーカーの探索、そちらのほうももちろん進むということになりますよね。なかなか波及は大きいと考えてよろしいですか。

【説明者】

はい、そうです。実際 共同研究していただくという企業に関しましてはそちらにおいての知見が得られるということも期待しているというふうに考えております。

【外部有識者】

もう1点。この先生の一番最初の「心を生み出すという神経基盤」という単語は本テーマを採択するときから大変ユニークとの印象でした。そういうところからしますと心を生み出す神経基盤というのは先ほど自閉症のことは大変社会的インパクトも大きいと思うんですが。これに関しても創薬的というかそういうことも想定して何か動きはあるのでしょうか。

【説明者】

少なくとも幾つかのレベルで可能かと思います。これ遺伝子レベルで明らかに自閉症と関連すると思われる遺伝子産物を強制発現させるというモデルでありますので、少なくとも生化学

的にそれらの異常遺伝子の働きを抑えるような薬が実際本当に症状として自閉症症状を抑えるかどうかと、これは非常に重要な問題でありますので、そこに関してはアドレスできるというふうに思っております。

【外部有識者】

そういう研究も進めているということですね。

【説明者】

もちろんです。

【有識者議員】

大変目標設定が明確で、そこに飛躍的に伸びているという様子が理解できました。そこで、私にはこのバックグラウンドがよくわかりにくいので教えていただきたいのですが。まず、自閉症モデルのところ、ジンクフィンガーモデルにターゲットをあわせているということは、今までの自閉症のメカニズムとどういうレベルまでがわかっていてジンクフィンガーに焦点をあわせたのかということをお伺いしたい。

それからもう一つは、自閉症に関して遺伝子改変で行っていくアプローチと、それから非遺伝学的という表現になっているアプローチで自閉症全体のモデルをつくっていくというスキームが戦略的にどう構築されるのか、この2点をお伺いしたい。

【説明者】

大変難しいご質問ではありますが、まずは自閉症のジェネティクスからこの遺伝子が変異が起きると自閉症が起きると言われている遺伝子がございます。それはMeCP2でありますし、TSC1、TSC2であります。しかしながら、こういったような動物をマウスで作りましてもやはりマウスとヒトの間では脳の構造が相当違いますので、自閉症と言いながらもそれほど、いわゆるヒトの臨床家が見てこれが本当に自閉症のモデルと言えるようなトランスジェニックのマウスができたかどうかに関してもまた議論があるところでありますので、それをまず霊長類でやっつけようということで作りました。

一方、この遺伝子を破壊する技術に関しましてはES細胞やiPS細胞を使ってホモログスリコ

ンビネーションという手もありますけれども、これはまだまだ、ちょっと話すと長くなりますけれども、なかなかまだまだ難しいところがございます。

一方、受精卵に直接注入してある特定の遺伝子を破壊する技術としてジंकフィンガーヌクレアーゼが出てきましたので、特にTSC1、TSC2、さらにはMeCP2も、STC1の場合はオートドミナントに発症しますし、このMeCP2はXクロモソームでありますので、導入した個体においてすぐ発症する可能性もあると思ひまして、それでこういったような遺伝子とジंकフィンガーヌクレアーゼを使ったアプローチを考えました。

それから、非遺伝学的方法に関しましては、これは隔離飼育などのいろいろな、マーモセットを隔離飼育した場合どのような異常が出るかといったことについての方法をやっています。これは正確には自閉症モデルと言うべきか統合失調症と言うべきか、これは精神科医ともいろいろ議論をしておりますが、少なくとも両方の疾患の共通のパラダイムを満たすような疾患モデルをつくっていかうということで、マーモセットは非常に母子関係が緊密でありましてずっと一緒に暮らしていくところでございますが、比較的早期からこれを隔離するといったようなモデルを今つくっているというところでもあります。そのとき、実際に自閉症と関連していると言われていたような遺伝子の発現がどうなっているかといったことを調べて、両者を何とか融合しようということで考えております。

【有識者議員】

いつもながら非常に精力的にやっておられますが、アルツハイマーとか自閉症に関してはいろいろ予測されることからある程度候補遺伝子をマーモセットでノックアウトする、あるいは過剰発現させるということで比較的その戦略はよくわかるのですが、このプロジェクトの目指すゴールで非常に大きく霊長類が持つ脳の高次機能、言語とか道具を使用する、そういうのを最終的に同定したいということがあって、その一環で、例えばなぜヒトが脳が大きくなるのかということもやろうとしておられますよね。

そういう問題と、病気というのは結構、変性疾患であったり、かなり特化した形ですよね。その辺の相乗効果というか、このプロジェクトとしての整合性というのはどういうふうにお考えなのでしょうか。

【説明者】

ええ、いいご質問ありがとうございます。やはりヒトとマウスの間の脳の構造は徹底的に違うということでもありますので、やはりヒトになって大脳皮質が拡大することによって新たに獲得されてきた機能というのは非常に多いかと思います。ですから、そういったような機能が障害された場合に精神疾患になる可能性も非常に高いと我々思っておりますので、まず大脳皮質が拡大してくるメカニズムは何か。あるいは遺伝子レベルで特定のものをピンポイントしないとまずは研究が始まりませんのでまず始めてと。ただ、もし拡大した大脳皮質を持ったマーモセットがさらにあらわれてくるならば、その両者を掛け合わせることによってよりヒトに近いようなモデルもつくれるかもしれないと、このように長期的に考えて一応整合性を考えているというところでございます。

大脳皮質が拡大することによって本当に高度の機能がどのように獲得されるか、これは非常にこれこそやってみないとわからないところで、非常にサイエンティフィックにわくわくしながらも、これがどうなっていくかということに関しましては毎日のようにいろいろな議論をして、どのような神経回路がどのようにできてくるかということとあわせながら考えていかないといけないと思っています。

いずれにせよある特定の神経回路の異常というものに何とか精神疾患を落とすことができるならば、かなり明瞭になるのではないかという考えのもとに我々やっております。

【有識者議員】

今お聞きして、ふと思ったのですけれども、例えばミツバチとかシロアリは、非常に高度な、人間にも匹敵するぐらいの高度な社会生活を営んでいて、言葉こそ使わないけれども、例えばダンスなどでコミュニケーション情報の伝達をしますよね。ああいうところから逆に情報伝達に関する共通項が単純な形で見出せるということはないのでしょうか。

【説明者】

いや、そこは非常に大事なところでありまして、実はこれ若干種間で保存された機能というところで我々もやっております、哺乳動物でも真社会性をとります動物がいます。ハダカデバネズミの研究を我々やっております、あれはコロニーの中で1匹だけ女王がいて、女王だけが子どもをつくることができ、5匹ぐらいの夫がキングと言われていて、あとは全員兵隊というミツバチと似たような真社会性をつくっております。その脳内がどうなってい

くか、その遺伝子についての解析もこのFIRSTプログラムの中で、大々的ではないですけども、やらせていただきまして、そこから何かヒントが出ればと思っています。まだこれといったようなところまでいっていませんが、それを目指して研究を始めています。まず、全くこれハダカデバネズミ、遺伝子から何からわかっていますので、まずは道具をつくることから今着々と進めているというところでございます。

【有識者議員】

このプログラムもあと1年半ほどしか残ってなく、そういう時期にきているんですね。それで、先生のいわゆる脳を理解する上での基盤技術を開発されて、マーモセットもですね、それこそいろいろな研究対象が出てくると思うのですよね。それをいろいろされているというのはよくわかるのですが。この残り1年半の中で、やはりこのプロジェクトの成果としてある形にして着陸するものと、やはり今後1年半では到底終わらないので、さらに重要な研究課題で継続していくものというのを大きく分けて、着陸するものは着陸させるという発想が私はどこかで必要だろうと思うのですよね。これはどのテーマにもそういうことを申し上げています。

そういう視点で、最後のスライドで、これらを通してという三つ〇が書かれていますよね。脳の活動の状況がどうかという基礎研究の面でもよろしいですし、それから、創薬、新治療法ところでもいいのですが、具体的に、例えば②で言えば何かもう少しスペシフィックな創薬ですとか、何かそういうことまで入れていただけると私のような素人にはわかりやすいなという感じがするのですよね。何々の創薬という、何かそういうふうに具体的なのをやはりこのプロジェクトの範囲内で形にさせていただきたいなというのが私の感じなのですがね。いかがでしょうか。

【説明者】

ありがとうございます。少なくともこのプロジェクトの中で明らかにはっきりと出したいのは、世界標準となるマーモセット脳アトラスを完築させるとか、きょうは余りお話ししませんが、ゲノムのほうの解析などもしていますので、そういった基盤技術に関してはきっちり出せる自信があります。

一方、②に関しましては、きょうの文脈から言いますと、やはりアルツハイマー病モデルと自閉症モデルはきっちりつくられていると思っています。そのできたところで、ではそれで本

当にすぐ薬になるかというのはそれほど甘くないとは思っておりますが、その創薬をするための基盤となります疾患モデルはつくれると思っております。

一方、少し早く進めるとするならば、現在トランスジェニック動物が発症まで5年、10年かかるかもしれませんが、そういったような動物のファイibroblastや血液がありますので、そういったような動物のファイibroblastや血液からiPS細胞をつくって、それを神経分化させて、in vitroでももう少し早くできないかといったような研究も、少なくとも大学院生、4年で学位とらなきゃいけませんので、4年で終わるプロジェクトというのもきっちりやっているとあります。それはまさにこのプロジェクトの終了のある研究と大学院生の学位というのを非常にタイトにリンクさせて今やっているつもりでございます。

【外部有識者】

前半の霊長類の遺伝子改変技術あるいは霊長類の脳の発生、分化、発達のご研究は大変感銘して聞いたのですけれども、後半の疾患に関する研究に関しては、私自身がそういう領域に近いということもあるものですからいろいろ考えるのですけれども。特にアルツハイマー病に関して、非常にまれな家族性アルツハイマー病の遺伝子のトランスジェニック動物に関しては、かなりのところは実はもうマウスでも評価できるころではあると僕は思うんですね。自閉症に関して、本来の自閉症というスペクトラムなりその原因というものと、扱っておられる遺伝子の自閉症のフェノタイプというのは随分違うわけでありまして。社会が期待するのは、アルツハイマー病に関して、一般の孤発性の頻度の高いアルツハイマー病の、疾患発症の機序なりあるいは創薬研究なりというところが大事なのであって、こういう非常に作用が強い、単一遺伝子の異常起こるまれな家族性の疾患を、それを再現できたとしても、それは必ずしも一般のアルツハイマー病の治療に応用できるとは限らないというように思われます。

だから、やはり疾患を真正面から考えたときの戦略というのは、もっと戦略的に組まないで、こういう特定の非常に稀で、非常に強い単一遺伝子疾患だけをモデル化しても十分ではないのではないかと思われますが。

【説明者】

ありがとうございます。その点に関しまして重々我々も議論しているところでありまして、まずは研究を始めました2009年の時点におきましては、まだノックイン・ノックアウト技術に

関しまして全く見通しが立っておりませんでした。ですから、シングルジーンの強制発現からまず始めなければいけないということで始めて、それがやっと軌道に乗ってきたというところでございます。

一方、それを解析することで、やはり孤発性と家族性の中での共通点に相当するようなものに関してメカニズムがわかってくれば良いと思っています。現在ジンクフィンガーヌクレアーゼを使ったノックインが、少なくともノックアウトができそうになりましたので、さらにES細胞を使ったものに関しましてひょっとしたらうまくいくかもしれないというところも今ありまして、結構マウスのES細胞のようなマーモセットESもとれてまいりましたので、そうしますと、まさに先生が精力的に進められています孤発性、非常に頻度の高いようなSNP、あるいはレアバリエーションの遺伝的変異を導入したマーモセットというのをつくることが可能となりますので、よりヒトの疾患に近いものもつくれるようになってきていると思っています。

本研究においてそこまでやるかどうかはわかりませんが、実際現在ヒューマンジェネティックスの孤発例のものに関しましてはぜひ、細胞レベルではiPS細胞を使った研究がもちろんできますが、個体レベルに本当にやる場合はこのジンクフィンガーヌクレアーゼあるいはES細胞を使ってホモログスリコンビネーションでそのようなモデルをぜひつくっていききたいなと思っていますところでございます。

【外部有識者】

スケールの大きい研究が次々と進んでいってすばらしいと思います。本当に感銘を受けました。それで、一つだけ、ヒトとマーモセットの脳の大きさに挑むプロジェクト、非常に野心的だと思うのですが、まずマーモセットにまで脳が大きくなったというところも、これはこれですごくおもしろいと思います。それから、マーモセットとヒトの違いをつくっているのがASPNという遺伝子や、それからあるゲノム上で欠失されているような領域だということですが、ある程度スペシフィックな因子や領域に本当に絞られていくものかどうか、そこを支えるどんなエビデンスがあるのかというところにちょっと興味があります。

それで、アプローチとしてはトランスジェニック動物で、これはASPMをマーモセットに入れるのだと理解できるのですが、もう一つの方はマウスからノックアウトするのか、それとも、動物と書いてあるのですが、このノックアウト動物はどういう動物をつくるのかというところを教えてください。

【説明者】

すみません、早口で話しましたので。まず、このhCONDEL遺伝子はマウスからイヌ、そしてチンパンジーまですべて存在しますが、ヒトだけで欠失している配列であります。数十個のhCONDELがあるのですけれども、これは大脳皮質の中で発現しているということで、かなり大脳皮質形成と関係がありそうだと我々が思っているものでありまして。まずはノックアウトマウスをつくって、それらしい表現型がありましたら決め打ちとしてノックアウトのマーモセットをやっつけていこうと、そのように考えている次第でございます。

ASPMに関しましては、チンパンジーとヒトの間でかなりアミノ酸の配列その他リピート数などによってポジティブなセレクションを受けていると思われる遺伝子でありまして、あともう一つおもしろいのは、ASPMの遺伝子の変異によってヒトで小頭症が発症するという事をChristopher Walshが明らかにしていますので、ASPMが大脳皮質の拡大と関連してそうだと、幾つかの状況証拠がございますので、これをやろうということに踏み切ったということがございます。

【有識者議員】

ちょっと私は専門分野が違うので基礎的な質問になるかもしれないのですが。さっき大学院生の学位論文をつくる関係でin vitroの研究もやっているというお話でしたけれども、この全体の構想の中で、だんだんヒトに近づいていくという絵が最初のところに書いてあったと思うんですけれども。そのヒトに近づくとかヒトを対象とした研究になれば、生体でやるというのは非常に限界があると言いますか、手順としてはin vitroの研究をしないといけないということだと思えるんですけれどもね。それは、今はマーモセットとかを主として対象としていると、それをさらにヒトにアプローチしていくためには実験のやり方を大きく変えていくということなのですか、それとも生態的な研究でヒトに対してもアプローチができるという、そういうスコープなのでしょうか。

【説明者】

一つは、ヒトへの応用というものは幾つかございまして、例えば我々がこの遺伝子改変動物をつくったような変異を持つ患者さんがもしリクルートでき得れば、そういった方の非侵襲的

な解析を、脳画像ですとかそういったものを解析することによってどれだけ我々のモデルがヒトに近いものかを明らかにするという。本当に遠い将来になるかもしれませんが、我々このトランスジェニックマーマーセットを使って見出してきたような薬というのはいつか臨床応用に向けてやっていきたいなど、そのようなことであります。

あと、ヒトに向けてというのはやはりつくった動物が本当にヒトの疾患かどうかということを中心にちゃんと見極めるように、かなり大学院生に、私 医学研究科におられますので、かなり臨床医の経験を持つ大学院生が多いので、本当にこれが統合失調症のモデルかとかそういったような目で見ていただこうと、そういう意味でヒトへのアプローチというのは書かせていただいているということでございます。

【外部有識者】

そのマーマーセットのモデルの話なのですけれども、いわゆる遺伝学的なモデル動物として定着して行って、それで例えば創薬におけるスクリーニングに使ったり、薬理の実験に使っていくとなると、かなりマウスのように世の中で広く認められたり広く使われていくようなことが必要だと思うのですけれども、その点について、今世界の状況はどういうふうになっているのでしょうか。

【説明者】

ありがとうございます。少なくともこれ我が国におきましてはマーマーセット研究会というものをつくりまして、マーマーセットのコミュニティを広げていくということをやっております。マーマーセット研究会に関しましてはこの佐々木が世界のコミュニティとの連絡係をやっております。いろいろな形でのコミュニケーションをとっていくということをやっております。ただ、やはり遺伝子改変マーマーセットをつくれるのは我々のグループだけですので、先ほどのJACQUES MONOD研究所、ハーバード、しよっちゅう学会に行くたびにこんなのつくってくれないかといっぱい来るわけですけれども、この中で我々の中で非常に優先度の高いものを選んでやっていくということでやっております。

世界的なコミュニティについて、では、佐々木のほうからお返事させていただきたいと思えます。

【説明者】

佐々木でございます。

現在マーモネットという世界的なマーモセットの研究会というものをつくりまして、その中にリージョナルとしてアジア・オセアニアグループとヨーロッパグループとアメリカグループという三つのリージョナルに分けております。そこでいろいろな研究の情報の共有ですとか、これは脳科学のみならず、代謝の研究されている方ですとか繁殖の研究されている方とか、すべての研究領域の方が集まって、マーモセットをより使いやすくするためにどういうことが重要かということ話し合いながらこのマーモセットを使いやすくするための話し合いを続けているという状況です。

【説明者】

少なくとも国内では日本でユーザーがもっともっとふえるような努力をしろということは、これは文部科学省からも言われておりまして、そういったネットワークをつくっていきたくと思っています。トランスジェニックをつくるのは我々としても、つくったトランスジェニックを活用していろいろ解析したいという方はだんだんとふえてきておりますので、かなり定着するのではないかと考えています。

【有識者議員】

ほかに。どうぞ。

【有識者議員】

その幅を広げていく上での速度をもっと上げたいというにはどうすればよろしいのですか。お金の問題なのですか、何でしょうか。

【説明者】

一つはお金の問題ありますので、一つはこういったコミュニティをつくっていくということと、このFIRST研究とは別に、例えば新学術領域などをつくっていくというのも手ではないかということで、佐々木あたりは考えていると思っています。去年惜しいところまでいったの

ですけれども、また今年もチャレンジしていくと、そうするとコミュニティがぐっと増えると思っております。

【有識者議員】

他にないでしょうか。いいですか。

では、どうもありがとうございました。

【説明者】

ありがとうございました。