

私立大学研究ブランディング事業 成果報告書

学校法人番号	231016	学校法人名	藤田学園		
大学名	藤田医科大学				
事業名	高ストレス社会を克服する「精神神経疾患の最先端研究開発拠点大学」としてのブランド確立				
申請タイプ	タイプB	支援期間	5年	収容定員	2441人
参画組織	医学部、医療科学部、総合医科学研究所、藤田医科大学病院				
事業概要	<p>精神神経疾患の克服は高ストレス社会での成長戦略遂行において喫緊の課題である。建学の理念である「独創一理」のもと、既に構築した疾患ネットワークを基盤としたビッグデータ解析を基盤として、精神神経疾患に対する客観的バイオマーカー・非侵襲的な脳画像診断による診断や症状評価、病態生理に基づく治療薬・フィトケミカルの開発を行う。本事業より、藤田医科大学のブランディングを「精神神経疾患の最先端研究開発拠点大学」とする。</p>				
事業目的	<p>●社会情勢等に係る現状・課題に基づく本事業の目的 高い自殺率、職域での精神神経疾患の急増は進行する高ストレス状況に十分対応できていない証左であり、こころの健康の維持およびうつ病等の精神疾患の克服は喫緊の課題となっている。他方、精神神経疾患は脳の機能障害に起因しているが脳の構造・機能の異常と疾患との関係は不明な部分が多く、他臓器の疾患に比べ、予防・診断・治療法の開発が著しく遅れている。本ブランディング事業では、本学の建学の理念である「独創一理」のもと、全学的な取り組みにより、精神神経疾患に対する客観的バイオマーカー・非侵襲的な脳画像診断による診断や症状評価、病態生理に基づいた治療薬・フィトケミカルの開発を行うことで、成長戦略に大きく寄与する精神神経疾患克服を目指す。本成果とこれまでの研究成果の融合は、藤田医科大学のブランディングを「世界の臨床研究をリードする精神神経疾患の最先端研究開発拠点大学」として打ち出すものである。</p> <p>●自大学の分析内容と研究テーマとの関連 藤田医科大学は「世界の臨床研究をリードする精神神経疾患の最先端研究開発拠点大学」としてのポテンシャルをすでに有している。①医療従事者の多くを育成している医療系総合大学であり、医学部・医療科学部の特色を生かしたゲノム解析や診断薬開発の業績を多数有し、病態解明・診断薬開発を行っている。②ベッド数1,435床と医療従事者2700名の日本随一を誇る大規模大学病院を有し、豊富な臨床症例を対象としているため、精神神経疾患はもちろん代謝関連疾患・その他疾患のバイオリソースを多数保有している。③さらに、低侵襲画像診断・治療センターを有し、SPECT/CT装置・頭部用3検出器SPECT装置や320列面検出器CTにより、精神神経疾患の標的臓器である脳を形態のみでなく、代謝、機能も含めてより詳細で精度の高い画像診断を行っている。④総合医科学研究所は脳関連遺伝子機能の網羅的解析拠点として、文部科学省の共同利用・共同研究拠点に認定されており、精神神経疾患を分子・細胞・組織・個体から多角的に解析を行っている。さらに、⑤生薬研究塾を前身とした研究支援推進本部(旧七栗研究所)を有し、フィトケミカルの成分解析とそれらの薬効解明を行っており、精神神経疾患をターゲットとしたフィトケミカルの開発を行っている。⑦企業との寄附研究部門「先進診断システム探索研究部門」を設立し、精神神経疾患の診断薬開発を行っている。⑧中国瀋陽薬科大学、韓国江原大学、イタリアピッコカ大学、ドイツミュンスター大学など、国際研究による精神神経疾患の診断・治療研究を行っている。⑨脳科学研究戦略推進プログラム(融合脳)「栄養・生活習慣・炎症に着目したうつ病の発症要因解明と個別化医療技術開発」および「遺伝環境相互作用に基づく気分障害の新規治療・診断法の開発」、私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「生体システム破綻の多角的解析による難治性疾患の革新的治療開発」などの大型研究プロジェクトによる精神神経疾患の克服に向けた研究推進を行っている。⑩ゲノム研究に関する大規模コンソーシアムに参画し、研究推進を図っている。特に、国内精神科ゲノム研究ネットワークや世界最大の精神科遺伝学コンソーシアムに参画、多くのサンプルデータを共有しており、日本の精神科ゲノム研究の拠点となっている。本ブランディング事業による全学的な取り組みにより、これまでの精神神経疾患に対する研究体制および研究事業を、本研究テーマである「ビッグデータの活用による精神神経疾患をターゲットとした診断薬・創薬開発」へと集約する。</p> <p>●事業目的と大学の将来ビジョンとの整合性 大型研究プロジェクトにおいて、精神神経疾患の患者および動物サンプルの大規模ゲノム・プロテオーム解析による病因・病態解明を行っている(上記⑨・⑩)。本事業ではメタボローム解析と脳画像解析を加えることによる精神神経疾患における脳画像と代謝制御の変容解析(画像・代謝ネットワークオミックスシステム)を網羅的構築、さらにはビッグデータ解析を融合させることによる「精神神経疾患をターゲットとした診断薬・創薬開発」が可能となり、藤田医科大学のブランディングを「世界の臨床研究をリードする精神神経疾患の最先端研究開発拠点大学」として構築することができる。</p>				

私立大学研究ブランディング事業 成果報告書

学校法人番号	231016	学校法人名	藤田学園
大学名	藤田医科大学		
事業名	高ストレス社会を克服する「精神神経疾患の最先端研究開発拠点大学」としてのブランド確立		
事業成果	<p>本事業において、藤田医科大学は医療系総合大学として、建学の理念である「独創一理」のもと、既に構築した疾患ネットワークを基盤としたビッグデータ解析を基盤として、全学的な取り組みにより、成長戦略に大きく寄与する精神神経疾患に対する客観的バイオマーカー・非侵襲的な脳画像診断による診断や症状評価、病態生理に基づく治療薬・フィトケミカルの開発を行い、以下の成果を得た。事業支援期間中は成果報告会を3回開催し、外部評価委員からの評価を受けて、事業を推進した。また、国際シンポジウム、市民公開講座、学内での研究交流会、プレスリリースなど、「ブランディング・コンテンツ」を多角的に展開した。事業支援期間中に特許出願2件、受賞10件、プレスリリース5件、欧文雑誌276報、学会発表232報を報告することができた。</p> <p>(1)主な研究成果</p> <p>(岩田グループ)精神疾患の克服は日本の社会において克服すべき喫緊の課題である。本グループでは精神疾患のゲノム解析(全ゲノム関連解析:GWAS)を主体として、統合失調症、双極性障害のバイオマーカーとしての疾患感受性遺伝子(多型)や、これら疾患の発症・病態における多遺伝子性(polygenic)を利用したPolygenic risk score解析(PRS)および遺伝的相関解析を行った。GWASを双極性障害と統合失調症を対象に実施した。双極性障害では、脂質代謝に影響するFADS遺伝子の関与が認められた。また、統合失調症では、日本人特有な3つの遺伝子領域の関与が認められた。また、遺伝子コピー数変異(CNV)を考慮したPRS解析では、病的CNVを保有するサンプルは、複合的な遺伝子の関与が低い可能性を見出した。また、遺伝的相関では、統合失調症と肥満度(BMI)およびメタボリック症候群関連因子と遺伝的共通性を見出した。</p> <p>(鍋島・齋藤グループ)特許を保有するうつ病バイオマーカーについて企業とうつ病診断法の開発をめざし、酵素結合免疫吸着法(ELISA)による測定キットを開発した。トリプトファン代謝経路の網羅的メタボローム解析を開発し、歴年的サンプルを用いた抑うつ・産後うつにおけるトリプトファン代謝経路の変化を明らかにした。学内グループとの共同研究により、トリプトファン代謝酵素の欠損が神経変性を惹起することを明らかにした。中国・台湾・韓国・インドネシアとの共同研究の実施・留学生受け入れを行い、植物抽出物成分の精神疾患治療薬としての評価を行った。産学連携により、抗うつ効果を有する機能性食品の開発を行った。</p> <p>(湯澤グループ)本グループは、糖尿病性腎症の発症・進展に関与する複雑な多臓器連関を全体として捉えるアプローチとして、鍋島・齋藤グループと連携してメタボローム解析を行ない、トリプトファン(TRP)代謝経路が糖尿病性腎症の発症進展に関わることを見出した。組織診断された糖尿病性腎症患者の血液中TRP代謝物プロファイリングを行ったところ、代謝物群の変容が確認され、一部の血中代謝物量が蛋白尿、腎病理所見と相関した。そこで、2型糖尿病モデル動物(SDT fatty rat)を用いて、腎症進行に伴う血液・尿・腎組織中のTRP代謝物の変化を観察したところ、ヒト同様にTRP代謝変容を認め、一部の代謝物は腎への蓄積を認めた。糖尿病性腎症におけるTRP代謝経路の役割を明らかにすることで、多臓器連関をターゲットにした診断・治療介入が可能となる。</p> <p>(武藤グループ)本グループは、1)神経疾患患者の臨床情報が紐付けされた患者試料の収集を行い、バンキングを開始した。結果、種々の神経疾患患者1万名を超える試料の収集と臨床症状の登録を行った。2)このバンクで収集した患者試料(髄液、血液)を用いて、リポミクス的・メタボミクス的解析を他グループと共同で実施し、新規の発見に到った(Brain誌印刷中、Ann Neurol誌投稿中、Front Cell Dev Biol誌投稿中など)。3) EMRNのバイオマーカーとしての抗糖脂質抗体の有用性を確立させ、その病態発現に於ける糖脂質異常を同定した。4)パーキンソン病病因論でのリソソーム機能異常の重要性とそれに伴う免疫異常を初めて同定報告した。更に、同疾患での糖脂質異常と免疫学的異常のクロストークの実態を解明し、現在論文投稿中。</p> <p>(外山グループ)精神神経疾患の画像診断に寄与する画像解析法を多角的な視点から樹立するため、当グループでは前臨床イメージング研究チーム、脳機能画像診断開発チーム、そして臨床画像診断チームが協働し、本事業を遂行した。主な成果として、本学において基礎研究から臨床医学に展開される精神神経疾患に関するトランスレーショナルリサーチに応用可能なアプリケーションの開発、特に鍋島・齋藤グループと連携して基礎研究の対象となる実験小動物の前臨床磁気共鳴画像(MRI)解析技術を段階的に構築し、様々な疾患の要因と</p>		

私立大学研究ブランディング事業 成果報告書

学校法人番号	231016	学校法人名	藤田学園
大学名	藤田医科大学		
事業名	高ストレス社会を克服する「精神神経疾患の最先端研究開発拠点大学」としてのブランド確立		
事業成果	<p>なる局所脳灌流について新たな非侵襲画像解析法の考案に至った。 (宮川グループ)精神神経疾患における多因子病態メカニズムの解明を目的とし、ストレス負荷(社会的敗北ストレス、拘束ストレス等)や薬物投与を行ったマウスに対して、網羅的行動解析を実施し、行動表現型解析を行った。不安様行動の異常を呈した社会的敗北ストレスについては、病態メカニズム解明のため、オミクス解析、in vivoカルシウムイメージングを実施した。また、さらなるメカニズム解析の手法として、オプトジェネティクス刺激と同時にin vivoカルシウムイメージングが可能なnVokeシステムの立ち上げを行った。</p> <p>(長尾・中嶋グループ)精神神経疾患に対する客観的バイオマーカー・非侵襲的な脳画像診断による診断や症状評価、病態生理に基づく治療薬・フィトケミカルの開発に繋がる基礎研究を行うために、これらに関わる責任遺伝子を齋藤・鍋島グループと協議し選定した。ゲノム編集Crispers/cas9システム等を用いてこれらの遺伝子を改変し、新たな疾患モデル動物を開発する準備を整え、作製しつつある。また本事業で導入したメタボローム解析装置を用いて本施設にて受託支援システムを新たに立ち上げた。特に、尿と髄液検体を対象にした半自動型のリピドーム解析技術を確立し、受託として運用を開始した。</p> <p>(2)ブランディング活動 1.大学内の組織改変を行い、共同利用研究施設および疾患モデル教育研究施設を研究支援推進センターの直轄にすることで運営を一本化、効率化を計ることができた。 2.画像・代謝ネットワークオミクス解析システムを整備し、メタボロミクスシステムを導入すると共に、保有するプロテオミクスシステムを移設し、他の解析機器とともにオミクス解析室を設置することで集中管理できる設備を整えた。これら設備を効率的に運用するリサーチ・アドミニストレーター(URA)と実験補助者を採用し、事業を推進できる基盤を整備した。 3.精神神経変性疾患の発症・治療課程における電子情報付きバイオリソース・データベースを構築した。藤田バイオバンク設備計画を立て、専門教員を配置し、バイオバンク用組織・血液サンプルの処理・保存施設を設立するとともに、患者情報とサンプルを歴年的に管理できるバンキングシステムの構築を行った。 4.私立大学研究ブランディング事業のホームページを開設した。 5.私立大学Branding事業の開設記念講演会において筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 機構長の柳沢正史先生にご講演いただき、大体的に行うことができた。 6.研究分野広報で力点を置いて広報活動の充実をはかり、ブランディングの一環として国際連携体制を強化した。</p> <p>7.藤田医科大学ブランディング事業国際シンポジウムを国際トリプトファン学会2018(ISTRY2018:会頭 齋藤邦明教授)のセッション Neuroscienceにて開催した。 8.国際交流として、中国(瀋陽薬科大学)・台湾(国立台湾大学)・インドネシア(ハサヌディン大学)から留学生を受け入れ、共同研究を行った。また、韓国(国立江原大学)に訪問し、共同研究成果の発表・打ち合わせを行った。 9.第5回学内研究シーズ・ニーズ発表交流会にて、「ブランディング事業における精神神経疾患バイオマーカー探索と治療薬開発」について発表を行い、学内研究者と共同研究の打ち合わせを行った。 10. BioJapan2019にて、藤田医科大学ブランディング事業の成果発表し、国内外から企業・行政関係機関・アカデミア等とシーズの導入から技術提携の商談を行った。 11. 藤田医科大学ブランディング事業国際シンポジウムが開催され、学内外から約120名が参加した。 12. 藤田医科大学の市民公開講座にて、「うつと生活習慣」について講演を行った。</p> <p><補助金使用内訳> 研究装置・研究設備設置費 131,330千円 研究機器購入費 56,372千円 消耗品等購入費 17,097千円 研究旅費 658千円 広報戦略費 6,898千円 人件費・謝金 14,602千円 留学生滞在費 5,738千円 研究棟整備費 10,714千円 シンポジウム開催費 1,773千円 その他 3,148千円</p>		

私立大学研究ブランディング事業 成果報告書

学校法人番号	231016	学校法人名	藤田学園
大学名	藤田医科大学		
事業名	高ストレス社会を克服する「精神神経疾患の最先端研究開発拠点大学」としてのブランド確立		
今後の事業成果の活用・展開	<p>事業計画は当初の計画通り以上に進み、導入した機器の運用が軌道に乗り、多くのグループの研究成果の促進につながった。また、5年間のブランディング事業が3年間に短縮されたが、4年目および5年目の事業計画についても成果を示すことができた。今後、さらにグループ間で連携をとることで、藤田医科大学での精神神経疾患に対する研究の発展性・方向性を対外的に示す。具体的には、岩田グループによる精神疾患、武藤グループによる神経疾患、湯澤グループによる生活習慣病を標的とした臨床研究の実施による発症・病態関連分子の同定を行う。同定された分子に対し、長尾・中嶋グループによる血液・組織での測定方法の開発、外山グループが画像イメージングを実施するとともに、宮川グループが実験動物を用いた分子機序解明を行い、鍋島・齋藤グループが創薬・診断薬・健康機能性食品開発を行う。これらを実践すべく、精神・神経疾患に特化した研究センターを新たに設置し、大学のブランド力向上に組織全体として、世界トップクラスの研究および将来を担う研究者の育成を行う基盤を整備し、グループ間での情報交換をセミナーで行い、より連携を深めた研究を行っていく。</p> <p>(岩田グループ) 本事業で得られたGWASデータは、基盤となる結果であり、そのサマリー統計量(個人を同定できない全体のもの)を世界的なコンソーシアムであるPsychiatric Genomics Consortium (PGC)に掲載し、精神疾患の病態解明に向けたさらなる研究を進める。また、脂質代謝やメタボリック症候群と精神疾患の関連を認めているが、現状問題になっている「精神疾患＝肥満」という方向性ではなく、逆のもの(痩せ傾向、HDLが高いなど)であったことは非常に興味深い。</p> <p>このことは、精神疾患の肥満は後天的な要素を示唆するものであり、抗精神病薬などの副作用を原因とすることを間接的に支持する。したがって、精神疾患の肥満という偏見を減少するべく啓発を行うとともに、病態生理解明を目指した分子生物学的研究を推進していく。</p> <p>(鍋島・齋藤グループ) 学内グループとの共同研究をより推進し、精神神経疾患におけるトリプトファン代謝経路の関与を詳細に明らかにするための遺伝子改変マウスの作製・評価や精神疾患モデルマウスのMRI画像による脳画像解析を行う。国際交流についても、中国・台湾・韓国・インドネシアとの共同研究を活性化・継続化し、さらなる成果をめざす。産学連携については抗うつ・抗ストレス効果が認められた成分について、さらに研究を推進することで機能性食品開発を行い、藤田ブランドを冠した商品化を目指す。</p> <p>(湯澤グループ) 2型糖尿病モデル動物の腎臓に蓄積するキノリン酸は尿細管のNMDA受容体を介して尿細管障害を引き起こすことが明らかとなった。同モデル動物を用いたNMDA受容体拮抗薬による投与実験を現在行っている。また、トリプトファン代謝酵素群の免疫組織染色を行い、腎臓でのキノリン酸蓄積機序の解明を行う。腎尿細管NMDA受容体を介したキノリン酸の尿細管細胞障害が糖尿病性腎症進展に関与すると考えられ、新規治療ターゲットとして期待できる。</p> <p>(武藤グループ) 本事業により樹立されたバイオバンクを今後最低学内でのバンキング事業に供与する事により、有意義な共同研究開始の基礎とする。更に、当Gが発見した糖脂質異常と免疫異常が種々の神経疾患特に変性疾患にどのように関与するのか効率的に本バンクを用いて解析していく予定である。更に、脂質に対する新たな自己抗体の存否を本バンクの試料を用いて効率的にスクリーニングを実施する事で、神経疾患の免疫学的異常の抽出とそこを標的とする新規神経疾患治療法の開発を目指したい。</p> <p>(外山グループ) 本事業において樹立した局所脳灌流に関するMRI解析法は、実験小動物において一定の有用性が確認された。前臨床MRI装置では、静磁場強度をはじめ、傾斜磁場性能など、臨床装置とは大きく異なる仕様が設定されている。このため、今後は本法の臨床応用に向け、精度の向上や種々の課題解決を図り、本法に近年の発展が目覚ましいAI技術や圧縮センシング技術等の先進技術を融合して、臨床用MRI装置での実用化を目指す。臨床用装置への実装を実現した後、精神神経疾患の診断における有用性を検証していきたい。</p> <p>(宮川グループ) 引き続き、文科省の共同利用共同研究拠点として認定されている当学総合医科学研究所との連携により、ストレス負荷、薬剤投与モデルマウスを用いた網羅的行動解析を実施し、病態メカニズムの解明に適したモデルマウスの探索を行う。それらのモデルマウスを用いて、おミックス解析、in vivoカルシウムイメージングを実施するとともに、本事業により装置の購入、立ち上げを行ったnVokeシステムを用い、脳内の責任部位を刺激した際の神経活動の測定・評価を行う。</p> <p>(長尾・中嶋グループ) 精神神経疾患等に関する新たな疾患モデル動物の開発は、病態生理に基づく治療薬・フィトケミカルの開発に繋がる。また、本事業で確立された基礎/臨床メタボローム・リピドーム解析技術は、藤田学園オリジナルなオミックス解析基盤として今後活用されていくことが期待される。今後、新たな疾患モデル動物と独自の解析技術を用いて、生薬・韓方薬あるいは新規代謝物等の効果を、免疫組織化学的、臨床検査学的あるいは統合的オミックス解析により、病態抑制機序を解明し、臨床研究に繋げることを目指す。</p>		