

厚生科学研究研究費補助金
脳科学研究事業

脳科学研究事業に係る企画及び
評価に関する研究

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 高橋 清久

平成14（2002）年4月

目 次

I. 総括研究報告

- 脳科学研究事業に係る企画及び評価に関する研究・・・・・・・・・・1
高橋清久

II. 分担研究報告

1. 内因性精神障害研究の現状と将来計画に関する研究・・・・・・・・・・18
佐藤光源
2. 心因性精神障害研究の現状と将来計画に関する研究・・・・・・・・・・19
浅井昌弘
3. 高齢者精神障害研究の現状と将来計画に関する研究・・・・・・・・・・21
武田雅俊
4. 神経変性及び神経免疫疾患研究の現状と将来計画に関する研究・・・・・・・・・・22
金沢一郎
5. 高次脳機能障害研究の現状と将来計画に関する研究・・・・・・・・・・23
柳沢信夫
6. 脳血管性障害研究の現状と将来計画に関する研究・・・・・・・・・・24
柳原武彦
7. 頭部外傷による精神神経障害研究の現状と将来計画に関する研究・・・・・・・・・・26
平川公義
8. プリオン病を含めた神経系感染性障害研究の現状と将来計画に・・・・・・・・・・27
関する研究
北本哲之
9. 筋疾患研究の現状と将来計画に関する研究・・・・・・・・・・30
杉田秀夫
10. 周産期障害の研究の現状と将来計画に関する研究・・・・・・・・・・32
嶋下重彦
11. 神経発達障害研究の現状と将来計画に関する研究・・・・・・・・・・35
竹下研三
12. 神経系に発現する遺伝子研究の現状と将来計画に関する研究・・・・・・・・・・36
鍋島陽一
13. 神経系の発達研究の現状と将来計画に関する研究・・・・・・・・・・37
御子柴克彦

I . 總括研究報告

厚生科学研究研究費補助金（脳科学研究事業）
総括研究報告書

脳科学研究事業に係る企画及び評価に関する研究

主任研究者 高橋 清久

本研究班は脳科学研究に関する現状分析と今後の研究課題について検討を加え、脳科学研究事業の成果を評価し、今後のあるべき方向を示そうとするものである。本年は応募課題55題に対して事前評価を行い10題を選出し、現在研究進行中の30課題の評価を行った。さらに 1. 精神疾患に関する研究、2. 神経疾患に関する研究、3. 筋疾患に関する研究、4. 発達障害に関する研究、5. 精神・神経疾患研究に应用可能な基礎的研究の5つの分野にわたって現状の分析を行い、今後本研究事業で取り上げるべき課題について提言を行った。

佐藤光源(東北大学	教授)
浅井昌弘(日本橋学館大学	教授)
武田雅俊(大阪大学大学院	教授)
金沢一郎(東京大学大学院	教授)
柳沢信夫(国立療養所中部病院名誉院長)	
柳原武彦(大阪大学大学院	名誉教授)
平川公義(東京医科歯科大学	名誉教授)
北本哲之(東北大学大学院医学系	教授)
杉田秀夫(国立精神・神経センター名誉総長)	
鴨下重彦(社会福祉法人賛育病院	院長)
竹下研三(鳥取大学	名誉教授)
鍋島陽一(京都大学大学院	教授)
御子柴克彦(東京大学	教授)

A. 研究目的

アメリカでは1990年からの10年をDecade of the Brain と名付けて、脳科学研究を推進した。それに追随してEUも同じプロジェクトを進めた。我が国では平成6年9月、日本学術会議が現時点

で取り組むべき重要課題として「脳の科学とこころの問題」をとりあげ、その報告書をもとに平成8年4月脳科学推進について政府に勧告を行った。また、平成7年に成立した科学技術基本法は脳研究を我が国の科学技術研究の主要な柱と位置づけその推進を求めた。これらの流れの中で平成9年には厚生省 厚生科学研究事業が始まった。スタートから5年目にあたる今年、これまでの研究の成果を振り返り、今後の新しい計画を如何に作るかを検討するよい時期になっている。

そのような目的で本年度から、新しい班組織である脳科学研究評価班が以下の構成員で発足した。本年度は各班員が深く関わっている研究分野での研究の現状と今後の研究の在り方について検討を行った。

B. 研究方法

・研究評価について

公募課題の採択については、書類選考を通過した課題申請者に対して分担研究者がヒヤリングを行い、最終採択課題を決定した。また、平成11年度及び12年度採用の課題に足しては分担研究者が構成する中間・事後評価班によるヒヤリングにより評価を行った。

・脳科学研究の現状分析について

各分担研究者がそれぞれの専門分野に関する国の内外の研究報告を調査し、現状をまとめ、班会議において発表した。それに対し各分担研究者がコメントし、主任研究者が全体のまとめを行った。

・脳科学研究の今後の課題について

各分担研究者がそれぞれの専門分野に関して、今後行ふべき研究方向を試案として示し、班会議にて報告した。各分担研究者がそれぞれの立場から意見を述べ、最終的に主任研究者がまとめた。それらの中から特に緊急性あるいは実現性のある課題を選定し、今後の課題として提言した。

C. 研究結果

・研究評価について

平成13年度には新たに10課題を選定した。精神疾患関連が2題、神経疾患関連が4題、発達障害関連が2題、さらに新しい治療法開発に向けた課題が2題であった。中間・事後評価については公募課題の採択については、書類選考を通過した課題申請者に対して分担研究者がヒヤリングを行い、最終採択課題を決定した。また、平成11年度及び12年度採用の31課題についてヒヤリングを行ったが、いずれの課題も一定以上の評価が得られた。しかし、発達障害関連の2課題は、研究の進展が不十分であると評価され、専門分野の分担研究者が助言を行うこととした。

・脳科学研究の現状分析について

1. 精神疾患に関する研究

① 内因性精神障害

精神分裂病は特有の精神病像を示す症状群であり、その基盤に自我障害に代表される認知障害がある。その病態生理は、視床のフィルター機能障害を重視する Carlsson の仮説が有力で、線条体複合の機能低下に起因する。それは、おもに) 前頭前野らのグルタミン神経系の機能低下と 2) 皮質下ドパミン神経系の機能亢進に由来する。このため、前頭前野、中脳皮質ドパミン神経系、視床、側頭葉・大脳辺縁系を関心領域とする神経回路の障害をめぐって病態が研究されている。精神分裂病には遺伝的異種性があり、多因子または複数遺伝子性で、two-hit 仮説を含む神経発達仮説が注目されている。

1) Carlsson 仮説関連研究

前頭前野では、背外側野の機能低下、第3層錐体細胞の軸索数の減少、GABA神経のGABA-Tが減少、ReelinとGADのmRNA発現の減少、グルタチオンの減少等が報告されている。視床では、視床体積の減少、視床背内側核の体積減少、視床背内側核-前頭前野回路の異常、グルタミン受容体の減少等の報告がある。ドパミン仮説ではLaruelleの放出調節障害仮説が有力で、未服薬精神分裂病者の線条体にアンフェタミン負荷時の線条体ドパミン過剰放出がみられ、NMDA拮抗薬で倍増することを示した。中脳皮質ドパミン系と前頭前野の興奮性アミノ酸系の発達不全で黒質・線条体DA系の機能亢進を生じ、それが行動感作を生じたと考察している。

2) 分子遺伝学的研究

連鎖研究では複数の研究施設で全ゲノム領域のスキャンが終了し、精神分裂病の発症に関与する可能性がある複数の染色体領

域が特定されつつある。1q21-q22領域でロッド・スコア6.5という高値を認めた報告、提唱されていたhot spotsに関して大規模な追試を行い、6q13-q26領域に強い連鎖、10q15-q21領域に弱い連鎖を認めた報告がある。

精神分裂病では弱い効果を持つ複数遺伝子が発症に関与する可能性が強く、関連研究の有用性が増している。有意な相関を認めた遺伝子として、DA-D3受容体遺伝子上の3つの遺伝子多型、セロトニントランスポーター遺伝子第2イントロン上の繰返し配列、メチレンテトラヒドロ葉酸レグラーゼ遺伝子上のミスセンス変異、などがある。また、追跡眼球運動の異常と6q21-q23領域に連鎖を認めた報告もある。

② 心因性精神障害

心因性精神障害を大別すると、1. 「心因反応」として、心理・環境的ストレス要因から不安や抑うつ、錯乱などの反応を起こすような比較的短期間の一時的なものが多いが、時には後になって発症したり、持続するストレス反応や不適応反応がある2.

「神経症」圏の疾患としては、不安障害やパニック障害、強迫神経症や恐怖症などのように比較的慢性に経過して、発病しやすい性格や体質が影響しうるものがある。さらに、3. 「心身症」として、身体疾患の発病や経過に大きく影響する心理・環境的ストレス要因が注目されている。この場合には不安定な自律神経・内分泌・免疫的体質傾向も考えられ、精神面の症状よりも身体症状が目立ちやすく、精神と身体との相互作用や因果関係を臨床的および実験的に研究しやすいと考えられる。最近の研究トピックスとしては、大きな災害や事件・事故に関連して「外傷後ストレス障害」が注目されており、食事や栄養のあり方に

関連する「摂食障害」も頻度が多く重要な課題であり、「心身症」も身体と精神の両面からのアプローチが可能なものとして重視されている。

研究の方法論としては、1. エビデンスによって統計学的な有意差を示す必要があるので、心理・環境的ストレスや精神症状や性格傾向などを数量化する種々の評価尺度が開発されて、信頼性や妥当性を検討した上で使用されている。この場合には対象数が多いことが望まれることもあり、各個人に特有な個人差は取り上げがたく、症例検討の形で補うことになる。2. 大脳を主とする脳の機能をfMRI、SPECT、頭部赤外光測定（NIRS）の他の技術進歩によって、被験者の負担が少なく、リアルタイムに検査できることを応用して、心理的ストレス要因が大脳にどのような影響を与えているかを、画像や波形や数値で把握することが可能になってきている。

外傷後ストレス障害をはじめとするストレス性精神障害においては、反復するストレス刺激により脳の機能的、構造的変化が生じるとの報告が増している。3次元MRIを用いた構造変化の研究、事象関連電位、fMRI、PET、SPECT、NIRS等を用いた機能変化の検討が盛んである。すでに海馬や扁桃体の関与が示唆されており、ストレスによるこれらの部位の構造的あるいは機能的変化の研究は今後重要な研究課題である。

③ 高齢者精神障害

21世紀を通して世界の高齢化が進行する。本年度の65歳以上の人口は4億2千万人であり、1950年の1億3100万人と比較すると50年間で3倍に増加した。90年代の年間増加率は約2%であったが、1999-2000年には過去最高の950万人の増加があった。全人口にしめる高齢者の割合の高い国は、イ

タリア (18.1%)、ギリシャ (17.3%)、スウェーデン (17.3%)、日本 (17.0%) などであり、我が国は最高レベルにある。日本では2003年までに28%となり、さらに85歳以上が10%となる超高齢社会となる。このような高齢者人口のメンタルヘルスは重要な問題となる。

1980-2000年の間に、アルツハイマー病を中心とする痴呆研究には一定の進歩が見られたが、高齢者の感情障害、不安障害、幻覚妄想症などについては、さほど大きな展開は見られていない。

1980年代より脳内に沈着するアミロイド、神経原線維変化の構成タンパクが同定され、アルツハイマー病の分子病理は家族性アルツハイマー病を中心に大きく進展した。1991年にアミロイド前駆体タンパク (APP) 遺伝子変異が同定され。1993年にはアポリポ蛋白E4が危険因子として同定され、1995年にはプレセニリン1、プレセニリン2が発症遺伝子として同定された。アミロイド前駆体蛋白のプロセッシングが解明されつつあり、 β セクレターゼとしてBACE1、BACE2がクローニングされ、 γ セクレターゼにプレセニリン1がコンプレックスとして密接に関与していることも解っている。また、FTDP-17におけるタウの病理と神経細胞変性が起こりうることを示唆している。このような分子病態の解明に伴い、診断生化学的マーカーの開発、アルツハイマー病治療薬の開発がなされた。

現在、BACE阻害剤、 γ セクレターゼ阻害剤、アミロイドワクチンなどの開発が急がれており、さらにはMCI(mild cognitive impairment)の病態研究がなされており、痴呆の予防を目指した研究が始められている。

④ 睡眠障害および生体リズム障害研究

生体リズムに関する基礎的研究では時計遺伝子解析が急速に進展し、新たな遺伝子の同定とそれらの機能の解析が進められている。サーカディアンリズムの成立は時計遺伝子発現のネガチブフィードバックによる制御によることが確立され、この機構が原核細胞から哺乳類まで共通したものであることが確認されている。さらに最近になり末梢組織においても時計遺伝子の発現が認められており、その生理的意義に関する研究が進められている。今後は時計遺伝子間の相互作用の解析とともに、中枢と末梢の時計遺伝子の関連性が明らかにされる必要がある。

生体リズムに関する臨床的研究では生体リズム障害とも称すべき睡眠相前進症候群の責任遺伝子 (hper2) が同定され、比較的頻度の高い睡眠相後退症候群の遺伝子解析も進められている。さらに人の活動性の時間差、すなわち朝型夜型の差に時計遺伝子が関連することや、時計遺伝子の多型が気分障害と関連する可能性を示唆する報告もされており、今後、この分野の研究が進展することにより、リズム障害や気分障害の発症機構や治療法および予防法の開発につながることを期待される。

睡眠関連研究の最近のヒットはナルコレプシーがヒポクレチン/オレキシンの産生障害によることが明らかにされたことであろう。今後は当該物質の欠損がナルコレプシーを引き起こす機序および欠損症の成因が明らかにされる必要がある。また、有効な治療法の開発も期待される。ナルコレプシーのモデル動物の開発も行われており、これらのモデル動物を用いた研究も我が国で促進されることを期待したい。

広い世代にわたって様々な内容の睡眠障害が認められているが、発達障害の一部のもの、精神疾患、高齢者にはとりわけ大き

な問題である。これらの障害に対して、メラトニン療法や高照度光療法が試みられており、一定の成果が報告されているが、その有効性および作用機序をさらに明らかにすることが課題であり、また新たな治療法に向けた研究が必要である。

2. 神経疾患に関する研究

① 神経変性疾患

神経変性疾患（例えばアルツハイマー病（AD）、パーキンソン病（PD）、ハンチントン病（HD）、脊髄小脳変性（SCD）症、運動ニューロン病（MND）など）の研究については、1980年代までは病理形態学と病態生化学が中心であったが、それ以降、遺伝子解析と機能解析・画像解析の二つの大きな流れが生まれた。

1) 遺伝子解析の流れ

特に遺伝性家系の遺伝子同定を目指す研究が大きく進展した。この領域での我が国の研究者の活躍は極めて大きかった（ARJP、DRPLA、MJD、SCA14 SCA17など）。今後もしばらくはこうした傾向は続くであろう（ALS2、運動失調 + 眼球失明）が、遺伝子未同定で残された家系例は小さくなり解析は困難であろう。むしろ、最近では同定された遺伝子の機能解析を含む病態解析（HD、PD、AD、MJD）にシフトしてきている。特に我が国で発見・同定された遺伝子については、その病態解析までやりとげる必要がある。さらに、一部の疾患ではそうした知見を踏まえての特異抗体による病態抑制（AD）や遺伝子発現抑制（HD、SCD）、あるいは最近の再生医学などの成果を応用した細胞移植や遺伝子治療など治療法の開発にまで進んできている（AD、PD、SCDなど）。

2) 機能解析・画像解析の流れ

脳が発する微小な磁気を検出して解析する脳磁図、放射性機能分子をリガンドとして導入することにより活動領域を同定するPETやSPECT、脳の活動領域をリガンドを用いずにBOLD法により、同定するfMRIなど脳の機能を解析する技術の進展は著しい。これらの方法を用いて正常脳の機能を解析するばかりで無く、神経変性疾患脳における責任病巣をダイナミックに同定することが可能になっている（AD、PD、PSP、ジストニアなど）。

② 神経免疫疾患

神経系には免疫現象を基礎にした疾患が多い。例えば、多発性硬化症（MS）、ギランバレー症候群（GBS）、慢性炎症性脱髄性ニューロパチー（SIDP）重症筋無力症（MG）、Lambert-Eaton症候群（LES）などがこれに当たる。また、傍悪性腫瘍症候群も免疫現象を基礎としている。この中で、MGやLESの病態は神経筋終板部に対する抗体が出現することによって分かり、胸腺摘出が治療法として確立しているし、MSの脱髄惹起抗原ペプチドについての知見が最近細胞性免疫抑制治療法に結びついてきた。また、GBSの患者血清中に出現する抗グングリオシド抗体が末梢神経に脱髄を来すことが証明され、血漿交換やIVIGなどによる治療法の開発が進んでいる。今後は、ヒト型のHLAを有する上記の各種神経免疫疾患のモデル動物作成などを通じて、さらに有効な治療法を求めることが必要である。

③ 高次脳機能障害研究

1970年代に開発された覚醒時のサルの脳内ニューロン活動の記録、MRI、fMRI、PET、MEG、光Topographyなどを用いた正常人、局所脳障害患者における言語、

認知、記憶、運動に関する脳局所の賦活状況の把握などにより、古典的な大脳巣症状や複雑な運動機能に関連する脳の機能局在に関する治験は重ねられた。一方、認知、行動における大脳機能の評価法の確立は、研究および病気の評価、治療の判定に必須であるが、それらの評価法は十分に開発されていない。また、近年重視される“こころ”の諸問題の脳内機序に関する研究は、殆ど手付かずの状況にある。

④ 脳血管性障害

脳血管性障害は脳梗塞・脳内出血・くも膜下出血からなるがその6～7割は脳梗塞であり、その病因の追求と治療法の確立への研究は脳虚血による神経細胞死のメカニズムとその防止法、および神経機能の修復に主眼がおかれている。虚血性神経細胞死のメカニズムとしては他の臓器と同様にアポトーシスを誘導するシグナル伝達経路の多くが関与していることが明らかにされて来ており、脳虚血超急性期・急性期の薬物療法もこれらの経路をブロックすることに主眼がおかれ、動物モデルにおいてはNMDA受容体拮抗剤、イオンチャンネル拮抗剤、ラジカル除去剤、カススペース阻害剤などアポトーシス誘導経路をブロックする薬剤により脳梗塞の縮小が見られている。しかし最近の臨床治験においては、NMDA受容体拮抗剤、GABA_A増強剤、膜脂質前駆物質、更にはMAPキナーゼ阻害剤などで有効性が認められず、ラジカル除去剤もまだ国際的には有効性が認められていない。

超急性期に有効な治療としてはTissue Plasminogen Activatorの静脈内投与の有効性が米国で認められ、ヨーロッパ各国でも普及しつつあり、日本においては認可に向けて動きつつある。しかしその適応が発症3時間以内と限度があるため、適応時間

の長い治療法の開発が試みられている。

慢性期脳梗塞は再生医療のターゲットになっており、動物モデルにおいてNeuroepithelial stem cellやBone marrow stromal cellなどの脳内移植やAdenovirusによるGene transferが試みられており、米国においては既に神経系細胞が脳梗塞慢性期の患者脳に移植されている。また最近Human ES細胞から神経細胞への分化も成功しており、将来脳梗塞後の移植医療が発展する可能性がある。慢性期においては、無症候なものも含めて動脈硬化性の脳血管狭窄症に対する予防的治療が重要であり、欧米では頸動脈内膜剥離術の適応が確立されているが、最近脳血管に対してもStent法が注目されており、米国において頸動脈内膜剥離術との比較試験が進行中である。

現在慢性期治療で最も重要なのはリハビリテーションである。日本においては脳卒中発症後3カ月以内であれば回復期リハビリテーション病院・病棟での治療が可能であり、リハビリテーションへの環境が改善されて来ている。

⑤ 頭部外傷による精神神経障害

不慮の事故による死亡は死因の第5位を占め、頭部外傷の関与度は高い。画像診断や病態研究の進歩を受けて、救急管理の成績が向上した結果は、交通事故における頭部外傷死の比率の低下に反映している。わが国における頭部外傷の実態は警察庁交通事故統計及び厚生労働省人口動態統計から得られるが、医学的統計との対応はなく、医学的に得られる重症頭部外傷の詳細は幾年かの予備調査の後、全国主要10施設の協力により、3年計画で現在まで682例の集計が行われている。

一方、治療に関しては、1995年米国脳

神経外科学会からガイドラインが発表された。しかし、その大多数は、文献検索の結果、エビデンスに基づくクラスIのデータとは認められなかった。本邦でも、2001年、日本での研究成果に基づくガイドラインが発表された。これらの治療計画の背景には、基礎的な神経損傷に関わる個々の薬理学的研究と病態解析の集積がある。興奮性アミノ酸、アラキドン酸、フリーラディカルなどに関連した多数の薬物が米国で臨床試験に供されたが、その殆どはphase IIIで結果を残すことは出来なかった。可能性のあると見られていた軽度の低体温療法についても、我が国で広く行われているが、本年、否定的な結果が米国から出された。しかし試験の結果が施設により大差のあることなどから、その適応範囲を絞り込む必要性のあることが指摘されている。重症脳外傷については、ApoEの関与が指摘されている。また、後遺障害者については、認知障害と人格変化による社会復帰への困難性が指摘されているが、本年発足した「脳外傷による高次機能障害」の障害認定システムを契機として、病態解析と診断・治療の方向付けに関心が集まっている。損傷された脳脊髄組織の機能回復に向けて、幹細胞を用いた研究が急速に広く行われるようになってきた。骨髄細胞の移植により神経機能の回復に役立ったとの報告が注目される。

頭部外傷に対する研究の評価は必ずしも高くない。現在は、従来の研究の反省に基づいて、共同研究により基本的なデータのまとめを行っているのが段階といえよう。その基礎のうえに個々の研究を積み上げられるに違いない。

3. 筋疾患

我が国の筋疾患研究は厚生省研究委託費による研究が中心となり昭和43年以来基礎

研究から現在病床に横たわる患者の養育に到る広範囲なテーマを包含し活発な研究活動を続けて来た。又そのレベルは世界第一級のものと考えている。現在世界の筋疾患研究は大きく分けて2つの方向に進んでいるものと思われる。

一つは遺伝性筋疾患に対する分子生物学的研究、即ち gene hunting であり、もう一つは治療特に遺伝子治療、幹細胞を用いた治療法の開発であろう。

我が国は分子生物学的研究において欧米にかなり遅れをとったが研究者の努力によりトップレベルの研究も幾つか報告されている。しかし総合的にみると研究層の薄さ、組織力で劣っており今後更に基礎研究者を含めた総括的研究体制を構築していかないと欧米レベルを保っていく事は容易ではない。

現在厚生労働省脳科学研究テーマの中では筋疾患研究に関しては我が国特有の 福山型筋ジストロフィー (FCMD) に関する研究が進行中であり、FCMD類似の Muscle-Eye-Brain (MEB) diseaseの遺伝子が発見された。

遺伝性筋疾患はその病因の局在が筋表面膜にあると考えられる疾患、ライソゾーム、ミトコンドリア等の研究が進行中であるが、最近細胞外マトリックスに由来する筋疾患が脚光をあびている。すでに laminin $\alpha 2$ 遺伝子異常による先天性ミオパチーにつづきコラーゲンVI遺伝子異常による Ullrich病、パールカン遺伝子異常による Schwartz-Jampelsyndromeなどが報告されている。更に細胞外マトリックスは骨格筋の発生、再生に重要な役目をしていると言われている。また、いわゆる 埜中病、MEB、FCMD などの病因を糖鎖修飾の異常に求める一連の研究がある。

治療に関しては現在幹細胞を用いた筋ジ

ストロフィーの治療の基礎研究が進行しつつあり、国立精神・神経センターキャンパスに筋ジストロフィー犬研究施設が設立された。

4. 発達障害

① 周産期障害

周産期医療の進歩は低出生体重児の救命と同時に長期にわたり問題となる軽微な知的障害やいわゆる広汎性脳障害、多動性障害を生み出す結果となっている。一方、発達障害の多くは近年の研究の進歩により遺伝子異常にもとづくものが多いとされ、臨床的に頻度の高い対象疾患としては知的障害、ADHD、自閉症などが挙げられる。これらは周産期障害としての広汎性脳障害、学習障害などと病態面でかなり共通点を有し、低酸素、低血統、循環不全、母胎因子など従来の外的因子によるとされる要因の中にも遺伝子による「感受性の差」によって産み出されたと考えるべきものがある。自閉症遺伝子の座位は1p、4p、6q、13q、15q、16p、17q、19q、22qなどに推定されているが、周産期ハイリスク因子もこれらと関係の有無が大いに問題とされるであろう。

② 神経発達障害

研究の現状は1996年から5年間に国際的な小児神経関係の4雑誌に発表されたタイトルから調査した。発達障害の概念を、ケネディ大統領特別委員会の考えに従って、脳性まひ、精神遅滞、自閉症、てんかん、視聴覚障害、その他の器質的脳障害とした。ただし、視聴覚障害やその他の器質的脳障害はこの4雑誌からの調査では不適切と考え、前4疾患に限った。調査はMedlineを中心に行った。

Key words が4疾患に関係している論文数は、症例報告を含め全論文の中で、脳性まひ：1530件、精神遅滞：5233件、自閉症：1071件、てんかん：10496件であった。年度別での差は無かったが、この数値から見た場合、脳性まひと自閉症に関する研究が少なかった。いずれも臨床系の雑誌であるためか新知見を含む研究がやりにくい領域と考えられた。

一方、社会的な関心から言えば、虐待、不登校、ADHD、高機能自閉症、学習障害など発達障害の概念としては含まれにくくとも、その内容は微妙に重複するタイトルが多かった。また、これらに関する論文は、邦文に由る雑誌に多く掲載され、その種類も医学系から心理系に及び、その内容も論文とすることができるか否か迷うものが多く、これらを数値として算出することは不可能であった。また、WHOの新しい障害分類や障害をもつ米国人法などには、参加、能力、家族、環境、生命、倫理などの言葉が数多くみられ、発達障害研究に医療の質を意識した方向を考えねばならない時代がきていることを伺わせた。

結論的に言えば、研究として発表される論文と社会が解決を求めている問題にいささかずれがあると認めざるを得ない結果であった。この点を研究の将来計画についてどうコメントするかが問われているよう。

5. 基礎研究

① 神経系に発現する遺伝子研究

神経変性疾患や老人性痴呆、あるいはストレス、精神障害など、治療が困難な精神・神経疾患が増大しており、国民の健康な生活を脅かしていることから、神経疾患に対する研究の推進は急務となっている。近年のゲノム研究の進展により遺伝子の発現や

機能異常を基盤として多くの疾患が成立していること、また、疾病の発症には多数の遺伝的要因が関連していることが示唆されており、遺伝子機能を基礎として疾患を理解し、治療法や遺伝子診断などの対策をたてることの重要性が浮かび上がっている。幸い、ヒトゲノムをはじめ、マウス、ショウジョウバエ、線虫、酵母、シロイヌナズナなどのゲノム構造の決定が進められ、更に多数の動物のゲノム構造の解明へと向かっており、また、同時に遺伝子の発現プロファイルの網羅的解析を進めるためのDNAチップの開発、遺伝子多型のリストアップと疾患との連鎖解析、および遺伝子情報の大量処理を目指したプログラムの開発が進行しており、研究の急速な発展が展望されている。

・脳科学研究の今後の課題について

1. 精神疾患

① 内因性精神障害

内因性精神障害としての精神分裂病や気分障害に共通して今後取り上げるべき多くの課題がある。いずれも発症に関わる遺伝子の同定は重要な課題である。精神疾患は単一遺伝子の異常による神経変性疾患等とは異なり、多因子または複数遺伝子性疾患であるため責任遺伝子の同定は困難であるが、精神疾患発症への脆弱性あるいは危険因子を明らかにする上で重要である。

非侵襲的方法である画像を用いた脳の機能解析研究も重要である。特にこれまで脆弱性が明らかにされている覚醒剤依存や特異的な眼球運動を示す患者での脳内機能異常を同定することは精神症状の病態を明らかにする有力な方法である。

内因性精神疾患の生物学的マーカーはい

まだ同定されていない。しかしながら、探索眼球運動を初めとする生理学的方法や、内分泌或いは免疫機能の解析による方法は期待がもてるものである。多種類を効率良く分析することが可能な蛋白チップ、DNAチップ等を利用した精力的な研究推進が期待される。

一卵性双生児は自然にある有用な病態研究モデルを提供してくれる。特に対象とする疾患が双生児の一方にしか現れない、いわゆる不一致例の場合には発症に関する多くの情報を提供してくれる。そのようなリサーチ・リソースとしての一卵性双生児の集団を倫理的な問題をクリアした上で研究の対象とする新しい方法を確立することは有意義であろう。

また、精神疾患の治療に関しては、生物学的な治療法に加えて心理・社会的な接近が重要であることは多くのデータが示している。欧米では包括的な新しい治療の試みが盛んであるが、本研究事業でも新たなモデル的治療も重要な課題となろう。

② 心因性精神障害

今後の研究方向としては、児童期、思春期、青年期、壮年期、初老期、老年期といった各ライフステージにおける、家庭、学校、職場、地域での生活に関連する種々のライフイベントや人間関係のあり方を総合的に見て、心因やストレスの多様な影響について広く検討し、疾病のみならず予防的メンタルヘルスの問題も配慮した研究が望まれる。

また、研究に際して、倫理的配慮が必要なことは当然であるが、今後は種々の精神障害の治療や予防に関連して、医療経済的な事柄も視野に入れる必要があると思われる。

今後、重点的に研究の対象とすべき分

野は外傷後ストレス障害に関する研究である。これはストレス性精神疾患の代表的なものであり、発症と原因との因果関係が比較的明らかな疾患であるからである。倫理的な配慮を行いながら、ストレス状況を再現することも可能であり、非侵襲的な画像研究により、中枢神経系の病態が比較的捉えやすいものである。

③ 高齢者精神障害

脳の老化と認知機能の関係が一つの研究課題となろう。精神神経免疫学的知見からの脳の老化と認知機能障害のメカニズムが検討されるべきである。

痴呆の予防も重要なテーマである。MCIの概念を確立し、その病態生理の理解を整理することにより、痴呆予防のリスクファクターの検討が可能になると思われる。

アルツハイマー病発症に関与する関連遺伝子を同定することは引き続き重要課題である。ゲノムプロジェクトの成果を採り入れることにより、アルツハイマー病の発症リスクとなる遺伝子を網羅的に同定する事が可能となった。

高齢者の幻覚妄想状態は比較的多く認められるが、この病態の理解がまだ極めて乏しい状態である。精神分裂病の理解を進めることにより、高齢者の幻覚妄想状態の病態の理解が進むものと思われる。それにより疾患単位の整理と病態の生物学的理解を進めることができる。

高齢者に有病率の高いうつ状態も重要課題であり、その発症因子を検討する必要がある。うつ状態における脳血流の低下やpost stroke depressionは、うつと脳血流低下との相関を示唆すが、vascular depressionの病態があるのかどうかの検討が必要である。

④ 睡眠・生体リズム障害

時計遺伝子の研究は最近の最も進展した研究領域の一つである。自律性の発振機構に関与する遺伝子が多数同定されており、今後はそれらの遺伝子相互の関連や、産生蛋白の機能研究が重要である。フィードバック機構が24時間周期を形成する事は明らかにされたが、それが生体の機能の周期を如何に形成するかは未明のままである。さらに、末梢組織に発現する時計遺伝子の機能解析は生体にとっての時計機構の意義を明らかにする上でも重要である。

また、種々の精神疾患と時計遺伝子の異常との関連も示唆されており、それをさらに追求する必要がある。

ナルコレプシーの病因が動物モデルの研究から明らかにされたが、その他の過眠症や不眠症、さらに睡眠リズム異常についても新しいモデルを作成し、睡眠のホメオスタシスや同調機構さらには脱同調機構を解明する必要がある。

2. 神経疾患に関する研究

① 神経変性疾患及び神経免疫疾患

遺伝性家系の遺伝子同定が進み、最近では同定された遺伝子の機能解析を含む病態解析が行われており、その病態解析を今後すすめる必要がある。さらに、病態抑制や遺伝子発現抑制、細胞移植、遺伝子治療など治療法の開発も期待される。

一方、遺伝子異常によらない孤発性神経変性疾患の病態をいかに解明するかが今後の最大の課題となる。例えば各種神経変性疾患の非家族性例（例えばAD、PD、SCD、MNDなど）の他、進行性核上性麻痺（PSP）、ジストニアなどがある。（特にジストニアについては症例数が多いうえに、病態解析が進まない内にボツリヌス毒素による対症的治療が行われようとしており、

今後益々病態解明が行われなくなる危険性がある)。

現在、ヒトゲノムの解読が進む中で一部の疾患についてはゲノムワイドのSNPs解析を中心とした関連遺伝子のサーベイが進んでいる。どのような成果が得られるかについては疑問もあるが、少なくともあるところまでは進めることになるだろう。またこれとは別に、単一神経細胞の発現遺伝子解析法とdifferential display法を組み合わせる個々の神経変性疾患の責任分子を同定するという野心的な研究方向も出てきており、期待できる。

2) 機能解析・画像解析の流れ

脳磁図、PETやSPECT、fMRIなど脳の機能を解析する技術の進展により、神経変性疾患脳における責任病巣の同定が可能になっている。このような研究の流れは神経変性疾患に対する機能回復を目指した治療法に繋がるべきものであり、従来から行われてきたリハビリテーションや脳定位固定手術への応用のほか、今後は深部脳刺激あるいは脳磁気刺激などによる機能回復治療法の開発へ大きく貢献すべき重要な課題である。

神経免疫疾患の有効な治療法を求めることが必要である。そのためにヒト型のHLAを有する各種神経免疫疾患のモデル動物作成は有用な手段となるであろう。

③ 高次脳機能障害研究

高次脳機能は、ヒトのみを対象に解明できる大脳機能である。動物実験による基礎データから演繹できる内容には限界がある。一方、ヒトを対象とする非侵襲的検索法には方法上の限界がある。その中で、疾患の治療法の確立を第一の目標とし、さらに病態の検索を通じて正常の高次脳機能の解明に資する研究には以下のものが含まれ

よう。

まず、現在種々の評価法の確立が求められところであり、脳外傷、脳血管障害における脳損傷の局在と障害度の判定法の確立、および患者の自立度、QOLを含む高次脳機能評価法の確立が急務である。

また、感覚刺激の受容、認知、中枢処理、運動の計画。実施にかかわる脳内過程の解明が重要であるが、とりわけ、複数のmodalityの感覚の並行処理の脳内過程の解明、およびヒトの機能的脳外科(functional neurosurgery)における刺激とニューロン活動記録を同時に行う技術の開発が重要であると思われる。

さらに、認知一運動関連の脳内過程の解明が進められなければならないが、とくにジストニア、失行など従来運動異常と考えられてきた病態で、感覚認知、中枢処理に異常が推測されるものについてこれを行う必要がある。

これらの研究をすすめる上でも、記憶、認知、行動決定にかかわる脳モデルの開発が望まれる。

④ 脳血管性障害

虚血性神経細胞死のメカニズムはこれからも追求されるべきであるが、脳虚血においてはアポトーシスと並んでネクローシスの関与も充分考慮されるべきであり、薬物療法もこの両者を考慮すべきである。急性期における脳内遺伝子導入も動物モデルではある程度の成果をあげているが、非侵襲的アプローチにはまだ限界がある。大学・研究施設においてはメカニズムの追求に必要な環境が整っている反面、創薬に関しては製薬企業にknow-howが集中しており、将来この領域での産学共同の研究・開発を助長する環境を育成することが重要である。

超急性期に有効な治療としてはTissue

Plasminogen Activatorの静脈内投与があるが、その適応が発症3時間以内と限られている。より長時間の適応を目指してProurokinaseの動脈内投与の臨床治験が米国を中心に進行中であり、急性期の血管再建術も小規模ながら試されているが、安全性を含めてこれら治療法の有効性が将来検討されねばならない。

超急性期・急性期の治療にはMRIによる患者の選択が必須との声もあるが、MRIによるペナンプラ（梗塞に発展する領域）の判定の信憑性はいまだ確立されておらず、将来確立されるべき課題である。低脳温による脳保護作用の有効性については、どの程度の低温が最適で、どの様な低温導入法が良いかなどはまだ確立されておらず、将来の更なる研究が必要である。

慢性期脳梗塞は慢性期においては、無症候なものも含めて動脈硬化性の脳血管狭窄症に対する予防的治療が重要である。日本ではこれまで頸動脈内膜剥離術の症例が比較的少なかったが最近増加の傾向にあり、将来日本においてもStent法が良いのか頸動脈内膜剥離術が良いのかを見極める必要がある。その一方、頭蓋内動脈狭窄症は欧米に比し日本に多いため、これらに対するStent法の適応については日本独自の臨床治験の必要性も存在する。

慢性期のリハビリテーションに関する将来の研究課題としては機能的画像法によるリハビリテーション効果のモニター、高次脳機能のリハビリテーションなどがあり、病態に応じたリハビリテーション法やリハビリテーション治療期間の確立が医療経済の面からも必要であるし、社会復帰を目標としたリハビリテーションも重要な課題となる。高次機能のリハビリテーションは血管性痴呆でも重要であり非常に難しい課題であるが、将来研究されるべき課題である。

上記以外に脳血管障害の領域での課題としては頭蓋内動脈瘤の血管内治療と未破裂動脈瘤の治療法の確立が挙げられ、またモヤモヤ病についてはその病態の解明、長期予後の確立、外科的治療適応の確立が挙げられる。モヤモヤ病はアジアに多い疾患であり、現在日本が唯一の科学的情報源となっていることから、この疾患の研究は国際的使命を伴っている。

脳卒中に対する新しい治療法の確立と共に将来の大きな課題となるのは、この様な診断・治療を誰がどの様な施設で行うかということ、医療の安全性の立場からも医療経済の立場からも重要な課題であり、各地域の経済・医療環境を勘案した脳卒中センターの確立とランクづけの可能性も検討されるべきである。

⑤ 頭部外傷による精神神経障害

最初に病態研究としては、び慢性脳損傷の病態を明らかにする必要がある。また、診断法の確立のためには、分子生物学的手法による神経損傷の診断研究や高次脳機能にたいする補助診断法とくに画像診断の研究が考えられよう。

また、治療研究として、てんかんの外科治療を確立するための研究や軽症脳損傷とくに脳振盪に関する研究を行いその治療法を開発する研究が考えられる。さらに、再生、移植を用いた神経機能の回復、とくに骨髄細胞、神経幹細胞の関与に関する研究により、新しい治療法の開発が望まれる。

一方、治療とQOLの向上のためにも、小児を主体とする重症障害者の追跡調査がなされなければならない。

⑥ プリオン病

神経系の感染症で社会現象にまで至ったものは少ないが、その代表的なものはBSE

(Bovine spongiform encephalopathy、いわゆる狂牛病)であろう。もちろん、BSEの日本上陸による現象ではあるが、ヒトのvCJDの発病を告げるメディアの影響は、その結果誤報であったにしても十分国民の関心を高めさせ、また同時にプリオン病の恐怖を具体的に示した。翻って、プリオン病研究の現状を考えると、厚生科学研究のありかたとして緊急プロジェクト研究がある。早期診断、鋭敏なアッセイ法の確立、治療研究にその方向性を定めるのは理解されやすいが、プリオン病の研究の現状を考えると最も力を入れるべき基礎的研究の研究もサポートすることが必要と考える。プリオン病の研究では、何故プリオン蛋白の異常化が起こるのかという点が最も研究として重要である。直接診断・治療には繋がらないが、このプリオン蛋白異常化のメカニズムを解明することが将来の診断・治療研究に寄与するところが大きい。

今年度から、プリオン病の治療法の研究がスタートしている。確かに当面、緊急の課題としての治療法の開発の研究の意義は理解できるが、将来計画として本当に必要な研究は、プリオン蛋白の異常化の分子機構の解明である。どのようにして、弧発例のクロイツフェルト・ヤコブ病でプリオン蛋白の異常化のスイッチが入るのか、また異常化したプリオン蛋白は脳内で本当に多種類（少なくともタイプ1の異常型とタイプ2の異常型が共存する事が報告されている）存在するのか等、プリオン蛋白の異常化に関わる疑問点は数多くあり、いずれもまだ明解な答えは得られていない。

もちろん、基礎的研究を推進すべきであるといっても、厚生科学研究という立場を逸脱するのは問題である。その意味で、正常プリオン蛋白の機能などの研究に終始するものではなく、異常プリオン蛋白に立脚

した研究を推進すべきである。

3. 筋疾患

病因の局在が筋表面膜にあると考えられる遺伝性筋疾患研究では最近細胞外マトリックスに由来する筋疾患が脚光をあびている。細胞外マトリックスは骨格筋の発生、再生に重要な役目をしていると言われていたので“筋細胞外マトリックスと筋疾患”が新テーマとして取り上げるべきと考えられる。また、病因を糖鎖修飾の異常に求める一連の研究があり今後この方面の研究も推進すべきである。

治療に関しては遺伝子治療に加え、幹細胞を用いた筋ジストロフィーの治療研究が重要な課題である。筋ジストロフィー犬を用いた研究、および「遺伝子性筋疾患の分子治療への基盤研究」班の今後の発展を期待したい。

4. 発達障害

① 周産期障害

今後の研究方向として、脆弱X症候群やRett症候群などの知的障害や自閉症などの病態解析と低酸素状態による行動異常の詳細な比較検討と同時にモデル動物による比較実験により、多動や認知障害における遺伝子による影響を明らかにすることが極めて重要と考えられる。具体的には周産期障害のハイリスクとなる因子の分子機構の解明であり、以下の各項が研究課題となる。

まず周産期脳障害の臨床像の分析を行い、その検討から周産期因子をする。それによって周産期脳障害による広汎性脳障害と原因不明の広汎性脳障害の比較検討も可能となる。両者に関連する遺伝子群をあきらかにするために、広汎性脳障害の原因遺伝子

の検索を行う。

動物モデルを用いた研究として、知的障害モデルマウス（FMR1、FMR2のノックアウト）の解析や周産期脳障害モデルマウスによる研究の方向性の検討が重要な課題となろう。

② 神経発達障害

現在、神経発達障害が関与する社会的な問題がクローズアップされている。そのような社会的な観点から以下の諸障害の研究が今後の重要課題の一つであろう。

高機能自閉症や注意欠陥/多動性障害（ADHD）の成因と治療および処遇方法を開発する研究であり、とくに長期縦断研究が重要である。また、学習障害の評価法の開発が十分でなく、これをすすめる必要があり、さらにその評価法を活用した有効な治療法の開発が望まれる。

社会的に重要であり、まだ十分に表面化していない幼児虐待について、少しでもその実態に迫る調査研究と、その発生要因と予防に関する研究が今後の重要課題の一つである。

5. 基礎研究

① 神経系に発現する遺伝子研究

精神・神経疾患研究の飛躍的な発展のためには、脳で発現する遺伝子を体系的に解析して、その情報をもとに以下の研究を行うことが重要と考えられる。まず、新たな脳研究の基礎となる脳における遺伝子発現情報を網羅的に解析すること、とりわけ、脳の機能領野や各神経核、刺激に応答した遺伝子発現の変化に関する網羅的解析を行うことである。また、神経疾患において、これらの遺伝子の発現がどのように変化するかを解析し、重要な神経の発症に関連す

る遺伝子、遺伝子素因、遺伝子多型について同定する必要がある。さらに、疾患モデルとして、遺伝子改変動物における遺伝子発現の変化の解析し、病態の進行に関わる遺伝子情報が得られよう。

多くの遺伝性神経疾患はその発症に至るまで多年の年月を要し、個体の加齢変化が重要な発症要因と推定されていることから、脳における遺伝子発現の加齢変化を解析することが神経疾患の発現様式の理解に重要な情報を提供することになる。

なお、協力者が得られるならば、これらをデータベース化し、公表することが望ましい。

② 神経系の発達研究

今後重要課題として、脳神経系の発生・分化過程での特異的な遺伝子発現カスケードを明らかにし、その過程で遺伝子相互の発現制御機構、タンパク質相互の応答、遺伝子・タンパク質間の相互反応を解明することが必要になる。さらに、分子・細胞レベルでの解析を進め、細胞間相互並びに組織相互のクロストークを詳細に検討する事が望ましい。また、特異的遺伝子欠損個体、ないしは特異的遺伝子の過剰発現している個体の作製をマウスを用いて行い、遺伝子と個体の機能、特に行動・学習との相関を各種学習・行動解析システムを導入することが、これらの課題のより深い理解のために役立つであろう。

また一方で神経発生過程の各ステージで変動する遺伝子やタンパク質も differential display法をはじめとして解析されてきており、これらのデータを集計することにより脳の発生・分化過程における機能分子の同定も重要である。さらに、このような研究により発生・分化と脳障害発症の機構についての相関の理解につながる

ことが期待される。

D. 考察

・脳科学研究の現状分析について

脳科学研究はきわめて多岐にわたるため、その現状分析も広範囲にわたって行われ、その現状がかなり明らかにされたものと思われる。

精神疾患に関する研究については、精神分裂病には遺伝的異種性があり、多因子または複数遺伝子性で、two-hit 仮説を含む神経発達仮説が注目されている。心因性精神障害については、外傷後ストレス障害をはじめとするストレス性精神障害において反復するストレス刺激により脳の機能的、構造的変化が生じるとの報告が注目されていること、高齢者精神障害ではアルツハイマー病の分子病態の解明が進んでいること、睡眠障害および生体リズム障害研究では時計遺伝子解析が急速に進展すること、などが注目された。

神経疾患に関する研究では遺伝性家系の遺伝子同定を目指す研究が大きく進展し、研究の中心が遺伝子の機能解析を含む病態解析にシフトしてきていること、神経免疫疾患の治療法に進展がみられること、高次脳機能障害研究大脳機能の評価法が十分に開発されていない点が問題であること、脳血管性障害では虚血性神経細胞死のメカニズムの解明が進んでいること、頭部外傷による精神神経障害に対する研究の評価は低く、現在は、従来の研究の反省に基づいて、共同研究により基本的なデータのまとめを行っている段階であること、などが指摘された。

筋疾患研究は遺伝性筋疾患に対する分子生物学的研究と遺伝子治療、幹細胞を用いた治療法の開発の二つの方向に進んでいる

こと。

発達障害は知的障害、ADHD、自閉症などが、周産期障害としての広汎性脳障害、学習障害などと病態面でかなり共通点を有していること、虐待、不登校、ADHD、高機能自閉症、学習障害研究などが社会的意義が大きいことなどが指摘された。

・脳科学研究の今後の課題について

非常に広範囲にわたる課題が挙げられたが、その背景には遺伝子解析や画像解析等の研究方法の進展があると思われる。また、再生医学など最も新しい方向性が今後の研究の重要な課題としてあげられており、基礎科学の進展を厚生科学研究に応用することの重要性が指摘されたものと考えられる。さらに臨床に結びつく研究が期待される一方で、基礎的研究の重要性を指摘する意見も出され、今後、その点の検討が必要であることが示唆された。

取り上げるべき課題については、精神疾患では内因性精神障害に共通して発症に関わる遺伝子の同定は重要な課題であること、また、画像を用いた脳の機能解析研究も重要であり、特に覚醒剤依存や特異的な眼球運動を示す患者での脳内機能異常を同定することは精神症状の病態を明らかにする有力な方法であることが指摘された。一方、心因性精神障害では、今後の研究方向としては各ライフステージやライフイベント等を総合的に見て、ストレスの多様な影響について検討することの重要性が示された。また、高齢者精神障害では脳の老化と認知機能の関係が一つの研究課題となることや幻覚妄想状態及びうつ状態の病態解明などが重要課題でありその発症因子を検討する必要性が強調された。睡眠・生体リズム障害ではその中心課題は時計遺伝子の研究で

ありが、疾患との関係の解明が最終的な課題であると思われた。

神経疾患に関する研究では同定された遺伝子の機能解析を含む病態解析や脳の機能解析による責任病巣の同定が重要であることが指摘されたが、このような研究の流れは機能回復を目指した治療法の開発に繋がるべきものであろう。高次脳機能障害研究では評価法の確立がまず求められとの指摘があったが、これは研究の基盤として必須なものである。その確立がなくては、病因の解明研究や治療法の開発研究の進展は望めないであろう。脳血管性障害研究では虚血性神経細胞死のメカニズム解明や薬物療法の開発研究にアポトーシスとネクローシスの両者を考慮すべきであるとの指摘がされたが、その視点を欠いては臨床に結びつく成果は期待できないであろう。脳血管性障害も頭部外傷による精神神経障害のいずれにおいても患者のQOLを高める視点の必要性が指摘されたが、厚生科学研究の使命として適切な指摘であると考えられた。プリオン病研究では、診断法や治療法の開発研究に力点がかけられるのは当然であるにしても、本来最も力を入れるべきはプリオン蛋白の異常化に焦点をあてた基礎的研究であるとの指摘がなされ、厚生科学研究の在り方に大きな示唆を与えるものと思われた。

筋疾患研究の課題として、筋細胞外マトリックスと筋疾患が新テーマとして、その重要性が指摘された。また、病因を糖鎖修飾の異常に求める研究を推進すべきでとの示唆があり、今後の方向性を示す重要な指摘と思われる。治療に関しては遺伝子治療に加え、幹細胞を用いた研究が行われているが、世界的にも数少ない筋ジストロフィー犬を用いるという方法上の発展も重要課題であり、このような研究を推進する意義

が厚生科学研究にあるものと思われる。

発達障害では知的障害や自閉症などの病態解析、低酸素状態による行動異常の詳細な比較検討、モデル動物による比較実験、多動や認知障害における遺伝子研究など多岐にわたる課題の重要性が示唆された。小児の問題は社会的にも大きな課題であり、そのようなニーズに応える研究の推進が今後必要であろう。

精神神経疾患に関連した基礎研究として、神経系に発現する遺伝子研究と神経系の発達研究との二つの側面からの研究課題の提言を行った。厚生科学研究が最終的には疾患の解明や治療法の開発を目指すものであるが、それへ至る過程として、ここに挙げられたような基礎的な研究が重要であり、それを十分認識することが課題選定にあたって必要であると考えられる。

E. 結論

今後の研究課題について、各研究領域において多くの課題提案がなされたが、その中で重要と思われる課題は以下の通りである。

1. 精神疾患

- 1) 発症に関わる遺伝子の同定と脆弱性あるいは危険因子の解明
- 2) 画像を用いた脳の機能解析研究と精神症状の病態の解明
- 3) 内因性精神疾患の生物学的マーカーの同定
- 4) 一卵性双生児、とくに不一致例を対象とした研究、その目的のためのリサーチ・リソースの確立
- 5) 包括的治療に向けた新しいモデル的治療法の開発
- 6) ストレス性精神疾患の画像研究による中枢神経系の病態研究
- 7) アルツハイマー病発症に関する関連

遺伝子の研究

- 8) 高齢者の厳格妄想状態とうつ状態の研究
- 9) 過眠症や不眠症、さらに睡眠リズム異常の新しいモデル開発
- 10) 睡眠のホメオスターシス、同調機構、脱同調機構の解明

2. 神経疾患

- 1) 遺伝性家系の遺伝子の機能解析研究
- 2) 病態抑制や遺伝子発現抑制、細胞移植、遺伝子治療など治療法の開発
- 3) 孤発性神経変性疾患の病態解明
- 4) 機能解析・画像解析のリハビリテーションや脳定位固定手術への応用研究
- 5) 神経免疫疾患の有効な治療法開発のためのモデル動物作成
- 6) 脳損傷の局在と障害度の判定法と高次機能評価法の確立
- 7) 脳血管障害の急性期および超急性期における治療研究
- 8) 脳血管狭窄症に対する予防的治療に関する研究
- 9) 画像解析を活用した慢性期脳梗塞のリハビリテーションに関する研究
- 10) び慢性脳損傷の病態解析
- 11) 高次脳機能に対する補助診断法、特に画像診断の活用
- 12) 再生、移植を用いた神経機能の回復治療研究
- 13) プリオン病の早期診断、鋭敏なアッセイ法の確立と治療法の開発研究
- 14) プリオン蛋白の異常化の分子機構の解明

3. 筋疾患

- 1) 筋細胞外マトリックスと筋疾患に関する研究
- 2) 筋ジストロフィーと糖鎖修飾の異常に関する研究

- 3) 遺伝子性筋疾患の分子治療への基盤研究

4. 発達障害

- 1) 周産期発達障害の臨床像の分析による周産期因子の同定
- 2) 広汎性脳障害の原因遺伝子の検索
- 3) 知的障害、周産期脳障害などのモデル動物の開発とそれを用いた病態研究
- 4) 高機能自閉症や注意欠陥/多動性障害(ADHD)の成因と治療に関する研究
- 5) 学習障害の評価法の確立と治療法の開発研究

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし