

II . 分担研究報告

「内因性精神障害研究の現状と将来に関する研究」

佐藤光源（東北福祉大学大学院精神医学講座）

内因性精神障害の代表として精神分裂病（分裂病）研究の現状をとりあげ、将来計画の方向性を検討した。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 1) 前頭前野らのグルタミン神経系の機能低下と 2) 皮質下ドーパミン神経系の機能亢進に由来する。このため、前頭前野、中脳皮質ドーパミン神経系、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。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 (Maynard TM, 2001) を含む神経発達仮説 (Weinberger DR, 1987) が注目されている。

[Carlsson 仮説の関連研究]

前頭前野では、背外側野の機能低下 (Gilbert AR, 2001)、第 3 層錐体細胞の軸索 spine 数の減少 (Glantz LA, 2000, Lewis DA, 2001)、GABA 神経の GABA-T が減少 (Volk DW, 2001)、Reelin と GAD の mRNA expression の減少 (Guidotti A, 2000)、グルタチオンの減少 (Do JQ, 2000) が報告されている。視床では、視床体積の減少 (Gilbert AR, 2001)、視床背内側核の体積減少 (Byne W, 2000)、視床背内側核-前頭前野回路の異常 (Lewis DA, 2001)、グルタミン受容体の減少 (Ibnahim HM, 2000)、の報告がある。ドーパミン (DA) 仮説では Laruelle M (2000) の放出調節障害説が有力で、未服薬分裂病者の線条体にアンフェタミン負荷時の線条体 DA 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 DA 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。

[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、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。(a) 1q21-q22 領域でロッド・スコア 6.5 という高値を認めた (Brzustowicz, 2000)、(b) 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、10p15-q21 領域に弱い連鎖を認めた (Levinson, 2000)。

分裂病では弱い効果をも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、(a) DA-D3 受容体遺伝子上の 3 つの遺伝子多型 (Ishiguro, 2000)、(b) セロトニントランスポーター遺伝子第 2 イントロン上の繰り返し配列 (Hranilovic, 2000)、(c) メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ遺伝子上のミスセンス変異 (Joaber, 2000)、などがある。また、追跡眼球運動の異常と 6p21-p23 領域に連鎖を認めた報告 (Alort, 1996) もある。

また、(a) 前頭前野で発現が変化する遺伝子を DNA マイクロアレイで検索し、前シナプス部位の機能調節に関与する遺伝子群が分裂病では減少。(b) N-エチルマレイミド感受性因子とシナプシン II について in situ hybridization 法で分裂病脳における mRNA の減少を確認 (Mirmics K, 2000)、(c) 海馬で発現が変化する蛋白をプロテオーム解析して 14 種類の未知の蛋白と 4 種類の既知蛋白が分裂病で変化する事、そのうち 4 個の既知蛋白の 3 つは分裂病との連鎖が示唆される 6 番染色体長腕にコードされた (Edgar PF, 2000)、(d) スコットランドの家系で確認された染色体の転座 (1;11) (q42.1;q14.3) に伴う分裂病の発症に着目して、転座により 1 番染色体で分断される 2 つの遺伝子 (Disrupted in Schizophrenia (DISC1 and 2) を同定、DISC1 が herical C-terminal domain を有する未知のタンパク質で、DISC2 は DISC1 の antisense RNA をコードする遺伝子であることを見い

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）
分担研究報告書

心因性精神障害研究の現状と将来計画に関する研究

分担研究者 浅井 昌弘 日本橋学館大学教授

研究要旨：心因性精神障害に関する種々の研究を、厚生科学研究事業に関連するものを中心に研究の対象疾患、方法論、研究成果や主要な問題点などにつき検討した。今後、最も重点的に研究すべき分野は、ストレス性精神疾患に関する研究であり、とくに非侵襲的な画像研究によって中枢神経系の病態を捉えることが重要である。

A. 研究目的

心因性精神障害に関する日本および欧米における諸研究の現状を調査把握する。その範囲は、成因、診断、分類、症状の把握方法、経過、治療法などに及ぶが、とくに日本の厚生科学研究事業に関連して最近主として研究されている疾病や問題点がどのようなものであるのかを明らかにする。そのような諸研究の現状を把握して考察を加えることにより、今後どのような研究を行う事が望ましいかを検討する。

B. 研究方法

心因性精神障害に関する多様な研究を、種々のデータベースや文献検索方法を用いて収集するとともに、とくに現在までに厚生科学研究事業に関連して行われてきた各研究を検討して、考察を加えた。

C. 研究結果

研究の対象となっている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、発病し易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易く、精神と身体間の相互作用や因果関係を臨床的および実験的に研究し易いと考えられる。

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 (PTSD)」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ため、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難く、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, TCMS, 頭部近赤外光測定(NIRS)その他の技術進歩によって、被検者の負担が無く、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来ている。

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や、事象関連電位、fMRI, PET, SPECT, TCMS, 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。

D. 考察

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に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る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易いものである。

E. 結論

以上の検討結果をまとめると、多くの研究の中でもとくに緊急性と実現可能性が高く、厚生労働科学研究事業として精神疾患の中の心因性精神障害に関して、取り上げられるのにふさわしい研究課題には、次のものが考えられる。(1) 各ライフステージにおける心因やストレスの多様な影響についての検討、(2) 心因性・ストレス関連性の精神障害や心身症の各種病態に関する一層効果的で効率的な治療法、および予防的メンタルヘルスについての研究、(3) 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、といった研究課題が現在とくに強力に推進されることが望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

浅井昌弘：ストレスの概念。日本医師会雑誌 126巻(3号): 341-344頁、2001年8月1日発行

2. 学会発表。 なし

G. 知的所有権の取得状況。 なし

高齢者精神障害研究の現状と将来計画

大阪大学精神医学教室 武田雅俊

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、99-2000年には過去最高の950万人の増加があった。全人口に占める高齢者の割合の高い国は、イタリア(18.1%)、ギリシア(17.3%)、スウェーデン(17.3%)、日本(17%)などであり、我が国は最高レベルにある。日本では2030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。

研究の現状

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るが、高齢者の感情障害、不安障害、幻覚妄想症などについては、それ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。アミロイド前駆体タンパク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におけるタウ遺伝子変異の同定は、アミロイドカスケードとは独立に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。明らかにした。

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。

<神経変性疾患について>

経変性疾患（例えば、Alzheimer 病[AD]、Parkinson 病[PD]、Huntington病 [HD] 脊髄小脳変性症 [SCD]、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2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だろう（ALS2, 運動失調+眼球失行など）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など）にシフトしてきている。特に我が国で発見・同定し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(PD, HD) など治療法の開発にまで進んできている(AD, PD, SCDなど)。

残された問題は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であろう。例えば上記の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、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上に、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(AD, PD, MND)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ヴェイが進んでいる。どのような成果が得られるかには疑問もあるが、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ディファレンシアル・ディスプレイ法を組み合わせて個々の神経変性疾患の責任分子を同定する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

脳が発する微小な磁気を検出し解析する脳磁図、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なく、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）。一方、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他、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研究である。

<神経免疫性疾患について>

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)、Guillain-Barre症候群(GBS)、慢性炎症性脱髄性ニューロパチー(CIDP)、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の病態は神経筋終極部に対する抗体が出現することによることがわ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ガ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。

高次脳機能障害研究の現状と将来計画に関する研究

関東労災病院長 柳澤 信夫

I. 研究の現状

1970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知見は重ねられた。一方認知、行動における大脳機能の評価法の確立は、研究および病態の評価、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、ほとんど手つかずの状況にある。

II. 将来計画

高次脳機能は、ヒトのみを対象に解明出来る大脳機能である。動物実験による基礎データから演繹出来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。

1. 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を含む高次機能評価法の確立
2. 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
 - 1.) 複数の modality の感覚の並行処理の脳内過程の解明
 - 2.) 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
3. 認知—運動連関の脳内過程の解明。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
4. 記憶、認知、行動決定にかかわる脳モデルの開発

脳血管障害研究の現状と将来計画に関する研究

柳原武彦

国立療養所中部病院 名誉院長

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、カスパーゼ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。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、脳虚血においてはネクロ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時間以内と限られるため、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）の判定の信憑性はは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は以前から知られていたが、脳梗塞における有効性が動物モデルで確立され、臨床治験も欧米で始められている。しかし、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。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。

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が、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。

これ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で、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。

平川公義

東京医科歯科大学 名誉教授

I. 現状

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1991年に発表された米国のデータバンクの資料(1038例)に依存している。そこで、本邦でも、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治験に供されたが、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。しかし治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。

II. 将来計画

項目のみ掲げる。び慢性脳損傷の病態解析、分子生物学的手法による神経損傷の診断、高次脳機能にたいする補助診断法とくに画像診断、小児を主体とする重症障害者の追跡調査、てんかんの外科治療、軽症脳損傷とくに脳振盪、神経機能の回復、とくに再生、移植、とくに骨髄細胞、神経幹細胞の関与。

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）

分担研究報告書

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関する研究

分担研究者 北本 哲之 東北大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

神経系の感染症のなかで社会現象まで至ったのは 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のプロジェクト研究である、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研究的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大である。

もちろん、基礎的研究を推進すべきであると言っても、厚生科学研究である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。

A. 研究目的

本研究の目的は、プリオン病の予防、治療に貢献するための研究の方向性を探ることである。

B. 研究方法

本年度に発表された論文ないしメディア等の報告に関して、分担研究者の解釈を加え、今後の研究の方向性を探るといった方法をとった。

(倫理面への配慮)

研究の方法論から考え、特に倫理面への配慮が必要な研究ではない。

C. 研究結果

以下のような6つの研究に関して、解釈を加えた。

1) 尿中の異常プリオン蛋白の存在

JBC に報告された。プリオン病を発病した、または発病前の動物で異常プリオン蛋白が尿中に存在し、診断的な価値があるという報告。動物のみでなく、ヒト家族性 CJD でも異常プリオン蛋白が証明されている。

解釈：診断的には応用可能な方法論の提言である。問題は、従来異常プリオン蛋白の同定として使用されていたプロテアーゼ抵

抗性のプリオン蛋白が存在するにも関わらず、感染性が存在しないという事実のほうが大きなインパクトがあることである。この事実は、免疫アッセイ法がいくら鋭敏になったところで、感染性と一致しないのであればバイオアッセイ法に基づいた検査法が不可欠であるという認識が必要であることを示した報告である。

2) 抗体を用いたプリオン病の治療

Nature に報告された。プリオン感染培養細胞にプリオン蛋白に対する抗体をかけることによって、異常プリオン蛋白を減少させ、その細胞の感染性を低下させるという報告である。

解釈：現象は再現性があり、確かな事実である。臨床的に応用可能であるかどうかに関しては、この報告からは不明であるが、Agutti らの Science の報告とあわせて考えれば、中枢神経系に異常プリオン蛋白が侵入する以前の時期であれば、治療法として有効である。ただし、一度中枢神経系への進入後は治療法としては疑問点がある。

3) 新しいバイオアッセイ法の確立

メディアで報告された。プリオン感染の初期に異常化が起こる脾臓の濾胞樹状細胞を用いて短期間にプリオンの感染性をチェックするという方法である。

解釈：従来の感染性のチェックに比較して、非常に短期間でアッセイ可能な方法論である。すべてのタイプのヒト・プリオン病で応用可能であるのか、動物のプリオン病でも応用可能な方法であるのかが、今後明らかにしなければならない問題点である。

4) 新しい治療法

メディアで報告された。抗マラリア薬などを用いての CJD の治療である。

解釈：現時点では、本当に有効であるのかの判断は難しい。Scrapie 感染培養細胞の PrPSc を低下させる薬剤は、これ以外にも多く知られている。問題は、どの時点の CJD の治療に応用するかという適応を決めることである。

5) 異常プリオン蛋白に対する特異的抗体メディアで報告された。異常プリオン蛋白に特異的に反応し、正常プリオン蛋白とは反応しないという抗体の報告である。

解釈：非常に重要な研究である。この性質を持つ抗体そのものは、すでに報告されているが、異常化の構造を認識する抗体は、いろんな今後の研究になくってはならないものである。今後は、どのような構造変化を認識するのが重要になってくる。

6) プリオン蛋白分解酵素の同定

メディアで報告された。正常型プリオン蛋白を分解する酵素を同定したという報告である。

解釈：アルツハイマー病のベータ蛋白の分解酵素の同定と同様重要な基礎的研究である。ただ、アルツハイマー病のベータ蛋白と同様に治療に関して重要性があるのかという点では、今後の検討が必要である。ベータ蛋白は、プリオン蛋白より単純にその量によって異常化する傾向も支配されるが、プリオン蛋白の異常化は量の問題ではない。ひとたび異常化の起こった脳での、異常プリオン蛋白の増加を抑制するくらいには、期待できそうである。

D. 考察

今年度報告された研究で、直接画期的な治療に繋がるという研究はなかった。もともとプリオン病の最善の治療は、発病予防で

あるという観点に立てば、尿中の PrP^{Sc} の早期診断としての価値は高く、将来的には早期診断の時点で治療を早期に開始できるというのは大きな進展に繋がる可能性がある。また、プリオン感染性のチェックの高感度化も進んでおり、感染性プリオン病を未然に防ぐという手段としては十分応用可能な技術が開発されつつあると考えて良い。今後は、プリオン蛋白の異常化に直接根ざした治療法の開発を中心にした研究サポートが必要である。

E. 結論

プリオン病の治療に関わる報告をそれぞれ解説し、考察を加えた。この分野の研究の進展は目覚ましいものがあり、常に最先端の研究を捕捉し、今後のプリオン感染に対処すべきである。

F. 健康危機情報

2002年のPNASに、骨格筋にプリオンが存在するという論文の発表があった。従来、最も感染性が低いとされてきた筋肉が、その部位によっては高い感染性を示すという論文である。結果の再現性が確認される必要があるが、部位によっては感染性が存在するという事実を真摯に受けとめる必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 田中智之, 北元憲利, 村本 環, 藤井秀治, 坂本晴彦, 吉田宗平, 辻 力, 北本哲之. ヒト型プリオン蛋白のコドン 219 polymorphism を認識する新しい単クローン抗体の作製—その診断的価値—. 臨床と

病理, 19 no.1: 91-93, 2001

2) Mariko Yamashita, Toru Yamamoto, Kazuto Nishinaka, Fukashi Udaka, Masakuni Kameyama and Tetsuyuki Kitamoto. Severe brain atrophy in a case of thalamic variant of sporadic CJD with plaque-like PrP deposition. *Neuropathology*.21:138-143, 2001

3) Jun Tateishi, Tetsuyuki Kitamoto, Shirou Mohri, Sakae Satoh, Tetsuo Sato, Ailsa Shepherd and Malcolm R. Macnaughton. Scrapie Removal using Planova Virus Removal Filters. *Biologicals*.29:17-25, 2001

筋疾患研究の現状と将来計画に関する研究

分担研究者 杉田秀夫 国立精神 神経センター名誉総長

研究要旨

国内外の関連学会に出席し研究者との十分な討論を行い、更に関連主要国際誌を通覧することにより我国の筋疾患研究の現状を分析し今後の研究の方向性について提言した。

A 研究目的

最終目標は、筋疾患の克服即ち疾患の病因、病態を解明し適切な予防・治療法の開発を目指している。

B 研究方法

国外：平成13年6月チュニジア、チェニス国立神経研究所訪問、口演並びに討論、パリで行われた第4回日佛国際筋疾患ワークショップ、9月米国、コロンビア大学神経研究所での講演、WHS (World Muscle Society) 国際学会。

国内：厚生労働省精神・神経疾患研究委託費による研究発表会並びにワークショップ

文献考察：Nature, Science 始め筋疾患関連国内外雑誌10篇以上の検索。

C及びD 研究結果並びに考察

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筋疾患研究に関して特に注目されている幾つかの研究を列挙すると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、戸田らによりFCMD類似のMuscle-Eye-Brain (MEB) 病の遺伝子が発見された (2001)。

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、ミトコンドリア等に求められる疾患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Ulrich病、パールカン遺伝子異常によるSchwartz-Jampel syndrome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たので、今後筋細胞外マトリックスと筋疾患の関連が注目されるであろう。又いわゆる埜中病、EMB、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。治療に関してはデュシェンヌ型筋ジストロフィーのミニ遺伝子を作成しアデノヴィールス関連ベクターを用い実験動物を対象とした研究が進行中である。

21世紀に入り我が国でも幹細胞を用いた筋ジストロフィーの治療の基礎研究が開始され国立精神・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。筋ジストロフィー犬は、デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者と同じ遺伝子の異常で発症し、臨床経過も似ているので、この犬を用いた治療効果が大いに期待されている。

E 結論

上記の成果を基に緊急性と実現の可能性を考慮し以下の研究テーマを推進

する事を提案する。

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

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H 知的財産権の出願と登録状況

なし

研究課題 周産期脳障害の研究の現状と将来計画に関する研究

研究者 鴨下重彦

所属 賛育会 賛育会病院

国内外の研究の現状

(1)周産期脳障害の現状と課題:新生児医療の進歩により、現在では在胎週数 24 週以上であれば、85%以上の生存率が期待できる水準となった。さらに、仮死による低酸素性虚血性脳症、核黄疸、頭蓋内出血などはほぼ完全に近く制圧可能となり、残された課題は、低出生体重児であることによる中枢神経系後遺症である。厚生省研究班(中村班,1999)における全国調査の結果では⁽¹⁾、1990 年度出生し生存した 853 名の超低出生体重児における9歳までのフォローにおいて、後遺症発症率は、それぞれ以下であった:脳性麻痺 14.8%、知的障害 16.4%、境界領域知能 17.5%、ADHD4.3%、失明 5.3%、聴力障害 2%、てんかん 9.8%。この研究の中では、広汎性発達障害、学習障害が特定されておらず、臨床診断の困難さ、専門性、などから、知的障害などに含まれていると考えられる。実際には、広汎性発達障害、学習障害の発症率は一般集団より高く、学習、社会的適応などにおいて、知的障害と同等に大きな問題となっている。

(2)脳性麻痺発症:低出生体重児における脳性麻痺発症は、脳性麻痺全体の中に占める割合が増加しており、脳室周囲白質軟化症(PVL)による脳性麻痺は、1993 年には 50%となっている。PVL の成因はほとんど未解明であり、予見、予防への方策ができない現状にある⁽²⁻⁷⁾。PVL 発症は低出生体重である脳の未熟性に関連するが、低出生体重児の 15%が持つ危険因子は何か、が最大の課題であり、個体因子も含めてより詳細な疫学的・実験医学的研究が必要である。PVL 発症には、周産期医療の現状で認知できる項目以外のより詳細な血行動態などが関与していることが推定されるが、一方、PVL 発症の危険因子を個体の遺伝的素因にも求める方向性が必要である。

(3)知的障害:知的障害に関しては、一般頻度に比して約5倍の発症率であり、境界領域知能に広汎性発達障害を含むとすると、10 倍以上の発症率である。知的障害は、染色体異常などによるものもあるが、最も多いのは非症候性知的障害であり、遺伝的素因が大である。非症候性知的障害に関しては、幾つかの原因遺伝子が同定されたが、依然、その中核を成す遺伝子は同定されていない。周産期障害における知的障害の発生には、遺伝的要因と周産期要因の双方が関与していると考えられ、遺伝的要因の同定と周産期医療に於ける危険因子の同定が早急の課題である。周産期因子として在胎週数の33週未満の集団では、脳性麻痺を発症しない児においても、知的障害の発症率は5歳児点で有意に高く、血行動態の詳細な解析⁽⁶⁻⁷⁾と、認知機能障害を来しやすい遺伝的素因の解析が期待される。

(4)広汎性発達障害/学習障害: 広汎性発達障害は、多くは境界領域知能と診断されると推定される。周産期脳障害としての広汎性発達障害は、軽度の知的障害、または、学習障害、多動性障害などと重複する病態を示す。広汎性発達障害、学習障害に関しては、多くの染色体座位が推定されており、遺伝的要因の大きさが指摘されている。15q、6q、7q 領域には、読字障害という代表的学習障害の遺伝子座位と自閉症遺伝子座位の双方が推定されており、臨床的にも、自閉症と学習障害は一部重複する病態を示す。これらの病態に関して、世界的にはいくつかの研究グループが染色体スクリーニング、連鎖解析を行い、候補遺

伝子の同定を競っている現状にある⁽⁸⁻¹⁰⁾。臨床的には、機能的 MRI などにより自閉症、学習障害の障害部位の特定を目的とした研究が開始された。自閉症の一部である Rett 症候群における病因遺伝子がメチル化結合蛋白 (MeCP2) であり(2000)、読字障害の病因遺伝子の一つが forkhead family の FOXP2 である(2001)

と報告されて以来、遺伝子発現制御に関する遺伝子の異常がこれらの発達障害の原因であると認識され始めている。さらに候補遺伝子の検索が進められている一方で、これらの遺伝子の下流遺伝子は何か、が課題となっている。

(5)ADHD: ADHD (注意欠陥多動性障害) に関しては、一般の発生頻度が 3-5% と報告されており、これらと同等の結果であるが、実際には、軽度の広汎性発達障害や、境界領域知能の中に含まれる児が多いと推定され、一般より高い頻度があるものと考えられる。ADHD も多因子遺伝が想定され、遺伝的要因が大である。学習障害などその他の発達障害との重複病態を示し、罹患者の社会的 QOL を著しく損なう病態である。これに関しては、dopamine などの neurotransmitter に関する候補遺伝子群の関与が推定されている。Dopamine、GABA、serotonin 受容体、dopamine transporter、serotonin transporter、などの遺伝子多型が ADHD との関連で検索され、肯定的/否定的データが蓄積されている。特に DRD4 の exon3 における VNTR に関して 7 リピート アレルと ADHD との関連が多数報告されている一方、関連病態の読字障害においては、7 リピートアレルとの関連は否定的であると同時に、DRD4 との関連は肯定的であり、DRD4、あるいは、その近傍に遺伝子が存在するものと想定される。

(6) 周産期脳障害としての発達障害の特徴は、知的障害、広汎性発達障害、学習障害、ADHD が重複する病態を示すことである。これは、脳内障害部位がより広汎であることを示唆する可能性と、遺伝的要因と周産期要因の重複の結果である可能性がある。周産期脳障害としての発達障害の危険因子の同定は、従来多数の臨床解析が成されているが、特定され得ていない。低出生体重児であること、在胎週数が少ないことだけでは、発症は説明されえない。それぞれの病態に多数の遺伝的要因が関与することと、周産期における多数の医学的要因が関与すること、さらには、周産期における胎児、または新生児の脳内血行動態の詳細な解析手段がないことが解析を困難にしている。

今後の研究課題

- (1) 脳性麻痺発症: PVL 発症機構の解析には新たな breakthrough が必要である。実験的作成、周産期因子の解析などが多数行われてきたが、余地可能な危険因子が特定されていない。認知可能な限りの臨床要因を解析して尚かつ臨床要因の特定が困難である現状では、新たに胎児、新生児の脳内血行動態の解析手段を得ること、及び、遺伝的危険因子の解析が必要である。僅かな血行動態の差が病態の有無を生じるためには、背景に遺伝的素因が関与している可能性があり、低出生体重児群で PVL を来す集団と非 PVL 集団における集団遺伝学的解析が新たな情報をもたらす可能性がある。
- (2) 知的障害/広汎性発達障害/学習障害/ADHD: 周産期脳障害としての発達障害の特徴は、病態の重複と頻度の高さである。ここでも、あらゆる臨床情報の多因子解析によっても、危険因子が特定しにくい原因は、それぞれの病態に遺伝的要因があり、かつ、それらが複数であること、それぞれに病態の原因たるべき遺伝子と susceptibility 遺伝子というべき遺伝的要因があること、それに加えて多数の周産期要因があること、にある。予見し、

早期対応が可能になるために、また、予見し発生予防戦略を開発するためにも、それぞれの遺伝的危険因子を同定することが、課題である。我々は、現在、カナダ、米国との共同研究として広汎性発達障害／読字障害の分子遺伝学的解析を開始した。これには、連鎖解析、染色体解析、DNA microarray による染色体微小欠失／重複の同定、候補遺伝子解析、疾患関連 SNP 解析、が含まれる。病因遺伝子の特定のみならず、それぞれの病態に罹患しやすさの指標としての遺伝子多型の検出が期待される。

周産期脳障害の研究は、従来、周産期医療における臨床的危険因子の抽出に留まっていた。これらからは、危険因子の抽出はなされず、予知への指標も検出されなかった。今後の研究方向には、視点の大きな転換が必要である。臨床的解析をより詳細に行うこと以外には、それぞれの脳障害を形成しやすさに関する遺伝的要因の同定、が、集団遺伝学的解析、が新たな情報を提供し、予見と予防への道を拓く可能性が高い。実際、それぞれの発達障害に関して、多くの遺伝子座位が同定されつつある。

(3) 分子遺伝学的解析と同時に、発達障害研究の重要な課題は、病態の脳内局在の解析である。機能的MRIなどにより、それぞれの病態の特異的認知機能の障害が明らかになることで、臨床的には多数の病型の集積であり、これらの神経生理学的検査により知的障害／広汎性発達障害／学習障害／ADHD が subtype に分類されることは、遺伝的解析を効率的に進めるため、及び治療法開発の双方に、重要な課題である。

神経発達障害研究の現状と将来計画に関する研究

鳥取大学名誉教授 竹下 研三

研究方法

研究の現状は、1996年からの5年間に国際的な小児神経関係の4雑誌（J. Child Neurol., Dev. Med. Child Neurol., Pediatric Neurol., Brain Dev.）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。

結果

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：1,530件、精神遅滞：5,233件、自閉症：1,071件、てんかん：10,496件であった。年度別での差はなかったが、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、社会的な関心の点から言えば、虐待、不登校、注意欠陥/多動、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、邦文によ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に迷うものが多く、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(2001)や障害をもつ米国人法(1990)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

研究として発表されている論文の内容と社会が解決を求めている問題点にいささかのずれがあると認めざるを得ない結果であった。しかし、これは研究の目的と社会における現状解決への希望の質を考えれば当然のことでもある。このような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と考えられた。

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

京都大学医学研究科 鍋島陽一

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。

本研究は脳で発現する遺伝子を体系的に解析して、その情報をもとに精神・神経疾患研究の将来方向を提案することを目的として検討を続けてきた。その結果、研究の飛躍的な発展のためには、(1) 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、(2) 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すること、(3) 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解析を進めること、また、精神分裂病に関連する遺伝子については特に研究を進める必要があること、(4) 疾患モデル、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を得ること、(5) 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、の5点が重要であると提案する。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と考えている。