

神経組織は再生しないという従来からの概念にも関わらず、損傷された脊髄機能の修復が可能であることは幾つかの研究によって証明され、最近でも、脊髄損傷モデルで切断部位に入れた移植片を超えて繊維が結合し、下肢の機能が回復することが報告されている。また、胎児脳組織の幼若動物への脳組織片移植でシナプス形成が起こることも分かっている。ヒトではパーキンソン病患者への脳組織移植は臨床的に施行されている。しかし脳組織の移植が脳機能修復として一般化している訳ではなかった。しかし、1998年、成人脳における海馬ニューロンの新生の観察やヒトの胎生幹細胞を取り出すことに成功して以来、幹細胞移植による脳機能回復への夢が膨らんできた。もし、これらの細胞が大量に作られ、実用化されるならば、多様な応用が可能であり、外傷に限らず、疾病によって失われた中枢神経系の機能の回復が可能になるので、世の関心は胎生幹細胞ないしは神経幹細胞を用いた細胞移植による神経機能修復の可能性を探る方向に進んでいる。最近では、臨床家の関心も高まり、国内学会においても演題数は急増している。しかしその多くは、まず組織工学的な手技の確立を目指しており、*in vitro*の研究にとどまっている。

外傷モデルによる生体での神経再生への挑戦は未だ限られている。実験動物はラット、マウス、サルなど。移植する細胞は胎生幹細胞、神経幹細胞、羊膜細胞、骨髄幹細胞などいろいろの種類が用いられる。これを脳皮質損傷、脊髄挫傷などの各部位、あるいは遠隔部の脳内に直接ないし間接に、あるいは経脳槽や経静脈的に投与して損傷部局所への移行と同部位でのニューロン新

生、膠細胞の分化、神経突起の伸展、さらには神経機能の回復を検討するのである。現在までのところ、移植細胞は、目的とする部位に到達し、神経細胞の新生と各種膠細胞への分化が見られるが、これが効果的に起こるには、各種の成長因子の関与がいる。また外傷からの経過時間は大切で、外傷直後は、挫傷部は急性炎症の状態にあり、細胞の生存には不適當、慢性期にはグリア性の瘢痕で覆われるので不適切、移植にはその間の条件のよい時期を選ばなければならない。

D. 考察

頭部外傷の研究に、最近はやや飛躍的な展開がなく、多少の停滞ととまどいがあるように思われる。活発な臨床活動とは裏腹に、様々な治療法の科学的根拠が十分でないと指摘されたからであろう。期待された基礎研究の成果も治験では結果が出せなかった。従来の研究計画の欠陥を是正しつつ新たな取り組みが必要である。

国内では、外国のデータに頼らない自前のデータを得るべく、基幹的な外傷施設の参加により重症脳外傷のデータを作ることが出来た。その結果、本邦には米国とは異なった外傷の急性期のデータを得ることが出来たが、これらの症例の転帰と社会復帰の実態については、全く調査されることがなかった。このうち注目を浴びているのは外傷による高次脳機能障害である。ヒトは如何にして社会生活から脱落するか、その社会的対応はどのようになっているか、頼りになる資料作りが急がれる。同時に、急性期から慢性期に到るまでの高次脳機能障害の基となる瀰慢性軸索損傷の病態の把握

は十分とは云えず、画像診断などを用いた検証と対比が必要である。また、軽傷者の傷害も無視できない。とくに健康スポーツなどによる傷害も考慮する必要がある。現在、全く手つかずの課題は小児の重症脳外傷の長期予後の問題である。発達を巡って、小児の外傷性てんかんの問題も等閑に出来ない。後遺症に関連して、小児あるいは高齢者の分子生物学的見地からの取り組みも必要となろう。

難治の重症脳外傷に対する究極の治療法は、再生ないしは各種幹細胞の活用による神経機能の修復である。現在、動物実験により移植された幹細胞の神経組織への分化が検討されているが、未だ十分の成果を上げるに到っていない。今後の大きなトピックであるので、その発展を注意深く見守ってゆくことが必要である。最後に、予防は最高の治療法である。現在、等閑にされている脳障害発生に関わる力学論の再構築と傷害の防御のための医工学連携による研究も必要となろう。

E. 結論

頭部外傷による精神神経障害研究の現状とその問題点ならびに今後の展望について概説を試みた。主要な課題は、頭部外傷の有効な治療法の確定、その基礎的研究、本邦における重症脳外傷の医学的見地からの統計および解析、重症軸索損傷の病態の追求、外傷による高次脳機能障害の実態（成人、小児）、画像診断の精細化、脳外傷の分子生物学的見地からの研究、中枢神経修復法とくに幹細胞移植による神経再生法、外傷性てんかん、外傷の予防に関わる研究などである。

F. 健康危険情報

なし

G. 主要文献

1. DeWitt DS & Prough DS: Traumatic cerebral vascular injury: the effects of concussive brain injury on the cerebral vasculature. *J Neurotrauma* 20:795-825, 2003
2. Hiraiwa M, et al: Regulation of gene expression in response to brain injury: enhanced expression and alternative splicing of rat prosaposin(SGP-1) mRNA in injured brain. *J Neurotrauma* 20:755-765, 2003
3. McIntyre LA, et al: Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults. A systematic review. *JAMA* 289: 2992-2999, 2003
4. Mezey E, et al: Transplanted bone marrow generates new neurons in human brains. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:1364-1369, 2003
5. Natale JE, et al: Gene expression profile change are commonly modulated across models and species after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 20:907-927, 2003
6. Okano H, et al: Transplantation of neural stem cells into the spinal cord after injury. *Semin Cell Dev Biol* 14:191-2003, 2003
7. Temkin NR, et al: Correlates of functional status 3-5 years after traumatic brain injury with CT

abnormalities. J Neurotrauma
20:229-241, 2003

8. Tokutomi T, et al: Optimal temperature
for the management of severe
traumatic brain injury: Effect of
hypothermia on intracranial pressure,
systemic and intracranial
hemodynamics, and metabolism.
Neurosurgery 52:102-112, 2003
9. 頭部外傷データベース検討委員会報告
書. 神経外傷.25 : 117-216, 2002
10. Weissleder R, et al: Shedding light
onto live molecular targets. Nature
Med 9:123-129, 2003

高次脳機能障害に関する研究の現状と今後の課題

分担研究者 柳沢 信夫 関東労災病院院長

研究要旨：

脳とこころの研究の進展には目覚ましいものがある。本研究では、脳とこころの研究の中で「高次脳機能障害」に関する研究の現状と今後の課題についてまとめ、これからの本邦における脳とこころの科学的研究の方向性を示すことを目指した。

最初に、どのような研究が注目されているか、すなわち研究の現状を示した。それは、1970年代から開発されたサルの大脳ニューロン活動の記録にはじまる。次に重要なのは約10年前から始まった機能画像研究である。これらのテーマは、19世紀末の臨床神経学の萌芽期とよく似ている。PET や f-MRI で行われた研究のテーマは最初言語機能に関するものが多かった。同時に運動や視覚、体性感覚機能についても着実に結果が提示され、最近では記憶や情動さらにこころに関するものまで広範に拡大している。これらは丁度100年前に臨床神経学で大脳の局在病変例を対象に進んだ研究の拡大の仕方とよく似ている。

次に脳部位別に最新の脳機能解剖のデータを示した。その理由は、上記の機能画像研究など話題性の高い研究成果以外に、実は地味ではあるが、丹念な神経学的検討と病巣局在の対比という古くからの手法によって従来記載されていなかった新しい症候がこれも次々に明らかにされているからである。また古典的な検査手段を用いた神経心理学の知見も重要である。さらに近年発展が著しい定位脳手術中のヒト脳ニューロン活動記録、経頭蓋磁気刺激や大脳誘発電位を組み合わせた生理学的手法もヒトの脳機能研究に重要な役割を果たし続けている。

最後にこれからの本邦における脳とこころの科学的方向性について考察した。ヒトの研究においては、神経心理学、脳機能画像、神経生理学など各種の方法を目的に応じて組み合わせ、動物実験の結果を参考に包括的な研究を進める新しい方法論の確立が望まれる。

A. 研究目的

高次脳機能は、ヒトで高度に発達した大脳機能全般を指して用いられる概念であり、その生物学的実体はほとんど解明されていない。140億個とも言われる脳細胞を結ぶ回路は無限にあるともいえ、精神現象として理解され研究されてきた成果をこの回路網による脳活動として理解する方法は現在存在しない。しかし大脳

の局在性損傷と症候の対比、霊長類の行動時や、ヒトの定位脳手術における、脳ニューロン活動記録、正常および各種高次機能障害における各種の行動や精神活動に際しての脳画像記録は、高次脳機能の座についての情報を提供しつつある。

本研究は高次脳機能研究の現状とそれに至る学問の流れを整理し、今後の研究課題と研

究の方向を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

文献検索と我が国の高次脳機能研究者との協議を行い、目的の達成をはかる。

C. 研究結果

1. 研究方法と対象のまとめ

1970年代から開発されたサル脳の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、脳の機能局在に関する知見が重ねられつつある。一方認知、感情、行為・行動における大脳機能の評価法は、充分に開発されていない。また“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。これは本邦の際立った特徴であり、例えば北米では感情、社会行動などの脳内機構までが盛んに研究が進められている。

2. 前頭葉機能と前頭葉症候

前頭葉はヒトで発達した最も大きい大脳部位であり、大脳半球の前方ほぼ半分を占める。

前頭葉が思考や知能の座であることは間違いないが、その証拠となる症候はまだ十分に明らかにされてはいない。その中で「実行機能」障害が注目される。実行機能とは、プランニング、意思決定、決断、自己モニタリング・自己調整にわけられ、これらは思考の核心部分である。しかし、「実行機能」はあくまでも脳機能に付与した概念であり、神経回路網の活動の実体との対比はなされておらず、これらの障害の内容と前頭葉内局在には未だ不明な点

が多い。

情動・人格変化が前頭葉障害で生じる。前頭葉背外側部病変でうつ状態が、眼か部病変でそう状態が生じるという指摘もある。従来側頭葉の扁桃体病変で起こるとされていた口運び傾向 (oral tendency) が前頭葉病変で生じるとする報告がされ、側頭葉の情動系と前頭葉との関係が示唆され興味深い。

機能画像研究では Working memory と前頭葉との関連を示唆する報告が多くみられる。

3. 側頭葉機能と側頭葉症候

側頭葉には聴覚野が存在する。言語に関する我が国特有の研究に漢字と仮名に関するものがあるが、Iwata (1984) によって左下側頭回病変で漢字の失読失書が生じるとされ、その後多くの追試があり、機能画像研究でも漢字の読み書きにこの部位が関係していることが示されている。側頭葉型 Pick 病の検討から側頭葉病変で意味記憶障害が生じることが明らかになり、病変例と機能画像の両方の検討から側頭葉はカテゴリー別に前方から人名、動物、色に分かれているとの報告も注目されている。

4. 頭頂葉機能と頭頂葉症候

頭頂葉病変で生じる症候には古くから各種のものが知られていたが、最近これらの症候の病態機序が明らかにされ、新知見として次々に提示されつつある。

肢節運動失行後方型は物品を手で触って扱う際の障害で、責任病巣は左右の中心領域 (中心溝を挟む前後の部位) である。左病変で右手に、右病変で左手に生じる症状である。自覚的には、一方の手で物をつまめない、ポケットや手袋に手をスムーズに

入れられない、などの障害がみられ、指の形の模倣にも異常があり、運動が大雑把で、荒削りでぎこちなく、習熟性に欠け、運動の端緒が見出しにくく、一見運動失調に似てみえる症状である。従来、肢節運動失行は古典的失行の他の2型（観念性失行、観念運動性失行）に比べて、記載されることが少なく、一時はその存在にすら疑義を抱く立場まであった。しかし、10年ほど前から緩徐進行性疾患の主症状として肢節運動失行を呈する症例が次々に報告され、失行の重要な一型として最近改めて注目されるようになった。

また能動運動覚(kinesthesia)・視覚による運動制御、視覚性言語理解、道順障害など連合野機能の障害が認知、行動との関連で解明されつつある。

5. 後頭葉機能と後頭葉障害

後頭葉には、Brodmannの17野に相当する視覚野と、18、19野に相当する高次視覚野(視覚前野、視覚周辺野)とが含まれる。

視覚は、色、形、動き、明るさという属性からなり、それらが風景、相貌、形態、文字という視覚性のカテゴリーに統合される。後頭葉の中で下方の側頭後頭葉はこれらの視覚性カテゴリーを認知する機能を持つ。相貌失認の検討から顔の視覚性認知には右紡錘状回が重要であることが明らかである。

6. 辺縁系機能と神経閉回路

辺縁系は大脳皮質の中で系統発生的に古い領域に属し、複雑な線維連絡を持つ。古くから知られている最も有名な線維連絡系にPapezの回路がある。これは大脳辺縁系

の各部位を結ぶ次のような閉鎖回路をなしている。海馬の錐体細胞から発する軸索が束になり投射線維となって脳弓を形成し、主として視床下部の乳頭体に達する。乳頭体から発する軸索の大部分は乳頭体視床路となって視床前核に達する。視床前核から発する軸索は海馬に向かう。かくして閉鎖回路を形成する。Papezの回路は、当初情動回路と呼ばれ情動との関連が重視され他が、最近ではむしろ記憶に関する回路と考えられている。以上の回路の他に、大脳辺縁系の各部位を結ぶもう一つの閉鎖回路がYakovlevらによって提唱されている。また、サルでは、海馬傍回には比較的広範囲の新皮質領域から求心・遠心の投射がみられる。Papezの回路は閉鎖回路として初めて記載されたが、近年基底核や小脳を含む大脳皮質の閉回路が次々に明らかにされ、閉回路の機能的意義の解明が今後の課題である。

大脳辺縁系には多くの動物実験から情動、記憶、自律神経に関する機能が存することが明らかになっている。

海馬や前脳基底部障害で特異な健忘が生じることが古くから知られているが、最近健忘の詳細と病変との対比がますます精密になっている。機能画像で、海馬や前脳基底部が活性化されることもある。

記憶機能以外に、最近情動認知障害の研究が盛んで、両側扁桃病変で恐怖認知障害が生じることが明らかにされている。

7. 大脳皮質—基底核回路の機能

1) 皮質—基底核回路

サルにおける覚醒自由運動中の神経細胞(ニューロン)活動の記録が可能になって、課題による目的運動や眼の動きに応じた大

脳皮質、基底核の神経回路の活動が明らかになりつつある。

目的運動実施の回路、本能的行動を担う回路、眼球運動の回路、さらに価値判断を含む行動選択の回路など、複数の神経回路網が提案された。これらの神経回路は現実に存在するが、その意義を明らかにすることは今後の課題である。運動回路についてはそれを提唱した Alexander と Crutcher (1990) の強調した点は従来にない並行回路の存在であった。さらに運動のプログラム形成に直接関与する皮質領野は、一次運動野、前運動野、補足運動野などである。そしてこれらから発し基底核—視床を経て元に戻る閉回路の役割がどのようなものであるかは大きな問題である。先述の Papez の回路も同じであり、閉回路そのものの意義が明らかにされなければならない。

従来基底核の機能は運動と考えられてきた。しかし近年扁桃核—辺縁系から腹側線条体への投射が注目され、運動の動機として本能および報酬などがこの系を通じての活動に寄与することが明らかになった。

基底核の認知機能が近年とりあげられている。これは主にパーキンソン病で知的機能が保持されている段階で、L-dopa により線条体機能を可逆的に変化させ得るという好条件がヒトの基底核機能解明の手段を提供している。今までの知見は、基底核が依然として出力として運動にかかわる知的機能を担う神経組織として位置付けられている (図1)。

2) 感覚—運動連関

随意運動の神経機序は従来大脳皮質からスタートすると考えられてきた。運動の神

経機序の回路網を初めて提案した Allen と Tsukahara (1974) は運動の意志を idea と表現した。それを改変した Paillard (1982) は本能を重視し、辺縁系を運動の意志の根源と位置付けた。

近年の知見は創造的活動として前頭葉、本能的行動として辺縁系を起始部位として重視する結果をもたらした。また連続する運動の機序として正確さには小脳の役割が重視されてきた。しかし近年の職業性筋痙攣における視床、大脳皮質における感覚—運動連関の重要性から感覚—運動連関の重要性が認識されるようになった。筋伸張反射や逃避反射などの単純な脊髄反射、触反応 (tactile response) や placing reaction のような皮質反射に加えて、連続的な随意運動において感覚—運動連関が重要な役割を果たすという見方は重要である (図2)。

D. 考察 研究の将来のあり方

高次脳機能は、ヒトのみを対象に解明しなければならない大脳機能である。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。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として、1) 脳外傷、脳血管障害の局在と評価法の確立、さらに機能回復にかかわる脳の可塑性や訓練の脳内過程の解明、2) 感覚認知と処理の脳内過程の解明、3) 認知—運動連関の脳内過程の解明、4) 記憶、認知、行動決定にかかわる脳モデルの開発などが問題となる。

ヒトの高次脳を支える構造や神経回路網を考える時、脳の系統発生に基づく見方が

重要である。視覚、聴覚を介する高度の認知、言語を解する高度の認識や判断、意識される記憶などヒトに特有の高次機能はほぼ大脳皮質内の神経過程として完結する。

一方運動として発現するヒトの行動は動物として発達した視床、基底核、小脳を神経回路に含み、創造的な意志や能動性が重視される随意運動では前頭葉—基底核系の活動が重要である。

これらの中で特に高次視覚刺激(顔、風景、文字、物体)の脳内過程についての知見が病変例の検討および賦活化研究の両面から平行して解明されつつある。また失行に加えて、前頭葉病変による行為・行動障害の内容が明らかにされつつあり、認知—運動連関の脳内過程の解明が進みつつある。

さらに、パーキンソン病などの大脳基底核に病変の主座があり、従来運動症状のみが強調されていた疾患にも各種の認知機能障害や感情障害が指摘されつつある。このことは、従来高次脳機能というと海馬—大脳連合野系で機能する「読み書きそろばん」を代表とする知性面の能力以外に、扁桃体—大脳基底核系が関係する感性面の神経過程もヒトでは高度な神経機能であることを示している。これらを統合して初めて行われる社会行動に関する脳内機構の研究が本邦でも開始されるようになった。

“こころ”には知性的な側面と感性的側面との両方が含まれ、これらを基底にして人の社会行動が行われる。これらの研究は従来手つかずであった“こころ”の問題にも高次脳機能障害研究が立ち入り始めたことを示している。

文 献

- 1) 岩田 誠：高次脳機能と高次脳機能障害. *Clinical Neuroscience* 21 (7) : 742—744, 2003.
- 2) 望月 聡ら：前頭葉の機能解剖. *総合リハビリテーション* 26(6) : 513—518, 1998.
- 3) Takahashi N, et al: Oral tendency due to frontal lobe lesion. *Neurology* 57 : 739—740, 2001.
- 4) Iwata M: Kanji versus kana: Neuropsychological correlates of Japanese writing system. *Trends in Neurosciences* 7 : 290—293, 1984.
- 5) Sakurai Y, et al: Kanji word reading process analysed by positron emission tomography. *NeuroReport* 3 : 445—448, 1992.
- 6) Damasio H, et al: A neural basis for lexical retrieval. *Nature* 380:499-505,1966.
- 7) Kawamura M: Primary progressive apraxia. *Neuropathology* 19:249—258, 1999.
- 8) Denny-Brown D: *The Cerebral control of Movement*, Liverpool University Press, 1966
- 9) 河村 満：手の運動の視覚的・体性感覚的制御障害. 42 : 156—163, 1998.
- 10) 河村 満：失語・失行・失認研究の今日的意義. *臨床神経学* 39:1214—1218, 1999.
- 11) Hirayama K, et al: “Thumb localizing test” for detecting a lesion in the posterior column-medial lemniscal system. *Journal of Neurological*

- Sciences 167 : 45-49, 1999.
- 12) Ichori N, et al: Kinesthetic alexia due to left parietal lobe lesions. European Neurology 48 : 87-96, 2002.
- 13) Maguire E, et al: Recalling routes around London: Activation of the right hippocampus in taxi drivers. Journal of Neuroscience 17 : 7103-7110, 1997.
- 14) Epstein R et al: The parahippocampal place area: Recognition, navigation, or encoding ? Neuron 23 : 115-125, 1999.
- 15) 管ら:扁桃体病変例における感情認知. 高次脳機能研究 23 : 160-167, 2003.
- 16) Alexander GE, et al.: Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. Trends Neurosci 13:266-271, 1990
- 17) 柳澤 信夫:ジストニアとは —概念、症候、分類—. 脳の科学 24:811-820, 2002

表 1.前頭葉機能と症候との対応 (望月聡ら, 1998²より引用)

機能野	症候
第1次運動野 (運動野)	肢節運動失行、運動麻痺
第2次運動野 (運動前野)	発語失行 (左)、純粹失書 (左)、系列動作障害
補足運動野	道具の強迫的使用 (左)、鏡像行為 (右)、他人の手徴候 (右)、観念運動性失行 (左)、運動減少・運動過多、強制把握・強制模索
前頭眼野	注視麻痺、眼球頭部共同偏倚
前頭前野 背外側部	超皮質性運動失語 (左)、発動性低下、抵抗症、転導性 (distractibility) の亢進、定位反応の障害、うつ状態
内側部部	緘黙、発動性低下、運動保続、無感情
眼窩部	抑制障害・過剰反応、環境依存症候群 (両)、使用行為、躁状態、脱抑制、易怒性
Broca 野	Broca 失語 (左)、発語韻律不全 (右)、口舌顔面失行 (左)
前脳基底部	健忘

図1 基底核を中心とする回路とはたらき

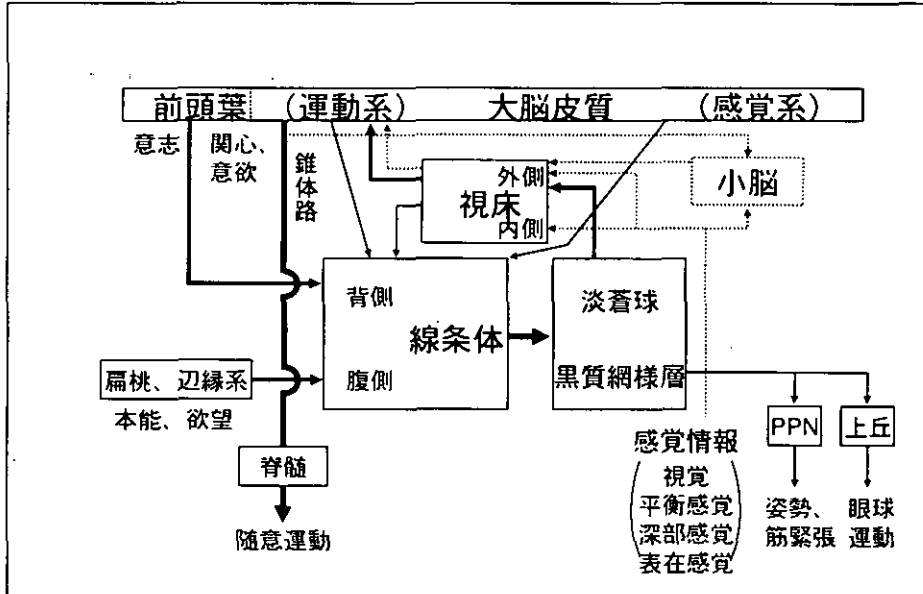
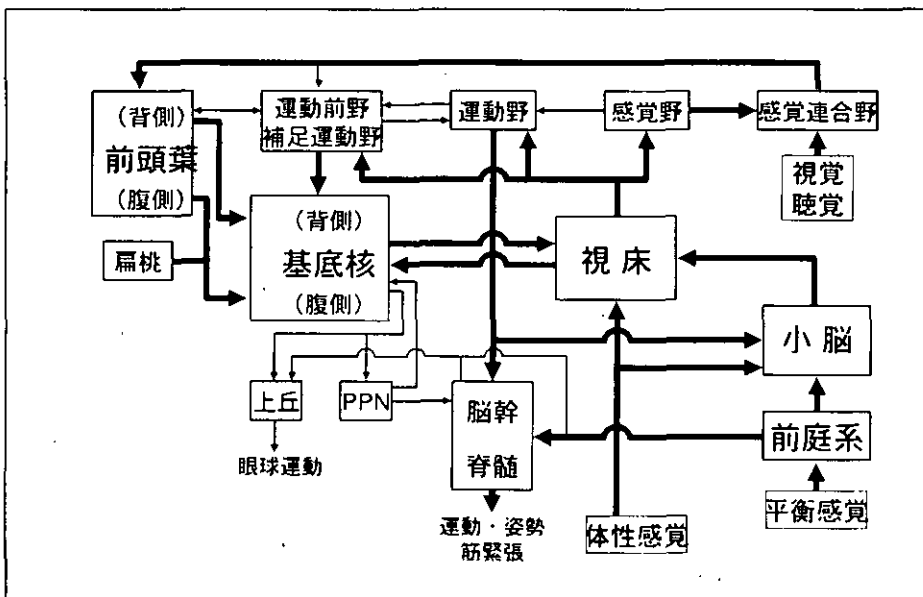


図2 感覚・運動の神経回路



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この3年間に最も注目されたのは、BSE（Bovine Spongiform Encephalopathy、いわゆる狂牛病）であろう。わが国でも、食肉用のアクティブ・サーベイランスによってBSEの感染牛が9例見付き、英国内感染例が諸外国で発病したり、自国感染例がイタリアで報告されるなどvCJD（バリエーション型クロイツフェルト・ヤコブ病）は全世界的な問題となっている。この平成13年度から平成15年度に報告されたプリオン病の研究から主なものを抜粋し、解説を加えた。専門家以外の方々にとってこの3年間の研究のサマリーとして利用していただければ幸いである。ただ、このまとめが厚生科学研究の推進に役立つようにとの配慮から、あまりに基礎的なプリオン病の研究はこのリストからは除いていることを最初にことわっておく。

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およびその関連論文に関して、専門家として分担研究者の解釈を加え、今後の厚生科学研究が積極的にサポートすべき研究の方向性を探るという方法を採用した。

（倫理面への配慮）

研究の方法論から考え、本研究では特に倫理面への配慮が必要な研究ではない。

C. and D. 研究結果と考察

1) 尿中の異常プリオン蛋白の存在(1)
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。

解説：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。

その後の展開：残念ながらヒトCJDの検査方法としての再現性が問題視されているのが現状であり、また異常化したプリオン蛋

白であるのか免疫グロブリンなどとの複合体であるのかも結論づけにいたっていない。発表当初から、感染性との関係が疑問視されていたが、早期診断などに役立つと考えられていたが現時点では診断方法としての確立はなされていない。

2) 抗体を用いたプリオン病の治療 (2-5)

①最初の論文は、Nature に報告された(2)。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。

解説：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(3)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。

②従来から報告されているプリオン蛋白に対する抗体(免疫)を用いた治療で、一定の効果が認められるという報告である。末梢投与方法でプリオンを接種する実験においては、レコンビナントプリオン蛋白で免疫することによって、潜伏期間を遅らせることが出来るという報告である(4)。

解説：レコンビナント・プリオン蛋白で免疫し、発病を抑えるという方法は抗体を用いた治療としての報告を発展させたものである。末梢感染ルートを抑えるには有効であることが示された。方法としては簡単であり、各種動物にも応用可能であるが、アルツハイマー病でみられたように、副作用

の問題など生じないか今後の検討が必要である。また、その潜伏期間の延長効果に限りがあるのも、今後問題となろう。

③最後は、以下のようなモノクローナル抗体を治療に使ったモデル動物の実験である(5)。Mab#35：正常型と異常型プリオン蛋白の両者に親和性のある抗体。Mab#18：正常型プリオン蛋白に親和性が高いが異常型とは親和性のないもの。この両者を使って、マウス個体でスクレピー発病を抑制できるか調べた。脳内投与での抑制効果はなし、腹腔内投与では脾臓のFDC染色も低下させ、脾臓の感染性も低下させ、発病は200日弱で発病する潜伏期間を500日以上に伸ばす効果が認められた。脾臓の感染性に対する抑制効果はMab#18の方が強かった。

解説：vCJDなどプリオンが末梢から進入する場合の発病阻止には抗体が有効であるというモデル実験。直接中枢神経系にプリオンを投与したモデルでは、モノクローナル抗体による抑制効果は認められなかった。このように、この3年間だけでもプリオン蛋白に対する抗体を用いた治療法が重要な論文として挙げられる。今後も、治療法の1つとして、正常型プリオン蛋白をターゲットにしたものが大きな意味をもつであろう。

3) 英国vCJD キャリヤーの実態 (6)

BMJ (6) に報告された論文である。英国で、1995年から1999年にかけて虫垂切除術を受けた10歳から50歳までの患者の虫垂を利用して、異常プリオン蛋白がどの程度の頻度で認められるかを検討した。採取した11, 228個のサンプルの

うち、評価可能な8, 318個の虫垂のサンプル中、異常プリオン蛋白の集積を認めたのは1例であった。なおvCJD患者剖検例20例の虫垂では、1例を除いて19例で虫垂に異常プリオン蛋白が陽性であった。

解説：1. 英国のvCJDで、リンパ組織の濾胞樹状細胞（FDC）に異常プリオン蛋白の沈着を認めること、2. その異常プリオン蛋白が発病前のvCJD患者でも見つかること、3. 従来からの動物実験でも、早期（発病前）から異常プリオン蛋白がFDCに認められることなどから、虫垂や扁桃などのリンパ組織の異常プリオン蛋白を検査することでvCJDのキャリアの頻度（キャリアとしての有病率）を明らかにしようとした英国のプロジェクト研究である。従来では、vCJDの総患者数は統計処理によって推定されていたにすぎないが、この研究によって10歳から50歳までの英国人100万人あたり120例のvCJDキャリアの存在が見積もられることが明らかになった。この研究での陽性例は1例と少ないが、今後のvCJD患者数の推移の想定には非常に役立つ。この頻度で、英国6000万人という人口が同じ危険に曝されていると考え、vCJDは7200人発病することになり、現在までの発病者はその2%以内に過ぎないという結果となる。

その後の展開：いまだ、この論文の結果を覆すデータはでていない。しかしながら、2001年から2003年にかけてvCJDの発病状況が低下の傾向を示している事実より、今後の患者の発生数を見積もる研究では従来の予想より下方に修正される傾向にある。

4) vCJDのイタリア感染例 (7)

Lancet (7) に報告された論文である。英国

滞在・旅行歴のないイタリアの25歳の女性がvCJDの臨床像を示し、vCJDに特徴的な異常プリオン蛋白を扁桃から検出したという報告。

解説：英国感染例でなく、自国感染例としてvCJDが報告された国はフランス、アイルランドに続いてイタリアが含まれることになった。これは、イタリアで発病したBSE由来と考えるより、英国のBSEで汚染された食品が、ヨーロッパ各国に広がっていたと考えるほうが理解し易い。この論文の発表当時のイタリアのBSEは66頭（うち2頭が英国輸入例）に過ぎないからであるが、こう結論するにはイタリアでのさらなるBSEとvCJDのサーベイランスが必要であると著者らは指摘している。

5) 英国感染例の海外での発病 (8)

MMWR (8) の論文である。22歳のフロリダ在住の女性でvCJDが確認された。確認方法は、vCJDに特徴的なMRI所見と扁桃のバイオプシーである。患者は1979年に英国に生まれ、フロリダに移住したのは1992年である。

解説：ヨーロッパ以外での発病は今のところ、英国感染例が全てである。香港、米国など、いずれも英国に長く滞在歴が存在する症例である。今後、我が国でも英国感染例（もっと広くヨーロッパ感染例）が出現する可能性は十分存在することを示している。

6) BSE(vCJD)と輸血

J. Gen. Virol (9) に発表された論文である。この論文は、2000年にLancet (Houston F et al. Lancet356:999-1000)

で報告された、BSEの脳をヒツジに経口投与し、その潜伏期間中（発病前）のヒツジの血液を、別のヒツジに輸血することで一頭のヒツジがBSEを発病したという報告の後の経過を報告したものである。輸血を受けたヒツジ24頭中、新たに1頭（合計2頭）のBSE発病を確認し、さらに2頭の臨床的発病を認めているという報告である。さらに全血輸血したヒツジに発病を認め、いまだバフィーコート投与例での発病を見ないことより、従来予想されているよりもっと広く血液中の感染因子は血漿や赤血球にも存在する可能性を示唆している。

解説：2000年のLancetの報告では、BSEとBSEに関連するプリオン病(vCJDやヒツジBSE)において、輸血は感染源となることを指摘したものの、1頭だけの発病であったため、再現性の有無が問題となった。今回の発表では、輸血によるBSE感染がほぼ確定されたと考えて良い。スクレピーのヒツジを使った輸血感染でも、21頭中4頭(19%)のヒツジが感染しているが、BSEでは24頭中4頭(2頭は臨床的に認めたのみ)と17%のヒツジにBSE感染を認めている。従来の、血液を用いた感染実験が脳内投与という非現実的な投与方法であったのに比較して、この報告では輸血と全く同じ血管内に潜伏期間中のヒツジの血液を投与するという方法が採用され、感染が成立したという事実は重要である。今後のvCJDと輸血・血液製剤にも大きく影響を及ぼす報告である。なお、脳内投与方法という感染方法であるが、霊長類を用いてBSEに感染させたキツネザルのバフィーコートに感染性があることが証明されている(10)。

7) プリオン病の感染ルート

生体内でのプリオン病の感染ルートを示す報告がなされた。これは、2001年と2002年の報告である(11,12)。プリオン病における異常プリオン蛋白の神経系への侵入において重要な役割をもたらす経路として、1. 循環系 2. 神経系が挙げられるが、1としてCD11c(+)樹状細胞が候補として報告された。2.として直接坐骨神経にプリオンを接種することによってプリオン病がFDCに関係なく発病することがとらえられた。

解釈：プリオンの神経系への経路を解明することは、治療方法を考える上で重要な項目である。循環系ルートとして、FDCからどの細胞がCNSへの浸潤を助けるのか注目されており、最初B細胞と考えられていたが現在は否定的である。今回CD11c陽性の樹状細胞が候補として報告された(11)。しかしながら、CD11c陽性の樹状細胞に感染するウイルスを用いた研究では潜伏期間に変化なく、否定的との報告もある(13)ので、さらなるキャリア細胞の同定が必要となろう。もう一つの経路として、末梢神経系が候補にあがっている。今回の論文ではハムスターを用いて直接片側の坐骨神経にプリオンを投与することによってスクレピーの発病を報告している(12)。しかしこれも手術的に坐骨神経に直接プリオンを投与したもので、生理的な条件下でこの末梢神経系が機能しているのかは疑問である。いずれにしても、FDCに異常プリオン蛋白が沈着し、中枢神経系への浸潤を阻害すれば治療に繋がる方法の開発となりうるので、プリオンの体内での伝播がどのような機構によっておこるのか解明することは重要で

ある。

8) プリオン病の治療

プリオン病の治療に向けた報告として論文を紹介する(14)。プリオン病になりにくい正常多型のプリオン蛋白をトランスジェニック法でマウスに導入するとプリオン病の発病を抑えるという報告である。

正常多型のプリオン蛋白を導入したトランスジェニックで、潜伏期間の延長が見られたことは今後治療法としての期待が大きい。今後は、これらの正常多型のプリオン蛋白分子の導入方法の開発が重要な研究テーマであろう。

9) BSE 感染と弧発性 CJD の発生が関係するのか(15)?

ヒト型プリオン蛋白を発現しているトランスジェニックマウスを作製し、その Tg35、Tg45 という2つの系統のうち、Tg35 という1系統でBSEを脳内投与したのち11匹中10匹で異常プリオン蛋白がタイプ2を示し、vCJD の特徴であるタイプ4ではなかったという報告。BSE由来でも、sCJDと区別できないようなCJDが出てくる可能性を指摘した論文。Tg45の系統では検索し、陽性であった9匹すべてがタイプ4であった。

解説: 1つの系統のみに見られた現象であり、この現象が正しいのかは2つ以上の系統で同じ結果をみてから結論されるべきである。また Tg35 の陽性の14匹のうち、1匹何にも検索されず、2匹は組織検索のみ、10匹は Western blot 検索のみ、唯一の1匹で Western blot と組織検索がなされたにすぎず、タイプ2を示したマウスの脳

にアミロイド斑が本当に存在しなかったのかは不明である。いまだ検証しなければならないことが多く、プレリミナリーな報告である。しかしながら、BSEの結果がvCJDという表現系の病気だけでなく sporadic CJD も増加するという報告は衝撃的であり、ヒトのCJDのサーベイランスが重要であることが再認識される。

10) 弧発性 CJD の神経系以外に検出される異常プリオン蛋白(16)

弧発性 CJD の患者で、長い臨床経過を示す患者の脾臓と筋肉で異常プリオン蛋白が検出されるという報告。従来を検出方法より、高い感度で検出できたのはリンタングステン酸による異常プリオン蛋白特異的な沈殿方法を利用したためと考えられる。この報告によって、骨格筋で異常プリオン蛋白が検出されるのは、モデル動物だけでなくヒトでも同様であることが明らかとなった。また、中枢神経系以外でも異常プリオン蛋白が検出されたという事実より、vCJD 以外の一般的な sCJD から手術などの際に他の患者に CJD が感染する危険性を指摘している。

解説: sCJD の患者の一般臓器から頻度は低いものの実験動物への伝播実験に成功することは知られており、この事実を異常プリオン蛋白の証明で示した意義は大きい。しかしながら、同一患者で同一臓器を用いながら異常プリオン蛋白の検出はコンスタントなものではなく、筋細胞そのものに異常プリオン蛋白が存在するのかそのほかの細胞に存在するのかは現時点では不明である。今後どの細胞が異常プリオン蛋白を持つのかは重要な解決すべき疑問点である。

わが国では、CJD 患者のあらゆる臓器は感染性を示すと考えて患者取り扱いマニュアルを作成しているので、以前より一般臓器も危険であると取り扱っている。

1 1) RNA 分子がプリオン蛋白の異常化を促進する(17)

In vitro の conversion system において、比較的小さな RNA 分子が PrPres の生成を亢進させることが可能であることが明らかとなった。またこの小さな RNA 分子にはある程度の種の違いがあることを証明した。

解説：実際の生体内で PrPSc の生成に小さな RNA 分子が関わっているかどうかの証明ではない。しかし今回の報告は、異常プリオン蛋白の高い感度での検出を進展させる可能性のある技術として大きく関わってくる報告である。

E. 結論

プリオン病における最近 3 年間の論文に関して解説を加えた。ここに列挙した論文以外にも、数多くのすぐれた論文が報告されたのは事実である。学問的に優れた論文としては、細胞質内でのミスフォールドしたプリオン蛋白の分解やプリオン蛋白ペプチドの神経細胞障害性の論文など、解説者は意図的にこれらの論文を除外した。プリオン病の本質が感染性を有するという一点であり、神経細胞死などという現象はプリオン病以外でも認められる現象に過ぎないと考えるからで、是非プリオン病の研究を興味深くフォローする初学者のヒトは道に迷わないでいただきたいとの配慮からである。

F. 健康危険情報

本文中には記載しなかったが、vCJD の保因者から輸血を受けたレシピエントが vCJD に罹患した(18)。輸血を介した感染の可能性として紹介しておく。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamamoto S, Furukawa H, Kitamoto T, Takamaru Y, Morita N, Yasuda M, Okada Y, Sawa H, Nagashima K. An atypical form of sporadic panencephalopathic Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2003 Feb;29(1):77-80.
- 2) Ishida C, Kakishima A, Okino S, Furukawa Y, Kano M, Oda Y, Nakanishi I, Makifuchi T, Kitamoto T, Yamada M. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with MM1-type prion protein and plaques. *Neurology.* 2003 Feb 11;60(3):514-7.
- 3) Shin RW, Kruck TP, Murayama H, Kitamoto T. A novel trivalent cation chelator Feralex dissociates binding of aluminum and iron associated with hyperphosphorylated tau of Alzheimer's disease. *Brain Res.* 2003 Jan 24;961(1):139-46.
- 4) Shimamura M, Uyama E, Hirano T, Murakami T, Mita S, Kitamoto T, Uchino M. A unique case of sporadic Creutzfeldt-Jacob disease presenting as progressive supranuclear palsy. *Intern Med.* 2003 Feb;42(2):195-8.
- 5) Gombojav A, Shimauchi I, Horiuchi M, Ishiguro N, Shinagawa M, Kitamoto T,

- Miyoshi I, Mohri S, Takata M. Susceptibility of transgenic mice expressing chimeric sheep, bovine and human PrP genes to sheep scrapie. *J Vet Med Sci.* 2003 Mar;65(3):341-7.
- 6) Mochizuki Y, Mizutani T, Tajiri N, Oinuma T, Nemoto N, Kakimi S, Kitamoto T. Creutzfeldt-Jakob disease with florid plaques after cadaveric dura mater graft. *Neuropathology.* 2003 Jun;23(2):136-40.
- 7) Satoh K, Muramoto T, Tanaka T, Kitamoto N, Ironside JW, Nagashima K, Yamada M, Sato T, Mohri S, Kitamoto T. Association of an 11-12 kDa protease-resistant prion protein fragment with subtypes of dura graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease and other prion diseases. *J Gen Virol.* 2003 Oct;84(Pt 10):2885-93.
- 8) Nakamura N, Miyamoto K, Shimokawa M, Nishida N, Mohri S, Kitamoto T, Horiuchi H, Furusawa S, Matsuda H. Generation of antibodies against prion protein by scrapie-infected cell immunization of PrP(0/0) mice. *Hybrid Hybridomics.* 2003 Aug;22(4):263-6.
- 9) Taguchi Y, Mohri S, Ironside JW, Muramoto T, Kitamoto T. Humanized knock-in mice expressing chimeric prion protein showed varied susceptibility to different human prions. *Am J Pathol.* 2003 Dec;163(6):2585-93.
- 10) Jin K, Shiga Y, Shibuya S, Chida K, Sato Y, Konno H, Doh-ura K, Kitamoto T, Itoyama Y. Clinical features of Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation. *Neurology.* 2004 Feb 10;62(3):502-5.

2. 学会発表

なし

H.知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

発明の名称：プリオン病感染因子のスクリーニング方法

発明者：北本哲之，三好一郎，毛利資郎

特許番号：特許第 3421744 号

特許登録日：平成 15 年 4 月 25 日

2. 実用新案登録

なし

引用参考文献

1. Shaked GM, Shaked Y, Kariv-Inbal Z, Halimi M, Avraham I, Gabizon R. A protease-resistant prion protein isoform is present in urine of animals and humans affected with prion diseases. *J Biol Chem.* 276:31479-82, 2001.
2. Peretz D, Williamson RA, Kaneko K, Vergara J, Leclerc E, Schmitt-Ulms G, Mehlhorn IR, Legname G, Wormald MR, Rudd PM, Dwek RA, Burton DR, Prusiner SB. Antibodies inhibit prion propagation and clear cell cultures of prion infectivity. *Nature.* 412:739-743, 2001.
3. Heppner FL, Musahl C, Arrighi I, Klein MA, Rulicke T, Oesch B, Zinkernagel RM, Kalinke U, Aguzzi A. Prevention of scrapie pathogenesis by transgenic expression of anti-prion protein antibodies. *Science.* 294(5540):178-182. 2001
4. Sigurdsson MM, Brown DR, Daniels M, Kascsak RJ, Kascsak R, Carp R, Meeker HC, Frangione B, Wisniewski T.

- Immunization delays the onset of prion disease in mice. *Am. J. Pathol.* 161:13-17, 2002
5. White AR, Enever P, Tayebi M, Mushens R, Linehan J, Brandner S, Anstee D, Collinge J, Hawke S. Monoclonal antibodies inhibit prion replication and delay the development of prion disease. *Nature.* 422:80-83, 2003.
 6. Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, Edwards P, McCardle L, Penney M, Ritchie D, Ironside JW. Accumulation of prion protein in tonsil and appendix: review of tissue sample. *Brit. Med. J.* 325:633-634, 2002
 7. La Bella V, Piccoli F, Collinge J, Pocchiari M. Variant Creutzfeldt-Jakob disease in an Italian woman. *Lancet* 360:997-998, 2002
 8. Wiresma S, Knight R, Kennedy AM, Belay E, Schonberger LB. Probable variant Creutzfeldt-Jakob disease in a U.S. resident. *MMWR* 51:927-929, 2002
 9. Hunter N, Foster J, Chong A, McCutcheon S, Parham D, Eaton S, MacKenzie C, Houston F. Transmission of prion disease by blood transfusion. *J. Gen. Virol.* 83: 2897-2905, 2002
 10. Bons N, Lehmann S, Mestre-Frances N, Dormont D, Brown P. Brain and buffy coat transmission of bovine spongiform encephalopathy to the primate *Microcebus murinus*. *Transfusion* 42: 513-516, 2002
 11. Aucoyturier P, Geissmann F, Damotte D, Saborio GP, Meeker HC, Kascsak R, Kascsak R, Carp RI, Wisniewski T. Infected splenic dendritic cells are sufficient for prion transmission to the CNS in mouse scrapie. *J. Clin. Invest.* 108:703-708, 2001
 12. Bartz JC, Kincaid AE, Bessen RA. Retrograde transport of transmissible mink encephalopathy within descending motor tracts. *J. Virol.* 76: 5759-5768, 2002
 13. Oldstone MB, Race R, Thomas D, Lewicki H, Homann D, Smelt S, Holz A, Koni P, Lo D, Chesebro B, Flavell R. Lymphotoxin-alpha- and lymphotoxin-beta-deficient mice differ in susceptibility to scrapie: evidence against dendritic cell involvement in neuroinvasion. *J. Virol.* 76: 4357-4363, 2002
 14. Perrier V, Kaneko K, Safar J, Vergara J, Tremblay P, DeArmond SJ, Cohen FE, Prusiner SB, Wallace AC. Dominant-negative inhibition of prion replication in transgenic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99: 13079-13084, 2002
 15. Asante EA, Linehan JM, Desbruslais M, Joiner S, Gowland I, Wood AL, Welch J, Hill AF, Lloyd SE, Wadsworth JD, Collinge J. BSE prions propagate as either variant CJD-like or sporadic CJD-like prion strains in transgenic mice expressing human prion protein. *EMBO J.* 21:6358-6366, 2002.
 16. Glatzel M, Abela E, Maissen M, Aguzzi A. Extraneural pathologic prion protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med.* 349:1812-1820, 2003.
 17. Deleault NR, Lucassen RW, Supattapone S. RNA molecules stimulate prion protein conversion. *Nature.* 425:717-720, 2003.
 18. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar

K, Cousens S, Mackenzie J, Will RG.
Possible transmission of variant
Creutzfeldt-Jakob disease by blood
transfusion. Lancet. 363:417-421, 2004.

糖鎖と筋ジストロフィー

分担研究者 杉田秀夫 国立精神・神経センター名誉総長

最近筋ジストロフィー研究で注目されている問題は、糖鎖と筋ジストロフィーとの病因的関連である。

Glycosylation は post-translational protein modification としては最もポピュラーなものである。これらの糖鎖結合は蛋白の安定性、conformation または cell-adhesion、分化、発達に関係する蛋白との interaction において重要な役割を果たしている。糖鎖結合には 2 種類あり、N-glycan は asparagine と link している。一方、o-glycan は serine、または threonine residue を介して結合する。

最も普通にみられる o-linked glycan は N-acetylgalactosamine が serine または asparagine に結合しているものであり、他の o-linked 糖は mannose を含んでいる。

過去 1 年半ぐらいの間に既知、または未知の glycosyltransferase が 4 つの常染色体劣性先天性筋ジストロフィーの原因遺伝子であることが明らかになった。

重要なことは、これら 4 つの疾患において異常 glycosylation の target となっているのは α -dystroglycan であるということである。（ α -dystroglycan は dystrophin-glycoprotein complex の一つであり、細胞外にあり、骨格筋、心筋、脳・神経等多臓器に存在する。

骨格筋ではこの complex は筋線維の actin と associate した cytoskeleton と extracellular matrix を dystrophin、laminin α 2 chain を介して結合してい

るが、DGC は種々のジストロフィーにおいて切断されている。即ち、dystrophin の遺伝子異常で DMD/BMD、sarcoglycan complex の遺伝子異常で常染色体劣性肢帯型筋ジストロフィー、laminin α 2 chain の mutation で先天性筋ジストロフィーとなる。

α -dystroglycan は高度に糖鎖修飾を受けた蛋白である。Core の分子量は 74kDa と想定されているが、糖鎖修飾を受けた結果、骨格筋では 156kDa、心筋では 140kDa、脳では 120kDa と考えられる。最近までの研究によると α -dystroglycan に結合する glycan は mannose を介した o-linked であるといわれている。脊椎動物では o-mannosylation は少ない。

α -dystroglycan とその ligand の一つである laminin α 2 chain の結合は糖を介して行われる。

1998 年戸田らにより FCMD の遺伝子及び遺伝子産物 fukutin が同定され fukutin が α -dystroglycan の糖鎖修飾に重要な役割を果たしていることが明らかとなったが、muscle-eye-brain (MEB) 病も CMD の一つであり lissencephaly 及び眼球異常を主症状としている。

MEB の骨格筋は glycosylate された epitope を認識する α -dystroglycan 抗体とは免疫組織、Western blot 共反応しない。

FCMD でも同じであって、fukutin の機能は不明であるが sequence analysis か