

200400770A

厚生労働科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業

こころの健康科学研究のあり方に関する研究

平成16年度

総括・分担研究報告書

平成17(2005)年3月

主任研究者 樋口 輝彦

厚生労働科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業

こころの健康科学研究のあり方に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

- 主任研究者 樋口 輝彦 (国立精神・神経センター武蔵病院)
- 分担研究者 杉田 秀夫 (国立精神・神経センター)
- 久野 貞子 (国立精神・神経センター武蔵病院)
- 金 吉晴 (国立精神・神経センター精神保健研究所)
- 山村 隆 (国立精神・神経センター神経研究所)
- 功刀 浩 (国立精神・神経センター神経研究所)
- 有馬 邦正 (国立精神・神経センター武蔵病院)

目次

I. 総括研究報告

- こころの健康科学研究のあり方に関する研究 1
樋口 輝彦 (国立精神・神経センター武蔵病院)

II. 分担・協力研究報告

1. 精神科急性期・救急治療病棟における統合失調症の薬物治療に関する研究 4
樋口 輝彦 (国立精神・神経センター武蔵病院)
2. 筋研究のあり方に関する研究 7
杉田 秀夫 (国立精神・神経センター武蔵病院)
3. 神経疾患の病態研究のあり方に関する研究 10
久野 貞子 (国立精神・神経センター武蔵病院)
4. 精神医学における心理・社会学的研究の統合の方法論に関する研究 13
金 吉晴 (国立精神・神経センター精神保健研究所)
5. 神経疾患の基礎研究のあり方に関する研究 16
山村 隆 (国立精神・神経センター神経研究所)
6. 精神疾患の生物学的研究のあり方に関する研究 19
功刀 浩 (国立精神・神経センター神経研究所)
7. 死後脳の研究利用の整備に関する研究の現状と課題 25
有馬 邦正 (国立精神・神経センター武蔵病院)

- III. 資料 1. 調査票 30

- IV. 資料 2. 自己評価票 32

I. 総括研究報告書

こころの健康科学研究のあり方に関する研究

主任研究者 樋口 輝彦

こころの健康科学研究のあり方に関する研究

主任研究者 樋口輝彦 国立精神・神経センター武蔵病院 院長

研究要旨：これまでに行われた「こころの健康科学」事業を総括し、今後の本研究事業のあり方を検討することが本研究の目的である。初年度は主任研究者によるそれぞれの研究の自己評価をもとに、領域別に分担研究者が総括を行った。研究方法：対象は平成9年度から平成15年度までに採択され、平成15年度までに終了した課題の主任研究者に1) 研究成果の概要、2) 研究成果の自己評価（医学的および行政的観点による）3) 医学・医療への貢献度についてアンケート調査を行い、その内容を分析の上、総括を行った。また、精神神経疾患の病態解明と治療法開発に必須の研究資源であるブレインバンクの日本における現状を調査研究した。結果：およそ3割の研究は国際的にも高い評価が得られていることが総括を通して明らかになった。また、7割の研究（神経疾患でのみ調査）は研究費の支給は妥当と判断された。次年度以降、客観的評価を行った上で、今後の研究のあり方について検討する予定である。また、ブレインバンクの現状に関する研究によって、ブレインバンクの普及のためには、運営の全般にわたるシステムの確立及び国民の理解を深めるための啓発活動が必要であることが明らかになった。

分担研究者氏名 所属施設名及び職名

杉田 秀夫	国立精神・神経センター	名誉総長
久野 貞子	国立精神・神経センター武蔵病院	副院長
金 吉晴	国立精神・神経センター精神保健研究所	成人精神保健部 部長
山村 隆	国立精神・神経センター神経研究所	疾病研究第六部 部長
功刀 浩	国立精神・神経センター神経研究所	疾病研究第三部 部長
有馬 邦正	国立精神・神経センター武蔵病院	臨床検査部 部長

端バイオ・メディカル技術等を活用し、その病
因・病態の解明、遺伝子情報に基づく機能予測、
疫学調査等を行うことにより、画期的な予防、
診断、治療法の研究開発が行われた。その結果、
この領域の研究は全体として大きく進展した
ことに疑いはない。しかし、研究の環境は年々
変化しており、研究課題もその時代の要請を反
映させる必要がある。そこで、本研究では精
神・神経疾患の研究にたずさわっている研究者
を分担研究者として班を構成し、これまでのこ
ころの研究（脳科学研究も含めて）事業を総括
した上で、それぞれの立場から今後のあり方を
提言してもらい、議論を重ねた上で「今後のこ
ころの研究のあり方」として報告書をまとめる。
総括としては、次年度以降に行う予定の客観

A. 研究目的

平成14年度から3年間で行われた「こころの健康科学」研究事業を総括し、今後の本研究事業のあり方を検討することが本研究の目的である。

過去3年間、本研究事業においては、こころの研究、精神疾患、神経疾患を対象に神経科学的、分子生物学的手法、画像診断技術等の最先

的評価とあわせて評価を行った上で、今後取り組むべき課題を整理する。

B. 研究方法

本研究はこれまで実施された研究の主任研究者に対する自己評価アンケート調査を初年度に、また次年度には客観的評価としてサイテーション・インデックスを調査する。

C. 研究結果

1. 筋疾患の病態と治療に関する研究

8 課題はいずれもデュシャンヌ型および関連する遺伝性筋ジストロフィーの病態解明に関するもので、すべて極めて質の高い研究である。今後、取り組むべき課題は1) 日本の特異的な先天性筋ジストロフィー（福山型）の分子病態の解明と2) 遺伝子治療法の確立である。

2. 神経疾患の病態研究に関する評価

自己評価された21編について検討した結果、71%の研究は研究助成に十分値する研究内容であり29%は特に「優秀」と判断されるものであった。内容的にはパーキンソン病に関する研究の質が高かった。大多数の課題が疾患の理解を向上させるための研究だけではなく、明確に疾患の治療を目標にしている点は高く評価できる。今後取り組むべき課題には、有益な治療の手法の開発が不可能な場合の状況の検討や孤発性パーキンソン病の発生機序の解析などが挙げられた。

3. 精神医学における心理・社会学的研究の統合に関する評価

本研究領域の研究15編について評価した。この領域の研究は根本的な治療法を探るといふよりは、臨床知見や資源の有効な活用と配分を通じて治療効率を高め、医学的病状の改善に加えて社会的な予後を改善するという使命を帯びている。その意味では睡眠研究の成果や児

童の発達障害の治療ガイドラインなど広く社会で医療に関わる人たちに有用な研究は高く評価される。

4. 神経疾患の基礎研究に関する評価

採択課題の38.8%で国際的にきわめて高いレベルの成果があがっており、プロジェクトの選定に大きな問題はない。ただし、臨床系部門の研究については分配された研究費にふさわしい業績があがっていないので、今後、研究体制やテーマの選定の見直しが必要と考えられた。今後取り組むべき課題としてはアルツハイマー、神経変性疾患、多発性硬化症などに関連した野心的基礎研究を積極的に取り上げるべきである。

5. 精神疾患の生物学的研究に関する評価

統合失調症、うつ病、薬物依存（覚せい剤）、睡眠障害などはいずれも社会的関心が高くその原因の究明と治療法の開発には大きな期待が寄せられている。分子生物学的研究、遺伝子解析、機能的画像研究などにより、研究成果は蓄積されているが、画期的治療法の開発にいたるにはさらに多岐にわたる研究の展開を要する。今後取り組むべき課題としてはリサーチリソースの構築と遺伝子解析研究、システム生物学的アプローチが重要である。また、この間に得られた数々の知見を利用して疾患特異的な生物学的マーカーを確立することも重要な課題である。

6. 死後脳の研究利用の整備に関する研究の現状と課題

資料を入手できたブレインバンクは、精神疾患死後脳バンク、東京都高齢者ブレインバンク、福祉村ブレインバンクであった。また、国立病院機構の病院をネットワーク化した“リサーチリソースネットワーク（RRN）”を類似組織として検討した。インフォームド・コンセント

の書式は、ゲノム解析研究への使用を明示していた。このほかに、大学医学部病理学教室や病院病理部が保存しており、バンクと公称しない剖検脳組織レポジトリ（institutional brain repositories）が多数存在すると推測される。施設外で共同研究に供することを主要な活動とするブレインバンクのためには、インフォームド・コンセントからバンク運営の全般にわたる整備が必要である。

D. 考察

本年度は初年度であり、主任研究者の自己評価をもとに分担研究者がその領域の研究を総括することのみが行われた。次年度の客観的評価を含めてはじめて真の評価が可能になるのであるが、この時点での総括からは次のような評価が可能と思われる。

1) 筋疾患に関する研究はいずれもジストロフィーの病態解明に関する極めて質の高い研究と評価された。

2) 神経疾患の基礎研究については約4割の研究が国際的にみて、極めて高い水準にあることがわかり、プロジェクトの選定に大きな問題はないと判断された。

3) 精神疾患の心理・社会学的研究においては睡眠研究や児童の発達障害に関する研究が高く評価されている。

4) 神経疾患の病態研究に関しては、その7割は研究助成に十分値する内容であり、3割は特に「優秀」と判断されるものであった。

5) 精神疾患の生物学的研究に関しては分子生物学的研究、遺伝子解析、機能的画像研究などにより、社会的関心の高い疾患（障害）中心に研究成果が蓄積されつつある。

6) ブレインバンクの普及のためには、運営の全般にわたるシステムの確立及び国民の理解

を深めるための啓発活動が必要であることが明らかになった。長期的には生前同意登録制のブレインバンクを確立することが必要である。

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（予定も含む）

なし

Ⅱ. 分担・協力研究報告書

-こころの健康科学研究のあり方に関する研究-

脳科学・こころの健康科学研究事業において採択された研究課題の
主任研究者らによる研究成果の自己評価に関する研究

分担研究者 樋口輝彦 国立精神・神経センター武蔵病院 院長

研究要旨：これまでの研究事業を総括し、今後の研究事業のあり方を検討することを目的として、過去の採択課題の主任研究者から1) 研究の成果に関する自己評価、2) 研究の成果から出版された論文リスト、を収集した。**研究方法**：本研究の対象は平成9年度から平成15年度までに「脳科学研究事業」あるいは「こころの健康科学研究事業」において採択され、平成15年までに終了した課題の主任研究者であった。調査票を郵送し、回答を依頼した。**結果**：回答率は74%であった。分野別では筋研究に関する研究で86%、神経疾患の病態に関する研究で70%、神経疾患の基礎研究で78%、精神医学における心理・社会学的研究で67%、精神疾患の生物学的研究79%であった。また、成果から出版された論文は英語論文1518編、日本語論文517編であった（回答者の自己申告による）。**まとめ**：研究の成果に関する主任研究者の自己評価調査は初めての試みであったが、高い回答率が得られた。研究事業のあり方を検討する際に、課題終了後の主任研究者らによる自己評価や発表された論文の数が有用な資料となりうることが示唆された。

A. 研究目的

今後の「こころの健康科学」研究事業のあり方を検討する際に、現在までに採択された研究課題の成果の総括と評価は重要である。従来、研究評価の手法として、採択された研究課題の主任研究者からのヒアリング、専門家によるレビューなどが行われてきた。

主任研究者は研究の意義・内容・成果について最もよく説明しうる立場であり、その自己評価は今後の研究事業のあり方を検討する際に有用な資料となると考えられる。そこで、本研究では新たに主任研究者による研究成果の自己評価を収集した。また、成果の指標として、出版

された論文に注目して調査を行った。

B. 研究方法

<調査方法>

調査期間は平成16年11月の1ヵ月間であった。

平成9年度から平成13年度（脳科学研究事業）および平成14年度から平成15年度（こころの健康事業）に採択され、平成15年度までに終了した113課題の主任研究者101名に、調査票を郵送し回答を依頼した。調査票を巻末に資料として添付した。回答は郵送及び電子メールにて収集された。

調査の内容は1. 研究成果の概要、2. 研究成果の自己評価（医学研究としての評価）、3. 研究成果の自己評価（行政的観点にたった評価）、4. 研究が具体的にどのような点で医学・医療に貢献したか、の4点であった。また、その研究の成果から出版された論文について、助成期間の終了後に投稿・出版されたものも含めて報告を依頼した。

<集計方法>

調査の回答率を算出し、分野別に検討した。また、発表論文数の集計を行い、分野別に検討した。返送された自己評価は分担研究者らによる研究評価の資料として使用した。

返送された自己評価票を巻末に資料として添付した。

C. 研究結果

調査対象となった113課題のうち、84課題について回答が得られた。回答率は約74%であった。また、対象となった課題の継続研究2課題についても回答が得られ、合計86課題について主任研究者による自己評価の資料が得られた。

分野別の回答率は、筋研究に関する研究で約86%（14課題中12課題）、神経疾患の病態に関する研究で約70%（33課題中23課題）、神経疾患の基礎研究で約78%（18課題中14課題）、精神医学における心理・社会学的研究で約67%（24課題中16課題）、精神疾患の生物学的研究で約79%（24課題中19課題）であった。

回答のあった86課題より、1518編の英語論文と517編の日本語論文が出版されていた（回答者の自己申告による）。

分野別の英語論文数は、筋研究に関する研究で228編（1課題あたり19編）、神経疾患の病態に関する研究で550編（1課題あたり約22.9

編）、神経疾患の基礎研究で274編（1課題あたり約19.6編）、精神医学における心理・社会学的研究で52編（1課題あたり約3.3編）、精神疾患の生物学的研究で414編（1課題あたり約20.7編）であった。日本語論文数は、筋研究に関する研究で29編（1課題あたり約2.4編）、神経疾患の病態に関する研究で106編（1課題あたり約4.4編）、神経疾患の基礎研究で36編（1課題あたり約2.6編）、精神医学における心理・社会学的研究で162編（1課題あたり約10.1編）、精神疾患の生物学的研究で184編（1課題あたり9.2編）であった。

助成期間の終了後に出版された論文は、英語論文521編（約34%）、日本語論文は127編（約25%）であった。

D. 考察

本研究では、現在までの「脳科学研究事業」「こころの健康科学研究事業」の成果を総括し、今後のあり方を検討するために、主任研究者の自己評価を収集し、また発表された論文に関する調査を行った。

調査に対しては高い回答率が得られた。助成終了後にも関わらずこのような回答率が得られたことは、主任研究者らの自己評価に対する積極性の高さを示していると考えられる。3つの課題については、回答の意志が伝えられたが、調査期間内に回答が得られなかったため分析に加えることができなかった。回答が得られなかった理由は、主任研究者の死亡（1件）以外は不明だったが、所属の変更によって調査票が届かなかったなどの理由が推測される。これらの点について検討すれば、より高い回答率を得ることが可能と考えられる。

出版された論文数は、分野によって偏りがあ

った。論文は主に学術的成果の評価指標となるが、研究テーマによって発表される論文数が異なることを考慮する必要があることがわかった。また、助成終了後に出版された論文が3割を占めており、研究成果の評価は助成終了後も継続的に行う必要があることがわかった。今後の課題としては、発表された論文がどのように活用されているかを検討し、論文の質を評価に含めることがあげられる。

E. 結論

こころの健康科学研究事業のあり方について検討する際の資料として、過去に採択された研究課題の主任研究者の自己評価及び成果から発表された論文が資料として有用であることが示唆された。

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(予定も含む)

なし

-こころの健康科学研究のあり方に関する研究-

筋研究のあり方に関する研究

分担研究者 杉田秀夫 国立精神・神経センター 名誉総長

A. 研究目的

今後のこころの健康科学研究事業のあり方を検討するために、現在までに行われた研究課題の成果を総括し、提言を行うことを目的とした研究を行った。

B. 研究方法

平成9年度から平成13年度（脳科学研究事業）および平成14年度から平成15年度（こころの健康事業）に採択され、平成15年度までに終了した84課題の主任研究者による自己評価をもとに、現在までの成果の総括と今後の研究についての提言を行った。（調査の詳細については樋口分担研究者報告書に記載。）

収集された自己評価のうち、デュシェンヌ型および関連する遺伝性筋ジストロフィーの病態解明に関する5課題の研究業績、主任研究者の自己評価に対する見解を4項目に分けて記載する。

C. 研究結果と考察

1) 学術的観点からの評価

a) 吉田幹晴

ジストロフィンを含む大きな複合体のなか、サルコグリカン小複合を中心としたジストロフィン結合蛋白質の相互結合機式を明らかにした。

特に β 、 γ サルコグリカン、特に β サルコグリカンの遺伝子ノックアウトマウスの作成は世界に先駆けており、サルコグリカノパチーの発症原因が筋細胞膜の基底膜と細胞内の骨格の結合不全によるものである事を改めて示した。

b) 戸田達史

日本人に特異的に多い福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）遺伝子をポジショナルクローニングにより同定し患者は3‘側のノンコーディング領域に3 kbのretrotransposonの挿入が90%の症例が認められることを明らかにした。レトロトランスポゾン挿入と点変異との複合ヘテロは重症、点変異ホモは胎生致死であり、日本では挿入変異のホモというマイルドの差異が起きたために日本にのみ福山型が出現した事を明らかにした。遺伝子産物fukutinを同定し、 α -サルコグリカンの糖鎖修飾に重要な役割をはたしていることを明らかにした。

c) 今村道博

ガンマサルコグリカン複合体（SGC）の消失が筋繊維崩壊に及ぼす影響を解析した。 β -SG欠損及び γ -SG欠損モデルマウスを作成し、さらにmdxマウスを交配し、重篤な筋症状を呈する新しいモデルマウスを作成した。更に α 及び

γ-SG 欠損において SGC の消失を防ぐ方法を開発し、これらのモデル動物の筋症状を完全に回復させる事に成功した。

d) 清水輝夫

FCMD の原因遺伝子産物 *fukutin* の生理機能について *fukutin* が N 端に膜貫通ドメインを持ち C 端に糖転移酵素活性を持つゴルジ体膜蛋白質であることを確認した。P180 については筋基底膜に存在し、FCMD 筋で欠損しているがこの蛋白質は Laminin β2 鎖と判明した。FCMD に形態的に類似するモデルマウスを作成した。また muscle-eye-brain 病 (MEB) が POMGnT1 異常症であることを確認した。FCMD と MEB は α-DG の糖鎖修飾障害により筋細胞膜とラミニンとの結合不全をきたし発症する。此等の疾患は α-ジストロフィノパチーとしてまとめられると思われる。

e) 武田伸一

筋衛生細胞を静止期に於いて選択的に単離することが可能となった。また、骨格筋以外、特に骨髄由来の幹細胞が再生筋に遊送する事、再生筋中に骨格筋に新しい幹細胞のクラスターを見出し、これが間葉系細胞としての性質を有する事を明らかにした。

2) 行政的観点からの評価

上記5課題はいずれも研究途上であり、この成果が直接直ちに疾患の治療、予防に結びつく訳ではない。しかし、成果の延長線上に見えてくる治療法、予防法の開発はさほど長期未来とは考えられない。特に我々日本に特異的と考えられる福山型先天性筋ジストロフィーは症例数に関してはデュシェンヌ型について多く、筋萎

縮、筋力低下のみでなく著しい中枢神経系の発達障害を伴うという特徴を有している。今までの成果から現時点では FCMD の治療の開発よりはトランスポゾン挿入の遺伝子診断を徹底することにより発症を予防する配慮が大切であろう。

治療に関しては筋ジストロフィーに対する勿論根本的治療法を確立することが究極の目的である。現在デュシェンヌ型筋ジストロフィーは療養の進歩により10年近く寿命が延びてはいるものの、本質的な治療法とは言い難い。しかし、細胞移植治療法を移植源として最も有力な筋衛生細胞ないし骨髄や骨格筋に分化し得る幹細胞を見出した事は朗報であろう。この意味から見通しは明るいと言えよう。

3) 医学、医療への貢献度

1987年、Kunkel等により *dystrophin* が発見されて以来、筋肉病の研究は2つの方向に著しく進歩した。1) 一つは未知の先天性筋ジストロフィー、肢体型筋ジストロフィーの遺伝子、分子レベルの解明と、2) 遺伝子治療を含む治療法の開発である。

1) に関しては、特に福山型先天性筋ジストロフィーに関し、遺伝子の *cloning*、遺伝子産物 *fukutin* の同定と言う大きな進歩が見られた。*Fukutin* が α-サルコグリカン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り、*cis-Golgi* に存在することも確認された。また *fukutin* は POMGnT1 と *colocalize* する事も明らかとなった。

治療法に関しては AAV をベクターとし、*mini-dystrophin* を *mdx* マウスの前脛骨筋に直接注入することによりミニジストロフィンが発現し、筋力を回復させることに成功した。しか

し、この方法では注入部位しか **dystrophin** は発現しないので、全身の骨格筋にジストロフィンを発現させるには今後、いくつかの **barrier** を超さなければならない。

4) 今後取り組むべき課題

当面全力を挙げて取り組むべき課題は

1) 日本の特異的な先天性筋ジストロフィー、即ち福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD) の分子病態の解明、 2) 遺伝子治療法の確立、

である。この2つの課題に対し、解決に向けて全力を挙げるべきであろう。

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(予定も含む)

なし

-こころの健康科学研究のあり方に関する研究-

神経疾患の病態研究のあり方に関する研究

分担研究者 久野貞子 国立精神・神経センター武蔵病院 副院長

A. 研究目的

今後のこころの健康科学研究事業のあり方を検討するために、現在までに行われた研究課題の成果を総括し、提言を行うことを目的とした研究を行った。

B. 研究方法

平成9年度から平成13年度(脳科学研究事業)および平成14年度から平成15年度(こころの健康事業)に採択され、平成15年度までに終了した84課題の主任研究者による自己評価をもとに、現在までの成果の総括と今後の研究についての提言を行った。(調査の詳細については樋口分担研究者報告書に記載。)

収集された自己評価のうち、神経疾患の病態研究21課題の研究業績、主任研究者の自己評価に対する見解を4項目に分けて記載する。

C. 研究結果と考察

1) 学術的観点からの評価

一領域の資料であるが、個々の研究課題の内容はレベルが均一でないから、これらを総合的に評価することは容易でない。総合評価を定量的に実施するために、個々の研究課題のレベルを、評価者の判断で、「優秀」、「平均レベル以上」、「平均レベル以下」の3段階に分類するこ

とを試みた。「優秀」と判断された研究課題は約29%、「平均レベル以上」が約42%、「平均レベル以下」と考えられる課題が約29%であった。したがって、評価した課題の71%は研究助成に十分値する研究内容であったと結論される。さらに、「優秀」と判断された研究課題が29%に達したという結果は、この領域には優れた研究課題提案が多いことを示唆する。

本領域は、神経変性疾患の研究課題が主であった。したがって、パーキンソン病に関する課題も含まれていた。パーキンソン病に関与する研究課題は他の課題と比較して、特に、内容のレベルが高い傾向が見られた。このことは、研究レベルは研究課題にも依存することを示唆する。近年、パーキンソン病はこの疾患関連遺伝子の変異の同定を契機として、

α -synuclein、parkinなどの機能解析により、その研究に著しい発展が見られた。そのような進展を示している領域に優れた研究提案が集中するのであろう。

社会的関心からアルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)に関する研究課題の提案も多いが、これらの疾患の研究歴史は長く、また長期間にわたって解決のbreakthroughが見られていない。これを反映して、飛躍的な進展が期待できるような研究提案は少なかった。アルツ

ハイマー病、ALS は臨床の研究テーマとしては魅力的であるが、研究課題としては実用的、独創的な新規の具体的アプローチを選択することが望ましい。

大多数の提案が疾患の理解を向上させるための研究内容を記載するだけでなく、明確に疾患の治療を目標としている点は、臨床研究として高く評価できる。

学術的観点からの総合評価として、これらの研究課題の大多数は研究内容のレベルが高く、アプローチが的確であり、提案内容が具体的で目標が明確な、優れた提案と結論される。

2) 行政的観点からの評価

上記の学術的観点からの評価の場合と同様に、個々の異なった研究課題を総合的に行政的観点から評価するのは困難である。しかし、これらの研究提案の大多数は疾患の理解を高め、その治療を目標とした臨床医学に関する課題である。したがって、その行政的観点からの評価は疾患による弊害、困難に対する対策がどのように進行しているかという点に向けられる。学術的観点に記載したように、パーキンソン病の研究に関して著しい成果が見られた。パーキンソン病はアルツハイマー病に次いで発症頻度の高い神経変性疾患である。したがって、遺伝子探索から、この疾患の原因蛋白の機能解析において新規の発見が報告されている事実は、行政的に高いインパクトを提供していると云える。例えば、パーキンソン病では炎症性サイトカインと神経栄養因子の減少に起因する神経細胞死が誘発されるといった情報はこの分野の行政的観点に新たな計画を提供するであろう。

アルツハイマー病の診断は、一般に困難ではないと考えられているが、それは疾患の進行に

より認知機能が既に明らかに障害されている場合で、早期治療を可能とする、早期診断は容易でない。早期診断には疾患を客観的に証明する生物学的マーカーが必要であり、そのようなマーカーの確立を目的とした研究も実施し始めている趨勢は行政的観点から高く評価されるべきである。これと関連して、アルツハイマー病ではガンマーセクレターゼ活性が上昇するという発見は、この疾患の病因の理解と治療に多大な貢献を与える可能性があると予測される。

神経変性疾患の研究課題の内容を総括的に見ると、この領域の研究は近年、著明に進展し、その結果、行政的観点からも活発な活動を示していると評価される。

3) 医学、医療への貢献度

脊髄髄膜瘤の脊髄・末梢神経機能回復法の開発に関する研究はこの疾患の発生率が本邦で増加しているため、研究の続行は必要と思われるが、この研究課題の記載から判断して、医学・医療に貢献している実績は見られない。前述のように、パーキンソン病に関する研究課題には優れた内容が多い。特に、*parkin* が *ubiquitin ligase E* であることの発見は、この疾患の治療に対する大きな貢献と考えられる。これらの研究成果から、今後、新たなパーキンソン病治療薬の開発が推進されると予測される。傍腫瘍性神経症候群では鑑別診断が困難であり、特異的抗体による診断法を開発する試みがなされているが、この方法の樹立も重要な計画と思われる。

前述したように、ALS の治療に関しては新規の具体的な進展は見られなかったが、変異 *SOD1* を導入したトランスジェニックラットによる ALS 動物モデルの開発は今後の ALS 研究に新規な発展を与える可能性がある。

学術的観点から見ると、神経変性疾患を主とする、これら21編の研究課題の大多数は高く評価される。しかし、医学・医療への貢献度という観点では、疾患の治癒が最大の関心事である。パーキンソン病は薬物により、その進行を遅延させることはできるが、完全な治癒を見ることは、現況では、不可能である。また、神経変性疾患では、現在、その進行を遅延させることすら困難な場合も多い。その意味では、神経変性疾患の研究の医学・医療への貢献の現状は必ずしも満足すべき状態とは云い難い。

4) 今後とりくむべき課題

神経変性疾患の治療は容易な課題ではない。多くの問題が検討され、有益な手法の開発が試みられているが、その結果は、楽観できる状況ではない。有益な手法の開発が不可能な場合の状況の検討が今後の課題である。例えば、脊髄髄膜瘤では、モデルの開発が必須であるが、まだ、達成されていない。そのような状況をいかに解決するかが今後の問題である。

先に記載したように、パーキンソン病の研究では近年、著しい進展が見られた。特に、家族性パーキンソン病の原因遺伝子である *parkin* によってコードされるパーキン蛋白の機能解析

は今後、重要な情報を提供すると予測される。現在、パーキン遺伝子のノックアウトマウスが作製され、これは、妥当な期待できるアプローチと考えられるが、ノックアウトマウスにより著明な行動の変化は観察されなかった。この結果をどのように解釈するかは、現在、不明であるが、それ自身、重要な示唆を与える結果である。

パーキンソン病の原因遺伝子の追究は有意義な試みであることは疑いない。しかし、家族性に見られるのはパーキンソン病の10~15%で、この疾患の大多数は孤発性である。したがって、孤発性パーキンソン病の発生機序の解析は、明らかに、今後とりくむべき課題の一つである。

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(予定も含む)

なし

-こころの健康科学研究のあり方に関する研究-

精神医学における心理・社会学的研究の統合の方法論に関する研究

分担研究者 金吉晴 国立精神・神経センター精神保健研究所 成人精神保健部 部長

A. 研究目的

今後のこころの健康科学研究事業のあり方を検討するために、現在までに行われた研究課題の成果を総括し、提言を行うことを目的とした研究を行った。

B. 研究方法

平成9年度から平成13年度（脳科学研究事業）および平成14年度から平成15年度（こころの健康事業）に採択され、平成15年度までに終了した84課題の主任研究者による自己評価をもとに、現在までの成果の総括と今後の研究についての提言を行った。（調査の詳細については樋口分担研究者報告書に記載。）

収集された自己評価のうち、精神医学における心理・社会学的研究15課題の研究業績、主任研究者の自己評価に対する見解を4項目に分けて記載する。

C. 研究結果と考察

1) 学術的観点からの評価

本領域での学術研究は、すでに確立した疾患を対象として、その発症、経過、治療に関する社会心理的要因や治療法の検討、また引きこもりや自殺などの社会現象を含めた精神疾患の実態調査や行為についての実態調査、また精神疾

患全般の疫学調査、倫理問題の検討などが含まれる。これらの学術的意義を同じ視点で評価することは難しいが、信頼に足るノイエスが出ているか否かで考えると、15件中6件であり、やや不十分なものが3件、ノイエスを追求していない研究が6件ある。ただし最後の6件の主旨は臨床モデルやシステムの研究であり、既存の知見の有効な組み合わせ、活用であるから、このことによって研究成果を評価することは必ずしも適切ではない。ノイエスの多くは有病率などの臨床疫学的なものである。WHOによる世界共通プロトコルを用いた精神疾患の疫学調査、restless legs、高機能自閉症の有病率調査、重度身体障害者施設の25年にわたる収容児童の経過研究、1000例を目標とした救急外来における自殺未遂例の調査など、貴重なデータが含まれる。日本国内での研究水準に照らした場合、これらは他では報告のない研究であると同時に、研究班の枠組みを活用した多施設共同研究が多く、十分に研究の主旨を生かした成果を挙げていると考える。うち4件は国際的にも学術的に通用する研究と思われるが、そのうちの1件が有病率調査、2件が睡眠、1件が児童であり、分野によって学術水準に差が認められるが、最終的には未提出の資料の検討が必要である。今後、この分野での研究水準を向上させるために

は、対象サンプルの偏りの是正、経過研究の促進、生物学的変数を含めた包括的デザインの推進が考えられ、統計的な臨床疫学研究者の助言制度などが有効と思われる。

2) 行政的観点からの評価

15件中9件が何らかの行政的課題と結びついて発足しており、政策立案に有効なデータや提言を提出しており、この面での貢献度は高い。引きこもり研究では初の公的ガイドラインが作成され、全国の公的医療機関、相談施設に配布された。睡眠研究は健康日本21にも示されている、睡眠の問題を抱えている人の減少や睡眠補助品使用者の減少の目標値達成のための、睡眠保健に関する知識の普及啓発に大きく寄与している。知的発達障害の研究は保育研修会初級コース、上級コース、学校教員対象の発達教育研究会に発展し、さらに地方公共団体の援助を受けて事業化された。また各種有病率調査は政策立案のための重要な基礎データであり、自殺研究からは都道府県等の行政職員を対象とした自殺予防対策マニュアルが作成された。重症時施設の経過研究は世界中で日本にしか存在していないとされるこの種の施設の行政的な意義付けを検討する上で貴重な資料である。高度自閉症研究は発達障害の判定基準の根拠を与えている。

このように具体的な行政課題に直結し、行政現場の施策、制度に還元される研究が多く、また引きこもりや自殺などの現象を医学的に分析、検討していることは社会不安を軽減する上でも意義があり、総じて行政的な貢献度は高いと考えられる。

3) 医学、医療への貢献度

本研究領域では疾患についての根本的な治療

法を探るというよりは、臨床知見や資源の有効な活用と配分を通じて治療効率を高めるとともに、医学的病状の改善に加えて社会的な予後を改善するという形での医療貢献が期待される。睡眠研究の成果は厚生労働省による平成14年度の健康づくりのための睡眠指針作成にも大きく取り上げられた。睡眠覚醒リズム障害や夜間異常行動を伴う痴呆老年者に対する高照度光療法の有用性について、医療者への認識が高まった。また restless legs の有病率が明らかになり、臨床診断の精度が向上すると考えられる。児童精神医学では研修会、ガイドラインを通じて他職種の連携が促進され、発達障害児童の一部が社会的に阻害され、触法行為に至ることが予防されるものと期待される。重症児施設では入所者の高齢化・重症化が進んでおり、施設サービスの多様化の課題に対して、25年の経過研究は貴重である。自殺予防については、行政マニュアルを通じて、医療担当職員の活動向上に貢献したと思われる。またいのちの電話活動の再編成を通じて、実際に山梨県における自殺者数の減少を見ている。精神医療全般における日本で初のエキスパートコンセンサスガイドラインの制定は、臨床に大きく貢献するものと思われる。

このように総体として臨床医療への貢献は高いと考えられ、特に自殺者数が実際に減少するといった成果は貴重である。他方、ごく少数例の知見から一般論を断定する研究が見られていること(1件)、提案されたガイドラインやシステムの一部には根拠となる evidence がなく、その有効性の検討がないことは今後の課題である。

4) 今後とりくむべき課題

精神医学は漠然と生物、心理、社会の3要因に分類されているが、これらが相互に関与して

いることは自明である。今回、主として社会心理学的な研究を評価したが、基本的には臨床疫学研究を枠組みとし、ある疾患や社会現象の有病率（頻度）や経過、修飾因子の解明、医療の質の向上、社会的予後の改善などを追求すべきと思われる。

精神疾患は医療のみならず、社会、司法的な処遇も常に大きな関心事である。また医学的予後が必ずしも社会的予後に直結しない。その意味で、狭義の医療研究だけではなく、社会制度、行政、司法、人権・倫理などの課題についても研究を進めるべきである。ただしこうした研究は、国内の目下の課題への対応が優先されるために、学問的な基盤が弱い場合があることは否めない。諸外国では、豪州の精神医療システムは *olanzapine* を初期投与し、そのデータを中央機関が一元管理し、効果と副作用をモニターするという臨床や栗研究を基盤として成立している。このように科学の成果を行政に的確に反映させることが、今後益々必要である。

今後の発展のためには、まず臨床疫学の学問的な水準を向上させる必要がある。そのためには、統計的な疫学研究者を班員に含めることや、研究によっては生物学的変数を含め、包括的な評価を求めることが望ましい。国際的には臨床疫学研究は数多く行われており、今回、WHO のプロトコルが採用されたように、交際共同研究を推進するという方向も模索されるべきと思われる。

また、対象疾患に若干の偏りがあると思われる。代表的な疾患について、今後研究されるべき課題をある程度リストアップしておく必要があるのではなかろうか。また心理社会的な手法は、単に精神疾患にのみ適用されるべきではなく、医学的に難治とされる神経疾患についても同様に適応されるものである。特に家族の問題は、移植医療なども含めて、検討されるべきである。

具体的には、研究対象として「疾患、社会現象、行政課題（司法含む）」といった大枠と、方法論として「広域の疫学調査、やや狭い包括的な疫学調査（縦断研究含む）、システム・ガイドライン研究」といった大枠を念頭に置き、遅れている領域がないように意識をする必要がある。また *evidence* に基づかない提言、ガイドライン等については、その有効性を検討するための方法論の整備が必要である。

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(予定も含む)

なし