

-こころの健康科学研究のあり方に関する研究-

神経疾患の基礎研究のあり方に関する研究

分担研究者 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

---

### 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。）

調査対象となった課題のうち、神経疾患の基礎研究18課題の研究業績、および回答が寄せられた14編の自己評価に対して、評価者の見解を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

18課題を研究者の所属別に分類すると、厚生労働省ナショナルセンターが6件、大学医学部基礎系部門が7件、臨床系部門が3件、薬学部が2件であった。それぞれの扱うテーマには広がりがあり、一律に論じることは不可能である。

しかし、提案されたプロジェクトに沿って、国際的に見てもきわめて高いレベルの成果があったプロジェクトは、ナショナルセンターでは5件(83.3%)、医学部基礎系では2件(28.5%)、臨床系部門0件(0%)、薬学部0件(0%)であった。期間内での成果が期待されたレベルに達しなかったプロジェクトは、ナショナルセンターでは0件(0%)、医学部基礎系では2件(28.5%)、臨床系部門2件(100%)、薬学部0件(0%)であった。なお、自己評価を提出しなかった4件はすべて医学部基礎系であった。この結果から読み取れるのは、ナショナルセンターでは「こころの健康科学」の研究課題を中心的プロジェクトとして位置づけて、その研究に即した体制を組んでいるということである。一方、良いアイデアを持ち、優れた提案を実行できても、プロジェクトを遂行する能力、意欲、またはサポート体制の何かに問題がある例も見受けられる。しかし、全体としては、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上がっているため、プロジェクトの選定に大きな問題はなかったと言える。

アルツハイマー病に関連するプロジェクトは6件あったが、そのいずれもが野心的で学術的にもレベルの高いものであった。非常に競争の激しい分野であることを反映して、いずれも研

究期間内にインパクトの高い論文を発表しており、それらは日本の研究レベルの先端を示すものである。また、アルツハイマー病以外の神経変性に関するプロジェクトも、おおむね充実しており、特にユビキチンシステムの分子病態解明と治療法開発に関する研究では、トップクラスの成果が上がっている。成功したプロジェクトに共通する点として、リーダーの高い能力、優れたテーマの選定とアプローチの方法、研究チームの体制がしっかりしていること、などがあげられる。臨床系部門の研究については、短期間で成果を出すことが難しい内容であるが、分配された研究費にふさわしい業績はあがっていないように見える。プロジェクト研究で成果を上げるには、研究体制やテーマの選定の見直しが必要と考える。

## 2) 行政的観点からの評価

「心の健康」に関する研究は現代科学のフロンティアであり、世界的に激しい競争が繰り広げられている。それは知財ひいては国富を確保しようと言う競争でもあり、米国の一人勝ちにならないように、他の先進各国が気に病んでいるところである。このような状況では、国際競争で勝ち残れるような優れた研究者を育て、その研究を支援して成果を上げさせることが国策として重要であると考えられる。「心の健康」に関する研究は多岐にわたるが、厚生労働省が「疾患の克服」を目標に据えたプロジェクトに大型予算をつけていることは、優れた行政的判断であると考えられる。

心の健康や脳の病気の研究については、国民一般の関心もきわめて高く、国内に優れた研究を遂行する頭脳集団が存在することは、行政的にも重要である。すなわち、内外での研究の動

向を把握し、的確に評価できる人材を育て活用することによって、国としても国民に正しい情報を与えられ、世界の変化にも正しい対応ができるようになる。そのためには、個人の立案による重要なプロジェクト研究にまとまった予算をつけることが重要である。

アルツハイマー病の研究については国民一般の関心もきわめて高く、得られた成果は新聞、マスコミなどを通じて紹介されている。酸化ストレスやERストレスが神経細胞死に関連することは、こころの健康科学の成果の一部であり、近年かなり広く理解されるようになってきた。それらを通じて、国民が厚生労働科学の内容に触れ、正しい理解を持つことができる。そういう意味で、行政的な貢献も充分にあったと考えられる。

## 3) 医学、医療への貢献度

こころの健康科学のような大型基盤研究では、大胆な仮説や予測のもとに研究を進めることが多く、短期間で医学や医療に直接に結びつくような成果をあげることはなかなか難しい。しかし、グルタミン酸受容体コ・アゴニスト療法の開発では、抗結核薬であるDサイクロセリンを、適応外使用で脊髄小脳変性症の治療薬として導入するなどの具体的な成果があがっている。また、神経細胞死に関連する基礎研究のなかから、細胞死の予防に役立つ候補物質や将来の治療戦略が浮かび上がってきており、長い目で見れば医学、医療に貢献することは確実と思われる。これらの成果はナショナルセンターや大学基礎系部門であがっているが、臨床系部門の研究が、むしろ治療に関係ない方向に向いている点が懸念される。研究代表者が多忙なため十分研究の方向づけができていない可能性があり、研究代

表を若手の助教授クラスにするなどの体制の調整が必要かもしれない。

#### 4) 今後とりくむべき課題

こころの健康科学に限らず、現代の科学一般において、研究対象となる領域はきわめて広大である。しかし、日本の国情を考えた場合には、これまで日本で業績のあがっている分野を核として、それに関連のある分野を重点的に支援する必要があると考えられる。このような取り組みは、シナジー効果を産み、限られた予算、人的資源を活用して最大限の成果を産むことに通じる。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な基礎研究（助教授、室長クラスの提案によるものも重要）を積極的に取り上げるべきである。

こころの健康科学の対象疾患を解決するための基本的な基礎科学として、生化学、分子生物学、遺伝学、病理学などが重視されてきたが、免疫学に対する認識が不足しているように感じる。歴史的には神経科学と免疫学は独立して発

展してきた経緯があるが、近年では神経系と免疫系が共通した分子を利用し、両システムが双方向性に交流することが広く認識されている。例えば多発性硬化症における免疫療法の開発、遺伝性神経疾患に対する遺伝子治療に付随する免疫応答の制御などは、優れた免疫研究者でなければ遂行できないものである。今後 **immunology-driven neuroscience** に関連した優れた課題も、より積極的に取り上げ、この新しい領域で、次世代を担う人材を育てるような配慮が必要であると考ええる。

#### 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-  
精神疾患の生物学的研究の方向性に関する研究

分担研究者 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

### 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、精神疾患の生物学的研究19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

統合失調症の生物学的研究は、覚醒剤やNMDA受容体遮断薬(PCPなど)によって統合失調症類似の症状が惹起されることから、これらの物質を利用した薬理学的アプローチが成果をあげている。NMDA受容体のco-agonist結合部位（グリシン結合部位）を刺激するD-セリンが統合失調症症状の改善に有効であることが示

唆されていることから、D-セリンの脳内での発現やその調節メカニズムについて世界に先駆けて解明した研究は、NMDA受容体やそのシグナル系を標的にした新たな治療薬を開発する上で重要であり、学術的にも高く評価できる。また、覚醒剤やPCPの投与に対して発達依存的に応答する遺伝子を同定し、その一部は覚醒剤依存症や統合失調症でみられる逆耐性現象の成立に重要な役割を果たしていることを見出した研究も興味深い。さらに、逆耐性現象においてドーパミン過剰遊離が発症脆弱性の中核となることを示した研究も一定の成果である。覚醒剤依存の遺伝子解析研究により、発症や予後に関わる可能性のある遺伝子も見出されており、これが確認されれば統合失調症の発病脆弱性の解明にも示唆を与えることから学術的意義が高いものとなる。探索眼球運動を用いて統合失調症を中核群と辺縁群に類型化し、中核群の診断に有用である診断装置を開発した研究は、診断精度も高く、医学・医療への貢献となるのみならず学術的に高く評価できる。

気分障害においては、母子分離などの早期の環境要因によって成熟期の神経新生が減少し、神経新生などに関与する分子も発現が低下していることを示した研究は、養育環境が成人期のうつ病などの精神疾患を惹起する分子メカニズ

ムの一端を解明するものであり、学術的な価値が高い。近年、うつ病の病態において上述の神経新生や、それに関連する CREB などの細胞内情報伝達系に関わる分子に関する研究がトピックとなっている。うつ病死後脳において AC 活性・PKA 活性の低下、リン酸化 CREB の減少、PLC 活性と細胞内 Ca<sup>2+</sup>動員の増強などを明らかにし、抗うつ薬の投与による遺伝子発現の変化を明らかにした研究は、新しい仮説に基づいてうつ病の分子病態を探るものであり、学術的な価値が高い。うつ病死後脳を形態学的・病理学的に検討し、BA9 野の皮質第 2 層における小型神経細胞の密度低下が若年初発の気分障害の脆弱性要因となり、いっぽう、前頭前野の炎症性の血管病変が高齢初発うつ病の要因となる可能性を示した報告は、一般に「機能性精神疾患」に分類されるうつ病の「器質的変化」を同定しようとするものであり、学術的に高く評価できる。インターフェロンがうつ病を惹起することは医療現場においてよく知られている事実であるが、インターフェロンによって海馬の神経新生が阻害され、それが HSP70 誘導体物質によって阻止されることを見出した研究は、医療への応用が期待でき、学術的な意義も大きい。脳磁図や fMRI などの機能的脳画像によるうつ病の脳機能障害の研究でも一定の学術価値のある成果が得られている。がん患者の PET 所見による前方視的研究では、将来うつ病を発症する群では、発症前から左 BA9 野などの機能低下が見られることを示した研究は学術的にも評価できる。抗うつ作用や神経保護作用があるステロイドが神経細胞で合成されることを示した研究は学術的意義が非常に高い。

双極性障害において小胞体ストレスに関与する遺伝子に変異があり、それによって発病脆弱

性が形成されている可能性を示した報告は、*Nature Genetics* 誌に掲載されたこともあり学術的価値が極めて高い。なお、機能性精神疾患の遺伝子解析研究においては、ゲノムサンプル（株化細胞）の収集と共に、関連がある可能性のある遺伝子の同定がなされつつあり、今後のさらなる発展が期待でき、学術的な意義も大きい。

睡眠や生体リズムの研究は、近年、時計遺伝子やその分子メカニズムが次々に見出され、世界的にもめざましい発展が遂げられている分野であるが、「こころの健康科学」によって行われたわが国の研究の成果は、こうした世界の超一流の研究に肩を並べ、学術的に非常に優れた研究として評価できる。特に、生体リズム発振機構とリズム障害の分子基盤に関する基礎的研究や、睡眠誘起物質であるプロスタグランジン D2 をめぐる分子生物学的研究は学術的に高く評価される。臨床的研究では、生体リズムの測定法の開発やリズム障害患者を対象とした遺伝子解析などが始められている。遺伝子解析においてはメラトニン受容体の遺伝子多型を見出すなど、学術的に一定の評価ができる。

心身症の研究では、過敏性腸症候群の研究により、腸―脳反応においてヒスタミンが関与しており、内臓刺激により視床、前帯状回などの局所脳血流量が増加することなどを示した動物実験、ヒトの PET 研究などによる一連の研究成果は学術的価値が高い。

## 2) 行政的観点からの評価

統合失調症の生涯罹患率はおよそ 1% であり、わが国では約 70 万人が治療を受けている。入院患者数 (21 万人) はあらゆる病気の中で最も多く、全科入院患者数の約 15% に相当する。平均

在院日数が非常に長い（424日、平成10年）ことも大問題である。統合失調症の多くは成人早期までに発症し、慢性一進行性に経過し、社会的・職業的機能が病前の状態に復することは少なく、10～15%の患者は自殺する。統合失調症による国民の経済損失は莫大であり、国民医療費の2.9%（8500億円、平成10年）がこの疾患の治療に費やされており（直接的経済損失）、職業的機能障害などによる間接的経済損失は、医療費の4倍以上と見積もられている。このような現状であるのは、統合失調症の根本的治療や発症予防法がないためである。従って、統合失調症の生物学的本態を解明し、生物学的指標や新たな治療薬や予防法を開発することは厚生労働行政上、極めて重要である。そのような観点から、「こころの健康科学」による研究によって統合失調症の新しい治療薬の開発（特にD・セリンなどNMDA受容体のシグナル増強効果をもつ薬物の開発）に関する知見や探索眼球運動による診断指標の開発などが行われた点は行政的に評価できる。しかし、この疾患が与える国民の損失に比べるといまだに研究成果が乏しい。画期的な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。

覚醒剤などの薬物依存は第3次乱用期が続いていることもあり、青少年の健全な育成という観点からも、薬物依存に対する対策を講じることは、厚生労働行政上の重要な課題である。逆耐性現象成立のメカニズムがわかれば、その治療の開発に役立つため、その研究成果は、行政的な観点からも評価できる。

近年、自殺者数が増加しており、年間3万5000人にも達している。その多くは気分障害に罹患しており、自殺や気分障害による経済損失、健康寿命の喪失はやはり莫大である。抗うつ薬市

場が世界の薬物市場の最上位にランクされることからわかる通り、気分障害の本態を探り、生物学的指標やより効果的な治療法を開発することは厚生労働行政上、極めて重要な課題であるだけでなく、新薬開発競争においてわが国が優位な立場を築く上でも重要である。そのような背景のなかで分子生物学的研究、画像解析などによって、気分障害の本態が明らかになりつつある点は一定の評価に値する。小胞体ストレスが双極性障害の発病脆弱性要因である可能性を示した研究はインパクトも高く、マスコミにも広く取り上げられ、行政的な価値も高かったといえる。しかし、気分障害に基づく国民の苦悩、経済損失の大きさなどから鑑みれば、いまだに研究成果は不十分であると言わざるを得ない。気分障害の本態を解明し、より効果的な診断、治療法の開発のためには、さらに大幅に研究を推進していく必要がある。

睡眠障害の頻度は非常に多く、また、24時間社会といわれる現代において睡眠の質は生活の質や健康寿命に大きく影響を与えることから、睡眠や生体リズムの研究においてめざましい成果が得られている点は行政的観点からみて高く評価される。

心身症の研究も非常に頻度が高いこともあり、一定の成果を得たことは行政的観点からも評価に値する。

### 3) 医学、医療への貢献度

NMDA受容体を標的にした分子メカニズムの解析に関する研究は、統合失調症の新しい治療薬の開発において最も期待されている分野である。事実、D・セリンやその類似作用をもつ物質は臨床応用されつつあることもあり、医療への貢献度は高いといえる。探索眼球運動を用い

て統合失調症を中核群と辺縁群に類型化し、中核群の診断に有用である診断装置を開発した研究は、臨床に応用されることになれば医学・医療への貢献が大であるといえる。しかし、そのためには、今後開発者だけでなく、多数の施設での検討がなされる必要がある。逆耐性現象の分子メカニズムの解明に関する成果は医学的に評価できるが、医療への実質的な貢献となるにはさらなる研究の積み重ねが必要である。

気分障害に関しては、早期の養育環境が与える神経新生への影響や神経新生に関する遺伝子発現が低下していることを示した研究は医学的に高く評価できる。創薬標的分子を探索する上で重要な知見ともなり、その点では医療上の価値もある。うつ病死後脳において情報伝達系の異常を明らかにした研究は創薬標的分子の探索の観点から今後医療上の貢献につながることを期待できる。インターフェロンによる海馬神経新生阻害を示し、それを HSP70 誘導体物質が阻止することを見出した研究は、医学的意義が高いうえ、治療上の示唆を与えるものであり、医療に貢献するものである。うつ病死後脳を詳細に検討し、その病理学的検討を行った研究は、今後脳画像研究における診断や治療経過判定などの指標の確立に有用な情報を提供するものであり、医学・医療上の貢献となるものである。

また、がん患者の PET 所見による前方視的研究において、将来うつ病を発症する群は発症前から左 BA9 野などの機能低下が見られることを示した研究は、医療への応用価値がある知見である。双極性障害において小胞体ストレスに関与する遺伝子に変異があり、それによって発病脆弱性が形成している可能性を示した報告は、医学的に極めて価値が高いものであるが、医療への応用に関してはさらなる研究を要する。

PET, SPECT, fMRI, MEG, NIRS などの多様な画像撮影モダリティを用いて機能性精神障害の機能異常を定量化する試みは、一定の成果が得られており、これを臨床現場において診断や経過観察の指標として用いる基礎を提供するものであり、医学、医療に直接貢献する可能性がある。また、最適な経頭蓋磁気刺激法を行うための基礎的研究成果も医療に対する貢献となる。

睡眠や生体リズムの研究では、時計遺伝子やその分子メカニズムの解明、睡眠誘起物質であるプロスタグランジン D2 の基礎研究は、医学的にも価値が高いものであり、今後の臨床研究にも多大な示唆を与えるものとして高く評価できる。臨床研究として、生体リズムの測定法が開発された点は、医療上の重要な貢献であろう。リズム障害患者を対象とした検体の収集や、それに基づく遺伝子解析などの研究は、リズム障害の本態を解明し、画期的な治療法の開発に結びつく可能性がある。従って、今後の継続的な検体収集や詳細な遺伝子解析が待たれるものの、その基礎を築くものとして貢献している。

心身症は医療場面で非常によく遭遇することもあり、心身症に関して得られた知見は、今後医療に応用される可能性のある示唆に富むものである。

#### 4) 今後とりくむべき課題

##### リサーチリソースの構築、遺伝子解析研究、システム生物学的アプローチ

精神疾患の多くは、遺伝的要因が関与することから、その原因を解明するためには発病に関与する遺伝子の解明が鍵となる。遺伝子を解明する研究は、遺伝子発現解析からゲノム検体を用いた遺伝子解析研究などによって行われてきているが、今のところブレークスルーとなる所

見が少ないのが現状である。しかし、今回レビューした研究の中には遺伝子解析を主な研究戦略にしたものは1つしかない。

遺伝子解析においては、成因異種性の問題やポリジーンの問題、表現型の定義の難しさの問題などがある上、これまでに検討されてきた遺伝子がいまだにヒト全遺伝子のごく一部に過ぎないという問題がある。これらの問題を克服するためには、非常に大きなサンプルを集めるとともに、質の高い臨床情報や中間表現型に関する情報を取り入れた解析が必要となる。また、ヒトゲノム全域を網羅する解析が必要となろう。治療への反応性とゲノム情報との関連を探るオーダーメイド医療の開発も視野に入れる必要がある。

以上を効率的に行うためには全国の研究施設が共同してサンプル収集を行う体制作り（これについてはある程度準備が進んでいる）に加えて、研究者の必要に応じて検体を供給できる公的なリサーチリソース（バイオリソースバンク）の構築が必要である。近年、文部科学省を中心に200億円規模でオーダーメイド医療実現化プロジェクトがスタートし、5年間で30万人のDNAやその血漿を収集する計画が始まっているが、その対象疾患の中に代表的な精神疾患は含まれていない。従って、「こころの健康科学」などの資金によってリサーチリソースを整備していく必要がある。なお、そのようなゲノムバンクの基盤となるような研究は既にこれまでの「こころの健康科学」でも行われているものの、今後はさらに大規模に展開していく必要がある。その中で、血漿サンプルの収集、RNAサンプルの収集なども同時に行うことができ、それらはポストゲノムのトランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームなど将来のシステム生物

学的アプローチを可能にする貴重な研究資源となる。なお、精神疾患を研究する場合、その研究資源として死後脳の収集も重要である。

#### 生物学的マーカーの確立

精神疾患の多くは、現在のところ、臨床で用いられる生物学的マーカーが殆どないのが現状である。しかし、脳画像研究や生理学的研究（例えば上記統合失調症における眼球運動）、神経内分泌学的研究（気分障害やストレス関連障害における視床下部一下垂体—副腎系など）、タンパク質発現量などの所見の中に、診断や類型化、治療経過の判定などに一定の有用性を認める知見は沢山ある。特に、1）画像解析は、近年進歩が著しく、今後益々発展することが見込まれるため、病態生理を解明するオリジナリティーの高い研究が推進されるべきである。また、2）システム生物学的アプローチによる網羅的解析（トランスクリプトームなど）による生物学的指標の確立に関する研究が推進されるべきである。

なお、生物学的指標を臨床応用するには、個々の研究者が開発したオリジナルな方法をそれぞれ研究するだけに留まらず、多施設で共同して多数のデータを収集し、感度や特異度の測定、試験の標準化などを行う作業が必要になる。しかし、この多施設での共同作業がなされていないために、実際に臨床で用いられるところまでに至っていない。今後はこのような実用化に向けた多数データの収集と標準化の作業をしていく必要がある。

ただし、このような共同作業は、上記のリサーチリソースの整備とともにグループ研究として位置付けられ、「こころの健康科学」でなく、精神・神経疾患研究委託費などのような研究費



を充てる方がより適切であるかもしれない。この点は今後、議論が必要である。

### 疾患モデル動物の作成

遺伝子改変、環境要因の負荷、薬物への暴露などによる疾患モデル動物の作成は分子メカニズムの解明や創薬標的分子の探索に欠くことができない。遺伝子改変に関しては、コンディショナルノックアウトやRNAiを用いた局所的遺伝子ノックダウンなどの新しい方法が今後主流になると考えられ、そのような方法論を採用している研究が推進されるべきである。また、ヒト以外の霊長類を用いた研究は今回レビューした「こころの健康科学」の研究には殆どみられなかったが、精神疾患のモデル動物作成においては、げっ歯類に止まらず霊長類を用いた研究が推進されるべきであろう。さらに、精神疾患の動物実験を行う場合、動物の「精神症状」をよりの確に評価するための行動解析法に関する研究を深める必要がある。

このような疾患モデル動物を作成した上で、システム生物学的アプローチを行い、創薬標的分子を探索する研究を推進するべきである（上述の母子分離を用いたうつ病モデルの研究ではこの方法を用いている）。

### その他

睡眠や生体リズムの研究については、その基礎的研究はわが国が世界の第一線の研究に肩を並べる成果を出しており、今後も継続して発展することが見込まれる。しかし、臨床研究は基礎研究に比べるとやや遅れをとっているように思われ、「こころの健康科学」においては、リズム障害などの患者に対する臨床的研究をより推進すべきであろう。

心身医学の研究は全人的医療を行ううえで非常に重要であり、医療全体の問題としてその生物学的解明はもっと推進されなければならないであろう。また、摂食障害などは頻度も高く、重大な機能障害を来し、健康寿命の喪失が大きい。今後解明されるべき重要な研究課題である。

### **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

分担研究報告書

-こころの健康科学研究のあり方に関する研究-

死後脳の研究利用の整備に関する研究の現状と課題

分担研究者 有馬邦正 国立精神・神経センター武蔵病院 臨床検査部長

研究要旨：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。研究方法：日本でブレインバンクを公称している機構と、日本神経病理学会など関連学会のブレインバンクに関する活動を調査した。結果：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。病理臓器および病理標本を管理する自施設での使用は、「信託（trust）」の概念をもとに実施できる。しかし、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。国内に多数存在する institutional brain repositories がブレインバンクを公称しないのは、このような事情によると推察される。institutional brain repositories の情報の把握とネットワーク化が必要である。まとめ：ブレインバンクの普及のためには、インフォームド・コンセントからバンク検体の精度管理、外部機関への検体提供など運営の全般にわたるシステムを確立する必要がある。また、ブレインバンクに関する国民の理解を深めるための啓発活動が必要である。長期的には生前同意登録を導入する事が望ましい。

**A. 研究目的**

神経変性疾患、神経難病、および統合失調症などの慢性神経・精神疾患の治療法の開発には、中枢神経系における病態機序の解明が欠かせない。近年の神経科学の進歩により、これらの疾患に関与する可能性のある多数の分子が発見されている。一部の疾患ではモデル動物が開発され、病態解明を目指した研究が行われてい

る。

しかし、ヒトの中枢神経疾患では、実際に病気になる脳組織を用いる研究過程が欠かせない。慢性神経・精神疾患の研究資源は、剖検時に得られる脳組織が実質的には唯一の供給源である。欧米では1980年代以降多くのブレインバンクが活動しており、基礎医学研究者に剖検脳組織を提供している。更に、患者本人が

生前から「自分の死後に自分の脳を研究に提供する」という意思を表示し登録する「生前同意登録制」が欧米のブレインバンク運営の基盤となっている。

日本でも1990年ごろから神経病理担当者が脳組織の凍結保存作業を営々と続けてきたが、これまで十分に組織化されることがなかった。その結果、日本にはブレインバンクに相当する機構はわずかし活動していない。

本研究は日本でブレインバンクを運営する際に必須である、倫理面に十分配慮したブレインバンクの運営方法とシステムを調査研究することを目的とする。

## B. 研究方法

日本でブレインバンクの名称のもとに活動しているバンクを調査研究した。また、日本神経病理学会など関連学会のブレインバンクに関する活動を調査した。

## C. 研究結果

### 1. ブレインバンクのバンキング活動に関する調査

(1) 日本でブレインバンクの名で活動している組織で、十分な資料を入手することが出来たのは以下の3組織であった。各バンクの特徴を記載する。

精神疾患死後脳バンク：1997年に開始され、福島県立医大神経精神医学教室に事務局を置く。統合失調症などの精神疾患と正常対照者のブレインバンクである。原則として半側を凍結している。患者会や賛助団体との協力関係の元に日本で最初に生前同意登録制を導入した<sup>1)</sup>。

東京都高齢者ブレインバンク：東京都老人医療センターと東京都老人総合研究所の協力の下に1999年に創設された。アルツハイマー病、

パーキンソン病関連疾患、嗜銀顆粒性痴呆、脳血管障害、正常対照などを含んでいる。原則として半側脳を凍結しており、半側凍結は418例、部分凍結は1518例である。母体は1972年以降の東京都老人医療センターの連続剖検例であり、この時代からのパラフィンブロック脳は6700例である。老人のブレインバンクでは日本で最大であると推測される<sup>2)</sup>。

福祉村ブレインバンク：医療法人さわらび会福祉村病院と長寿医学研究所を基盤とする。1990年の開設以来300例の凍結保存があるという<sup>3)</sup>。

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。

(2) ブレインバンクに準じる組織として、1997年から国立病院・療養所の神経・筋疾患政策医療ネットワーク参加病院が個々の施設に凍結保存する剖検病理検体をデータベース登録する“リサーチリソースネットワーク（RRN）”を構築してきた。RRNには1074例が登録されており、上位5疾患は、筋萎縮性側索硬化症、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、多系統萎縮症である。頻度の高い精神疾患・神経疾患をおおむね網羅している。

### (3) 関連学会の調査

日本神経病理学会では1997年にブレインバンク検討委員会を設置し諸外国の運営状況を調査した。その後、ブレインバンク実施委員会が設置され、インフォームド・コンセントの雛形を提示した。また、ブレインバンクの精度管理の基盤である神経病理診断基準の提示を決定した。

### 2. 研究使用のためのインフォームド・コン

セントに関して

剖検脳組織はご遺体の一部であり、死体解剖保存法に従って適切に保存される必要がある。また、バンク化と研究への使用に際しては十分なインフォームド・コンセントが前提となる。研究内容はゲノム解析研究を含むことから、

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を充たしている必要がある。

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ともゲノム解析研究を特定して同意を得ており、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に対応している。東京都高齢者ブレインバンク、福祉村ブレインバンクとも病理解剖と研究使用について一括して同意署名する書式であった。

RRNの同意書書式では、死体解剖保存法に従った病理解剖への同意、DNA診断に関する同意、医学研究使用に関する同意、の3項目に分かれている。これは遺族の同意の範囲について選択肢を広げる点で有意義であるが、署名する箇所が増え煩雑となる。

### 3. ブレインバンクの研究活動

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とも、バンク組織自体で研究活動を行っている。また、東京都高齢者ブレインバンクと福祉村ブレインバンクでは、倫理審査の上で共同研究の形で他施設にバンク化された検体を提供していた。RRNでも同様な共同研究活動が行われていた。

## D. 考察

### 1. ブレインバンクのバンキング活動に関して

バンキング活動は各施設で活発に行われていた。各バンクの保管する検体は、精神疾患、老年期脳障害、精神・神経疾患などそれぞれ特

徴があった。

病理検体の帰属については、「病理臓器および病理標本は検体由来者や家族から病院長もしくは施設長が信託 (trust) を受け、病理医は二者の管理権と使用权を得る。」(日本病理学会倫理委員会報告, 2004年) という見解がある<sup>1</sup>。これに従うならば、病理臓器および病理標本を管理する自施設での使用は、「信託」をもとに実施できる。しかし、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。

国内に多数存在する institutional brain repositories がブレインバンクを公称しないのは、このような事情によると推察される。近年の剖検数の減少に伴い、一施設では研究に必要な症例数を確保できないことが予想される。institutional brain repositories の把握とネットワーク化が必要である。

ブレインバンクでは、保存された検体の精度管理が欠かせない。新しい疾患の発見あるいは独立に伴い、保存検体を再検査し、診断・分類を更新する作業が常に必要である。遺伝子診断・解析を含む精度管理のための検査は、バンク固有の研究活動であると考えられる。

### 2. 研究使用に関するインフォームド・コンセントに関して

医学研究に関する各種の倫理規範の整備に伴い、インフォームド・コンセントの書式は改訂されてきた。平成13年4月に施行された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」には、組織バンクと剖検組織を対象とすると考えられる記述があることから、ブレインバンクの運営に際して準拠することが出来る。医学研

究への使用を前提とするブレインバンクでは、死体解剖保存法に加えて「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を充たすインフォームド・コンセント書式が既に準備されている。

しかし、平成13年以前の同意書では、「死体解剖保存法による病理解剖への同意」（いわゆる“C群試料等”に該当）、あるいは「ゲノム解析研究を記載しない研究使用に対する同意」（いわゆる“B群試料等”に該当）による登録組織が相当数ある。これらの組織は基本的にはその同意の範囲内で使用することは問題がない。しかし、ご遺族に連絡して、ゲノム解析を含む研究に使用するために再同意を得る作業をすることも必要である。

### 3. ブレインバンクに関する国民の理解の推進と啓発活動

患者の死亡に際して、死因の解明と疾患の診断を主目的とする病理解剖の承諾が得られるかどうかは、「医師-患者の信頼関係」が出发点である。しかし、不特定の医学研究使用や他施設との共同研究に使用することへの同意は、「医師-患者の信頼関係」をはるかに超えた事態である。バンク運営者側の十分な説明と、ご遺族のバンクの意義についての正しい理解があって初めて研究使用の同意を得ることが出来る。

患者死亡時には遺族は悲しみにくれており、バンクについての正しい理解を得ることが必ずしも容易ではない。そこで、平素からの一般国民に剖検の重要性と医学研究のためにブレインバンクが必要であることを理解していただく啓発活動が必要となる。

また、バンク活動を推進するには精神疾患死後脳バンクのように生前同意登録制を導入することが良いと考えられる<sup>5, 6</sup>。

### E. 結論

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。

大学医学部病理学教室や病院病理部を基盤として剖検脳組織は保存されている

(institutional brain repositories) にもかかわらず、ブレインバンクを公称する施設は極めて僅かである。これは、ブレインバンクが一般国民だけでなく病理学研究者の間でもまだ十分浸透していないこと、およびブレインバンクの管理運営方法が確立していないためと推測される。

死体解剖保存法や病理解剖指針（昭和63年11月7日）を遵守し、医学研究に関連した各種倫理指針に従ってブレインバンクを運営することが可能であるので、ブレインバンクの管理運営システムを整備・確立することが必要である。

ブレインバンクの発展のためには国民の理解が必要であり、啓発活動が欠かせない。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。

### 参考文献

- 1) 丹羽真一, 精神疾患研究のための系統的ブレイン・バンクネットワークの設立. 精神神経誌 104: 152-157, 2002
- 2) 村山繁雄, 齋藤祐子, 文村優一ほか, 東京都高齢者ブレインバンクの創設. Dementia Japan 18:54-63, 2004
- 3) Akatsu H, Takahashi M, Matsukawa N et al. Subtype analysis of pathologically diagnosed patients in a Japanese geriatric

hospital. J Neurol Sci 196: 63-69, 2002

4) 日本病理学会会報, 第201号, 倫理委員会報告, p2-3, 平成16年10月

5) 有馬邦正, 生前同意性ブレインバンクの運営に関する法的・倫理的問題の研究。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) 平成15年度総括・分担研究報告書。平成16年3月

6) 有馬邦正, 日本におけるブレインバンクの現状と課題。こころの健康科学研究-現状と課題- 高橋清久編, 財団法人精神・神経科学振興財団, 東京, 2004

#### **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

### Ⅲ. 調査票

## 資料 1 : 調査票

脳科学研究主任研究者（平成 9～13 年度）

こころの健康科学研究主任研究者（平成 14～15 年度）

各位

前略

脳科学研究、こころの健康科学研究につきましては日頃ご協力いただきありがとうございます。

今年度のこころの健康科学研究において「こころの健康科学研究のあり方に関する研究」という班が立ち上がり、小生が主任研究者を務めさせていただくことになりました。当研究班の目的はこれまでの脳科学研究、こころの健康科学研究を総括し、今後どのような研究に取り組むべきかを検討することにあります。そこで、これまで主任研究者を務められた先生方のご協力をお願い申し上げます。

別紙のような自己評価票を用意させていただきましたので、研究班としての研究の概略、成果、社会（患者）への還元についてご記入いただければ幸甚です。3 年間ないし 6 年間の研究期間がありますが、この自己評価は最終年度の総合評価とお考えください。

なお、**publication** につきましては、研究課題に関連したもののみ限定してお知らせください。事務局で入手できたものに関しては最終報告書の **publication list** を同封していますので、その場合はこの研究課題の成果である論文に○印をお付けいただいても結構です。場合によっては、年度末の報告書に間に合わずその後に **publication** されたものもあると思いますので、それらも加えていただいても結構です。

以上、大変ご多忙とは存じますがご協力のほどよろしくお願い申し上げます。

草々

平成 16 年 10 月

こころの研究科学研究のあり方に関する研究  
主任研究者 樋口 輝彦



## 資料 1 : 調査票

主任研究者 先生

「研究課題名」について

1. 研究成果の概要
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
2. 研究成果の自己評価（その医学研究としての評価）
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
3. 研究成果の自己評価（行政的観点に立った場合）
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
4. この研究が具体的にどのような点で医学・医療に貢献したか
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
5. 研究論文について
  - ① 最終報告書の段階で、本研究費による研究と直接関係のあった論文（添付いたしました研究成果刊行表の中で、直接関係する論文に○印をお付けください）
  - ② 最終報告書以後に掲載された論文があればお知らせください。

ご不明の点は、事務局 [担当：沢村香苗 電話 042-341-2712 内線 3328 月・火・木・金  
e-mail: sawa·tky@umin.ac.jp] まで、ご遠慮なくお問い合わせ下さい。

## IV. 自己評価票

研究者氏名：木下専

研究課題名：セプチンフィラメントによるアルツハイマー病動物モデルの作成に関する研究

継続年数：1 年

### 1. 研究成果の概要

アルツハイマー病患者脳神経原線維変化に細胞骨格系 GTP 結合蛋白質セプチン (Sept2/Nedd5、Sept4/H5) が凝集していることを発見した (American Journal of Pathology, 1998)。この事実とセプチン蛋白質の重合性に基づき、セプチンフィラメントの凝集が神経原線維変化形成を促進するという仮説を立てた。これを検証すべく、Sept2 を強力なユビキタスプロモーター (CMV) および脳特異的プロモーター (CaM kinase II) で過剰発現するトランスジェニック (Tg) マウスの作成を試みた。いずれも高コピー数のトランスジーンがゲノムに挿入されたが、Sept2 蛋白質を高発現する系統が全く得られなかったことから、Sept2 の過剰発現による細胞毒性が推測された。次に、パーキンソン病に代表されるシヌクレイン病患者脳でみられる  $\alpha$ -synuclein を主体とする封入体に Sept4 が集積することを発見し、Sept4 が  $\alpha$ -synuclein フィブリルと相互作用してこれを不溶化することを培養細胞レベルで示した (Journal of Biological Chemistry, 2003)。次いで Sept4 ノックアウト (KO) マウスを作成し、異常形質の一部を報告した (Developmental Cell 2005 年 2 月号 in press および Neuron 投稿中)。また、神経変性・運動障害を呈する  $\alpha$ -synuclein(A53T 変異体) Tg マウスを Sept4KO マウスと交配することによる神経変性のレスキュー効果を検討中である。さらに、prion プロモーターを用いた Sept4Tg マウス系統も確立し、解析を開始したが、Sept4 が  $\alpha$ -synuclein を不溶化する生化学的特性は脳組織レベルにおいても確認された (未発表)。現在  $\alpha$ -synuclein(A53T 変異体)・Sept4 ダブル Tg マウスを作成し、レビー小体様凝集体形成の促進効果とシヌクレイン病病態における意義を検討中である。

### 2. 研究成果の自己評価 (その医学研究としての評価)

Sept2Tg マウス系統が樹立できなかったため、最初の仮説の検証ができていないのは残念であるが、試行錯誤を経て神経変性疾患における類縁蛋白 Sept4 の解析に研究対象を移した。最近ようやく実験系が確立し、今後 2 年以内にシヌクレイン病における Sept4 の意義が個体レベルで解明できるはずである。一連の研究を全体的にみれば神経変性疾患に関する医学研究としての評価は得られるであろう。

### 3. 研究成果の自己評価 (行政的観点に立った場合)

臨床検体で発見した事実に基づいて仮説を立て、培養細胞系と動物モデルで検証を進めている本研究は神経変性疾患の分子機構を探索する純粋な基礎研究である。したがって、現時点では国民医療に貢献するという行政的観点からの評価は低いであろうが、セプチン蛋白質が神経変性疾患の分子標的として確立すれば、臨床応用を視野に入れた形に発展する可能性はある。また、上記のマウス系統のいずれかがパーキンソン病モデルマウスとして新薬の治療効果の判定に用いられることなどが考えられる。

### 4. この研究が具体的にどのような点で医学・医療に貢献したか

セプチン蛋白質がヒトの神経変性疾患に関与する事実を我々が報告した後で、米国のグループが parkin の基質の 1 つとしてセプチン Sept5 を発見し、パーキンソン病への関与を培養細胞レベルおよびラットモデルで報告した (PNAS, 2000 および 2003)。これらの論文でも我々の発見を引用し、重視している。パーキンソン病の分子機構の解析が熾烈な国際競争となっている中で、研究者コミュニティーの一員として有益な情報を発信しているという点で医学に貢献している。

研究者氏名：田中恵子

研究課題名：精神・神経・筋疾患に対する画期的な治療法に関する研究

継続年数：1 年

### 1. 研究成果の概要

傍腫瘍性神経症候群では癌と神経症候および抗体の種類との間に一定の関連があり、神経症候と抗体出現が癌の発見に先立つことが多いことから、抗体は癌早期発見のマーカーとなる一方、本症の診断にも強力な根拠を与える。本症に特異的な抗体を検出することで腫瘍および神経傷害の早期治療を行うため、これまで作成が完了していた Yo 抗原・Hu 抗原に対する抗体を有する抗 Yo 抗体陽性亜急性小脳変性症、抗 Hu 抗体陽性感覚性ニューロパチー/辺縁系脳炎に加えて、同様の小脳失調を生じる一群の抗原となる Ri、Ma、CRMP-5 のリコンビナント蛋白を作製して診断範囲を広げることができた。

一方、本症の神経傷害は進行性・難治性であり、腫瘍の治療と並行して神経傷害に対する治療が必要である。本症の神経傷害は我々のこれまでの研究により細胞傷害性 T 細胞 (CTL) が関与する機序が考えられる。抗原特異的 CTL が病因として証明されれば、T 細胞受容体の抗体によるブロックや補助刺激分子のブロックなど病態特異的な治療が可能になる。また、標的として認識される抗原ペプチドを明らかにすることは、ペプチドワクチン療法への道を開くものである。本研究では本症患者の HLA を解析し、HLA に結合しうる候補ペプチドを reverse immunogenetics 法によりスクリーニングし、候補ペプチドで患者リンパ球を刺激して自己細胞への傷害活性を調べることにより、候補ペプチドの免疫原性を解析した。その結果、HLA A\*2402 に提示されうるペプチドが B27 supertype にも共通に存在して標的となること、これまで共通の HLA がないとされていた Hu 抗体陽性例でも B7 supertype のなかで共有するペプチドに反応する CTL 活性を見出した。今後これらのペプチドの神経傷害への関与について動物モデルを用いての解析を行い、ペプチドワクチン療法開発に向け、治療に用いるアナログペプチドの同定、神経組織への効率よい到達法の開発など、基礎的研究を行う。

### 2. 研究成果の自己評価 (その医学研究としての評価)

傍腫瘍性神経症候群は、1) 高度の神経障害が急性・亜急性に進行して寝たきりになる頻度が高い疾患であること、2) 悪性腫瘍の発見に先立って神経症状が出現する 경우가多く、本症の診断が悪性腫瘍の早期発見に大きく貢献すること、3) しかしながら神経症状のみから本症の診断に至ることはきわめて困難であり、申請者が作成している融合蛋白を用いた特異的抗体検出が診断確定に大きく貢献すること、4) 本症の病因は不明であるが、神経傷害の機序を明らかにできれば重篤な神経障害に対して早期に治療導入ができる可能性があること、などが本研究の背景である。

特異的抗体診断が極めて重要であることから、多数の抗体が診断できるシステムを作成したことで、全国諸施設からの依頼を受けてこれまで約 3000 症例の抗体解析を無償で施行してきたことは、神経系の臨床の場に大きな福音をもたらしたと考える。

また、本症の病因が癌と神経組織に共通に存在するペプチドを抗原とした CTL によることを reverse immunogenetics の手法を用いて世界に先駆けて発表したことで、多数の免疫性神経疾患の病因に CTL の関与を考えるきっかけを作ったと考えている。CTL による疾患の再現には至っていないため、現時点では治療への貢献は不十分であるが、現在もモデル再現に向けての工夫を重ねた研究を継続している。

### 3. 研究成果の自己評価 (行政的観点に立った場合)

傍腫瘍性神経症候群の診断は難しいことから、神経障害の原因のみならず、背景に潜む悪性腫瘍を早期に特異的に診断できるシステムを構築した。これにより全国諸施設から本症診断のための抗体解析依頼を